

11237  
2ej  
60



# UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

DIVISION DE ESTUDIOS DE POSTGRADO  
HOSPITAL GENERAL CENTRO MEDICO LA RAZA  
INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL

"EFECTO DE LA DEFICIENCIA DE ZINC  
SOBRE LA CONCENTRACION SERICA DE  
SOMATOMEDINA C EN DIABETES MELLITUS  
INSULINO DEPENDIENTE"

**BIBLIOTECA CENTRAL**

**T E S I S**

QUE PARA OBTENER EL TITULO DE:  
ESPECIALISTA EN  
PEDIATRIA MEDICA  
P R E S E N T A:

**DR. SERGIO FLORES HERNANDEZ**



ASESOR DE TESIS:  
DR. JOSE FCO. ARREOLA O.



MEXICO, D. F.

FEBRERO DE 1987.



## **UNAM – Dirección General de Bibliotecas Tesis Digitales Restricciones de uso**

### **DERECHOS RESERVADOS © PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

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

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

## INDICE

### INTRODUCCION

MATERIAL Y METODOS.....	4
RESULTADOS.....	7
a. GRAFICAS .....	9
DISCUSION.....	18
CONCLUSIONES.....	20
BIBLIOGRAFIA.....	21

## INTRODUCCION

La Diabetes Mellitus es un padecimiento de alta incidencia en la población Mexicana (1), se considera a la tipo I ó Diabetes Mellitus Insulino-dependiente (DMID) como una enfermedad crónica autoinmune, heredándose una susceptibilidad genética ligada al complejo mayor de histocompatibilidad (HLA), localizado en los alelos B-8, DR-3 y/o DR-4 (2-4), a los que se asocian diversos factores ambientales y virales (5) que predisponen a la enfermedad al inducir la producción de anticuerpos de superficie o citoplásmicos contra las células beta del páncreas (6-10) y contra la propia insulina (11).

La amplia gama de factores que intervienen en la etiopatogenia de la diabetes mellitus insulino-dependiente dificulta de manera importante su control y tratamiento, y, a pesar de los múltiples esquemas terapéuticos existentes a la fecha (12), se presentan no sólo las manifestaciones o complicaciones tardías clásicas de la Diabetes (13), sino también otras en épocas tempranas de la enfermedad -

como el retraso del crecimiento.

El retraso del crecimiento en la DMID se presenta a pesar de altas concentraciones séricas de somatotropina (14-18) y concentraciones variables de somatomedinas (19-24) que se han relacionado con el grado de control metabólico de la Diabetes (25), sin que hasta la fecha se conozca el mecanismo de acción.

Por otra parte, también se ha reportado en el hombre, retraso del crecimiento secundario a deficiencia de zinc (26-27) y en animales de experimentación deficientes de zinc se ha demostrado retraso del crecimiento y bajas concentraciones séricas de somatomedinas (28-29).

Debido a que en la DMID se ha reportado deficiencia de zinc (30-31) y que esta deficiencia se asocia a niveles séricos bajos de andrógenos (32) y hormonas tiroideas (33), así como a una disminución del contenido mineral óseo (34), factores que en conjunto contribuyen al crecimiento lineal

se investigó la asociación entre la deficiencia de zinc y somatomedina C, así como su repercusión sobre el crecimiento en pacientes con Diabetes Mellitus Insulino-dependiente.

## MATERIAL Y METODOS

### PACIENTES.

Se estudiaron 15 niños con DMID de la clínica de Diabetes del Departamento de Endocrinología Pediátrica del Hospital General del Centro Médico "La Raza" que se compararon con un grupo control de 15 niños sanos de edades similares al grupo motivo de estudio.

### CRITERIOS DE INCLUSION.

Los pacientes incluidos en el estudio fueron niños de - ambos sexos, de 3 a 14 años de edad, en mal control metabólico: hemoglobina glucosilada > de 12%, glucemia en ayunas > de 175mg/dl, velocidad de crecimiento  $\leq$  a 0.25cm/mes en los seis meses previos al estudio.

### CRITERIOS DE NO INCLUSION.

No se incluyeron pacientes con patología agregada a la -

DMID como procesos infecciosos o padecimientos endocrinos (tiroideos, enfermedad poliendocrina, etc.), pacientes con velocidad de crecimiento  $>$  a 0.25cm/mes en los seis meses previos al estudio o bien aquéllos que recibían alguna -- medicación diferente de la insulina.

#### CRITERIOS DE EXCLUSION.

Ningún paciente tuvo que ser excluido del estudio por haber presentado proceso infeccioso o endocrino agregado a la DMID, suspensión del tratamiento oral de zinc por intolerancia gástrica, ni cuadro agudo de cetoacidosis.

A los pacientes que reunieron los criterios de inclusión se les administró un suplemento oral con 100 mg. diarios de sulfato de zinc durante tres meses, se les tomó muestra de sangre en ayunas para la determinación de hemoglobina glucosilada en hemolizado a los 0 y 90 días de iniciada la administración oral de zinc; y también muestra de sangre en ayunas para las determinaciones séricas de zinc, somatomedina C, hormona de crecimiento e insulina a los -

0, 45 y 90 días de iniciada la administración oral de zinc; y al término del estudio se evaluó la velocidad de crecimiento.

#### MÉTODOS.

La determinación de zinc sérico se realizó por el método de Davies (35) mediante espectrofotometría de Absorción Atómica en un equipo Perkin-Elmer 403; la determinación de hemoglobina glucosilada mediante cromatografía en columna (36) y las determinaciones séricas de somatomedina C, hormona de crecimiento e insulina mediante radioinmunoanálisis con equipos comerciales, con variaciones intra e inter-ensayo < del 10%.

El análisis estadístico se llevó a efecto mediante " T " de student para muestras dependientes e independientes, - así como regresión por mínimos cuadrados.

## RESULTADOS

Los pacientes con DMID tuvieron una hemoglobina glucosilada promedio de  $14.61 \pm 1.76$  %, gráfica 1 y las concentraciones basales promedio de zinc (Zn) y somatomedina-C (Sm-C) fueron significativamente bajas en comparación con el grupo control ( $98.7 \pm 7.03$  ug/dl Vs  $116.5 \pm 25.4$  ug/dl;  $p < 0.05$  y  $65.59 \pm 36.08$  ng/ml Vs  $176 \pm 78$  ng/ml;  $p < 0.001$  respectivamente), gráficas 2 y 3. Por otra parte, la hormona de crecimiento (HGH) fue mayor en el grupo diabético que en el grupo control aunque sin significancia estadística ( $3.73 \pm 2.60$  ng/ml Vs  $2.69 \pm 2.60$  ng/ml; NS) gráfica 4.

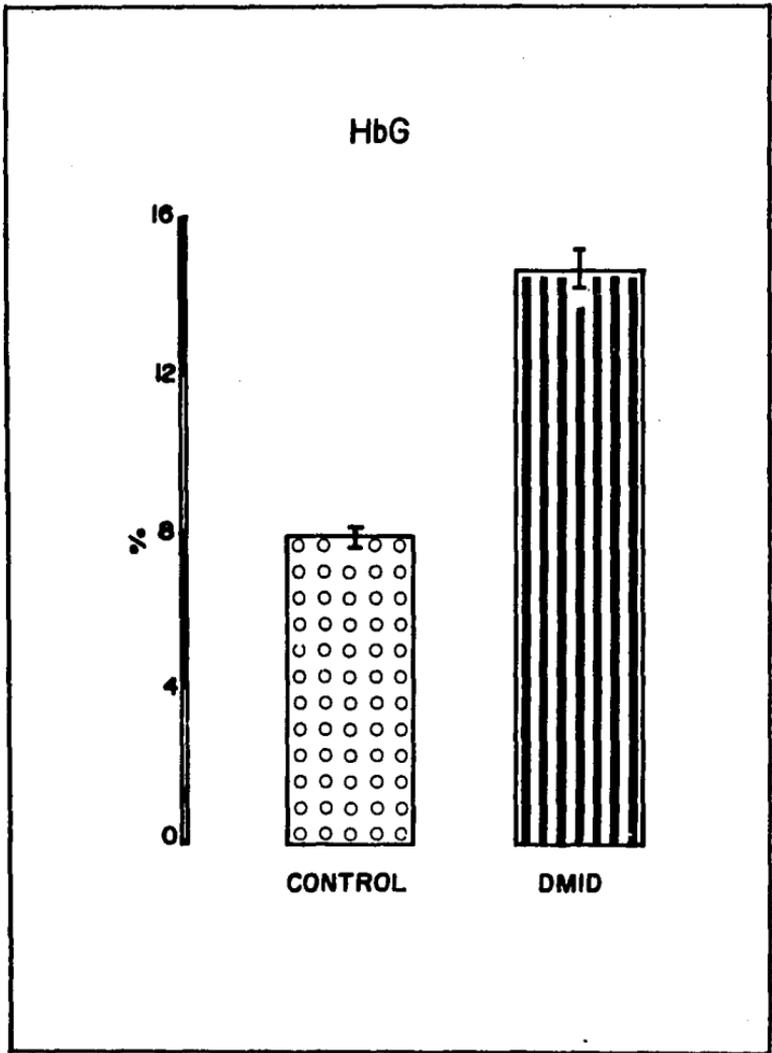
Posterior a la administración oral de 100 mg. diarios de sulfato de zinc durante 90 días, se observó un incremento significativo en las concentraciones séricas de Zn y Sm-C ( $98.7 \pm 7.03$  ug/dl Vs  $161.7 \pm 58.6$  ug/dl;  $p < 0.02$  y  $65.59 \pm 36.08$  ng/ml Vs  $111.54 \pm 72$  ng/ml;  $p < 0.01$  respectivamente) gráficas 5 y 6. La HGH se incrementó a los 45 días y posteriormente a los 90 días post-suplemento oral de zinc -

descendió a valores cercanos a los basales, ambos cambios sin significado estadístico, gráfica 7.

En condiciones basales se encontró una correlación negativa ( $r = -0.72$ ) entre el porcentaje de glucosilación (HbG) y la concentración sérica de Sm-C, gráfica 8; y no hubo correlación entre HbG/Zn ni Zn/Sm-C.

Al término del suplemento oral de zinc se observó en los pacientes diabéticos insulino-dependientes un incremento significativo en la velocidad de crecimiento (0.16cm/mes seis meses previos al estudio a 0.33 cm/mes al final de los 90 días del estudio;  $p < 0.001$ ), gráfica 9.

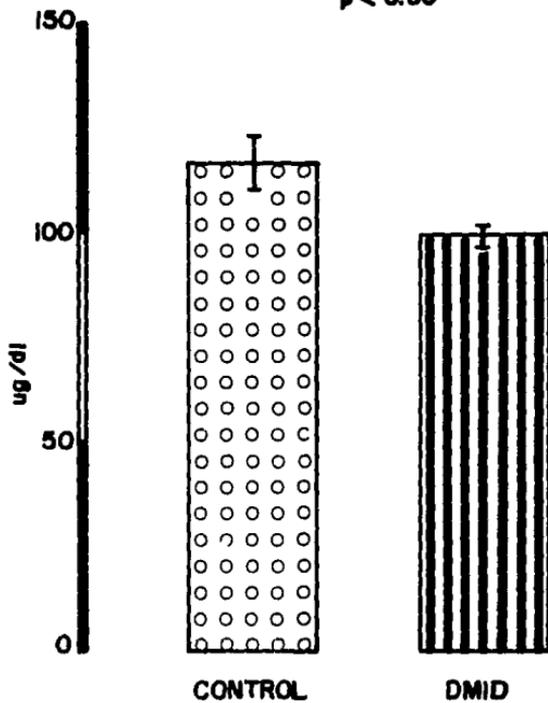
Por otra parte, hubo correlación positiva ( $r = 0.62$ ) entre la concentración sérica de Sm-C y la velocidad de crecimiento, gráfica 10.



GRAFICA 1

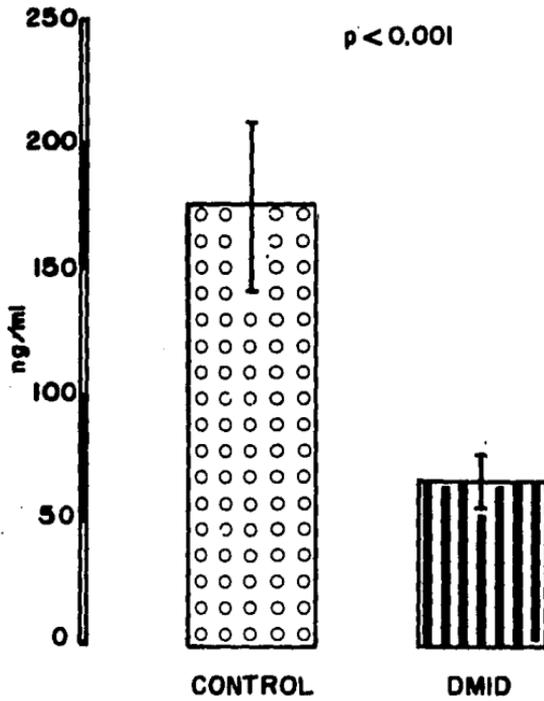
# ZINC

$p < 0.05$



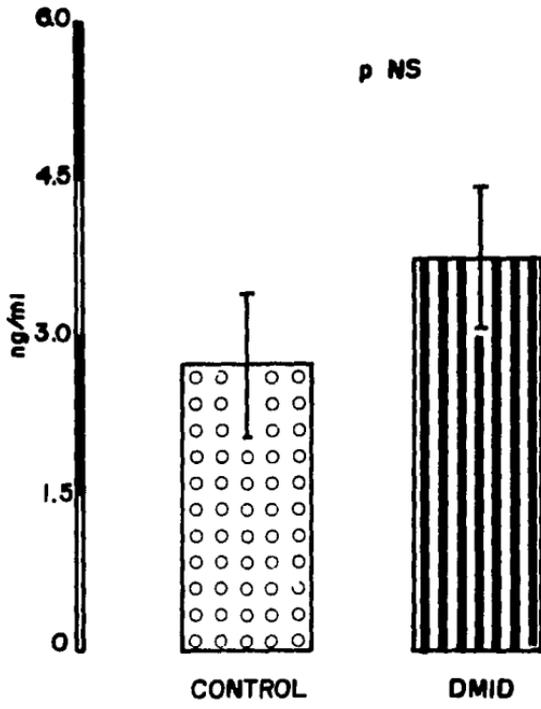
GRAFICA 2

Sm C



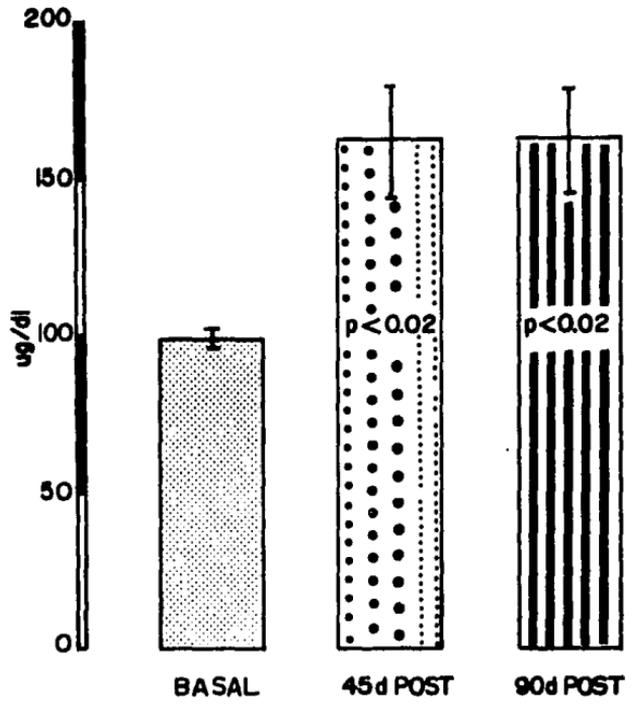
GRAFICA 3

# HGH

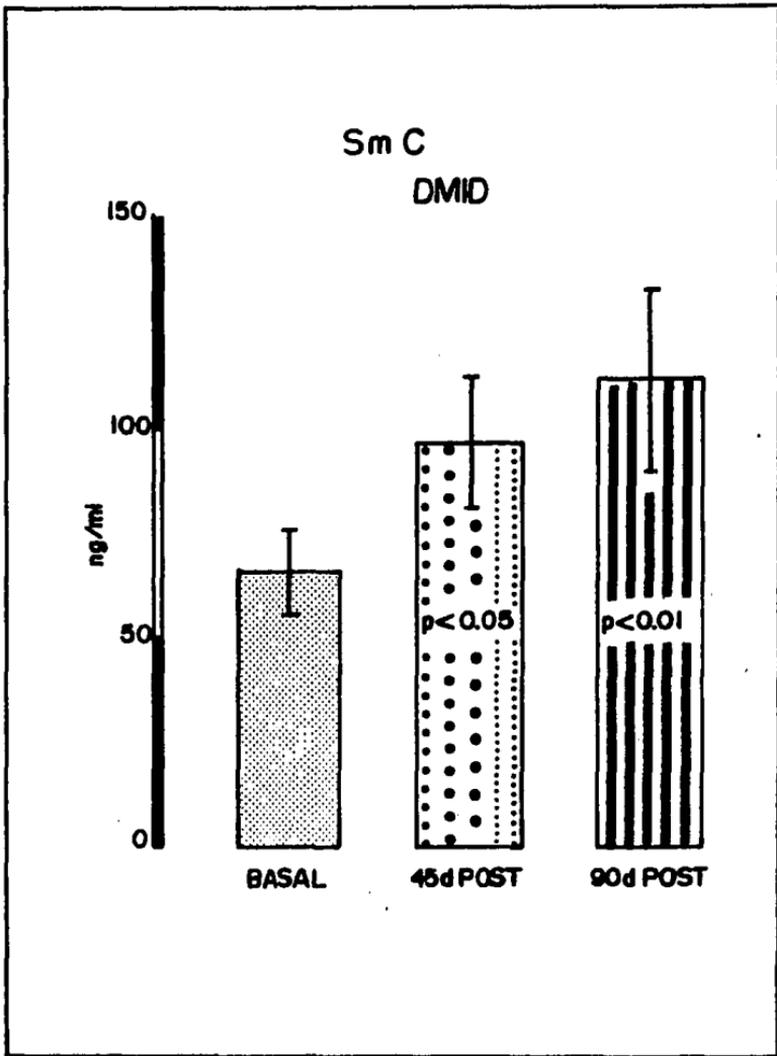


GRAFICA 4

ZINC  
DMID

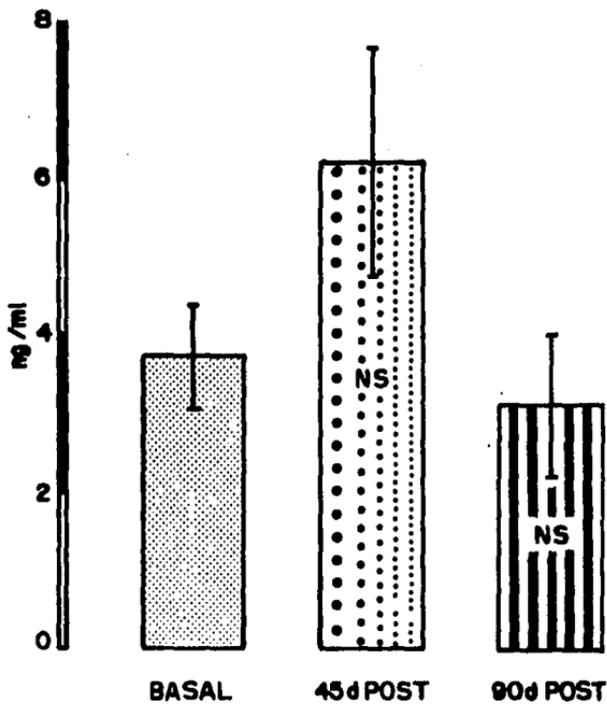


GRAFICA 5

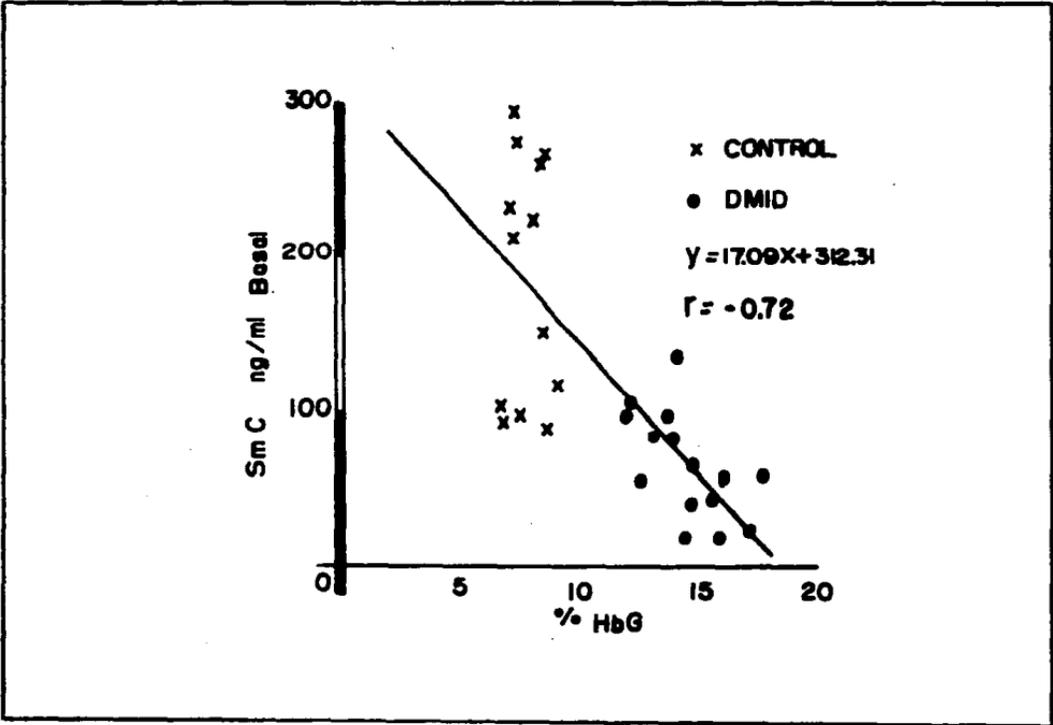


GRAFICA 6

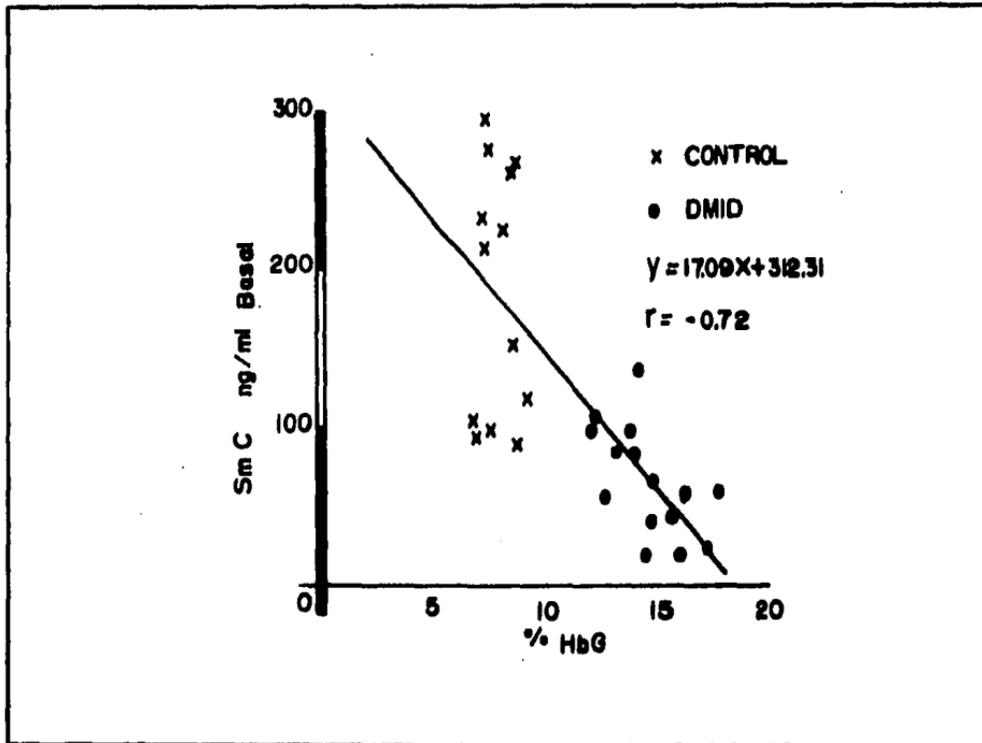
HGH  
DMID



GRAFICA 7

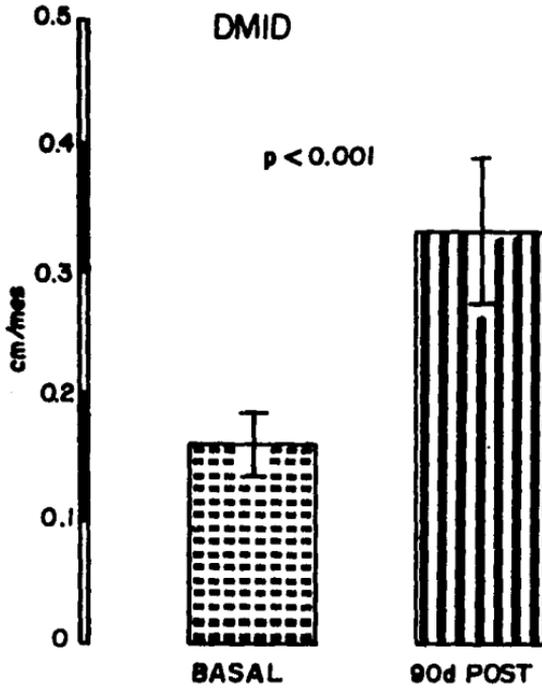


GRAFICA 8

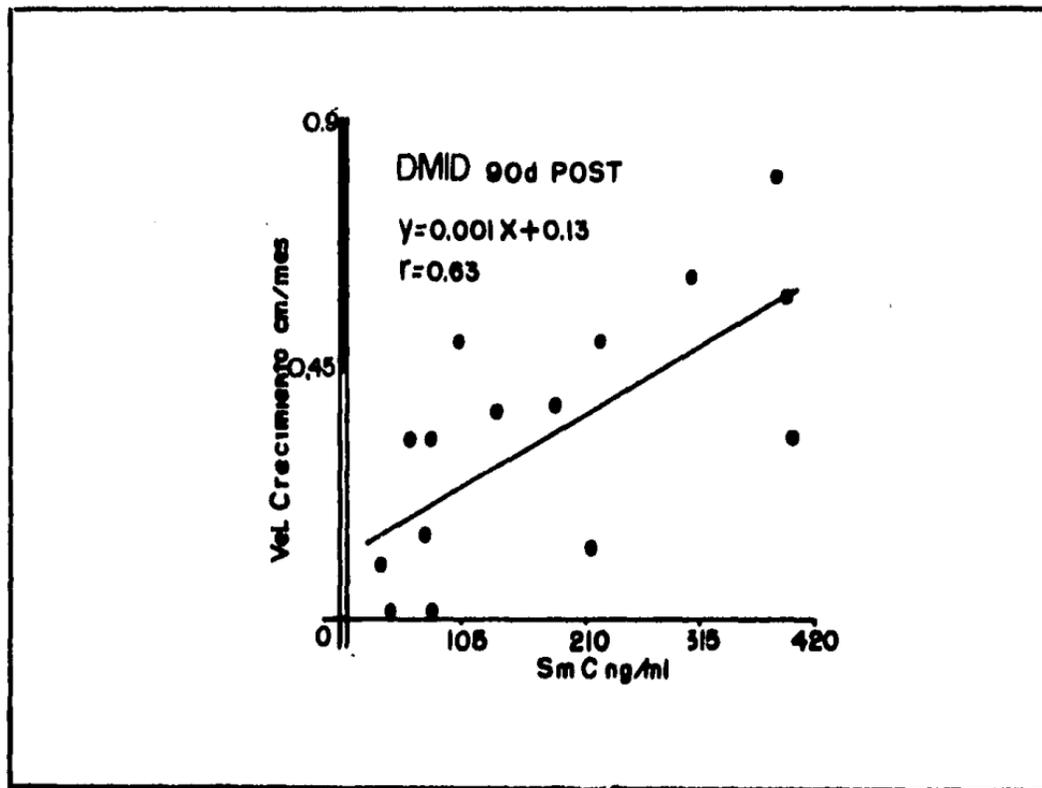


GRAFICA 8

VELOCIDAD  
DE  
CRECIMIENTO  
DMID



GRAFICA 9



GRAFICA 10

## DISCUSION

Las concentraciones séricas bajas de zinc en pacientes con DMID en mal control metabólico son congruentes con resultados en estudios previos (32-34).

Por otra parte, como ya se ha reportado por otros autores (1-11) la somatomedina C se encontró baja en presencia de concentraciones séricas altas de somatotropina y retraso del crecimiento; además la somatomedina C correlacionó en forma negativa con el mal control de la glucemia evaluado mediante la HbG (25).

Posterior a la administración del suplemento oral de zinc, tanto el Zn como la Sm-C séricas se incrementaron en forma significativa pero sin alcanzar las cifras del grupo control, a la vez, se observó un aumento de la velocidad de crecimiento que correlacionó en forma positiva con la concentración de Sm-C.

ESTA TESIS NO DEBE  
SALIR DE LA BIBLIOTECA

Nuestros resultados en pacientes con Diabetes Mellitus -  
Insulino-dependiente reproducen las observaciones de Oner  
y Cossack (29,37,38) efectuadas en el hombre y ratas defi-  
cientes de zinc, y apoyan la posibilidad de que el zinc -  
forme parte de una metaloenzima que interviene en la sín-  
tesis de somatomedinas, o bién, que tenga un efecto sinér-  
gico con la somatomedina C sobre el crecimiento, esto a -  
pesar de que no encontramos correlación entre las concen-  
traciones séricas de zinc y somatomedina C.

## CONCLUSIONES

1. El paciente con Diabetes Mellitus Insulino-dependiente en mal control metabólico presenta:

- a) Concentración sérica baja de zinc.
- b) Concentración sérica baja de somatomedina C.
- c) Retraso del crecimiento.

2. La administración de un suplemento oral de zinc:

- a) Incremento en la concentración sérica de zinc.
- b) Incremento en la concentración sérica de somatomedina C.
- c) Mejora la velocidad de crecimiento.

## BIBLIOGRAFIA

1. Diabetes Mellitus. Editado por SSA 2:1982.
2. Ganong WF. Fisiología Médica. 8a. ed. El Manual Moderno. 288-90, 1982.
3. Nakhooda AF, Like AA, Chappel C, Murray F, Marliss E. "The spontaneously diabetic Wistar rat: metabolic and morfologic studies". Diabetes 26:100-12, 1977.
4. Like AA, Williams RM, Kislauskis E, Rossini A. "Neonatal thymectomy prevents spontaneous diabetes in the - Bio-Breeding/worcester (BB/W)rat". Clin Res 29:542A, 1981.
5. Yoon J-W, Austin M, Onodera T, Notkins AL. "Virus-induced diabetes mellitus: isolation of a virus from the pancreas of a child with diabetic ketoacidosis". N Engl J Med 300:1173-79, 1979.
6. Doberesen M, Scharff J. "Preferential lysis of pancreatic B- cells by idet cell surface antibodies". Diabetes 31:459-62, 1982.
7. Lernmark A, Freedman Z, Hofmann C, Rubenstein A, Steiner D, Traisman H. "Islet- cell- surface antibodies in - juvenile diabetes mellitus". N Engl J Med 229:375-80,
8. Lendrum R, Walker G, Gamble D. "Islet-cell antibodies in juvenile diabetes mellitus of recent onset". Lancet 1:880-83, 1975.
9. Irvine W, Gray R, Mc Callum C. "Pancreatic islet-cell antibody as a marker for asymptomatic and latent diabetes and prediabetes". Lancet 2:1097-1102, 1976.
10. Nayak R, Omar M, Rabizadeh A, Srikanta S, Eisenbarth G. "Cytoplasmic islet cell antibodies". Diabetes 34:617-19, 1985.

11. Stuart SJ, Tuttleman M, Srikanta S, Ganda O, Eisenbarth GS. "Insulin-dependent diabetes mellitus and autoimmunity: islet-cell autoantibodies, insulin autoantibodies, and beta-cell failure" . N Engl J Med 313:893-4, 1985.
12. López AB, Alvarez LD. Diabetes Mellitus tipo I. Etiología y expectativas en el tratamiento. Bol Med Hosp Infant Mex 42:145-9, 1985.
13. Engerman R, Bloodworth JM, Nelson S. Relationship of microvascular disease in diabetes to metabolic control. Diabetes 26:760-69, 1977.
14. Guest CM. The Mauriac syndrome. Dwarfism, hepatomegaly and obesity with juvenile diabetes mellitus. Diabetes 2:415-17, 1953.
15. Pond H. Some aspects of growth in diabetic children. Postgrad Med J 46:616-23, 1970.
16. Jackson RL, Holland E, Chatman ID. Growth and maturation of children with insulin dependent diabetes mellitus. Diabetes Care 1:96-107, 1978.
17. Birkbeck JA. Growth in juvenile diabetes mellitus. Diabetologia 8:221-24, 1972.
18. Vigneri R, Squatrito S, Pezzino V, Filletti S, Branca S. Growth hormone levels in diabetes. Correlation with the clinical control of the disease. Diabetes 25:167-72, 1976.
19. Yde H. The growth-hormone-dependent sulfation factor in serum of untreated diabetics. Lancet 2:624-26, 1964.
20. Yde H. The growth-hormone-dependent sulfation factor in patients with various types of diabetes. Act Med Scand 186:293-97, 1969.

21. Winter JR, Phillips LS, Klein MN, Traisman HS, Green OC. Somatomedin activity and diabetic control in children with insulin-dependent diabetes. *Diabetes* 28:952-54, 1979.
22. Nash H. Growth failure, somatomedin and growth hormone levels in juvenile diabetes mellitus: a pilot study. *Aust NZ J Med* 9:245, 1979.
23. Hornen MJ, Kemp KS, Hintz LR. Growth hormone and somatomedin in insulin-dependent diabetes mellitus. *J Clin Endocrinol Metab* 53:1148-53, 1981.
24. Cohen MP, Jasti K, Rye DL. Somatomedin in insulin dependent diabetes mellitus. *J Clin Endocrinol Metab* 45:236, 1977.
25. Haytoval JT, Danney MM, Hendrix JH, Thompson RG. Integrated concentrations of growth hormone in juvenile onset diabetes. *Diabetes* 29:391-95, 1980.
26. Coble YD, Bardin CW, Ron GT, Darly WT. Studies of endocrine function in boys with retarded growth, delayed sexual maturation and zinc deficiency. *J Clin Endocrinol Metab* 32:361-67, 1971.
27. Cheruvanky T, Castro-Magana M, Chen YS, Collip PJ, Chavami-Maibodi Z. Effect of growth hormone on hair, serum and urine zinc in growth hormone-deficient children. *Am J Clin Nutr* 35:668, 1982.
28. Oner G, Bor NM. Serum somatomedin A activity and insulin levels in zinc deficiency. *Nutr Rep Inyern* 18:749, 1978.
29. Oner G, Bhaumick B, Marvin BR. Effect of zinc deficiency on serum somatomedin levels and skeletal growth in young rats. *Endocrinology* 114:1860-63, 1984.
30. Kumar S, Jaya Rao KS. Blood and urinary zinc levels in diabetes mellitus. *Nutr Metab* 17:231-35, 1974.

31. Martin MC, Bustamante BJ, Fernández JB, Ortiz MO. A study of the metabolism of zinc its metalloenzymes in diabetes mellitus. Biomedicine 23:134-36, 1975.
32. Arreola F, Paniagua R, Herrera J, Díaz BS, Mondragón L. Zinc and androgen levels in patients with insulin - dependent diabetes mellitus. Arch of Andrology 16:151, 1986.
33. Arreola F, Junco E, Pérez PE, Díaz BS. Zinc and tyroid hormone in children with insulin-dependent diabetes mellitus. Preparación para envío a publicación .
34. Arreola F, Paniagua R, Pérez PE, Villalpando S, Urquieta B, Montaña E. Bone mineral content and low serum zinc levels in insulin-dependent diabetes mellitus. Enviado a publicación J Clin Endocrinol Metab.
35. Davies IJT, Musa M, Dormandy TL. Determination of zinc serum. Method of Davies modified. Principles and - technics. Ed. Richard J H. Second Edition. 1974.
36. Kynoch PAM, Lehmann H. Rapid estimation (2 1/2 hours) of glycosylated haemoglobin for routine purposes. Lancet 2:16, 1977.
37. Cossack TZ. Somatomedin-C in zinc deficiency. Experientia 40:498-500, 1984.
38. Cossack TZ. Somatomedin-C and zinc status in rats as affected by Zn, protein and food intake. Br J Nutr 56: 163-69, 1986.