



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO**

FACULTAD DE MEDICINA

**ESPECIALIDAD EN ENDOCRINOLOGÍA**

**ASOCIACIÓN ENTRE EL CONTROL GLUCÉMICO Y LOS NIVELES DE IGF-1 EN NIÑOS CON DIABETES MELLITUS TIPO 1 DE LA CONSULTA DE ENDOCRINOLOGÍA PEDIÁTRICA EN UN HOSPITAL DE TERCER NIVEL**

TESIS

PARA OBTENER EL TÍTULO ESPECIALIDAD EN ENDOCRINOLOGÍA

PRESENTA

DRA. AMANDA GÓMEZ PIMIENTA

DIRECTOR DE TESIS

DRA. ANA LAURA LÓPEZ BELTRÁN

ASESOR CLÍNICO

DRA. MARTHA ALICIA DELGADILLO RUANO

ASESOR METODOLÓGICO

DRA. ROSA ORTEGA CORTÉS

Guadalajara, Jalisco, Octubre del 2018



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.

## **IDENTIFICACION DE AUTORES:**

1.- Tesista: Amanda Gómez Pimienta. Residente de segundo año de la subespecialidad Endocrinología pediátrica. Hospital de Pediatría Centro Médico Nacional de Occidente, Guadalajara Jalisco, México. Correo electrónico: [amanda.g.pimienta@hotmail.com](mailto:amanda.g.pimienta@hotmail.com)

2.- Investigador responsable: Dra. Ana Laura López Beltrán. Endocrinóloga Pediatra del Servicio de Endocrinología Pediátrica, UMAE Hospital de Pediatría, Centro Médico Nacional de Occidente, Guadalajara Jalisco, México. Teléfono 3316052031, correo electrónico: [analau78@hotmail.com](mailto:analau78@hotmail.com)

3.- Asesora metodológica: Dra. Rosa Ortega Cortés. Médico Pediatra, Doctora en Ciencias Médicas, UMAE Hospital de Pediatría, Centro Médico Nacional de Occidente Guadalajara, Jalisco México. Teléfono 3333991658, correo electrónico: [drarosyortegac@hotmail.com](mailto:drarosyortegac@hotmail.com)

4.- Investigadora asociada: Dra. Martha Alicia Delgadillo Ruano. Médico Endocrinólogo pediatra de la UMAE Hospital de Pediatría, Centro Médico Nacional de Occidente Guadalajara, Jalisco México. Teléfono 3331157791, correo electrónico: [adelgadilloruano@yahoo.com](mailto:adelgadilloruano@yahoo.com)

## **LUGAR DONDE SE REALIZARÁ EL ESTUDIO:**

Área de Endocrinología pediátrica de la Unidad Médica de Alta Especialidad Hospital de Pediatría, Centro Médico Nacional de Occidente Guadalajara Jalisco, México



INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL  
DIRECCIÓN DE PRESTACIONES MÉDICAS



### Dictamen de Autorizado

Comité Local de Investigación en Salud **1302** con número de registro **17 CI 14 039 045** ante COFEPRIS y número de registro ante CONBIOÉTICA **CONBIOÉTICA 14 CEI 001 2018022**.

HOSPITAL DE PEDIATRIA, CENTRO MEDICO NACIONAL DE OCCIDENTE LIC. IGNACIO GARCIA TELLEZ, GUADALAJARA JALISCO

FECHA **Lunes, 04 de junio de 2018.**

**DRA. ANA LAURA LOPEZ BELTRAN**  
**P R E S E N T E**

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

**“Asociación entre el control glucémico y los niveles de IGF-1 en niños con Diabetes Mellitus Tipo 1 de la consulta de Endocrinología Pediátrica en un hospital de tercer nivel”**

que sometió a consideración para evaluación de este Comité Local de 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:

No. de Registro R-2018-1302-045
------------------------------------

ATENTAMENTE

**DRA. MARTHA ORTIZ ARANDA**

Presidente del Comité Local de Investigación en Salud No. 1302

**IMSS**

SEGURIDAD Y SOLIDARIDAD SOCIAL

## ÍNDICE

Abreviaturas .....	6
Resumen .....	7
Introducción .....	8
Marco Teórico .....	10
Crecimiento Normal .....	10
Diabetes Mellitus Tipo 1 .....	18
El Crecimiento en Pacientes con Diabetes Mellitus Tipo 1 .....	24
Antecedentes .....	33
Justificación .....	38
Trascendencia .....	38
Magnitud .....	38
Vulnerabilidad .....	39
Factibilidad .....	39
Planteamiento del Problema .....	39
Pregunta de Investigación .....	40
Objetivo General .....	40
Objetivos Específicos .....	40
Hipótesis .....	40
Material y Métodos .....	41
Operacionalización de las Variables .....	42
Desarrollo del Proyecto .....	44
Análisis Estadístico .....	44
Consideraciones Éticas .....	45
Recursos Físicos y Financieros .....	45
Experiencia de Grupo .....	46
Resultados .....	47

Discusión .....	55
Conclusiones .....	58
Cronograma de Trabajo .....	59
Referencias Bibliográficas .....	60
Anexos .....	64

## **ABREVIATURAS**

**ADA-** Asociación Americana de Diabetes

**ALS-** Subunidad ácido lábil

**CMO-** Contenido mineral óseo

**CMNO-** Centro Médico Nacional de Occidente

**DE-** Desviaciones estándar

**DM1-** Diabetes Mellitus tipo 1

**DMOa-** Densidad mineral ósea por área

**GAD65-** Glutamato descarboxilasa 65

**GH-** Hormona de Crecimiento

**GHR-** Receptor de Hormona de crecimiento

**GHBP-** Proteína de unión de la Hormona de crecimiento

**IAA-** Anticuerpos anti-insulina

**IA2-** Antígeno de islotes relacionado con la Tirosina fosfatasa 2

**ICA-** Anticuerpos anti-células de los islotes

**IGF-I-** Factor de crecimiento similar a la insulina tipo 1

**IGFBP-** Proteína de unión al Factor de crecimiento similar a la insulina

**IGFBP1-** Proteína de unión al Factor de crecimiento similar a la insulina tipo 1

**IGFBP3-** Proteína de unión al Factor de crecimiento similar a la insulina tipo 3

**HbA1c-** Hemoglobina glucosilada

**ZnT8-** Transportador de zinc 8

## RESUMEN

**Introducción:** La Diabetes Mellitus tipo 1 es una de las patologías crónicas más frecuentes en la edad pediátrica y tiene importante repercusión en el crecimiento de los pacientes afectados. En México se reporta una incidencia de 5-8 casos/100,000 niños/año. En nuestro hospital no existen estudios que determinen la asociación entre el control glucémico y los niveles de IGF-1. **Objetivos:** Determinar la asociación entre el control glucémico y los niveles de IGF-1 en pacientes pediátricos con diagnóstico de Diabetes Mellitus tipo 1. **Material y Métodos:** Transversal-descriptivo de mayo 2017 a abril 2018. Inclusión niños con DM1 de más de un año de evolución. Tamaño de la muestra 76 pacientes, (38 para cada grupo, controlados y descontrolados). Variables niveles de IGF-1, edad, género, estado nutricional, edad al diagnóstico, años de evolución, nivel de actividad física, niveles de HbA1c, tratamiento actual, talla actual, percentila, puntuación Z, velocidad de crecimiento. **Resultados:** Se incluyeron 76 pacientes, género masculino 54%, adolescentes 52.6%, eutróficos 85.5%. Se obtuvo una talla media de 147.5 cm (med percentila 40.28, puntuación Z -0.35), velocidad de crecimiento promedio de 5.2 cm/año. Al dividir los pacientes en controlados y descontrolados, el 78.9% se ubicaron en el segundo grupo, con una HbA1c media de 9.05%. En cuanto a los niveles de IGF-1, el 56.6% presentaron niveles bajos, con una mediana de 265.5 ng/dl. El IGFBP3 se reportó normal en el 97.4%. El tratamiento más utilizado fue esquema basal-bolo (94.7%), con Glargina y Lispro en el 81.9%. No se encontró relación significativa entre los niveles de IGF-1 e IGFBP3 con el grado de control glucémico (p 0.282 y 0.310 respectivamente). **Conclusiones:** No se encontró asociación significativa entre el control glucémico y los niveles de IGF-1 (p 0.282, r -0.125). Discreto predominio del género masculino; grupo etario más frecuente los adolescentes. La mediana de IGF-1 fue de 265.5 ng/dl, más altos en las niñas pero sin diferencia significativa (p 0.167). El 78.9% presentaron descontrol metabólico, con valor promedio de HbA1c de 9.05%. Se encontró relación significativa directamente proporcional entre los niveles de IGF-1 y los años de evolución de la enfermedad (p 0.041, r 0.235); así como una correlación significativa (directamente proporcional) del IGF-1 con la edad del diagnóstico (p <0.00001, r 0.39).



## INTRODUCCIÓN

El sistema del factor de crecimiento similar a la insulina (IGF) desempeña un papel crítico en el crecimiento somático de forma endocrina, así como en la proliferación y diferenciación de las células normales y malignas de una manera autócrina parácrina. La diabetes mellitus tipo 1 (DM1) es una enfermedad de deficiencia de insulina que resulta de la destrucción de las células beta pancreáticas mediada por autoinmunidad. Sin embargo, como consecuencia probable de la deficiencia de insulina, los pacientes con DM1 también presentan anomalías del eje Hormona de crecimiento-Factor de crecimiento similar a la insulina (GH-IGF).<sup>1</sup>

La DM1 y otras enfermedades crónicas en niños son bien conocidas por afectar adversamente el crecimiento lineal y el desarrollo puberal. Aunque el crecimiento pre y post-puberal son fases importantes en el crecimiento, la pubertad y sus cambios hormonales relacionados, representan una fase crítica para la ganancia de crecimiento y la altura final, particularmente en pacientes con DM1.<sup>2</sup> Para el crecimiento normal se necesita que el eje GH- IGF-1 funcione en forma adecuada. La insulina posee un impacto importante en el crecimiento y desarrollo, por sus efectos en la regulación de los receptores de GH, generación normal de IGF-1 y efectos anabólicos a nivel de los distintos tejidos.<sup>3</sup> El deterioro del crecimiento en pacientes con diabetes depende de las anomalías en el crecimiento óseo fisiológico y corresponde a las anomalías del eje de GH-IGF-I. Estas alteraciones parecen estar relacionadas con el control glucémico según los niveles de hemoglobina glucosilada.<sup>2</sup>

Aunque el síndrome de Mauriac, la expresión más importante de la alteración del crecimiento debido a la deficiencia grave de insulina en pacientes con diabetes, es ahora poco frecuente, todavía se informa el deterioro del crecimiento en los niños con DM1; particularmente en pacientes con un control metabólico deficiente. Sin embargo, con los regímenes de tratamiento de insulina más recientes basados en múltiples inyecciones diarias y ajuste de dosis de insulina según los niveles de glucosa plasmática, podría mejorar el control metabólico en pacientes con DM1, evitando así anomalías del eje GH-IGF-I y

llevando a un crecimiento normal, logrando alcanzar una talla final similar a la de sus pares no afectados.<sup>2</sup>

En la literatura se han encontrado diversos resultados respecto al crecimiento de los niños con diabetes, probablemente debido a que los factores que influyen en el compromiso del crecimiento en estos pacientes son múltiples. El crecimiento normal es una meta del tratamiento, por lo que se debe hacer un seguimiento que permita detectar las deficiencias en este y estudiar sus posibles causas.<sup>3</sup>

## **MARCO TEÓRICO**

### **CRECIMIENTO NORMAL**

El crecimiento es un aspecto intrínseco y fundamental de la salud infantil. También se trata de un proceso complejo, pero rigurosamente controlado.<sup>4</sup> Está estrechamente regulado por factores genéticos, hormonales y ambientales.<sup>5</sup> La talla final de una persona y el camino recorrido hasta alcanzarla están determinados significativamente por la composición genética de esta. Pero el crecimiento y la talla final también se ven afectados por factores externos, incluida la calidad y cantidad de nutrición, y factores psicosociales. Este proceso está regulado por múltiples hormonas y factores de crecimiento que interaccionan con un conjunto de receptores de membrana que activan cascadas de señales intracelulares aparentemente redundantes.<sup>4</sup>

Es un proceso dinámico con cambios somáticos en estatura, proporción y composición corporal que involucra hiperplasia celular (aumento en el número de células), hipertrofia (aumento en el tamaño celular) y apoptosis (muerte celular programada). Se puede considerar que el crecimiento comienza con la fertilización de un óvulo y se completa con la fusión epifisaria y metafisaria de los huesos largos al final de la pubertad. La naturaleza no simétrica del crecimiento se caracteriza por la variación en la maduración de diferentes órganos y regiones a lo largo de las cuatro etapas del crecimiento infantil (prenatal, infancia, primera infancia y adolescencia).<sup>5</sup>

### **Influencia hormonal en el crecimiento**

GH, la principal hormona involucrada en el crecimiento somático y la composición corporal, expresa su acción directamente o a través de sus efectos sobre IGF-1, proteínas de unión a IGF (IGFBP) y la subunidad ácido lábil (ALS) (Fig. 1). Otras hormonas que influyen en el crecimiento incluyen tiroxina, andrógenos suprarrenales, esteroides sexuales, glucocorticoides, grelina, leptina e

insulina junto con varios neurotransmisores, moduladores metabólicos y otros factores externos.<sup>5</sup>

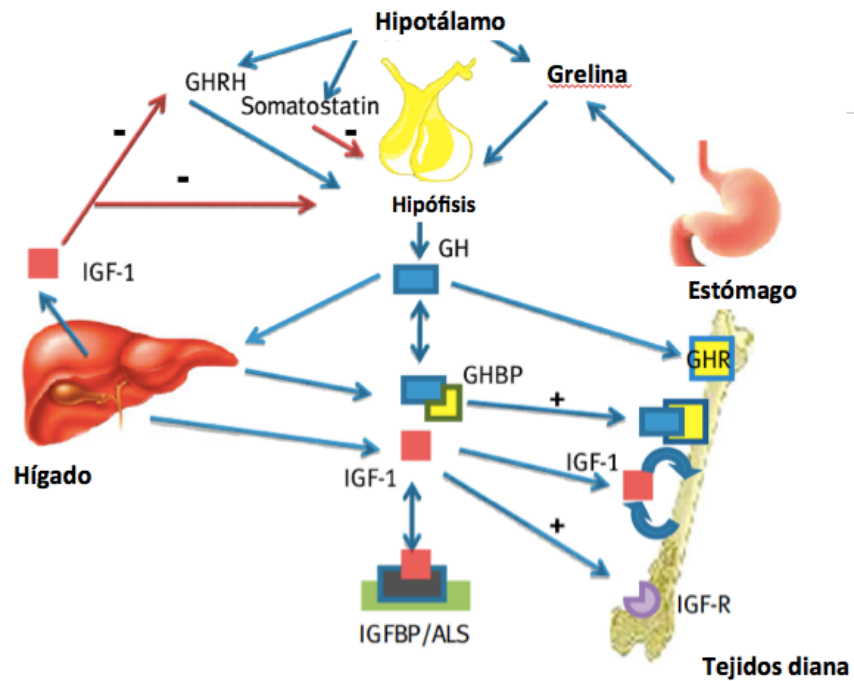


Figura 1. Influencia hormonal del eje hipotálamo-hipófisis en la placa de crecimiento.<sup>5</sup>

### ► Hormona de Crecimiento

La GH o somatotropina es una hormona polipeptídica de 191 aminoácidos (22 kDa), que se sintetiza y secreta en las células somatotropas de la adenohipófisis. El gen de la GH se localiza en el cromosoma 17.<sup>6</sup> Promueve la síntesis de proteínas, inhibe la formación de grasas y carbohidratos y es esencial para la proliferación de condrocitos en la placa epifisaria necesaria para el crecimiento lineal.<sup>5</sup> Alrededor de la mitad de la GH circulante está unida a proteínas transportadoras de hormona de crecimiento (GHBP) específicas cuya función es reducir oscilaciones en sus cifras (debido a su secreción pulsátil) y prolongar la vida media plasmática de la misma.<sup>6</sup>

- Receptor de GH y proteína de unión de GH

El gen del receptor de GH humano (GHR) está situado en el cromosoma

5p13.1-p12. Su nivel más alto de expresión se encuentra en el hígado, seguido de músculo, grasa, riñón y corazón. La proteína de unión de GH (GHBP) prolonga la semivida de GH, alterando la filtración glomerular, y modulando su unión al GHR. Se une a GH con una elevada especificidad y afinidad pero con capacidad baja; solo queda unida cerca del 45% de la hormona circulante. Las concentraciones de GHBP reflejan las concentraciones y actividad de GHR; es decir, las concentraciones bajas se asocian con estados de insensibilidad a la GH. La nutrición insuficiente, diabetes mellitus, hipotiroidismo, hepatopatía crónica y anomalías hereditarias del GHR se asocian con concentraciones bajas de GHBP.<sup>7</sup>

► Factores de crecimiento similares a la insulina

Los factores de crecimiento similares a la insulina (IGF, de insulin-like growth factors) son péptidos con una masa molecular de alrededor de 7,5 kDa que tienen una estructura homóloga a la proinsulina.<sup>8</sup> Se conocieron y estudiaron en función de su habilidad para estimular la sulfatación de cartílago, actividad que también presenta la GH conocida como somatotropina. A principios de los años 70 dichos factores de sulfatación fueron nombrados somatomedinas, indicando que eran mediadores de los efectos de la somatotropina.<sup>9</sup> Existen 2 tipos de IGF, el IGF-I o somatomedina C y el IGF-II. El IGF-I es el que mejor se correlaciona con el estado secretor de somatotropina (GH) en la vida posnatal, mientras que el IGF-II parece tener una mayor relevancia durante la vida fetal.<sup>8</sup> Los valores normales de acuerdo a edad y género se muestran en los anexos 2 y 3.<sup>10</sup>

- Estructura Molecular

Los IGFs son polipéptidos con peso molecular aproximado de 7550 Da. Su estructura molecular contiene un dominio B y uno A análogos a los dominios de la proinsulina. Además poseen un dominio C que es más pequeño que el de la proinsulina. El dominio C para IGF-I es de 12 aminoácidos, mientras que para IGF-II es de 8.<sup>9</sup> La similitud estructural con la insulina explica la capacidad de IGF-1 para unirse (con baja afinidad) al receptor de insulina.<sup>11</sup> El gen codificador de IGF-I

se localiza en el brazo largo del cromosoma 12. El que codifica al IGF-II está localizado en el brazo corto del cromosoma 11, cerca del gen de la preproinsulina.<sup>8</sup>

- Secreción

El hígado es la principal fuente de IGF, y su biosíntesis depende fundamentalmente de los niveles de GH, insulina y prolactina, también una adecuada nutrición estimula su producción.<sup>9</sup> La mayoría de IGF-1 es secretada por el hígado y es transportada a otros tejidos, actuando como una hormona endocrina. El IGF-1 también es secretado por otros tejidos, incluidas las células cartilagosas, y actúa localmente como hormona paracrina.<sup>111</sup>

- Funciones y receptor

Su acción dependiente de GH y similar a la insulina está mediada predominantemente a través de sus receptores específicos (IGFR1, IGFR2), así como a través del receptor de insulina y los receptores quiméricos de insulina-IGF-I. La función predominante de los IGF es promover la proliferación celular y las funciones celulares específicas de los tejidos, así como evocar la acción anti-apoptótica. Mientras que IGF-I es el IGF funcional clave durante la vida postnatal, IGF-2 es igualmente importante durante la etapa prenatal.<sup>12</sup> Tiene una función importante en el control de la secreción de la hormona de crecimiento al inhibir su liberación. Cuando baja la concentración de IGF-I se estimula la secreción de la GH.<sup>9</sup>

- ▶ Proteínas de unión a los IGF

A diferencia de la insulina, los IGF circulan en el plasma formando complejos con una familia de proteínas de unión que prolongan su semivida sérica, los transportan hasta las células diana y modulan sus interacciones con receptores de superficie de la membrana.<sup>4</sup> Las IGFBP funcionan como proteínas transportadoras en la circulación y regulan la renovación, el transporte y la vida media del IGF

circulante. Los complejos IGF/IGFBP también ayudan a prevenir el posible efecto hipoglucémico de los IGF circulantes al evitar la posible unión cruzada de estos con el receptor de insulina.<sup>13</sup> Realizan tres funciones. 1)Actúan como proteínas de transporte para los IGF; 2)Regulan sus semividas; y 3)Proporcionan un medio específico para el transporte transcapilar en los compartimentos de líquidos extravasculares.<sup>14</sup>

- Estructura molecular

Existen 6 tipos diferentes de IGFBPs: IGFBP-1, IGFBP-2, IGFBP-3, IGFBP-4, IGFBP-5 e IGFBP-6.<sup>9</sup> Los seis varían en tamaño entre 240 y 328 residuos y comparten una organización estructural común con dos dominios conservados separados por una región central variable. El dominio N-terminal contiene el sitio primario de unión a IGF, y el dominio C-terminal es un dominio de tiroglobulina de tipo 1. El dominio IGFBP y la región central variable están codificados por un solo exón, mientras que el dominio tipo 1 de tiroglobulina está codificado por dos exones (Fig. 2).<sup>15</sup>

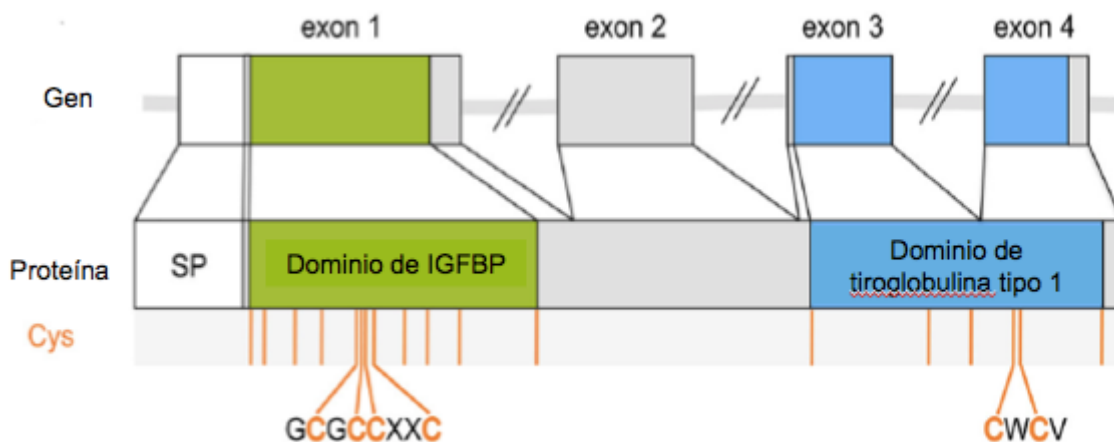


Figura 2. Esquema que muestra la organización exón/intrón de un gen IGFBP y la composición de dominio de proteína de una IGFBP.<sup>15</sup>

- IGFBP-3

La IGFBP-3 o subunidad  $\beta$  ácido estable del complejo ternario es la principal proteína transportadora de IGF.<sup>8</sup> Su gen se encuentra localizado en el

brazo corto del cromosoma 7.<sup>4</sup> Es la forma más abundante de IGFBP en plasma. Tiene la mayor afinidad por IGF-I e IGF-II; también se une a ALS, y el complejo ternario que se forma tiene una larga vida media. Estas características explican por qué IGFBP-3 representa la mayor parte de la actividad de las proteínas de unión en plasma.<sup>14</sup> Está regulada por la GH y también por el propio IGF y en menor grado por el estado de nutrición. Sus concentraciones plasmáticas presentan variaciones, en función de la edad, el género y el estadio puberal; asimismo presenta concentraciones plasmáticas estables a lo largo del día, al igual que el IGF.<sup>8</sup>

- Subunidad Ácido Lábil (ALS)

La mayor parte del IGF sérico (75%) circula como un complejo ternario conformado por IGFBP-3, una subunidad ácido-lábil (ALS) y el IGF-I o IGF-II.<sup>9</sup> ALS es la subunidad  $\alpha$  del complejo ternario de 150 kDa que transporta la mayor parte del IGF circulante;<sup>8</sup> es una glicoproteína de 88 KDa producida fundamentalmente por el hepatocito, que contiene varios dominios ricos en leucina que se sabe facilitan las interacciones proteína-proteína,<sup>9</sup> y es esta estructura de dominio la que explica su unión a IGFBP-3. Dado que la síntesis de IGF-1 y ALS también aumenta con la GH, los tres componentes aumentan y esto prolonga la vida media de cada componente.<sup>14</sup>

Este complejo ternario es demasiado grande para salir del compartimento vascular y prolonga la semivida de los péptidos IGF de aproximadamente 10 min para la forma libre (similar a la de la insulina), a 12-15 h.<sup>4</sup> La prolongación de la vida media de los complejos de IGF-1/IGFBP-3/ALS también se debe al hecho de que este complejo macromolecular (150 kD) no puede atravesar libremente las barreras capilares y, por lo tanto, no es excretado por el riñón. Si se infunden suficientes IGF-1 e IGFBP-3 para exceder la capacidad de unión de ALS, entonces sus vidas medias se acortan sustancialmente, lo que indica que es el complejo ternario el que mantiene la estabilidad y prolonga sus vidas medias. La afinidad de IGFBP-3 por IGF-1 e IGF-2 no disminuye al unirse a ALS.<sup>14</sup> La subunidad ácido lábil está regulada principalmente por la GH.<sup>8</sup>



La insulina mejora la respuesta de síntesis de IGFBP-3 a GH, pero no parece tener un efecto directo; también estimula la secreción de ALS, y la diabetes en descontrol severo da como resultado niveles reducidos de ALS y una reducción en la formación de complejos ternarios.<sup>14</sup>

### Fisiología del eje GH/IGF-I/IGFBP3

Prepuberalmente, la GH y las hormonas tiroideas son indispensables para el crecimiento normal. La GH promueve la síntesis de proteínas, inhibe la formación de grasas y carbohidratos y es esencial para la proliferación de condrocitos en la placa epifisaria, necesaria para el crecimiento lineal.<sup>5</sup>

El eje GH/IGF-I/IGFBP-3 modula el crecimiento en los niños.<sup>16</sup> La GH está regulada principalmente por dos péptidos secretados por el hipotálamo, la hormona liberadora de GH y la hormona inhibidora, somatostatina. También es estimulada por la grelina producida en el estómago, y el factor de crecimiento similar a la insulina 1 (IGF-1) ejerce un control de retroalimentación negativa. La GH ejerce su acción uniéndose al receptor de GH (GHR) que se expresa abundantemente en la mayoría de los tejidos. La GH estimula el crecimiento óseo longitudinal a través de la estimulación directa de la placa de crecimiento e indirectamente a través de IGF-1<sup>17</sup> (Fig. 3).<sup>18</sup>

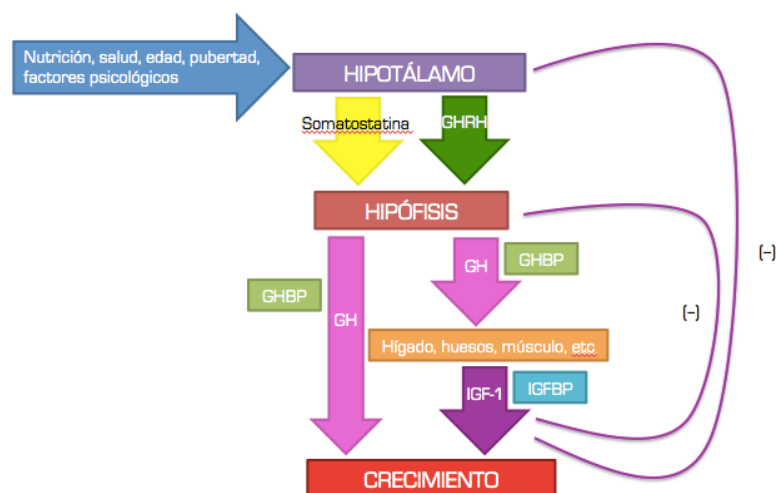


Figura 3. Eje hipotálamo-hipófisis y el control del crecimiento<sup>18</sup>

Una serie de factores centrales influyen en la secreción hipotalámica de la GHRH y la somatostatina. La secreción fluctuante de estas hormonas estimula la liberación pulsátil de GH por la hipófisis. La GH circula unida a la GHBP y tiene algunas acciones de promoción del crecimiento por sí misma; la unión al GHR estimula la producción de IGF-1. El IGF-1 circula unido a las IGFBP, y se une a su receptor para estimular el crecimiento (división celular). El IGF-1 causa retroalimentación negativa en el hipotálamo y la hipófisis para regular la secreción de GH.<sup>18</sup>

El IGF-1 y sus proteínas de unión (IGFBP 1-6) se producen a partir del hígado y están regulados por la GH hipofisaria. De las seis, IGFBP-3 es la principal proteína de unión, y tanto IGF-1 como IGFBP3 están unidas por una subunidad ácido lábil, una glicoproteína hepática producida por la acción de la GH, para formar un complejo ternario circulante de 150 kDa. Casi el 80% de IGF-1 en la circulación están ligados a este complejo ternario y la fracción libre biológicamente activa en la circulación constituye <1%. Este complejo previene la degradación prematura de IGF-1 al hacer circular las proteasas de IGF-1, prolongando así la vida media y ayudando al transporte eficiente a los tejidos diana, respectivamente, y permitiendo que lleve a cabo sus efectos de promoción del crecimiento<sup>16</sup> (Fig. 4).<sup>19</sup>

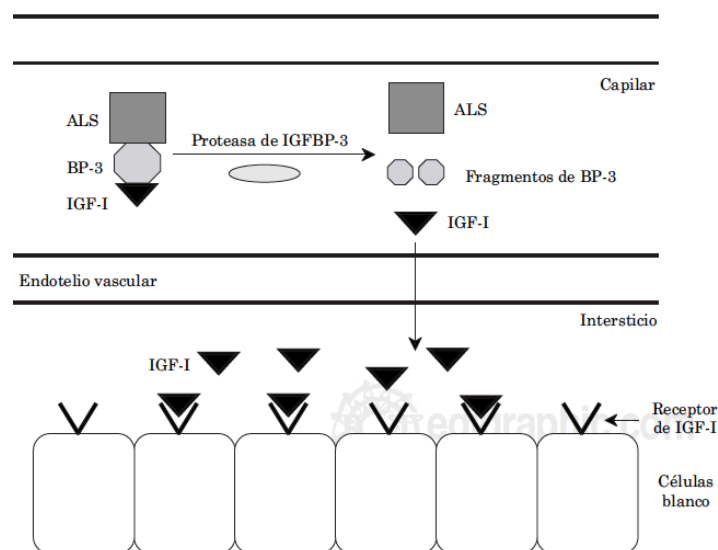


Figura 4. Representación esquemática del mecanismo de regulación de la actividad biológica del IGF-1 por la IGFBP-3.<sup>19</sup>

La insulina es un importante regulador de este complejo. De hecho, la secreción adecuada y concentraciones portales normales de insulina son necesarias para mantener las concentraciones séricas normales de IGF e IGFBP e indirectamente promover el crecimiento. Por lo tanto, la deficiencia portal de insulina es directamente responsable de la hipersecreción de GH y de los bajos niveles circulantes de IGF-I e IGFBP-3 en niños con DM1 independientemente de la pubertad, y representa una de las causas subyacentes más importantes de falla de crecimiento en estos niños.<sup>2</sup>

Numerosos factores, incluyendo el estado nutricional, la inflamación crónica, el hipotiroidismo y el hipercortisolismo, se ha informado que afectan el funcionamiento del eje. En la DM1 mal controlada, marcada por hiperglucemia e inflamación crónica, los trastornos en el eje GH/IGF-I/IGFBP-3 pueden conducir a un crecimiento lineal pobre.<sup>16</sup>

## DIABETES MELLITUS TIPO 1

El término diabetes mellitus describe un trastorno metabólico complejo caracterizado por hiperglucemia crónica como resultado de defectos en la secreción de insulina, la acción de la misma o ambos. La secreción inadecuada de insulina y/o la disminución de las respuestas tisulares a la insulina en las complejas vías de acción de la hormona, producen una acción deficiente de la insulina en los tejidos diana, lo que conduce a anomalías en el metabolismo de carbohidratos, grasas y proteínas. La alteración de la secreción y/o acción de insulina puede coexistir en el mismo paciente. En la tabla 1 se muestran los criterios establecidos por la ADA para el diagnóstico de la DM.<sup>20</sup>

<b>Tabla 1. Criterios para el diagnóstico de Diabetes Mellitus<sup>20</sup></b>
Síntomas clásicos de diabetes, con una glucosa plasmática aleatoria $\geq 200$ mg/dl ( $\geq 11.1$ mmol/L); o
Glucosa plasmática en ayunas $\geq 126$ mg/dl ( $\geq 7.0$ mmol/L); o
Glucosa plasmática dos horas post-carga de glucosa $\geq 200$ mg/dl ( $\geq 11.1$ mmol/L) durante una CTG; o
HbA1c $> 6.5\%$

La diabetes mellitus tipo 1 (DM1) es el resultado de una destrucción mediada por el sistema inmune de las células beta del páncreas que conduce a la deficiencia de insulina, hiperglucemia y cetosis cuando no se trata. Es una de las enfermedades pediátricas crónicas más comunes y tiene un gran impacto en la salud pública. Tiene su inicio con mayor frecuencia desde la infancia hasta la tercera década de la vida.<sup>21</sup>

### **Patogénesis de la DM1**

La diabetes tipo 1 se caracteriza por la destrucción crónica mediada inmunológicamente de las células  $\beta$  pancreáticas, lo que conduce a una deficiencia de insulina parcial, o en la mayoría de los casos, absoluta. La mayoría de los casos son el resultado de la destrucción de células  $\beta$  pancreáticas mediada por autoinmunidad, que ocurre a una tasa variable, y se vuelve clínicamente sintomática cuando se destruye aproximadamente el 90% de las células  $\beta$  pancreáticas.<sup>20</sup> Se asocia con la aparición de autoanticuerpos meses o años antes del inicio de los síntomas. Se cree que estos autoanticuerpos no son patógenos, sino que sirven como biomarcadores del desarrollo de la autoinmunidad. Los autoanticuerpos característicos asociados con DM1 son IAA, anti-ICA, anti-GAD65, anti-IA2 y anti-ZnT8.<sup>21</sup>

En individuos genéticamente susceptibles hay un evento precipitante que conduce al desarrollo de la enfermedad preclínica donde hay anomalías

inmunológicas manifiestas que conducen a la pérdida progresiva de la masa de células beta, reducción de la liberación de insulina y disglucemia intermitente. Los autoanticuerpos séricos en la etapa preclínica del desarrollo de la enfermedad están presentes años antes de la descompensación metabólica. Estos autoanticuerpos son marcadores de enfermedad, mientras que la destrucción mediada por células T da como resultado la pérdida de células beta. A medida que la enfermedad avanza y queda aproximadamente del 10% al 20% de la masa de células beta, el paciente se volverá sintomático y cumplirá los criterios clínicos para el diagnóstico de DM. En este momento, habrá una liberación endógena mínima de insulina y niveles anormales de glucosa en sangre.<sup>23</sup>

## **Epidemiología y Cuadro Clínico**

En la mayoría de los países occidentales, la diabetes tipo 1 representa más del 90% de la diabetes infantil y adolescente, mientras que a lo largo de la vida, la DM1 representa el 5-10% de las personas con diabetes. En general, se estima que aproximadamente 80 000 niños menores de 15 años desarrollan diabetes tipo 1 anualmente en todo el mundo,<sup>20</sup> en México tiene una incidencia de aproximadamente 5-8 casos/100,000 niños por año. De acuerdo a la Sociedad Internacional de Diabetes en Niños y Adolescentes, México se encuentra en el lugar 45 a nivel mundial.<sup>24</sup>

Los síntomas clásicos de hiperglucemia suelen ser rápidos (días a semanas) en el inicio, particularmente en niños pequeños, e incluyen poliuria, polidipsia, pérdida de peso, síntomas abdominales, cefalea y cetoacidosis.<sup>17</sup> Un niño que presenta una historia clásica de aumento de poliuria, polidipsia y pérdida de peso durante 2-6 semanas presenta un diagnóstico directo. Sin embargo, la falta de consideración de la posibilidad de tratarse de diabetes o presentaciones atípicas, puede dar como resultado un diagnóstico tardío y un mayor riesgo de cetoacidosis diabética. Algunos niños tienen un inicio rápido de síntomas y se

presentan dentro de días con cetoacidosis; otros tienen una progresión lenta de los síntomas durante varios meses.<sup>25</sup>

La mayoría (>95%) de los pacientes recién diagnosticados buscan atención médica debido a la presencia de síntomas; una minoría se diagnostica mediante exámenes de detección de glucosa de rutina o mediante la detección de autoanticuerpos como resultado de la inscripción en programas de detección longitudinal.<sup>17</sup>

### **Fase de remisión parcial o luna de miel en DM1**

En aproximadamente el 80% de los niños y adolescentes, los requerimientos de insulina disminuyen transitoriamente después del inicio del tratamiento con insulina; se cree que esto refleja una recuperación parcial de las células  $\beta$  con una mayor secreción de insulina y una mejoría de la sensibilidad periférica a la misma.<sup>25</sup> Este período, conocido como "período de luna de miel", se caracteriza por una notable caída en los requerimientos de insulina exógena, mientras se mantiene un buen control metabólico.<sup>26</sup>

Esta fase de remisión generalmente es incompleta y el niño aún necesita una pequeña dosis de insulina para mantener los niveles de glucosa plasmática cerca de lo normal y no presentar síntomas.<sup>26</sup> Esta fase se puede definir como un requerimiento de insulina menor de 0.5 unidades/kg de peso corporal/día y HbA1c <7%.<sup>25</sup>

Comienza a los días o semanas del inicio de la terapia con insulina y puede durar de semanas a años. Durante este período, los niveles de glucosa en sangre son frecuentemente estables dentro del rango normal, a pesar de las fluctuaciones en la dieta y el ejercicio. La terapia intensiva conduce a un mejor control metabólico y una reducción en los requerimientos de insulina. Si bien puede haber un efecto transitorio de la terapia intensiva sobre la función de la célula  $\beta$ , el efecto no se mantiene.<sup>25</sup>

## **Tratamiento de la Diabetes Mellitus tipo 1**

El manejo óptimo del niño con diabetes requiere un enfoque integrado, teniendo en cuenta el nivel general de funcionamiento del niño y la familia, los patrones nutricionales y de estilo de vida específicos de ese niño y la atención a las etapas generales de desarrollo de la infancia y la adolescencia.<sup>7</sup> Por lo que se requiere la estrecha colaboración de un equipo interdisciplinario<sup>22</sup> (formado por médicos, enfermeras, dietistas y profesionales de la salud mental, todos formados y experimentados en los matices del cuidado de la diabetes)<sup>7</sup>, así como el paciente y su familia y sistemas de apoyo. El objetivo es promover una vida sana y un control glucémico adecuado para prevenir hipoglucemias severas, hiperglucemia grave y cetoacidosis diabética.<sup>22</sup>

Los niños con diabetes deben ser vistos por el equipo a intervalos frecuentes para evaluar el control glucémico, el crecimiento y el desarrollo; evaluar la presencia de trastornos relacionados y complicaciones, educación, resolución y detección de problemas que pueden afectar la enfermedad y/o la salud general del niño.<sup>7</sup>

### **► Control glucémico**

La mayoría de los niños y adolescentes con diabetes tipo 1 deben ser tratados con regímenes intensivos de insulina, ya sea a través de múltiples inyecciones diarias o infusión continua de insulina subcutánea. Todos deben controlar por sí mismos los niveles de glucosa en sangre varias veces al día, incluso antes de la comida, antes de acostarse y según sea necesario para su seguridad en situaciones clínicas específicas, como el ejercicio, conducir un automóvil o ante síntomas de hipoglucemia. Se recomienda una meta de HbA1c de 7,5% (58 mmol / mol) en todos los grupos de edad pediátrica (Tabla 2).<sup>27</sup>

Tabla 2. Objetivos de glucosa plasmática y HbA1c en niños y adolescentes con DM1 <sup>27</sup>			
Objetivos de glucosa plasmática		HbA1c	Razonamiento
Antes de las comidas	Al acostarse/ madrugada		
90-130 mg/dl	90-150 mg/dl	<7.5%	Un objetivo más bajo (7%) es razonable si se puede lograr sin hipoglucemias
<p>Conceptos clave en el establecimiento de los objetivos glucémicos:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Las metas deben ser individualizadas, y los objetivos más bajos pueden ser razonables en función de una evaluación de riesgo/beneficio.</li> <li>• Los objetivos glucémicos deben modificarse en niños con hipoglucemia frecuente o hipoglucemia desapercibida.</li> <li>• Los valores de glucemia postprandial deben medirse cuando existe una discrepancia entre los valores de glucemia preprandial y los niveles de HbA1c y evaluar las dosis de insulina preprandial en aquellos con regímenes basal-bolo o con bomba.</li> </ul>			

### ► Uso de insulinas

El tratamiento con insulina debe iniciarse tan pronto como sea posible después del diagnóstico. En todos los grupos de edad, el objetivo debe ser acercarse lo más cercano al reemplazo fisiológico de insulina como sea posible y lograr un control óptimo de la glucemia. Si está disponible, es preferible un régimen de insulina intensivo.<sup>28</sup> La terapia con bomba de insulina o las múltiples inyecciones diarias de insulina son los dos métodos que más se parecen a la secreción de insulina.<sup>14</sup>

El primer paso para elegir un régimen de insulina es establecer objetivos glucémicos (ver Tabla 2). Además de los objetivos fisiológicos, las consideraciones prácticas son vitales en la selección de regímenes de insulina en niños con DT1. Las circunstancias socioeconómicas, la alfabetización, edad del paciente, la supervisión de la atención, la capacidad y la voluntad de



autoadministrarse insulina varias veces al día y la dificultad para mantener la adherencia a largo plazo, todo conspira para hacer que la reposición fisiológica de la insulina sea un desafío. Dados estos factores, no existe un régimen de insulina universal que pueda usarse con éxito para todos los niños con DM1. El equipo multidisciplinario debe diseñar un régimen de insulina individualizado que satisfaga las necesidades del paciente y sea aceptable para él y/o los miembros de la familia responsables de administrar la insulina al niño o supervisar su administración.<sup>14</sup> Cualquiera que sea el régimen de insulina elegido, debe estar respaldado por una educación integral apropiada para la edad, la madurez y las necesidades individuales del niño y la familia.<sup>28</sup>

Tipo de Insulina	Inicio de acción (h)	Pico de acción (h)	Duración de acción (h)
Análogos de acción rápida (Aspart, Lispro, Glulisina)	0.15-0.35	1-3	3-5
Regular	0.5-1	2-4	5-8
NPH	2-4	4-12	12-24
Análogos basales de acción prolongada			
Glargina	2-4	No	>24
Detemir	1-2	No	>24

## EL CRECIMIENTO EN PACIENTES CON DIABETES MELLITUS TIPO 1

Las enfermedades crónicas como la diabetes mellitus tipo 1 pueden alterar el crecimiento lineal y el desarrollo puberal.<sup>29</sup> La reducción del crecimiento y del estirón puberal en niños con diabetes podría deberse a anomalías en el crecimiento fisiológico de los huesos y a las perturbaciones en el eje GH/IGF/Insulina. Los estudios sugieren que las anomalías son comunes en sujetos con un control metabólico deficiente y una mayor duración de la enfermedad.<sup>30</sup> El síndrome de Mauriac, caracterizado por enanismo, hepatomegalia y control deficiente de la diabetes, ilustra el ejemplo extremo de falla de crecimiento en la diabetes tipo 1.<sup>29</sup> Existe una evidencia considerable de

que los pacientes con control glucémico subóptimo muestran una disminución en la velocidad de crecimiento, mientras que los pacientes mejor controlados mantienen su ventaja en la talla.<sup>31</sup>

El control del crecimiento y el desarrollo físico, utilizando tablas de percentiles apropiadas y teniendo en cuenta la talla blanco familiar, son cruciales en la atención de los niños y adolescentes con diabetes.<sup>31</sup>

### **Características del crecimiento en niños con diabetes**

La insulina es un importante regulador del eje GH/IGF; la secreción adecuada de insulina y sus concentraciones normales en la circulación portal son necesarias para mantener concentraciones séricas normales de IGF-1 e IGFBP-3, y así promover el crecimiento. El uso de regímenes diarios con múltiples inyecciones de insulina, análogos de insulina y nuevas tecnologías, incluidas las bombas de insulina, han conducido a concentraciones más fisiológicas de insulina circulante, mejorando las alteraciones del eje GH/IGF y la talla final. El efecto del control glucémico deficiente sobre el crecimiento parece exacerbarse durante la pubertad, un momento de resistencia fisiológica a la insulina.<sup>31</sup>

#### **► Talla al diagnóstico**

Aunque puede producirse una pérdida de peso inmediatamente antes del inicio de la DM1, los niños con reciente diagnóstico suelen ser más altos que sus compañeros, posiblemente porque las concentraciones de GH e insulina están aumentadas en la etapa preclínica de la enfermedad.<sup>4</sup> Sin embargo, aún quedan muchas controversias respecto a la talla al momento del diagnóstico. Si bien, algunos estudios observan que los niños con diabetes son más altos que los controles en el momento del diagnóstico, otros informan tener una estatura normal o incluso más baja. El factor más importante que influye en esta evaluación son los datos de referencia que pueden verse gravemente influenciados por las

variaciones de tendencia de edad, encontrándose que los niños con inicio de la enfermedad entre los 5 y 10 años son más altos que sus pares sanos; los menores de 5 años al inicio de la diabetes tienen una talla menor y los diagnosticados por arriba de los 10 años de edad presentan talla similar a sus pares sanos.<sup>2</sup>

Sugiriendo que una talla más alta en el grupo más joven puede estar relacionada con una mayor masa corporal, mientras que aquellos en el grupo de mayor edad pueden haber tenido una fase prediabética deficiente en insulina.<sup>16</sup>

#### ► Velocidad de crecimiento

La mayoría de los niños con diabetes, incluso aquellos con un control mínimo, crecen de manera bastante normal, especialmente en los años prepuberales, aunque la velocidad de crecimiento puede disminuir durante la pubertad, y es posible el crecimiento insuficiente en niños con diabetes con mal control glucémico crónico.<sup>4</sup>

A diferencia de la controversia sobre la talla en el momento del diagnóstico, se ha encontrado un mayor consenso con respecto a la ganancia de crecimiento después del diagnóstico. De hecho, se ha informado de manera consistente una reducción en las DE de la talla entre el diagnóstico y el inicio de la pubertad. Es común una reducción de las DE durante los primeros 3 o 4 años después del diagnóstico. Brown<sup>2</sup> y col. demostraron que el crecimiento prepuberal se ve comprometido, reportando una pérdida media de 0,06 DE por año entre el diagnóstico y el inicio de la pubertad. La pérdida de DE en la talla parece estar fuertemente afectada por el control metabólico. Ya que en diversos estudios se reportó que los niños con un control deficiente tienen una velocidad de crecimiento significativamente menor en comparación con los sujetos bien controlados.<sup>2</sup>

Sin embargo, Du Caju y colaboradores, realizaron un estudio longitudinal con 46 niños con diabetes desde antes de los 10 años indicó que las tallas iniciales al diagnóstico eran normales y que la talla final estaba mínimamente

reducida respecto al inicio. En los niños, a pesar de una demora de unos 2,5 años en el inicio de la pubertad, el aumento de talla puberal total fue normal. Pero, en las niñas con diabetes la talla puberal total estaba reducida y la edad de la menarquia, retrasada. Por lo que se puede concluir que aunque el control glucémico se correlaciona inversamente con la concentración de IGF-1, la correlación entre control glucémico y crecimiento es débil. Es posible que un buen control glucémico mejore el crecimiento en ciertos períodos madurativos como la pubertad.<sup>4</sup>

Muchos procesos fisiopatológicos, incluidos malnutrición, acidosis intermitente crónica e hipotiroidismo, pueden contribuir al crecimiento insuficiente en la DM1.<sup>4</sup>

#### ► Crecimiento durante la pubertad

De manera similar a los adolescentes sanos, la etapa de crecimiento puberal representa la fase más crítica para el crecimiento lineal y la altura final en niños con DM1. La fase puberal se asocia característicamente con una reducción en la sensibilidad a la insulina, que se sabe que es más marcada en pacientes con DM1, y puede influir negativamente en el crecimiento y la ganancia de talla. El mal cumplimiento de la dieta y la terapia con insulina se pueden considerar factores importantes que influyen en el deterioro del control metabólico. Sin embargo, los cambios endocrinos en la pubertad desempeñan un papel significativo en el control glucémico durante el desarrollo puberal. De hecho, la pubertad se asocia característicamente con un aumento en la amplitud del pulso de GH, y se ha demostrado que las concentraciones medias de GH durante la noche son mucho más altas en los adolescentes con DM1 que en los sujetos de control. Se ha sugerido que los niveles séricos elevados de GH son el mecanismo más importante involucrado en un alto requerimiento de insulina y un control metabólico deficiente.<sup>2</sup>

El crecimiento lineal (ganancia de talla) está determinado por la altura de

las placas de crecimiento al final de los huesos largos. Las células de la placa de crecimiento (condrocitos) se encuentran en tres etapas: reposo, proliferación e hipertrofia. GH e IGF-1 juegan un papel importante en la proliferación, diferenciación e hipertrofia de los condrocitos, que controlan el crecimiento lineal, especialmente durante la pubertad.<sup>21</sup>

Existe también controversia respecto al estirón puberal en los niños con diabetes, ya que la mayoría de los estudios indican que el estirón puberal está abolido o disminuido en estos pacientes; incluso se ha encontrado que los principales determinantes del pico de la velocidad de crecimiento son la HbA1c y el género, donde el estirón puberal es significativamente menor en mujeres, y se relaciona negativamente con un control metabólico deficiente.<sup>3</sup> Pero varios estudios recientes han demostrado que el momento y la duración del estirón puberal es normal en adolescentes con diabetes; sin embargo concuerdan que las niñas presentan mayor deterioro en la velocidad de crecimiento y la talla respecto a los niños. Otros estudios reportan que los pacientes con diabetes tipo 1 menores de cinco años muestran mayor pérdida de talla durante la pubertad, informando una asociación entre el crecimiento deficiente y edad más temprana de inicio de la enfermedad.<sup>2</sup>

La resistencia relativa a la insulina asociada con el aumento de las concentraciones séricas de GH y bajos niveles séricos de IGF-I tienen un impacto negativo significativo sobre el control glucémico durante este período, y un control glucémico pobre parece ser importante para el déficit de crecimiento. De hecho, Danne<sup>2</sup> et al. mostró una correlación directa entre el aumento de los niveles de hemoglobina glucosilada y la reducción de las DE en la talla.<sup>2</sup>

#### ► Talla Final

Existen informes que muestran una talla final normal o ligeramente reducida en niños con DM1.<sup>21</sup> Incluso con terapia insulínica intensiva y control metabólico aceptable, la talla final se correlaciona negativamente con la duración de la

enfermedad y el nivel promedio de HbA1c. La talla final se ha encontrado que es normal en pacientes con una HbA1c media  $<7.0\%$ , pero que disminuye ligeramente en aquellos con control de diabetes pobre (HbA1c media  $>7.0\%$ ). Por lo tanto, el crecimiento lineal y la talla final siguen siendo indicadores del control metabólico en la diabetes tipo 1.<sup>29</sup>

La edad de inicio de la DM1 y el control metabólico son ampliamente reportados como los factores más importantes que afectan la talla final y para predecir la talla adulta en niños con diabetes. De hecho, se ha demostrado en gemelos que cuando la diabetes se diagnostica antes de la pubertad, la altura final del gemelo con DM1 es menor en comparación con el gemelo saludable.<sup>2</sup>

En el estudio de Parathasarathy y colaboradores, se midieron las velocidades de crecimiento en 160 niños con DM1, se encontró que aquellos niños en un régimen basal-bolo tuvieron una mejor HbA1c (promedio  $8.4 \pm 1.7\%$ ) en comparación con aquellos con premezclas de insulina, que exhibieron HbA1c de  $9 \pm 1.8\%$ . Los niños con el régimen basal-bolo también tuvieron una mayor velocidad de crecimiento frente a los niños con insulina premezclada; demostrando nuevamente que un control glucémico deficiente se asocia con una velocidad de crecimiento disminuida.<sup>21</sup> En otro estudio realizado en pacientes pediátricos con diabetes prepuberal, especialmente aquellos con mal control, se observó una reducción significativa en la talla en comparación con los sujetos con buen control.<sup>2</sup>

Sin embargo, es importante recordar que las variaciones genéticas contribuyen a la talla adulta, y estas variaciones difieren entre las poblaciones. En resumen, los datos hasta ahora sugieren que los niños con DM1, que están bien controlados, alcanzarán una talla final normal. La velocidad de crecimiento y la talla adulta en niños con DM1 bien controlada no se ven afectadas y, algunos estudios muestran que la DM1 mal controlada se asocia con una disminución de la talla final.<sup>21</sup>

## **Eje GH/IGF-I/IGFBP en la Diabetes**

Anormalidades del eje de la hormona del crecimiento/factor de crecimiento similar a la insulina I (GH/IGF-I) han sido consistentemente demostradas en niños y adolescentes con diabetes mellitus tipo 1. Se cree que estas anomalías surgen debido a la insulinopenia portal relativa resultante de la administración subcutánea de insulina, en lugar de directamente a la circulación portal. La expresión del receptor hepático de GH es parcialmente dependiente de la insulina y los bajos niveles de ésta en la circulación portal conducen a una resistencia relativa a la GH hepática. Esto se manifiesta por niveles circulantes bajos de proteína de unión a GH (GHBP) y probablemente refleja reducciones tanto en el número de receptores de la GH hepática como en la señalización del último receptor.<sup>32</sup>

Aunque la GH y la insulina se han reconocido tradicionalmente como hormonas metabólicamente antagónicas, se ha informado que la insulina tiene un papel permisivo en la mediación de la acción de la GH. Los estudios in vitro han demostrado que la insulina en la circulación portal regula al alza la expresión del receptor hepático de GH (GHR) y aumenta la disponibilidad neta del receptor en la superficie celular. La unión de GH a su receptor (GHR) media la producción de IGF-I e IGFBP-3.<sup>16</sup>

Lo anterior determina una disminución de IGF-I y aumento de IGFBP-1 e IGFBP-4, ambas proteínas transportadoras que tienen mayor afinidad por IGF-1 que IGFBP-3, por lo tanto se comportan como inhibidores de este.<sup>3</sup> La mayor parte del IGF-I sérico se deriva del hígado en respuesta a la estimulación con GH, y la síntesis de IGF-I en el hígado también está regulada por la insulina. Por lo tanto, la falta de suministro adecuado de insulina intraportal conduce a una importante supresión de la biosíntesis hepática de IGF-I en la DM,<sup>33</sup> probablemente como resultado de una menor entrega hepática de insulina.<sup>34</sup> Por otra parte se ha descrito que hay un aumento de la actividad proteolítica contra IGFBP-3,<sup>3</sup> principal proteína de unión de IGF-I en suero, y su concentración aumenta en respuesta a

GH. Los cambios en los perfiles de IGFBP dan como resultado una alteración de la disponibilidad de IGF-I en la DM.<sup>33</sup>

En contraste con IGFBP-3 que está regulado por GH, IGFBP-1 está regulado por insulina. La insulina regula negativamente la producción de IGFBP-1; la hipoinsulinización portal que caracteriza a la DM1 conduce a cantidades más altas de IGFBP-1, que a su vez disminuye la fracción bioactiva libre disponible de IGF-I. La combinación de estos efectos es la inflamación crónica concomitante que acompaña a la DM1 (Fig. 5).<sup>16</sup>

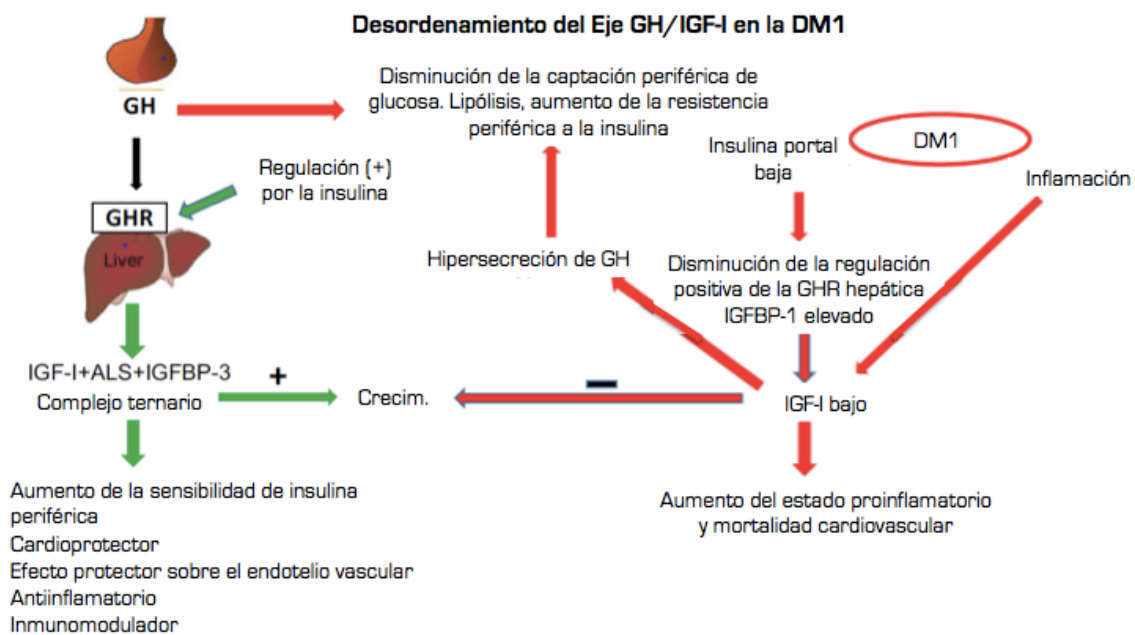


Figura 5. Alteración del Eje GH/IGF-I en la Diabetes Mellitus tipo 1<sup>16</sup>

La disminución de IGF-1 aumentaría la secreción hipofisaria de GH por retroalimentación negativa, aumentando aun más la insulinoresistencia y perpetuando la disminución de IGF-1.<sup>3</sup>

La reducción de los niveles de IGF-1 en pacientes con un control de glucosa deficiente puede contribuir a complicaciones tales como un crecimiento lineal pobre y un bajo contenido mineral óseo, dado que IGF-1 es un importante regulador anabólico del crecimiento y metabolismo óseo.<sup>34</sup>



El inicio de la terapia con insulina subcutánea en pacientes con diabetes tipo 1 recién diagnosticados aumenta los niveles de IGF-I, aunque se requiere una infusión portal directa de insulina o la administración intraperitoneal de insulina para restaurar completamente las concentraciones de IGF-I.<sup>35</sup> La mayoría de los estudios demuestra que esta disfunción se revertiría con el tratamiento insulínico, pero en forma parcial, porque se requiere no sólo una adecuada secreción de insulina para el funcionamiento normal del eje GH/IGF-1, sino también una concentración adecuada de insulina en la circulación portal. La mayoría de las veces los tratamientos insulínicos se administran vía subcutánea; por lo tanto, no es la misma vía por la cual el hígado recibe la hormona en condiciones fisiológicas.<sup>3</sup> En un estudio con una pequeña cohorte de pacientes con DM1 (12 sujetos), el tratamiento con glargina aumentó la acción de la insulina hepática y se asoció con aumentos en los niveles séricos de IGF-1.<sup>21</sup>

Estos hallazgos sugieren que no es solo el control glucémico el que influye en el eje GH/IGF-I en la DM1, y la presencia de incluso pequeñas cantidades de insulina residual en la circulación portal es importante para el funcionamiento del eje.<sup>16</sup>

## ANTECEDENTES

Dentro de las investigaciones que anteceden al presente estudio se encuentra el realizado en Italia en el departamento de pediatría del hospital San Raffaele en Milán Italia, dónde se incluyeron 60 pacientes con diagnóstico reciente de diabetes mellitus tipo 1. Se realizó en estudio de casos y controles, evaluándose el crecimiento de los 60 niños con DM1 en el momento del diagnóstico, comparando su talla con la talla diana, los estándares normales de crecimiento y la altura de 102 controles emparejados por edad y género. Además, investigaron el estado del sistema de IGF y la proteólisis de IGFBP-3, relacionándolos con las edades y tallas de los pacientes al inicio de la enfermedad.<sup>36</sup>

En los resultados se encontró que la talla media de los pacientes con DM1 fue más alta que los valores de referencia de crecimiento (talla media puntuación  $Z\ 0,64 \pm 1,4$  DE) y su talla diana (talla diana media puntuación  $Z\ 0,1 \pm 0,84$  DE;  $p < 0,005$ ). Sin embargo, no se encontraron diferencias significativas en la altura entre los niños con DM1 y los controles (altura media  $0,64 \pm 0,95$  DE). Incluso subdividiéndolos pacientes según la edad, no se observó una diferencia significativa en la altura entre aquellos con DM1 y los controles de la misma edad. En todos los grupos de edad, el índice de masa corporal de los pacientes con DM1 fue significativamente menor que el de los controles ( $P < 0.001$ ) y, como se esperaba, se correlacionó inversamente con la HbA1c ( $P < 0.005$ ).<sup>36</sup>

En general, los niños con DM1 mostraron niveles séricos reducidos de IGF-I (media puntuación  $Z\ -0.65 \pm 1.9$  DE), y niveles normales de IGF-II (media puntuación  $Z\ -0.05 \pm 1.2$  DE) e IGFBP-3 (media puntuación  $Z\ -0.06 \pm 1.2$  DE). Sin embargo, mientras que los pacientes menores de 6 años mostraron niveles normales de IGF-I, IGF-II e IGFBP-3, los niños con DM1 mayores de 6 años mostraron valores significativamente reducidos de IGF-I, IGF-II e IGFBP-3 en comparación con ya sea el grupo control de la misma edad o pacientes más jóvenes ( $p < 0.01$ ). IGF-II se correlacionó inversamente con la HbA1c ( $-0.45$  DE;  $p < 0.01$ ). Finalmente, IGF-II e IGFBP-3 se relacionaron inversamente con la edad al momento del diagnóstico (IGF-II:  $-0.48$  DE;  $p < 0.001$ ; IGFBP-3:  $-0.32$  DE;  $p < 0.01$ ).

No se encontró relación entre las variables endocrinas y la talla.<sup>36</sup>

Otro estudio fue realizado en un hospital pediátrico de tercer nivel de la Ciudad de México, donde su objetivo fue describir el crecimiento y los factores asociados con la alteración del mismo en una población pediátrica con DM1. Se trató de un estudio de casos y controles anidados en una cohorte, el periodo de estudio fue del 2000 al 2013, y se incluyeron pacientes con DM1 <16 años con un seguimiento mínimo de 12 meses. Se recabaron datos como edad al diagnóstico, antropometría, HbA1c y el desarrollo puberal al diagnóstico y durante 4 años de seguimiento. Se excluyeron pacientes con desarrollo puberal completo (Estadio de Tanner V o IV en mujeres) y aquellos con talla baja patológica ( $\leq -2$  DE) por otra causa.<sup>37</sup>

Durante el periodo de estudio hubo un total de 123 pacientes con DM1 que acudieron a la consulta de endocrinología pediátrica, de los cuales se excluyeron 28, incluyéndose 95 pacientes en el estudio. Hubo un ligero predominio del género femenino (54.7%), y la mediana de edad fue de 9.6 años. Al año de seguimiento la mediana de VC fue de 6 cm/año, y en el 51.5% de los pacientes se identificó alteración en el patrón de crecimiento, respecto a la HbA1c se encontró una mediana de 8%, con descontrol glucémico en el 56% de los pacientes. A los 2 años de seguimiento se encontró una disminución en la VC con una mediana de 5 cm/año y alteración en el patrón de crecimiento en el 47.7% de los pacientes, en cuanto a la HbA1c la mediana fue de 8.1% con incremento en los pacientes con descontrol glucémico (64%).<sup>37</sup>

Al comparar los grupos por año de seguimiento se observó una diferencia estadísticamente significativa de la HbA1c y el descontrol glucémico al primer año posterior al diagnóstico, que fue menor en el grupo de pacientes sin alteración en el crecimiento comparado con los que tuvieron alteración en el mismo (mediana 7.4% vs 8% y 45.65% vs 71.43%, respectivamente). Esto se relacionó con una menor puntuación Z de la talla solamente en el primer año de seguimiento del grupo de pacientes con crecimiento alterado.<sup>37</sup>

El siguiente estudio se realizó en el programa pediátrico del Centro de Diabetes de Utah, Estados Unidos. Se incluyeron niñas de 12 a 15 años de edad con DM1 durante un mínimo de 12 meses, el objetivo fue examinar la relación entre el control metabólico, IGF-1 y sus proteínas de unión (IGFBP-1, 3 y 5) y la masa ósea en niñas adolescentes con DM1 y sus controles sanas. Se realizó un estudio de casos y controles, con 11 niñas con diagnóstico de DM1 y 10 niñas sanas con la misma edad y maduración como controles, excluyéndose aquellas con control metabólico deficiente (HbA1c >9%), hipertensión, microalbuminuria, y otras condiciones que por si mismas alteran el crecimiento o la mineralización ósea. Se les tomaron muestras sanguíneas continuas por 7 hrs (1 muestra por hora) de glucosa, HbA1c, IGF-1 e IGFBP (1, 3 y 5), así como dos muestra de orina y medición de la densidad mineral ósea mediante DXA.<sup>38</sup>

En cuanto a los resultados, la respuesta de IGF-1 fue menor en las niñas con DM1 en comparación con los controles ( $p < 0.05$ ). Los valores medios por hora para la insulina sérica y la glucosa fueron significativamente mayores en las niñas con DM1 ( $p < 0.05$ ) que los controles. Respecto a los valores medios posprandiales para IGF-1 e IGFBP-1 fueron más bajos en comparación con los controles ( $p < 0.05$ ). Las niñas con DM1 tuvieron valores más altos de HbA1c y glucosa sérica en ayunas frente a los controles ( $p < 0,01$ ). Los niveles de magnesio en orina fueron marcadamente más altos en las niñas con DM1 en comparación con los controles ( $p < 0,05$ ). En el resto de parámetros bioquímicos medidos no se encontró diferencia significativa. Los valores de CMO/área ósea, del cuello femoral, DMOa y de columna lumbar fueron significativamente más bajos en las niñas con DM1 ( $p < 0.05$ ). Un control metabólico deficiente predijo valores más bajos de IGF-1.<sup>38</sup>

El siguiente estudio se realizó en el departamento de endocrinología pediátrica del Hospital Universitario Nacional Jeonbuk en Corea del Sur; el objetivo fue determinar la relación entre los niveles séricos de IGF-1 e IGFBP-3 y los parámetros clínicos para evaluar las influencias del eje IGF-1-IGFBP-3 sobre el control glucémico y el metabolismo lipídico en niños con DM1. Se incluyeron 68

pacientes menores de 20 años con DM1, valorados entre el 1 de enero y el 31 de diciembre de 2011. Además, se incluyeron 47 sujetos sanos de control cuya edad, género e IMC fueron similares a los de los pacientes. Todos los pacientes fueron diagnosticados con DM1 y recibieron terapia con insulina durante más de 1 año. Los pacientes con DM1 se clasificaron adicionalmente de acuerdo con el nivel de HbA1c, grupo de control metabólico aceptable (controlado), HbA1c <9,0% y grupo de control metabólico deficiente (no controlado), HbA1c ≥ 9,0%.<sup>1</sup>

Durante el periodo de estudio se encontró que el nivel sérico de IGF-I disminuyó significativamente en pacientes con DM1 en comparación con los controles ( $p < 0,05$ ). Sin embargo, no se encontraron diferencias significativas entre los pacientes y los controles en los niveles séricos de IGFBP-3. El nivel sérico de IGF-I se correlacionó significativa y positivamente con la edad, el IMC y los niveles séricos de péptido C e IGFBP-3. Por el contrario, el nivel sérico de IGFBP-3 se correlacionó positivamente con la HbA1c, el colesterol total y el colesterol LDL, además de la edad, el IMC, el péptido C en suero y el IGF-1 sérico. Debido a que el control glucémico es el factor más importante que influye en las complicaciones microvasculares de la diabetes, se examinó si los niveles de IGF-1 e IGFBP-3 difirieron significativamente según el control glucémico evaluado por la HbA1c. Incluso si no hubo diferencias significativas en la duración de la diabetes, la edad o el nivel sérico de IGF-1 entre los grupos controlados y no controlados, hubo diferencias significativas en los perfiles lipídicos y los niveles séricos de IGFBP-3 entre los dos grupos. El nivel sérico de IGF-1 no se correlacionó con los perfiles de HbA1c o lipídicos. Sin embargo, el nivel sérico de IGFBP-3 mostró una correlación positiva significativa con HbA1c, colesterol total y colesterol LDL en el grupo con DM1 no controlada.<sup>1</sup>

Otro estudio fue realizado en el departamento de medicina de la Universidad de Wisconsin en EUA, dónde el objetivo fue determinar la relación entre los niveles de IGF-1 con el control de la diabetes en una población pediátrica con DM1. Se trató de una cohorte, el periodo de estudio fue de mayo de 1987 a enero de 1990, y se incluyeron pacientes de 17 años o menos con diabetes

mellitus de reciente diagnóstico (entre 3 y 11 meses posteriores al mismo). Se obtuvieron determinaciones iniciales de IGF-I, péptido C urinario de 24 horas, microalbuminuria, edad, género, talla, peso, IMC, estadio puberal y HbA1c.<sup>39</sup>

Durante el periodo hubo un total de 228 pacientes con DM1 que fueron captados para el estudio, de los cuales 53 se excluyeron por rehusarse al examen clínico y 38 no aceptaron la toma de muestras sanguíneas, por lo que se incluyeron 137 pacientes en el estudio. Hubo un ligero predominio del género masculino (51.1%), y la mediana de edad fue de 8 años. Los niveles de IGF-I oscilaron entre 11 y 439 ng/ml; y estuvieron fuertemente relacionados con la edad ( $r = 0.74$ ,  $P < 0.001$ ), con un fuerte aumento a las edades de 9-10 años y niveles máximos entre las edades de 13-14 años. Además los niveles medios de IGF-I fueron más altos en las mujeres que en los hombres en cada grupo de edad ( $p < 0.01$ ). Los valores de HbA1c oscilaron entre 4.8-19.7% ( $9.5\% \pm 2.8\%$ ) y fueron más altos en el grupo de edad más joven ( $10.1\% \pm 2.2\%$ ). En la regresión múltiple, IGF-I estaba inversamente relacionado con la HbA1c ( $p < 0.001$ ) después del ajuste por género y edad. Concluyéndose que la variabilidad en los niveles de IGF-I puede explicarse por la edad, género y niveles de HbA1c. Además, que un control glucémico deficiente (incremento de la HbA1c) se relacionó con una disminución de los niveles de IGF-I independientemente del estadio puberal.<sup>39</sup>

## **JUSTIFICACIÓN**

La Diabetes Mellitus tipo 1 es una de las patologías crónicas más frecuentes en la edad pediátrica, que afecta a niños de todas las edades, y se ha encontrado que tiene una importante repercusión en el crecimiento y desarrollo de los pacientes afectados. En diversos estudios se ha reportado que a mayor duración de la enfermedad y mayor HbA1c hay un deterioro en la talla en más de 1 DE, además de que los niveles de IGF-1 se correlacionan negativamente con el control glucémico, ya que un control deficiente (niveles de HbA1c elevados) se ha asociado a niveles bajos de dicha hormona.

Por esta razón es crucial determinar la asociación entre los niveles de IGF-1 y el grado de control metabólico de los pacientes, para establecer medidas de intervención oportuna y así garantizar su crecimiento y desarrollo adecuados de acuerdo a su potencial genético.

## **TRASCENDENCIA**

Debido a la relación que existe entre la diabetes mellitus tipo 1 y afectación de la talla final, es importante determinar la asociación que existe entre el grado de control metabólico y los niveles de IGF-1, para así establecer si el descontrol de los pacientes se relaciona con niveles menores de esta hormona, y que esto pudiera condicionar una talla final menor a la esperada, para así establecer estrategias de intervención para evitar dicha situación, y que los pacientes alcancen su talla diana.

## **MAGNITUD**

La diabetes mellitus tipo 1 constituye una de las enfermedades crónicas más frecuentes en la edad pediátrica. La incidencia reportada en nuestro país es de 5-8 casos/100,000 niños por año. En la consulta externa de endocrinología pediátrica del hospital de Pediatría CMNO se cuenta con aproximadamente 300 pacientes con diagnóstico de DM1, a la semana se citan entre 15 y 20 pacientes

con dicho diagnóstico, lo que da un promedio entre 60-80 pacientes al mes por lo que se podría realizar de forma adecuada el presente estudio.

## **VULNERABILIDAD**

Al tratarse de un estudio retrospectivo pudiera existir pérdida o ausencia de algunos datos de las variables. No establecerá ningún tipo de causalidad, ya que no se tiene un grupo de pacientes sanos para compararlo con el de los pacientes con diagnóstico de Diabetes Mellitus tipo 1.

## **FACTIBILIDAD**

El estudio es factible, debido a que se realizará en el área de endocrinología del Hospital de Pediatría UMAE CMNO, dónde se lleva a cabo el seguimiento de los pacientes con diagnóstico de Diabetes Mellitus tipo 1, se les registra la somatometría y su monitoreo glucémico, así como exámenes de sangre para establecer si se encuentran controlados o descontrolados; posteriormente se revisarán los expedientes de dichos pacientes captados, para determinar las características clínicas y sociodemográficas asociadas.

## **PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA**

La Diabetes Mellitus Tipo 1 es una de las enfermedades crónicas más frecuentes de la infancia, con una prevalencia de alrededor de 0.2% en personas menores de 20 años, y su incidencia ha ido en aumento en los últimos años, en México se reporta una incidencia de 5-8 casos/100,000 niños/año.

Existen trabajos de investigación en países de Norteamérica y Latinoamérica, dónde se hace referencia a la repercusión de la diabetes mellitus tipo 1 en la talla de los pacientes que la padecen, sin embargo, son pocos estudios los que se han realizado que determinen los niveles de IGF-1 en pacientes con diabetes mellitus tipo 1.

En nuestra institución, no existen estudios que determinen la asociación entre el grado de control glucémico en pacientes pediátricos con diabetes mellitus



tipo 1 y los niveles de las hormonas implicadas en el crecimiento adecuado de los niños, como el IGF-1; y en el caso de que éstos niveles se encontraran alterados, ello pudiera repercutir en la talla final de los pacientes; por lo que se planteó la siguiente pregunta de investigación.

## **PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN**

¿Existe asociación entre el control glucémico y los niveles de IGF-1 en pacientes pediátricos con diagnóstico de Diabetes Mellitus Tipo 1?

## **OBJETIVOS**

**General:** Determinar la asociación entre el control glucémico y los niveles de IGF-1 en pacientes pediátricos con diagnóstico de Diabetes Mellitus tipo 1.

### **Específicos:**

- 1.- Describir las características clínicas y socio-demográficas de los pacientes pediátricos con diagnóstico de Diabetes Mellitus tipo 1 que se incluirán en nuestro estudio.
- 2.- Determinar los niveles de IGF-1 en los pacientes pediátricos con diabetes Mellitus tipo 1.
- 3.- Determinar el grado de control glucémico a través de los niveles de hemoglobina glucosilada.
- 4.- Establecer si existe relación entre los años de evolución de la enfermedad y los niveles de IGF-1 en los pacientes pediátricos con diabetes mellitus tipo 1.

## **HIPÓTESIS**

Existe asociación entre los niveles de IGF-1 y el mal control glucémico en pacientes con diabetes mellitus tipo 1.

## **MATERIAL Y MÉTODOS**

**Tipo de estudio:** Descriptivo-Retrospectivo

**Universo de estudio:** Pacientes pediátricos con diagnóstico de Diabetes Mellitus tipo 1 de la consulta externa de Endocrinología Pediátrica de la UMAE Hospital de Pediatría CMNO que cuenten con expediente clínico completo y cumplan los criterios de inclusión.

**Población de estudio:** Pacientes pediátricos con diagnóstico de Diabetes Mellitus tipo 1 de más de un año de evolución, de mayo 2017 a abril 2018, que cuenten con expediente clínico electrónico.

### **Criterios de inclusión:**

- Pacientes pediátricos con diagnóstico de Diabetes Mellitus tipo 1 de más de un año de evolución.
- Pacientes que cuenten con expediente clínico electrónico completo.

### **Criterios de exclusión:**

- Pacientes mayores de 16 años.
- Que cuenten con otra comorbilidad que pudiera afectar el crecimiento per se (hipotiroidismo primario o congénito, déficit de hormona de crecimiento, síndrome de Turner, síndrome de Down, hepatopatías, malabsorción intestinal, nefropatías, cardiopatías, entre otras).

### **Tamaño de la muestra:**

Fórmula para dos porcentajes tomando en consideración el artículo de Zurita y cols en 2016 con porcentaje del 72% para casos y controles del 45% con un poder del estudio del 80% y un nivel de significancia del 95% dando un total de 38 pacientes.

$$N = \frac{(p_1q_1) + (p_2q_2) (K)}{(p_1 - p_2)^2}$$

$$N = \frac{(0.72) (0.28) + (0.45) (0.55) * (6.2)}{(0.72 - 0.45)^2}$$

$$\frac{(0.72-0.45)^2}{0.072}$$
$$N = \frac{0.20 + 0.24 \times 6.2}{0.072} = 2.72$$

N= 38 pacientes por cada grupo (controlados y descontrolados), siendo un total de 76 pacientes.

**Muestreo:** No probabilístico de casos consecutivos.

## OPERACIONALIZACIÓN DE VARIABLES

Variable dependiente: Niveles de IGF-1

Variables independientes:

- Edad
- Género
- Estado nutricional
- Edad al diagnóstico
- Años de evolución de la enfermedad
- Nivel de actividad física
- Niveles de Hemoglobina glucosilada
- Tratamiento actual

Variables intervinientes:

- Talla actual
- Percentila
- Puntuación Z
- Velocidad de crecimiento

<b>VARIABLE</b>	<b>TIPO DE VARIABLE</b>	<b>ESCALA</b>	<b>UNIDAD DE MEDICION</b>	<b>DEFINICIÓN OPERACIONAL</b>
<b>Edad</b>	Cuantitativa	Continua	Meses y Años	Tiempo transcurrido a partir del nacimiento de un individuo
<b>Género</b>	Cualitativa	Nominal	Femenino/ Masculino	Características biológicas que definen a un individuo como hombre o mujer
<b>Estado nutricional</b>	Cualitativa	Ordinal	1.Eutrófico 2.Sobrepeso 3.Obesidad 4. Desnutrido	Evaluación física antropométrica de peso y talla y la relación entre las mismas, identificando Z-score de acuerdo a la OMS
<b>Edad al diagnóstico</b>	Cuantitativa	Continua	Meses y Años	Tiempo transcurrido a partir del nacimiento hasta el diagnóstico de un individuo
<b>Años de evolución de la enfermedad</b>	Cuantitativa	Discreta	Años	Tiempo transcurrido a partir del diagnóstico de la enfermedad
<b>Nivel de Actividad Física</b>	Cualitativa	Ordinal	1.Sedentario 2.Bajo 3.Medio 4.Alto	Cualquier movimiento corporal producido por los músculos esqueléticos que exija gasto de energía.
<b>Talla Actual</b>	Cuantitativa	Continua	Metros y centímetros	Medida desde la planta del pie hasta el vértice de la cabeza
<b>Percentil</b>	Cuantitativa	Discreta	0 a 100	Representa cada uno de los 99 segmentos que resultan tras dividir algo en cien partes de igual frecuencia
<b>Puntuación Z</b>	Cuantitativa	Continua	Desviaciones estándar	Expresa la distancia, en términos de desviaciones estándar, en que se encuentra un individuo, respecto a la media de referencia
<b>Velocidad de crecimiento</b>	Cuantitativa	Continua	Centímetros por año	Cantidad de centímetros ganados por año
<b>Objetivos Glucémicos</b>	Cualitativa	Nominal	1.Controlado 2. Descontrolado	Objetivos de glucosa establecidos por la ADA <sup>27</sup> : antes de las comidas 90-130 mg/dl, antes de acostarse 90-150 mg/dl
<b>Niveles de Hemoglobina</b>	Cuantitativa	Continua	Porcentaje	Sustancia que se forma a partir de reacciones

<b>Glucosilada</b>				bioquímicas entre la hemoglobina A y la glucosa plasmática
<b>Nivel de control de acuerdo a HbA1c</b>	Cualitativa	Nominal	1.Controlado 2.Descontrolado	Según la ADA <sup>27</sup> se considera adecuado un nivel de HbA1c $\leq 7.5\%$
<b>Niveles de IGF-1</b>	Cuantitativa	Continua	Nanogramos sobre mililitro	Cantidad de IGF-1 circulante en plasma
<b>Niveles de IGFBP3</b>	Cuantitativa	Continua	Nanogramo sobre mililitro	Cantidad de IGFBP3 circulante en plasma
<b>Tratamiento Actual</b>	Cualitativa	Nominal	1.Regimen Basal/Bolo 2.Bomba de insulina	Esquema de tratamiento utilizado en el paciente al momento de su evaluación
<b>Tipos de Insulina</b>	Cualitativa	Nominal	1.Glargina/Lispro 2.NPH/Lispro 3.NPH/Regular	Tipo de insulina usado en el paciente al momento de su evaluación

## DESARROLLO DEL PROYECTO

El estudio se realizara a través del registro de los pacientes de la consulta externa de endocrinología pediátrica de la UMAE HP, con diagnóstico de diabetes tipo 1 de un año o más de evolución y que cumplan con los criterios de inclusión; se recabaran los resultados de los estudios de laboratorio que se solicitan como seguimiento y control de los pacientes con DM1, como IGF-1, IGFB3 y hemoglobina glucosilada, así como la información constatada en el expediente clínico. Los pacientes se dividirán en dos grupos de acuerdo a su control glucémico, el cuál será determinado por la hemoglobina glucosilada: controlado= HbA1c  $\leq 7.5\%$ , descontrolado= HbA1c  $> 7.5\%$ ; para comparar la asociación que existe entre los niveles de IGF-1 y el grado de control glucémico.

## ANÁLISIS ESTADÍSTICO

- Los datos de la hoja de recolección se vaciarán en el programa de SPSS 23 para realizar el análisis.

- Se analizará con estadística descriptiva  
Las variables nominales con frecuencias y porcentajes.  
Las variables cuantitativas con media y desviación estándar o mediana y rango de acuerdo a la distribución de los datos.
- Estadística inferencial para comparar proporciones con Chi cuadrada y exacta de Fisher así como OR para establecer razón de probabilidad y poder de asociación. Para comparación entre variables cuantitativas con T de student o U Mann Whitney de acuerdo a distribución de datos.

## **ASPECTOS ÉTICOS**

El proyecto será sometido para su revisión y dictamen por el Comité Local de Ética y por el Comité Local de Investigación en Salud de la unidad en que se realizará.

De acuerdo al Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud en su última modificación del año 2014, Capítulo I, artículos 17, 21 y 22, se clasifica por sus características como un estudio sin riesgo, en el cual no se realizará ninguna intervención, ni interacción directa con los pacientes, únicamente se recolectarán los resultados de laboratorio solicitados de rutina en los pacientes con DM1 y la información de los expedientes clínicos. Por lo que no será necesario la firma de consentimiento informado. Se encuentra dentro de las consideraciones éticas de acuerdo al Código de Nuremberg y la Declaración de Helsinki modificada en 2012.

## **RECURSOS FÍSICOS Y FINANCIEROS**

La consulta externa de Endocrinología pediátrica de la UMAE Hospital de Pediatría del Centro Médico Nacional de Occidente, cuenta con personal capacitado y un amplio número de pacientes con diagnóstico de Diabetes Mellitus tipo 1, cada consulta se registra la somatometría del paciente, su monitoreo glucémico y se le solicitan exámenes de sangre para llevar a cabo su seguimiento y establecer si se encuentran en control o descontrol, como hemoglobina

glucosilada, IGF-1, IGFBP3, perfil de lípidos, perfil tiroideo, entre otros; información necesaria para llevar a cabo este proyecto de investigación. Los insumos necesarios de papelería y software serán cubiertos por los investigadores y el tesista, por lo que esta investigación no requiere de financiamiento.

## **EXPERIENCIA DE GRUPO**

Se cuenta con la tesista, así como la directora de tesis que es endocrinóloga pediatra adscrita al hospital, con gran experiencia respecto al área de investigación, ya que ha sido revisor y asesor de tesis de postgrado de especialidad y subespecialidad; la asesora metodológica es pediatra, con maestría y doctorado en Ciencias Médicas.

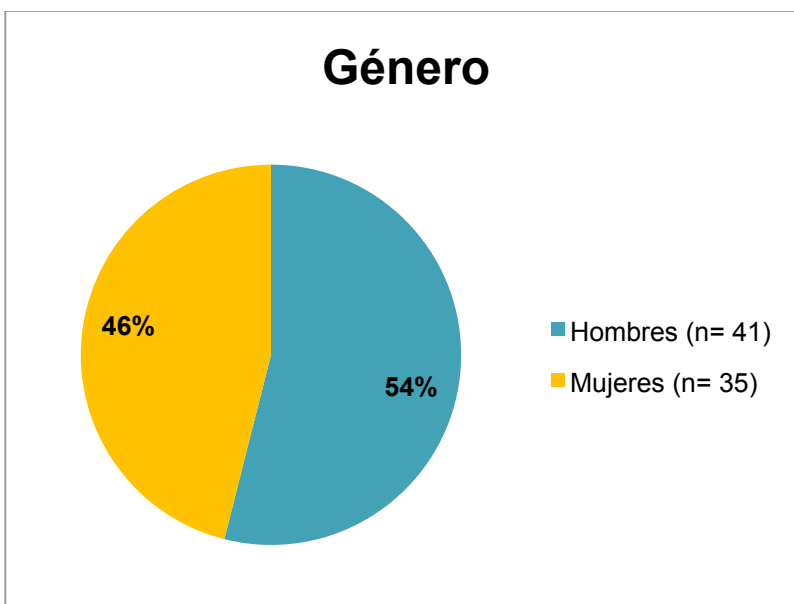
## RESULTADOS

Para el presente estudio se incluyeron 76 pacientes del periodo comprendido entre mayo 2017 y junio del 2018 que cumplieron con los criterios de inclusión.

Del total de los 76 pacientes incluidos en el estudio, encontramos un discreto predominio del género masculino con 41 (54%) pacientes, contra 35 pacientes del género femenino (46%). (Gráfica 1)

El grupo etario más frecuente fue el de adolescentes con 40 pacientes (52.6%), con una mediana de edad de 6.7 años. (Tabla 1) En cuanto a los años de evolución de la enfermedad, se encontró una mediana de 4 años.

**Gráfica 1. Distribución de género pacientes con Diabetes Mellitus Tipo 1 (n= 76)**



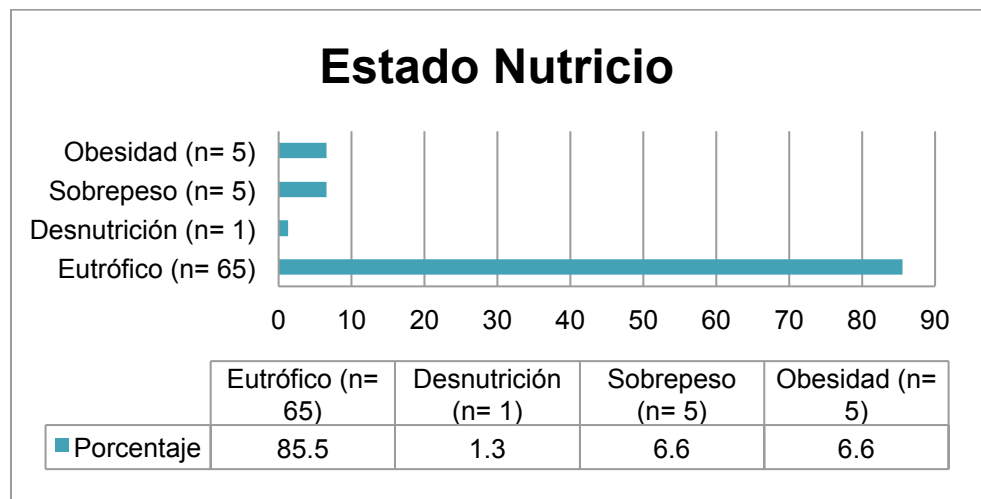


<b>Tabla 1. Grupo de edad de niños con diagnóstico actual de DM1</b>		
<b>Edad</b>	6.7 (Med)*	2-15 (Min-Max)**
<b>Preescolar (2-5 años)</b>	4 (n)	5.3%
<b>Escolar (6-11 años)</b>	32 (n)	42.1%
<b>Adolescente (12-15 años)</b>	40 (n)	52.6%

\* Med= mediana; \*\*min= valor mínimo; máx= valor máximo; n= frecuencia; %= porcentaje.

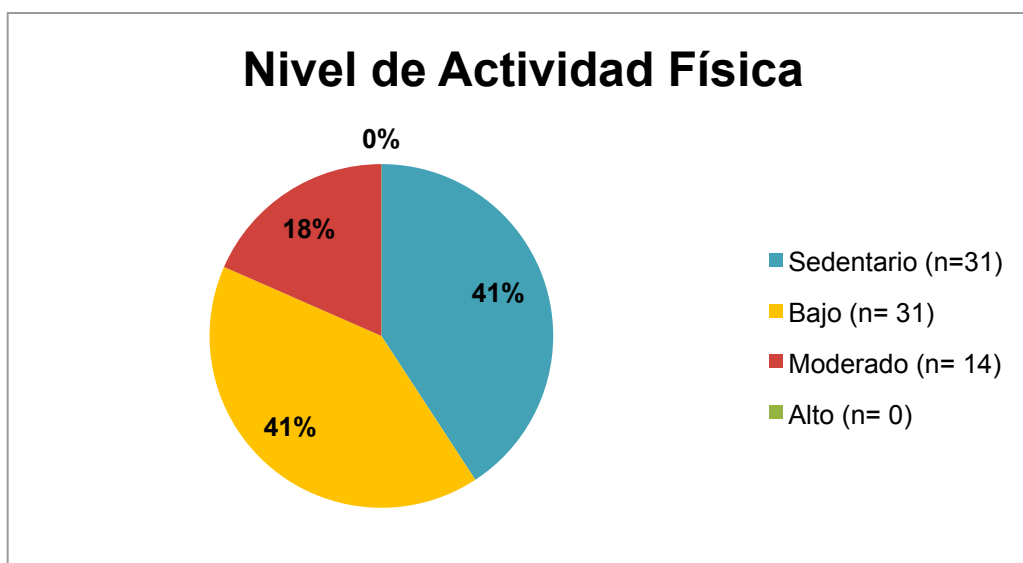
Dentro de las características clínicas, respecto al estado nutricional, el 85.5% (n 65) se encontró eutrófico, seguido en frecuencia tanto por el sobrepeso como obesidad con 5 pacientes (6.6%) en cada grupo, de acuerdo a los parámetros establecidos por la Organización Mundial de la Salud. (Gráfica 2)

**Gráfica 2. Descripción del estado nutricional en pacientes con Diabetes Mellitus Tipo 1 (n= 76)**



Respecto a la actividad física, se registró el mismo número de pacientes tanto en los sedentarios como los que mostraron nivel de actividad física bajo, con un total de 31 pacientes (40.8%) para cada grupo, el resto se muestra en la gráfica 3.

**Gráfica 3. Relación del nivel de actividad física en niños con Diabetes Mellitus Tipo 1 (n= 76)**



En cuanto a las variables antropométricas, se encontró una talla media de 147.5 cm, con una mediana de percentilas de 40.28 y puntuación Z de -0.35, con una velocidad de crecimiento en promedio de 5.2 cm/año. (Tabla 2)

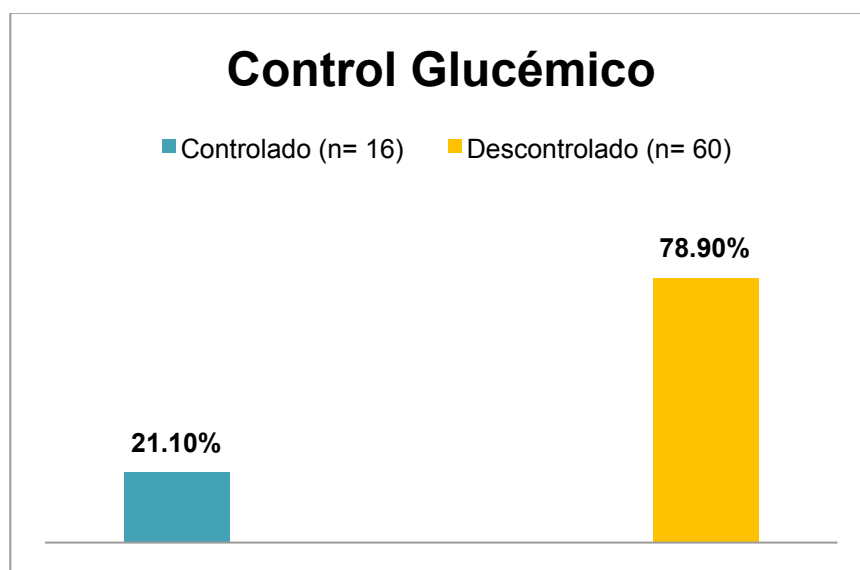
**Tabla 2. Datos Antropométricos de los niños con Diabetes Mellitus Tipo 1 (n=76)**

	Mediana	Rango
<b>Talla</b>	145.7 cm	89 a 183 cm
<b>Percentila</b>	40.28	1 a 98
<b>Puntuación Z</b>	-0.35	-3.25 a 2.09
<b>Velocidad de Crecimiento</b>	5.2 cm/año	0 a 10.9 cm/año

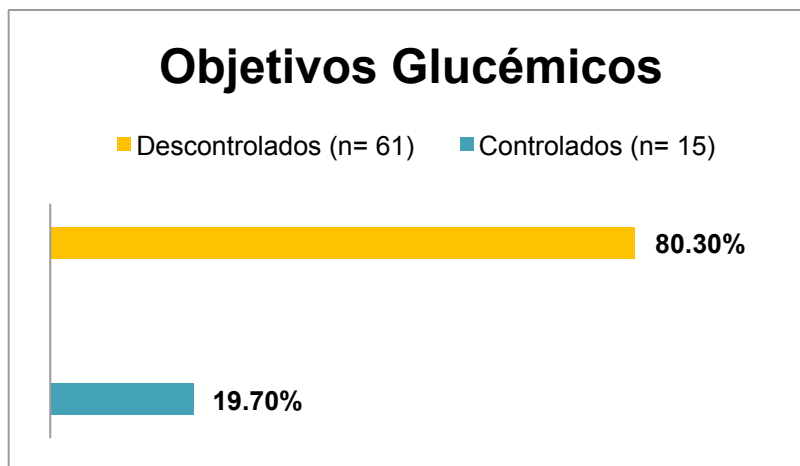
De los 76 pacientes incluidos en el estudio, la mayoría (78.9%) presentó descontrol de su Diabetes determinado por los niveles de hemoglobina glucosilada (gráfica 4), con un valor medio de la misma de 9.05% (tabla 3). El 80.3% (n= 61) de los pacientes estudiados no alcanzaron los objetivos glucémicos establecidos por la ADA 2018<sup>27</sup> (gráfica 5).

Respecto a los niveles séricos de IGF-1, el 56.6% (n= 43) de los pacientes presentaron niveles bajos (gráfica 6), con un valor promedio de 265.5 ng/ml (tabla 3); en cuanto a los niveles de IGFBP3 estos se reportaron normales en la mayoría (97.4%), con un valor medio de 4.24 ng/ml. (Tabla 3).

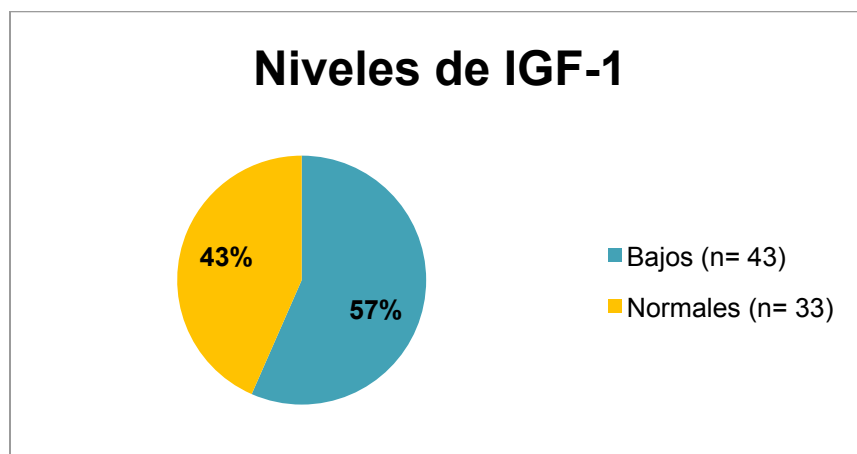
**Gráfica 4. Control glucémico en los niños con Diabetes Mellitus Tipo 1 (n= 76)**



**Gráfica 5. Objetivos glucémicos en los niños con Diabetes Mellitus Tipo 1 (n= 76)**



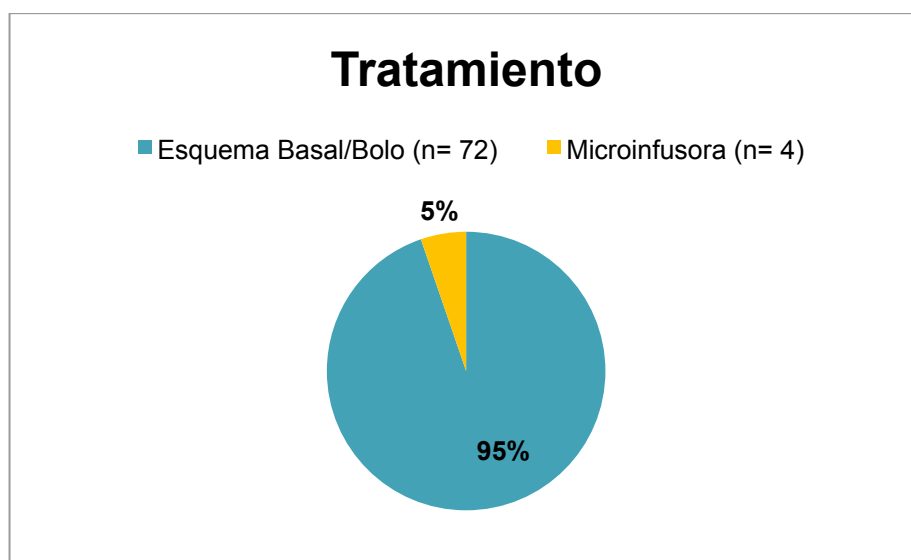
**Gráfica 6. Niveles séricos de IGF-1 en niños con Diabetes Mellitus Tipo 1 (n= 76)**



<b>3. Datos bioquímicos en niños con Diabetes Mellitus tipo 1</b>		
	Mediana	Rango
<b>HbA1c</b>	9.05%	6.6-14.8
<b>IGF-1</b>	265.5 ng/ml	42.38-614.4
<b>IGFBP3</b>	4.24 ng/ml	1.7-7.01

Dentro del tratamiento utilizado en los pacientes con diagnóstico de DM1, se registró un predominio del esquema basal/bolo con un 94.7% (n= 72). (Gráfica 7). Dentro del esquema basal bolo, el régimen de insulinas más utilizado fue Glargina/Lispro con un 81.9% (n= 59). (Tabla 4)

**Gráfica 7. Tratamiento empleado en los niños con Diabetes Mellitus Tipo 1 (n= 76)**



<b>Tabla 4. Régimen basal bolo utilizado en los niños con Diabetes Mellitus Tipo 1</b>		
	n= 72	%
<b>Glargina/Lispro</b>	59	81.9
<b>NPH/Lispro</b>	12	16.7
<b>NPH/Regular</b>	1	1.4

Los pacientes se dividieron en dos grupos, controlados y descontrolados respecto al valor de hemoglobina glucosilada, con base en los valores establecidos por la ADA 2018<sup>27</sup>; para determinar la asociación entre el control glucémico y los valores de IGF-1 e IGFBP3, en la tabla 5 se muestran los resultados encontrados. Sólo se encontró una relación significativa entre la puntuación Z y el grado de control de los pacientes, ya que en los pacientes descontrolados este valor fue menor, con una mediana de -0.43 (p 0.008).

<b>Tabla 5. Comparación entre el grupo de pacientes controlados y el de pacientes descontrolados</b>				
<b>Variable</b>	<b>Controlados (n= 16)</b>	<b>Descontrolados (n= 60)</b>	<b>Valor de p</b>	<b>Prueba estadística</b>
<b>Edad (años)</b>	6.31* (5-15)+	6.83* (2-15)+	0.639	U M-W
<b>Género</b>	H 7° (43.7)** M 9° (56.3)**	H 34° (56.7)** M 26° (43.3)	0.357	χ <sup>2</sup>
<b>Años de evolución</b>	3.8* (1-12)+	4.5* (1-13)+	0.726	U M-W
<b>Talla (cm)</b>	143.3* (108.3-183)+	146.2* (89-177)+	0.543	U M-W
<b>Velocidad de crecimiento (cm/año)</b>	5.4* (1-10.6)+	5.2* (0-10.9)+	0.846	U M-W
<b>Percentila</b>	49.8* (1-98)+	37.72* (1-95)+	0.159	U M-W
<b>Puntuación Z</b>	-0.37* (-2.4 a 2.09)+	-0.43 (-3.25 a 1.65)+	0.008	U M-W
<b>HbA1c</b>	7.1* (6.6-7.5)+	9.5* (7.6-14.8)+	0.010	U M-W
<b>IGF-1</b>	261.5* (96.3-614.4)+	266.5* (69.4-571.5)+	0.778	U M-W
<b>IGBP3</b>	4.07* (2.55-5.78)+	4.28* (1.7-7.01)+	0.448	U M-W
<b>Tratamiento</b>	B/B 13° (81.3)** Mi 3° (18.7)**	B/B 59° (98.3)** Mi 1° (1.7)**	0.036	χ <sup>2</sup>
<b>Esquema</b>	G/L 11° (84.6)** NPH/L 2° (15.4)** NPH/R 0	G/L 48° (81.4)** NPH/L 10° (16.9)** NPH/R 1° (1.7)**	0.337 0.553 1.000	χ <sup>2</sup>

B/B= Basal/Bolo; G/L= Glargina/Lispro; H= Hombres; M= Mujeres; Mi= Microinfusora; NPH/L= NPH/Lispro; NPH/R= NPH/Regular; U M-W= U de Mann-Whitney; χ<sup>2</sup>= Chi Cuadrada; \*Mediana; +Rango; °n; \*\*%.

En la tabla 6 se muestran los resultados obtenidos al correlacionar las diferentes variables, dónde se encontró una relación significativa entre los niveles de IGF-1 y los años de evolución (valor de p 0.041), sin embargo no se encontró una correlación (valor de r 0.235). Respecto a la edad del diagnóstico presentó una correlación leve (p <0.00001 y r 0.39); no se encontró relación significativa de los niveles de IGF-1 con los valores de Hemoglobina glucosilada (p 0.282 y r -0.125). En cuanto a los niveles de IGFBP3 se reportó una correlación leve con los años de evolución (p 0.003 y r 0.34); no se encontró relación significativa con los niveles de Hemoglobina glucosilada (p 0.310 y r -0.118) ni con la edad al momento del diagnóstico (p 0.059 y r 0.217).

<b>Tabla 6. Relación entre los niveles de IGF-1 e IGFBP3</b>			
	Variable	p	r
<b>IGF-1</b>	Años de evolución	0.041	0.235
	HbA1c	0.282	-0.125
	Edad al diagnóstico	<0.00001	0.390
<b>IGFBP3</b>	Años de evolución	0.003	0.340
	HbA1c	0.310	-0.118
	Edad al diagnóstico	0.059	0.217

## DISCUSIÓN

La Diabetes Mellitus tipo 1 es una de las patologías crónicas más frecuentes en la edad pediátrica; la incidencia reportada en nuestro país es de 5-8 casos/100,000 niños por año. Esta enfermedad puede afectar a niños de todas las edades y se ha encontrado que tiene una importante repercusión en el crecimiento y desarrollo de los pacientes afectados.

En nuestro estudio se observó discreto predominio del género masculino con un 54%, algo similar a lo reportado por Dills y colaboradores, dónde el 51.1% fueron hombres. Contrario a lo reportado en el estudio realizado en el Centro Médico Nacional Siglo XXI en la Ciudad de México, dónde se encontró ligero predominio en el género femenino (54.7%).<sup>37</sup>

La mediana de edad de los pacientes incluidos en el estudio fue de 6.7 años, datos que difieren a la información reportada tanto en el estudio de Dills y cols<sup>39</sup> y el estudio de Zurita y cols<sup>37</sup>, dónde se reportó una mediana de edad más alta, de 8 y 9.6 años respectivamente. En cuanto a los años de evolución encontramos una media de 4 años desde el diagnóstico hasta el momento del estudio, similar a lo reportado por Ugarte y colaboradores<sup>3</sup>, quienes encontraron una media de 3.8 años de evolución.

La talla de nuestros paciente se encontró con una mediana de 145.7 cm, encontrándose una media de percentila de 40.28 y una puntuación Z de -0.35, contrario a lo encontrado en el estudio de Bonfig y colaboradores, dónde se encontró una mediana en la puntuación Z de la talla de 0.37.<sup>29</sup> En otro estudio realizado en la Escuela de Medicina de la Universidad de Wisconsin se reportó mediana en la puntuación Z de la talla de los pacientes con más de 1 año de evolución de la diabetes de 0.7.<sup>39</sup> La velocidad de crecimiento en nuestro estudio fue de 5.2 cm/año, similar a lo reportado en el estudio de Zurita y colaboradores<sup>37</sup> donde se encontró una media en la velocidad de crecimiento de 5 cm/año.

En nuestro estudio el 85.5% de los pacientes se encontraron con un estado nutricional eutrófico, concordando con lo descrito en la literatura a nivel mundial,



similar a lo descrito por Cianfarani y colaboradores, reportando una media de IMC de 15.1, concluyéndose un estado nutricional eutrófico.<sup>36</sup>

De los 76 pacientes incluidos en el estudio, el 78.9% presentó descontrol de su Diabetes determinado por los niveles de hemoglobina glucosilada, con un valor medio de la misma de 9.05%; y hasta el 80.3% de los pacientes estudiados no alcanzaron los objetivos glucémicos. Contrario a lo reportado por Zurita y colaboradores<sup>37</sup> dónde reportaron una mediana de hemoglobina glucosilada de 8% y sólo el 56% de los pacientes incluidos en dicho estudio no alcanzaron los objetivos glucémicos. En otro estudio realizado en el departamento de Endocrinología infantil del Hospital Exequiel González Cortés en Chile, encontraron una mediana de hemoglobina glucosilada de 9.1% (similar a nuestro estudio) y con un 50% de pacientes con mal control metabólico.<sup>3</sup>

Respecto a los niveles séricos de IGF-1, el 56.6% (n= 43) de los pacientes presentaron niveles bajos, con un valor promedio de 265.5 ng/dl; con cifras similares a las reportadas por Cianfarani y colaboradores quienes también encontraron que los niveles de IGF-1 se encuentran bajos en los niños con diabetes tipo 1, con una mediana de 251 ng/dl.<sup>36</sup> Al comparar entre ambos géneros, se encontraron niveles más altos de IGF-1 en los pacientes femeninos, con una mediana de 278 ng/dl (rango 69-572), versus el género masculino dónde se obtuvo una mediana de 202 ng/dl (rango 42-614). Similar a lo reportado por Dills y colaboradores, donde también las mujeres tuvieron niveles más altos de IGF-1 ( $p < 0.01$ ), con una mediana de 157 ng/dl.<sup>39</sup> En cuanto a los niveles de IGFBP3 estos se reportaron normales en la mayoría (97.4%), con un valor medio de 4.24 ng/ml; concordando con lo reportado en el estudio de Cianfarani y cols<sup>36</sup>, donde también encontraron niveles normales de IGFBP3.

Dentro del tratamiento utilizado en los pacientes con diabetes mellitus tipo 1 de nuestro estudio, se encontró predominancia en el uso de un esquema intensivo de insulinas dividido en dosis basal y bolos preprandiales, con un 94.7%, dónde la combinación más utilizada de insulinas fue Glargina y Lispro en el 81.9%. Sin embargo se encontró una relación significativa entre el uso de microinfusora de

insulina y un control adecuado de glucosa, ya que hasta el 18.7% de los pacientes controlados utilizaron microinfusora, versus el 1.7% de los pacientes descontrolados (p 0.036). En nuestro estudio no se encontró diferencia significativa entre un mejor control metabólico con el uso de insulina Glargina versus uso de insulina NPH (p 0.337 vs 0.553). Contrario a lo reportado por Ekstrom y colaboradores, dónde encontraron que el tratamiento intensivo con Glargina disminuyó de 8.3% a 6.9% 6 semanas posteriores al uso de la misma (p 0.002).<sup>35</sup>

Al realizar la comparación entre el grupo de controlados y descontrolados, no se encontró relación significativa entre el nivel de hemoglobina glucosilada y los niveles de IGF-1 (p 0.778), ni con los niveles de IGFBP3 (p 0.448). Datos que difieren con lo reportado por Dills y colaboradores, quienes encontraron que los niveles de IGF-1 estaban inversamente relacionados con el valor de hemoglobina glucosilada (r 0.43, p <0.001).<sup>39</sup> En el estudio realizado en la Unidad de Endocrinología Pediátrica en el Instituto Karolinska en Suecia, encontraron que tras mejorar los niveles de hemoglobina glucosilada, es decir al conseguir disminuir los niveles de la misma, el IGF-1 incrementó en un 54% respecto a los valores iniciales del estudio (r 0.93, p 0.001).

En nuestro estudio encontramos relación significativa entre los niveles de IGF-1 y los años de evolución de la enfermedad; a mayor evolución de la diabetes mellitus tipo 1, menores los niveles de IGF-1; sin embargo, no se encontró correlación (p 0.041, r 0.235). En cambio, la edad al momento del diagnóstico se correlacionó de forma directamente proporcional con los niveles de IGF-1; a menor edad de inicio de la enfermedad, menores los niveles de IGF-1 (p <0.00001, r 0.39). Respecto a los niveles de IGFBP3, en nuestro estudio sólo se encontró relación significativa con los años de evolución; ya que a mayor evolución de la enfermedad, menores los niveles de IGFBP3 (p 0.003, r 0.34); no encontrándose relación significativa con la edad del diagnóstico (p 0.059, r 0.21). Contrario a lo reportado por Cianfarani y cols, quienes encontraron que los niveles de IGFBP3 se relacionaron inversamente con la edad del diagnóstico (r -0.32, p <0.001).<sup>36</sup>

## CONCLUSIONES

- No se encontró asociación significativa entre el control glucémico, determinado por los niveles de hemoglobina glucosilada establecidos por la ADA 2018<sup>27</sup>, y los niveles de IGF-1 ( $p$  0.282,  $r$  -0.125).
- Se encontró discreta predominancia del género masculino; el grupo etario más frecuente fue el adolescentes, y el estado nutricional predominante fue el eutrófico.
- Los niveles de IGF-1 en nuestros pacientes se encontraron con una mediana de 265.5 ng/dl (rango 69.48-614.4 ng/dl), con niveles más altos en las pacientes del género femenino comparados con el género masculino (med 278 ng/dl vs 202 ng/dl, respectivamente) pero sin diferencia significativa ( $p=0.167$ ).
- La mayoría de los pacientes incluidos en el estudio se encontraban con descontrol metabólico, con un nivel de HbA1c promedio de 9.05% (rango 6.6-14.8%).
- Se encontró una relación significativa directamente proporcional entre los años de evolución y los niveles de IGF-1 de los pacientes con Diabetes Mellitus tipo 1 incluidos en nuestro estudio ( $p$  0.041,  $r$  0.235). Pero esta relación de los niveles de IGF-1 fue mayormente significativa, y directamente proporcional, a la edad del diagnóstico ( $p < 0.00001$ ,  $r$  0.39).

## CRONOGRAMA DE TRABAJO

<b>Actividades</b>	<b>Marzo</b>	<b>Abril</b>	<b>Mayo</b>	<b>Junio</b>	<b>Julio</b>	<b>Agosto</b>	<b>Septiembre</b>
<b>Planeación</b>	X						
<b>Diseño</b>	X	X					
<b>Autorización</b>			X				
<b>Ejecución</b>			X	X			
<b>Análisis</b>					X		
<b>Redacción</b>						X	
<b>Entrega</b>						X	
<b>Presentación</b>							X

## BIBLIOGRAFÍA

1. Kim MS, Lee DY. Serum insulin-like growth factor-binding protein-3 level correlated with glycemic control and lipid profiles in children and adolescents with type 1 diabetes. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2014;27(9-10):857–61.
2. Chiarelli F, Giannini C, Mohn A. Growth, growth factors and diabetes. *Eur J Endocrinol.* 2004;151:109–17.
3. Ugarte F, Garfias C, Gallardo V. Diabetes Mellitus tipo 1 y crecimiento. *Rev Chil Pediatr.* 2012;83(5):423–30.
4. Melmed S, Polonsky KS, Larsen PR, Kronenberg HM. Williams: Tratado de endocrinología. 13a ed. Barcelona, España: Elsevier; 2017.
5. Wei C, Gregory JW. Physiology of normal growth. *Paediatr Child Health.* 2009;19(5):236–40.
6. Gardner DG, Shoback D, editores. Greenspan: Endocrinología básica y clínica. 9a ed. México: Mc Graw Hill Lange; 2012.
7. Sperling M. Pediatric Endocrinology. 3a ed. Estados Unidos: Saunders Elsevier; 2008.
8. Granada ML. Factor de crecimiento similar a la insulina y sus proteínas de transporte. *Endocrinol y Nutr.* 2006;53(7):467–75.
9. Leal-Guadarrama LI, Ochoa-Rojas MDC, Méndez JD. Importancia Clínica de los Factores de Crecimiento Parecidos a la Insulina. *Gac Med Mex.* 2003;139(6):589–99.
10. Cianfarani S, Liguori A, Germani D. IGF-I and IGFBP-3 assessment in the management of childhood onset growth hormone deficiency. *Endocr Dev.* 2005;9:66–75.
11. Laron Z. Insulin-like growth factor 1 (IGF-1): a growth hormone. *Mol Pathol.* 2001;54:311–6.
12. Ranke MB. Insulin-like growth factor binding-protein-3 (IGFBP-3). *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2015;29:701–11.
13. Duan C, Ren H, Gao S. Insulin-like growth factors (IGFs), IGF receptors, and IGF-binding proteins: Roles in skeletal muscle growth and differentiation. *Gen Comp Endocrinol.* 2010;167:344–51.

14. Jameson JL, De Groot LJ, De Kretser DM, Giudice LC, Grossman AB, Melmed S, et al. *Endocrinology: Adult and Pediatric*. 7a ed. Estados Unidos: Saunders Elsevier; 2016.
15. Ocampo-Daza D, Sundström G, Bergqvist CA, Duan C, Larhammar D. Evolution of the Insulin-like Growth Factor Binding Protein (IGFBP) family. *Endocrinology*. 2011;152(6):2278–89.
16. Nambam B, Schatz D. Growth hormone and insulin-like growth factor-I axis in type 1 diabetes. *Growth Horm IGF Res*. 2018;38:49–52.
17. Benyi E, Säwendahl L. The physiology of childhood growth: Hormonal regulation. *Horm Res Paediatr*. 2017;88(1):6–14.
18. Bridges N. Disorders of growth. *Medicine*. 2017;45(9):570–4.
19. Díaz E, Pichardo R, Larrea F, Baghdad AH. Papel fisiológico del factor de crecimiento similar a la insulina tipo 1 y sus proteínas transportadoras durante el embarazo. *Medica Sur*. 2004;11(2):91–8.
20. Craig ME, Jefferies C, Dabelea D, Balde N, Seth A, Donaghue KC. Definition, epidemiology, and classification of diabetes in children and adolescents. *Pediatr Diabetes*. 2014;15(20):4–17.
21. Raisingani M, Preneet B, Kohn B, Yakar S. Skeletal growth and bone mineral acquisition in type 1 diabetic children; abnormalities of the GH/IGF-1 axis. *Growth Horm IGF Res*. 2017;34:13–21.
22. Katsarou A, Gudbjörnsdóttir S, Rawshani A, Dabelea D, Bonifacio E, Anderson BJ, et al. Type 1 diabetes mellitus. *Nat Rev Dis Prim*. 2017;3:1–18.
23. Simmons K, Michels AW. Lessons from type 1 diabetes for understanding natural history and prevention of autoimmune disease. *Rheum Dis Clin N Am*. 2014;40:797–811.
24. Guía de Práctica Clínica. Diagnóstico y Tratamiento de la Diabetes Mellitus Tipo 1 en el niño y adolescente en los tres niveles de atención. México: Secretaría de Salud; 2017.
25. Couper JJ, Haller MJ, Ziegler A-G, Knip M, Ludvigsson J, Craig ME. Phases of type 1 diabetes in children and adolescents. *Pediatr Diabetes*. 2014;15(20):18–25.

26. Abdul-Rasoul M, Habib H, Al-Khouly M. "The honeymoon phase" in children with type 1 diabetes mellitus: frequency, duration, and influential factors. *Pediatr Diabetes*. 2006;7:101–7.
27. Dorsey JL, Becker MH, Al. E. 6. Glycemic Targets: Standards of Medical Care in Diabetes—2018. *Diabetes Care*. 2018;41(1):55–64.
28. Danne T, Bangstad H-J, Deeb L, Jarosz-Chobot P, Mungaie L, Saboo B, et al. Insulin treatment in children and adolescents with diabetes. *Pediatr Diabetes*. 2014;15(20):115–34.
29. Bonfig W, Kapellen T, Dost A, Fritsch M, Rohrer T, Wolf J, et al. Growth in children and adolescents with type 1 diabetes. *J Pediatr*. 2012;160(6):900-6.
30. Parthasarathy L, Khadilkar V, Chiplonkar S, Khadilkar. Longitudinal Growth in Children and Adolescents with Type 1 Diabetes. *Ind Pediatr*. 2016;53:990-2.
31. Kordonouri O, Klingensmith G, Knip M, Holl RW, Aanstoot HJ, Menon PSN, et al. Other complications and diabetes-associated conditions in children and adolescents. *Pediatr Diabetes*. 2014;15(20):270–8.
32. Dunger DB, Regan FM, Acerini CL. Childhood and adolescent diabetes. *Endocr Dev*. 2005;9:107–20.
33. Kim MS, Lee D-Y. Insulin-like growth factor (IGF)-I and IGF binding proteins axis in diabetes mellitus. *Ann Pediatr Endocrinol Metab*. 2015;20(2):69-73.
34. AboElAsrar MA, Elbarbary NS, Elshennawy DE, Omar AM. Insulin-like growth factor-1 cytokines cross-talk in type 1 diabetes mellitus: Relationship to microvascular complications and bone mineral density. *Cytokine*. 2012;59:86–93.
35. Ekström K, Salemyr J, Zachrisson I, Carlsson-Skwirut C, Örtqvist E, Bang P. Normalization of the IGF-IGFBP axis by sustained nightly insulinization in type 1 diabetes. *Diabetes Care*. 2007;30(6):1357–63.
36. Cianfarani S, Bonfanti R, Manca-Bitti ML, Germani D, Boemi S, Chiumello G, et al. 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 (Approximately 18-Kilodalton) IGF-Binding Protein-3 Fragment in Serum. *J Clin Endocrinol Metab*. 2000;85(11):4162–7.
37. Zurita JN, Dosta GE, Villasis MÁ, Rivera DJA, Garrido E, Nishimura E. Pediatric patients with type 1-diabetes: growth and growth failure associated factors. *Bol Med Hosp Infant Mex*. 2016;73(3):174–80.

38. Moyer-Mileur LJ, Slater H, Jordan KC, Murray MA. IGF-1 and IGF-binding proteins and bone mass, geometry, and strength: Relation to metabolic control in adolescent girls with type 1 diabetes. *J Bone Miner Res.* 2008;23(12):1884–91.
39. Dills DG, Allen C, Palta M, Zaccaro DJ, 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. *J Clin Endocrinol Metab.* 1995;80(7):2139-43



## ANEXO 1

### HOJA DE RECOLECCIÓN DE DATOS



Nombre: \_\_\_\_\_

Número de Afiliación: \_\_\_\_\_

Fecha de Nacimiento: \_\_\_\_\_

Fecha de Diagnóstico: \_\_\_\_\_

#### Datos sociodemográficos:

1. Edad cronológica: \_\_\_\_\_

2. Género: a. Masculino \_\_\_ b. Femenino \_\_\_

3. Estado Nutricional: a. Eutrófico \_\_\_ b. Sobrepeso \_\_\_ c. Obesidad \_\_\_ d. Desnutrido \_\_\_

4. Edad al diagnóstico: \_\_\_\_\_

5. Años de evolución de la enfermedad: \_\_\_\_\_

6. Nivel de actividad física: a. Sedentario \_\_\_ b. Bajo \_\_\_ c. Medio \_\_\_ d. Alto \_\_\_

#### Condición clínica y datos bioquímicos:

7. Talla actual: \_\_\_\_\_ 6. Percentil: \_\_\_\_\_ 7. Puntuación Z: \_\_\_\_\_

8. Velocidad de crecimiento: \_\_\_\_\_

9. Objetivos glucémicos (glucemia preprandial 90-130 mg/dl, glucemia antes de dormir 90-150 mg/dl): a. Controlado \_\_\_ b. Descontrolado \_\_\_\_\_

10. Niveles de HbA1c: \_\_\_\_\_ 11. Nivel de Control: a. Controlado ( $\leq 7.5\%$ ) \_\_\_ b. Descontrolado ( $>7.5\%$ ) \_\_\_\_\_

12. Niveles de IGF-1: \_\_\_\_\_

13. Niveles de IGF-1: a. Bajos \_\_\_ b. Normales \_\_\_ c. Altos \_\_\_

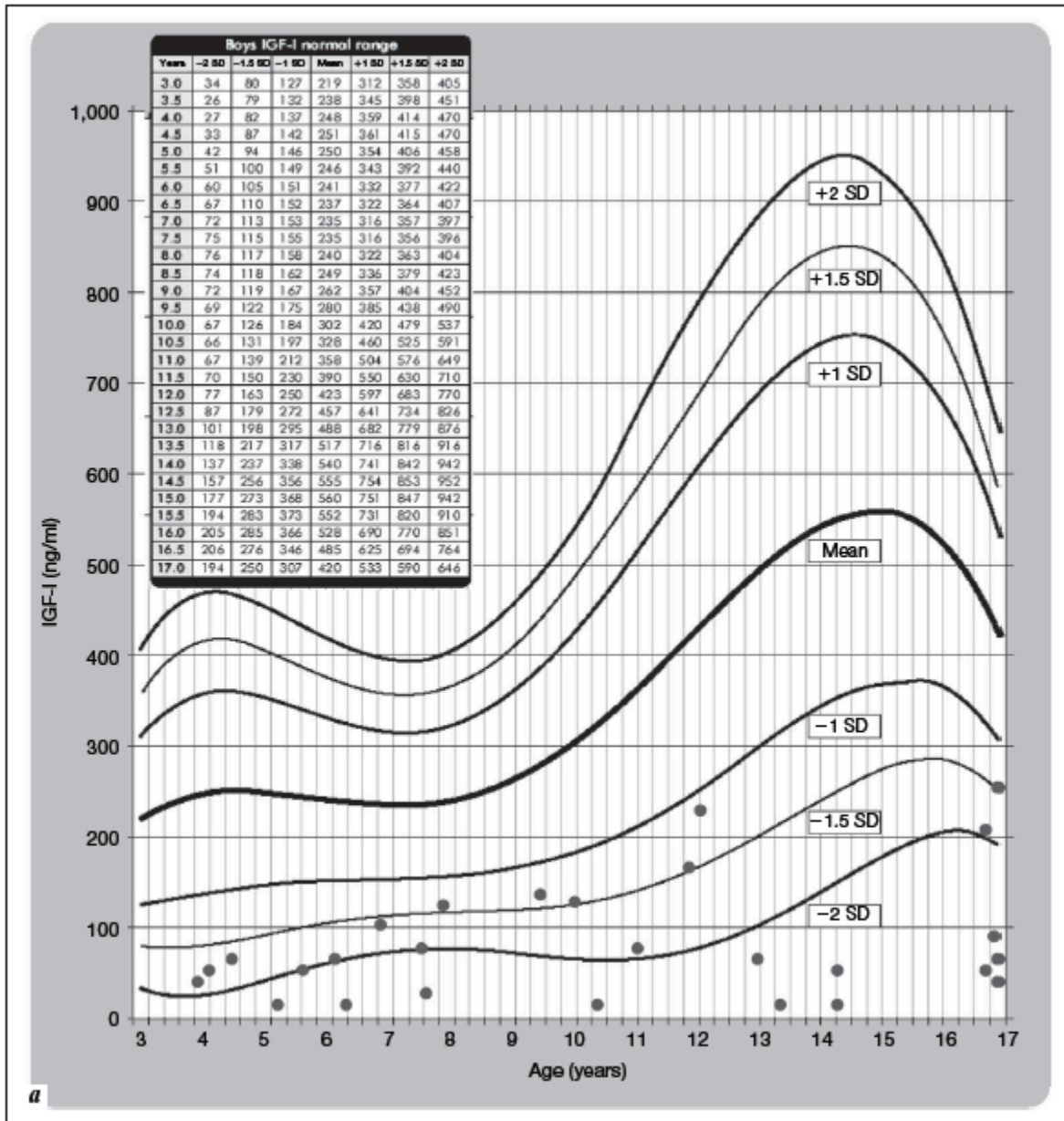
14. Niveles de IGFBP3 \_\_\_\_\_

16. Tratamiento Actual: a. Regimen basal/bolo \_\_\_ (Pasar a pregunta 15) b. Bomba de insulina \_\_\_\_\_

17. Tipos de insulinas: a. Glargina/Lispro \_\_\_\_\_ b. NPH/Lispro \_\_\_\_\_ c.  
NPH/Regular \_\_\_\_\_

## ANEXO 2

Niveles de IGF-I en niños de acuerdo a las curvas de referencia estándar.<sup>10</sup>



### ANEXO 3

Niveles de IGF-I en niñas de acuerdo a las curvas de referencia estándar.<sup>10</sup>

