



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO



**FACULTAD DE MEDICINA
División de Estudios de Posgrado**

**INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
CENTRO MÉDICO NACIONAL "LA RAZA"
U.M. A.E HOSPITAL GENERAL "GAUDENCIO GONZÁLEZ GARZA"
SERVICIO DE ENDOCRINOLOGÍA PEDIÁTRICA**

**Comparación del índice neutrófilo/linfocito de acuerdo al grado de control
glucémico en pacientes con diabetes tipo 1 y tipo 2.**

**TESIS DE POSGRADO PARA OBTENER EL TÍTULO DE
ENDOCRINÓLOGO PEDIATRA**

PRESENTA

**DRA. XALIN ZUCCELL ANTONIO ROSAS
RESIDENTE DE 2º AÑO DE ENDOCRINOLOGÍA PEDIÁTRICA**

INVESTIGADORES

**DRA. LORENA LIZÁRRAGA PAULÍN
DRA. RITA ANGÉLICA GÓMEZ DÍAZ
DRA. BLANCA ESTELA AGUILAR HERRERA**

Facultad de Medicina

Registro R-2015-3502-121.



MÉXICO DISTRITO FEDERAL, AGOSTO DE 2015.



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.

Dra. Luz Arcelia Campos Navarro
Directora de Educación e Investigación en Salud
Hospital General “Dr. Gaudencio González Garza” Centro Médico Nacional La Raza

Dra. Dra. Lorena Lizárraga Paulín
Titular del Curso de Endocrinología Pediátrica
Investigador Principal
Endocrinóloga Peditra
Hospital General “Dr. Gaudencio González Garza” Centro Médico Nacional La Raza

Dra. Rita Angélica Gómez Díaz
Investigador Principal
Endocrinóloga Peditra
Unidad de Investigación Médica en Epidemiología Clínica, U.M.A.E. Hospital de
Especialidades Centro Médico Nacional “Siglo XXI”

Dra. Blanca Estela Aguilar Herrera
Investigador Principal
Endocrinóloga Pediatra

Hospital General “Dr. Gaudencio González Garza” Centro Médico Nacional La Raza

Dra. Xalin Zucell Antonio Rosas
Médico Residente

Hospital General “Dr. Gaudencio González Garza” Centro Médico Nacional La Raza

Carta Dictamen



Dirección de Prestaciones Médicas
Unidad de Educación, Investigación y Políticas de Salud
Coordinación de Investigación en Salud



"2015, Año del Generalísimo José María Morelos y Pavón".

Dictamen de Autorizado

Comité Local de Investigación y Ética en Investigación en Salud 3502
HOSPITAL GENERAL DR. GAUDENCIO GONZALEZ GARZA, CENTRO MEDICO NACIONAL LA RAZA, D.F. NORTE

FECHA 29/07/2015

DRA. LORENA LIZARRAGA PAULIN

P R E S E N T E

Tengo el agrado de notificarle, que el protocolo de investigación con título:

Comparación del índice neutrófilo/linfocito de acuerdo al grado de control glucémico en pacientes con diabetes tipo 1 y tipo 2.

que sometió a consideración de este Comité Local de Investigación y Ética en Investigación en Salud, de acuerdo con las recomendaciones de sus integrantes y de los revisores, cumple con la calidad metodológica y los requerimientos de Ética y de investigación, por lo que el dictamen es **A U T O R I Z A D O**, con el número de registro institucional:

Núm. de Registro

R-2015-3502-121

ATENTAMENTE


DR.(A). GUILLERMO CAREAGA REYNA

Presidente del Comité Local de Investigación y Ética en Investigación en Salud No. 3502

IMSS

SEGURIDAD Y SOLIDARIDAD SOCIAL

INVESTIGADOR PRINCIPAL

Dra. Lorena Lizárraga Paulín
Endocrinóloga Pediatra
Jefe de Servicio de Endocrinología Pediátrica
U.M.A.E. Hospital General “Dr. Gaudencio González Garza”
Centro Médico Nacional La Raza, IMSS
Matrícula: 99365829

Dirección del investigador principal: Avenida Jacarandas y Vallejo S/N Colonia La Raza.
Tel. 57245900 ext. 23499, Departamento de Endocrinología Pediátrica.
anerolin74@gmail.com

INVESTIGADOR PRINCIPAL

Dra. Rita Angélica Gómez Díaz
Endocrinóloga
Unidad de Investigación Médica en Epidemiología Clínica
U.M.A.E. Hospital de Especialidades
Centro Médico Nacional “Siglo XXI”, IMSS
Matrícula: 7256477

Dirección del investigador asociado: Av. Cuauhtémoc #330 Col. Doctores.
Del. Cuauhtémoc, C.P. 06720.
Tel. 56276900 Ext 21481
ritagomezdiaz@yahoo.com.mx

INVESTIGADOR PRINCIPAL

Dra. Blanca Estela Aguilar Herrera
Endocrinóloga Pediatra
Médico Adscrito
U.M.A.E. Hospital General “Dr. Gaudencio González Garza”
Centro Médico Nacional La Raza, IMSS
Matrícula: 5998476

Dirección del investigador principal: Avenida Jacarandas y Vallejo S/N Colonia La Raza.
Tel. 57245900 ext. 23499, Departamento de Endocrinología Pediátrica.
nesba599@gmail.com

INVESTIGADOR ASOCIADO

Dra. Xalin Zucell Antonio Rosas
Residente de Endocrinología Pediátrica
U.M.A.E. Hospital General “Dr. Gaudencio González Garza”, Centro Médico Nacional La
Raza, IMSS
Matrícula: 98170469
Dirección del investigador asociado: Avenida Jacarandas y Vallejo S/N Colonia La Raza.
Tel. 57245900 ext. 23499, Departamento de Endocrinología Pediátrica.
xalinantonio@gmail.com

AGRADECIMIENTOS

Me gustaría expresar mi sincera gratitud a todos los que de una forma u otra han contribuido a este trabajo:

Mis asesores Dra. Lorena Lizárraga Paulín y Dra. Rita Angélica Gómez Díaz por su apoyo en la realización de este proyecto, que siempre estuvieron en la disposición de resolver mis dudas, por sus valiosos comentarios y enseñanza.

A la Dra. Blanca Estela Aguilar Herrera por su invaluable dedicación, tiempo y esfuerzo empleado para ayudarme a realizar este trabajo,

Gracias a los pacientes del Hospital CMN La Raza sin quienes no hubiera sido posible la realización de este proyecto.

Agradezco a Dios por permitirme continuar con mi sueño y vivir cada día dando lo mejor de mí.

Y especialmente agradezco a mi familia quienes han estado siempre conmigo en todo este proceso y en mi formación como médico, por su amor, confianza y paciencia.

INDICE

I.	Resumen	8
II.	Antecedentes	9
III.	Material y Métodos	15
IV.	Resultados	17
V.	Discusión	23
VI.	Conclusiones	25
VII.	Bibliografía	26
VIII.	Anexos	31

I. RESUMEN

Título: Comparación del índice neutrófilo/linfocito de acuerdo al grado de control glucémico en pacientes con diabetes tipo 1 y tipo 2.

Introducción: La evidencia biológica sugiere que tanto en la obesidad como en la diabetes tipo 1 y 2, existe cierto grado de inflamación crónica, y los estudios epidemiológicos han mostrado una asociación entre la cuenta leucocitaria y un incremento en el riesgo de desarrollar diabetes, sin embargo, los reportes encontrados en edad pediátrica a este respecto son escasos, por lo que es de nuestro interés estudiar este fenómeno en nuestra población.

Material y Métodos: Diseño del estudio: Transversal, analítico, prolectivo, observacional. El estudio se realizó en el servicio de endocrinología pediátrica, previa aprobación por el Comité Local de Investigación en Salud de la UMAE Hospital General "Dr. Gaudencio González Garza", CMN "La Raza" del IMSS. Se incluyeron todos los pacientes atendidos en el Servicio de Endocrinología Pediátrica de julio 2014 a junio de 2015, y que cumplieron con los siguientes criterios de inclusión: ambos géneros, de 8 a 16 años de edad, con diabetes tipo 1 y 2 menor a 3 meses de diagnóstico y que aceptaron firmar el consentimiento tanto el tutor como el asentimiento del paciente. Se realizó examen físico que incluyó medición de peso, talla, tensión arterial, así como percentilar el índice de masa corporal, los cuales se registraron en la hoja de recolección de datos. Posteriormente previo ayuno de 12 horas con el paciente en sedestación se tomó muestra sanguínea de 10 ml mediante punción venosa periférica, la cual se repartió en dos tubos, el primero un tubo seco, para determinar glucosa, colesterol, triglicéridos, HDL, creatinina y el segundo tubo con anticoagulante EDTA para determinar biometría hemática completa y hemoglobina glucosilada A1c.

Resultados: Se incluyeron 131 sujetos: 46 (35.1%) con diabetes tipo 2 (DT2), 49 (37.5%) con diabetes tipo 1, y 36 controles (27.4%). La cuenta de leucocitos fue de 7.6 ± 2.0 K/ μ L, 6.4 ± 1.7 K/ μ L y 6.8 ± 2.0 K/ μ L para DT2, DT1 y controles sanos respectivamente. Se observaron diferencias entre los 3 grupos en cuenta de leucocitos, neutrófilos y monocitos. Estas diferencias persistieron al comparar DT 2 y DT 1, junto con los linfocitos ($p = 0.049$). El INL fue similar entre los grupos: 1.58 ± 0.61 en DT2 vs 1.55 ± 1.07 en DT1 y 1.53 ± 1.04 en los controles. Al separar a los grupos según el grado de control metabólico, el INL fue significativo en DT 2 y DT1 ($p=0.045$ y $p=0.035$ respectivamente).

Conclusiones: Existen diferencias en el INL, leucocitos, neutrófilos y monocitos cuando se comparan DT1, DT2 y controles. Al comparar DT1 vs DT2 persiste la diferencia estadística entre INL y linfocitos. El INL correlacionó con el grado de control glucémico y permaneció significativo aún después de ajustar para las otras variables estudiadas en población pediátrica con DT1 y DT2 de reciente inicio.

II. ANTECEDENTES

Introducción: La diabetes tipo 2 (DT2) es una de las principales causas de morbilidad y mortalidad en el mundo, su etiología es multifactorial y se caracteriza por niveles elevados de glucosa en plasma con alteración en el metabolismo de carbohidratos, lípidos y proteínas ⁽¹⁾. Tanto la resistencia a la insulina como los defectos en la secreción de la misma han sido relacionados con la etiología de la DT2 y obesidad ⁽²⁾, detectándose en ambas un estado inflamatorio crónico de baja intensidad ⁽¹⁾. Esto debido a una desregulación en la secreción de adipocinas, que conduce a infiltración de células del sistema inmune al tejido adiposo e incremento en la producción de citocinas proinflamatorias (IL-6, TNF-alfa), con activación de macrófagos y de esta manera, en el desarrollo de un estado proinflamatorio crónico que a la larga induce resistencia a la insulina y posteriormente DT2 ^(1,2,3). La inflamación por sí misma puede afectar las vías de señalización de la insulina y promover la destrucción de la célula beta ⁽³⁾.

Estudios experimentales han demostrado una relación entre la inflamación crónica y la resistencia a la insulina a través de mecanismos que involucran obesidad y aterosclerosis ⁽⁴⁾. Este estado de inflamación crónica está asociado a un incremento en el riesgo cardiometabólico ⁽⁵⁾. En la aterosclerosis es bien sabido que están involucrados mecanismos inflamatorios, la leucocitosis está directamente relacionada en la patogénesis de la aterosclerosis, síndrome metabólico y DT2 ⁽⁶⁾, así como en la prevalencia de complicaciones macrovasculares en DT2 ^(7,8). Como se ha observado en varios estudios, la asociación de DT2 e inflamación crónica, puede contribuir a acelerar la microangiopatía diabética y desarrollo de macroangiopatía ⁽²⁾.

El estado de inflamación crónica de bajo grado que se presenta en la DT2, junto con los factores proinflamatorios, resultan en una elevación constante de los granulocitos ⁽³⁾. Los subtipos de leucocitos reflejan diferentes aspectos de inflamación e infección, de esta manera la elevación de los neutrófilos está asociada a formación de trombos, lesión isquémica, inflamación subclínica y tolerancia a la glucosa ⁽⁹⁾; la cuenta de linfocitos por su parte a insulinosensibilidad y adiposidad; algunos estudios muestran que en la resistencia a la insulina existe un decremento de los linfocitos T ⁽¹⁰⁾, en otros la elevación de la cuenta de leucocitos se ha asociado a la presencia de DT2 ⁽⁶⁾, como en el estudio realizado por Gokulakrishnan en India 2009, donde se observa que los sujetos con diabetes y estados prediabéticos presentan una cuenta leucocitaria mayor que los pacientes del grupo control, de la misma manera aquellos con glucosa normal con resistencia a la insulina presentan también elevación de la cuenta leucocitaria ⁽⁹⁾. El mecanismo por el cual los neutrófilos pueden mediar la resistencia a la insulina esta en relación al incremento del proceso inflamatorio. Recientemente la presencia de neutrofilia y linfopenia relativa han mostrado ser un factor independiente como predictor de mortalidad en pacientes con infarto agudo ⁽¹¹⁾.

La inflamación sistémica puede ser medida usando una variedad de marcadores bioquímicos y hematológicos, muchos de los cuales requieren tiempo para su análisis y tienen un costo elevado ⁽⁴⁾. Existe una relación directa entre la proteína C reactiva (PCR) y la cuenta leucocitaria como indicadores de inflamación ^(12,13). El índice neutrófilo linfocito (INL) es el balance entre ambas y se le considera un nuevo marcador de inflamación sistémica subclínica e indicador pronóstico de alto riesgo para eventos cardiovasculares ^(4,5) y cáncer ⁽²⁾. Los niveles elevados de neutrófilos, linfocitos y el INL han sido asociados al síndrome metabólico en pacientes sanos, con riesgo de presentar DT2.

El INL puede ser utilizado como una forma importante de medir la inflamación sistémica, ya que es rentable por su accesible disponibilidad y puede ser calculado fácilmente ⁽⁹⁾. Este índice representa la combinación de dos marcadores: los neutrófilos, como el mediador inflamatorio activo no específico, encargados de iniciar la primera línea de defensa; mientras que los linfocitos representan el regulador del componente protector de la inflamación. El INL es superior a otros parámetros que involucran los diferentes subtipos de leucocitos por sí solos, debido a su estabilidad comparada con los otros parámetros que pueden ser modificados por varios factores, tanto fisiológicos como patológicos ⁽²⁾.

A pesar de que existe evidencia que relaciona la cuenta de leucocitos con la incidencia de diabetes, los intentos de incluir a los leucocitos en los modelos de predicción de riesgo han producido resultados mixtos, como en el estudio de Lorenzo *et al* 2014, donde se reporta una correlación débil entre los leucocitos totales y el recuento diferencial de leucocitos con insulinoresistencia/sensibilidad e inflamación subclínica sin encontrar asociación del INL con la progresión de la diabetes ⁽¹⁰⁾. En cambio se ha encontrado asociación positiva de los leucocitos con inflamación, particularmente en enfermedades cardiovasculares, como en el estudio realizado en China por Lou y cols., en pacientes con diabetes tipo 2 de recién diagnóstico. Se encontró un aumento significativo del INL ($p < 0.001$), triglicéridos y hemoglobina glucosilada A1c en el grupo de pacientes con diabetes en relación al grupo control y una correlación positiva del INL con el HOMA-IR; en cuanto al grupo de diabéticos con resistencia a la insulina se observó una importante elevación de los neutrófilos a la vez de un decremento linfocitario ⁽²⁾. Shiny y cols., reportaron que existe un incremento relevante del INL en diabetes tipo 2, en comparación con pacientes con tolerancia a la glucosa alterada y sujetos sanos, con un aumento lineal entre mayor sea la gravedad de la intolerancia a la glucosa, y una correlación positiva del

INL con la hemoglobina glucosilada A1c, glucosa en ayuno y HOMA-IR ⁽⁷⁾. Por otro lado, Sefil F y cols en pacientes con diabetes tipo 2, compararon el control metabólico de la glucemia con el INL y encontraron que en el grupo de pacientes con hemoglobina glucosilada A1c mayor a 7% existía un conteo de leucocitos, neutrófilos e INL mayores en comparación con los que tenían hemoglobina glucosilada menor a 7%, mostrando una correlación positiva ($r=0.577$; $p < 0.001$) ⁽⁵⁾.

Los pacientes con diabetes tipo 2, donde la inflamación crónica juega un papel clave en la patogénesis de la enfermedad, tienden a tener un INL elevado. De ese modo se refleja el papel del INL como un marcador de la inflamación sistémica con actividad desmedida de los neutrófilos y la disminución de la actividad de las células T reguladoras ⁽¹⁴⁾, siendo así de utilidad para evaluar el pronóstico en estos pacientes ⁽³⁾. Aunque hay pocas publicaciones que relacionen este índice con la prevalencia de enfermedades crónicas y su valor pronóstico en la resistencia a la insulina entre la población en general ⁽⁴⁾, sí se ha encontrado que un INL elevado es un potente predictor independiente de DT2 en obesidad mórbida ⁽¹⁵⁾. Además, puede ser un marcador predictivo fiable de etapas tempranas de nefropatía diabética ^(16,17) y retinopatía diabética ^(18,19). Sin embargo, Bahadir A et al no demostraron que los leucocitos fueran marcadores útiles en pacientes sin diabetes pero sí con obesidad y síndrome metabólico ⁽²⁰⁾.

Por otro lado, son escasos los estudios en pacientes con diabetes tipo 1 (DT1) en relación al índice neutrófilo linfocito. Harsunen MH y cols encontraron que existe alteración en la homeostasis de leucocitos previa al inicio de la enfermedad, sugiriendo su involucro en la patogénesis de diabetes tipo 1 ⁽²¹⁾. Battaglia M, sugiere que los neutrófilos, además de macrófagos, células dendríticas y linfocitos pueden tener un papel en la inmunopatología de diabetes tipo 1 ^(22, 23).

Ayhan H y cols, estudiaron pacientes con diabetes tipo 1 a los que se les realizó ecocardiografía y encontraron correlación negativa entre INL y los marcadores de rigidez aórtica e inflamación. Proponen que un INL elevado puede ser una medición útil para determinar el riesgo cardiovascular en pacientes con diabetes tipo 1 ⁽¹³⁾.

Bulum y cols, sugieren que la disminución de monocitos en suero, sumado a concentraciones elevadas de neutrófilos, puede ser un marcador importante de resistencia a la insulina en la diabetes tipo 1 ⁽²⁴⁾.

Es poco lo referido en la edad pediátrica, se ha mencionado la presencia de neutropenia periférica leve pero significativa que precede y acompaña la aparición de la diabetes tipo 1. En un análisis retrospectivo realizado en pacientes pediátricos de 4 a 17 años con diagnóstico reciente de diabetes tipo 1 se demostró que los neutrófilos circulantes (2.6K/ μ L vs 3.4K/ μ L $p < 0.0001$) y las plaquetas (241K/ μ L vs 259K/ μ L $p < 0.0046$) fueron significativamente menores que los niveles encontrados en los sujetos control ⁽²³⁾.

Azab y cols, por su parte sugieren que existen diferencias raciales en la respuesta inflamatoria y que los diferentes puntos de corte del INL deben definirse de acuerdo con la raza, de esta manera encontraron que los participantes negros no hispanos tuvieron valores medios del INL significativamente menores en comparación con hispanos y a su vez con los blancos no hispanos (1.76 vs 2.08 vs 2.24 $p < 0.0001$), reportando resultados similares en niños de 2 a 18 años, con valores medios ligeramente mayores en niños hispanos vs niños blancos y negros (1.63 vs 1.58 vs 1.26). Asociando únicamente la enfermedad cardíaca preexistente con un INL elevado en población hispana ⁽²⁵⁾.

Aunque es conocida la asociación entre el INL como indicador de la inflamación sistémica en pacientes con diabetes, a la fecha existen pocos estudios en adultos y escasa información en población pediátrica que evalúe éste índice. Por lo tanto, es nuestro objetivo determinar el INL en pacientes pediátricos con diabetes tipo 1 y tipo 2, de acuerdo al grado de control metabólico, en comparación con niños sanos. Se postula que existe una diferencia en el INL de acuerdo con el grado de control glucémico en pacientes con diabetes tipo 1 y tipo 2.

III. MATERIAL Y MÉTODOS

Se realizó un estudio transversal, analítico, prolectivo y observacional en el servicio de Endocrinología Pediátrica del Hospital General “Dr. Gaudencio González Garza”, Centro Médico Nacional “La Raza” del IMSS, previa aprobación por el Comité Local de Investigación en Salud 2015 de la UMAE Hospital General “Dr. Gaudencio González Garza”, CMN “La Raza” del IMSS, con No. R-2015-3502-121.

Se incluyeron a todos los pacientes del género masculino y femenino atendidos en el Servicio de Endocrinología Pediátrica de julio 2014 a junio de 2015, con edad de 8 a 16 años, con diabetes tipo 1 y 2 menor a 3 meses de diagnóstico de acuerdo a los criterios de la ADA ⁽²⁶⁾ y un grupo de control sano. Se obtuvo la firma del consentimiento informado por el padre o tutor y del asentimiento por parte del niño mayor de 8 años (ver anexos). Se excluyeron a los pacientes con enfermedades concomitantes que pudieran elevar la cuenta leucocitaria, cualquier enfermedad aguda o infección en los últimos 3 meses y uso de medicamentos que pudieran alterar el metabolismo de la glucosa y/o lípidos.

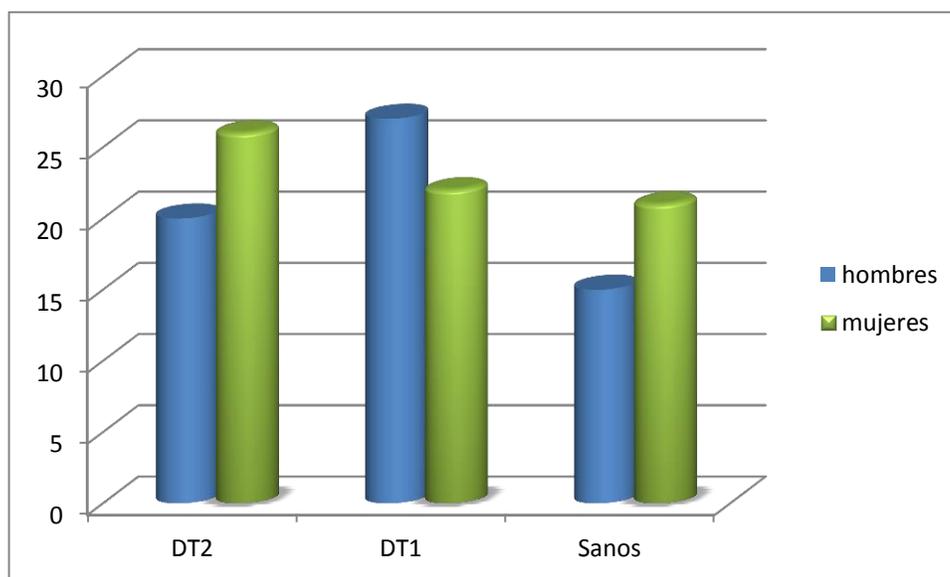
Se realizó examen físico que incluyó medición de peso en una báscula marca Braunger calibrada en kilogramos y gramos, con ropa ligera. Talla con un estadímetro calibrado en metros y centímetros. La Tensión arterial se midió con un esfigmomanómetro aneroide (marca Medistar) previo reposo de 10 minutos del paciente ⁽²⁷⁾. Se calculó el índice de masa corporal con la expresión matemática: peso en kilogramos entre talla en metros cuadrados (kg/m^2). Finalmente se percentilaron ⁽²⁸⁾ los datos de peso, talla y presión arterial de acuerdo a género y talla, y los datos fueron registrados en la hoja de recolección de datos.

Posteriormente, previo ayuno de 12 horas y antes de la administración de la dosis matutina de insulina en los sujetos con diabetes tipo 1, con el paciente en sedestación se tomó muestra sanguínea de 10 ml mediante punción venosa periférica, la cual se repartió en dos tubos, el primero un tubo seco, previa centrifugación para determinar glucosa, mediante espectrofotometría por el método enzimático-colorimétrico con glucosa oxidasa y p-aminofenazona (GOD-PAP), por medio del modulador PP de Roche/Hitachi 912/MODULAR: ACN 525. Para los triglicéridos, colesterol total y colesterol-HDL se utilizó el analizador Roche/Hitachi 912/MODULAR: ACN 78. Creatinina por Cromatografía Gaseosa (GC) acoplada a Espectrofotometría de Masa por Dilución Isotópica (IDMS)[®], por el analizador Roche modular ISE 900, p800. En el segundo tubo con anticoagulante EDTA, se determinó biometría hemática completa mediante el analizador automatizado Sysmex/XE-2100. La hemoglobina glucosilada A1c, mediante electroforesis de proteínas de acuerdo al National Glycohemoglobin Standardization Program, por el analizador Roche modular ISE 900, p800. El punto de corte para determinar el control metabólico fue de 7.5%, de acuerdo con las recomendaciones de la ADA ⁽²⁶⁾. Todas las muestras se procesaron en el laboratorio de 5o piso de la UMAE Hospital General “Dr. Gaudencio González Garza”, CMN La Raza.

Los datos obtenidos fueron capturados en una base de datos en Excel. Se sometieron a análisis estadístico con el programa SPSS V.17.0. Se realizó estadística descriptiva, medidas de tendencia central y de dispersión de acuerdo al nivel de cada una de las variables, se realizó prueba de ANOVA o Kruskal Wallis para evaluar las diferencias entre los 3 grupos de pacientes con diabetes tipo1 vs diabetes tipo 2 y controles sanos y para evaluar las diferencias de acuerdo al nivel de HbA1c entre 2 grupos con “t” de Student o U de Mann Whitney y para las variables nominales X^2 .

IV. RESULTADOS

Se incluyeron 131 sujetos: 46 (35.1%) con diabetes tipo 2 (DT2), 49 (37.5%) con diabetes tipo 1 (DT1), y 36 controles (27.4%). Fueron 69 mujeres (52.7%) y 62 hombres (47.3%). En el grupo de DT2 fueron 26 (19.8%) mujeres y 20 (15.3%) varones con edades de 12.7 ± 1.7 años; en el grupo de DT1 22 (16.8%) mujeres y 27 (20.6%) hombres con edades de 11.6 ± 2.1 años, y del grupo control 21 (16%) correspondieron al género femenino y 15 (11.5%) al género masculino con edad de 12.6 ± 1.7 años.



En cuanto al peso e IMC estos se encontraron en promedio más elevados en los pacientes con DT2 (66.3 ± 15.2 kg y 26.8 ± 6 kg/m²), en comparación con los pacientes con DT1 (peso de 41.6 ± 13.1 kg e IMC de 19.0 ± 3.5 kg/m²) y los controles sanos (peso de 47.0 ± 15.9 kg e IMC de 19.4 ± 4.3 kg/m²).

Las características antropométricas de la población en estudio se muestran en la Tabla 1.

Tabla 1. Características antropométricas y metabólicas de la población estudiada.

	Diabetes Tipo 2 n=46	Diabetes Tipo 1 n=49	Controles Sanos n=36	DT2 vs DT1 vs Controles Valor de "p"*	DT2 vs Controles Valor de "p"***	DT1 vs Controles Valor de "p"***	DT2 vs DT1 vs Controles Valor de "p"
Sexo (F/M)	26/20	22/27	21/15	0.382	0.869	0.221	0.257
Edad (años)	12.7±1.7	11.6±2.1	12.6±1.7	0.016	0.768	0.035	0.011
IMC (kg/m ²)	26.8±6.1	19.0±3.5	19.4±4.3	<0.001	<0.001	0.679	<0.001
Peso (kg)	66.3±15.2	41.6±13.1	47.0±15.9	<0.001	<0.001	0.086	<0.001
Talla (cm)	151.1±25.8	142.7±24.6	153.9±12.2	0.003	0.760	0.008	0.002
TAS (mmHg)	104.8±8.8	93.9±9.3	93.7±7.8	<0.001	<0.001	0.908	<0.001
TAD (mmHg)	65.1±8.1	60.8±6.7	61.4±8.3	0.051	0.116	0.541	0.014
HbA1c (%)	8.1±2.4	8.8±2.6	5.3±0.84	<0.001	<0.001	<0.001	0.159
Glucosa (mg/dl)	115.4±33.9 ⁺⁺	107.6±47.5	87.3±7.3	<0.001	<0.001	0.033	0.048
Urea (mg/dl)	27.0±9.3	27.8±7.7	26.2±9.2	0.725	0.707	0.408	0.567
Creatinina (mg/dl)	0.51±0.13	0.53±0.15	0.63±0.17	0.003	0.001	0.007	0.721
Colesterol (mg/dl)	160.0±38.8	161.2±35.2	153.9±28.9	0.614	0.438	0.315	0.872
C-LDL (mg/dl)	92.6±36.9 ⁺⁺	128.4±38.8	135.9±26.6	<0.001	<0.001	0.320	<0.001
C-HDL (mg/dl)	41.1±12.7 ⁺⁺	53.0±14.1	50.5±10.6	<0.001	0.001	0.384	<0.001
Triglicéridos (mg/dl)	133.7±75.9	86.8±58.7	90.0±39.7	<0.001	0.001	0.237	<0.001

Se realizó Kruskal-Wallis*; U de Mann-Whitney**; Significancia estadística p < 0.05 (en negrita).

Como era de esperar, hubo diferencias significativas entre los tres grupos en todos los parámetros excepto el sexo, la presión arterial diastólica, urea y colesterol total. La tensión arterial sistólica y diastólica se encontró más elevada en el grupo de DT2 en comparación con DT1 (104.8±8.8/65.1±8.1mmHg vs 93.9±9.3/60.8±6.7mmHg). Sin embargo, al comparar la DT1 frente a la DT2, los únicos parámetros sin significancia estadística fueron: el sexo, la HbA1c, urea, creatinina y el colesterol total.

El recuento leucocitario diferencial y el INL se muestran en la Tabla 2. La cuenta de leucocitos fue de 7.6±2.0 K/μL, 6.4±1.7 K/μL y 6.8±2.0 K/μL para DT2, DT1 y controles sanos respectivamente. Se observaron diferencias entre los 3 grupos en cuenta de

leucocitos, neutrófilos y monocitos. Estas diferencias persistieron al comparar DT 2 y DT 1, junto con los linfocitos ($p = 0.049$). Sin embargo, el INL fue similar entre los grupos: 1.58 ± 0.61 en DT2 vs 1.55 ± 1.07 en DT1 y 1.53 ± 1.04 en los controles.

Tabla 2. Recuento leucocitario diferencial e INL.

	Diabetes Tipo 2 n=46	Diabetes Tipo 1 n=49	Controles Sanos n=36	DT2 vs DT1 vs Controles Valor de "p"*	DT2 vs Controles Valor de "p"***	DT1 vs Controles Valor de "p"***	DT2 vs DT1 vs Controles Valor de "p"
Leucocitos (K/ μ L)	7.6 \pm 2.0	6.4 \pm 1.7	6.8 \pm 2.0	0.009	0.075	0.321	0.002
Neutrófilos (K/ μ L)	4.1 \pm 1.4	3.3 \pm 1.7	3.6 \pm 1.8	0.002	0.006	0.575	0.001
Linfocitos (K/ μ L)	2.7 \pm 0.8	2.4 \pm 0.7	2.5 \pm 0.6	0.122	0.302	0.361	0.049
Monocitos (K/ μ L)	0.54 \pm 0.17	0.42 \pm 0.13	0.48 \pm 0.21	0.003	0.179	0.080	<0.001
Eosinófilos (K/ μ L)	0.18 \pm 0.12	0.19 \pm 0.16	0.17 \pm 0.16	0.537	0.256	0.519	0.636
Basófilos (K/ μ L)	0.02 \pm 0.01	0.03 \pm 0.01	0.02 \pm 0.01	0.870	0.677	0.949	0.630
Eritrocitos (M/ μ L)	5.18 \pm 0.4	5.16 \pm 0.71	5.16 \pm 0.41	0.115	0.740	0.653	0.421
Hb (g/dL)	15.1 \pm 1.1	14.7 \pm 1.3	15.0 \pm 1.1	0.195	0.515	0.303	0.083
Hct (%)	43.5 \pm 2.9	43.6 \pm 3.7	44.2 \pm 3.5	0.555	0.283	0.402	0.885
MCV (fL)	84.0 \pm 4.2	86.1 \pm 4.0	85.9 \pm 3.7	0.013	0.017	0.975	0.008
MCH (pg)	29.5 \pm 2.1	29.0 \pm 1.4	29.1 \pm 1.6	0.438	0.389	0.843	0.236
MCHC (g/dL)	34.7 \pm 1.3	33.7 \pm 1.1	33.9 \pm 1.2	<0.001	0.005	0.375	<0.001
Plaquetas (K/uL)	269.5 \pm 79.4	271.8 \pm 58.3	267.7 \pm 57.3	0.961	0.913	0.752	0.871
INL	1.58 \pm 0.61	1.55 \pm 1.07	1.53 \pm 1.04	0.124	0.057	0.817	0.101

Se realizó Kruskal-Wallis*; U de Mann-Whitney**; Significancia estadística $p < 0.05$ (en negrita).

Hb=Hemoglobina; Hct=Hematocrito; MCV=Volumen Corpuscular Medio; MCH=Hemoglobina Corpuscular Media; MCHC=Concentración Media de Hemoglobina Corpuscular; INL= Índice Neutrófilos/Linfocitos.

La Tabla 3 muestra las características antropométricas y metabólicas de los pacientes con diabetes tipo 1 y tipo 2, de acuerdo con el control metabólico valorado por HbA1c. En los

pacientes con DT2, sólo la HbA1c mostró diferencias de acuerdo con el control metabólico, aunque sorprendentemente ningún otro parámetro fue estadísticamente significativo. Sin embargo, en la DT1, la HbA1c como era de esperarse, el colesterol total y HDL tuvieron diferencias estadísticamente significativas ($p < 0.001$, $p = 0.008$ y $p = 0.003$ respectivamente).

Tabla 3. Características antropométricas y metabólicas de los pacientes con diabetes tipo 1 y tipo 2, de acuerdo con grado de control metabólico.

	Diabetes Tipo 2 n=46		Valor de p	Diabetes Tipo 1 n=49		Valor de p
	<7.5% n=22	≥7.5% n=24		<7.5% n=16	≥7.5% n=33	
Edad (años)	12.7±1.6	12.6±1.8	0.852	11.8±1.9	11.5±2.3	0.720
IMC(kg/m ²)	26.4±7.6	27.2±4.5	0.688	19.8±2.8	18.7±3.7	0.295
Peso (kg)	68.0±14.7	64.9±15.9	0.519	44.5±12.3	40.3±13.5	0.307
Talla (cm)	148.0±37.0	153.6±10.2	0.362	138.0±39.6	144.8±13.7	0.252
TAS (mmHg)	104.4±8.9	105.2±8.9	0.689	91.3±7.4	95.1±9.9	0.276
TAD (mmHg)	63.1±6.7	66.7±9.0	0.190	59.3±5.9	61.5±7.1	0.322
HbA1c (%)	6.22±0.63	9.98±2.13	<0.001	6.03±0.98	10.02±2.16	<0.001
Glucosa (mg/dl)	105.1±19.2	124.8±41.5	0.082	93.6±22.7	114.4±54.7	0.522
Urea (mg/dl)	29.0±9.7	25.1±8.6	0.158	27.4±6.2	27.9±8.4	0.816
Creatinina (mg/dl)	0.51±0.12	0.53±0.13	0.947	0.57±0.16	0.52±0.15	0.272
Colesterol (mg/dl)	157.9±39.8	161.9±38.5	0.728	142.3±33.8	170.3±32.6	0.008
C-LDL (mg/dl)	88.2±37.2	96.6±36.9	0.447	124.7±33.2	130.2±41.6	0.643
C-HDL (mg/dl)	43.1±14.7	39.3±10.4	0.310	44.7±11.9	57.0±13.4	0.003
Triglicéridos (mg/dl)	133.8±68.5	133.7±83.7	0.783	73.6±29.6	93.2±68.0	0.558

Se realizó U de Mann-Whitney; Significancia estadística $p < 0.05$ (en negrita).

El recuento leucocitario diferencial y el INL de los pacientes según el grado de control metabólico se muestran en la Tabla 4. Como habíamos planteado en la hipótesis, al

separar a los grupos según el grado de control metabólico, el INL fue significativo en DT 2 y DT1 ($p=0.045$ y $p=0.035$ respectivamente).

Tabla 4. Recuento leucocitario diferencial e INL de los pacientes según el grado de control metabólico.

	Diabetes Tipo 2 n=46		Valor de p	Diabetes Tipo 1 n=49		Valor de p
	<7.5% n=22	≥7.5% n=24		<7.5% n=16	≥7.5% n=33	
Leucocitos (K/ μ L)	7.2±2.0	8.0±1.9	0.189	6.1±1.0	6.5±2.0	0.495
Neutrófilos (K/ μ L)	3.7±1.3	4.5±1.5	0.059	3.4±1.3	3.3±1.8	0.254
Linfocitos (K/ μ L)	2.7±0.7	2.7±0.8	0.764	2.1±0.6	2.5±0.7	0.055
Monocitos (K/ μ L)	0.50±0.15	0.58±0.18	0.735	0.40±0.13	0.43±0.13	0.472
Eosinófilos (K/ μ L)	0.20±0.13	0.18±0.11	0.652	0.19±0.14	0.20±0.17	0.991
Basófilos (K/ μ L)	0.03±0.01	0.03±0.01	0.325	0.03±0.01	0.03±0.02	0.670
Eritrocitos (M/ μ L)	5.1±0.3	5.2±0.4	0.834	5.2±0.4	5.1±0.8	0.136
Hb (g/dL)	14.9±1.0	15.3±1.2	0.303	15.1±1.5	14.5±1.1	0.144
Hct (%)	42.9±2.5	44.0±3.3	0.239	44.2±4.0	43.2±3.6	0.387
MCV (fL)	83.0±4.2	84.8±4.2	0.135	8.2±4.0	87.1±3.7	0.037
MCH (pg)	28.9±1.6	30.0±2.3	0.070	28.7±1.7	29.2±1.2	0.298
MCHC (g/dL)	34.6±1.3	34.9±1.2	0.417	34.1±1.2	33.5±1.0	0.063
Plaquetas (K/uL)	300.5±71.8	241.0±76.5	0.009	269.2±62.2	273.0±57.3	0.833
INL	1.35±0.34	1.80±0.73	0.045	1.83±0.99	1.42±1.1	0.035

Se realizó U de Mann-Whitney; Significancia estadística $p < 0.05$ (en negrita).

El INL correlacionó con neutrófilos, linfocitos y leucocitos ($p < 0.001$), monocitos ($p = 0.001$), c-HDL ($p = 0.006$), triglicéridos ($p = 0.047$) y percentil de IMC ($p < 0.001$). En DT2 el INL fue mayor en aquellos con pobre control metabólico ($HbA1c \geq 7.5\%$) ($p = 0.045$), mientras que en DT1 el INL fue mayor en los pacientes con buen control metabólico ($HbA1c < 7.5\%$)

($p=0.035$). El INL mostró una correlación positiva con HbA1c entre los dos tipos de diabetes ($r=0.837$, $p<0.001$). Para diseccionar el efecto de las variables confusoras (INL, percentil de IMC, triglicéridos, colesterol HDL y edad) y determinar la asociación entre el grado de control metabólico se realizó análisis de regresión logística, en la cual solo el INL permaneció significativo (OR 3.093, 95% CI 1.194-8.12, $p=0.020$) (Tabla 5).

Tabla 5. Análisis de regresión logística de factores independientes de acuerdo al grado de control metabólico (HbA1c \geq 7.5%).

Variable	B	OR	IC 95%	Valor de p
INL	1.129	3.093	1.194-8.12	0.020
Edad	-0.239	0.788	0.603-1.029	0.080
IMC (percentil)	0.624	1.866	0.596-5.838	0.284
Colesterol-HDL	0.253	1.288	0.446-3.719	0.253
Triglicéridos	-0.140	0.869	0.241-3.138	0.831

INL: índice neutrófilo/linfocito; IMC: índice de masa corporal; HDL: lipoproteínas de alta densidad.

V. DISCUSIÓN

Nuestros hallazgos apoyan que existe una relación entre el grado de control metabólico de acuerdo a HbA1c y el INL como marcador de aterosclerosis subclínica desde las etapas iniciales de la enfermedad en pacientes pediátricos con DT1 y DT2. El INL mostró significancia estadística de acuerdo al grado de control metabólico cuando se comparó en los dos tipos de diabetes, aún ajustado para confusores.

El presente estudio apoya lo reportado por otros autores ya que los pacientes con DT2 presentan una cuenta leucocitaria mayor que los controles sanos ^(3,9), adultos con obesidad mórbida y DT2 ⁽¹⁵⁾, en DT1 ⁽¹³⁾ y al igual que en niños con DT1 ⁽²¹⁾. En las diferentes publicaciones se han mostrado también a los leucocitos como marcadores de inflamación asociados a insulino-resistencia ⁽⁶⁾ y su contribución en el riesgo de desarrollar DT2 ⁽¹⁵⁾.

Se observaron también diferencias entre los 3 grupos en la cuenta de neutrófilos, cabe mencionar que Lou et al encontraron incremento en el número de neutrófilos en DT2 cuando se evaluó con resistencia a la insulina de acuerdo al HOMA >2.0 ⁽²⁾. En nuestro estudio en pacientes con DT1 y DT2 persistieron elevados los neutrófilos y linfocitos, a diferencia de Gkrania-Klotsas y cols quienes solo encontraron a los linfocitos asociados con DT2 ⁽³⁾. En otro estudio se encontró disminución de los linfocitos asociados al grado de hiperglucemia y DT1 ⁽²⁹⁾. Es importante mencionar que en nuestro estudio tuvimos diferencias significativas ($p=0.049$) al comparar los linfocitos de pacientes con DT1 y DT2 ⁽³⁰⁾. Al respecto se refiere que existe un involucro del sistema inmune innato en la patogénesis de la DT1, relacionado a la homeostasis de los leucocitos ya que en niños

con historia familiar de DT1 que presentaron autoanticuerpos positivos se han encontrado disminuidos los leucocitos, neutrófilos y linfocitos en comparación con controles sanos ⁽²¹⁾.

En relación a los niveles de monocitos encontramos diferencia al comparar entre los tres grupos y entre DT1 y DT2 a diferencia de otros estudios realizados en adultos ^(7,10).

El INL entre los grupos (1.58 ± 0.61 en DT2 vs 1.55 ± 1.07 en DT1 y 1.53 ± 1.04 en los controles sanos) fue similar a lo referido por Azab en cuanto a población pediátrica hispana sana (1.63 , IC 95% $1.57-1.69$) ⁽²⁵⁾. Ya que el INL es un parámetro dinámico que al parecer posee un valor predictivo mayor que solo la cuenta leucocitaria ⁽⁷⁾. Diversos autores han mostrado que existe asociación entre el INL como predictores de riesgo en complicaciones micro y macrovasculares en pacientes con intolerancia a la glucosa y diabetes tipo 2 ^(7,14,15,18).

En relación a las medidas antropométricas y bioquímicas, al comparar entre los tres grupos se observó significancia estadística al igual que otros autores en cuanto a TAS ⁽⁷⁾, HbA1c ^(2,7) y triglicéridos ⁽²⁾.

Se encontró diferencia al dividir los pacientes con DT1 y DT2 de acuerdo al grado de control metabólico ($< 7.5\%$ vs $> 7.5\%$). En DT1 con el colesterol total y el C-HDL y en los 2 grupos para INL. De esta manera como habíamos planteado en la hipótesis, al igual que Sefil y cols, el INL fue significativo en DT2 ⁽⁵⁾ y DT1 ⁽¹³⁾. Por tanto nuestros hallazgos apoyan la relación que existe entre el porcentaje de HbA1c con el INL como marcador de inflamación subclínica en diabetes tipo 1 y tipo 2.

VI. CONCLUSIONES

Existen diferencias en el INL, leucocitos, neutrófilos y monocitos cuando se comparan DT1, DT2 y controles.

Al comparar DT1 vs DT2 persiste la diferencia estadística entre INL y linfocitos.

El INL correlacionó con el grado de control glucémico y permaneció significativo aún después de ajustar para las otras variables estudiadas en población pediátrica con DT1 y DT2 de reciente inicio.

VII. BIBLIOGRAFIA

1. Guzmán JM, López S. Células de la inmunidad innata y adaptativa en la diabetes mellitus tipo 2 y obesidad. *Gac Méd Méx.*2012;148:381-9.
2. Lou M, Lou P, Tang R, Peng Y, Yu S, Huang W et al. Relationship between neutrophil-lymphocyte ratio and insulin resistance in newly diagnosed type 2 diabetes mellitus patients. *BMC Endocrine Disorders.*2015;15:9.
3. Gkrania-Klotsas E, Ye Z, Cooper AJ, Sharp SJ, Luben R, Biggs ML et al. Differential White Blood Cell Count and Type 2 Diabetes: Systematic Review and Meta-Analysis of Cross-Sectional and Prospective Studies. *PLoS ONE.*2010;5:e13405.
4. Imtiaz F, Shafique K, Saeed S, Ayoob Z, Vart P, Rao S. Neutrophil Lymphocyte ratio as a measure of systemic inflammation in prevalent chronic diseases in Asian population. *Int Arch of Med.*2012;5:2.
5. Sefil F, Turker K, Dokuyucu R, Taner A, Yengil E, Erman A et al. Investigation of neutrophil lymphocyte ratio and blood glucose regulation in patients with type 2 diabetes mellitus. *J Int Med Res.*2014;42:581-8.
6. Lee CT, Harris SB, Retnakaran R, Gerstein HC, Perkins BA, Zinman B et al. White blood cell subtypes, insulin resistance and β -cell dysfunction in high-risk individuals--the PROMISE cohort. *Clin Endocrinol (Oxf).*2014;81:536-41.

7. Shiny A, Bibin YS, Shanthirani CS, Regin BS, Anjana RM, Balasubramanyam M et al. Association of neutrophil-lymphocyte ratio with glucosa intolerance: an indicator of systemic inflammation in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Technol Ther.* 2014;16:524-30.
8. De Vries MA, Alipour A, Klop B, Van de Geijn GJ, Janssen HW, Njo TL et al. Glucose-dependent leukocyte activation in patients with type 2 diabetes mellitus, familial combined hyperlipidemia and healthy controls. *Metabolism.*2015;64:213-7.
9. Gokulakrishnan K, Deepa R, Sampathkumar R, Balasubramanyam M, Mohan V. Association of leukocyte count with varying degrees of glucose intolerance in Asian Indians: Chennai Urban Rural Epidemiology Study (CURES-26). *Metab Syndr Relat Disord.* 2009;7:205-10.
10. Lorenzo C, Hanley A, Haffner S. Differential white cell count and incident type 2 diabetes: the insulin Resistance Atherosclerosis Study.*Diabetología.*2014;57:83-92.
11. Arruda-Olson AM, Reeder GS, Bell MR, Weston SA, Roger VL. Neutrophilia predicts death and heart failure after myocardial infarction: A community-based study. *Circ cardiovascular Qual Outcomes.*2009;2:656-62.
12. Pradhan AD, Manson JE, Rifai N, Buring JE, Ridker PM. C-reactive protein, interleukin 6, and risk of developing type 2 diabetes mellitus. *JAMA* 2001;286:327-34.

13. Ayhan H, Kasapkara HA, Aslan AN, Durmaz T, Keleş T, Akçay M et al. Relationship of Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio with Aortic Stiffness in Type 1 Diabetes Mellitus. *Can J Diabetes*. 2015 Mar 19;pii:S1499-2671(15)00038-6.doi:10.1016/j.jcjd.2015.01.004.
14. Azab B, Chainani V, Shah N, McGinn JT. Neutrophil-lymphocyte ratio as a predictor of major adverse cardiac events among diabetic population: a 4-year follow-up study.*Angiology*.2013;64:456-65.
15. Yilmaz H, Ucan B, Sayki M, Unsal I, Sahin M, Ozbek M et al. Usefulness of the neutrophil-to-lymphocyte ratio to prediction of type 2 diabetes mellitus in morbid obesity. *Diabetes Metab Syndr: Clin Res Rev*. 2014, <http://dx.doi.org/10.1016/j.dsx.2014.04.009>.
16. Huang W, Huang J, Liu Q, Lin F, He Z, Zeng Z et al. Neutrophil-lymphocyte ratio is a reliable predictive marker for early-stage diabetic nephropathy.*Clin Endocrinol (Oxf)*.2015;82:229-33.
17. Ciray H, Aksoy AH, Ulu N, Cizmecioglu A, Gaipov A, Solak Y. Nephropathy, but not Angiographically Proven Retinopathy, is Associated with Neutrophil to Lymphocyte Ratio in Patients with Type 2 Diabetes. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*.2015;123:267-71.
18. Ulu SM, Dogan M, Ashen A, Altug A, Demir K, Acartürk G et al. Neutrophil-to-lymphocyte ratio as a quick and reliable predictive marker to diagnose the severity of diabetic retinopathy. *Diabetes Technol Ther*.2013;15:942-7.

19. Wang RT, Zhang JR, Li Y, Liu T, Yu KJ. Neutrophil-Lymphocyte ratio is associated with arterial stiffness in diabetic retinopathy in type 2 diabetes. *J Diabetes Complications*.2015;29:245-9.
20. Bahadir A, Baltaci D, Türker Y, Türker Y, Iliev D, Öztürk S et al. Is the neutrophil-to-lymphocyte ratio indicative of inflammatory state in patients with obesity and metabolic syndrome? *Anadolu Kardiyol Derg* 2014;14(0):000-000.
21. Harsunen MH, Puff R, D'Orlando O, Giannopoulou E, Lachmann L, Beyerlein A et al. Reduced blood leukocyte and neutrophil numbers in the pathogenesis of type 1 diabetes. *Horm Metab Res*. 2013;45:467-70.
22. Battaglia M. Neutrophils and type1 autoimmune diabetes. *Curr Opin Hematol* 2014;21:8-15.
23. Valle A, Giamporcaro GM, Scavini M, Stabilini A, Grogan P, Bianconi E et al. Reduction of Circulating Neutrophils Precedes and Accompanies Type 1 Diabetes. *Diabetes* 2013;62:2072–2077.
24. Bulum T, Kolaric B, Duvnial L. Decreased serum monocytes and elevated neutrophils as additional markers of insulin resistance in type 1 diabetes. *Int J Diabetes Dev Ctries* 2013;34:150-155.

25. Azab B, Camacho-Rivera M, Taioli E. Average Values and Racial Differences of Neutrophil Lymphocyte Ratio among a Nationally Representative Sample of United States Subjects. PLOS ONE 2014;9:e112361.doi:10.1371/journal.pone.0112361.
26. American Diabetes Association. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. Diabetes Care 2015;38(Supp 1):S8-S16.
27. National High Blood Pressure Education Program Working Group on High Blood Pressure in Children and Adolescents. The fourth report on the diagnosis, evaluation, and treatment of high blood pressure in children and adolescents. Pediatrics 2004;114:555.
28. http://www.cdc.gov/growthcharts/cdc_charts.html.
29. Khodabandehlou T, Zhao H, Vimeux M, et al. Haemorheological consequences of hyperglycaemic spike in healthy volunteers and insulin-dependent diabetics. Clin Hemorheol Microcirc 1998;19:105–114.
30. Menart-Houtermans B, Rütter R, Nowotny B, Rosenbauer J, Koliaki C, Kahl S et al. Leukocyte Profiles Differ Between Type 1 and Type 2 Diabetes and Are Associated With Metabolic Phenotypes: Results From the German Diabetes Study (GDS). Diabetes Care 2014;37:2326-2333.

VIII. ANEXOS

ANEXO 1. CONSENTIMIENTO INFORMADO

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL

CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA PARTICIPACION DE PROTOCOLOS DE INVESTIGACION CLINICA

Lugar: _____ Fecha: _____

Por medio de la presente acepto que mi hijo (a) participe en el protocolo de investigación titulado:

Comparación del índice neutrófilo/linfocito de acuerdo al grado de control glucémico en pacientes con diabetes tipo 1, 2 y controles sanos.

Donde el objetivo es: Comparar el índice neutrófilo/linfocito de acuerdo al grado de control metabólico en pacientes con diabetes tipo 1 tipo 2 y controles sanos.

Registrado ante el Comité Local de Investigación con el número _____

Se me ha explicado que la participación consistirá en: Una visita en donde se realizará una historia clínica completa, que incluirá la medición de peso, talla, tensión arterial, donar y autorizar la toma de una muestra de sangre. Previo ayuno de 12 horas se tomará la muestra de sangre mediante punción venosa periférica, la cual se repartirá en dos tubos, el primero un tubo seco, para determinar glucosa, colesterol, triglicéridos, HDL, creatinina y el segundo tubo con anticoagulante EDTA para determinar biometría hemática completa y hemoglobina glucosilada A1c. En ningún caso la cantidad de sangre obtenida será mayor de 10-15 ml para cada participante.

Declaro que se me ha informado ampliamente sobre los posibles riesgos, inconvenientes, molestias y beneficios derivados de mi participación en el estudio, que son los siguientes: las molestias de la venopunción, o un “moretón”. El investigador principal y el equipo médico, se ha comprometido a darme información oportuna a mi y a mi médico tratante, sobre cualquier procedimiento alternativo adecuado que pudiera ser ventajoso para mi tratamiento; así como responder a cualquier pregunta y aclarar cualquier duda que le plantee acerca de los procedimientos que se llevarán al cabo, los riesgos y beneficios o cualquier otro asunto relacionado con la investigación. Además, de informarme los resultados de la investigación. Entiendo que conservo el derecho de retirarme del estudio en cualquier momento en que lo considere conveniente, sin que con ello afecte la atención médica que recibo del instituto. El investigador principal me ha dado seguridades de que no se me identificará en las presentaciones o publicaciones que deriven del estudio y de que los datos relacionados con mi privacidad serán manejados en forma confidencial a través de un código alfanumérico que sólo conoce el investigador principal. También se ha comprometido a proporcionarme la información actualizada que se obtenga durante el estudio, aunque esto pudiera hacerme cambiar de opinión respecto de mi permanencia en el estudio. Para el estudio: por favor marque con una X una de las opciones que se presentan abajo (únicamente debe indicar la opción que corresponda).

No autorizo que se tome la muestra para las pruebas

Si autorizo que se tome la muestra para las pruebas de este estudio y su empleo para estudios futuros.

Declaro que se me ha informado ampliamente acerca de los riesgos y/o inconvenientes, derivados de la participación de mi hijo (a) en el estudio, los cuales se originan del tiempo que se ocupe para el interrogatorio, de la recolección de datos clínicos. Los resultados de laboratorio que se analizarán serán los que se obtengan de los exámenes solicitados como parte del estudio habitual de mi hijo (a).

En caso de dudas o aclaraciones relacionadas con el estudio podrá dirigirse a:

Investigador responsable: Dra. Lorena Lizárraga Paulín al teléfono 57245900 ext. 23499

Colaboradores: Dra. Rita Angélica Gómez Díaz y Dra. Xalin Zucell Antonio Rosas al teléfono 57245900 ext. 23499.

En caso de dudas o aclaraciones sobre sus derechos como participante podrá dirigirse a:

Comisión de Ética de Investigación de la CNIC del IMSS: Avenida Cuauhtémoc 330 4º piso Bloque "B" de la Unidad de Congresos, Colonia Doctores. México, D.F., CP 06720. Teléfono (55) 56 27 69 00 extensión 21230, Correo electrónico: comision.etica@imss.gob.mx.

Nombre y firma del padre o tutor

Nombre y firma
1er Testigo

Nombre y firma
2º Testigo

Dra. Lorena Lizárraga Paulín
Investigador principal

Dra. Xalin Zucell Antonio Rosas
Investigador asociado

ANEXO 2. ASENTIMIENTO PARA SUJETOS PEDIÁTRICOS – CASOS-

Hola (**nombre del niño-a**), estamos invitando a niños con diabetes tipo 1 como tú a participar en un estudio para tratar de entender un poco más, acerca de cómo influye el grado de control metabólico de la enfermedad sobre tus órganos del cuerpo.

Sería importante que participaras, pero no es obligatorio, tu participación consiste en contestar unas preguntas en conjunto con tus padres, pesarte, medirte, tomarte la presión arterial y tomar una muestra de sangre como en el laboratorio de análisis clínicos, que puede causar dolor y dejar un moretón, que son pasajeros.

¿Estás de acuerdo en participar?

ANEXO 3. ASENTIMIENTO PARA SUJETOS PEDIÁTRICOS – CASOS-

Hola (**nombre del niño-a**), estamos invitando a niños con diabetes tipo 2 como tú a participar en un estudio para tratar de entender un poco más, acerca de cómo influye el grado de control metabólico de la enfermedad sobre tus órganos del cuerpo.

Sería importante que participaras, pero no es obligatorio, tu participación consiste en contestar unas preguntas en conjunto con tus padres, pesarte, medirte, tomarte la presión arterial y tomar una muestra de sangre como en el laboratorio de análisis clínicos, que puede causar dolor y dejar un moretón, que son pasajeros.

¿Estás de acuerdo en participar?

ANEXO 4. ASENTIMIENTO PARA SUJETOS PEDIÁTRICOS – CONTROLES-

Hola (**nombre del niño-a**), estamos invitando niños que son sanos a participar en un estudio para comparar y/o tratar de entender un poco más acerca de cómo influye el grado de control metabólico de la enfermedad sobre los órganos del cuerpo en algunos niños con diabetes tipo 1 y tipo 2.

Sería importante que participaras, pero no es obligatorio, tu participación consiste en contestar unas preguntas en conjunto con tus padres, pesarte, medirte, tomarte la presión arterial y en tomar una muestra de sangre como en el laboratorio de análisis clínicos, que puede causar dolor y dejar un moretón, que son pasajeros.

¿Estás de acuerdo en participar?

ANEXO 5. HOJA DE RECOLECCION DE DATOS

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL

ENDOCRINOLOGIA PEDIATRICA

Fecha: ___/___/___

Nombre: _____

Teléfono: _____

NSS: _____ Edad: _____ Sexo: M _____ F _____

ANTECEDENTES PERSONALES PATOLOGICOS

Diabetes tipo 1: (SI) (NO) Fecha de diagnóstico: ___/___/___

Diabetes tipo 2: (SI) (NO) Fecha de diagnóstico: ___/___/___

Toma algún medicamento: (SI) (NO) Cuáles: _____

Inflamación y/o infección aguda (menor a 15 días): (SI) (NO)

Cuál: _____

Otras:

Asma	Alergias	Inmunológicas	Hepático	Otra

SOMATOMETRIA

Peso _____ Talla _____ IMC _____
PP _____ PT _____ P IMC _____
TA _____

LABORATORIO

Glucosa		Colesterol		Hb		LEUCOS	
Creat		TG		Hct		NEUTROS	
Urea		HDL		MCV		LINFOS	
HbA1c		LDL		MCH		EOSIN	
INL		VLDL		MCHC		MONOS	
				PLAQS		BASOF	

