

## TRABAJOS ORIGINALES

# ANEMIA POR DEFICIENCIA DE HIERRO Y RELACIÓN CON LOS NIVELES DE HEMOGLOBINA GLICOSILADA EN NIÑOS DIABÉTICOS

## ANEMIA DUE TO IRON DEFICIENCY AND RELATIONSHIP WITH GLYCOSYLATED HEMOGLOBIN LEVELS IN DIABETIC CHILDREN

*Sophia M. Mannucci T.<sup>1,3</sup>; Carlos M. Del Águila V.<sup>2,4</sup>; María I. Rojas G.<sup>2</sup>; Juan M. Falen B.<sup>2</sup>; Luis R. Lu D.<sup>2</sup>; Oswaldo Núñez A.<sup>2</sup>; Eliana M. Chávez T.<sup>2</sup>; Oscar A. Espinoza R.<sup>2</sup>; Paola M. Pinto I.<sup>2</sup>; Martha R. Calagua Q.<sup>2</sup>; Miguel A. De los Santos L.<sup>2</sup>; Sisi M. Namoc L.<sup>1</sup>*

### RESUMEN

**Objetivo:** Evaluar la relación de la anemia por deficiencia de hierro (AF) con los niveles de hemoglobina glicosilada (HbA1c) en niños con diabetes mellitus (DM) que acudieron al Programa de Atención Integral del Niño Diabético (PAINDI) del Instituto Nacional de Salud del Niño (INSN), durante el periodo comprendido entre enero 2016 y agosto 2018.

**Material y métodos:** El estudio es descriptivo observacional de tipo retrospectivo. Se evaluaron 112 pacientes menores de 18 años con diagnóstico de DM. La información se obtuvo de las historias clínicas de pacientes atendidos entre enero 2016 y agosto 2018 y fue registrada en una ficha de datos. Se consideró buen control glucémico una glucemia basal de 70 a 130 mg/dL en los últimos treinta días.

**Resultados:** La mayoría de pacientes (60.7%) tenía entre 11 y 17 años de edad, 52.7% eran del sexo femenino; 51.8% procedía de la provincia de Lima. Se encontró una prevalencia de AF de 9.8% (11/112); 8.8% (3/34) en el grupo de 6 a 10

años y 11.8% (8/68) en los de 11 a 18 años. No se detectó AF entre los menores de 5 años.

Cien pacientes (89.3%) tuvieron diagnóstico de Diabetes Mellitus tipo 1 (DM1), 38 (33.9%) con buen control glucémico. Entre estos últimos, se encontró un solo niño con AF cuya HbA1c fue 6.30%; en aquellos sin AF, el promedio de HbA1c fue de 9.1%. En los pacientes con glucemia no controlada y con AF, la HbA1c promedio fue de 11.3% y en aquellos sin AF, 10.2%. No se encontró asociación entre la HbA1c y AF ( $p=0.155$ ) y solo una escasa correlación positiva de la hemoglobina con la HbA1c y la glucemia basal con la HbA1c, ambas no significativas ( $r=0.135$ ,  $p=0.135$ ;  $r=0.091$ ,  $p=0.339$  respectivamente).

**Conclusión:** No existe asociación entre la HbA1c y la AF ( $p=0.155$ ) en los pacientes con DM, atendidos en el PAINDI del INSN, durante el periodo comprendido entre el 2016 – 2018, independientemente de su buen o mal control. Se requiere ampliar este tipo de estudios.

**Palabras clave:** Anemia, hierro, hemoglobina glicosilada, diabetes.

<sup>1</sup> Hospital Regional de Lambayeque, Lambayeque, Perú

<sup>2</sup> Instituto Nacional de Salud del Niño, Lima, Perú

<sup>3</sup> Universidad Católica Santo Toribio de Mogrovejo, Chiclayo, Perú

<sup>4</sup> Universidad Nacional Federico Villarreal, Lima, Perú

<sup>5</sup> Clínica Sanna Sánchez Ferrer, Trujillo, Perú

## ABSTRACT

**Introduction:** Glycosylated hemoglobin (HbA1c) is used as a marker of glycemic control for diabetes mellitus (DM). Its alteration in patients with iron deficiency anemia (IDA) is still unclear.

**Objective:** To evaluate the relationship of IDF and levels of HbA1c of patients with DM from the Programa de Atención Integral del Niño Diabético (PAINDI) of the Instituto Nacional de Salud del Niño (INSN), during the period of January 2016 - August 2018.

**Methods:** This was an observational, descriptive and retrospective study. The medical chart of 112 patients with DM were evaluated. We considered a normal glycemic value a fast glucose 70 to 130 mg / dL.

**Results:** The majority of the patients were between 11 and 17 years old (60.7%), females (52.7%) and from Lima area (51.8%). The total prevalence of anemia was of 9.8% (11/112); 8.8% (3/34) for the group between 6 to 10 years old and

11.8% (8/68) for the group between 11 to 17 years old. IDA was not found in patients under 5 years old.

DM type 1 was found in 100 patients (89.3%) and 38 (33.9%) had normal glycemic control. In this group only 1 patient had IDA with levels of HbA1c of 6.30%. The media of HbA1c was 9.1% for the ones without IDA. For the patients without normal glycemic control the media of HbA1c were 11.3% and 10.2% for the group with and without IDA respectively. No association was found between the levels of HbA1c and IDA ( $p=0.155$ ). And small positive correlation of hemoglobin with HbA1c and fast glucose with HbA1c was found but both were not significant ( $r = 0.135$ ,  $p = 0.155$ ,  $r = 0.091$ ,  $p = 0.339$  respectively).

**Conclusion:** There was no relationship between levels of HbA1c and IDF ( $p=0.155$ ) in patients with DM, regardless their glycemic control.

**Key words:** Anemia, iron, Glycated Hemoglobin A, Diabetes Mellitus

## INTRODUCCIÓN

La hemoglobina glicosilada (HbA1c) es ampliamente utilizada como un importante marcador del control glucémico y una prueba de tamizaje para la diabetes mellitus (DM) <sup>(1)</sup>. Su alteración en otras condiciones, como la anemia hemolítica, hemoglobinopatías, el embarazo y la deficiencia de vitamina B12 ha sido motivo de diversas investigaciones <sup>(2,3,4,5,6,7)</sup>.

En un estudio llevado a cabo por Brooks et al. <sup>(2)</sup> se observó que los valores de HbA1c elevados, en pacientes no diabéticos con anemia por deficiencia de hierro (AF), disminuían después del tratamiento con hierro. Resultados similares han sido encontrados por Gram-Hansen et al. <sup>(3)</sup>, Coban et al <sup>(4)</sup> y Balasubramanian Shanthi et al. <sup>(5)</sup>, quienes concluyen que la HbA1c no se ve afectada por los niveles de azúcar en sangre por sí solos, sino que hay varios factores de confusión, especialmente el de la carencia de hierro. En un estudio de Tarim et al. <sup>(6)</sup> realizado en pacientes diabéticos, se concluyó que la deficiencia de hierro elevaba los niveles de HbA1c en comparación con los controles hierro-suficiente. Por el contrario, Sinha et al. <sup>(7)</sup> observaron que, luego de dos meses de tratamiento con hierro a pacientes con AF, los valores de HbA1c eran más altos que en controles sanos.

El objetivo del presente trabajo fue evaluar la relación de la AF con los niveles de HbA1c en los niños diabéticos que acudieron al Programa de Atención Integral del Niño Diabético (PAINDI) del Instituto Nacional de Salud del Niño (INSN).

## MATERIALES Y MÉTODOS

Investigación descriptivo observacional de tipo retrospectivo. Se incluyeron en el estudio a 112 pacientes pediátricos con diagnóstico de DM atendidos en el PAINDI del INSN en el periodo comprendido de enero 2016 y agosto 2018. Se incluyeron los pacientes que contaban con controles de glucemia en ayunas de los 30 días previos a la consulta, hemoglobina, ferritina y HbA1c. No se incluyeron a pacientes que estaban recibiendo tratamiento con suplemento de hierro, pacientes con datos bioquímicos incompletos, pacientes con hemoglobinopatías, anemia hemolítica, patología renal, cardiopatías o patologías reumatológicas.

Se consideró buen control glucémico una glucemia basal de 70 a 130 mg/dL en los últimos treinta días.

Siendo este estudio de tipo descriptivo, la información fue obtenida de las historias clínicas mediante una ficha de datos estructurada

específicamente para dar cumplimiento a los objetivos de la investigación. Se contó con la autorización del Servicio de Endocrinología Pediátrica del INSN así como del Comité de Ética.

Se estudiaron las variables obtenidas y se procesó estadísticamente empleando el programa SPSS 18.0, el análisis descriptivo consistió en análisis de promedios y rangos. Para determinar la relación entre variables cuantitativas se empleó la prueba de correlación de Pearson. La magnitud o fuerza de la correlación está determinado por su valor numérico, como se muestra a continuación:

0.00 – 0.25 = Correlación nula o escasa.

0.25 – 0.50 = Correlación débil.

0.51 – 0.75 = Correlación entre moderada y fuerte.

0.76 – 1.00 = Correlación entre fuerte y perfecta.

Todos los procedimientos del presente estudio preservaron la integridad y los derechos fundamentales de los pacientes sujetos a investigación, de acuerdo con los lineamientos de las buenas prácticas clínicas y de ética en investigación biomédica. Se garantizó la confidencialidad de la información obtenida

## RESULTADOS

En la presente investigación participaron 112 niños diabéticos que acudieron al PAINDI del INSN, durante los años 2016 al 2018. Se observó que la mayoría fueron mujeres (52.7%) y adolescentes entre 11 y 17 años de edad (60.7%), procedentes de Lima Metropolitana (51.8%). El 89.3% tuvo un diagnóstico de DM1 y solo el 9.8% presentó AF (tabla 1).

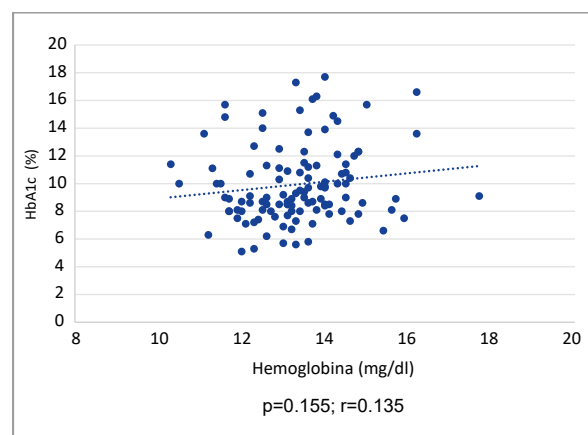
La prevalencia de AF en niños diabéticos del PAINDI del INSN, fue del 9.82%(11/112) durante los años 2016 al 2018. La prevalencia de AF en niños diabéticos, entre 6 a 10 años, fue 8.82% (3/34), y entre 11 a 17 años, 11.76% (8/38). No se detectó AF en niños diabéticos, menores a 5 años.

Se observó una discreta relación positiva entre el nivel de hemoglobina y el valor de HbA1c (figura 1). Sin embargo, aplicando la prueba de correlación de Pearson, esta es escasa ( $r=0.135$ ) y no significativa ( $p=0.155$ ). Una tendencia similar se observó al correlacionar el nivel de hemoglobina y el promedio de glicemia basal:  $r=0.091$ ,  $p=0.339$ , (figura 2).

**Tabla 1**  
Características de los niños diabéticos que acudieron al PAINDI del Instituto de Salud del Niño (2016 – 2018).

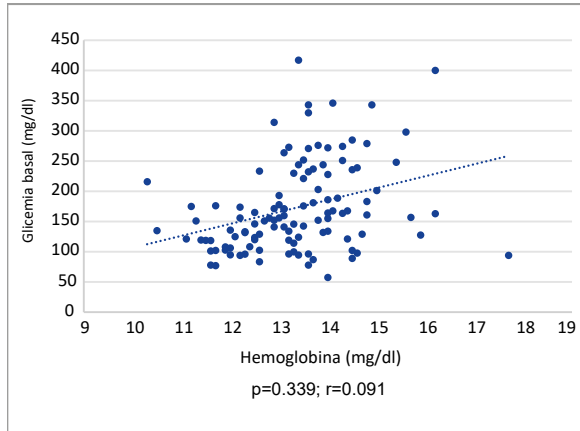
	n	%
<b>Edad</b>		
Infancia (0 - 5)	10	8,9
Niñez (6 - 10)	34	30,4
Adolescencia (11 -17)	68	60,7
<b>Sexo</b>		
Masculino	53	47,3
Femenino	59	52,7
<b>Procedencia</b>		
Departamento de Lima		
Lima Metropolitana	58	51,8
Provincia del Callao	12	10,7
Otras provincias de Lima	9	8,0
Otros departamentos	33	29,5
<b>Tipo de Diabetes Mellitus</b>		
Diabetes Mellitus tipo 1	100	89,3
Diabetes Mellitus tipo 2	12	10,7
<b>Anemia ferropénica</b>		
Sí	11	9,8
No	101	90,2
<b>Paciente con glucemia controlada</b>		
Sí	38	33,9
No	74	66,1

**Figura 1**  
Correlación entre hemoglobina y HbA1c en niños diabéticos que acudieron al PAINDI del INSN. 2016 - 2018



**Figura 2**

Correlación entre hemoglobina y glucemia basal en niños diabéticos que acudieron al PAINDI del INSN. 2016 - 2018



Se observó que en los pacientes que no tenían AF, el promedio de HbA1c fue ligeramente menor en los que tenían glucemia controlada (9.14%) que en los que no la tenían (10.24%). Resultados similares se observaron entre los pacientes con AF (tabla 2).

**Tabla N° 2.** Promedio de HbA1c según AF y control de glucemia en niños diabéticos que acudieron al PAINDI del Instituto de Salud del Niño. 2016 – 2018

Glucemia controlada	Anemia ferropénica						p*
	Sí		No		HbA1c (%)	HbA1c	
	n	%	n	%			
Sí	1	0,9	6.3	37	33,0%	9.1 ± 3.1%	0.367
No	10	8,9	11.2 ± 2.6	64	57,1%	10.2 ± 2.5%	0.243
Total	11	9.8		101	90.2		

\*Prueba estadística t de student

#### 4. DISCUSIÓN

La HbA1c se usa comúnmente para evaluar el control de la glucemia a largo plazo en todo paciente con DM, específicamente para evaluar el estado glucémico del paciente diabético durante los 3 meses previos.<sup>(24)</sup> Su control es muy importante ya que predice el riesgo del desarrollo de muchas de las complicaciones

crónicas de la diabetes.<sup>(25)</sup> Se ha demostrado que otras factoras como la AF también afectarían los niveles de HbA1c. Según algunos investigadores, el aumento en los niveles de HbA1c en pacientes anémicos no diabéticos se atribuye principalmente a la disminución en los niveles de hemoglobina.<sup>(2,4,5)</sup>, aunque los mecanismos por los cuales la AF conduciría al aumento de los niveles de HbA1c no son claros.

Si bien se han llevado a cabo diferentes trabajos en este sentido, en pacientes no diabéticos, son pocos los realizados en pacientes diabéticos y además pediátricos. No se han llevado a cabo estudios nacionales que hayan investigado los niveles de HbA1c en este grupo de pacientes. Es así que el objetivo del presente estudio fue determinar si existe relación entre los niveles de HbA1c y la presencia de AF en pacientes pediátricos con DM en el INSN. De encontrarse que la AF influye en los niveles de HbA1c de este grupo de pacientes, esta debe corregirse antes de tomar cualquier decisión diagnóstica o terapéutica basada en los niveles de HbA1c.

Tarim et al.,<sup>(6)</sup> que en 1999 observaron mayores concentraciones de HbA1c en adultos diabéticos con AF, las cuales disminuyeron después del tratamiento con hierro. Del mismo modo, en el 2014 Christy et al.,<sup>(26)</sup> encontraron que la AF elevó los niveles de HbA1c en pacientes diabéticos con glucemia controlada (niveles de glucosa plasmática en ayunas < 126 mg/dl). Sin embargo, Akkermans et al.,<sup>(27)</sup> en su estudio publicado el presente año, observaron que los pacientes pediátricos con DM1 y AF tenían niveles de HbA1c similares a los pacientes con un nivel de hemoglobina normal. En línea con este último hallazgo, los resultados del presente estudio evidenciaron también que la AF en pacientes diabéticos pediátricos no se asoció significativamente con concentraciones de HbA1c.

Adicionalmente, cuando los sujetos con anemia se dividieron en dos grupos según su estado de glucemia (controlada o no), aquellos que tenían glucemia controlada (nivel de glucosa plasmática en ayunas < 130 mg/dl) tenían un nivel medio de HbA1c menor en comparación con aquellos que tenían glucemia no controlada. Es importante mencionar que la significancia de este resultado no fue evaluada estadísticamente debido a que

sólo se encontró un paciente con AF y glucemia controlada. Los hallazgos del presente estudio pueden atribuirse al hecho de la baja prevalencia de AF en niños diabéticos que acudieron al PAINDI del INSN, lo que dificulta alcanzar la potencia adecuada para detectar una diferencia entre los niveles de HbA1c en pacientes con y sin un estado de AF.

## 5. CONCLUSIONES

- No existe relación entre la HbA1c y la AF ( $r=0.135$ ), en niños diabéticos que acudieron al PAINDI del INSN durante el periodo comprendido entre el 2016 - 2018.
- En los pacientes con glucemia controlada, solo se presentó un caso de un niño diabético con AF, y el valor de su HbA1c fue 6.30%.
- En los pacientes con glucemia controlada, que no presentaron AF, el promedio de HbA1c resultó 9.1%.
- En los pacientes con glucemia no controlada, que presentaron AF, el promedio de HbA1c fue de 11.3%.

- Los pacientes con glucemia no controlada que no presentaron AF, fueron la mayoría, y su promedio de HbA1c fue 10.2%.
- La prevalencia de AF en niños diabéticos del PAINDI del INSN, fue del 9.82% durante los años 2016 al 2018.
- No se detectó AF en niños diabéticos, menores a 5 años, que acudieron al PAINDI del INSN, durante los años 2016 al 2018.
- La prevalencia de AF en niños diabéticos, entre 6 a 10 años, que acudieron al PAINDI del INSN, fue de 8.82% durante los años 2016 al 2018.
- La prevalencia de AF en niños diabéticos, entre 11 a 18 años, que acudieron al PAINDI del INSN, fue del 11.76% durante los años 2016 al 2018.

## 6. RECOMENDACIÓN

- Llevar a cabo estudios con un mayor número de casos que evalúen la relación entre la variación de los niveles de HbA1c y la presencia de anemia ferropénica, antes y después del tratamiento de la anemia.

## 7. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Diabetes Care 2018;41(Suppl. 1):S1–S159 |
2. Books AP, Metcalfe J, Day JL, Edwards MS. Iron deficiency and glycosylated haemoglobin A1. *Lancet*. 1980 Jul; 316 (8186):141.
3. Gram-Hansen P, Eriksen J, Mourits-Adersen T, Olesen L. Glycosylated haemoglobin (HbA1C) in iron-and vitamAin B12 deficiency. *J Intern Med*. 1990 Feb; 227(2):133-6.
4. Coban E, Ozdogan M, Timuragaoglu A. Effect of iron deficiency anemia on the levels of hemoglobin A1C in nondiabetic patients. *Acta Haematol*. 2004; 112(3): 126-8.
5. Balasubramanian Shanthi et al., Effect of Ironn Deficiency on Glycation of Hemoglobin in Nondiabetics. *Journal of Clinical and Diagnostic Research*, Ener 2013; 7(1): 15-17.
6. Tarim O, Küçükerdoğan A, Günay U, Eralp O, Ercan I. Effects of iron deficiency anemia on hemoglobin A1C in type 1 diabetes mellitus. *Pediatr Int*. 1999 Agost; 41 (4): 357-62.
7. Sinha N, Mishra TK, Singh T, Gupta N. Effect of Iron Deficiency Anemia on Hemoglobin A1c Levels. *Annals of Laboratory Medicine*. 2012;32(1):17-22. doi.:10.3343/alm.2012.32.1.17.
8. Craig ME, Jefferies C, Dabelea D, Balde N, Seth A, Donaghue KC. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2014 Compendium. Definition, epidemiology, and classification of diabetes in children and adolescents. *Pediatric Diabetes* 2014; 15 (Suppl. 20): 4–17.
9. Diabetes Care. 2000 Oct;23(10):1516-26. Incidence of childhood type 1 diabetes worldwide. Diabetes Mondiale (DiaMond) Project Group.
10. Stoltzfus RJ. Iron-deficiency anemia: reexamining the nature and magnitude of the public health problem. Summary: implications for research and programs. *Journal of nutrition*, 2001, 131(2):697–701
11. Benoist B et al., eds. Worldwide prevalence of anaemia 1993-2005. Base de datos mundial sobre la anemia de la OMS, Ginebra, Organización Mundial de la Salud, 2008.
12. Lapolla A, Traldi P, Fedele D. The importance of measuring the products of the non enzymatic glycation of proteins. *Clin Biochem*. 2005; 38:103e15.
13. Brownlee M. The negative consequences of glycation. *Metabolism*. 2000; 49:9e13.
14. Mayer TK, Freedman ZR. Protein glycosylation in diabetes mellitus: a review of the laboratory

- measurements and their clinical utilities. *Clin Chim Acta*. 1983;127:147e84.
15. Ng JM, Cooke M, Bhandari S, Atkin SL, Kilpatrick ES. The effect of iron and erythropoietin treatment on the A1C of patients with diabetes and chronic kidney disease. *Diabetes Care*. 2010 Nov; 33(11): 2310-3.
  16. Rafat D, Rabbani TK, Ahmad J, Ansari MA. Influence of iron metabolism indices on HbA1C in non-diabetic pregnant women with and without iron-deficiency anemia: Effect of iron supplementation. *Diabetes Metab Syndr*. 2012 Abr-Jun;6(2):102-5.
  17. Encuesta Demográfica y de Salud Familiar – ENDES 2016. Instituto Nacional de Estadística e Informática (INEI).
  18. Irwin JJ, Kirchner JT. Anemia in Children. *Am Fam Physician* 2001; 64:1379-86.
  19. Merino JM. Anemias en la infancia. Anemia ferropénica. *Pediatr Integral* 2004; 8(5): 385-403.
  20. Sánchez FJ y Grupo Prev Infad. Prevención y detección de la ferropenia. *Rev. Pediatr Aten Primaria* 2004; 6: 463-7.
  21. Benácer M, Leal A. Anemias no hemolíticas. *Anales Pediatr Contin* 2004; 2(1):22-30.
  22. Umbreit J. Iron deficiency: a concise review. *Am J Hematol* 2005;78:225
  23. Segel GB, Hirsh MG, Feig SA. Atención ambulatoria del niño con anemia. Parte 1. *Pediatr Rev.*, en español 2002; 23:203-11.
  24. Siminerio L, Albanese-O'Neill A, Chiang J, Hathaway K, Jackson C, Weissberg-Benchell J. Care of young children with diabetes in the child care setting: A position statement of the American Diabetes Association. *Diabetes Care* 2014, 37: 2834-2842.
  25. Pereira O, Palay M, Rodríguez A, Neyra R, de los Angeles M. Hemoglobina glucosilada en pacientes con diabetes mellitus. *Medisan* 2015, 19(4):555-561.
  26. Christy A, Manjrekar P, Babu R, Hegde A, Rukmini M. Influence of iron deficiency anemia on hemoglobin A1c levels in diabetic individuals with controlled plasma glucose levels. *Iran Biomed J*. 2014; 18(2):88-93.
  27. Akkermans M, Mieke Houdijk E, Bakker B, Boers A, van der Kaay D, de Vries M, Claire Woltering M, Mul D, van Goudoever J, Brus F. Iron status and its association with HbA1c levels in Dutch children with diabetes mellitus type 1. *Eur J Pediatr*. 2018; 177(4):603-610.