



# UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN  
SECRETARÍA DE SALUD  
INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRÍA

## RELACIÓN ENTRE TALLA, VELOCIDAD DE CRECIMIENTO Y NIVELES DE IGF-I DE IGFBP3 EN PACIENTES CON DIABETES MELLITUS TIPO 1

### TESIS

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE:

**SUBESPECIALISTA EN ENDOCRINOLOGÍA**

**PEDIÁTRICA**

PRESENTA:

**DRA. MARISOL MARTÍNEZ CRUZ**

TUTOR:

**DRA. NELLY ALTAMIRANO BUSTAMANTE**

CO-TUTORES

**DRA. MYRIAM MARLENNE ALTAMIRANO BUSTAAMANTE**

**DR. IGNACIO MORA MAGAÑA**



MÉXICO, D.F.

2009



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.



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.

## INDICE

<b>RESUMEN</b> .....	<b>2</b>
<b>ANTECEDENTES</b> .....	<b>3</b>
<b>PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA</b> .....	<b>9</b>
<b>JUSTIFICACIÓN</b> .....	<b>9</b>
<b>OBJETIVOS</b> .....	<b>10</b>
GENERAL .....	10
PARTICULARES.....	10
<b>HIPÓTESIS</b> .....	<b>10</b>
<b>DISEÑO DEL ESTUDIO</b> .....	<b>10</b>
<b>CRITERIOS DE SELECCIÓN</b> .....	<b>11</b>
<b>MATERIAL Y MÉTODOS</b> .....	<b>12</b>
<b>TAMAÑO DE LA MUESTRA</b> .....	<b>13</b>
<b>DEFINICIONES OPERACIONALES</b> .....	<b>14</b>
<b>ANÁLISIS ESTADÍSTICO</b> .....	<b>19</b>
<b>ASPECTOS ÉTICOS</b> .....	<b>20</b>
<b>RESULTADOS</b> .....	<b>21</b>
<b>DISCUSIÓN</b> .....	<b>23</b>
<b>CONCLUSIONES</b> .....	<b>25</b>
<b>ANEXOS</b> .....	<b>26</b>
CUADROS .....	26
GRÁFICAS .....	36
HOJA DE RECOLECCIÓN DE DATOS .....	55
CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO .....	56
CARTA DE ASENTIMIENTO .....	57
<b>BIBLIOGRAFÍA</b> .....	<b>58</b>

## **RESUMEN**

### **INTRODUCCIÓN**

El crecimiento está significativamente alterado en niños y adolescentes con diabetes mellitus tipo 1, causado por hipersecreción de la hormona de crecimiento y concentraciones circulantes bajas de IGF-I e IGFBP-3, secundarios a niveles bajos de insulina a nivel portal.

### **OBJETIVO**

Determinar la relación entre los niveles de IGF-I con la velocidad de crecimiento en pacientes con DM1.

### **TIPO DE ESTUDIO**

Observacional, descriptivo, ambispectivo

### **MÉTODOS**

Se incluyó una muestra a conveniencia de 50 pacientes con diagnóstico de DM1 de entre 2 años y 17 años 11 meses, que acuden al servicio de Endocrinología del INP. El estudio se dividió en fase retrospectiva y de seguimiento.

En la fase retrospectiva, se recolectaron los siguientes datos:

Parámetros auxiológicos: Peso, talla, índice de masa corporal, percentila de índice de masa corporal, puntuación zeta de talla, percentila de velocidad de crecimiento anual desde el diagnóstico de la DM1 hasta el momento del estudio, talla blanco Familiar y estadio puberal.

Parámetros metabólicos: Se consignó glucosa, colesterol, LDL, VLDL, triglicéridos, microalbuminuria, HbA1c, desde el momento del diagnóstico de la DM1 y los promedios anuales hasta el momento del estudio.

Parámetros relacionados con la enfermedad: Edad al diagnóstico, tiempo de evolución de la DM1, otras patologías autoinmunes.

Se obtuvo muestra sanguínea para determinar IGF-I e IGFBP-3.

### **ANÁLISIS**

Se realizó análisis univariado de cada una de las variables así como su determinación de normalidad y sesgo. El análisis bivariado se realizó con  $\chi^2$  para las variables cualitativas, en caso de ser necesario se utilizó prueba exacta de Fisher y para las variables cuantitativas se utilizaron t-student o anova.

### **RESULTADOS**

Presentamos 49 pacientes con diagnóstico de DM 1; Al momento del diagnóstico de la DM1 todos los pacientes eran más altos comparados con la talla a cuatro años de evolución, con una puntuación zeta de talla de [0.14 (- 1.26 a 2.8 D.E.) vs -0.42 (-1.78 a 1.94 D.E)  $p= 0.01$ ]. Los pacientes con HbA1c menor de 8% fueron más altos con una puntuación zeta de talla de [0.05 (-2.44 a 1.66 D.E.) vs -0.72 (-2.6 a 1.94 D.E) con un valor de  $p= 0.034$ ]. Las concentraciones séricas de IGF-I e IGFBP-3 ascienden conforme avanza la edad y la maduración sexual, con valor de  $p$  de 0.00 y 0.042.

### **CONCLUSIONES**

Los resultados de nuestro estudio sugieren que los pacientes con diabetes tipo 1 pierden talla conforme avanza la evolución de la enfermedad, asociado a una baja velocidad de crecimiento y a un mal control metabólico.

## **ANTECEDENTES**

El crecimiento está significativamente alterado en niños y adolescentes con diabetes mellitus tipo 1 (DM1). Los pacientes con DM1 al inicio tienen talla normal, con desaceleración progresiva del crecimiento lineal a partir del primer año de evolución, asociado con un menor pico puberal, por lo que la talla final, ya alcanzada en el 15% de los pacientes es menor que la esperada para la talla blanco familiar, sin una clara correlación con el control metabólico.<sup>i</sup>

## **CRECIMIENTO:**

Para que el crecimiento y desarrollo se lleven a cabo de forma adecuada, deben interactuar diversos factores que los condicionen y regulen, estos factores son:

- 1.- Factores genéticos: Determinan el potencial máximo de crecimiento.
- 2.- Factores permisivos: Facilitan que los factores genéticos puedan traducirse en crecimiento normal e incluyen elementos nutricionales, metabólicos, ambientales, económicos, sociales, higiénicos y afectivos.
- 3.- Factores reguladores: Coordinan a los factores genéticos y permisivos e incluyen a las hormonas y factores proteínicos específicos.
- 4.- Factores realizadores: Son los órganos efectores, que en relación a la talla se refieren a la estructura del cartílago de crecimiento y a su respuesta al estímulo de los factores reguladores.<sup>ii</sup>

Para valorar la manifestación adecuada del crecimiento se utilizan los patrones de referencia, que pueden expresarse numérica y gráficamente y que proporcionan, el valor medio y  $\pm 1$ , 2 y 3 desviaciones típicas o el porcentaje de individuos que se encuentran por debajo de un punto de corte (3, 10, 25, 50, 75, 90 y 97) respectivamente.

Su uso se basa en que los límites recomendados para definir la normalidad son las centilas 3 y 97 para algunos autores o la 5 y la 95 para otros o un valor inferior a + 2 o superior a – 2 al utilizar la desviación estándar normalizada. <sup>iii</sup>

Al analizar la progresión de la estatura o del peso, se hace evidente que no es un fenómeno continuo ni regular, ya que la estatura se modifica por la alternancia de etapas de aumento rápido con otras de desaceleración y será la suma de ambos procesos lo que determine la cantidad de centímetros crecidos por año y son los dos primeros años de vida y la pubertad períodos de crecimiento crítico, ya que en ambos se registra la mayor velocidad de crecimiento. <sup>iv</sup>

## **SISTEMA DE LA HORMONA DE CRECIMIENTO**

La hormona de crecimiento tiene una secreción pulsátil que se expresa a partir de los 18 a 24 meses de vida, cuyas concentraciones son dependientes de la edad, y se caracteriza por una baja secreción en el período prepuberal, un pico en la pubertad y una disminución en la etapa adulta. <sup>v</sup>

La mayoría de los efectos promotores de la hormona de crecimiento, se realizan a través de las acciones de péptidos, sintetizados en el hígado, llamados factores de crecimiento tipo insulina I y II (IGF-I e IGF-II). Estos factores de crecimiento circulan unidos a proteínas transportadoras (IGFBP), de las cuales depende la biodisponibilidad de dichos factores. La principal proteína transportadora en la vida post natal es la tipo 3 y es dependiente de la hormona de crecimiento. <sup>vi, vii</sup> .La IGFBP-3 prolonga la vida media de los IGF y los transporta a los tejidos blanco, por lo tanto tiene una función importante en la regulación del crecimiento. <sup>viii</sup>

Los IGF son polipéptidos mitogénicos que estimulan la proliferación y diferenciación celular, tienen una homología estructural del 50% con la proinsulina. Actúan estimulando la proliferación, diferenciación de los precondrocitos y diversas funciones específicas durante la fase S o de síntesis de material

genético. Si la célula se encuentra metabólicamente activa, producen efectos metabólicos similares a los de la insulina.

Existe una interrelación entre hormona de crecimiento, IGF-1 e insulina, de forma compleja y bidireccional. Son necesarias concentraciones normales de insulina en el sistema portal para que puedan existir valores normales de IGF y de IGFBP, ya que la insulina modula la expresión del receptor hepático de GH y los eventos post receptor. <sup>ix, x, xi</sup>

Igualmente existe un mecanismo contrarregulador de la bioactividad de IGF-1, mediado por IGFBP-1, existiendo una relación inversamente proporcional entre la concentración sérica de insulina e IGFBP-1, es decir, la insulina afecta negativamente la síntesis de esta proteína transportadora, al modular su expresión genética y secreción. La IGFBP-1 favorece el transporte de IGF-1 por IGFBP-3 y evita así que se inhiban las acciones anabólicas y mitogénicas inducidas por IGF-1. <sup>xii, xiii, xiv</sup>

La concentración sérica de IGF-I y de IGFBP-3 incrementan conforme avanza la edad <sup>xv, xvi, xvii, xviii</sup> y es mayor en la etapa puberal que en la infancia, lo cual es secundario a un aumento en la secreción de hormona de crecimiento mediada por esteroides sexuales. <sup>xix, xx, xxi</sup>



## CRECIMIENTO EN NIÑOS CON DIABETES MELLITUS

En relación con la alteración del crecimiento en los niños con DM1 deben considerarse los siguientes factores:

- Dependientes del paciente: Sexo, edad al inicio de la enfermedad, tiempo de evolución y descontrol metabólico crónico moderado a severo,
- Dependientes de la DM1: Etapa al diagnóstico y grado de la aparición de complicaciones secundarias como retinopatía diabética, insuficiencia renal, tiroiditis etc.
- Dependientes del tratamiento: Modalidad combinada de tratamiento, dosis y tipo de insulina empleada, dieta y ejercicio.
- Dependientes de otras patologías autoinmunes asociadas: Tiroiditis autoinmune y enfermedad celíaca.

Los niños con DM1 presentan alteraciones en su crecimiento con talla baja final en la vida adulta principalmente por tres factores, el descontrol metabólico crónico moderado o severo, la tiroiditis autoinmune y las complicaciones renales<sup>xxii</sup>, así mismo contribuyen la severidad de la enfermedad, y el estado nutricional del paciente.<sup>xxiii</sup>

Estudios multicéntricos reportan una talla baja final promedio en pacientes con DM1 con respecto a la población general. Los niños con DM1 son generalmente más altos en el momento de debutar con la enfermedad<sup>23</sup>, pero posteriormente sufren una desaceleración del crecimiento lineal.<sup>xxiv</sup> Las variaciones en la talla dependen de la edad de inicio de la enfermedad, especialmente si es cerca del pico puberal.<sup>xxv</sup>

El papel del descontrol metabólico crónico moderado o severo en la desaceleración del crecimiento lineal en los pacientes con DM1 no se ha esclarecido completamente, concluyendo que los cambios metabólicos que preceden al inicio de la diabetes, como el estado de hiperglicemia e hiperinsulinemia del paciente, favorecen la desaceleración del crecimiento.<sup>25, xxvi,</sup>

xxvii

## SISTEMA DE LA HORMONA DE CRECIMIENTO EN DM1

Existe discrepancia entre los estudios sobre factores de crecimiento en pacientes con diabetes tipo 1, lo cual se debe a la diferencia entre las edades de las poblaciones de estudio. Algunos autores han reportado disminución de IGF-I e IGFBP-3 en la etapa prepuberal y puberal<sup>xxviii, xxix, xxx</sup>, otros reportan niveles bajos de IGF-1 en etapa prepuberal y puberal y niveles normales de IGFBP-3<sup>xxxi</sup> y otros más niveles bajos de IGF-I sólo en pacientes prepuberales.<sup>xxxii, xxxiii</sup>

La resistencia relativa a la insulina asociada con el incremento en los niveles de hormona de crecimiento y con disminución en la concentración sérica y bioactividad de IGF-I, tienen un impacto negativo sobre el control glucémico que afecta negativamente al crecimiento.

De tal forma que los niveles bajos de insulina a nivel portal, como sucede en la diabetes, causan hipersecreción de la hormona de crecimiento, concentraciones circulantes bajas de IGF-I e IGFBP-3 y altas de IGFBP-1, que son causantes de la falla en el crecimiento.<sup>xxxiv</sup> Al relacionar el IGF-I con la HbA1c se reportan niveles bajos en pacientes con mal control metabólico, sin embargo los niveles de IGFBP-3 son independientes de los niveles de HbA1c.<sup>14, xxxv</sup>

Danne y colaboradores muestran una relación directa entre valores altos de hemoglobina glucosilada y la reducción en puntuación zeta de talla<sup>xxxvi</sup>. Wise y colaboradores establecieron que los pacientes prepuberales o en etapas tempranas de la pubertad fueron los grupos más vulnerables para tener afectación en el crecimiento ocasionado por un mal control metabólico.<sup>xxxvii</sup>

Se ha demostrado que el crecimiento armónico depende de las acciones de hormona de crecimiento, IGF-1 e insulina sobre la masa magra y de insulina sobre el tejido adiposo. El pico de crecimiento puberal igual que en los adolescentes

sanos, representa la fase más crítica del crecimiento longitudinal en los pacientes con diabetes tipo 1. Fisiológicamente en la fase puberal hay una reducción en la sensibilidad a la insulina, la cual es más severa en los pacientes con diabetes tipo 1 e influye negativamente sobre el crecimiento.<sup>xxxviii, xxxix</sup> . La alteración en el crecimiento puberal en los pacientes con diabetes tipo 1, está ocasionada por concentraciones séricas anormales de factores de crecimiento como IGF-I y de sus proteínas transportadoras.<sup>17</sup>

- 
- <sup>i</sup> Hernández Archundia Eva Julieta. Crecimiento longitudinal en niños con diabetes tipo 1. Tesis de Pediatría Médica. UNAM-INP. México 2006.
- <sup>ii</sup> Guell R. Crecimiento y desarrollo: Interrelaciones. En: Calzada-León R (Editor): Variantes normales del crecimiento. Instituto Nacional de Pediatría: México. 1996. p. 17-25.
- <sup>iii</sup> Tanner JM, Whitehouse RH, Takaishi M. Standard from birth to maturity velocity. British children 1965. Part I and II. Archives of Disease in Childhood 1966; 41: 454 y 613.
- <sup>iv</sup> Voss LD, Wilkin TJ, Bailey BJR, Betts PR. The reliability of height velocity in the assessment of growth. Archives of Disease in Childhood 1991; 66: 833-837
- <sup>v</sup> Calzada León Raúl. Identificación y manejo del niño con talla baja. Editores Intersistemas. México, D.F. 2007. página 19.
- <sup>vi</sup> Jones J., Clemmons D. Insulin-like growth factors and their binding proteins: biological actions. Endocrine Reviews. 1995; 16: 3-34.
- <sup>vii</sup> Blum W., Ranke M. Insulin like growth factor binding proteins (IGFBPs) with special referente to IGFBP-3. Acta Paediatrica Scandinavica. 1990; Suppl 367: 55-62.
- <sup>viii</sup> Hwa V., Rosenfeld R. The insulin like growth factor binding protein (IGFBP) superfamily. Endocrine Reviews. 1999; 20: 761-787.
- <sup>ix</sup> Baxter R., Turtle J. Regulation on hepatic growth hormona receptors by insulin. Biochemical and Biophysical Research Communications. 1978; 84: 350-357.
- <sup>x</sup> Daughaday W., Phillips L., Mueller M. The effects of insulin and growth hormone on release of somatomedin by the isolated rat liver. Endocrinology 1976; 98: 1214-1219.
- <sup>xi</sup> Maes M., Underwood L., Ketelslegers J. Low serum somatomedin-C in insulin dependent diabetes: Evidence for a postreceptor mechanism. Endocrinology 1986; 118: 377-382.
- <sup>xii</sup> Cotterill A., Cowell C., Silink M. Insulin and variation in glucose levels modify the secretion rates of growth hormone-independent insulin-like growth hormone-independent insulin like growth factor binding protein-1 in the human hepatoblastoma cell line Hep G2. Journal of Endocrinology 1989; 12: R17-R20.
- <sup>xiii</sup> Holly J. and et al. Circadian variation of GH- independent IGF-I binding protein in diabetes mellitus and its relationship to insulin. A new role for insulin? Clinical Endocrinology 1988; 29: 667-675.
- <sup>xiv</sup> Holly J., Dunger D., Edge J., Smith C., Chard T., Wass J. Insulin- like growth factor binding protein-1 levels in diabetic adolescents and their relationship to metabolic control. Diabetic Medicine 1990; 7: 618-623.
- <sup>xv</sup> Cacciari E., Cicognani A., Pirazzoli P., Tassoni P., Salardi S., Capelli M., Zuchini S., Natali G., Righetti F., Ballardini D. Differences in somatomedin-C between short-normal subjects and those of normal height. Journal of Pediatrics 1985; 106: 891-894.
- <sup>xvi</sup> D' Ercole A., Underwood L., Van Wyk J. Serum somatomedin-C in hypopituitarism and in other disorders of growth. Journal of Pediatrics 1977; 60: 648-657.
- <sup>xvii</sup> Furlanetto R.W., Underwood L.E., Van Wyk J., D' Ercole A. Estimation of somatomedin-C levels in normals and patients with pituitary disease by radioimmunoassay. Journal of Clinical Investigation 1977, 60; 648-657.

- 
- <sup>xviii</sup> Zapf J., Walter H., Froesch E. Radioimmunological determination of insulin-like growth factors I and II in normal subjects and in patients with growth disorders and extrapancreatic tumor hypoglycemia. *Journal of Clinical Investigation* 1981; 68: 1321-1330.
- <sup>xix</sup> Keenan B., Richards G., Ponder S., Dallas J., Nagamani M., Smith E. Androgen-stimulated pubertal growth: The effects of testosterone and dihydrotestosterone on growth hormone and insulin-like growth factor-I in the treatment of short stature and delayed puberty. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 1993; 76: 996-1001.
- <sup>xx</sup> Link K., Blizzard R., Evans W., Kaiser D., Parker M. Rogol A. The effect of androgens on the pulsatile release and the twenty-four hour mean concentration of growth hormone in peripubertal males. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 1986; 62: 159-164.
- <sup>xxi</sup> Smith C., Dunger D., Williams A., Taylor A., Perry L., Gale E., Preece M., Savage M. Relationship between insulin, insulin-like growth factor I, and dehydroepiandrosterone sulfate concentrations during childhood, puberty, and adult life. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 1989; 68: 932-937.
- <sup>xxii</sup> Chiarelli F., Giannini C., Mohn A. Growth, and growth factors in diabetes. *European Journal of Endocrinology* 2004; 151: 109-117.
- <sup>xxiii</sup> Diliberti J., Carver K., Parton E., Totka J., Mick G., McCormick K. Stature at time of diagnosis of type 1 Diabetes Mellitus. *Pediatrics* 2002; 109:479-483.
- <sup>xxiv</sup> Lebl J., Schober E., Zidek T., Baldis S., Rami B., Pruhova S., Kolouskova S., Snajderova M., Frisch H. Growth data in large series of 587 children and adolescents with type 1 diabetes mellitus. *Endocrine Regulation* 2003; 37:153-61
- <sup>xxv</sup> Scheffer P., Links T., Reitsma W., Drayer N. Increased height in diabetes mellitus correspond to the predicted and the adult height. *Acta paediatrica* 1999; 88: 384-388.
- <sup>xxvi</sup> Price D., Burden A. Growth of children before onset of diabetes. *Diabetes Care* 1992; 15: 1393-1395.
- <sup>xxvii</sup> Songer T., LaPorte R., Tajima N., Orchard T., Rabin B., Eberhardt M., Dorman J., Cruickshanks K., Cavender D., Becker D., Drash A. Height at diagnosis of insulin dependent diabetes in patients and their non-diabetic family members. *British Medical Journal* 1996; 292: 1419-1422.
- <sup>xxviii</sup> Cinaz P., Kendirci M., Kurtoglu S., Gokcora N., Buyan N., Yavuz I., Demir A. Serum levels of insulin-like growth factor-I and insulin-like growth factor binding protein-3 in children with insulin dependent diabetes mellitus. *Journal of Pediatric Endocrinology and Metabolism*. 1996; 9: 475-482.
- <sup>xxix</sup> Clayton K., Holly J., Casisson L., Jones J., Cheetham T., Taylor A., Dunger D. Loss of the normal relationships between growth hormone, growth hormone-binding protein and insulin like growth factor I in adolescents with insulin-dependent diabetes mellitus. *Clinical Endocrinology* 1994; 41: 517-524.
- <sup>xxx</sup> Batch J., Baxter R., Werther G. Abnormal regulation of insulin-like growth factor binding proteins in adolescents with insulin-dependent diabetes. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 1991; 73: 964-968.
- <sup>xxxi</sup> Muñoz M., Barrios V., Pozo J., Argente J. Insulin-like growth factor I, its binding proteins 1 and 3, and growth hormone binding protein in children and adolescents with insulin dependent diabetes mellitus: Clinical implications. *Pediatric Research* 1996; 39:992-998.
- <sup>xxxii</sup> Salardi S., Tonioli S., Tassoni P., Tellarini M., Mazzanti L., Cacciari E. Growth and growth factors in diabetes mellitus. *Archives of Disease in Childhood* 1987; 62: 57-62.

---

<sup>xxxiii</sup> Cianfarani S., Bonfanti R., Bitti M., Germani D., Boemi S., Chiumello G., Boscherini B. Growth and insulin-like growth factors (IGFs) in children with insulin-dependent diabetes mellitus at the onset of disease: Evidence for normal growth, age dependency of the IGF system alterations, and presence of a small IGF-binding protein-3 fragment in serum. *Journal Clinical of Endocrinology and Metabolism*. 2000; 85: 4162-4167.

<sup>xxxiv</sup> Dunger D., Cheetham T. Growth hormone-insulin-like growth factor-I axis in insulin-dependent diabetes mellitus. *Hormone Research* 1996; 46: 2-6.

<sup>xxxv</sup> Dills D., Allen C., Palta M., Zaccaro D., Klein R., D'Alessio D. Insulin like growth factor-I is related to glycemic control in children and adolescents with newly diagnosed insulin dependent diabetes. *Journal Clinical Endocrinology and metabolism* 1995; 2139 – 2143.

<sup>xxxvi</sup> Danne T., Kordonouri O., Enders I., Weber B. Factors influencing height and weight development in children with diabetes. Results of the Berlin Retinopathy Study. *Diabetes Care*. 1997; 20: 281-283.

<sup>xxxvii</sup> Wise J., Kolb E., Sauder S. Effect of glycemic control on growth velocity in children with IDDM. *Diabetes Care* 1992; 15: 826-830.

<sup>xxxviii</sup> Amiel S., Sherwin R., Simonson D., Lauritano A., Tamborlane W. Impaired insulin action in puberty. A contribution factor to poor glycemic control in adolescents with diabetes. *New England Journal of Medicine*. 1986; 315: 215-129.

<sup>xxxix</sup> Bloch C., Clemons P, Sperlin M. Puberty decreases insulin sensitivity. *Journal of Pediatrics*. 1987; 110: 481-487.

## **PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA**

### **PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN**

¿Existe relación entre la velocidad de crecimiento y los niveles de IGF-I?

## JUSTIFICACIÓN

Los niños con DM1 presentan alteraciones en su crecimiento con talla baja final en la vida adulta, principalmente por el descontrol metabólico crónico que causa hipersecreción de la hormona de crecimiento, concentraciones circulantes bajas de IGF-I e IGFBP-3 y altas de IGFBP-1 <sup>17</sup>.

En un estudio previo realizado en nuestro Instituto, en 264 pacientes con diagnóstico de DM1: 116 (43.9%) masculinos y 148 (56 %) femeninos, con una edad promedio al diagnóstico de 8.5 años  $\pm$  4.0 años, y un tiempo de evolución de seis años, encontramos que el crecimiento estuvo significativamente alterado: Al inicio tuvieron talla normal, con desaceleración progresiva del crecimiento lineal a partir del primer año de evolución, asociado con un menor pico puberal; por lo que la talla final, ya alcanzada en el 15% de los pacientes fue menor que la esperada para la talla blanco familiar. <sup>1</sup>

Actualmente no se tiene el registro, en el expediente, de la talla epigenética de cada uno de los pacientes con DM1, de tal forma que no es posible generar su talla blanco, por lo que conocer la relación entre velocidad de crecimiento, con los factores de crecimiento y su talla final son datos necesarios que impactarán en el modelo de atención del niño con DM1,

Es por ello, que decidimos realizar este trabajo longitudinal en pacientes con DM1 hasta alcanzar talla final, con control metabólico variable, para corroborar alteraciones en el sistema de hormona de crecimiento, a través de las concentraciones de IGF-I e IGFBP-3.



## **OBJETIVOS**

### **GENERAL**

Determinar la relación entre los niveles de IGF-I con la velocidad de crecimiento en pacientes con DM1.

### **PARTICULARES**

Determinar la concentración sérica de IGF-I y de IGFBP-3 en pacientes con DM1

Relacionar las concentraciones séricas de IGF-I y de IGF-BP3 con la puntuación zeta de talla en los pacientes con DM1.

Relacionar las concentraciones séricas de IGF-1 y de IGFBP-3 con el control metabólico medido por HbA1c en los pacientes con DM1.

## **HIPÓTESIS**

Las concentraciones séricas de IGF1 menores de 1.5 desviaciones estándar están asociadas con una velocidad de crecimiento menor de la centila 25 en el 40% de los niños con DM1.

## **DISEÑO DEL ESTUDIO**

Observacional, descriptivo, longitudinal, Cohorte Ambispectiva

## **POBLACIÓN**

### **Población objetivo:**

Niños y niñas de 2 a 17 años 11 meses, con diagnóstico de DM1.

### **Población elegible:**

Que asistan al INP al servicio de Endocrinología en el período de enero de 1998 a diciembre 2010.

## **CRITERIOS DE SELECCIÓN**

### **Criterios de inclusión**

Pacientes con diagnóstico de DM 1:

Mayores de 2 años de edad,

Que acudan a la Clínica de Diabetes del Servicio de Endocrinología del Instituto Nacional de Pediatría.

Con por lo menos un año de seguimiento posterior al diagnóstico.

Sin complicación crónica renal (microalbuminuria negativa).

Eutiroides (con o sin tratamiento con levotiroxina)

Que acepten participar en el estudio.

### **Criterios de exclusión**

Expedientes con menos del 80% de la información solicitada para este estudio

Pacientes que abandonaron el seguimiento posterior al diagnóstico de la diabetes.

Pacientes con otras enfermedades como:

Cromosomopatía o genopatía.

Enfermedad celíaca manifiesta

Anemia.

Infección de vías urinarias

Cardiopatía.

Neumopatía crónica.

Diarrea crónica.

Mala absorción intestinal.

Acidosis tubular renal

## **MATERIAL Y MÉTODOS**

Se seleccionaron los pacientes con diagnóstico de DM1 con seis meses o más tiempo de tratamiento en el servicio de Endocrinología del Instituto Nacional de Pediatría.

En la fase retrospectiva y la inicial de la fase prospectiva participó la Dra. Marisol Martínez Cruz, residente de 5º año de la subespecialidad de Endocrinología Pediátrica.

En el resto del proyecto, se incluirá a otro residente.

### **FASE I: ESTUDIO INICIAL**

Se recolectaron los siguientes datos (consignados en la hoja de recolección):

**Parámetros auxológicos:** Peso, talla, índice de masa corporal, percentila de índice de masa corporal, puntuación zeta de talla, percentila de velocidad de crecimiento anual desde el diagnóstico de la DM1 hasta el momento del estudio.

**Talla blanco Familiar:** Se midieron a los papás para calcular la talla blanco familiar. Se calculó utilizando la fórmula de Tanner.

**Estadio puberal:** Tanner mamario y púbico en niñas y Tanner genital y púbico en varones, al diagnóstico de la DM1 y al momento del estudio.

**Parámetros metabólicos:** Se consignó glucosa, colesterol, LDL, VLDL, triglicéridos, microalbuminuria, HbA1c, desde el momento del diagnóstico de la DM1 y los promedios anuales hasta el momento del estudio.

**Parámetros relacionados con la enfermedad:** Edad al diagnóstico, tiempo de evolución de la DM1.

**Concentraciones séricas de IGF-I e IGFBP-3:** Se tomó muestra sanguínea en ayuno de 10 horas de los pacientes entre las 8:00 y 9:00 a.m., se separaron en tres alícuotas que se congelaron hasta su procesamiento para determinar IGF-I e IGFBP-3 a través de quimioluminiscencia utilizando IMMULITE 1000 ®.

La sensibilidad analítica y la variación intra e Inter.-ensayo fueron las siguientes:

- **IGF-I:**
  - **Sensibilidad analítica:** 20 ng/ml.
  - **Variación intra e Inter.-ensayo:** 3.1% y 6.1%.
- **IGFBP-3:**
  - **Sensibilidad analítica:**
  - **Variación intra e inter-ensayo:** 3.6% y 9.1%.

## **FASE II. SEGUIMIENTO**

Se continuará determinación de parámetros auxológicos así como niveles de IGF-I e IGFBP-3 de forma anual, hasta que los pacientes alcancen talla final (crecimiento menor de 1cm/año).

## **TAMAÑO DE LA MUESTRA**

Fue una muestra a conveniencia, donde pretendíamos como línea de investigación prioritaria, incluir a toda la población de pacientes con DM1 de la Clínica de Diabetes del INP y para efectos de la tesis, realizamos el primer corte transversal con los primeros 50 pacientes, y consideramos que en un año completaremos la inclusión de los pacientes que serán seguidos anualmente hasta completar talla final.

$$n = ((Z_{\alpha} * (2\theta^2)) / \delta^2)$$

$$\theta = 1.23$$

$\delta = 0.33$  (Es la diferencia entre los valores de niños con DM-1 y Controles)

$$Z_{\alpha.05} = 1.96$$

$$n = 54.45 \approx 55$$

## DEFINICIONES OPERACIONALES

**Edad al diagnóstico:** Período transcurrido desde el nacimiento hasta el momento del diagnóstico de la DM 1.

Escala de medición: Variable cuantitativa, continua.

Categoría: Meses.

**Edad actual:** Período transcurrido desde el nacimiento hasta el momento del estudio.

Escala de medición: Variable cuantitativa, continua.

Categoría: Meses.

**Sexo:** Determinado por el fenotipo de los pacientes.

Escala de medición: Variable cualitativa, nominal, dicotómica.

Categoría:

1. Femenino
2. Masculino

**Tiempo de evolución de la diabetes:** Período transcurrido desde el momento del diagnóstico hasta la realización del estudio.

Escala de medición: Variable cuantitativa, continua.

Categoría: Meses

**Peso:** Representa la masa total del cuerpo.

Escala de medición: Variable cuantitativa, continua.

Categoría: Kilogramos.

**Talla:** Distancia del vértex al suelo.

Escala de medición: Variable cuantitativa, continua.

Categoría: Centímetros

**Estadio de Tanner:** Estadio de maduración sexual de acuerdo a escala de Tanner.

Escala de Medición: Variable cualitativa, ordinal.

Categorías:

ESTADIO	HOMBRES		MUJERES	
	GENITAL	PÚBLICO	GENITAL	PÚBLICO
<b>I</b>	Volumen testicular menor de 4 c.c.	Ausencia de vello.	Senos preadolescentes. Sólo se observa elevación de papilas y no existe tejido glandular.	Ausencia de vello.
<b>II</b>	Inicia engrosamiento y pigmentación del escroto. Crecimiento longitudinal del pene. Volumen testicular de 4 a 6 c.c.	Crecimiento disperso del vello a nivel de la base del pene y en el escroto, el cual es fino, poco pigmentado y rizado.	Ligera elevación del contorno de la papila. La areola aumenta discretamente en diámetro.	Crecimiento disperso del vello largo y fino en la parte interna de los labios mayores.
<b>III</b>	Aumenta la pigmentación y rugosidad del escroto. Crecimiento del diámetro del pene. Volumen testicular de 6 a 12 c.c.	Aumenta pigmentación densidad y rizamiento del vello. Se extiende por la parte central de la región púbica y hacia la sínfisis del pubis.	Diferenciación del pezón, adquiere una coloración más oscura que la de piel circundante y de la areola, y se acelera la velocidad de crecimiento de la glándula.	Vello más pigmentado, más denso y rizado, que se extiende hacia la sínfisis del pubis, por la región central del abdomen.
<b>IV</b>	Aumenta la pigmentación del escroto. Crecimiento en diámetro y longitud del pene. Diferenciación del glande. Espermarquia. Volumen testicular entre 12 y 16 c.c.	El vello es de tipo adulto y alcanza la sínfisis del pubis. Se localiza sólo en la región central del abdomen.	Gran hiperplasia e hipertrofia de la areola, la cual se pigmenta rápidamente su diámetro y aparecen los corpúsculos de Morgagni.	El vello se localiza en la sínfisis del pubis, pero se localiza sólo en la región central del abdomen.
<b>V</b>	Disminuye hipertrofia del glande. Testículos mayores a 16 c.c. Dimensión y proporción madura del pene.	Calidad y cantidad del vello púbico alcanzan su maduración completa. Se extiende hacia las regiones superior e interna de los muslos y la región anal.	Proporciones finales del pezón y de la areola.	Calidad y cantidad del vello púbico alcanzan su maduración completa. Se extiende hacia las regiones superior e interna de los muslos y hacia la región anal.

**Glucosa:** Monosacárido utilizado por los tejidos como principal fuente de energía.

Escala de medición: Variable cuantitativa, continua.

Categoría: miligramos por decilitro (mg/dl).

**Colesterol:** Lípido esteroide localizado en los tejidos corporales y en el plasma, que forma complejos macromoleculares conocidos como lipoproteínas y las principales son LDL y HDL.

Escala de medición: Variable cuantitativa, continua.

Categoría: Miligramos por decilitro (mg/dl).

**Triglicéridos:** Son otro tipo de lípidos que forman parte de los ácidos grasos de origen animal y se utilizan como fuente de energía.

Escala de medición: Variable cuantitativa, continua.

Categoría: Miligramos por decilitro (mg/dl).

**Microalbuminuria:** Presencia de albumina mayor de 20 µg por minuto o de 30 a 299 miligramos por decilitro en orina de 24 horas.

Escala de medición: Variable cuantitativa, continua.

Categoría: Miligramos por decilitro (mg/dl).

**T4 libre:** Concentraciones séricas de tetrayodotironina no unida a proteínas.

Escala de medición: Variable cuantitativa, continua.

Categoría: Nanogramos por decilitro (ng/dl).

**TSH:** Hormona estimulante de tiroides.

Escala de medición: Variable cuantitativa, continua.

Categoría: Microunidades internacionales por mililitro (µUI/ml).

**Hemoglobina glucosilada:** Serie de componentes menores estables de la hemoglobina unidos de manera no enzimática a la glucosa. Constituye del 3 al 6% de la hemoglobina total.

Escala de medición: Variable cuantitativa, continua.

Categoría: Porcentaje (%).

**IGF-I:** Factor de crecimiento similar a la insulina tipo I.

Escala de medición: Variable cuantitativa, continua.

Categoría: Nanogramos por mililitro (ng/ml).

**IGFBP-3:** Proteína transportadora de factores de crecimiento tipo 3.

Escala de medición: Variable cuantitativa, continua.

Categoría: Microgramos/mililitro ( $\mu$ /ml)

**Puntuación zeta de talla:** Se obtiene al restar la talla del paciente menos la talla esperada para edad y sexo en la centila 50 y el resultado se divide entre el valor de una desviación estándar. Obtenida de acuerdo con parámetros internacionales de los Instituto Nacionales de Salud de los Estados Unidos de América.<sup>23</sup>

Escala de medición: Variable cuantitativa, continua.

Categoría: Desviación estándar (d. e.).

**Velocidad de crecimiento:** Cantidad de centímetros que se ha crecido en un tiempo determinado.

Escala de medición: Variable cuantitativa, continua.

Categoría: Centímetros (cm).

**Centila de velocidad de crecimiento:** Ubicación del valor absolutos de la velocidad de crecimiento anual, en relación a la edad cronológica en líneas de referencia que van desde la centila 5 hasta la 95, con base en referencias de Tanner.<sup>ii</sup>

Escala de medición: Variable cuantitativa, continua.

Categoría: Número entero entre 5 y 95.

**Índice de masa corporal:** Masa en función de la estatura, obtenido dividiendo el peso entre el cuadrado de la talla

Escala de medición: Variable cuantitativa, continua..

Categoría: Números.

**Centila de índice de masa corporal:** Ubicación del valor absoluto del índice de masa corporal, en relación a la edad, en líneas de referencia que van desde la centila 5 hasta la 95, en base a referencias de los Institutos Nacionales de Salud de los Estados Unidos de América.<sup>23</sup>

Escala de medición: Variable cuantitativa, continua.

Categoría: Número entero entre 5 y 95.



**Control metabólico:** El grado de control metabólico se basa en la determinación de la HbA1c de acuerdo con los criterios de la Asociación Americana de Diabetes.

Escala de medición: Variable cualitativa.

Categoría de la medición: Buen control metabólico: valores menores de 7% de HbA1c.

Control regular: valores de 7 a 10 % de HbA1c.

Mal control: valores entre 10% -13% de HbA1c.

Pésimo control HbA1c > 13%.<sup>iii</sup>

**Nefropatía diabética:** Proteinuria persistente superior a los 500 mg en 24 horas.

Escala de medición: Variable cualitativa, dicotómica.

Categoría: Ausente o presente.

**Estado clínico eutiroideo:** Estado espontáneo o con tratamiento con levotiroxina caracterizado por ausencia de bocio y funcionalmente concentraciones séricas de T4L mayores de 0.8 y hasta 1.9 ng/dL y de TSH de 0.4 a 4 µU/ml.

Escala de medición: Variable cualitativa, dicotómica.

Categoría: Si o no.

**Edad ósea:** Determinación de maduración ósea a través del análisis de los núcleos de crecimiento existentes en la mano no dominante, por el método de Greulich y Pyle.<sup>iv</sup> Escala de medición: Cuantitativa continua.

Categoría: Años.

## ANÁLISIS ESTADÍSTICO

De acuerdo con la distribución de los datos realizamos análisis univariado de cada una de las variables así como su determinación de normalidad y sesgo. Si no tuvieron distribución normal se transformaron a su logaritmo neperiano. El análisis bivariado se realizó con  $\chi^2$  para las variables cualitativas, en caso necesario se utilizó prueba exacta de Fisher y para las variables cuantitativas se utilizó t-student o anova. Realizamos análisis multivariado (edad al diagnóstico de la DM1, edad actual, tiempo de evolución de la DM1, control metabólico, estadio puberal) para identificar el factor(s) de más peso. Se obtuvieron los intervalos de confianza al 95%. En la fase de seguimiento se analizó con análisis de supervivencia de Kaplan-Meier.

Consideramos estadísticamente significativo un valor de p menor de 0.05. Utilizamos el programa de análisis estadístico SPSS 13.

Para la fase prospectiva, las curvas de crecimiento por sexo se ajustarán utilizando la siguiente metodología:

1. Se estimará la esperanza condicional de la talla para cada edad utilizando una curva polinomial de regresión.
2. En cada edad se estimará la función de distribución de probabilidad de los residuos utilizando un estimador no paramétrico basado en Kérneles Gaussianos de suavizamiento.
3. A partir del estimador de la distribución de probabilidad se estimarán centilas correspondientes al 5, 10, 25, 50, 75, 90 y 95 % de la distribución.
4. Las centilas correspondientes a las características serán el resultado de la suma de aquéllas definidas en el punto anterior y la curva polinomial ajustada.

## **ASPECTOS ÉTICOS**

Se trata de un estudio observacional que implica valoración integral del crecimiento del paciente con DM 1.

La realización de este estudio no implica ningún efecto adverso al paciente, excepto el dolor de la punción. No ocasionó costo directo al paciente y le permitió conocer su patrón de crecimiento. Es por ello que la elaboración de este estudio desde las tres perspectivas éticas fue indispensable realizarse. Desde el punto de vista utilitario al detectar alteraciones en forma temprana pudo establecerse el tratamiento oportuno, desde el punto de vista deontológico es nuestro deber ofrecer atención de alta eficiencia y desde el punto de vista aretológico vigilamos uno de los bienes fundamentales de la persona que es salud y el crecimiento es uno de los parámetros fundamentales para valorarla.

De acuerdo con la declaración de Helsinki se solicitó la autorización por escrito del paciente y de su tutor. En caso de que algún paciente presentará alteraciones, se les informó a los padres y se procedió a realizar el tratamiento oportuno en cada caso.

## RESULTADOS

Presentamos 49 pacientes con diagnóstico de DM 1, 26 (53%) mujeres y 23 (47%) hombres, con edad promedio al diagnóstico de la DM1 de  $106 \pm 45.5$  meses; 37 pacientes estuvieron en estadio prepuberal, en pubertad temprana 6 y en pubertad tardía 6; con buen control metabólico, con HbA1c promedio de  $7.45 \pm 2.38$  %.

Al momento del diagnóstico de DM1 se confirmó tiroiditis autoinmune por la presencia de anticuerpos antiperoxidasa o antitiroglobulina positivos y/o biopsia por aspiración con aguja fina en 16 pacientes, con predominio en el sexo femenino en 10 casos e iniciaron tratamiento con levotiroxina 2-3  $\mu\text{g}/\text{Kg}/\text{día}$ . Los datos se muestran en los Cuadros 1 y 2.

A los  $59 \pm 35.2$  meses de evolución de la DM1 se les determinaron concentraciones séricas de IGF-1 e IGFBP-3, se evaluaron nuevamente las características clínicas y auxológicas y se calculó la velocidad de crecimiento mostrado en cuadros 4 y 5. Todos los pacientes estuvieron eutiroideos en el momento del estudio (T4 libre promedio  $1.56 \pm 0.54$  ng/dl), 13 pacientes tenían anticuerpos antigliadina positivos pero sin evidencia clínica de enfermedad celíaca (Ig A  $21.59$  U/ml  $\pm 38.11$ , Ig G  $20$  U/ml  $\pm 18.67$ ).

Al momento del estudio 41 pacientes estaban tratados con análogos de insulina (insulina glargina, lispro y aspártica) y el resto con insulina NPH además de un análogo de acción ultrarápida; con dosis total promedio de  $0.85 \pm 0.36$  UI kg día y tuvieron un buen control metabólico con HbA1c promedio de  $7.69 \pm 2.76$ .

Según el estadio puberal al momento del estudio nuestra población se distribuyó de acuerdo al estadio de Tanner en etapa prepuberal 15 pacientes, en pubertad temprana 19 y en pubertad tardía 15, como se muestra en el Cuadro 6.

Comportamiento de la puntuación zeta de talla:

Al momento del diagnóstico de la DM1 todos los pacientes eran más altos comparados con la talla a cuatro años de evolución, con una puntuación zeta de talla de  $[0.14 (-1.26 \text{ a } 2.8 \text{ D.E.}) \text{ vs } -0.42 (-1.78 \text{ a } 1.94 \text{ D.E.}) p= 0.01]$ , con diferencia más significativa en los niños ( $p = .004$ ); pero manteniéndose dentro de su talla epigenética  $[-0.65 (-2.24 \text{ a } 0.71) p= 0.01]$ , como se muestra en la Gráfica. 1; asociado a una baja velocidad de crecimiento en 45% de los casos  $[10 (-5 \text{ a } 25)]$ , con predominio en el sexo femenino, sin encontrar diferencias significativas entre ambos sexos.

Al comparar a los pacientes con DM1 usando como controles a sus hermanos sanos, la puntuación zeta de talla al diagnóstico fue de  $[0.14 (-1.26 \text{ a } 2.8 \text{ D.E.}) \text{ vs } -0.15 (-1.61 \text{ a } 1.14 \text{ D.E.})]$  sin diferencia significativa ( $p=0.29$ ); sin embargo a los cuatro años de evolución los pacientes con DM1 fueron más bajos que sus

hermanos con una puntuación zeta de [-0.42 (- 1.78 a 1.94 D.E.) vs -0.15 (-1.61 a 1.14 D.E)] con un valor de  $p=-0.6$ , como se observa en los cuadros 7 a 8 y en la gráfica 2.

Encontramos que los pacientes con menor edad al diagnóstico fueron más altos con una puntuación zeta de talla de [-0.3 (-1.97 a 1.94 D.E.) vs -0.6 (-2.6 a 1.2 D.E)  $p= 0.09$ ].

Observamos que la pérdida en talla está directamente relacionada con un control metabólico inadecuado, ya que los pacientes con HbA1c menor de 8% fueron más altos con una puntuación zeta de talla de [0.05 (-2.44 a 1.66 D.E.) vs -0.72 (-2.6 a 1.94 D.E) con un valor de  $p= 0.034$ ], como se observa en el cuadro 9 y la gráfica 3.

Encontramos que los pacientes sin patología tiroidea al momento del diagnóstico de DM1 son más altos que aquellos con patología tiroidea con una puntuación zeta de talla de [0.14 (-1.95 a 2.8 D.E.) vs -0.26 (-2.2 a 1.17 D.E) con un valor de  $p= 0.33$ ].

Descripción de la concentración sérica de factores de crecimiento:

Observamos que las concentraciones séricas de IGF-I e IGFBP-3 ascienden conforme avanza la edad, con valor de  $p$  de 0.00 y 0.042 respectivamente; observándose un pico máximo entre los doce y catorce años, como se muestra en el cuadro 10 y la gráfica 4 y 5.

De acuerdo con el estadio de Tanner observamos que las concentraciones séricas de IGF-I e IGFBP-3 ascendieron conforme avanza la maduración sexual en ambos sexos, con mayores concentraciones en el estadio IV de Tanner en el sexo femenino y en el estadio II en el sexo masculino, con valor de  $p$  de 0.015 para la concentración sérica de IGF-I en el sexo femenino y 0.035 para IGFBP-3 en el sexo masculino, como se observa en los cuadros 11 a 12 y la gráfica 6 a 9.

Al comparar la concentración sérica de IGF-I de nuestros pacientes con los estándares de referencia, encontramos concentraciones séricas mayores en los controles con un valor de  $p$  de 0.02; por el contrario encontramos concentraciones séricas mayores de IGFBP-3 en los pacientes con DM1, al compararlos con los estándares de referencia, con un valor de  $p$  de 0.03, como se observa en el cuadro 13 y las gráficas 10 y 11.

Observamos que la concentración sérica de IGF-I fue mayor en los pacientes con una puntuación zeta de talla menor de -1.0, sin encontrar una relación significativa; por el contrario la concentración de IGFBP-3 fue mayor en los pacientes con puntuación zeta de talla mayor de -1.0 como se observa en el cuadro 14 y las gráficas 12 y 13.

La concentración sérica de IGF-I e IGFBP-3 no tuvo relación significativa con la velocidad de crecimiento, encontrando concentraciones séricas de factores de crecimiento mayores en los pacientes con baja velocidad de crecimiento, como se muestra en el cuadro 15 y las gráficas 14 y 15.

En los pacientes con TSH menor de 2.5, la concentración sérica de IGF-I e IGFBP-3 fueron menores, comparados con los pacientes con TSH mayor de 2.5, con valor de p de 0.02 para la concentración sérica de IGFBP-3; como se muestra en el cuadro 16 y las gráficas 16 y 17.

La desviación estándar de IGF-I disminuye conforme empeora el control metabólico medido por la concentración de HbA1c, sin encontrar significancia estadística. Cuadro 17 y gráficas 18 y 19.

## DISCUSIÓN

La secreción exagerada de hormona de crecimiento y concentraciones séricas bajas de IGF-I e IGFBP-3 en los pacientes con DM1, son secundarias a insulinopenia hepática por un control metabólico deficiente y se traduce en una disminución de la velocidad de crecimiento.<sup>14, 34</sup>

Existe discrepancia entre los estudios sobre factores de crecimiento en pacientes con diabetes tipo 1. Algunos autores han reportado disminución de IGF-I e IGFBP-3 en la etapa prepuberal y puberal<sup>15, 16, 17</sup>, otros reportan niveles bajos de IGF-1 en etapa prepuberal y puberal y niveles normales de IGFBP-3<sup>18</sup> y otros niveles bajos de IGF-I sólo en pacientes prepuberales.<sup>19, 20</sup>

Es de resaltar que en nuestra población estudiada la puntuación zeta de talla al debut de la DM1, fue significativamente más alta comparada con la obtenida a los cuatro años de evolución de la enfermedad [0.14 (- 1.26 a 2.8 D.E.) vs -0.42 (-1.78 a 1.94 D.E) p= 0.004], asociado con una velocidad de crecimiento baja [10 (-5 a 25)], pero por arriba de la epigenética [-0.65 (-2.24 a 0.71) p= 0.01], como ya lo han comprobado otros autores.<sup>i, ii</sup>

Los niños con DM1 fueron más altos que sus hermanos al diagnóstico de la DM1 [0.14 (- 1.26 a 2.8 D.E.) vs -0.15 (-1.61 a 1.14 D.E) p= 0.29], pero a los cuatro años de evolución son más bajos que sus hermanos [ -0.42 (- 1.78 a 1.94 D.E.) vs -0.15 (-1.61 a 1.14 D.E) p= 0.6] similar a lo encontrado por otros autores.<sup>37, 44, iii, iv, v, vi</sup>

La puntuación zeta de talla en algunos estudios como el de Holl y colaboradores<sup>44</sup> fue mayor en los pacientes que iniciaron con la DM1 a edades tardías, sin embargo en nuestro estudio encontramos que los pacientes con menor edad al diagnóstico fueron más altos con una puntuación zeta de talla de [-0.3 (-1.97 a 1.94 D.E.) vs -0.6 (-2.6 a 1.2 D.E) p= 0.09].

Encontramos que la pérdida en talla está directamente relacionada con un control metabólico inadecuado, ya que los pacientes con HbA1c menor de 8% fueron más altos con una puntuación zeta de talla de de [0.05 (-2.44 a 1.66 D.E.) vs -0.72 (-2.6 a 1.94 D.E) con un valor de  $p= 0.034$ ], al igual que lo han demostrado otros autores.<sup>vii</sup>

En relación a los factores de crecimiento corroboramos que las concentraciones séricas de IGF-I e IGFBP-3 ascienden conforme avanza la edad, al igual que sucede en los niños y adolescentes sanos<sup>40, viii, ix</sup>, con un valor de  $p= 0.0$  y  $0.042$ ; así mismo pudimos corroborar que existe una relación directa entre el estadio puberal y las concentraciones séricas de IGF-I, siendo menores al compararlas con los estándares de referencia, con un valor de  $p= 0.02$ .

Encontramos que los valores de de IGFBP-3 fueron mayores en los pacientes con DM1 al compararlos con los estándares de referencia, probablemente existan mayores concentraciones séricas de IGFBP-3 como mecanismo compensatorio para aumentar la vida media de los valores bajos de IGF-I, a diferencia de otros estudios que han demostrado una relación directa entre los niveles de IGF-I e IGFBP-3.<sup>31</sup>

Observamos que la concentración sérica de IGF-I fue menor en los pacientes con una puntuación zeta de talla mayor de  $-1.0$ , y mayores concentraciones de IGFBP-3; sin existir hasta el momento estudios precedentes que evalúen la relación entre estas dos variables.

La concentración sérica de IGF-I e IGFBP-3 fue menor en los pacientes con una velocidad de crecimiento baja, sin encontrar una relación significativa, igualmente sin haber estudios que relacionen estas dos variables.

Encontramos que la desviación estándar de IGF-I disminuye conforme empeora el control metabólico, sin encontrar significancia estadística, sin embargo otros estudios ya han corroborado que los pacientes con mal control metabólico tienen menores concentraciones de IGF-I e IGFBP-3.<sup>31</sup>

## **CONCLUSIONES**

Los resultados de nuestro estudio sugieren que los pacientes con diabetes tipo 1 pierden talla conforme avanza la evolución de la enfermedad, asociado a una baja velocidad de crecimiento y a un mal control metabólico; sin poder encontrar una relación significativa entre esta pérdida y la concentración sérica de factores de crecimiento.

La concentración sérica de IGF-I e IGFBP-3 tienen una relación directa entre la edad y el estadio puberal, sin embargo con concentraciones significativamente menores al compararlos con los estándares de referencia.

Así mismo los resultados sugieren que la talla final que alcanzarán los pacientes con DM1 dependerá de la duración pre-puberal de la diabetes, del control metabólico y del control de la patología tiroidea subyacente.

Por lo que demostramos que la vigilancia del crecimiento en los pacientes con DM1 hasta alcanzar la talla final es prioritario, con el objetivo de mejorar el control metabólico para que expresen el máximo potencial de crecimiento.



ANEXOS.  
CUADROS:

**CUADRO 1. CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS Y BIOQUÍMICAS AL DIAGNÓSTICO DE DIABETES MELLITUS TIPO 1**

VARIABLE	SEXO	CASOS	MEDIA ( $\pm$ D. E.)	MEDIANA	MINIMO	MÁXIMO	P	IC 95%	
								MÍNIMO	MÁXIMO
Edad (meses)	F	26	107 $\pm$ 41.3	103	36	178	0.841	- 24	29
	M	23	105 $\pm$ 51.5	106	30	180			
Tiempo de evolución (meses)	F	26	54.6 $\pm$ 28	49	15	116	0.297	- 31.16	9.73
	M	23	0.23 $\pm$ 0.88	0.11	- 0-9	2.8			
T4 libre (ng/dl)	F	26	1.49 $\pm$ 0.55	1.40	0.80	3.3	0.710	- 0.39	0.27
	M	23	1.55 $\pm$ 0.59	1.40	0.9	3.9			
Hb A1 C (%)	F	26	7.66 $\pm$ 2.46	7.0	3.50	13.2	0.520	- 0.92	1.81
	M	23	7.22 $\pm$ 2.30	7.10	3.20	11.2			

**CUADRO 2. CARACTERÍSTICAS AUXOLÓGICAS AL DIAGNÓSTICO DE DIABETES MELLITUS TIPO 1**

VARIABLE	SEXO	CASOS	MEDIA ( $\pm$ D. E.)	MEDIANA	MINIMO	MÁXIMO	P	IC 95%	
								MÍNIMO	MÁXIMO
Edad (meses)	F	26	107 $\pm$ 41.3	103	36	178	0.841	- 24	29
	M	23	105 $\pm$ 51.5	106	30	180			
Zeta de Talla (D. E.)	F	26	- 0.196 $\pm$ 1.05	0.02	- 2.2	1.91	0.363	- 0.81	0.30
	M	23	0.23 $\pm$ 0.88	0.11	- 0-9	2.8			
Centila de IMC (centila)	F	26	64.42 $\pm$ 22.59	62.5	25	95	0.230	- 6.5	26.21
	M	23	54.56 $\pm$ 32.43	50	5	95			
Estadio de Tanner	F	26	2.30 $\pm$ 1.34	1	1	4	0.627	- 0.72	0.44
	M	23	3 $\pm$ 1.27	1	1	4			

**Cuadro 3. CLASIFICACIÓN DE LOS PACIENTES DE ACUERDO CON EL ESTADIO PUBERAL AL MOMENTO DEL DIAGNÓSTICO**

Estadio de Tanner	Sexo N (%)	
	F	M
Prepuberal (I)	21 (80)	16 (70)
Tanner II	2 (8)	4 (18)
Tanner III	0	0
Tanner IV	3 (12)	3 (12)
Tanner V	0	0

**CUADRO 4. CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS Y BIOQUÍMICAS AL MOMENTO DEL ESTUDIO**

VARIABLE	SEXO	CASOS	MEDIA ± D.E.	MEDIANA	MINIMO	MÁXIMO	P	IC 95%	
								MÍNIMO	MÁXIMO
<b>Edad (meses)</b>	F	26	146 ± 44	148	36	218	0.509	- 29.7	14.96
	M	23	153.5 ± 34	154	82	207			
<b>T4 libre (ng/dl)</b>	F	26	1.52 ± 0.45	1.40	1	3.3	0.610	- 0.53	0.31
	M	23	1.62 ± 0.67	1.45	1.2	3.9			
<b>Hb A1 C (%)</b>	F	26	7.8 ± 3	7.3	4	13.7	0.748	- 1.36	1.89
	M	23	7.55 ± 2.54	7.4	4	11.2			

**CUADRO 5. CARACTERÍSTICAS AUXOLÓGICAS AL MOMENTO DEL ESTUDIO**

VARIABLE	SEXO	CASOS	MEDIA (± D. E.)	MEDIANA	MINIMO	MÁXIMO	P	IC 95%	
								MÍNIMO	MÁXIMO
<b>Edad (meses)</b>	F	26	146 ± 44	148	36	218	0.509	- 29.7	14.96
	M	23	153.5 ± 34	154	82	207			
<b>TIEMPO DE EVOLUCION (meses)</b>	F	26	54.6 ± 28	49.1	15	116	0.310	- 31.82	10.39
	M	23	65.3 ± 2.5	65.65	16	168			
<b>Zeta de Talla (D. E.)</b>	F	26	- 0.41 ± 1.0	- 0.36	- 2.60	1.2	0.740	- 0.66	0.47
	M	23	- 0.31 ± 0.98	- 0.42	- 2.06	1.94			
<b>Velocidad de Crecimiento (centila)</b>	F	26	19.61 ± 34	0.0	- 5	95	0.575	- 25.5	14.36
	M	23	25.21 ± 35.14	10	- 5	95			
<b>Centila de IMC (Centila)</b>	F	26	60 ± 26	50	25	95	0.84	- 1.97	30.23
	M	23	46 ± 30	50	5	95			
<b>Estadio de Tanner</b>	F	26	2.3 ± 1.34	2	1	5	0.073	- 1.44	0.063
	M	23	3 ± 1.27	3	1	5			

**Cuadro 6. CLASIFICACIÓN DE LOS PACIENTES DE ACUERDO CON EL ESTADIO PUBERAL AL MOMENTO DEL ESTUDIO**

Estadio de Tanner	Sexo N (%)	
	F	M
Prepuberal	11 (42)	4 (17)
Tanner II	3 (11)	4 (17)
Tanner III	7 (26)	5 (22)
Tanner IV	3 (11)	8 (35)
Tanner V	2 (10)	2 (9)

**CUADRO 7. PUNTUACIÓN ZETA DE TALLA ENTRE CASOS Y CONTROLES AL MOMENTO DEL DIAGNÓSTICO DE DM1**

VARIABLE	TIPO	MEDIA ± D.E.	MEDIANA	MINIMO	MÁXIMO	P	IC 95%	
							MÍNIMO	MÁXIMO
PUNTUACIÓN ZETA DE TALLA	CASO	0.25 ± 1.16	0.14	- 1.26	2.80	0.29	- 0.33	1.07
	CONTROL	- 0.11 ± 0.84	- 0.15	- 1.61	1.14			

**CUADRO 8. PUNTUACIÓN ZETA DE TALLA ENTRE CASOS Y CONTROLES AL MOMENTO DEL ESTUDIO**

VARIABLE	TIPO	MEDIA ± D.E.	MEDIANA	MINIMO	MÁXIMO	P	IC 95%	
							MÍNIMO	MÁXIMO
PUNTUACIÓN ZETA DE TALLA	CASO	- 0.3	- 0.42	- 1.78	1.94	0.6	- 0.85	0.49
	CONTROL	- 0.11 ± 0.84	- 0.15	- 1.61	1.14			

**CUADRO 9. RELACIÓN ENTRE LA PUNTUACIÓN ZETA DE TALLA Y EL CONTROL METABÓLICO**

HBA1c (%)	CASOS	MEDIA (± D. E.)	MEDIANA	MINIMO	MÁXIMO	P	IC 95%	
							MÍNIMO	MÁXIMO
< 8	28	- 0.11 ± 0.89	0.005	-2.44	1.66	0.034	0.046	1.14
> 8	21	- 0.71 ± 1.01	- 0.72	-2.60	1.94			

**CUADRO 10. CONCENTRACIONES SÉRICAS DE IGF-I E IGFBP-3 DE ACUERDO CON LA EDAD EN PACIENTES CON DM1**

EDAD (meses)	CASOS (N)	IGF- I (ng/ml) Media ± D. E. *	Zeta de IGF-I Media ± D. E.	IGFBP-3 (µg/ml) Media ± D. E. **	Zeta de IGFBP-3 Media ± D. E.
36 a 110	10	116 ± 42.71	- 1.0 ± 0.88	3.6 ± 1.69	0.26 ± 1.90
111 a 147	11	250 ± 121	- 0.79 ± 1.15	3.99 ± 0.88	0.08 ± 0.85
148 a 176	14	353 ± 174	- 0.15 ± 1.42	5.04 ± 1.05	0.71 ± 0.94
177 a 218	14	320 ± 111	- 0.81 ± 1.24	4.66 ± 1.33	0.46 ± 0.92

\* p= 0.000

\*\* p= 0.042

**CUADRO 11. CONCENTRACIÓN SÉRICA DE IGF-I E IGFBP-3 DE ACUERDO CON EL ESTADIO DE TANNER EN PACIENTES CON DM1 DEL SEXO FEMENINO**

TANNER	CASOS	IGF- I (ng/ml) Media ± D. E. *	Zeta de IGF-I Media ± D. E. **	IGFBP-3 (µg/ml) Media ± D. E.	Zeta de GFBP-3 Media ± D. E.
I	11	220 ± 139	- 0.9 ± 1.04	3.6 ± 1.22	- 0.8 ± 1.56
II	3	218 ± 74.64	- 1.0 ± 0.0	4.49 ± 0.55	0.5 ± 0.43
III	7	260 ± 89.25	- 1.8 ± 0.92	3.97 ± 0.56	0.03 ± 0.53
IV	3	526 ± 160	1.03 ± 0.68	5.43 ± 0.85	0.9 ± 0.45
V	2	228 ± 0	- 1.75 ± 0.35	4.74 ± 1.35	0.45 ± 1.06

\* p= 0.015  
\*\* p= 0.003

**CUADRO 12. CONCENTRACIÓN SÉRICA DE IGF-I E IGFBP-3 DE ACUERDO CON EL ESTADIO DE TANNER EN SEXO MASCULINO**

TANNER	CASOS	IGF- I (ng/ml) Media ± D. E.	Zeta de IGF-I Media ± D. E.	IGFBP-3 (µg/ml) Media ± D. E. *	Zeta de IGFBP-3 Media ± D. E. **
I	4	273 ± 171	- 0.55 ± 1.21	5.0 ± 0.81	1.15 ± 0.47
II	4	331 ± 226	0.25 ± 1.67	6.43 ± 1.27	1.9 ± 0.9
III	5	219 ± 155	- 1.0 ± 0.73	3.86 ± 0.80	0.02 ± 0.78
IV	8	324 ± 136	0.36 ± 0.81	4.81 ± 1.64	0.58 ± 1.31
V	2	151 ± 9.89	- 1.5 ± 0.70	3.11 ± 0.58	- 0.70 ± 0.70

\* p= 0.035  
\*\* p= 0.039

**CUADRO 13. CONCENTRACIÓN SÉRICA DE IGF-I E IGFBP-3 DE CASOS Y ESTÁNDARES DE REFERENCIA DE ACUERDO CON EL ESTADIO DE TANNER**

TANNER	TIPO	IGF- I (ng/ml) Media ± D. E. *	IGFBP- 3 (µg/ml) Media ± D. E. **
I	CASO	273 ± 171	4 ± 1.27
	CONTROL	272 ± 9.82	3.3 ± 1.41
II	CASO	331 ± 226	6 ± 1.41
	CONTROL	469 ± 148	3.7 ± 0.28
III	CASO	219 ± 155	4 ± 0.64
	CONTROL	750 ± 8.4	4.05 ± 0.21
IV	CASO	324 ± 136	5 ± 1.45
	CONTROL	865 ± 113	4.35 ± 0.21
V	CASO	151 ± 9.89	4 ± 1.26
	CONTROL	638 ± 144	4.15 ± 0.21

\* p= 0.02

\*\* p= 0.03



**CUADRO 14. CONCENTRACIÓN SÉRICA DE IGF-I E IGFBP-3 DE ACUERDO CON LA PUNTUACIÓN ZETA DE TALLA**

<b>PUNTUACIÓN ZETA DE TALLA</b>	<b>CASOS</b>	<b>IGF- I (ng/ml) Media ± D. E. *</b>	<b>IGFBP-3 (µg/ml) Media ± D. E. **</b>
<b>Menor de - 1.0</b>	17	293 ± 154	4.5 ± 1.42
<b>Mayor de - 1.0</b>	32	261 ± 150	4.38 ± 1.30

\* p= 0.488

\*\* p= 0.833

**CUADRO 15. CONCENTRACIÓN SÉRICA DE IGF-I E IGFBP-3 DE ACUERDO CON LA VELOCIDAD DE CRECIMIENTO**

<b>VELOCIDAD DE CRECIMIENTO (Centila)</b>	<b>CASOS</b>	<b>IGF- I (ng/ml) Media ± D. E. *</b>	<b>IGFBP-3 (µg/ml) Media ± D. E. **</b>
<b>Menor de 5</b>	20	297 ± 177	4.5 ± 1.43
<b>Mayor de 5</b>	29	255 ± 130	4.34 ± 1.28

\* p= 0.375

\*\* p= 0.664

**CUADRO 16 CONCENTRACIÓN SÉRICA DE IGF-I E IGFBP-3 DE ACUERDO CON LA CONCENTRACIÓN SÉRICA DE TSH**

<b>TSH (μUI/ml)</b>	<b>CASOS</b>	<b>IGF- I (ng/ml) Media ± D. E. *</b>	<b>IGFBP-3 (μg/ml) Media ± D. E. **</b>
<b>Menor de 2.5</b>	26	253 ± 148	3.99 ± 1.10
<b>Mayor de 2.5</b>	23	294 ± 154	4.89 ± 1.42

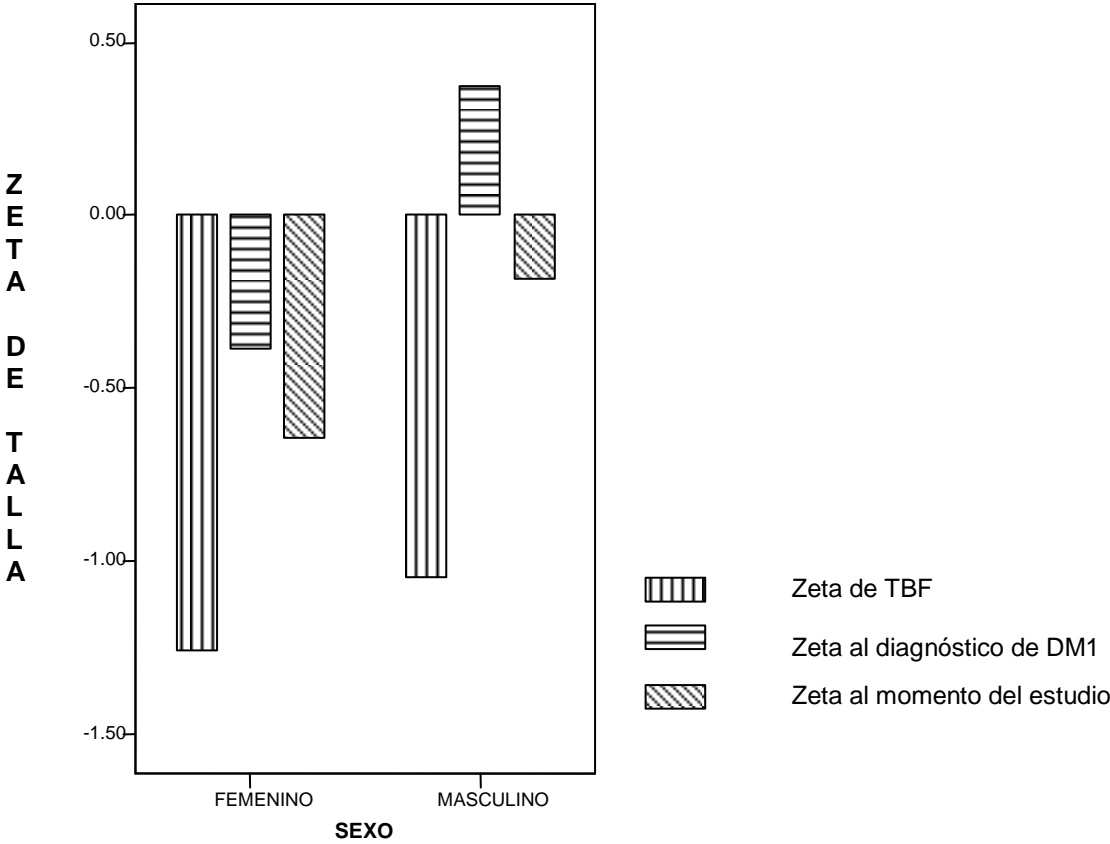
\* p= 0.354

\*\* p= 0.02

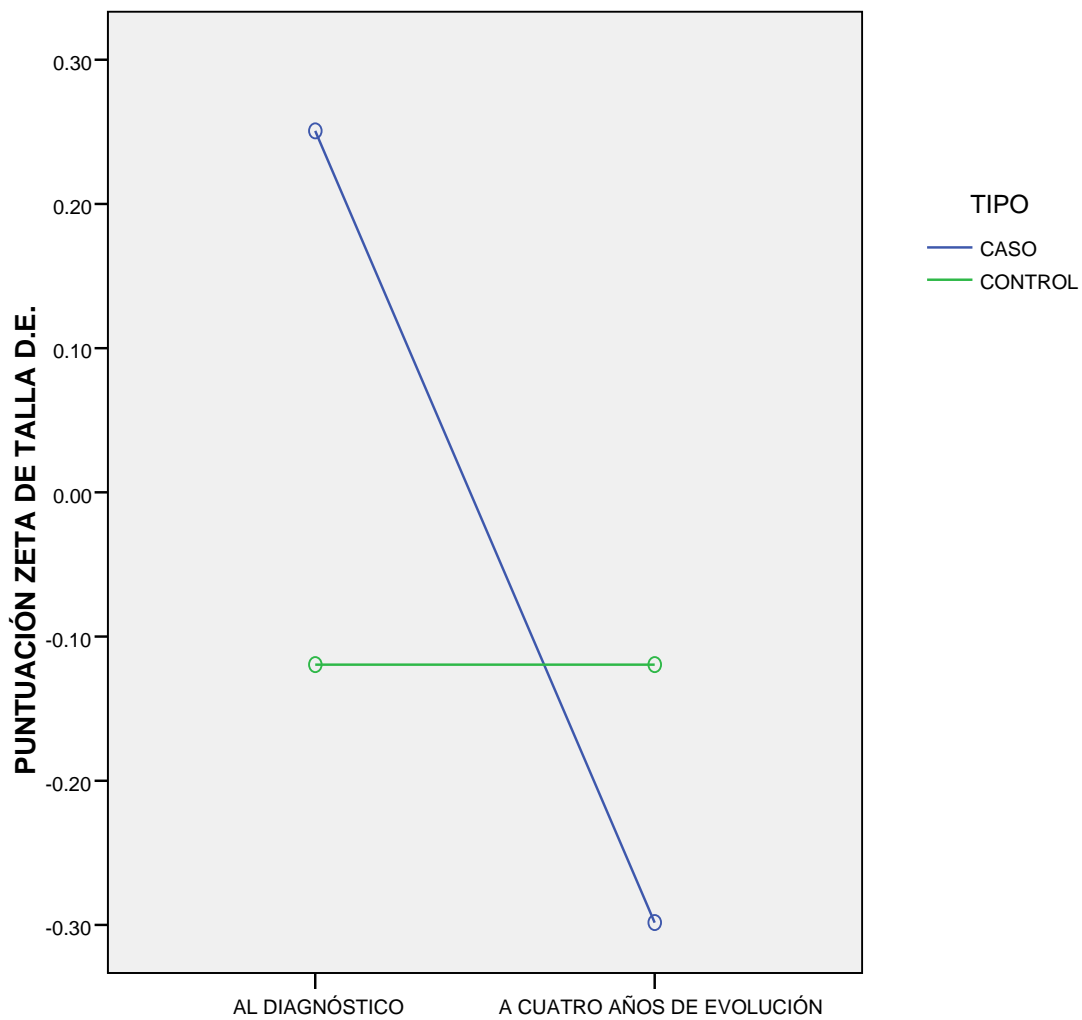
**CUADRO 17. CONCENTRACIÓN SÉRICA DE IGF-I E IGFBP-3 DE ACUERDO CON EL CONTROL METABÓLICO**

<b>HbA1C (%)</b>	<b>IGF-I (ng/ml) MEDIA ± D.E.</b>	<b>ZETA DE IGF-I MEDIA ± D.E.</b>	<b>IGFBP-3 (μg/ml) Media ± D. E.</b>	<b>ZETA DE IGFBP-3 MEDIA ± D.E.</b>
<b>&lt; 6</b>	284 ± 168	. - 0.54 ± 1.05	4.41 ± 1.33	0. 45 ± 0.93
<b>6 a 8</b>	264 ± 137	- 0.51 ± 1.24	4.95 ± 1.23	1.30 ± 1.11
<b>8 a 10</b>	235 ± 121	- 0.90 ± 1.19	4.13 ± 1.52	- 0.04 ± 1.37
<b>&gt; 10</b>	300 ± 171	- 0.71± 1.59	4.26 ± 1.25	0.05 ± 1.03

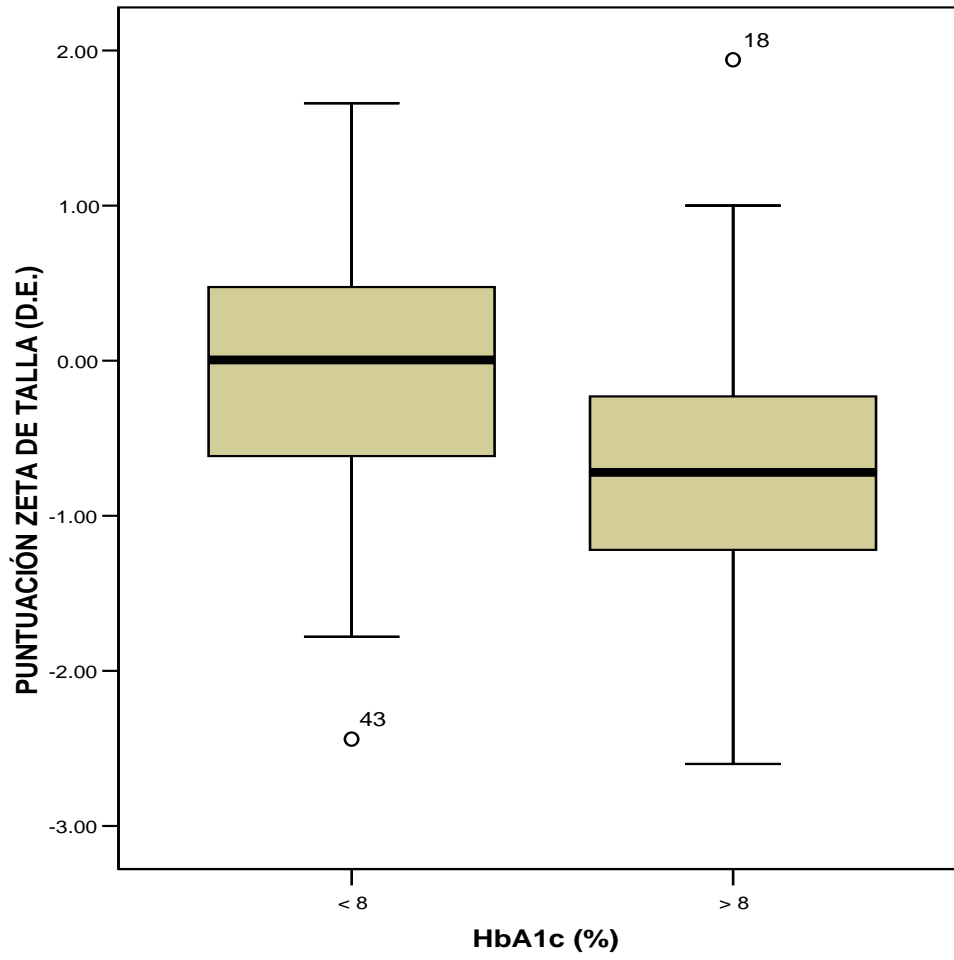
Gráfica 1: Puntuación zeta de talla.



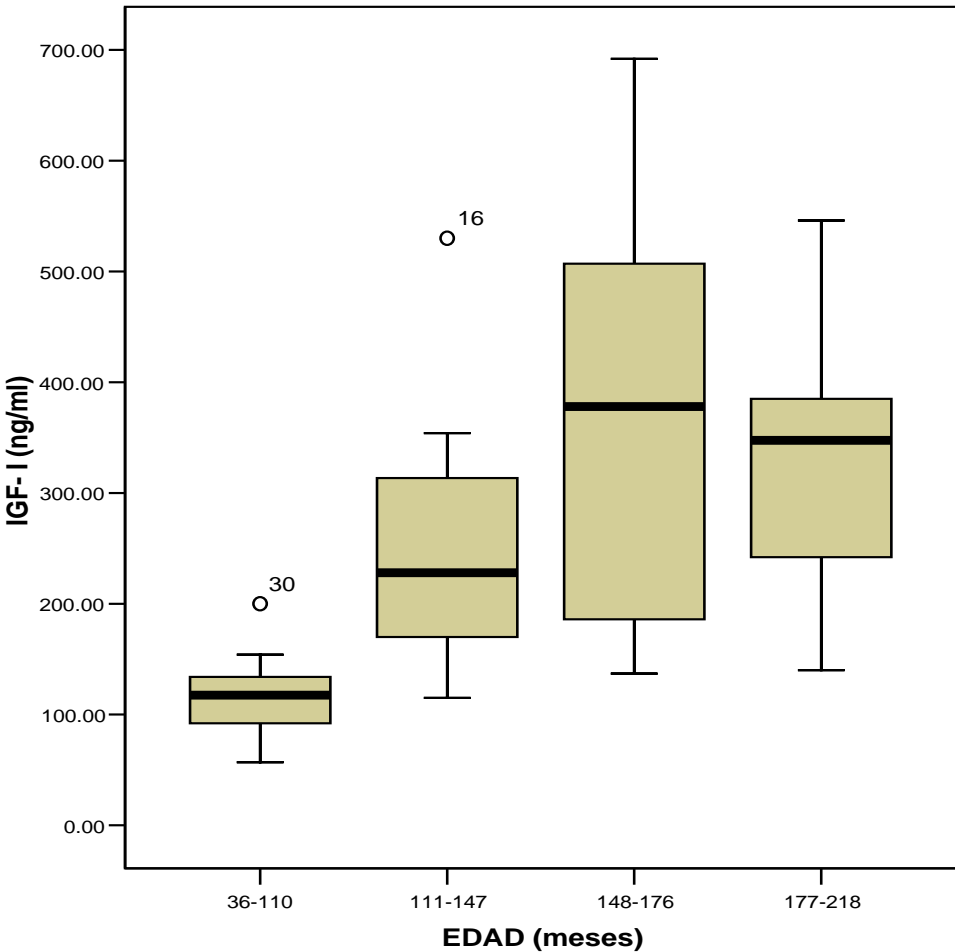
Gráfica 2: Evolución de la puntuación zeta de talla entre los pacientes diabéticos y los controles



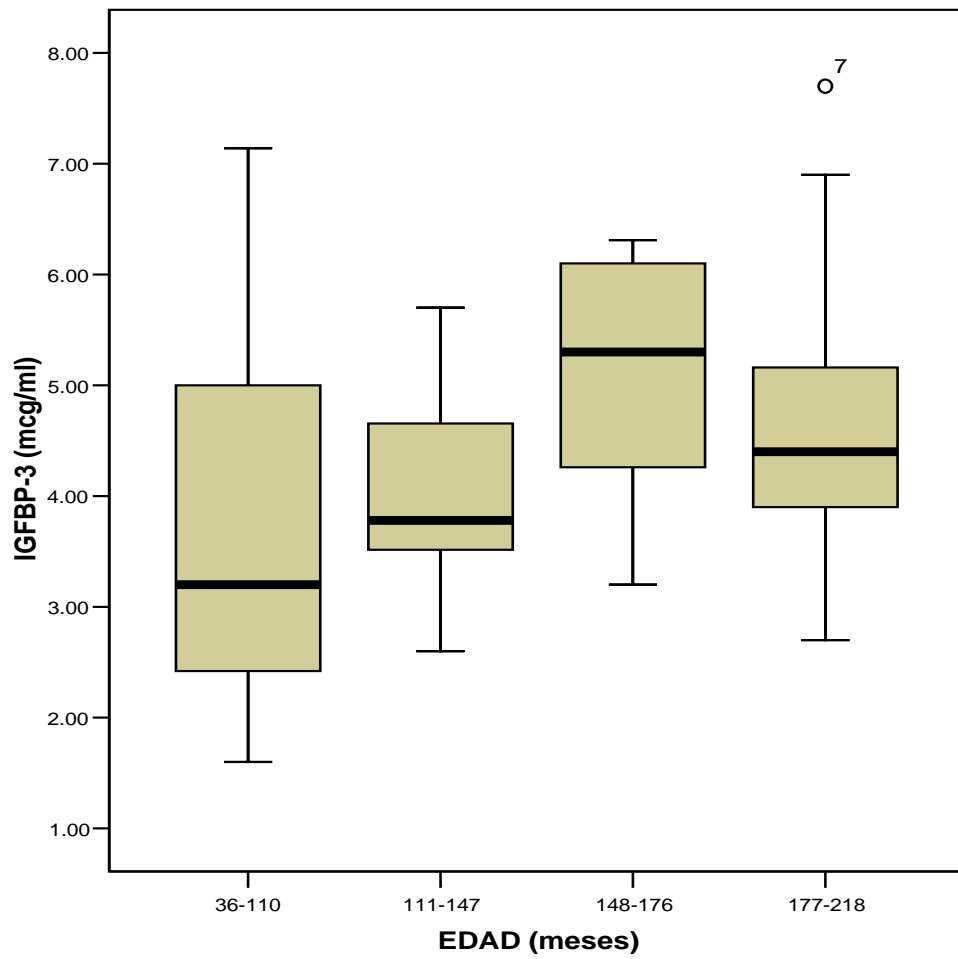
Gráfica 3: Puntuación zeta de talla de acuerdo al control metabólico.



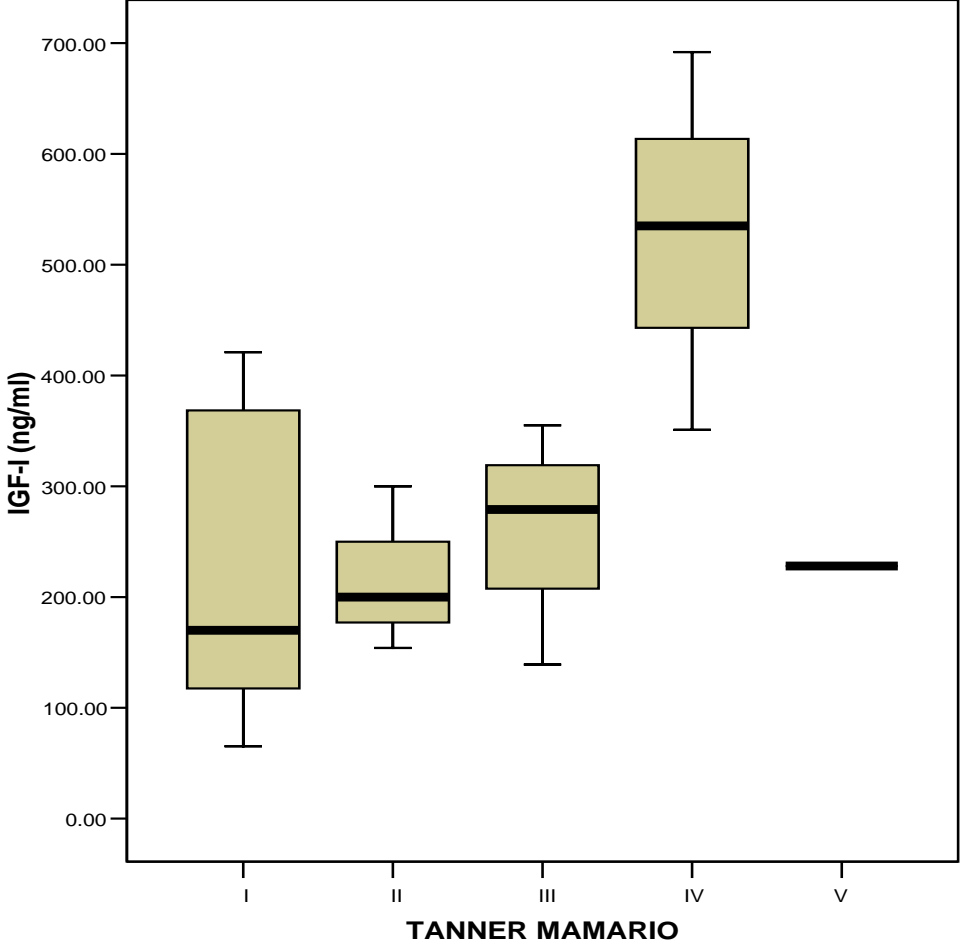
Gráfica 4. Concentración sérica de IGF-I de acuerdo con la edad.



Gráfica 5: Concentración sérica de IGFBP-3 de acuerdo con la edad.

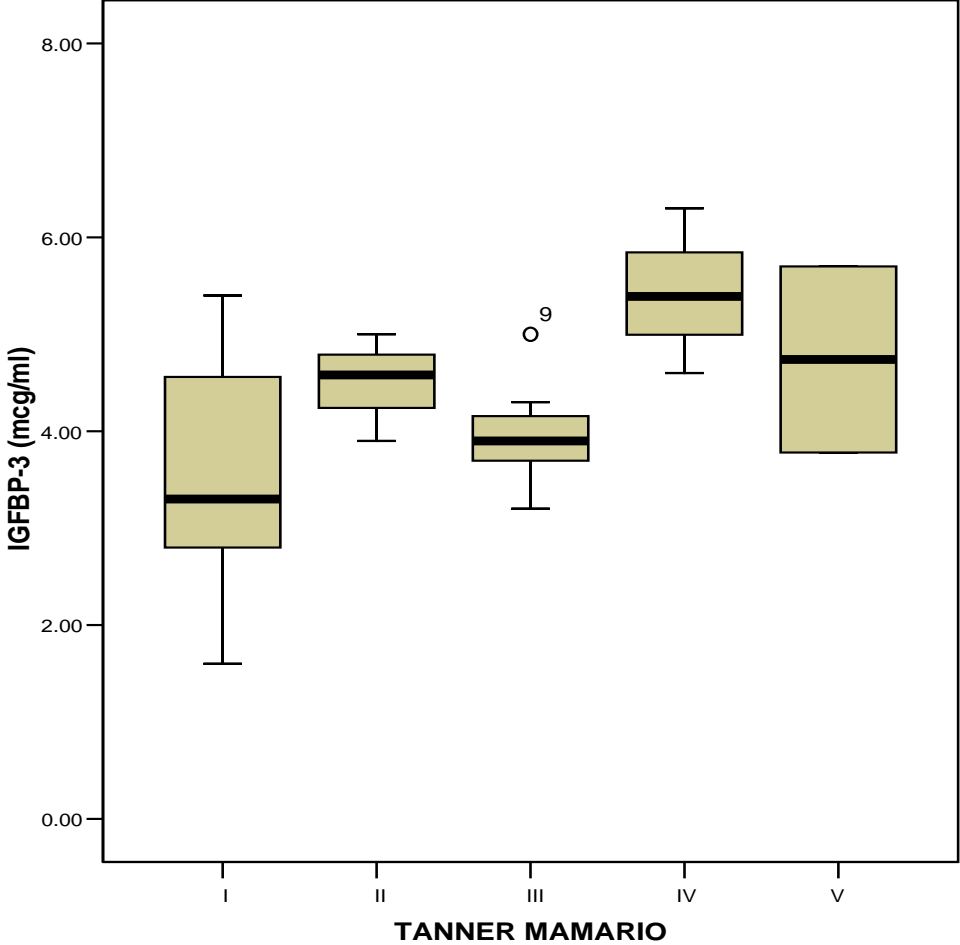


Gráfica 6: Concentración sérica de IGF-I de acuerdo con el estadio de Tanner en el sexo femenino.

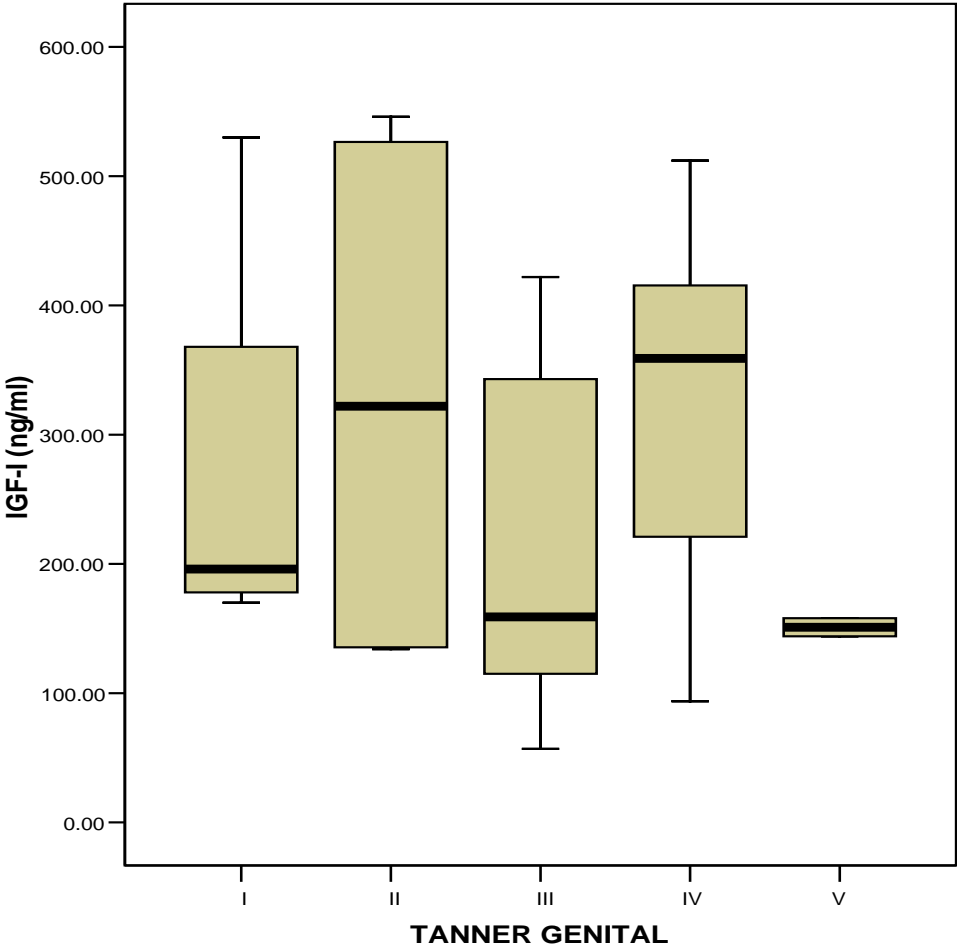




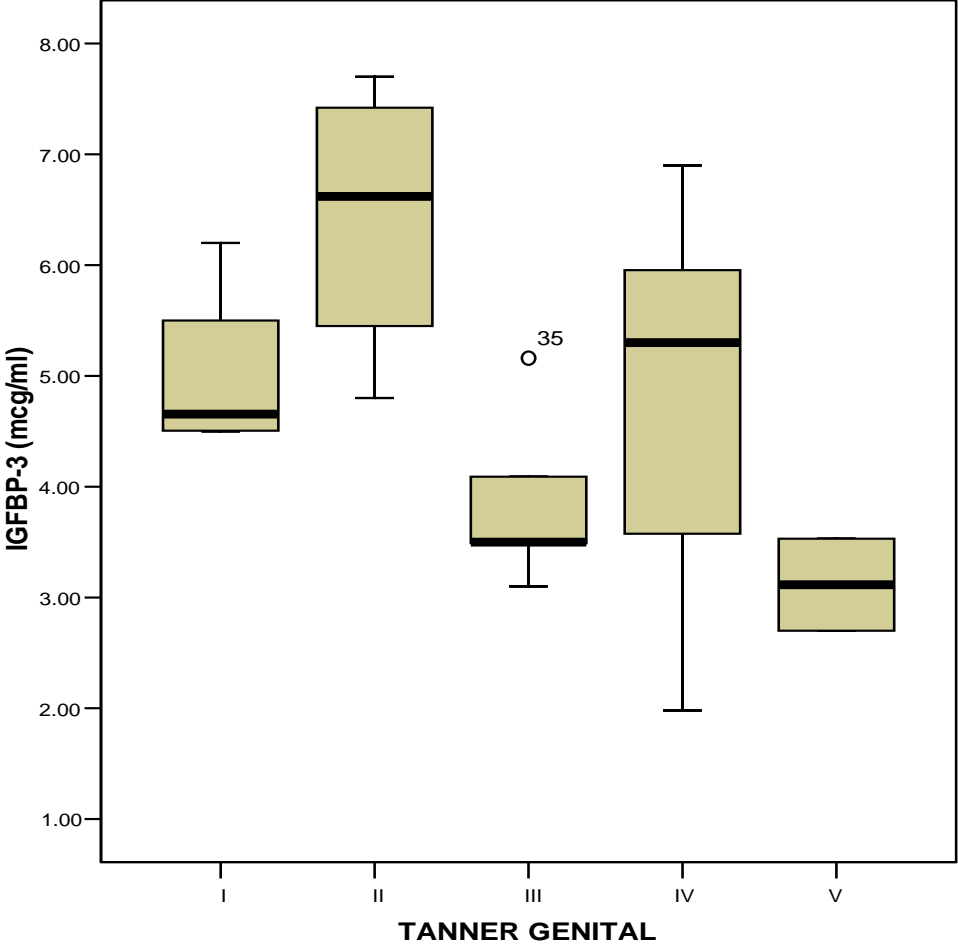
Gráfica 7: Concentración sérica de IGFBP-3 de acuerdo con el estadio de Tanner en el sexo femenino



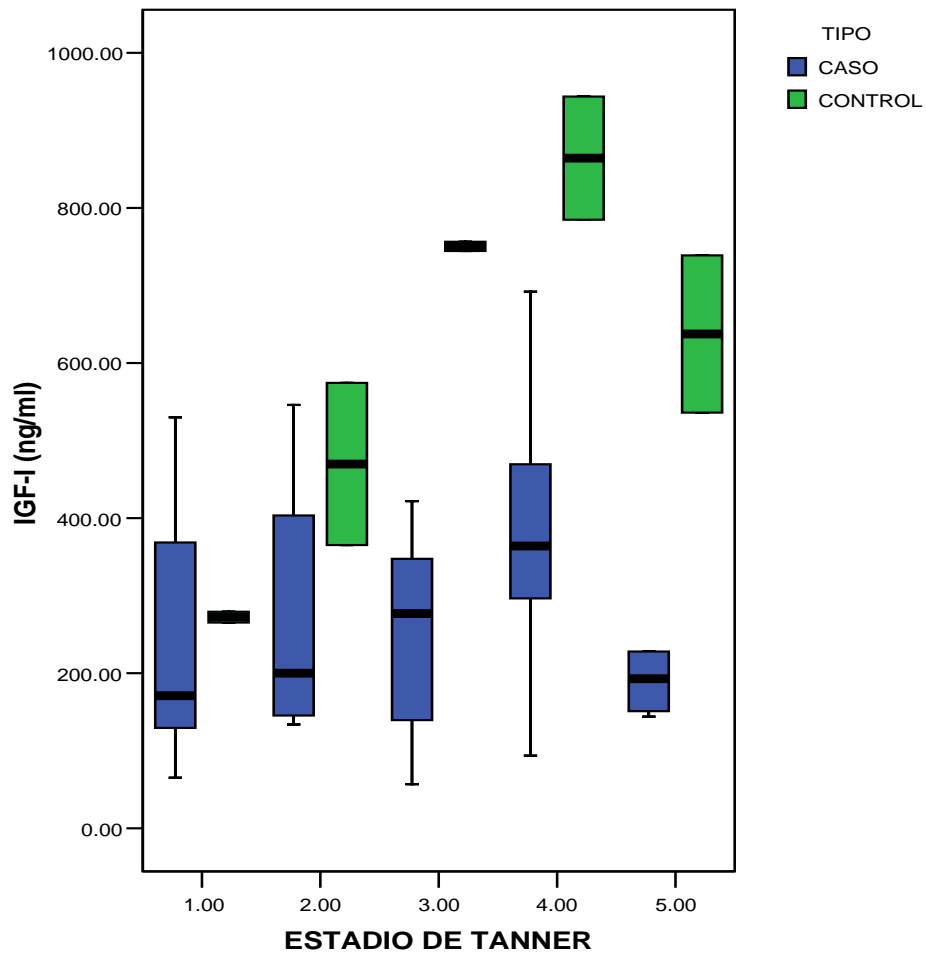
Gráfica 8. Concentración sérica de IGF-I de acuerdo con el estadio de Tanner en el sexo masculino.



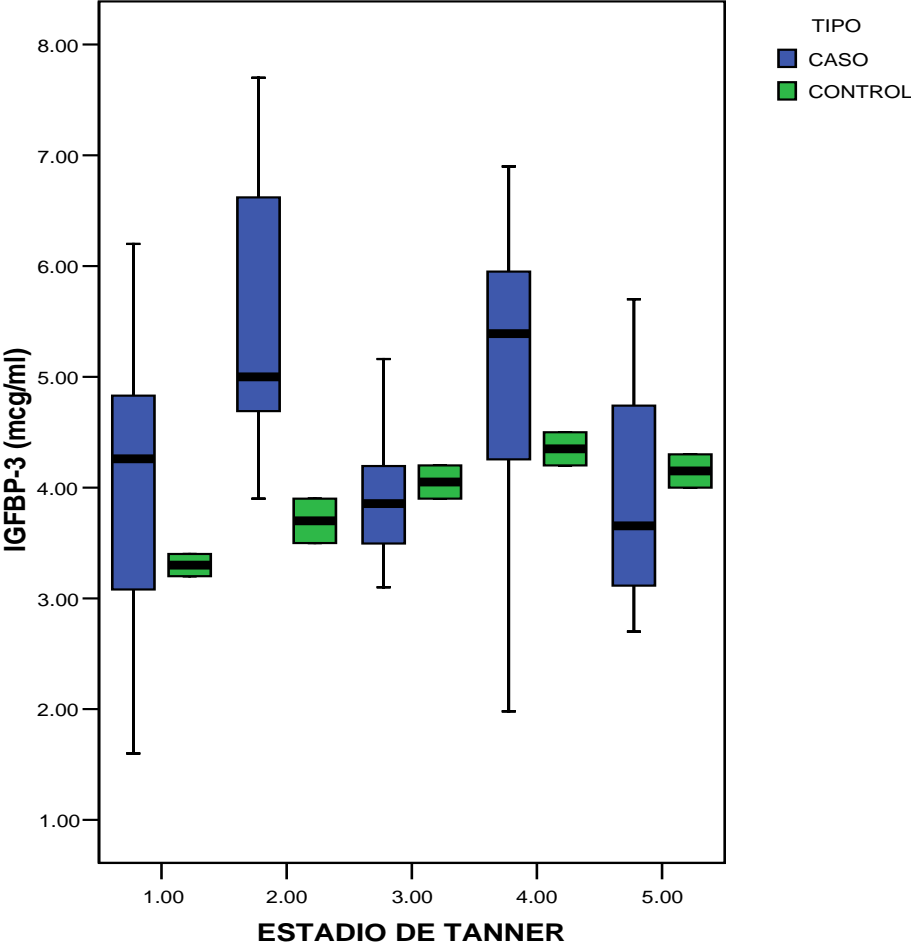
Gráfica 9: Concentración sérica de IGFBP-3 de acuerdo con el estadio de Tanner en sexo masculino.



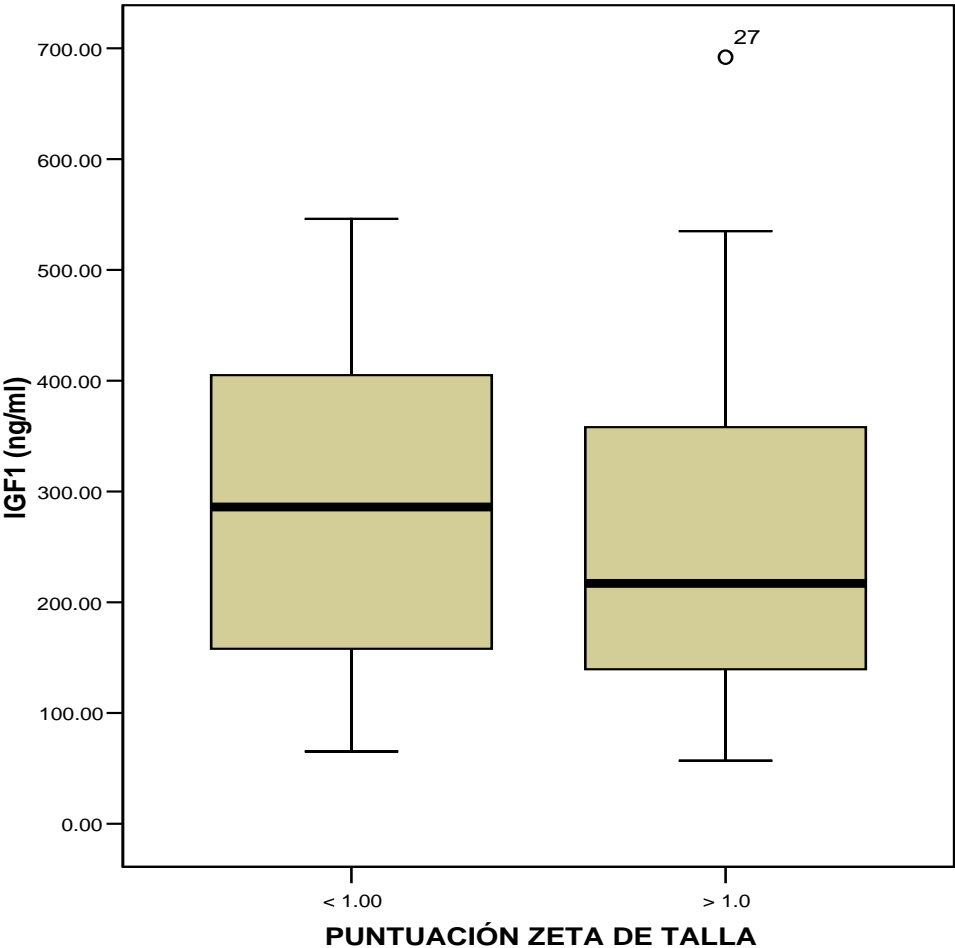
Gráfica 10: Concentración sérica de IGF-I entre casos y controles.



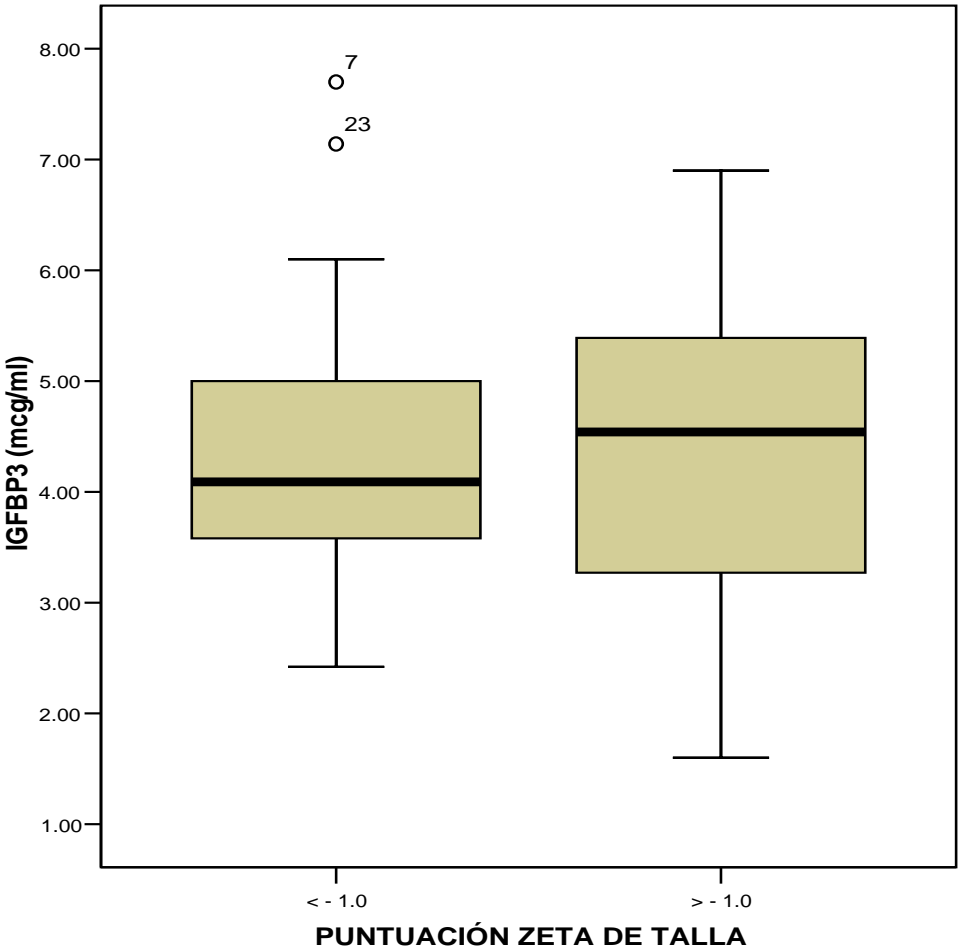
Gráfica 11: Concentración sérica de IGFBP-3 entre casos y controles.



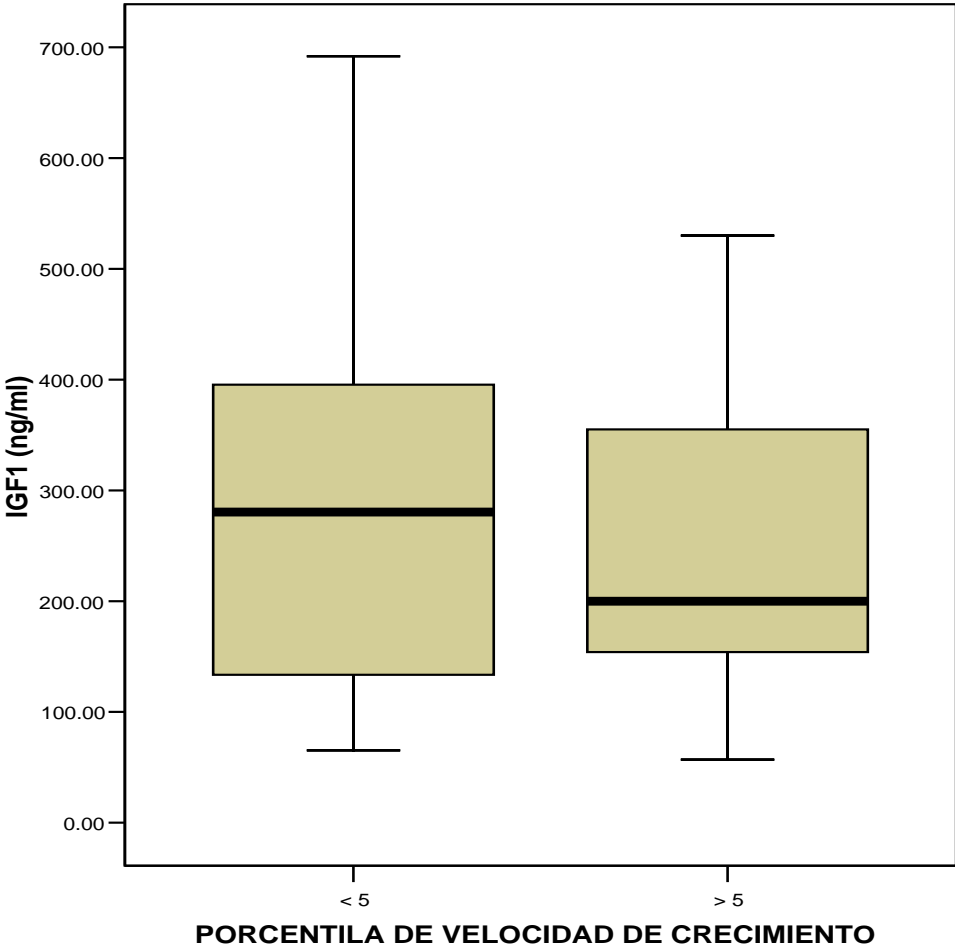
Gráfica 12: Relación entre concentración sérica de IGF-1 y puntuación zeta de talla.



Gráfica 13: Concentración sérica de IGFBP-3 de acuerdo con la puntuación zeta de talla.

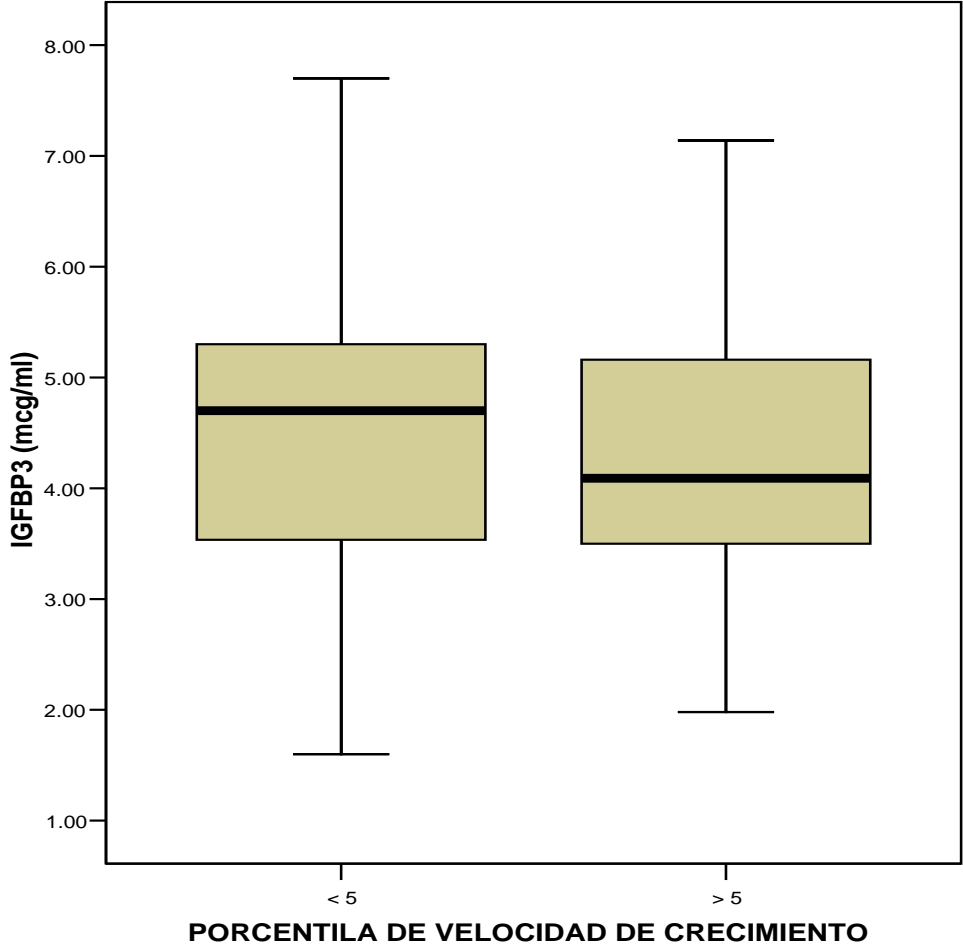


Gráfica 14: Concentración sérica de IGF-1 de acuerdo con la velocidad de crecimiento.

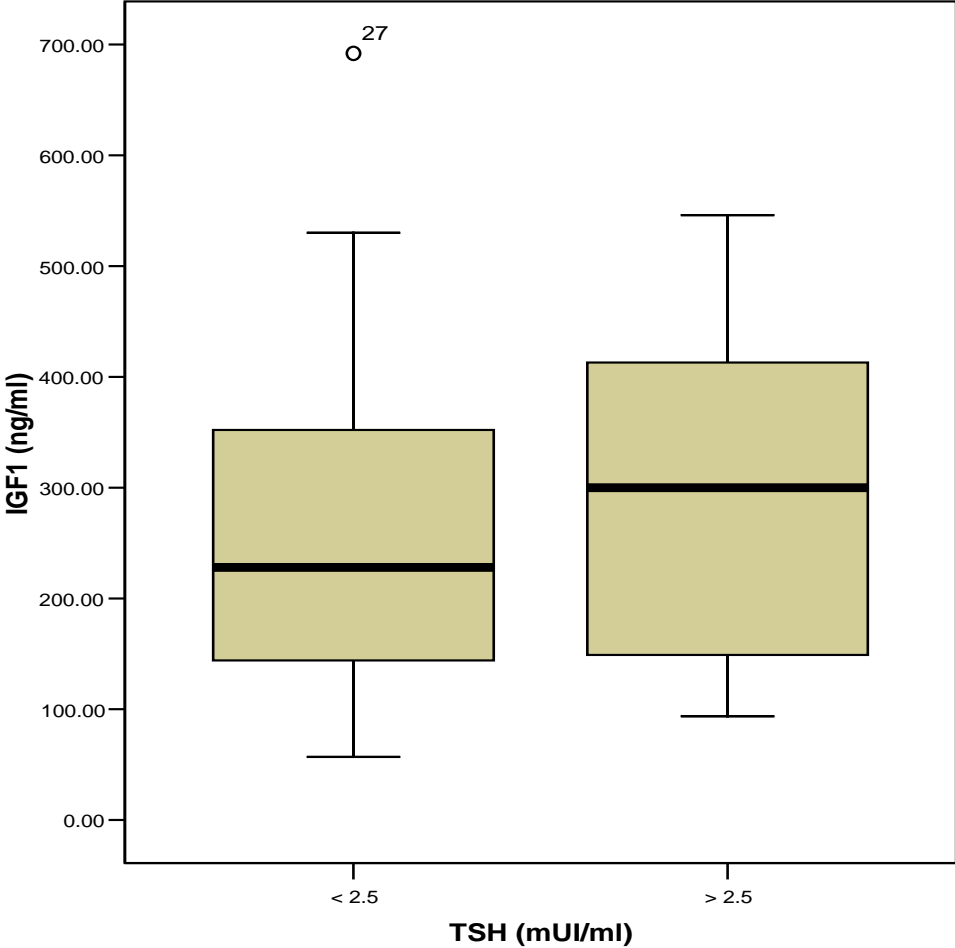




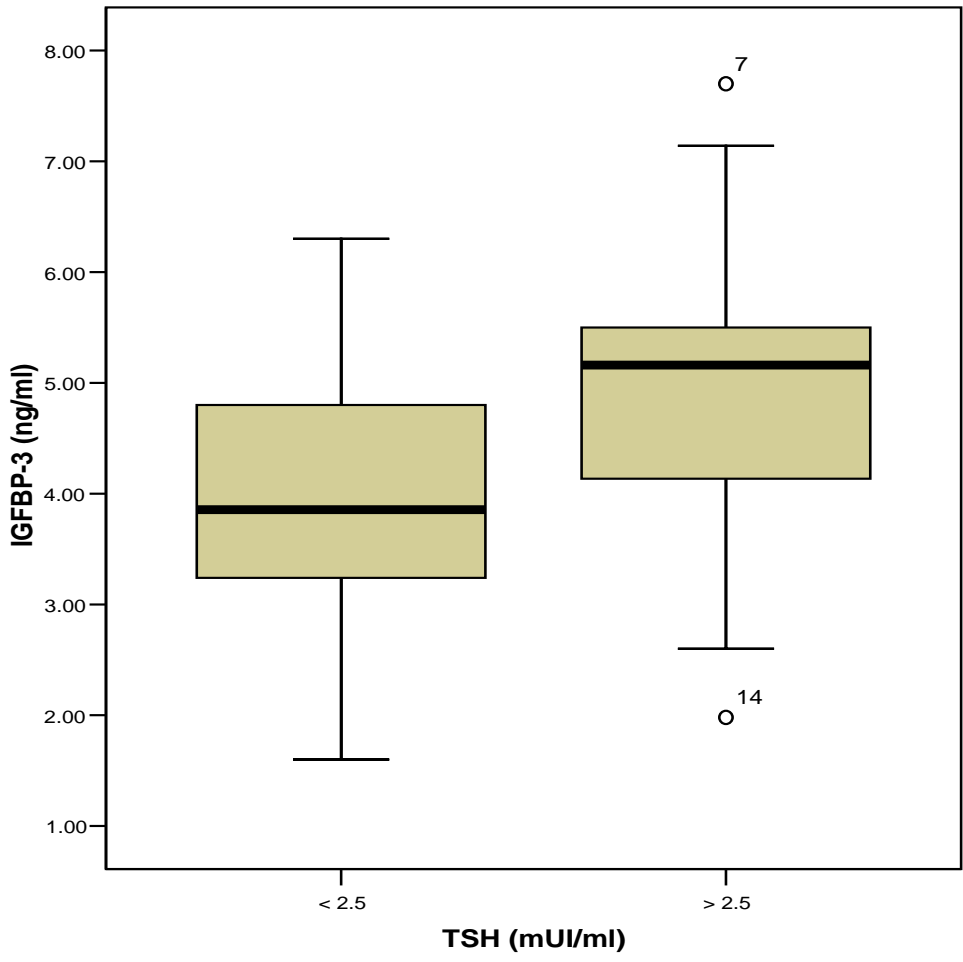
Gráfica 15: Concentración sérica de IGFBP-3 de acuerdo a la velocidad de crecimiento.



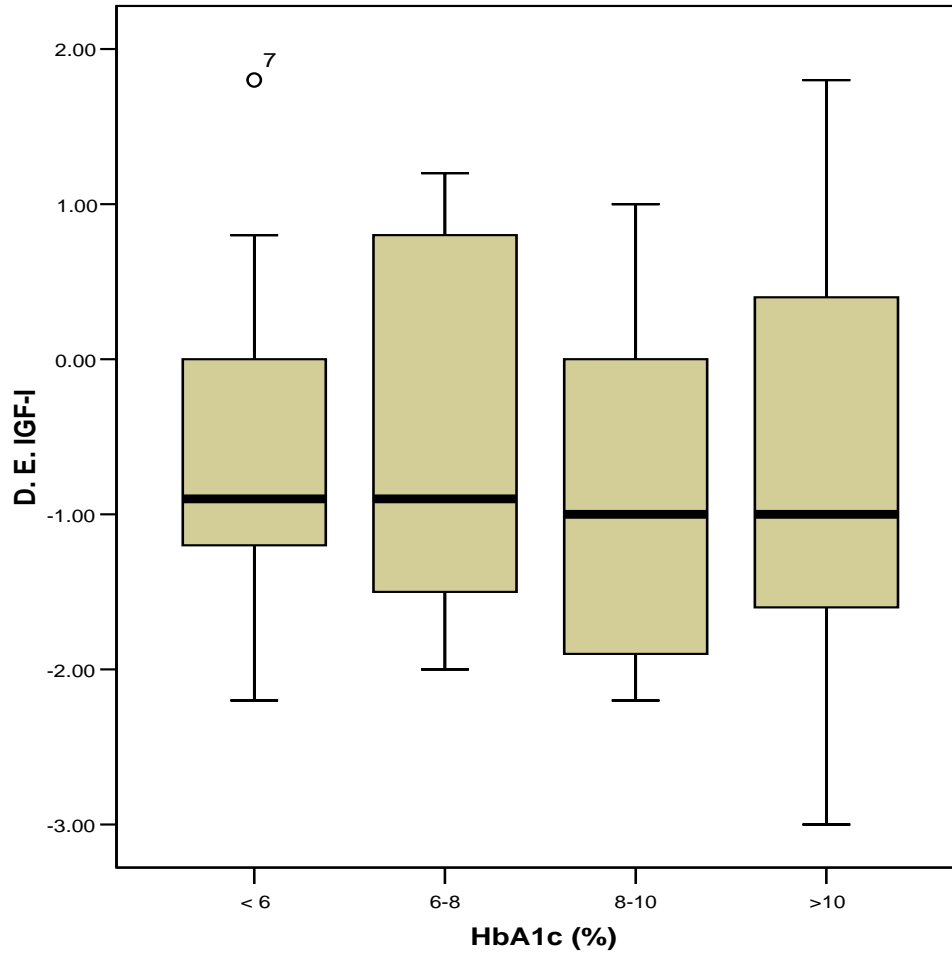
Gráfica 16: Concentración sérica de IGF- 1 de acuerdo con la concentración de TSH.



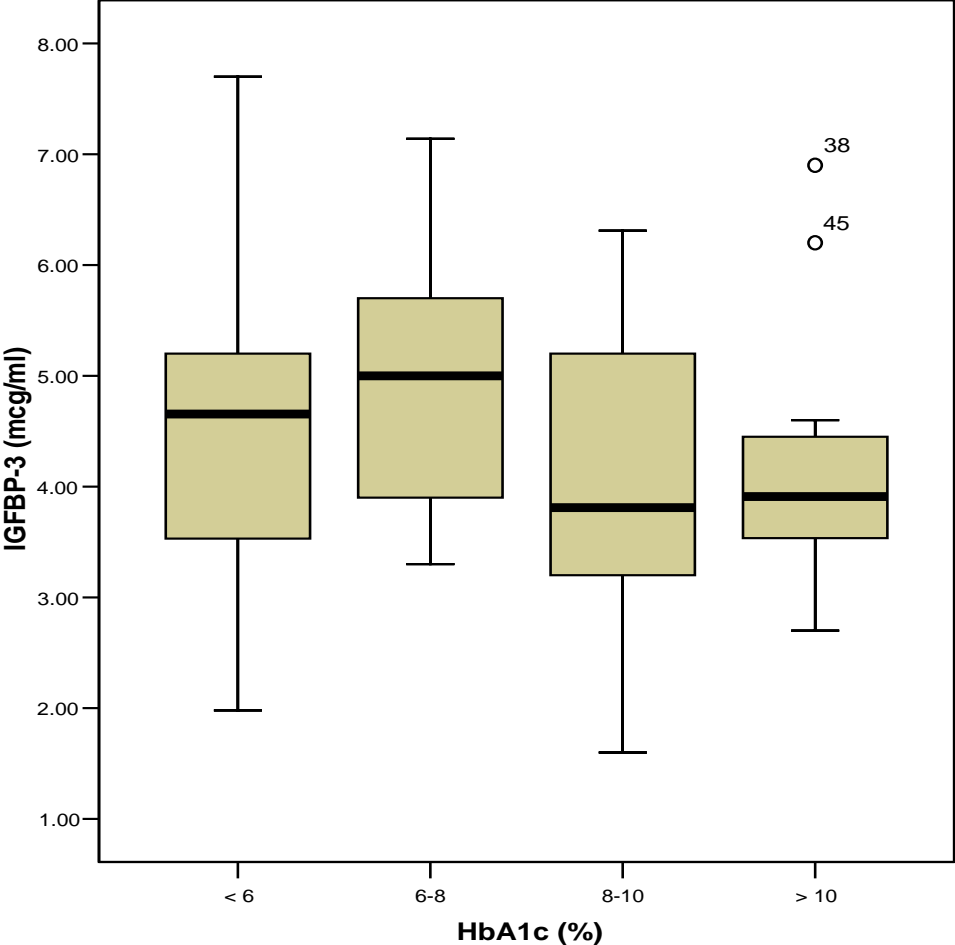
Gráfica 17: Concentración sérica de IGFBP-3 de acuerdo con la concentración de TSH.



Gráfica 18: Desviación estándar de IGF-I de acuerdo con el control metabólico



Gráfica 19. Concentración sérica de IGFBP-3 de acuerdo con el control metabólico



## HOJA DE RECOLECCIÓN DE DATOS

REGISTRO		SEXO								
NOMBRE										
VARIABLE	AL DIAGNÓSTICO DE DM1	TOMA DE MUESTRA INICIAL DE IGF-I E IGFBP-3	EVOLUCIÓN (AÑOS)							
			1	2	3	4	5	6	7	8
Edad										
Evolución										
Peso										
Talla										
Puntuación zeta de talla										
IMC										
Centila IMC										
Tanner mamario o genital										
Tanner púbico										
Velocidad de crecimiento										
Centila de velocidad de crecimiento										
Control metabólico										
Glucosa mg/dL										
HbA1c %										
Colesterol mg/dL										
LDL mg/Dl										
HDL mg/Dl										
Triglicéridos mg/dL										
Nefropatía										
Microalbuminuria µg/min o mg/dL										
Eutiroideo										
T4 L ng/Dl										
TSH mUI/MI										
Tratamiento con levotiroxina										
IGF-I ng/ml										
Desviación Estándar. IGF-I										
IGFBP-3 µg/dl										
Desviación Estándar. IGFBP-3										
Edad ósea										

## CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO

A través de la presente yo \_\_\_\_\_ padre o tutor del paciente \_\_\_\_\_, con número de expediente \_\_\_\_\_ de este hospital autorizo y acepto que los médicos del servicio de Endocrinología realicen mediciones en él, con el fin de detectar si está creciendo de manera adecuada. Se me ha explicado y he entendido que pueden valorar si su hormona de crecimiento se produce y actúa en forma normal y que se puede saber a través de medir los factores de crecimiento en su sangre.

Previamente se me ha explicado que para medirlo se requiere que traiga a mi hijo(a) bañado, y la forma de medirlo es sin zapatos, de pie, y se pesará. Deberá acudir en ayuno, se tomará muestra de sangre de una vena gruesa del cuerpo, en donde se determinarán factores de crecimiento. La toma de la muestra se realizará con jeringa y aguja desechable, el único inconveniente será el dolor a la punción, puede existir hematoma o presentar infección en el sitio de punción. La muestra no tendrá ningún costo.

El estudio no representa ningún riesgo para el paciente. Previamente se me ha explicado que esto es parte de un protocolo de investigación y que esto no ocasionará ningún daño, ni riesgo para el paciente, y que a través de él se nos brinda la oportunidad de valorar el crecimiento. La información será confidencial y libre de costo.

Si se detecta alguna alteración en el crecimiento se me proporcionará la información necesaria para recibir tratamiento, y en caso de duda, podré comunicarme en días y horas hábiles con la Dra. Nelly Altamirano Bustamante en el Servicio de Endocrinología, Teléfono 10840900 ext 1823 o 1330.

### ATENTAMENTE

Nombre del Padre o Tutor

Dirección

Teléfono

Firma

\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_

Nombre del Testigo:

Dirección

Teléfono

Firma

\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_

Nombre del Testigo:

Dirección

Teléfono

Firma

\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_

Médico Responsable

Firma

Fecha de obtención del consentimiento informado

\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_

## CARTA DE ASENTIMIENTO

A través de la presente yo \_\_\_\_\_ paciente con número de expediente \_\_\_\_\_ de este hospital autorizo y acepto que los médicos del servicio de Endocrinología me realicen mediciones, con el fin de detectar si estoy creciendo de manera adecuada. Se me ha explicado y he entendido que los médicos pueden saber si la hormona de crecimiento se produce y actúa en forma normal, a través de medir los factores de crecimiento en mi sangre.

Previamente se me ha explicado que para medirme es necesario acudir bañado, y la forma de hacerlo será sin zapatos y de pie, además de registro de peso. Deberé acudir en ayuno, se tomará muestra de sangre de una vena gruesa de mi cuerpo, en donde se determinarán factores de crecimiento. La toma de la muestra se realizará con jeringa y aguja desechable, el único inconveniente será el dolor a la punción, puede originarse hematoma o presentar infección en el sitio de punción. La muestra no tendrá ningún costo.

El estudio no representará ningún riesgo para mí. Previamente se me ha explicado que esto es parte de un protocolo de investigación y que esto no ocasionará ningún daño, ni riesgo en mi salud, y que a través de él se me brindará la oportunidad de valorar el crecimiento. La información será confidencial y libre de costo.

Si se detecta alguna alteración en el crecimiento se me proporcionará la información necesaria para recibir tratamiento, y en caso de duda, mis padres podran comunicarme en días y horas hábiles con la Dra. Nelly Altamirano Bustamante en el Servicio de Endocrinología, Teléfono 10840900 ext 1823 o 1330.

### ATENTAMENTE

Nombre del Paciente

Dirección

Teléfono

Firma

\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_

Nombre del Testigo:

Dirección

Teléfono

Firma

\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_

Nombre del Testigo:

Dirección

Teléfono

Firma

\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_

Médico Responsable

Firma

Fecha de obtención del consentimiento informado

\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_



## BIBLIOGRAFÍA

---

- <sup>1</sup> Hernández Archundia Eva Julieta. Crecimiento longitudinal en niños con diabetes tipo 1. Tesis de Pediatría Médica. UNAM-INP. México 2006.
- <sup>2</sup> Guell R. Crecimiento y desarrollo: Interrelaciones. En: Calzada-León R (Editor): Variantes normales del crecimiento. Instituto Nacional de Pediatría: México. 1996. p. 17-25.
- <sup>3</sup> Tanner JM, Whitehouse RH, Takaishi M. Standard from birth to maturity velocity. British children 1965. Part I and II. Archives of Disease in Childhood 1966; 41: 454 y 613.
- <sup>4</sup> Voss LD, Wilkin TJ, Bailey BJR, Betts PR. The reliability of height velocity in the assessment of growth. Archives of Disease in Childhood 1991; 66: 833-837
- <sup>5</sup> Calzada León Raúl. Identificación y manejo del niño con talla baja. Editores Intersistemas. México, D.F. 2007. página 19.
- <sup>6</sup> Jones J., Clemmons D. Insulin-like growth factors and their binding proteins: biological actions. Endocrine Reviews. 1995; 16: 3-34.
- <sup>7</sup> Blum W., Ranke M. Insulin like growth factor binding proteins (IGFBPs) with special referente to IGFBP-3. Acta Paediatrica Scandinavica. 1990; Suppl 367: 55-62.
- <sup>8</sup> Hwa V., Rosenfeld R. The insulin like growth factor binding protein (IGFBP) superfamily. Endocrine Reviews. 1999; 20: 761-787.
- <sup>9</sup> Baxter R., Turtle J. Regulation on hepatic growth hormona receptors by insulin. Biochemical and Biophysical Research Communications. 1978; 84: 350-357.
- <sup>10</sup> Daughaday W., Phillips L., Mueller M. The effects of insulin and growth hormone on release of somatomedin by the isolated rat liver. Endocrinology 1976; 98: 1214-1219.
- <sup>11</sup> Maes M., Underwood L., Ketelslegers J. Low serum somatomedin-C in insulin dependent diabetes: Evidence for a postreceptor mechanism. Endocrinology 1986; 118: 377-382.
- <sup>12</sup> Cotterill A., Cowell C., Silink M. Insulin and variation in glucose levels modify the secretion rates of growth hormone-independent insulin-like growth hormone-independent insulin like growth factor binding protein-1 in the human hepatoblastoma cell line Hep G2. Journal of Endocrinology 1989; 12: R17-R20.
- <sup>13</sup> Holly J. and et al. Circadian variation of GH- independent IGF-I binding protein in diabetes mellitus and its relationship to insulin. A new role for insulin? Clinical Endocrinology 1988; 29: 667-675.
- <sup>14</sup> Holly J., Dunger D., Edge J., Smith C., Chard T., Wass J. Insulin- like growth factor binding protein-1 levels in diabetic adolescents and their relationship to metabolic control. Diabetic Medicine 1990; 7: 618-623.
- <sup>15</sup> Cacciari E., Cicognani A., Pirazzoli P., Tassoni P., Salardi S., Capelli M., Zuchini S., Natali G., Righetti F., Ballardini D. Differences in somatomedin-C between short-normal subjects and those of normal height. Journal of Pediatrics 1985; 106: 891-894.
- <sup>16</sup> D' Ercole A., Underwood L., Van Wyk J. Serum somatomedin-C in hypopituitarism and in other disorders of growth. Journal of Pediatrics 1977; 60: 648-657.
- <sup>17</sup> Furlanetto R.W., Underwood L.E., Van Wyk J., D' Ercole A. Estimation of somatomedin-C levels in normals and patients with pituitary disease by radioimmunoassay. Journal of Clinical Investigation 1977, 60; 648-657.

- 
- <sup>18</sup> Zapf J., Walter H., Froesch E. Radioimmunological determination of insulin-like growth factors I and II in normal subjects and in patients with growth disorders and extrapandreactic tumor hypoglycemia. *Journal of Clinical Investigation* 1981; 68: 1321-1330.
- <sup>19</sup> Keenan B., Richards G., Ponder S., Dallas J., Nagamani M., Smith E. Androgen-stimulated pubertal growth: The effects of testosterone and dihydrotestosterone on growth hormone and insulin-like growth factor-I in the treatment of short stature and delayed puberty. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 1993; 76: 996-1001.
- <sup>20</sup> Link K., Blizzard R., Evans W., Kaiser D., Parker M. Rogol A. The effect of androgens on the pulsatile release and the twenty-four hour mean concentration of growth hormone in peripuberal males. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 1986; 62: 159-164.
- <sup>21</sup> Smith C., Dunger D., Williams A., Taylor A., Perry L., Gale E., Preece M., Savage M. Relationship between insulin, insulin-like growth factor I, and dehydroepiandrosterone sulfate concentrations during childhood, puberty, and adult life. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 1989; 68: 932-937.
- <sup>22</sup> Chiarelli F., Giannini C., Mohn A. Growth, and growth factors in diabetes. *European Journal of Endocrinology* 2004; 151: 109-117.
- <sup>23</sup> Diliberti J., Carver K., Parton E., Totka J., Mick G., McCormick K.. Stature at time of diagnosis of type 1 Diabetes Mellitus. *Pediatrics* 2002; 109:479-483.
- <sup>24</sup> Lebl J., Schober E., Zidek T., Baldis S., Rami B., Pruhova S., Kolouskova S., Snajderova M., Frisch H. Growth data in large series of 587 children and adolescents with type 1 diabetes mellitus. *Endocrine Regulation* 2003; 37:153-61
- <sup>25</sup> Scheffer P., Links T., Reitsma W., Drayer N. Increased height in diabetes mellitus correspond to the predicted and the adult height. *Acta paediatrica* 1999; 88: 384-388.
- <sup>26</sup> Price D., Burden A. Growth of children before onset of diabetes. *Diabetes Care* 1992; 15: 1393-1395.
- <sup>27</sup> Songer T., LaPorte R., Tajima N., Orchard T., Rabin B., Eberhardt M., Dorman J., Cruickshanks K., Cavender D., Becker D., Drash A. Height at diagnosis of insulin dependent diabetes in patients and their non-diabetic family members. *British Medical Journal* 1996; 292: 1419-1422.
- <sup>28</sup> Cinaz P., Kendirci M., Kurtoglu S., Gokcora N., Buyan N., Yavuz I., Demir A. Serum levels of insulin-like growth factor-I and insulin-like growth factor binding protein-3 in children with insulin dependent diabetes mellitus. *Journal of Pediatric Endocrinology and Metabolism*. 1996; 9: 475-482.
- <sup>29</sup> Clayton K., Holly J., Casisson L., Jones J., Cheetham T., Taylor A., Dunger D. Loss of the normal relationships between growth hormone, growth hormone-binding protein and insulin like growth factor I in adolescents with insulin-dependent diabetes mellitus. *Clinical Endocrinology* 1994; 41: 517-524.
- <sup>30</sup> Batch J., Baxter R., Werther G. Abnormal regulation of insulin-like growth factor binding proteins in adolescents with insulin-dependent diabetes. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 1991; 73: 964-968.
- <sup>31</sup> Muñoz M., Barrios V., Pozo J., Argente J. Insulin-like growth factor I, its binding proteins 1 and 3, and growth hormone binding protein in children and adolescents with insulin dependent diabetes mellitus: Clinical implications. *Pediatric Research* 1996; 39:992-998.
- <sup>32</sup> Salardi S., Tonioli S., Tassoni P., Tellarini M., Mazzanti L., Cacciari E. Growth and growth factors in diabetes mellitus. *Archives of Disease in Childhood* 1987; 62: 57-62.

- 
- <sup>33</sup> Cianfarani S., Bonfanti R., Bitti M., Germani D., Boemi S., Chiumello G., Boscherini B. Growth and insulin-like growth factors (IGFs) in children with insulin-dependent diabetes mellitus at the onset of disease: Evidence for normal growth, age dependency of the IGF system alterations, and presence of a small IGF-binding protein-3 fragment in serum. *Journal Clinical of Endocrinology and Metabolism*. 2000; 85: 4162-4167.
- <sup>34</sup> Dunger D., Cheetham T. Growth hormone-insulin-like growth factor-I axis in insulin-dependent diabetes mellitus. *Hormone Research* 1996; 46: 2-6.
- <sup>35</sup> Dills D., Allen C., Palta M., Zaccaro D., Klein R., D'Alessio D. Insulin like growth factor-I is related to glycemic control in children and adolescents with newly diagnosed insulin dependent diabetes. *Journal Clinical Endocrinology and metabolism* 1995; 2139 – 2143.
- <sup>36</sup> Danne T., Kordonouri O., Enders I., Weber B. Factors influencing height and weight development in children with diabetes. Results of the Berlin Retinopathy Study. *Diabetes Care*. 1997; 20: 281-283.
- <sup>37</sup> Wise J., Kolb E., Sauder S. Effect of glycemic control on growth velocity in children with IDDM. *Diabetes Care* 1992; 15: 826-830.
- <sup>38</sup> Amiel S., Sherwin R., Simonson D., Lauritano A., Tamborlane W. Impaired insulin action in puberty. A contribution factor to poor glycemic control in adolescents with diabetes. *New England Journal of Medicine*. 1986; 315: 215-129.
- <sup>39</sup> Bloch C., Clemons P, Sperlin M. Puberty decreases insulin sensitivity. *Journal of Pediatrics*. 1987; 110: 481-487.
- <sup>40</sup> Argente J., Barrios V., Pozo J., Muñoz MT., Hervás F., Stene M., Hernández M. Normative data for insulin like growth factors (IGFs), IGF-Binding proteins, and growth hormona binding protein in healthy spanish pediatric population: Age and sex related changes. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 1993; 77: 1522 – 1528.
- <sup>41</sup> Tanner J., Whitehouse R., Clinical longitudinal standards for height, weight velocity, weight velocity, an stages of puberty. *Archives of Disease in Childhood*. 1976; 51: 170 – 179
- <sup>42</sup> Silverstein J., Klingensmith G., Copeland K., et al. Care of children and adolescents with type 1 diabetes. A statement of the American Diabetes Association. *Diabetes Care*. 2005; 28: 186 – 206.
- <sup>43</sup> Greulich W., Pyle S. Radiographic atlas of skeletal development of the hand and wrist. Stanford University Press. 1950.
- <sup>44</sup> Holl R., Heinze E., Seifert M., Grabert M., Teller W. Longitudinal analysis of somatic development in paediatric patients with IDDM: genetic influences on height and weight. *Diabetología* 1994; 37: 925-929.
- <sup>45</sup> Du Caju M., Rooman R. Longitudinal data on growth and final height in diabetic children. *Pediatric Research* 1995; 38: 607-611.
- <sup>46</sup> Price D., Burden A. Growth of children before onset diabetes. *Diabetes Care* 1992; 15: 1393-1395.
- <sup>47</sup> Drayer N. Height of diabetic children at onset of symptoms. *Archives of Diseases in Childhood* 1974; 49: 616-620.
- <sup>48</sup> Edelsten A., Hughes I., Oakes S., Gordon I., Savage D. Height and skeletal maturity in children with newly-diagnosed juvenile onset diabetes. *Archives of Diseases in Childhood* 1981; 56: 40-44.

---

<sup>49</sup> Boggetti E., Riva M., Bonfanti R., Meschi F., Viscardi M., Chiumello G. Growth changes in children and adolescents with short-term diabetes. *Diabetes Care* 1998; 21: 1226-1229.

<sup>50</sup> Gunczler P., Lanes R., Esaa S., Paoli M. Effect of glycemic control on the growth velocity and several metabolic parameters of conventionally treated children with insulin-dependent diabetes mellitus. *Journal of Pediatric Endocrinology and Metabolism* 1996; 9: 569-575.

<sup>51</sup> Juul A., Bang P., Hertel N., Main K., Dalgaard P., Jorgensen K., Müller J., Hall K., Skakkebaek N. Serum insulin-like growth factor-I in 1030 healthy children, adolescents, and adults: Relation to age, sex, stage of puberty, testicular size, and body mass index. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 1994; 78:744-752.

<sup>52</sup> Juul A., Dalgaard P., Blum W., Bang P., Hall K., Michaelsen K., Müller J., Skakkebaek N. Serum levels of insulin like growth factor (IGF)-binding protein 3 (IGFBP-3) in healthy infants, children, and adolescents: The relation to IGF-I, IGF-II, IGFBP-1, IGFBP-2, age, sex, body mass indez, and pubertal maturation. *Journal of Clinical Endocrinology and metabolism* 1995; 80: 2534-2542.