



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO
HOSPITAL INFANTIL DE MÉXICO FEDERICO GÓMEZ

TÉSIS:

CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS Y METABÓLICAS EN PACIENTES
PEDIÁTRICOS CON DIABETES MELLITUS TIPO 2 DE RECIENTE
DIAGNÓSTICO

PARA OBTENER EL TÍTULO DE ESPECIALISTA EN:

ENDOCRINOLOGÍA PEDIÁTRICA

PRESENTA:

ZENIA IVETH SANTANA RAMÍREZ

DIRECTOR Y ASESOR DE PROTOCOLO:
DR. MARIO MOLINA DÍAZ

HOSPITAL INFANTIL DE MÉXICO FEDERICO GÓMEZ

MÉXICO, D.F.

FEBRERO 2014





Universidad Nacional
Autónoma de México



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.



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO
HOSPITAL INFANTIL DE MÉXICO FEDERICO GÓMEZ

**CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS Y METABÓLICAS EN PACIENTES PEDIÁTRICOS
CON DIABETES MELLITUS TIPO 2 DE RECIENTE DIAGNÓSTICO**

TÉSIS DE POSGRADO
PARA OBTENER EL TÍTULO DE
MÉDICO SUBESPECIALISTA EN ENDOCRINOLOGÍA PEDIÁTRICA

PRESENTA:

DRA. ZENIA IVETH SANTANA RAMÍREZ

DRA. REBECA GÓMEZ CHICO VELASCO
Director de Enseñanza y Desarrollo Académico
Hospital Infantil de México

DR. MARIO MOLINA DÍAZ
Médico Adscrito al Departamento de Endocrinología
Hospital Infantil de México Federico Gómez

HOJA DE AUTORIZACIÓN

DIRECTOR DE PROTOCOLO

A handwritten signature in black ink, appearing to read 'Mario Molina Díaz', is centered on a light yellow rectangular background.

DR.MARIO MOLINA DÍAZ
Médico Adscrito al Servicio de Endocrinología Pediátrica
Hospital Infantil de México

AGRADECIMIENTOS

A Dios por darme vida, salud, alegría, paciencia, por saberme guiar y darme fuerza en este camino.

A mi familia por ser un pilar importantísimo de apoyo y amor, especialmente a mi madre brazo fuerte y ejemplo de lucha constante, a quien le debo gran parte de mi formación que me ha enseñado a ser amiga, compañera, me ha mostrado su amor incondicional y me ha motivado a ser un buen ser humano que no se rinde ante adversidad y que lucha por alcanzar sus metas y convertir los sueños en realidad.

Al departamento de Endocrinología y maestros por confiar en mí como persona, por brindarme la oportunidad de adquirir tantos conocimientos, y de lograr concluir esta etapa más en mi vida.

Al Dr. Mario Molina por ser mi asesor de tesis, por su gran apoyo para lograr llegar a la meta, por sus consejos y por su gran ejemplo.

A mis compañeros, ahora hermanos y amigos, por las vivencias, los logros, los sueños compartidos, sus consejos, su cariño, sus conocimientos, su gran alegría y fidelidad, han permitido que esta nueva etapa fuera más amena y ligera sin duda han sido personas ejemplares y llenas de cualidades, que han sabido ganarse un espacio dentro de mi corazón.

A los pacientes que me permitieron conocerlos, que me regalaron sus sonrisas, su cariño, que me permitieron aprender día a día de ellos, me enseñaron a querer ser mejor cada día.

DEDICATORIA

A los niños que me permitieron aprender no solamente de su enfermedad, si no de ellos, tan llenos de amor, luchadores inigualables, que tuvieron un gesto amable hacia mi persona, una sonrisa sincera, me mostraron la simplicidad y complejidad de la vida, me motivaron a estudiar y a intentar superarme día a día. No solo logre nuevos conocimientos, si no también inyectaron en mi alegría, y amor a la vida.

Al amor, ya que sin amor no hay nada, y nada somos, el amor que nos impulsa, que no nos abandona, al amor único y verdadero que siempre es fiel, sincero y puro. Mi Dios...Gracias.

ÍNDICE

ANTECEDENTES.....	7
MARCO TEÓRICO.....	9
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	26
JUSTIFICACIÓN.....	26
OBJETIVOS.....	26
MATERIAL Y MÉTODO.....	27
DESCRIPCIÓN DE VARIABLES.....	28
ANÁLISIS ESTADÍSTICO.....	28
RESULTADOS.....	33
DISCUSIÓN.....	34
LIMITACIONES DEL ESTUDIO.....	35
CONCLUSIONES.....	36
CRONOGRAMA.....	37
BIBLIOGRAFÍA.....	38
LISTA DE TABLAS Y GRÁFICOS.....	40
ANEXOS.....	43

PERFIL METABÓLICO EN PACIENTES PEDIÁTRICOS DE RECIENTE DIAGNÓSTICO DE DIABETES MELLITUS TIPO 2

ANTECEDENTES

La Diabetes Mellitus es una enfermedad crónica caracterizada por una deficiencia en la secreción de insulina, en su acción, o ambas, provocando que exista un estado de hiperglucemia crónica, de etiología multifactorial. Esta asociada con los síndromes de resistencia a la insulina (dislipidemia, hipertensión arterial, acantosis nigricans, hiperandrogenismo ovárico, hígado graso no alcohólico). La secreción de insulina depende del estado de la enfermedad y duración, variando desde respuesta marcadamente elevada en respuesta a cambios en la glucosa, hasta disminución absoluta de respuesta.¹

Los Criterios diagnósticos de Diabetes propuestos por la Asociación Americana de Diabetes son: glucosa en ayuno de 8 horas mayor a 126mgdl, glucosa al azar mayor de 200mgdl con cuadro clínico sugestivo (poliuria, polidipsia, pérdida de peso inexplicable) o crisis de hiperglucemia, HbA1c mayor de 6.5%, cualquiera de estos deberá repetirse y se confirmara el diagnóstico con 2 determinaciones, el estándar de oro es la curva de tolerancia a la glucosa con glucosa a las 2 horas postcarga de 75gr de glucosa, mayor de 200mgdl.¹ Existe un grupo de pacientes que no se puede catalogar como diabético ya que presenta rangos denominados como intolerancia a carbohidratos (2horas postcarga de 75 gr con niveles de 140-199mgdl) o glucosa alterada de ayuno (100-125mgdl), podrían considerarse estadios intermedarios y con alto riesgo de desarrollar diabetes. Estas 2 alteraciones se han asociado con síndrome metabólico, incluyendo obesidad, especialmente la visceral, dislipidemia, triglicéridos altos, con HDL baja, hipertensión.²

La Diabetes Mellitus se clasifica en: Tipo 1 con destrucción de la célula beta pancreática, provocando deficiencia absoluta de insulina. Tipo 2 donde existe defecto en la secreción de insulina o resistencia a ésta. Otros tipos de diabetes

donde se engloban defectos genéticos en el funcionamiento de la célula beta, defectos genéticos en la acción de la insulina, enfermedad pancreática exocrina por ejemplo fibrosis quística, inducida por medicamentos como antirretrovirales, o después de un trasplante y Diabetes Gestacional. ¹

Epidemiología

La incidencia de Diabetes Mellitus tipo 2 en niños y adolescentes, ha incrementado dramáticamente en la última década, siendo un importante problema de salud pública en el mundo^{1,2}. En adultos con síntomas presentan reducción de la secreción de insulina en un 50% al momento del diagnóstico, circunstancia que los condicionará a ser insulino dependientes en pocos años. ¹

La Federación Internacional de Diabetes en el año 2012, ha citado que 371 millones de personas en el mundo padecen diabetes, informa que 10 países representan el 75% de todos los casos a nivel mundial, mostrando sus casos de diabetes por millón, englobando países en desarrollo, en urbanización con rápido incremento en los números de casos. Encontrándose en primer lugar a China (93.2 millones), seguido de India (63 millones), Estados Unidos (24.1 millones), Brasil (13.4 millones), Rusia (12.7 millones), México (10.6 millones), Indonesia (7.6 millones), Egipto (7.5 millones), Japón (7.1 millones), Pakistán (6.6 millones).³
Anexos 1-7

La distinción entre diabetes Mellitus tipo 1 y tipo 2 resulta difícil, y dado a que es una enfermedad relativamente reciente en este grupo de edad, se ha catalogado en algunos casos como Diabetes Mellitus tipo 1. Sin embargo se ha encontrado más predominio de sobrepeso en pacientes con Diabetes Mellitus tipo 2, así como cetosis, obesidad, acantosis nigricans, encontrándose ya comorbilidades al momento del diagnóstico como hipertensión arterial sistémica y dislipidemia importante. Por lo que se recomienda desde el inicio tomar perfil de lípidos, microalbuminuria, examen oftalmológico, se deberá evaluar apnea del

sueño, ovarios poliquísticos, esteatosis hepática, evaluación psicológica, alteraciones ortopédicas. ^{1,2}

La Diabetes Mellitus es una enfermedad crónica, que requiere cuidado médico continuo, educación del paciente para reducir las complicaciones agudas y crónicas a largo plazo. ¹

MARCO TEÓRICO

Epidemiología

La Diabetes Mellitus tipo 2 en niños y adolescentes, se presenta comúnmente en la segunda década de la vida, con edad media de diagnóstico de 13.5 años, coincidiendo con el pico fisiológico puberal de insulinoresistencia, previo a este estado posiblemente compensado. En todas las razas, pero más predominantemente en descendientes de Europeos no blancos, estadounidenses blancos no hispanos (6%), Descendientes de africanos negros(33%), norteamericanos nativos, hispanos especialmente mexicanos (22%), asiáticos, península india, nativos de islas del pacífico (40%). Taiwán (50%), japoneses (60%). En más del 75% de los casos de estadounidenses existe el antecedente de un familiar de primero o segundo grado con Diabetes Mellitus tipo 2. De los pacientes en debut agudo cetosis o cetoacidosis la tercera parte corresponden a Diabetes Mellitus tipo 2. Muy ocasionalmente se presenta como estado hiperosmolar, hipokalemia, pudiendo ser fatal esta presentación. La relación en cuanto al género muestra hombre: mujer desde 1:4, 1:6, o incluso 1:1. La fisiopatología propuesta es que la obesidad y la insulinoresistencia pueden promover respuesta inflamatoria y la exposición a antígenos causa apoptosis de la célula beta. Se ha asociado a autoinmunidad hasta en una 15-40%, Los niveles de HbA1c suelen ser muy elevados cuando se asocian estos anticuerpos positivos. Así mismo el contar con anticuerpos positivos confiere menor función de la célula beta resultando en desarrollo más rápido de insulinodependencia en un periodo de 3 años, por lo que se debería considerar realizar anticuerpos en todos los niños aunque tengan rasgos fenotípicos típicos de Diabetes Mellitus tipo 2. El péptido C

es un parámetro que nos podría ayudar para distinguir entre Diabetes tipo 1 y 2, ya que usualmente se encuentra elevado o normal en pacientes con Diabetes Mellitus tipo 2, sería inusual si se presentara persistentemente elevado en un paciente Diagnosticado como Diabetes Mellitus tipo 1 a los 12-24 meses de evolución.²

Las recomendaciones para realizar el estudio en niños y adolescentes es en aquellos pacientes con sobrepeso mayor a percentil 85 de índice de masa corporal, con al menos 2 factores de riesgo a pesar de estar asintomáticos como: Historia familiar de primer o segundo grado de Diabetes Mellitus tipo 2, Etnia o raza (Nativos Americanos, África-americanos, latinos, Asió-americanos, islas pacifico), signos de resistencia a insulina o asociados (acantosis nigricans, síndrome de ovario poliquístico, hipertensión arterial, dislipidemia, pequeños para edad gestacional), historia de Diabetes Gestacional en la madre. Esta evaluación se recomienda iniciarla a los 10 años o al inicio de la pubertad y continuar cada 3 años. Así como cambios en el estilo de vida, incluida la pérdida de peso del 7%, actividad física 150min por semana, y en caso de ser ya diabético o prediabético se recomiendan 60minutos por día, disminuir la ingesta calórica, de grasas, adicionar 14gr de fibra/1000 cal al día.¹

Según la Organización Mundial de la Salud (OMS), al menos 350 millones de personas en el mundo padecen diabetes, 90% corresponde a Diabetes Mellitus tipo 2, comparado con 153 millones en 1980. ⁴ El incremento de 1990 a 2005 (las ultimas 2 décadas) en estos nuevos casos se atribuye a la Obesidad, citándose hasta 45% más casos casi el doble, la CDC estima que si la obesidad continúa uno de cada 3 niños nacidos en el 2000 desarrollara Diabetes Tipo 2 durante su vida. ⁵ Otros citan cifras de hasta 22 millones de niños menores de 5 años presentan sobrepeso.⁶ En Estados Unidos la estadística de 2010 citó que el 31.7% de los niños y adolescentes de 2 a 19 años, tenían Índice de Masa Corporal mayor de la percentil 85 y que el 16.9% padecían Obesidad. Europa cita el mismo porcentaje del 31.8% de sobrepeso o arriba de percentil 85.⁷

Así mismo la obesidad considerada una epidemia mundial, ha ido en incremento en la población pediátrica, la Diabetes Mellitus tipo 2 es una emergencia en la juventud y es la consecuencia más alarmante de la obesidad infantil. La prevalencia global es difícil establecerla, epidemiológicamente en Estados Unidos corresponde al 4% de la población pediátrica con Diabetes Mellitus tipo 2 en niños obesos y adolescentes, mientras que el 20% de los niños obesos presentan algún grado de intolerancia a la glucosa⁷. Así en los Indios Pima se estimó para 2008 que había una prevalencia de 0.5% en niños de 5 a 9 años, para adolescentes de 10 a 14 años del 1.5 y 3% y para adolescentes y adultos jóvenes de 15 a 19 años del 4 al 5%.⁸

En Europa no hay estadística, extrayéndose las citadas en algunas publicaciones por ejemplo 0.1% en Italia, 1.9% en Hungría, de niños obesos con Diabetes Mellitus tipo 2. La prevalencia de intolerancia a los carbohidratos en estos estudios varía del 4.5% al 17.3%, similar a lo reportado por Alemania, Francia, Finlandia.⁹

En Irán la prevalencia de Obesidad en adolescentes de 11 a 17 años es de 22.5% y 26.6% de estos sufren síndrome metabólico. La obesidad y la insulinoresistencia juegan un papel muy importante en la patogénesis del síndrome metabólico.⁶

Dado a incrementarse el riesgo de complicaciones micro y macrovasculares se ha considerado a la Diabetes Mellitus tipo 2 en niños como una urgencia en el manejo y diagnóstico temprano.⁸

Este incremento en la prevalencia no ha sido bien explicado solo por factores genéticos, se han establecido factores ambientales que contribuyen significativamente. Como lo es el alto consumo en grasas, azúcares y comida procesada, carnes rojas, bajas ingestas de fibra, grasas trans, además inactividad física, la relación entre la exposición a este ambiente de manera temprana y el riesgo de enfermedad posterior son cuestiones que se han estudiado a nivel mundial, provocando sobrepeso, obesidad, se ha relacionado además la ingesta

de ciertas grasas que afectan el metabolismo, modificando el balance entre la oxidación de grasas y la lipogénesis, modificando la sensibilidad a la insulina, así una ingesta alta de grasas esta asociada con hiperinsulinemia, y bajo índice de sensibilidad, provocando progresión de intolerancia a carbohidratos a Diabetes Mellitus tipo 2. ^{10,11}

Etiología

El bajo peso al nacer, el rápido crecimiento postnatal, así como la sobre nutrición se han asociado con riesgo de Diabetes Mellitus tipo 2, se ha llamado programación de riesgos para diabetes, se refiere a diversos factores prenatales y postnatales, como son peso bajo al nacer, pequeño para edad gestacional, retardo en el crecimiento intrauterino, relacionados a un peso menor de 2.5kg en niños a término, la insuficiencia placentaria y la inadecuada ingesta de nutrientes son cuestiones prevenibles en el feto, para mejorar el crecimiento y riesgos de enfermedad. Sin embargo de presentarse obesidad en etapa adulta existe mayor predisposición a intolerancia a la glucosa. Otro factor asociado es la obesidad materna sobre todo en mayores de 40 años, o ganancia mayor de la recomendada, ya que provoca resistencia a la acción anabólica de la insulina provocando diabetes gestacional, incrementando el riesgo de presentar peso grande para la edad gestacional mayor de 4kg o macrosomía. Por lo que la etiología de la Diabetes Mellitus tipo 2 es compleja, se han asociado genes que provocan elevación de la glucosa, disminuyen la sensibilidad a la insulina y propician disfunción de célula beta, siendo compleja y poligénica, además de la exposición temprana a factores ambientales, la predisposición genética y la programación. El crecimiento en los niños pequeños para edad gestacional denominado “catch-up” ocurre en los primeros 6 a 12 meses, cuando este se da de manera inadecuada o acelerada en la infancia temprana es un factor independiente de riesgo para el estado de salud, ocurre cambio en la composición corporal a los 5-7 años con recuperación de adiposidad temprana, provocando índice de masa corporal bajo en la infancia, en adultos alto, y se asocia como riesgo para Diabetes Tipo 2. Señalándose como efecto protector el seno materno

no así el uso de fórmulas. Existen también alteraciones endocrinológicas involucradas como los niveles de otras hormonas no solo la insulina como lo son, niveles de IGF-1, Leptina, cortisol, y hormona de crecimiento. Aunque se ha observado en modelos animales que se presenta de forma Leptina-independiente.

10

La etiología de la Diabetes Mellitus tipo 2 en niños y adolescentes es multifactorial como se ha citado, similar a la afección en adultos, involucrando factores genéticos y ambientales, resultado de la resistencia a la acción de la insulina y falla de la célula beta, la insulinoresistencia esta fuertemente asociada con la obesidad, particularmente la central, esta podría ser la primera alteración en diabetes, precedida de falla en la secreción de insulina, existiendo un 50% en la reducción de la sensibilidad a la insulina y 75% menos de la primera fase de la insulina, la falla en la insulino secreción se ha observado es más severa que la observada en adultos. En adolescentes el alto riesgo de diabetes se asocia con la transición de normal a intolerancia a los carbohidratos o prediabetes, dado a la ganancia de peso tan alta y disminución en el índice insulinogénico, con progresión a Diabetes Mellitus tipo 2, reducción en la sensibilidad y disminución dramática en la secreción de insulina observada en un lapso de 6 años de seguimiento del 15% por año, sin cambios significativos en la sensibilidad, siendo más del doble y más rápida que la observada en adultos según el estudio UKPDS siendo 7% por año. También asociándose con otros factores como hiperlipidemia, hipertensión y esteatosis hepática no alcohólica. Los factores de riesgo incluyen historia familiar, raza, etnia, obesidad, sedentarismo, estilo de vida, el riesgo de Diabetes Mellitus tipo 2 se incrementa 5 veces más en individuos con familiares de primer grado con Diabetes, se deben determinar factores de riesgo en etapa fetal. (15) Se han involucrado algunos genes como son PPAR gama, PPAR alfa, CALPAIN10, y polimorfismos de receptores adrenérgicos. El porcentaje según la etnia se estima del 49.4% en indios americanos, afroamericanos 19.4%, Asiáticos 22.7%, Hispanos 17% y no hispanos blancos 5.6%.⁸

La insulinoresistencia es la mayor anomalía metabólica en la mayoría de los pacientes con Diabetes tipo 2. Ocurre en todos la mayoría de los tejidos, hígado, músculo, tejido graso, influenciado por el sexo, edad, raza, estadio sexual, y adiposidad total.² La obesidad es claramente la causa más común de insulinoresistencia, y es paralela a la epidemia de la obesidad, incrementando la diabetes tipo 2. La etiología de la insulinoresistencia ha sido estudiada intensamente, y se ha reconocido que la inflamación crónica de los tejidos en pacientes obesos induce insulinoresistencia. Así se ha reconocido a los macrófagos del tejido adiposo, como proinflamatorios, ya que secretan citocinas como el factor de necrosis tumoral alfa, interleucina 1B. Mediante mecanismos parácrinos inhiben directamente la acción de la insulina en las células diana como hepatocitos, miocitos, adipocitos. Al entrar a la circulación estas citocinas causan resistencia a la insulina, con efectos endócrinos. Las citocinas activan la señalización inhibiendo la fosforilación de IRS1 y frenando la señalización intracelular. También las citocinas pueden inhibir la acción de la insulina mediante mecanismos de transcripción disminuyendo la expresión de los niveles de las moléculas de señalización de insulina. Otro mecanismo es que pueden provocar biosíntesis de ceramida con inhibición directa de Akt. Sin embargo, no solo la inflamación es el único mecanismo que causa insulinoresistencia en la obesidad, si no también varias anomalías en el metabolismo de los lípidos, como la producción de mediadores lipídicos intracelulares, como diacilgliceroles, que tienen más efecto directo en la circulación de ácidos grasos saturados. Sin embargo la inflamación crónica del tejido y las anomalías lipídicas no son procesos completamente separados, interactúan cercanamente y pueden amplificarse el uno al otro.¹³

La insulina se une a su receptor tipo tirosinasa, que inmediatamente se fosforila IRS1 y 2, iniciando pasos sucesivos activan a Akt2, que promueve la síntesis de glucógeno, suprime la gluconeogénesis y activa la lipogénesis de novo. Esta señalización inicial se conecta con múltiples rutas celulares, la síntesis de lípidos, se yuxtaponen con su regulación. En el caso de los mecanismos que se inducen por lípidos en la insulinoresistencia, la activación de diacilgliceroles activa

PKC (proteinkinasa C), y subsecuentemente afectan la señalización de insulina, mediado por ceramidas incrementan PP2A, y disminuye Akt2 por la PKC, limitando la inactivación de FOXO1 e incrementando la expresión de enzimas de la gluconeogénesis. La actividad de la Akt2, limita la síntesis. Además con inflamación intracelular, la activación de IKK (inhibidor de KB kinasa), con mayor impacto en síntesis de ceramidas y activación de JNK1 (C-jun NH2 Kinasas terminales), genera lipogénesis, que esta incrementado de forma marcada en músculo, hígado, y tejido adiposo de pacientes obesos, que también se ha asociado a JNK1 como componente de aterosclerosis y existe evidencia de mutaciones en estas proteínas de unión, que causan diabetes.^{14,15} JNK e IKK, activan la respuesta inflamatoria por citocinas potencializando un mini círculo vicioso.¹⁵ También se activa UPR (factor de transcripción nuclear, ATF6, que controla la expresión de genes de proteínas chaperonas, usadas por el retículo endoplasmico para compensar el estrés) e incrementa la lipogénesis vía XBP1(proteína de unión X box) y se incrementa la gluconeogenesis vía C/EBP. El retículo endoplasmico de la membrana, contiene enzimas lipogénicas y eleva los lípidos.¹⁴ El incremento en los efectos proinflamatorios, exceso de nutrientes, activa las especies reactivas de oxígeno provocando daño mitocondrial, disfunción de retículo endoplasmico y provocando enfermedad metabólica.¹⁵

Los ácidos grasos libres circulantes están típicamente elevados en los estados de insulinoresistencia, y la ingesta dietaria es una influencia adicional importante en la composición de estos ácidos grasos. La asociación entre ácidos grasos libres elevados y la insulinoresistencia es bien conocida. Así se ha demostrado ya en varios estudios que la infusión de triglicéridos emulsificados con heparina disminuyen la sensibilidad a la insulina. En adición de los ácidos grasos libres circulantes, los adipocitos al estar expuestos a macrófagos y otras células inmunes en el tejido adiposo, liberan más ácidos grasos libres mediante lipólisis. Estas células existen en un ambiente rico en lípidos, y podrían amplificar los efectos de las grasas saturadas, en el tejido adiposo, ya que estas grasas saturadas se consideran componentes lipídicos proinflamatorios, ya que se ha demostrado que activan las señales inflamatorias de los macrófagos, adipocitos,

miocitos y hepatocitos. Tienen una vía activada, sería la dependiente de Tlr4/Tlr2 por mecanismos independientes, estos 2 son miembros de la familia Tir (tirocinas), son receptores que reconocen patógenos asociados moleculares (PAMPs), que indican daño endógeno el tejido, los ligandos Tlr4 incluyen lipopolisacáridos (LPS), componentes de las bacterias gram negativas, mientras que Tlr2 incluye al ácido lipoteico que forma parte de las bacterias gram positivas, Tlr4 mediado por grasas saturadas a través de varias vías, disminuye la sensibilidad a la insulina por las dietas altas en estas grasas. Una de ellas sería la interacción con proteínas de unión con correceptores Tir, permitiendo que el CD36 para transportar ácidos grasos y oxidar los receptores para lipoproteínas de baja densidad (LDL), interactuar con Tir2 e inducir la respuesta de señalización para oxidar LDL. También se ha reportado que las grasas saturadas tienen la habilidad de inducir genes de expresión para Tlr4 necesarios en el paso de dimerización de Tlr4, necesario para activar el receptor con preferencia en dominios lipídicos en macrófagos, estimulando la NADPH oxidasa y producción de especies reactivas de oxígeno. Otra acción sería estimulación de JNK1 y genes que inician respuesta proinflamatoria. Una tercera posibilidad sería que los ácidos grasos saturados estimulen la producción y liberación en los tejidos dañados para sensor de Tlrs. Los ácidos grasos saturados también pueden estimular estrés y caminos inflamatorios por mecanismos Tir independientes. Finalmente los ácidos grasos saturados son precursores de otros productos lipídicos como diacilgliceroles e incrementan estos niveles intracelulares incrementando a su vez la resistencia a la insulina. Estos mecanismos pueden explicar el componente importante de “lipotoxicidad” en donde los ácidos grasos saturados promueven la inflamación crónica de los tejidos y con eso resistencia a la insulina. También son precursores de la biosíntesis de ceramidas y estas pueden directamente disminuir la señalización de insulina e insulinoresistencia. Ya que los niveles elevados de ceramidas pueden estimular la actividad de fosfatasa 2 a para desfosforilar Akt, y con esto inhibe la señalización de insulina.¹³

Con respecto a los ácidos omega 3, tiene efectos benéficos, antiinflamatorios por sus ligandos con GPR120. El palmitoleato es una lipocina

secretada de los adipocitos y puede modular la homeostasis de glucosa en el músculo, hígado y tiene efectos endócrinos. Sus niveles están relacionados con la sensibilidad a la insulina y su inhibición con insulinoresistencia.¹³

El impacto de la inflamación en el metabolismo lipídico, induce ligandos que reconocen los receptores como citocinas, IL1B, FNTalfa, ácidos grasos saturados y lipopolisacáridos, estos estimulan el metabolismo hepático donde incrementan la biosíntesis de colesterol, ácidos grasos, lipólisis de triglicéridos, la secreción de VLDL, LDL, y disminuyen la oxidación de ácidos grasos, incrementando por tanto los niveles de triglicéridos, y secreción de colesterol, con reducción de HDL, incrementándose el precolesterol y suprimiendo la eliminación del colesterol por los ácidos biliares por el depósito.¹³ También la inflamación hepática en obesos es generada por activación de la inflamación dada la esteatosis generada, y activa las células de kupffer, que a su vez activan citocinas y exacerban la inflamación y la insulinoresistencia. La sobrenutrición y el ya citado incremento en ácidos grasos libres, saturados activan directamente las respuestas endoteliales vasculares inflamatorias, en los adipocitos y en las derivadas células mieloides, además los adipocitos se hipertrofian que posteriormente mueren, y liberan su contenido lipídico, causando migración adicional de macrófagos para limpiar estos adipocitos muertos, resultando en un ambiente del tejido adipocito lipotóxico, y proinflamatorio, favoreciendo la conversión de M2 a M1.¹⁶ A nivel músculo esquelético incrementan las ceramidas, lipólisis de triglicéridos y liberación de ácidos grasos libres, disminuyendo la oxidación de ácidos grasos, también con incremento en triglicéridos, El incremento en ceramidas, bloquea la activación de Akt/PKB por lo que favorece la resistencia a la insulina. La IL-6, es otra citocina inflamatoria que se eleva crónicamente en los diabéticos tipo2, pero solo durante el ejercicio, puede contribuir a la activación del Tlr4 autócrino, liberando macrófagos por las células inmunes. En el tejido adiposo incrementan la lipólisis de triglicéridos en adipocitos y líneas de adipocitos favorecidos por la interleucina 1B, FNTalfa, Lipopolisacáridos, por mecanismos de activación de la MEK (mitogen-activated Protein kinasa), señales extracelulares cinasa, y JNK con elevación de AMPc y activación de PKA, que afecta directamente la lipólisis y

fosforilación, liberación de ácidos grasos libres y leucotrieno B4, disminuyendo la actividad de la lipoproteína lipasa.¹³

Existe correlación estrecha entre ácidos grasos saturados, señalización Tir, y la insulina resistencia, sin embargo los mecanismos moleculares no se conocen muy bien. Sin embargo nuevos mecanismos proinflamatorios como los de las grasas saturadas, y los efectos antiinflamatorios de los Omega 3 y PUFA se han descubierto. Por lo que se continúa estudiando relación compleja entre el metabolismo lipídico e inflamatorio, que generan enfermedad metabólica. La producción de ceramidas en respuesta a señales inflamatorias de músculo esquelético y macrófagos son mecanismos importantes que contribuyen a la resistencia a la insulina. El impacto de la inflamación en el metabolismo de lípidos, es explicado por mecanismos moleculares como la lipopolisacáridos, FNTalfa que estimulan la lipólisis, en el tejido adiposo con indirecta regulación de la lipasa adipasa de triglicéridos.¹³

Dado al catabolismo incrementado del músculo esquelético, existen grandes cantidades de ácidos grasos, dejando “incompleta” la oxidación grasa, con grandes cantidades de grasa en la mitocondria, que son parcialmente degradadas, produciendo estrés.¹⁷

La presencia de anticuerpos solo está en un 10% de estos pacientes. La condición clínica común en estos niños es obesidad de predominio visceral, síndrome metabólico o insulinoresistencia, hipertensión, hiperlipidemia, apnea del sueño, ovario poliquístico, acantosis nigricans.¹²

La resistencia a la insulina, se refiere a que falla la habilidad de la insulina para usar la glucosa en músculo, tejido adiposo y suprimir a nivel hepático la producción de glucosa. Explicado de otra manera, se refiere a imposibilidad de la insulina de mover la glucosa dentro de las células que es una de sus funciones fisiológicas. Se conocen múltiples factores que contribuyen a esta resistencia desde factores genéticos, obesidad visceral, bajos niveles de adiponectina, altos niveles de ácidos grasos libres. Así como la inflamación sistémica encontrada en

los pacientes obesos siendo un factor independiente asociado. En modelos animales obesos se ha demostrado que al disminuir la respuesta al factor de necrosis tumoral alfa que es un factor involucrado en la señalización inflamatoria resulta en una disminución en la insulinoresistencia.¹⁸

La etiología es compleja pero se involucran factores genéticos y ambientales, como son obesidad, etnia, sexo, antecedentes perinatales, pubertad, sedentarismo, estilo de vida y dieta. La obesidad es el factor de riesgo más importante, dado a la adiposidad, por los factores que se implican con aumento de ácidos grasos libres, hormonas y citocinas liberadas por el tejido adiposo. La disminución en la sensibilidad a la insulina se asocia más con el tejido adiposo visceral, mientras que el depósito ectópico de grasa como en músculo, hígado se asocian con resistencia a su acción. Además algunos componentes de la dieta como son los ácidos grasos trans, y carbohidratos, baja ingesta de fibra pueden incrementar el riesgo de resistencia. En contraste con otros como zinc, cromo, vanadium, promueven insulinosensibilidad. La insulinoresistencia se asocia con inflamación sistémica, disfunción endotelial, aterosclerosis temprana y fibrinólisis.⁷

En general las alteraciones asociadas con la insulinoresistencia son, en el metabolismo de la glucosa, hiperinsulinemia, glucosa alterada de ayuno, alteración en la tolerancia a glucosa, 2 horas postcarga, en el metabolismo de los lípidos y ácido úrico, elevación de triglicéridos, bajos niveles de HDL, incremento de LDL, incremento en lipemia postprandial, incremento de ácido úrico plasmático, en cuanto a la regulación de la presión arterial, elevación de la actividad del sistema nervioso simpático, retención de sodio a nivel renal, hipertensión, otros daños asociados son fibrinólisis, disfunción endotelial, aumento de las células mononucleares de adhesión, síndrome de ovario poliquístico, esteatosis hepática no alcohólica.¹¹

La correlación entre la diabetes y aterosclerosis se ha atribuido en la disregulación de los niveles de glucosa, ya que la hiperglucemia induce un gran número de alteraciones en los tejidos vasculares que pueden potenciar o promover aceleración en aterosclerosis. Se ha demostrado que la hiperglucemia

se asocia con incremento en el estrés oxidativo.⁴ El principal mecanismo es que induce reacciones intracelulares de especies de oxígeno, el exceso de glucosa en la mitocondria resulta en incremento de la transferencia de electrones de oxígeno, causando la formación de radicales libres. La presencia de marcadores oxidativos de daño macromolecular es resultado de la abundancia de oxidación celular, y se exagera por la disminución de antioxidantes endógenos. El plasma de un niño diabético exhibe incrementados los niveles de productos finales de proteínas y lípidos dado al daño oxidativo y disminución en las defensas antioxidantes. Así se encuentra tanto en Diabetes Mellitus tipo 1 y 2 estos marcadores elevados, sugiriendo que es dado a que en ambas hay alteración de la glucemia. Así mismo el papel del estrés oxidativo esta involucrado en la insulinoresistencia que acompaña la obesidad, ya que en esta última se disminuye la sensibilidad a la insulina dado a los productos reactivos de oxígeno, dañando la producción de las células pancreáticas, además con pérdida de células b pancreáticas, e insulinodeficiencia, provocando intolerancia a la glucosa y posteriormente Diabetes Mellitus tipo 2. Aun así, no queda claro como el estrés oxidativo es la causa o el resultado de la resistencia a la insulina o desarrollo de diabetes. En adultos se ha demostrado que al disminuir los mecanismos antioxidativos se asocian a insulinoresistencia y el estrés oxidativo se ha relacionado con la evolución de insulinoresistencia, así mismo se ha relacionado la insulinoresistencia con incremento en lipoproteínas de baja densidad en niños. Muy poco es conocido acerca de la relación entre estrés oxidativo e insulinoresistencia en niños. Se ha postulado que algunos biomarcadores como lipoperoxidación (MAD marcador de peroxidación lipidica) y oxidación proteína (CG un producto estable de la oxidación proteica), están incrementados en pacientes obesos, con índice de HOMA muy alto, siendo marcadores de insulinoresistencia independiente al estadio de Tanner, específicamente la obesidad abdominal dado a la asociación con incremento en el depósito de grasa visceral y riesgo a enfermedades metabólicas específicamente Diabetes Mellitus tipo 2. Por lo que al encontrar obesidad se relaciona con daño oxidativo en lípidos y proteínas jugando un rol importante en la patogénesis de alteraciones vasculares

durante la aterosclerosis. Con la fuerte asociación del estrés oxidativo a insulinoresistencia, disfunción endotelial. Algunos otros estudios no han encontrado asociación de los niveles de lipoproteínas de baja densidad (LDL) relacionados con índices de HOMA altos (insulinoresistencia), explicado por diversos factores como la composición de ácidos grasos, y concentración de algunas vitaminas antioxidantes como vitamina E. una vez iniciado el estrés oxidativo se promueve el desencadenamiento de una cascada de eventos que pueden predecir la progresión a enfermedad y al desarrollo de complicaciones en el daño microvascular. Por lo que la lipoperoxidación esta asociada con insulinoresistencia independientemente a los niveles de adiposidad. No demostrándose así con los niveles de CG donde no se ha encontrado asociación. Pudiendo también interpretarse como una etapa en el proceso oxidativo diferente y rutas patofisiológicas diversas. El estrés oxidativo es particularmente dañino para la célula beta pancreática ya que la gran oxidación requiere energía y se disminuyen los niveles de enzimas antioxidativas, posteriormente la célula beta no es capaz de producir suficiente insulina para mantener la normoglucemia, pudiendo desarrollar Diabetes Mellitus tipo 2. Por lo tanto la severidad de la insulinoresistencia es el factor más relevante para incrementar el estrés oxidativo en obesos, con el deterioro de la función pancreática.¹⁹

Se ha observado que los islotes pancreáticos maduros en ratas son susceptibles a este estrés oxidativo una condición que probablemente se exacerbó en la vida temprana de malnutrición, la exposición a una dieta baja en proteínas durante la gestación, en la lactancia y la reducción de la expresión de genes de insulina a los 3 meses de edad, se atribuye a este desbalance en de las defensas antioxidativas, a los 15 meses de edad las bajas proteínas, la alteración en las defensas antioxidativas, incremento en fibrosis y peroxidación lipídica favorecen la intolerancia a glucosa y diabetes posterior ya que se reduce la capacidad endocrina del páncreas para incrementar las demandas fisiológicas.¹⁰

La célula beta tiene la capacidad de ajustar la secreción de insulina, en respuesta a la disminución de la sensibilidad a la insulina en la Diabetes Mellitus

tipo 2, un mecanismo explicado como causante del deterioro de la célula beta es la exposición excesiva a los ácidos grasos libres, asociada con la lipotoxicidad como ya se explicó. Esta manifestación es la reducción en la secreción de insulina en respuesta a la glucosa, con daño en la expresión de genes de insulina y apoptosis de la célula B, mecanismo bien explicado en modelos animales. Estudios experimentales en humanos que utilizan infusiones de lípidos para aumentar la circulación de ácidos grasos libres han mostrado daños en la secreción de insulina. Habiéndose demostrado gran riesgo a desarrollar intolerancia a los carbohidratos o Diabetes Mellitus tipo 2. La masa grasa especialmente la central, ha mostrado que contribuye a incrementar los niveles de ácidos grasos libres en la circulación, y con esto a reducir la sensibilidad a la insulina.²⁰

Enfermedad cardiovascular y la inflamación: son bien conocidos que los factores de riesgo cardiovasculares como tabaquismo, hipertensión, hiperglucemia promueven el estímulo de los leucocitos y moléculas de adhesión, esto promueve la respuesta inflamatoria que es parte de la formación de la placa de ateroma, los monocitos se reclutan en la capa íntima de la arteria y se diferencian en macrófagos, con lipoproteínas oxidadas, formándose macrófagos espumosos, al continuar el proceso inflamatorio los macrófagos infiltran la placa y liberan especies reactivas de oxígeno, con oxidación de lipoproteínas que contribuyen a el crecimiento del ateroma. En jóvenes de 16 a 20 años que murieron por causas accidentales se les ha estudiado sus arterias coronarias y se ha identificado en el 33% lesiones de placas fibrosas de ateroma asociadas con niveles de colesterol LDL.¹⁸

Otro marcador utilizado como escrutinio para inflamación en pacientes obesos, es la hsCRP (del inglés high-sensitivity C-reactive Protein) o proteína C Reactiva altamente sensible, con el fin de identificar adolescentes con alto riesgo de futura enfermedad cardiovascular, y Diabetes Mellitus tipo 2, incluso se ha encontrado asociada en infarto al miocardio. En los últimos 15 años el concepto de obesidad y estado inflamatorio se ha estudiado en especial los adipocitos

viscerales, encontrándose que juegan un rol importante en el proceso inflamatorio y sensibilidad a la insulina, en conjunto con interleucinas-6, factor de necrosis tumoral alfa, y quimosinas que son proteínas de atracción de monocitos 1. ¹⁸ Así también fibrinógeno, inhibidor-activador plasminogeno 1 (PAI-1) confieren un estado protrombótico antes de que las comorbilidades o el síndrome metabólico se presenten.²¹ Adipocina, adiponectina secretadas por los adipocitos están en proporción inversa de los lípidos, y confieren sensibilidad a la insulina, efectos antiinflamatorios, y antiapoptóticos, estos niveles bajos de adiponectina incrementan la resistencia a la insulina, y se asocian con síndrome metabólico. Además estos niveles bajos de adiponectina se asocian con altos niveles de citocinas inflamatorias, nos puede distinguir de pacientes “obesos sanos” de los que presentan riesgo a futuro, podría ser un marcador a futuro efectivo para determinar enfermedad a largo plazo, ya que se asocia que sus niveles bajos predicen síndrome metabólico en un lapso de 6 años, y enfermedad cardiovascular.^{18,22}

Otro factor estudiado en adipocitos es el RPB4 (retinol-binding Protein 4) , notándose incrementado en pacientes adolescentes obesos, correspondiéndose con la cantidad de masa grasa y cambios en la resistencia a la insulina, ya que suprime la expresión del transportador de glucosa GLUT4, encargado de transportarla a nivel muscular, además de incrementar la expresión de proteínas de adipocitos quimioatrayentes de monocitos tipo 1, pudiendo ser también un predictor a largo plazo de enfermedad cardiovascular o Diabetes Mellitus tipo 2. ¹⁸ Considerándose un péptido que modula la homeostasis de glucosa. Se ha demostrado en modelos animales que es una adipocina que esta involucrada en la obesidad y la insulinoresistencia. En humanos se puede correlacionar con la magnitud de la insulinoresistencia y edad. En mujeres con bajos niveles de RBP4. Los niveles bajos de este son positivamente asociados con triglicéridos séricos, presión arterial sistólica, índice de masa corporal y otros componentes del síndrome metabólico. Los niveles aumentados de esta RBP4 en niños obesos se han correlacionado no solo con índices de obesidad e insulinoresistencia, sino también con factores inflamatorios. ²³

La proteína C Reactiva también se utiliza como marcador sistémico de inflamación producida en el hígado, leucocitos periféricos, tejido adiposo en respuesta a múltiples señales especialmente al incremento en la interleucina 6, y otras citocinas inflamatorias. En la periferia tiene roles específicos como activar células fagocíticas, también se ha utilizado como marcador en infecciones agudas, y enfermedades inflamatorias crónicas. Por lo que altos niveles de la PCR pueden ser no solo un marcador de riesgo en enfermedades cardiovasculares si no también jugar un papel importante en ellas. ¹⁸

Existe otro factor secretado por el adipocito, y regulado por la insulina, llamado Apelina, identificado en la homeostasis de la glucosa, como ligando endógeno de los receptores acoplados a proteínas G. También se ha identificado y expresado en diversos tejidos como estómago, cerebro, en miocardio, endotelio cardiaco y vascular, musculo esquelético y tejido adiposo, jugando un rol en la fisiopatología de la obesidad y de la insulinoresistencia, diabetes tipo 2 y función cardiovascular. Correlacionado fuertemente con la insulina Se ha descrito una asociación a la inversa entre la apelina y la enfermedad arterial coronaria.^{23,24}

Otro componente es la llamada vaspina o vifastina relacionándose con las mismas alteraciones coronarias pero con niveles séricos bajos de esta, se considera una hormona derivada de los adipocitos, se encuentra en grandes cantidades en la grasa visceral y en la obesidad, correlacionando sus niveles directamente con los triglicéridos. Existe literatura que demuestra que el ejercicio aeróbico incrementa los niveles de apelina, no así el ejercicio de resistencia. Así mismo los de vaspina. ²⁴

El nivel de insulina nos puede dar información acerca de la insulinoresistencia, más no puede distinguir entre individuos con limitaciones en la función de la célula beta (que progresaran a Diabetes Mellitus tipo 2), de los que podrían continuar incrementando su nivel de producción sin progresar a enfermedad. Esto hace imposible determinar un valor de corte, sin embargo sigue siendo útil como marcador de riesgo de futura enfermedad. ¹⁸

Dado a estas asociaciones con riesgos cardiovasculares y Diabetes Mellitus tipo 2, es importante iniciar intervenciones para prevenir la obesidad desde la infancia, o disminución peso, así como modificaciones en el estilo de vida, aunque existe el concepto del “obeso sano” en el cual no se logra demostrar efectos cardiovasculares en su salud.¹⁸ El ejercicio aeróbico tiene efecto sobre la insulinoresistencia, grasa visceral, sobrepeso, obesidad, mejorando la grasa subcutánea abdominal, el índice de masa corporal, al realizarlo por lapsos al menos de 20 a 40 minutos de ejercicio vigoroso.²⁵ Sin embargo dado a las condiciones metabólicas, insulinoresistencia, dislipidemia, proceso inflamatorio se perpetúan y finalmente progresan a trastornos metabólicos y daño cardiovascular.²⁶

En pacientes con alto riesgo la ADA(Asociación Americana de Diabetes), recomienda medir glucosa en plasma, sin embargo se ha observado que la mayoría de los pacientes que son intolerantes a los carbohidratos o pre diabéticos, resultan salir normal en ese estudio, por lo que es más recomendable realizar la curva de tolerancia a la glucosa aunque es más caro, considerándose solo para pacientes de alto riesgo, Hay pocos estudios en niños y adolescentes sin embargo se estudio una población de 33 niños con intolerancia a los carbohidratos y de estos 8 (24%) progreso a Diabetes Mellitus tipo 2 en un lapso de 2 años, comparado con una evolución del 5 al 10% en adultos, dado a esa tendencia se podría sugerir realizar curva de tolerancia oral a todos los niños y jóvenes obesos para una intervención oportuna.²⁷

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La Diabetes Mellitus tipo 2, es una enfermedad emergente en la infancia y juventud que predispone a riesgos cardiovasculares y complicaciones crónicas en etapas tempranas de la vida. Y es la consecuencia más alarmante de la obesidad infantil que ya es considerada una epidemia mundial.

Existe poco escrito en la literatura acerca de la Diabetes Mellitus tipo 2 en niños y adolescentes, no hay estudios acerca del perfil metabólico en estos pacientes al momento del debut diagnóstico, pudiendo tener un comportamiento más agresivo en comparación a la población adulta dado a la asociación con aterosclerosis temprana.²⁸

JUSTIFICACIÓN

Una vez realizado el estudio, se podría identificar el perfil metabólico al debut de la enfermedad en este grupo de pacientes, de manera secundaria el estado inflamatorio, en caso de demostrarse más alterado que en la población adulta, nos haría implementar intervenciones en salud más estrictas y a edades más tempranas, con la finalidad de controlar a la brevedad los factores de riesgo cardiovascular y la posible progresión de complicaciones crónicas (micro y macrovasculares) de la Diabetes Mellitus tipo 2, mejorando la calidad de vida a futuro.

OBJETIVOS

Objetivo General: identificar el perfil metabólico al momento del diagnóstico de Diabetes Mellitus tipo 2 en niños.

Objetivo Secundario: determinar el perfil inflamatorio en niños con reciente diagnóstico de Diabetes Mellitus tipo 2.

MATERIAL Y MÉTODO

Estudio transversal, descriptivo

Población: Niños y Adolescentes con Diabetes Mellitus tipo 2 que acudan a la clínica de Atención al niño Diabético del Hospital Infantil de México Federico Gómez.

Criterios de inclusión:

- Edad de 8 a 17 años
- Cualquier sexo
- Que desee participar en el estudio
- Diagnóstico de Diabetes Mellitus tipo 2 un mes previo al estudio según los criterios de la Asociación Americana de Diabetes

Criterios de exclusión:

- Que no desee participar en el estudio
- Que utilice algún medicamento o que presente alguna enfermedad que altere el metabolismo de la glucosa (esteroides, quimioterapia, etc.)
- Menores de 8 años y mayores de 17 años

Se incluirán casos de reciente diagnóstico (menor de 1 mes de evolución) de Diabetes Mellitus tipo 2 tomando en cuenta los criterios diagnósticos de la Asociación Americana de Diabetes, que acudan al Servicio de Endocrinología Pediátrica del Hospital Infantil de México a la Clínica de Atención al Niño Diabético. Se les realizarán estudios clínicos como: glucosa basal, con insulina basa, perfil de lípidos completo (colesterol total, triglicéridos, HDL, LDL), Transaminasas hepáticas (TGO y TGP), Hemoglobina glucosilada A1c, citocinas. Se tomaran medidas antropométricas como circunferencia de cintura, peso, talla, se calculará Índice de Masa Corporal, presión arterial con 3

determinaciones, acantosis nigricans, se evaluara su maduración sexual según la escala de Tanner.

Definición de las variables.

Diabetes de inicio en la edad pediátrica.

Definición operacional: Presencia de Diabetes Mellitus tipo 2 de acuerdo a los criterios de Asociación Americana de Diabetes en pacientes pediátricos¹.

Tipo de variable: nominal, dicotómica.

Edad.

Definición operacional: tiempo transcurrido desde el nacimiento del paciente hasta la inclusión del estudio.

Escala de Medición: Cuantitativa continua.

Sexo.

Definición operacional: características fenotípicas que clasifican a las personas en hombres y mujeres.

Tipo de variables: nominal, dicotómica.

Peso

Definición operacional: parámetro antropométrico que valora el estado nutricional del organismo, determinado mediante báscula de pie y aproximado a la décima de kilogramo más próxima.

Escala de medición: cuantitativa, continua.

Talla.

Definición operacional: parámetro antropométrico que valora el crecimiento del organismo y es la distancia entre el vértex y el plano de sustentación, obtenido mediante un estadímetro y ajustado al centímetro más próximo.

Escala de medición: cuantitativa, continua

Índice de masa corporal (IMC)

Definición operacional: Índice que representa la proporción de grasa corporal, se expresa como el peso en kilogramos dividido entre la talla al cuadrado, expresada en centímetros.

Tipo de variable: Cuantitativa, continua.

Circunferencia de cintura

Definición operacional: Medición con cinta métrica flexible a la mitad de la distancia de la última costilla y la cresta iliaca en espiración, realizada por un solo observador.

Tipo de variable: Cuantitativa, continua.

Estadio de Tanner

Definición operacional: escala de valoración clínica de la evolución de los caracteres sexuales secundarios.

Tipo de variable: ordinal.

Presión arterial.

Definición operacional: posterior a 5 minutos de encontrarse el paciente en sedentación con un brazaletes que cubra 2/3 de la longitud del brazo y utilizando baumanómetro aneroides calibrado, se determinarán las cifras de tensión arterial en tres ocasiones, y el promedio será considerado como la cifra de tensión arterial.

Tipo de variable: Cuantitativa, continua.

Acantosis nigricans.

Definición operacional: de acuerdo con la escala de Burke, será determinada por un solo observador.

Tipo de variable: Ordinal.

Obesidad.

Definición operacional: aumento del índice de masa corporal > percentil 95 ajustada para edad y sexo, tomando como referencia las tablas de la CDC.

Escala de medición: nominal, dicotómica.

Sobrepeso.

Definición operacional: aumento del índice de masa corporal > percentil 85 y < percentil 95 tomando como referencia las tablas de la CDC.

Escala de medición: nominal, dicotómica.

Peso normal.

Definición operacional: Índice de masa corporal entre la percentil 25 y 75 ajustado para la edad y sexo, tomando en cuenta como referencia las tablas de la CDC.

Escala de medición: nominal, dicotómica.

Colesterol HDL (C-HDL)

Definición operacional: cantidad de colesterol en las lipoproteínas de alta densidad, determinado mediante espectrofotometría con técnica policromática en punto final (452, 540, 700 nm).

Escala de medición: cuantitativa, continua

Colesterol LDL (C-LDL).

Definición operacional: Cantidad de colesterol en las lipoproteínas de baja densidad, calculado mediante la fórmula de Friedewald modificada por De Long.

Escala de medición: cuantitativa, continua.

Triglicéridos.

Definición operacional: cantidad de grasa formada por una molécula de glicerol y 3 ácidos grasos, determinados mediante espectrofotometría con técnica de cinética bicromática (340,383 nm).

Escala de medición: cuantitativa, continua.

Glucosa.

Definición operacional: cantidad de glucosa circulante en el plasma, determinada mediante espectrofotometría con técnica bicromática de punto final, con un equipo de Dimensión XL.

Escala de medición: cuantitativa, continua.

Insulina

Definición conceptual: hormona que interviene en la regulación del metabolismo de carbohidratos.

Definición operacional: concentración sérica de insulina en uU/ml determinada mediante quimioluminiscencia con analizador Inmulite.

Escala de medición: cuantitativa, continua

Péptido C

Definición conceptual: Compuesto que se secreta de manera equimolar con la insulina.

Definición operacional: concentración sérica de péptido C en ng/ml determinada mediante quimioluminiscencia con analizador Inmulite.

Escala de medición: cuantitativa, continua

Hemoglobina glucosilada A1c (HbA1c).

Definición operacional: Porcentaje de unión de la hemoglobina con moléculas de glucosa a nivel sanguíneo y por la vida media de los eritrocitos (120 días) nos indica el promedio de glucosa en los últimos 3 meses.

Escala de medición: cuantitativa, continua.

Escala de medición: cuantitativa, continua (ng/ml)

Adiponectina

Definición conceptual: Hormona proteica producida exclusivamente por el tejido adiposo con acción anti-aterogénica y anti-inflamatoria.

Definición operacional: concentración sérica de adiponectina de alto peso molecular en mcg/ml determinada mediante ELISA.

Escala de medición: cuantitativa, continua.

Leptina

Definición conceptual: Hormona producida principalmente por el tejido adiposo que interviene en la saciedad, gasto energético y oxidación de ácidos grasos.

Definición operacional: concentración sérica de leptina en mcg/L determinada mediante ELISA

Escala de medición: cuantitativa, continua

ANALISIS ESTADÍSTICO

Se utilizo estadística descriptiva, medidas de tendencia central y dispersión.

Paquete estadístico SPSS Versión 20.0

RESULTADOS

Para lograr conocer el perfil metabólico y secundariamente el inflamatorio en niños a 1 mes del diagnostico de Diabetes Mellitus tipo 2, se estudio un total de 30 niños, las características antropométricas se muestran en la Tabla 1, donde se observa edad promedio de 12.8 años ± 2.62 , peso promedio 61.1kg, IMC promedio de 25.17, cintura promedio 85.25cm, TAS media 102.5mmHg y diastólica media de 64.06mmHg. En cuanto a sus marcadores bioquímicos mostrados en la tabla 2, se observa alteración al momento del diagnostico tanto en perfil de lípidos en los parámetros de Triglicéridos, Niveles de colesterol de alta densidad HDL, Colesterol de baja densidad LDL, en glucosa con promedio de 300mg con rango de 171 hasta 1000mgdl, así mismo se obtuvo insulina promedio de 10, pero con rangos amplios desde 2.9 a 143, dando un índice de HOMA-IR promedio de 3.4 que nos habla de resistencia franca a insulina, sin embargo también con variación desde cifras normales 0.97 y con Diabetes Mellitus establecida hasta cifras de 33.89 lo cual podría explicar la alteración en la secreción de la insulina por daño en la célula beta, en cuanto a péptido C que nos habla de la reserva pancreática se obtuvo un promedio de 2.5ngml, sin embargo incluso se mostraron cifras hasta de 0.1 que indican nula reserva pancreática. La HgA1c promedio fue de 9.7%. Los niveles de Leptina y adiponectina así mismo se

encontraron elevados. Las transaminasas hepáticas a su vez mostraron niveles TGO 26.5 U/L(12-80), TGP 53.5 U/L (30-147), GGT 40 U/L (20-265) tanto dentro de lo normal como alterados.

En cuanto a género y antecedentes familiares para Diabetes Mellitus tipo 2, se muestran los resultados en la Tabla 3, no hubo variación siendo 50% en cada uno de los géneros. Así mismo se observó que 70% de los pacientes tenían un familiar de segunda línea con Diabetes Mellitus tipo 2, la madre presentaba la enfermedad en un 33.3%, porcentaje menor al observado en los padres del 26.7%, y hermanos del 6.7%.

La mayoría de los pacientes el 53.3% (N=16) debutaron con la enfermedad de manera clínica, siendo el 16.7% (N=5) mediante laboratoriales y el 30% con Cetoacidosis Diabética (N=9), como lo cita la literatura. Tabla 4

Los síntomas y signos al momento del diagnóstico se muestran en Tabla 5, correspondiendo a la acantosis nigricans el 93% (N=28), seguido de poliuria, polidipsia en un 86.7% (N=26), pérdida de peso 80% de los casos, fatiga y por último polifagia.

Al momento de llegar a nuestra institución Hospital Infantil de México, tal como lo muestra la Tabla 6, el 60% de los pacientes ya tenía tratamiento establecido con metformina, 20% contaba con insulina y solo el 10% no mostraba tratamiento alguno, el 10% restante presentaba terapia combinada con metformina e insulina.

La Obesidad Mórbida con IMC arriba de percentil 99, fue la característica nutricional más común en ellos presentándose en el 46.7% de los casos, a pesar del descenso de peso reportado al diagnóstico. Seguida de Sobrepeso en un 33.3% y 20% de los pacientes mostraron un IMC entre percentil 95-98. Tabla 7

Con respecto al estadio de Tanner Tabla 8, se observó en las niñas presencia de Diabetes Mellitus de manera más temprana en etapas I y II,

mientras que en los niños se presentó más tardíamente en etapas 5 y 4 respectivamente.

El síndrome metabólico es frecuente en los pacientes con Diabetes Mellitus tipo 2. Tabla 9. Afectando más a mujeres que a hombres. Sin embargo con 3-4 criterios en el sexo masculino con respecto al femenino. Tabla 10. De los componentes del síndrome metabólico el más frecuente fue la hiperglucemia 100%, los siguientes fueron en orden de importancia Obesidad central 66.7%, hipertrigliceridemia 66.7%, HDL baja 66.3%, Hipertensión Arterial Sistémica 10%.Tabla 11

DISCUSIÓN

La Diabetes Mellitus tipo 2 es una enfermedad cada vez más común en la infancia, siendo una emergencia epidemiológica, involucra múltiples factores genéticos, ambientales, con un comportamiento similar al adulto en aspectos metabólicos, e inflamatorios, con presencia de adiposidad central, historia familiar, dislipidemia, estilos de vida sedentarios, lográndose demostrar estos aspectos en niños al igual que otros estudios realizados en adultos.

Este estudio, logra demostrar el rol tan importante que juega la Obesidad Infantil como factor de riesgo para desarrollar alteración no solo en el perfil de lípidos, si no también, insulinoresistencia, afección del estado inflamatorio y posteriormente Diabetes Mellitus tipo 2.

El ya descrito síndrome metabólico, se comprueba se encuentra en la mayoría de los pacientes, afectando mas a mujeres que a hombres, sin embargo con más parámetros en hombres al momento del diagnóstico.

Llama la atención así mismo, el nivel de péptido C que se encontró desde normal hasta muy bajo, asociado con niveles de insulinopenia que nos traducen depleción del funcionamiento de la célula beta y con esto insulino dependencia mas pronta, factor también descrito ante la presencia de anticuerpos AntiGAD 65 y

anti-ICA, sin embargo no determinados en este estudio. Al mismo tiempo observando en otros pacientes niveles muy elevados de insulina asociados a insulinoresistencia.

Los pacientes con Diabetes Mellitus tipo 2 muestran transaminasemia importante, sin embargo no es el objetivo de este estudio, posteriormente se determinara otras complicaciones asociada a estas como búsqueda de esteatosis hepática, así como su frecuencia en esta población.

El comportamiento clínico al momento del diagnóstico, se presento como lo ya descrito en la literatura.

LIMITACIONES DEL ESTUDIO

- Se necesita una muestra más grande para poder caracterizar clínica y bioquímicamente a los pacientes con DM2 al debut, en nuestro estudio el tamaño de la muestra fue pequeña.
- No se cuentan todavía con los resultados de los anticuerpos realizados a los pacientes, que nos pudiera proporcionar información sobre la frecuencia de anticuerpos positivos y en caso de estar positivos pudieran tener un perfil metabólico más adverso estos pacientes.

CONCLUSIONES

El incremento de la Obesidad Infantil en las últimas décadas, asociadas a síndrome metabólico, Diabetes Mellitus tipo 2 y sus complicaciones cardiovasculares claramente definidas, nos obligan a realizar intervenciones desde etapas tempranas de la vida, identificando factores de riesgo, para realizar estudios de manera dirigida y medidas preventivas en estilo de vida y enfermedad.

La alteración en el perfil de lípidos y estado inflamatorio descrito en adultos que presentan Diabetes Mellitus tipo 2 es una constante que se demuestra en niños.

Es importante mantener un perfil de lípidos adecuado, ya que la aterosclerosis temprana favorece a mayores comorbilidades en etapas adultas dado a las enfermedades cardiovasculares relacionadas.

El componente genético conlleva un factor de riesgo bien establecido, sin embargo dado a la etiología multifactorial se pueden realizar medidas oportunas para evitar la aceleración en la presentación de la enfermedad.

CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES

MARZO 2012- ENERO 2013	FEBRERO 2013	MARZO 2013	ABRIL 2013	MAYO 2013
Captación de pacientes	Captación de pacientes	Captación de pacientes	Captación de pacientes	Correcciones
Revisión Bibliográfica	Revisión Bibliográfica	Análisis estadístico	Análisis de Resultados	Entrega de tesis

BIBLIOGRAFÍA

1. American Diabetes Association. Standards of Medical Care in Diabetes 2013. DIABETES CARE, VOLUME 36, SUPPLEMENT 1, JANUARY 2013
2. Rosenbloom A, Silverstein J, et al. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2009 Compendium. Type 2 diabetes in children and adolescents. *Pediatric Diabetes* 2009, 10(suppl.12):17-32
3. IDF Diabetes Atlas 5th Edition 2012 Update
4. Kong A, Vanderbloemen L, et al. Acanthosis nigricans predicts the clustering of metabolic syndrome components in Hispanic elementary school-aged children. *J Pediatr Endocr Met* 2012;25(11-12):1095-1102
5. Barnes N, White P, et al. Time to failure of oral therapy in children with type 2 diabetes: a single center retrospective chart review. *Pediatric Diabetes* 2012 (13):578-582
6. Ghergherechi R, Tabrizi A. Prevalence of impaired glucose tolerance and insulin resistance among obese children and adolescents. *Therapeutics and Clinical Risk Management* 2010;6 345–349
7. Loredana M, Mohn A et al. Obesity and insulin Resistance in Children. *JPGN* volume 51, supplement 3, December 2010. 149-150
8. Schwartz M, Chadha A. Type 2 Diabetes Mellitus in Childhood: Obesity and Insulin Resistance, *J Am Osteopath Assoc*.2008, 108:518-524
9. Vukovic R, Mitrovic K, et al. Type 2 diabetes mellitus and impaired glucose regulation in overweight and obese children and adolescents living in Serbia. *International Journal of Obesity* 2012 (36):1479-1481
10. Berends L, Phil M et al. Early determinants of type 2 diabetes. *Best Practice and Research Clinical Endocrinology and Metabolism* 26 (2012) 569-580.
11. Misra A, et al. Obesity, the Metabolic Syndrome, and Type 2 Diabetes in Developing Countries: Role of Dietary fats and oils. *Journal of the American College of Nutrition* 2010, Vol. 29, (3): 289-301
12. Halpern et al. Metabolic Syndrome, dislipidemia, hypertension and type 2 diabetes in youth: from diagnosis to treatment. *Diabetology & Metabolic Syndrome* 2010, 2:55: 2-20
13. Glass Ch, Olefsky J. Inflammation and Lipid Signaling in the Etiology of Insulin Resistance. *Cell Metabolism* 15, May 2, 2012.
14. Varman S, Shulman G. Mechanism for Insulin Resistance: Common Threads and Missing Links. *Cell* 148, March 2, 2012:852-871
15. Bloomgarden Z. Diabetes and Obesity. *Diabetes Care* 2007, volume 30(12):3145-3151
16. Luca C, Olefsky J. Inflammation and Insulin resistance. *FEBS Letters* 582 2008:97-105
17. Koves T, Ussher J, et al. Mitochondrial Overload and Incomplete Fatty Acid Oxidation Contribute to Skeletal Muscle Insulin Resistance. *Cell Metabolism* January 2008. 7: 45-56.
18. Mark D, DeBoer M. Obesity, systemic inflammation, and increased risk for cardiovascular disease and diabetes among adolescents: A need for screening tools to target interventions. *Nutrition* 29(2013) 379-386

19. Codoñer P, Navarro A, et al. A matter of fat: insulin resistance and oxidative stress. *Pediatric Diabetes* 2012,13:392-399.
20. Salguin B, Ong K, et al. Higher Fasting Plasma Free Fatty Acid Levels Are Associated with Lower Insulin Secretion in Children and Adults and a Higher Incidence of Type 2 Diabetes. *J Clin Endocrinol Metab*, September 2012, 97(9):3302-3309
21. Mauras N, Del Giorno CH, et al. Metformin use in children with obesity and normal glucosetolerance – effects on cardiovascular markers and intrahepatic fat. *J Pediatr Endocr Met* 2012;25(1-2):33–40
22. Hamilton M, Odette M, et al. Adiponectin and cardiovascular risk profile in patients with type 2 diabetes mellitus: parameters associated with adiponectin complex distribution. *Diabetes and Vascular Disease Research* 2011 8(3) 190–194
23. Zou Ch, Shao J. Role of adipocytokines in obesity-associated insulin resistance. *Journal of Nutritional Biochemistry* xx (2007):1-10
24. Kadoglou N, et al. Research: Pathophysiology. The differential anti-inflammatory effects of exercise modalities and their association with early carotid atherosclerosis progression in patients with type 2 diabetes. *Diabetic Medicine* 2012.41-50
25. Davis C, Pollock N, et al. Exercise Dose and Diabetes Risk in Overweight and Obese Children. *JAMA* 2012,308(11):1103-1112
26. Evia M, Rodea E, et al. The effects of metformin on inflammatory mediators in obese adolescents with insulin resistance: controlled randomized clinical trial. *J Pediatr Endocr Met* 2012;25(1-2):41–49
27. Morrison K, Xu L, et al. Screening for Dysglycemia in Overweight Youth Presenting for Weight Management. *DIABETES CARE*, VOLUME 35, APRIL 2012, 711-716.
28. Gungor N, et al. Early Signs of Cardiovascular Disease in Youth With Obesity and Type 2 Diabetes. *Diabetes Care* 2005, 28(5):1219-1221

LISTA DE TABLAS Y GRÁFICOS

Tabla 1. Variables Antropométricas.

Variable	Media	DS
Edad (años)	12.8	±2.62
Peso kg	61.1	±2.26
Talla cm	153.42	±14.70
IMC kg/m ²	25.17	±5.73
Cintura cm	85.25	±15.05
TAS media mm/Hg	102.5	±10.42
TAD media mm/Hg	64.06	±7.95

Tabla 2. Variables Bioquímicas al Debut

Variable	N=30	
Glucosa al diagnóstico mg/dl	300	(171-1000) ^b
Colesterol Total mg/dl	172.83	±35.65 ^a
Colesterol HDL mg/dl	35.5	(20-69) ^b
Colesterol LDL mg/dl	101.5	(58-156) ^b
Triglicéridos mg/dl	129.0	(56-496) ^b
TGO U/L	26.5	(12-80) ^b
TGP U/L	53.5	(30-147) ^b
GGT U/L	40.0	(20-265) ^b
Ac. Úrico mg/dl	4.3	(2.8-8.8)
HbA1c %	9.71	±3.66 ^a
Glucosa	127	(82-341) ^b
Insulina mUI/ml	10.9	(2.9-143) ^b
HOMA-IR	3.4	(.97-33.89) ^b
Péptido C ng/ml	2.5	(.1-14.1) ^b
Leptina ng/ml	34.54	(.35-57) ^b
Adiponectina	10.12	(2.8-17.1)

a medias y desviación estándar

r

b Medianas y rangos (Min-Max)

Tabla 3. Género y Antecedentes familiares

Variable	N= 30	%
Sexo F	15/30	50
Ant DM segunda línea	21/30	70
Ant DM Madre	10/30	33.3
Ant DM Padre	8/30	26.7
Ant DM Hermano	2/30	6.7

Tabla 4 Debut Diabetes Mellitus

variable	N=30	%
clínico	16/30	53.3
Laboratorial	5/30	16.7
Cetoacidosis Diabética	9/30	30

Tabla 5 Síntomas al Diagnostico

Variable	N=30	%
poliuria	26/30	86.7
polifagia	10/30	33.3
polidipsia	26/30	86.7
Perdida peso	24/30	80
fatiga	23/30	76.7
Acantosis	28/30	93

Tabla 6 Tratamiento Médico con que llegaron a HIM

Variable	N=30	%
Sin tratamiento	3/30	10
Insulina	6/30	20
Metformina	18/30	60
Insulina + Metformina	3/30	10

Tabla 7 Estado Nutricional

Variable	N=30	%
Sobrepeso	10/30	33.3
Obesidad (95-98)	6/30	20
Obesidad (+99)	14/30	46.7

Tabla 8 Tanner

Tanner	Masculino	%	Femenino	%
1	0	0	5/15	33.3
2	5/15	33.3	5/15	33.3
3	1/15	6.66	2/15	13.33
4	3/15	20	2/15	13.33
5	6/15	40	1/15	6.66

Tabla 9 Síndrome Metabólico

Variable	N=30	%
Síndrome Metabólico	20/30	66.66
Sin síndrome metabólico	10/30	33.33

Tabla 10 Numero de parámetros para síndrome metabólico

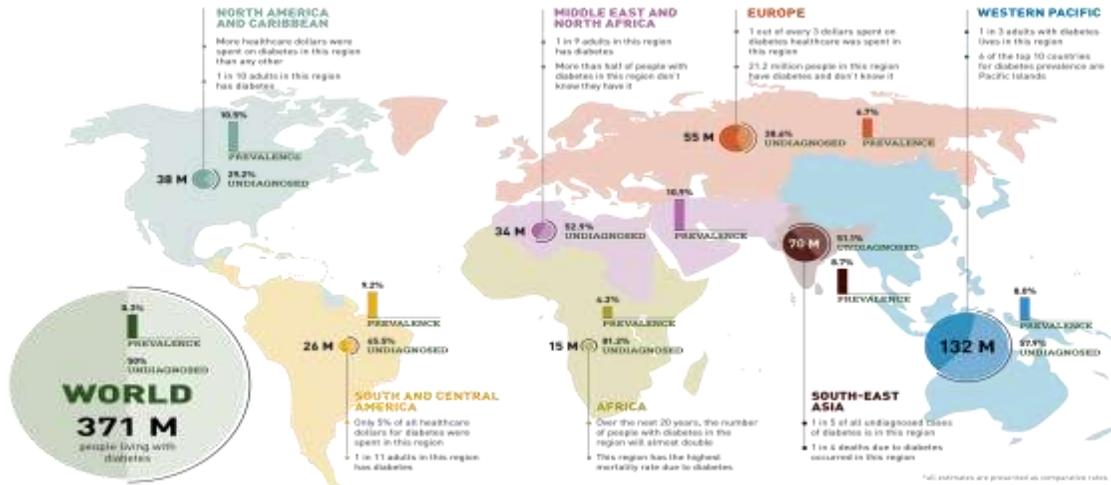
Parámetros	Masculino N=20	%	Femenino N=20	%
3	2	10	7	35
4	6	30	5	25
5	0	0	0	0
total	8	40	12	60

Tabla 11 Síndrome Metabólico

Variable	N=30	%
Frecuencia	20/30	66.7
Hiperglucemia	30/30	100
Obesidad central	20/30	66.7
Hipertrigliceridemia	20/30	66.7
HDL bajo	19/30	66.3
HTA	3/30	10

ANEXOS

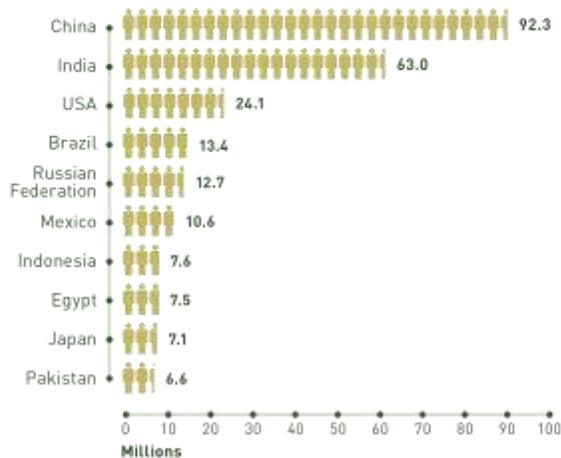
Anexo 1



Anexo 2

More than **371 million** people have diabetes.

TOP 10 COUNTRIES/TERRITORIES FOR PEOPLE WITH DIABETES (20-79 YEARS)



Anexo 3

The number of people with diabetes is **increasing** in every country.

TOP 10 COUNTRIES/TERRITORIES FOR PREVALENCE* (%) OF DIABETES (20-79 YEARS)

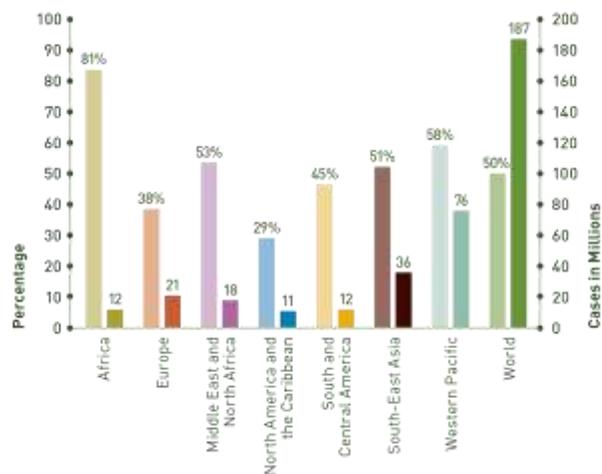
COUNTRY / TERRITORY	PREVALENCE (%)
1 Federated States of Micronesia	37.2
2 Nauru	30.1
3 Marshall Islands	27.1
4 Kiribati	25.5
5 Tuvalu	24.8
6 Kuwait	23.9
7 Saudi Arabia	23.4
8 Qatar	23.3
9 Bahrain	22.4
10 Vanuatu	22.0

*comparative prevalence

Anexo 4

Half of people with diabetes **don't know** they have it.

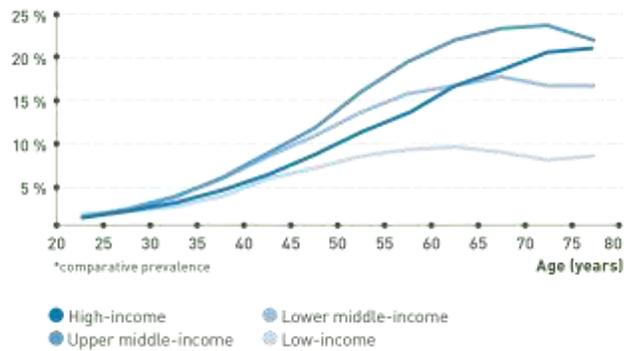
UNDIAGNOSED PERCENTAGE AND UNDIAGNOSED CASES OF DIABETES (20-79 YEARS) BY REGION



Anexo 5

4 out of 5 people with diabetes live in **low- and middle-income** countries.

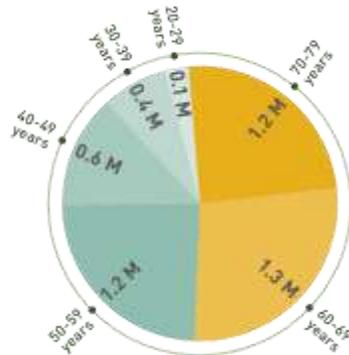
PREVALENCE* (%) ESTIMATES OF DIABETES (20-79 YEARS)
BY INCOME GROUP AND AGE



Anexo 6

Half of people who die from diabetes are **under the age of 60**.

DEATHS ATTRIBUTABLE TO DIABETES BY AGE (20-79 YEARS)



4.8 million people died and 471 billion USD were spent due to diabetes in 2012.

HEALTHCARE EXPENDITURES AND DEATHS PER 1,000 DUE TO DIABETES BY INCOME GROUP

