

11237
20/5



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

Facultad de Medicina
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSTGRADO
HOSPITAL GENERAL CENTRO MEDICO
" LA RAZA "
I. M. S. S.

" RELACION ENTRE NIVELES DE
HEMOGLOBINA GLUCOSILADA Y
DESARROLLO PONDOESTATURAL EN
DIABETES INSULINO - DEPENDIENTE "

T E S I S

Para obtener la especialidad de:

PEDIATRIA MEDICA

P R E S E N T A:

Dra. Aida Concepción Almengor Hernández

Director de Tesis:

DR. JOSE FRANCISCO ARREOLA ORTIZ



México, D. F.

1988

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

I N D I C E

INTRODUCCION-----	1
MATERIAL Y METODOS -----	3
RESULTADOS -----	5
GRAFICAS -----	7
DISCUSION -----	27
CONCLUSIONES -----	28
BIBLIOGRAFIA -----	29

I N T R O D U C C I O N

La Diabétis Mellitus tipo I en la población pediátrica revisate problemas especiales ya que son múltiples los factores que dificultan el obtener un control metabólico adecuado. El objetivo primordial en el manejo de Diabético Insulino-Dependiente es mantener la concentración de glucosa lo más cercano a lo normal, --- pues ello reduce o retrasa la aparición de las complicaciones secundarias (1,2,3) y a corto plazo evita la hiperzincuria e hipozincemia y sus consecuencias (5,6,7).

En 1958 Hallen y Cols., demostraron mediante técnicas cromatográficas que la Hemoglobina A contiene tres componentes menores: Hemoglobina A1a (HbG A1a), Hemoglobina A1b (HbG A1b), Hemoglobina A1c (HbG A1c). Posteriormente Huisman y Dozy demostraron que una hexósa se une a la estructura de la hemoglobina. En 1972 Dixon sugiere que la HbG A1c está formada por una molécula de glucosa y una de hemoglobina, proceso irreversible que ocurre en los eritrocitos (8,9,10) que ha recibido el nombre de glucosilación.

En pacientes diabéticos mal controlados se ha observado en la membrana del eritrocito una capacidad de deformación menor en comparación con individuos normales. Se piensa que dicho fenómeno se debe a glucosilación de la cadena terminal de la proteína que incrementa la afinidad por el Oxígeno y da como resultado un acortamiento de la vida media del eritrocito. Otros factores que se han relacionado con la deformidad de la membrana del eritrocito incluyen una fase aguda de incremento en la concentración de fibrinógeno plasmático, leucocitosis, hiperosmolaridad del plasma e incremento subsecuente en la concentración de Sodio, aumen-

tando así el volumen celular (11,12,13,14,15,16).

La reacción química entre la glucosa y la hemoglobina es un proceso biológico llamado glucosilación no enzimática es irreversible y se refiere a la conjugación de una molécula de glucosa con una de hemoglobina en el eritrocito y se considera la determinación de la hemoglobina Alc como el mejor índice a largo plazo del control metabólico en el paciente diabético (12,13,14,17) que se complementa con la determinación de glucemia y glucosuria que evalúan el control del paciente diabético a corto plazo (1,2).

Para la determinación de la HbG Alc se han empleado diversos métodos: Cromatografía de intercambio iónico, Cromatografía por afinidad, Electroforesis en gel de agarosa, determinación del ácido tiobarbitúrico, Fusión isoelectrica y Cromatografía líquida de alta presión (1,16,18,19,20).

Desde 1980 se demostró que la incubación de eritrocitos con altas concentraciones de glucosa incrementan la glucosilación de la hemoglobina en correlación directa lo que también ocurre en el paciente diabético en mal control metabólico (14,16).

La utilidad clínica de la hemoglobina Alc es como una prueba de control en los pacientes diabéticos (14,17) que requieren múltiples cuidados así mismo, ayuda a identificar pacientes insulino-dependientes con gran riesgo de presentar reacciones hipoglucémicas y provee además una medida para prevenir complicaciones mediatas y tardías (5,6,7,18,19).

La determinación Hemoglobina Glucosilada en una muestra simple de sangre aporta un índice adecuado del nivel de glucosa en las 4 a 6 semanas precedentes.

MATERIAL Y METODOS

PACIENTES

Se incluyeron a todos los pacientes con diagnóstico establecido de Diabétes Mellitus Insulino-Dependiente atendidos en el --servicio de Endocrinología Pediátrica del Hospital General Centro Médico La Raza, en el período comprendido entre 1982 - 1987 con -buen y mal control metabólico.

CRITERIOS DE INCLUSION

Pacientes con diagnóstico establecido de Diabétes Mellitus - Insulino-dependiente a quienes se valoró en forma retrospectiva - el grado de control metabólico a través de determinaciones de Hemo-globina glucosilada y se valoró su ganancia pondoestatural anual.

CRITERIOS DE NO INCLUSION

Pacientes con Diabétes Mellitus tipo II y pacientes Diabéti-cos Insulino-Dependientes que no hallan sido controlados con hemo-globina glucosilada.

CRITERIOS DE EXCLUSION

Pacientes con diagnóstico de Diabétes Mellitus Insulino-depen-diente que cursen con otra patología endocrinológica agregada.

METODO

1.- Se revisaron expedientes para obtener los datos de su fecha -

de diagnóstico, valor de su primer glucemia, primera determinación de hemoglobina glucosilada y subsecuentes.

- 2.- Se determinó la talla y peso al momento del diagnóstico y subsecuentemente.
- 3.- Se investigaron complicaciones.

El análisis estadístico comprendió determinaciones porcentuales y pruebas de "t" de student para muestras independientes así como análisis de correlación mediante mínimos cuadrados.

R E S U L T A D O S

El estudio retrospectivo que incluyó el período correspondiente a los años 1983 - 1987 mostró que el promedio anual de pacientes pediátricos insulino-dependientes que se atienden en la clínica de Diabétes de este Hospital General, Centro Médico La Raza es de 198 ± 8 y que la mayor parte se encuentra entre los 10 y 16 años con predominio del sexo femenino (gráficas 1 y 2).

Durante los años 1983 y 1984 sólo el 10% mostró hemoglobina glucosilada menor del 12% (Buen control metabólico) el cual incrementó a partir de 1985 a cifras alrededor del 20% sin diferencias significativas entre sexos, ésto no ocurrió en los pacientes con hemoglobina glucosilada mayor del 12% (mal control metabólico) en que predominaron las mujeres en los 5 años revisados (gráfica 3 y 4).

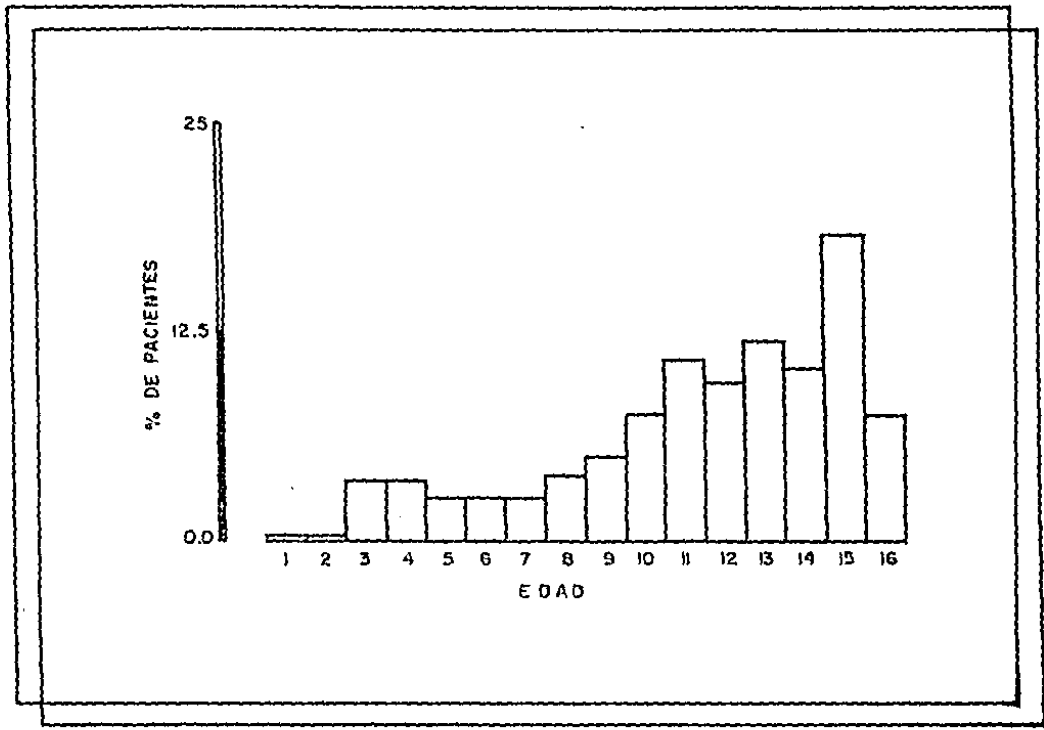
Cuando se analizó la concentración de hemoglobina glucosilada con respecto a la edad se encontró una tendencia a incrementar el % de hemoglobina glucosilada a partir de los 8 - 9 años sin diferencia significativa entre hombres y mujeres (gráficas 5 y 6).

En los pacientes con Diabétes Mellitus tipo I con hemoglobina glucosilada menor del 12% (buen control) se encontró una velocidad de crecimiento mayor estadísticamente significativa que en los diabéticos con hemoglobina glucosilada mayor de 12% (0.54 cm/mes vs 0.22 cm/mes; $p < 0.001$, gráfica 7) diferencia que persistió cuando se compararon hombres y mujeres de ambos grupos (gráfica 8). La velocidad de crecimiento por edades mostró picos de aceleración entre los 3 y 6 años, 7 y 11 años y entre los 11 y 15 años siendo éste último el de mayor incremento en la población masculina (gráfica 9 y 10).

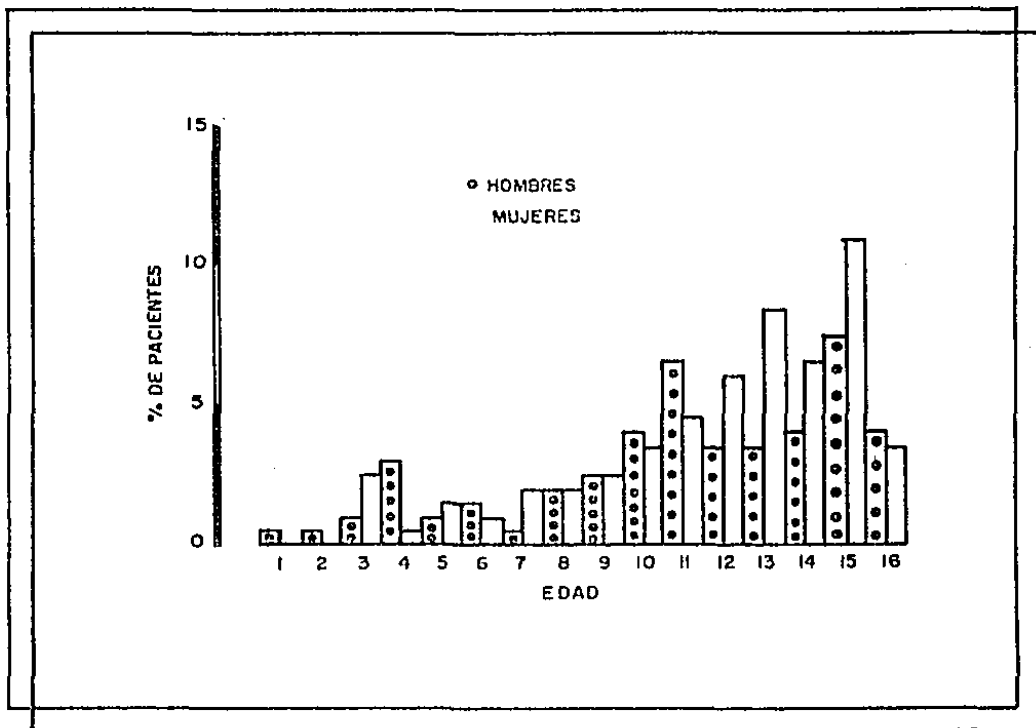
Cuando se percentilaron las tallas de los pacientes diabéticos se encontró que más del 25% de ellos se encuentran por debajo de la percentila No. 3 con un retraso de la maduración esquelética promedio de 2 años y que aproximadamente el 75% de los diabéticos tipo I se encuentran por debajo de la percentila No. 50. Es importante señalar que el mayor porcentaje de pacientes con hemoglobina glucosilada menor de 12% se encontraron en las percentilas 10, 25 y 50 con predominio del sexo femenino sobre el masculino (gráficas 11 y 12). Por otra parte, se encontró una correlación negativa entre el porcentaje de hemoglobina glucosilada y la velocidad de crecimiento ($r = -0.79$, $p < 0.001$; gráfica 13).

El incremento ponderal en los diabéticos con hemoglobina glucosilada menor del 12% observó un comportamiento similar a la velocidad de crecimiento en comparación con el grupo de pacientes con hemoglobina glucosilada mayor de 12% con predominio de la ganancia ponderal en los hombres en ambos grupos (gráficas 14 y 15) y una tendencia clara a incrementar a partir de los 8 años, también mayor en los hombres (gráficas 16 y 17). Cuando se percentilo el peso de los pacientes con Diabétes tipo I encontramos que aproximadamente el 40% estuvieron por debajo de la percentila no. 3 y que aproximadamente el 80% los estuvieron por debajo de la percentila no. 50 predominando las mujeres sobre los hombres.

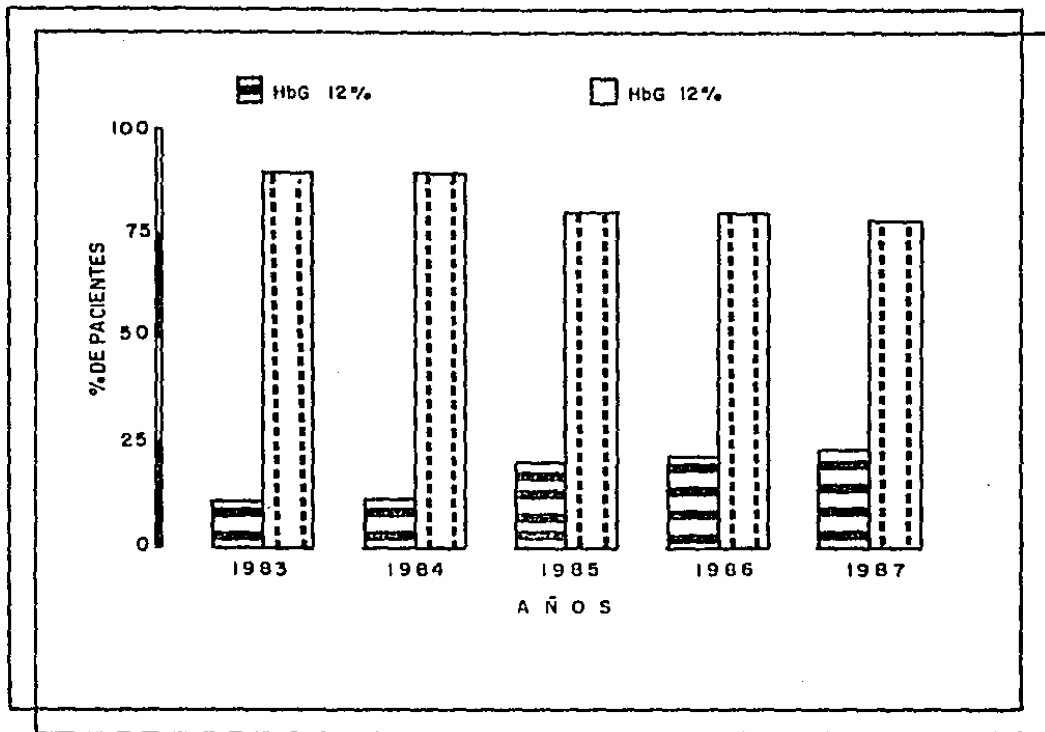
El mayor porcentaje de pacientes con hemoglobina glucosilada menor del 12% se encontró en las percentilas 10, 25 y 50 (gráficas 18 y 19). Al igual que para velocidad de crecimiento se encontró una correlación negativa entre la hemoglobina glucosilada y el incremento ponderal ($r = 0.77$ $p < 0.001$; gráfica 20).



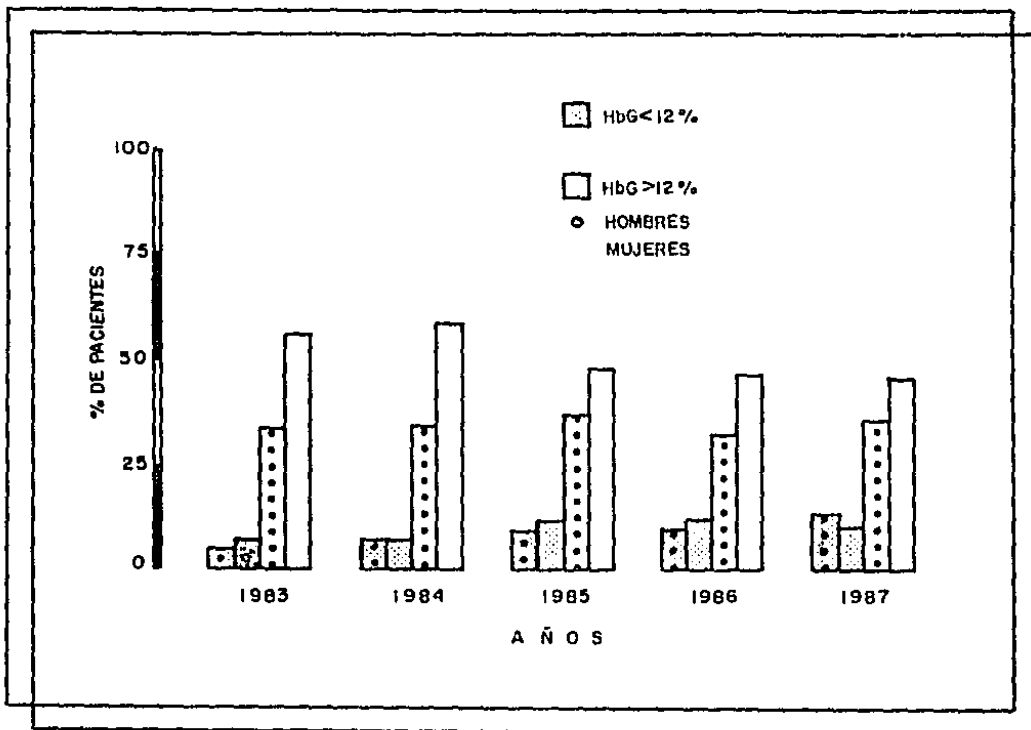
GRAFICA 1



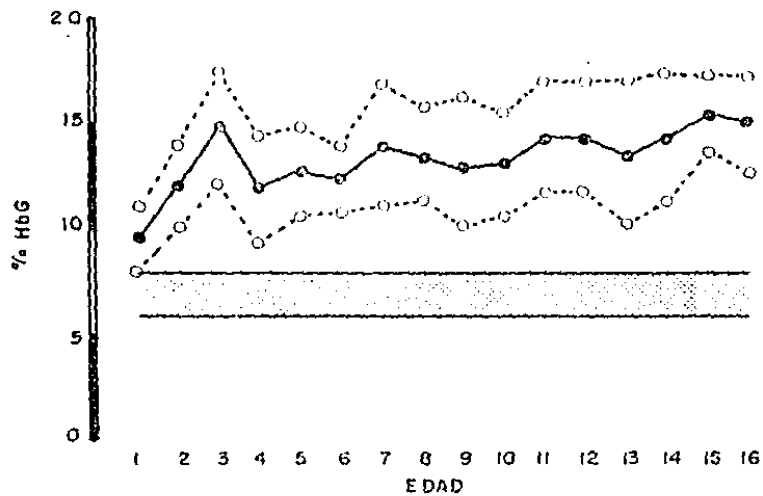
GRAFICA 2



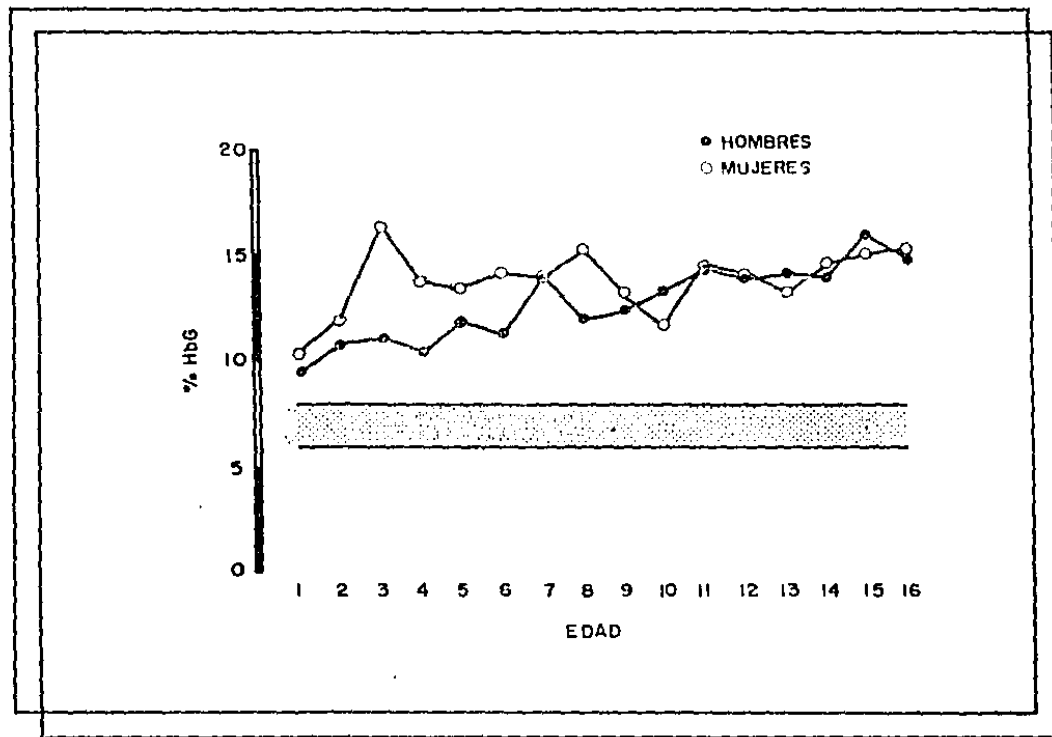
GRAFICA 3



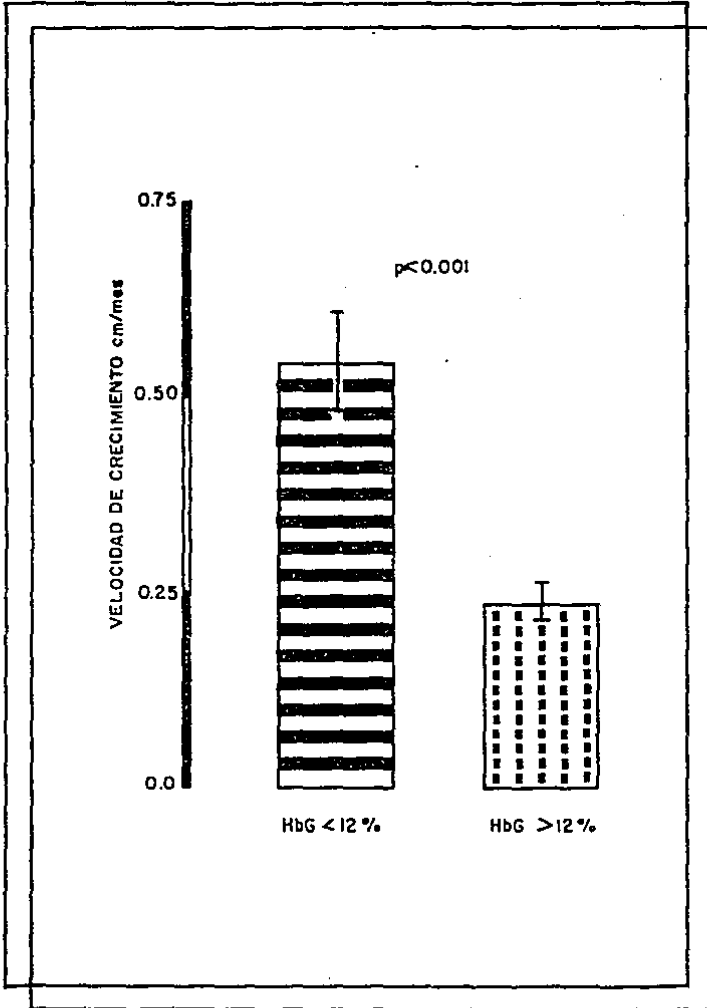
GRAFICA 4



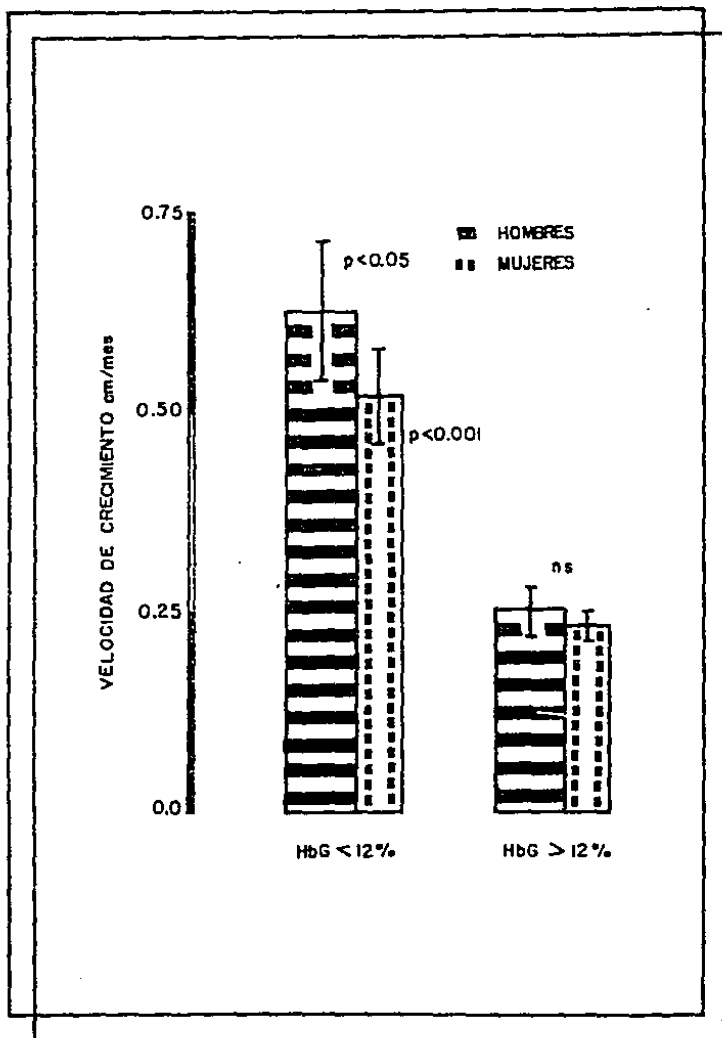
GRAFICA 5



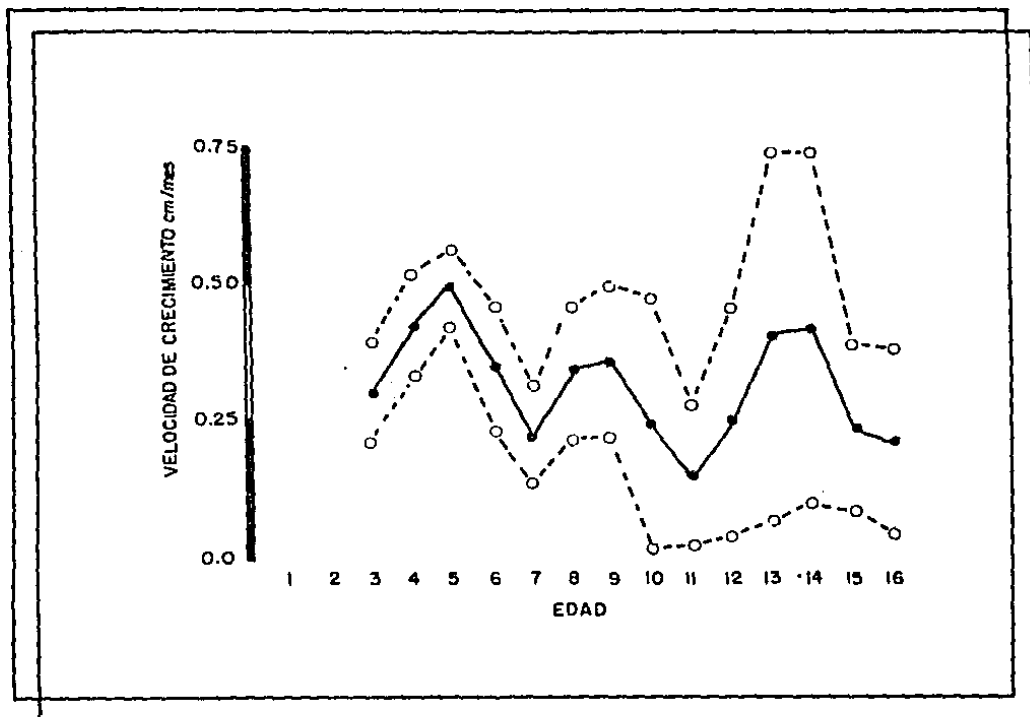
GRAFICA 6



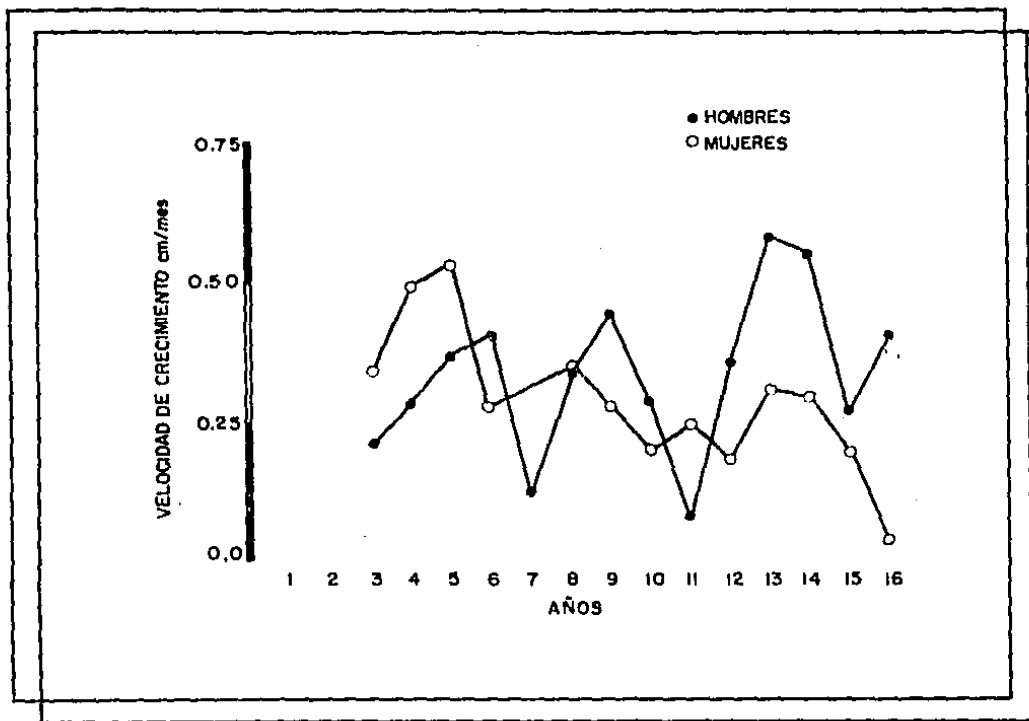
GRAFICA 7



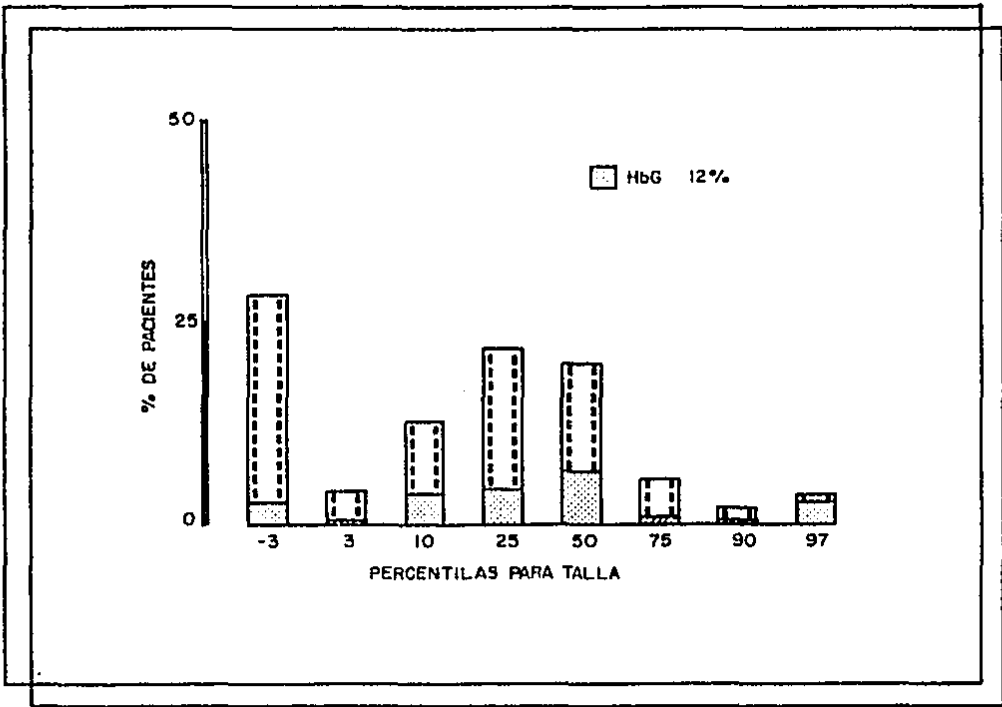
GRAFICA 8



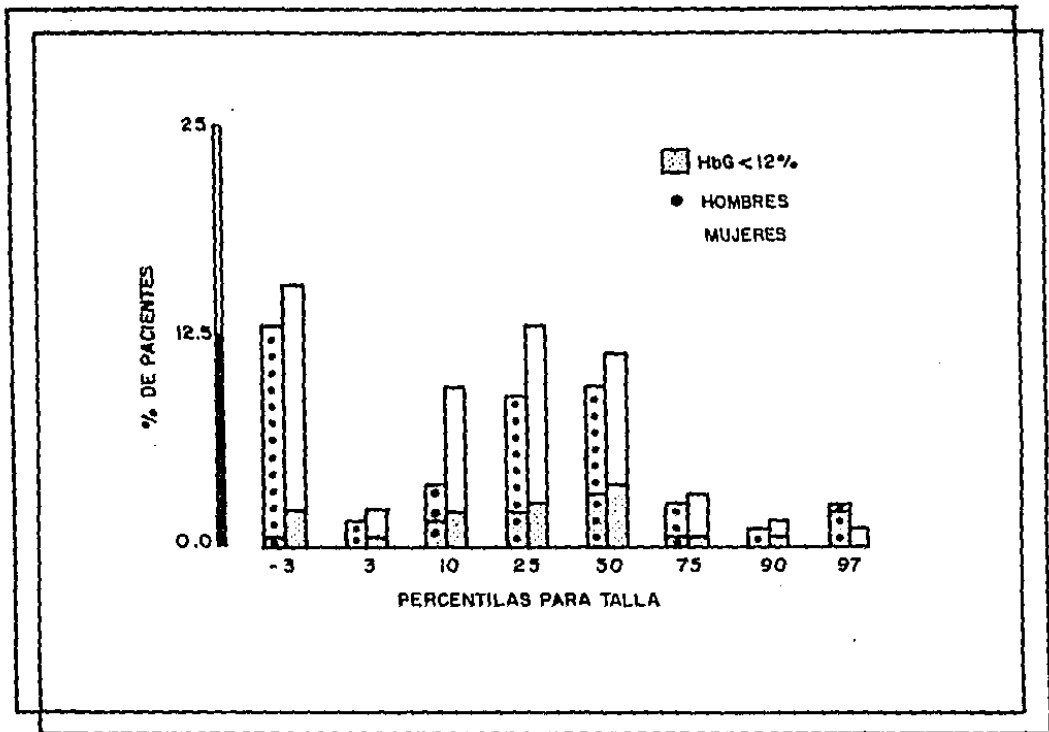
GRAFICA 9



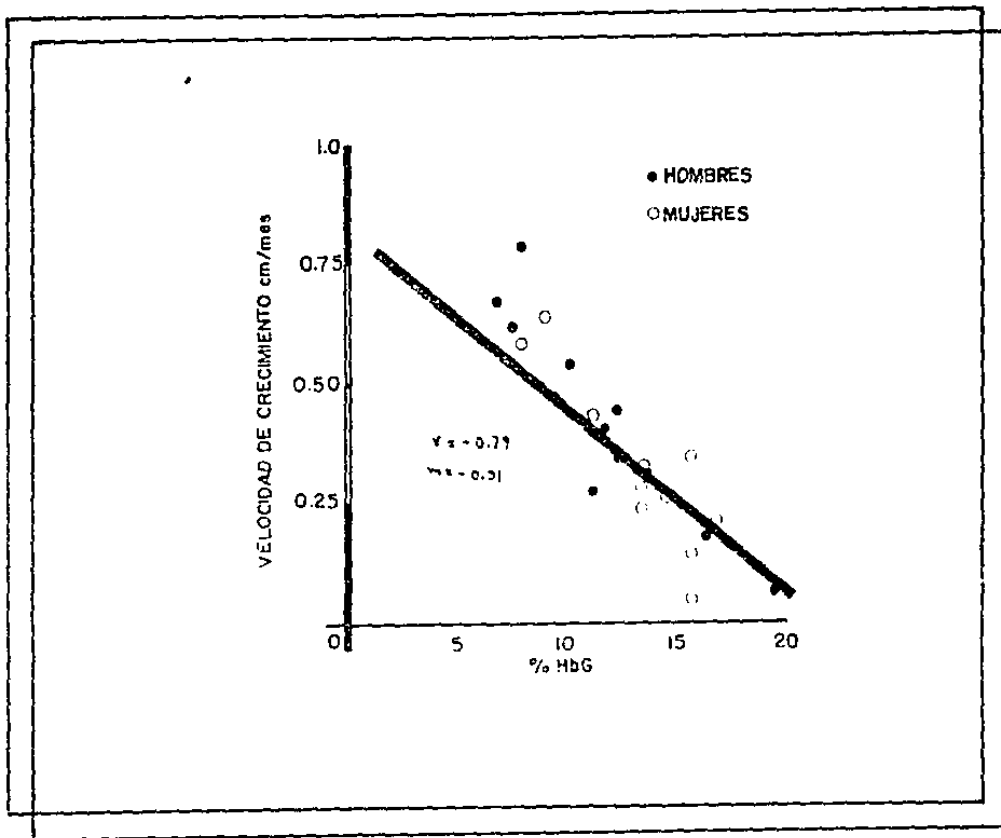
GRAFICA 10



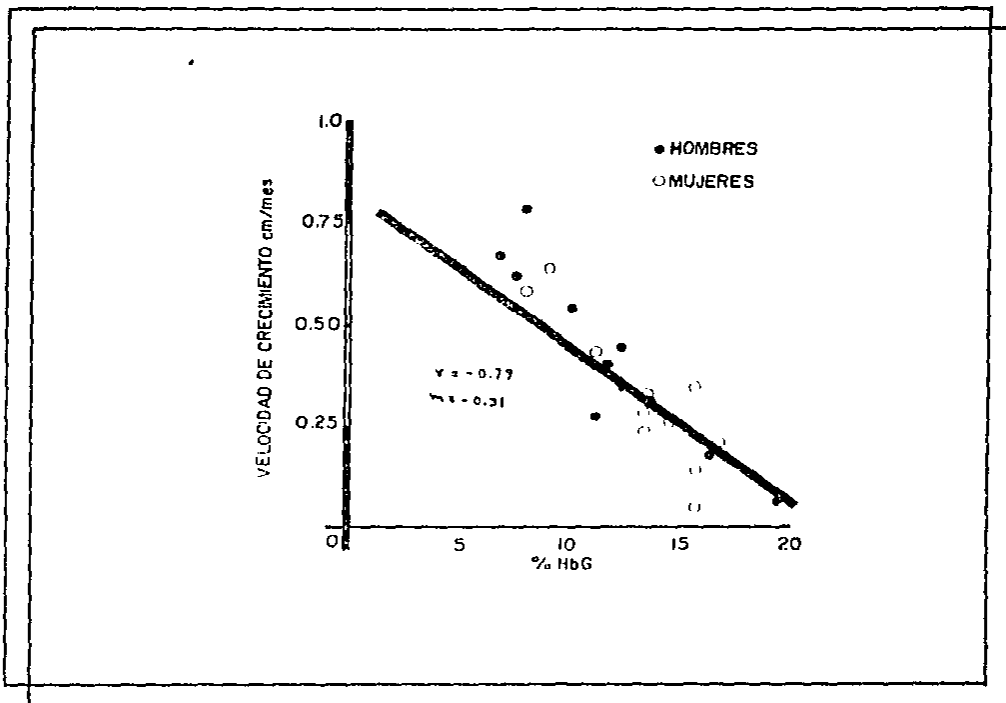
GRAFICA 11



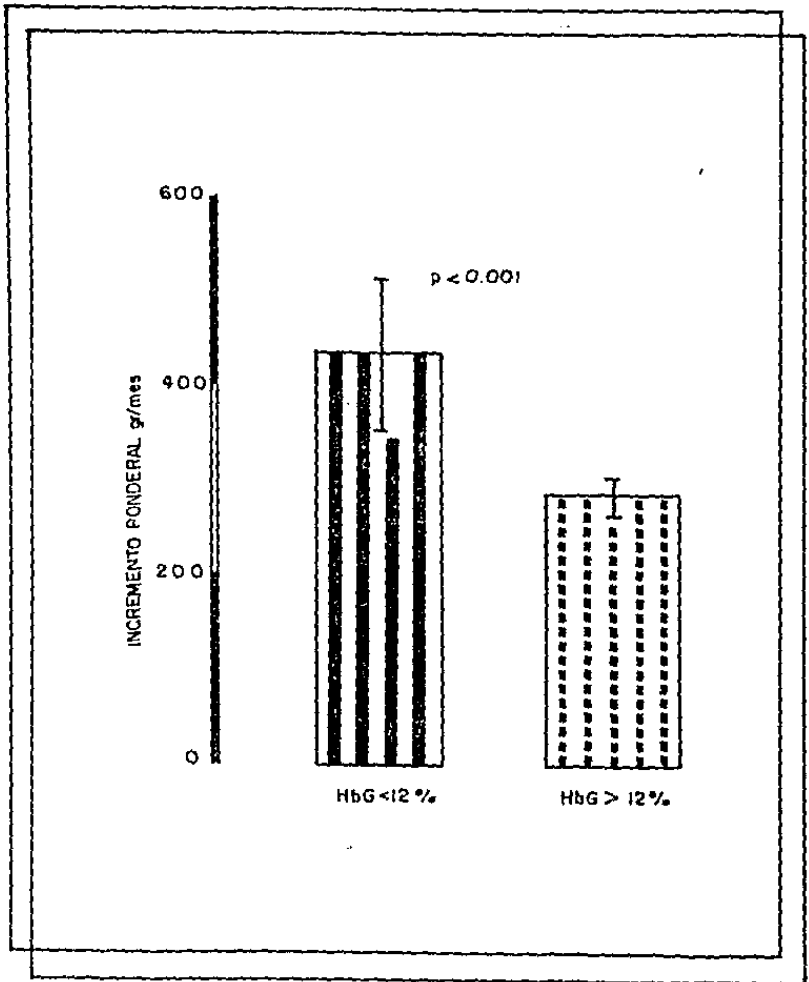
GRAFICA 12



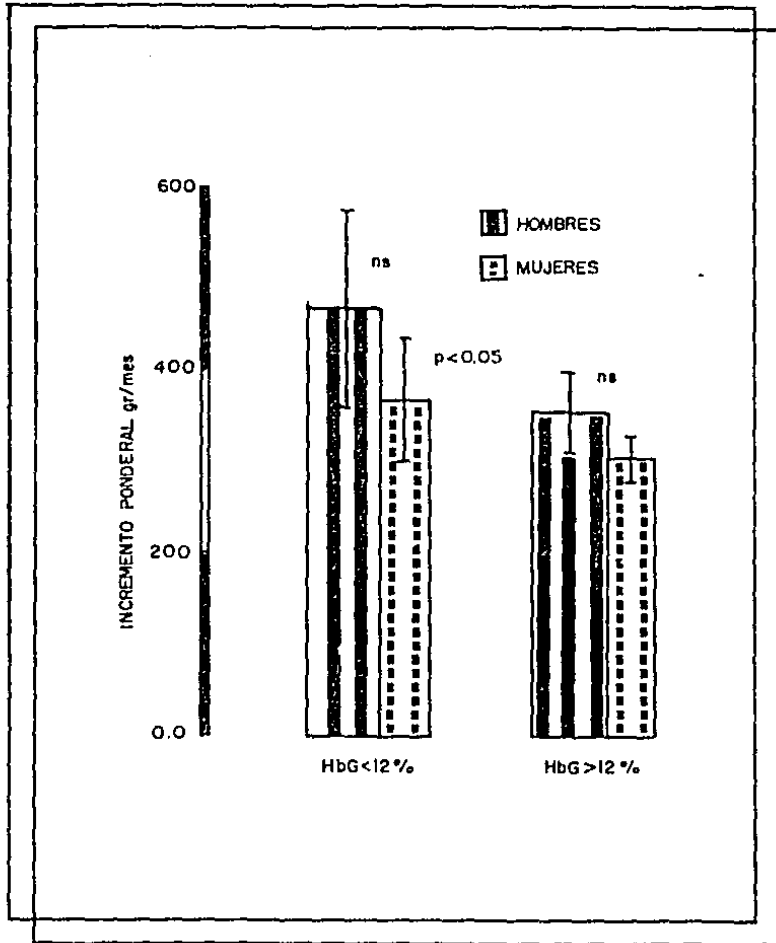
GRAFICA 15



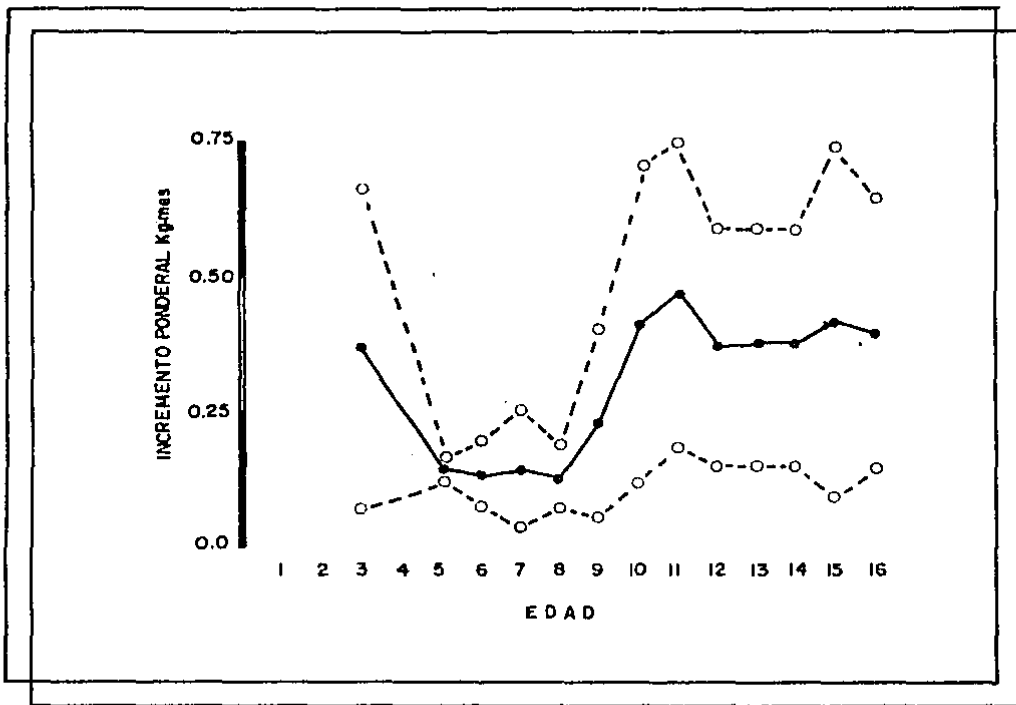
GRAFICA 15



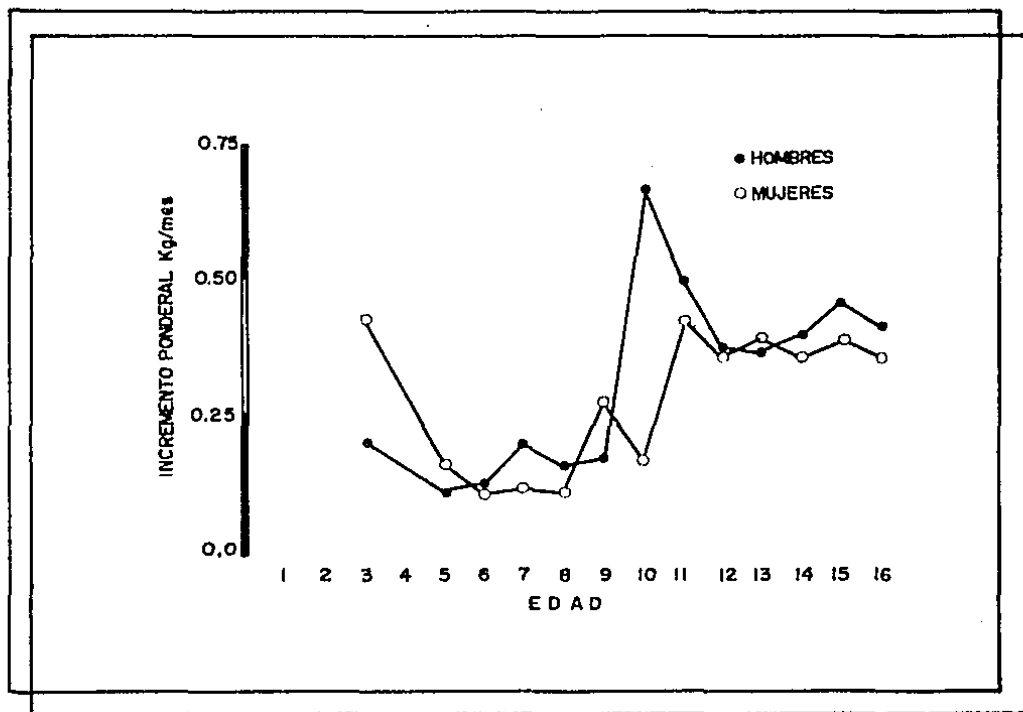
GRAFICA 14



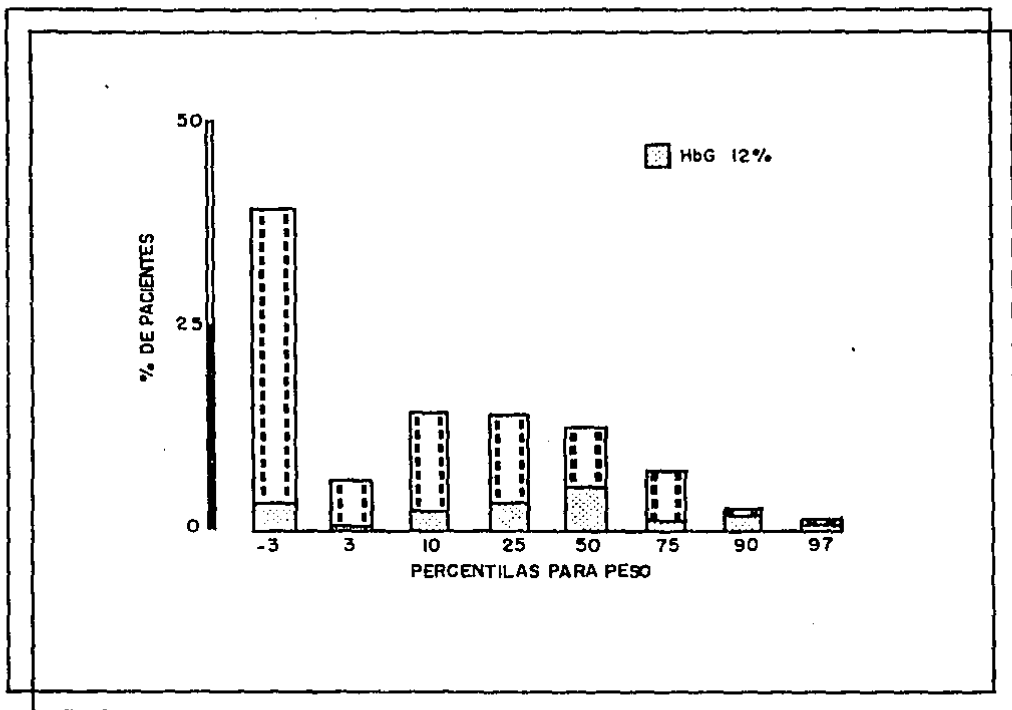
GRAFICA 15



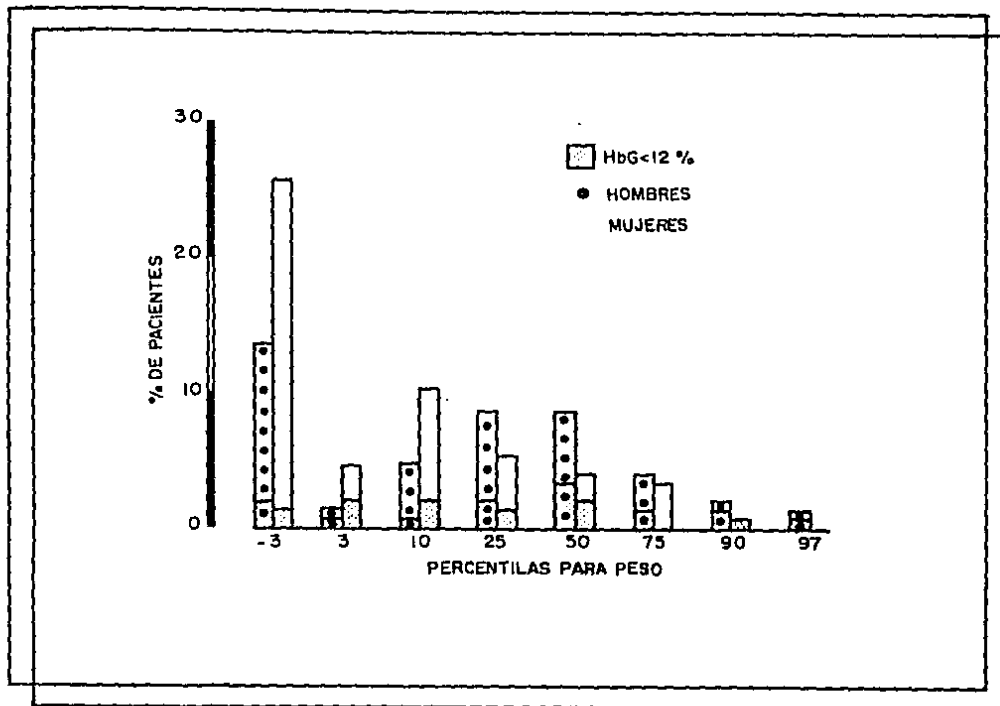
GRAFICA 16



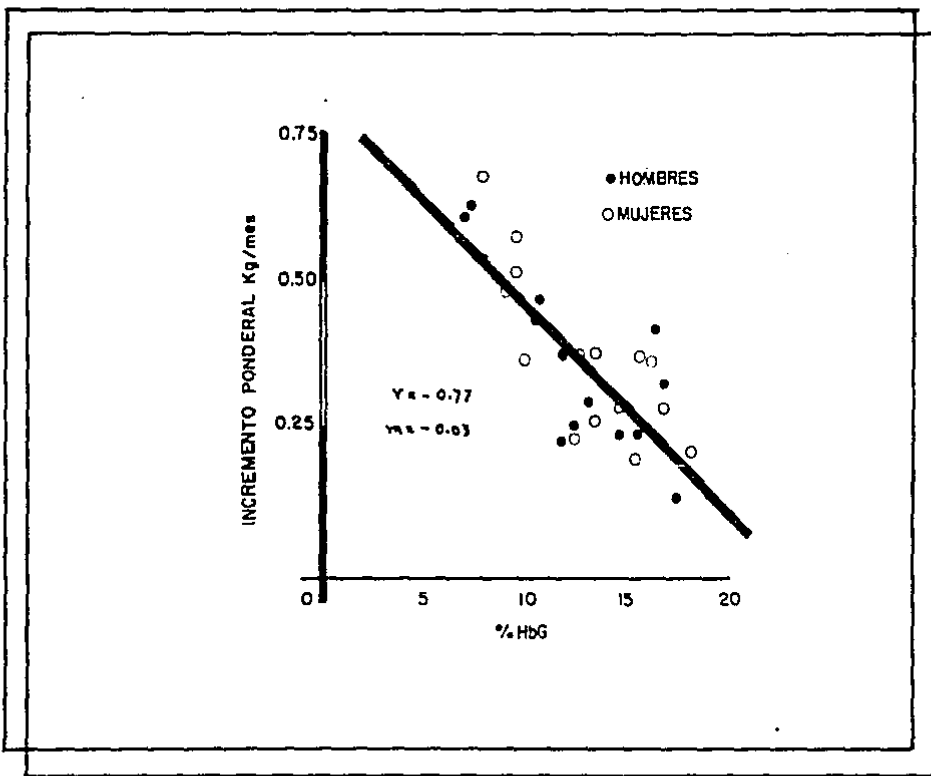
GRAFICA 17



GRAFICA 18



GRAFICA 19



DISCUSION

Nuestros resultados muestran que la población pediátrica de pacientes diabéticos tipo I atendidos en este hospital se encuentra entre los 9 y 16 años de edad, con predominio de las mujeres sobre los hombres. El inicio del brote puberal y por ende desequilibrio emocional y hormonal podría explicar en parte el bajo porcentaje de pacientes con hemoglobina glucosilada menor de 12% ya que dicha situación como se ha reportado dificulta el control metabólico del paciente (21).

Por otra parte, y como ya se ha reportado por otros autores el mal control metabólico del diabético tipo I se puede evaluar a través de la determinación de hemoglobina glucosilada (22).

Es bien sabido además que a mayor descontrol metabólico existen complicaciones como son el déficit pondoestatural, hecho observado en los pacientes revisados en nuestro estudio al encontrar una disminución de la velocidad de crecimiento y la ganancia ponderal en los diabéticos insulino-dependientes con hemoglobina glucosilada mayor de 12%, no así en los que mostraron hemoglobina glucosilada menor de 12% quienes tuvieron una ganancia pondoestatural normal. Estos hallazgos quedaron confirmados al encontrar una correlación negativa entre el porcentaje de hemoglobina glucosilada y la ganancia pondoestatural, es decir, a mayor hemoglobina glucosilada menor ganancia pondoestatural.

El déficit pondoestatural en los pacientes insulino-dependientes es una manifestación de las múltiples alteraciones metabólicas de la diabetes y entre ellas las debidas a la deficiencia de Zinc que como ya hemos reportado repercute en la síntesis de andrógenos, hormonas tiroideas, somatomedina y disminución del contenido mineral óseo (5,6,7,20).

CONCLUSIONES

El mayor porcentaje de diabéticos insulino-dependientes en edad pediátrica que se manejó en este hospital se encuentra en tre 10 - 16 años, edad que coincide con el inicio del brote pu beral.

Sólo alrededor del 20% de diabéticos insulino-dependientes se encuentran con hemoglobina glucosilada menor de 12% (buen control metabólico).

En los diabéticos insulino-dependientes con hemoglobina glucosilada mayor de 12% (mal control metabólico) predominó el sexo femenino sobre el masculino.

Existe una correlación indirecta entre el porcentaje de hemoglobina glucosilada y la ganancia ponderal.

BIBLIOGRAFIA

1. Bindsvoel MH, Glycated hemoglobin. Danish Medical Bulletin. 1985; 32(6) : 309 - 321.
- 2.- Donald M. Glicosilación de Proteínas. Clin Ped. N. A. 1984; 5 : 605 - 15.
- 3.- Yue D. Glycosylation of Plasma protein and its Relation to Glycosylated Hemoglobin in Diabetes. Diabetes. 1980; 29 : 296 - 300.
- 4.- Arreola OF, Paniagua R, Herrera J, Díaz Bensussen S, Mondragón L, Bermudez JA et. al. Low plasma Zinc and androgen in insulin - dependent Diabetes Mellitus. Arch of Andrology. - 1986; 16 : 131 - 154.
- 5.- Arreola OF, Junco E, Díaz Bensussen, Barron C, Pérez PE Zinc and Thyroid hormone in insulin-dependent Diabetic patients. Enviado a publicación a Clinical Endocrinology and Metabolism.
- 6.- Arreola OF, Paniagua R, Urquieta B, Díaz Bensussen, Pérez PE, Villalpando S. Bone mineral content in insulin dependent Diabetes Mellitus. Enviado a publicación a Clinical Endocrinology.
- 7.- Agarwal KC, Parks RE, Windnes JA, Schwartz R. Nonenzymatic -- Glycosylation of Erythrocytic Proteins in Normal and Diabetic Subjects. Diabetes. 1985; 34 : 251 - 55.
- 8.- Ayres JC, Bixby FE, Sandson JI, Sweet SH, Tranquada RE Wadman PW. IS GLYCOSYLATED HEMOGLOBIN CLINICALLY USEFUL? New Eng J - Med. 1984; 310 (6) : 384 - 85.
- 9.- Ferrel RE, Hanis CL, Aguilar L, Tulloch B, García Ch, Schull WJ. Glycosylated Hemoglobin Determination From Capillary --- Blood Samples. Am J Epid. 1984; 119 (2) : 159 - 76.

- 10.- Standefer JC, Eaton RP. Evaluation of a Colorimetric Method Determination of Glycosylated Hemoglobin. Clinchem. 1983; - 29 (1) : 135 - 140.
- 11.- Bareford D, Jennings PE, Stone PCW, Baar S, Barnett AH, --- Stuart J. Effects of hyperglycaemia and sorbitol accumulation on erythrocyte deformability in Diabetes Mellitus. J. Clin Pathol. 1986. 39 : 722 - 27.
- 12.- Little RR, England JP, Wiedmeyer HM, Goldstein DE. Glycosylated Hemoglobin Measured by Affinity Chromatography. Clin Chem. 1983. 29 (6) : 1080 - 82.
- 13.- Bard H, Prosmann J. Relative Rates of Fetal Hemoglobin -- and Adult Hemoglobin Synthesis in Cord Blood of Infants of Insulin-Dependent Diabetic Mothers. Pediatrics. 1985; 75 (6) : 1145 - 47.
- 14.- Mortensen HB, Brahm J. Glucose Transport in Erythrocytes of Diabetic and Healthy Children As Related to Hemoglobin A_{1c}. Clin Chem. 1985; 31 (8) : 1587 - 89.
- 15.- Simon D, Coignet MC, Thibault N, Senan C Eschwege E. Comparison of Glycosylated Hemoglobin and Fasting Plasma Glucose - With Two-Hours Post-Load Plasma Glucose in the Detection of Diabetes Mellitus. Am J Epidem. 1985; 122 (4) : 589 - 96.
- 16.- Swan JS, Kragten EY, Veening H. Liquid-Chromatography Study of Fluorescent Materials in Uremic Fluids. Clin Chem. 1985; 29 (6) : 1522 - 24.
- 17.- Terent A, Hagfall O, Cederholm. The Effect of Education and Self-monitoring of Blood Glucose on Glycosylated Hemoglobin in Type I Diabetes. Acta Med Scand. 1985; 217 : 47 - 55.
- 18.- Yue DK, McLennan S, Church DB, Turtle JR. The Measurement - of Glycosylated Hemoglobin in Man and Animals by Aminophenyl boronic Acid Affinity Chromatography. Diabetes. 1982; 31 : - 701 - 5.

- 19.- Ladenson JH, Chan DM. Glycated Hemoglobin and Diabetes Glycated Hemoglobin and Diabetes. Clin Chem. 1985; 31 (8); 1060 - 67.
- 20.- Arreola F, Flores S, Junco E, Mondragón L, Díaz Bensussen S, Pérez PE. Efecto de la deficiencia de Zinc sobre la concen--
tración sérica de Somatomedina C en Diabetes Mellitus insulii
no-dependiente. En preparación para publicación.
- 21.- Simonds JF, Psychiatric status of Diabetic youth matched ---
with a control group. Diabetes. 1977; 26 : 921 - 925.
- 22.- White P. The Child with diabetes. Med Clin North Am 1965 49;
1069.