



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

“CARACTERIZACIÓN CLÍNICA Y BIOQUÍMICA DE UNA
COHORTE DE PACIENTES PEDIÁTRICOS CON
DIABETES MELLITUS TIPO 2 QUE ACUDEN A LA
CLÍNICA DE ATENCIÓN AL NIÑO DIABÉTICO DEL
HOSPITAL INFANTIL DE MEXICO FEDERICO GÓMEZ”

T E S I S

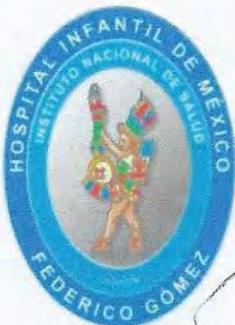
PARA OBTENER EL TÍTULO DE
ESPECIALISTA EN:

PEDIATRÍA

P R E S E N T A

DRA. GRECIA MOLINA CASTRO

**DIRECTOR DE TESIS:
DRA. LETICIA MARGARITA GARCÍA MORALES**



CIUDAD DE MÉXICO, FEBRERO 2019



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).

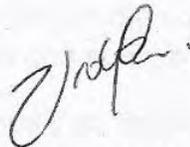
El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición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

HOJA DE FIRMAS

**DRA. REBECA GÓMEZ CHICO VELASCO
DIRECTORA DE ENSEÑANZA Y DESARROLLO ACADÉMICO**



**DIRECTOR DE TESIS
DRA. LETICIA GARCÍA MORALES
JEFE DE DEPARTAMENTO DE ENDOCRINOLOGÍA
HOSPITAL INFANTIL DE MÉXICO FEDERICO GÓMEZ**



**ASESOR METODOLÓGICO
M EN C. VIOLETA TORRES RODRIGUEZ
UNIDAD DE INVESTIGACION EN MEDICINA BASADA EN
EVIDENCIAS
HOSPITAL INFANTIL DE MÉXICO FEDERICO GÓMEZ**

DEDICATORIAS

A mis padres por la oportunidad de existir, por su ejemplo de superación incansable, por su comprensión y confianza, por su amor y amistad incondicional.
Por lo que ha sido y será... Gracias

A mi hermano por su ayuda en todo momento.

A la memoria de Tina mi abuelita querida, que siempre me apoyo y creyó en mí.

A mi compañero de viaje por siempre alentarme en los momentos más difíciles,
por su apoyo y comprensión.

A mis asesoras de tesis Dra. Leticia García Morales y Dra. Violeta Torres Rodríguez por su apoyo, quienes con su experiencia y guía hicieron posible la realización de esta tesis.

A cada uno de los pacientes que me enseñan día con día, no solo de medicina si no de la vida, que me regalan una sonrisa a cambio de nada.

A mis maestros, amigos y compañeros, gracia



INDICE

INDICE	i
RESUMEN	ii
I. INTRODUCCIÓN.....	1
II. MARCO TEORICO.....	3
III. ANTECEDENTES.....	6
IV. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	11
V. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN.....	12
VI. JUSTIFICACION.....	13
VII. OBJETIVOS.....	14
VIII. METODOLOGIA.....	15
TIPO DE ESTUDIO.....	15
POBLACION	15
TAMAÑO DE MUESTRA.....	15
CRITERIOS DE SELECCIÓN.....	15
IX. CONSIDERACIONES ETICAS.....	17
X. ANALISIS ESTADISTICO.....	17
XI. DEFINICION DE VARIABLES.....	18
XII. RESULTADOS	25
XIII. DISCUSIÓN	32
XIV. LIMITACIONES DEL ESTUDIO	36
XV. CONCLUSIONES	37
XVI. CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES	38
XVII. REFERENCIAS	39
XVIII. ANEXOS.....	44



RESUMEN

Antecedentes: Datos recientes muestran un incremento en la incidencia y prevalencia de diabetes mellitus tipo 2 (DM2) en la edad pediátrica y, además, en esta población es difícil diferenciar entre la diabetes tipo 1 y tipo 2 por múltiples factores, entre ellos el incremento en la prevalencia de obesidad infantil. El comienzo de la diabetes a edades tempranas se asocia con mayores complicaciones a largo plazo.

Objetivo: Describir las características demográficas, heredofamiliares, perinatales, postnatales, clínicas y bioquímicas al debut de diabetes mellitus de pacientes que fueron clasificados como tipo 2, que reciben tratamiento en el servicio de endocrinología del Hospital Infantil de México Federico Gómez.

Material y métodos: Se realizó un estudio transversal, descriptivo, observacional, retrospectivo con 106 niños y adolescentes de ambos sexos con diagnóstico de DM2 entre el periodo de enero 2009 y diciembre 2017. Se revisaron los expedientes clínicos y se recolectaron datos de diferentes variables en una base de datos en el programa Excel 2016 y se analizaron con el programa IBM SPSS versión 21 para Windows.

Resultados: El rango de edad al diagnóstico fue entre 7 y 16 años de edad (media 11.7 años, mediana 12, DE 2.09). La media del valor de la HbA1c al diagnóstico fue de 8.4% DE 2.5, con un rango entre 5 y 17; la media de péptido C fue de 2.33 ng/ml DE 1.45, con un rango entre 0.16 a 7. El 30% presentó cetoacidosis al debut, el 89% presentó síntomas, 70% se encontraban en sobrepeso u obesidad. El 48% presentó dislipidemia de algún tipo. Se encontró que 79% de los pacientes cuenta con el antecedente familiar en primer o segundo grado de DM.

Conclusiones: Es de suma importancia conocer e identificar esta patología debido a que es una condición clínica emergente en la población en edad pediátrica, de difícil clasificación. Es necesario conocer las características clínicas, heredofamiliares, bioquímicas para así lograr un diagnóstico oportuno e inicio de tratamiento específico que disminuya a largo plazo las complicaciones de esta patología.

Palabras clave: diabetes mellitus tipo 2, pediatría, edad pediátrica, características.



I. INTRODUCCIÓN

Este trabajo de investigación aborda las características de los pacientes con diagnóstico de diabetes mellitus tipo 2 en la población pediátrica que acude a la consulta externa de endocrinología del Hospital Infantil de México Federico Gómez. La Clínica de Atención al niño Diabético (CANDI) se encuentra ubicada en el primer piso del Edificio Mundet frente a la entrada principal. En ella se brinda atención multidisciplinaria por los servicios de endocrinología, psiquiatría, nutrición, oftalmología, rehabilitación y nefrología a los pacientes con el diagnóstico de diabetes mellitus, los tipos más frecuentes son: 1, 2 y la secundaria. El servicio de endocrinología otorgó 7,266 consultas en el periodo del 2012. La DM2 se encuentra entre las primeras 10 causas de consulta en el servicio de endocrinología con una tasa de 44.5 por cada 1000 consultas¹.

Hasta hace unos cuantos años, la mayoría de los niños se diagnosticaban con diabetes tipo 1 ocasionada por deficiencia total en la secreción de insulina, en tanto que la DM2 predominaba en adultos y ancianos. En los últimos 20 años se ha observado un alarmante incremento en la prevalencia de DM2 en los centros pediátricos de diabetes de todo el mundo.²⁻⁴ La diabetes en niños se ha identificado como un problema global que se ha complicado por varios factores ambientales y genéticos ⁵. Las estimaciones recientes sugieren que al menos la mitad de la población pediátrica con diabetes pertenece al tipo 2 ⁶.

La diabetes mellitus tipo 2, fue considerada históricamente como una condición médica solo de adultos, actualmente ha surgido un aumento de la prevalencia en niños y jóvenes. Se estima una incidencia de DM2 de 22 casos por cada 100,000 jóvenes, aproximadamente 3,600 jóvenes diagnosticados con esta condición cada año ⁷.

Desde el punto de vista de la salud pública la DM es la séptima causa de muerte en los Estados Unidos. El costo del tratamiento de la DM en adultos y niños



es de aproximadamente \$ 174 mil millones por año y los gastos para las personas con DM son 2,3 veces más altos que para los que no tienen DM ⁸.

En México según el sistema de información de vigilancia epidemiológica, los casos registrados para el conjunto de la población entre 1990 y 2007 se han más que triplicado, siendo esta evolución particularmente notoria entre los mayores de 25 años. El análisis al interior de los grupos etarios de niños y adolescentes muestra ciertas dificultades en su interpretación. Respecto al grupo de 5 a 14 años, se observa un aumento lento pero progresivo, hasta el grado que en el año 2005 la cifra casi duplica a la registrada en 1990; en el grupo de 15 a 19 años, su evolución es espectacular, ya que considerando únicamente desde el año 2000, el número de casos se multiplica casi por cinco en 2006, al pasar de 411 a 1 905 ⁹.

La diabetes mellitus representa hoy en día la primera causa de muerte a nivel nacional, causando cerca de 98 mil defunciones durante 2015 (última cifra oficial emitida por el Instituto Nacional de Estadística y Geografía, INEGI). Constituye el padecimiento cuya tendencia muestra el mayor ritmo de crecimiento afectando, como todas las enfermedades crónico-degenerativas, a la población adulta de manera particular. No obstante, la edad a la que aparece dicho padecimiento presenta un calendario cada vez más precoz originado por las condiciones de vida marcadas por el creciente sedentarismo y la prevalencia, en aumento, del sobrepeso y la obesidad en proporciones alarmantes entre la población mexicana.

En este sentido, el segmento de población de niños y adolescentes no es ajeno al daño causado por la diabetes mellitus, aun cuando las cifras reportadas por la estadística de mortalidad no reflejen el comportamiento general, con cifras al alza. Como puede observarse, entre los menores de 15 años el número de defunciones ha permanecido relativamente estable durante los últimos diez años, con un promedio anual de 50 muertes. En efecto, a pesar del número relativamente bajo de muertes (no menos graves por ello) en cada uno de los grupos quinquenales se observan cifras hasta cierto punto estables, con una tendencia ligeramente descendente.¹⁵



II. MARCO TEÓRICO

La diabetes mellitus es un grupo heterogéneo de alteraciones endocrinas caracterizadas por hiperglucemia crónica asociada a una deficiencia en la secreción de la insulina o a una acción inadecuada de la insulina, o ambas¹⁰ que es acompañada por una variedad de alteraciones bioquímicas y manifestaciones clínicas cuya naturaleza y gravedad dependen de la patogenia subyacente, del grado de deficiencia de insulina, de la participación de los factores ambientales y del daño progresivo de diversos órganos y tejidos.

Esta enfermedad está determinada genéticamente y el sujeto que la padece tiene alteraciones en el metabolismo de carbohidratos, lípidos y proteínas que coexisten con una relativa o absoluta deficiencia en la secreción de insulina y con grados variables de resistencia a esta. Cuando la enfermedad alcanza pleno desarrollo, se caracteriza por hiperglucemia en ayuno y en la mayoría de los pacientes con larga evolución de la enfermedad desarrollaran complicaciones *microangiopáticas*, en especial renales y oculares, así como *macroangiopáticas* con afección de las arterias coronarias, enfermedad vascular periférica y neuropatía. La diabetes es generalmente diagnosticada sobre bases clínicas tomando en consideración los síntomas y las complicaciones agudas y/o crónicas, secundarias a los niveles elevados de glucosa sérica¹¹.

La causa de la DM2 es multifactorial sin embargo la alta tasa de concordancia entre gemelos monocigotos y la frecuente asociación con la historia familiar de DM sugiere un componente genético^{12,13}. Entre el 74% y el 100% de los pacientes con DM2 cuentan con un familiar en primer o segundo grado quien padece DM¹⁴.

Estudios recientes han identificado múltiples locus genéticos que están asociados con un mayor riesgo de DM tipo 2. Por ejemplo, polimorfismos en el gen TCF7L2 resultan en una secreción de insulina deficiente y el procesamiento defectuoso de insulina, que confieren un 1.4 veces mayor riesgo de DM tipo 2¹².



El metabolismo de la glucosa está estrechamente regulado por varios procesos, incluyendo la detección de la concentración de glucosa, la síntesis de insulina y secreción por las células beta pancreáticas; supresión de la producción de glucosa hepática; y la acción de la insulina sobre la estimulación de la absorción por el hígado, los intestinos y el músculo esquelético. La hiperglucemia puede ser resultado de trastornos en cualquiera de estos procesos¹³.

La DM tipo 1 (DM1) resulta de la destrucción inmunomediada de las células beta, lo que conduce a la *insulinopenia*. La DM2 es el resultado de la resistencia a la insulina mediada por la obesidad y la deficiencia en la secreción de insulina no mediada por mecanismo inmune. La patogénesis de la DM2 es compleja e implica interacciones entre factores genéticos y ambientales. Otros factores asociados con la obesidad, tales como concentraciones elevadas de ácidos grasos libres en plasma y marcadores inflamatorios aumentados, inhiben la producción de insulina de células Beta y la captación de glucosa mediada por insulina¹⁶.

Debido a que hasta el 24% de los niños y adolescentes con DM tipo 1 tienen sobrepeso al momento del diagnóstico¹⁴, la diferenciación entre la DM2 y la DM1 se ha vuelto más difícil²³; la complicación adicional de la delimitación es la presencia o ausencia de autoinmunidad. Dabelea D et al. midieron la presencia de anticuerpos *antiglutamato descarboxilasa* (GAD) entre los pacientes diabéticos, encontrando anticuerpos GAD positivos en el 21% de los pacientes con DM2 de más de 10 años²⁴.

Los síntomas de presentación de la DM 1 y 2 pueden ser similares e incluyen poliuria, polidipsia y polifagia. La pérdida de peso puede estar presente en ambos tipos de DM. Los signos clínicos para sugerir DM 2 incluyen el hábito corporal con sobrepeso¹⁴.

La presencia de cetoacidosis, que se encuentra normalmente en pacientes con DM tipo 1, no descarta la DM tipo 2. Algunos informes indican que hasta el 25% de los niños y adolescentes con DM tipo 2 presentan cetoacidosis diabética²⁵.



La DM tipo 2 tiene generalmente un inicio más insidioso que la DM tipo 1, y muchos pacientes pueden ser asintomáticos en la presentación. Sin embargo, debido a la hiperglucemia de larga evolución, los pacientes pueden ya tener evidencia de complicaciones microvasculares y macrovasculares en el momento del diagnóstico¹³. En general, la distinción clínica entre la DM tipo 1 y la DM tipo 2 se oscurece cada vez más, especialmente con la creciente pandemia de obesidad.

Los criterios para el diagnóstico de diabetes se basan en mediciones de glucosa sérica en presencia o ausencia de síntomas¹⁷

- Glucosa plasmática en ayuno > 126 mg/ dL (7.7 mmol/ l).
- Toma aleatoria de glucosa \geq 200 mg/ dL (11,1 mmol/ l)
- Prueba de tolerancia a la glucosa, con 2hrs posteriores \geq 200 mg/ dL (11,1 mmol/ l) realizada con 1,75 gr de glucosa/kg, máximo 75g glucosa diluido en agua.
- Hb A1c \geq 6,5% (48 mmol/ l)

En 2015, la *American Diabetes Association* recomendó el tamizaje para la DM2 en niños con sobrepeso (IMC > 85 percentil para edad y sexo, peso para la talla > 85 percentil, o peso > 120% de la altura ideal) con 2 factores de riesgo adicionales para DM2¹⁷:

- Antecedentes familiares de diabetes tipo 2 en familiares de primer o segundo grado
- Raza / etnia (nativos americanos, afroamericanos, latinos, asiáticos americanos, isleños del Pacífico)
- Signos de resistencia a la insulina o afecciones asociadas a la resistencia a la insulina: *acantosis nigricans*, hipertensión, Dislipidemia, síndrome de ovario poliquístico o peso bajo al nacimiento para edad gestacional.
- Antecedentes maternos de diabetes o diabetes mellitus gestacional durante la gestación del niño



III. ANTECEDENTES

La información disponible en la actualidad sobre los aspectos epidemiológicos es limitada, debido en gran parte a que recientemente se reconoció la "urgencia" en esta población infantil. Se ha calculado que la prevalencia de la diabetes tipo 2 en niños y adolescentes en varias poblaciones se ubica en 0.2 a 5%, habiéndose incrementado 10 veces a lo largo de las últimas décadas. La población estudiada más extensamente es la de los indios Pima, la población con la prevalencia más alta.¹⁷ Un análisis realizado entre 1992 y 1996 consignó una prevalencia de 2.23% de diabetes mellitus tipo 2 en niños entre los 10 y los 14 años, y de 5.09% en el grupo de 15 a 19 años. Otro estudio (NHANES III) analizó a una población americana entre los 12 y los 19 años, y reportó una prevalencia estimada de 4.1 casos por cada 1,000 adolescentes. Entre 1988 y 1996, el Servicio de Salud Indio (Indian Health Service) documentó un incremento de 54% en la prevalencia de diabetes en niños entre 15 y 19 años¹⁴.

Wild S et al, estimaron que la prevalencia de la diabetes para todos los grupos de edad fue de 2,8% en 2000 y pasara a ser de 4,4% en 2030³⁸. Se prevé que el número total de personas con diabetes aumentará pasando de 171 millones en 2000 a 366 millones en 2030. El incremento de la prevalencia de sobrepeso en niños, estimado actualmente en 25%, tiene una función decisiva en el reciente aumento de diabetes mellitus tipo 2 en la población pediátrica. Además de la obesidad, otros factores de riesgo importantes incluyen: origen étnico, edad (edad promedio al momento del diagnóstico entre 12 y 16 años, y la edad más temprana de diagnóstico), sexo (más frecuente en mujeres), modo de vida sedentario, antecedentes familiares y perinatales²⁶.



La diabetes mellitus tipo 2 en niños es más frecuente en indios americanos, negros e hispanos que en la población general. En un estudio realizado en el área metropolitana en el Medio Oeste de Estados Unidos, 69% de los niños con diabetes mellitus tipo 2 fueron negros. En un estudio efectuado en niños mexicano-americanos con diabetes mellitus tipo 2, 80% tuvo al menos un pariente directo con diabetes. Otros factores de riesgo para diabetes son los de naturaleza perinatal: tanto el bajo peso como el aumento de peso, quizá debido a desnutrición o a nutrición excesiva *in utero*, lo cual podría ocasionar cambios hormonales o metabólicos y provocar obesidad, resistencia a la insulina y disfunción de las células beta. La diabetes gestacional se asocia con incremento en el peso al nacer y riesgo más alto de diabetes mellitus tipo 2 en los niños. Alrededor de 40% de los casos de diabetes mellitus tipo 2 en niños indios Pima se atribuyen al ámbito intrauterino²⁶.

Los pacientes, por lo general, son obesos y algunos grupos raciales muestran una tendencia hacia un riesgo superior (afroamericanos, hispanos-latinos, asiáticos (Islas del Pacífico) y quienes tienen ascendencia india-americana (indios Pima)).¹⁸ Caprio y su grupo²⁷⁻²⁹ reportaron que la cantidad de grasa visceral en las niñas adolescentes se correlaciona de manera directa con la *insulinemia* basal y estimulada por glucosa, y negativa con la sensibilidad a la insulina. Otros investigadores observaron que la grasa visceral en niños prepúberes caucásicos y afroamericanos se asoció con hipertrigliceridemia e hiperinsulinemia, aunque no con sensibilidad a la insulina.^{30,31} Independientemente de la acumulación de grasa visceral, la resistencia a la insulina resultó más frecuente en niños afroamericanos que en niños caucásicos³⁰. La obesidad en niños favorece la aparición de diabetes mellitus tipo 2 en adolescentes y adultos, se sugieren cuatro líneas de evidencia:

1. La sensibilidad a la insulina en niños prepúberes y púberes se correlaciona inversamente con el IMC y el porcentaje de grasa corporal.^{32,33}
2. La obesidad severa se asocia con altos índices (21-25%) de intolerancia a la glucosa en niños prepúberes y en adolescentes, así como con un (inesperado) incremento (4%) de diabetes mellitus tipo 2 en adolescentes.³³



3. El aumento del IMC en niños se correlaciona con el desarrollo subsecuente de síndrome metabólico (obesidad, hipertensión, hiperinsulinemia y dislipidemia) y, en consecuencia, con diabetes mellitus 2 y enfermedad cardiovascular.^{34,35}
4. La obesidad y la hiperinsulinemia en niños afroamericanos³³, finlandeses e indios Pima constituye un elemento de pronóstico de diabetes tipo 2 en adolescentes y adultos. El sobrepeso que empieza durante la niñez o adolescencia incrementa el riesgo de intolerancia a la glucosa y DM2²⁷.

Una teoría llamada hipótesis del acelerador sugiere que la obesidad y el aumento de peso contribuyen significativamente al estrés de las células beta y confieren un inicio más temprano de todos los tipos de DM. La obesidad es cada vez más aceptada como un factor que contribuye al fracaso de las células Beta en los niños genéticamente susceptibles, y una creciente evidencia sugiere la influencia de la obesidad en la modulación inmunológica anormal¹².

Durante los últimos 30 años, los estadounidenses han aumentado su ingesta calórica en 300 kcal/d adicionales¹⁸. El consumo de jugos y bebidas azucaradas es una fuente importante de estas calorías adicionales en la dieta de niños y adolescentes¹⁹ y está fuertemente asociado con un mayor riesgo de obesidad y DM tipo 2²⁰. Además, cada vez menos niños y adolescentes realizan actividad física a los niveles recomendados. Los hallazgos de estudios epidemiológicos indican claramente que el consumo regular de bebidas azucaradas puede conducir al aumento de peso y aumentar sustancialmente el riesgo de desarrollar enfermedades crónicas incluyendo DM2⁴⁰.

Otras causas de trastornos metabólicos incluyen: retardo en el crecimiento intrauterino, lo cual predispone a intolerancia a la glucosa y otros aspectos del síndrome metabólico en adultos. El bajo peso al nacer se ha asociado con diabetes mellitus tipo 2²². Los niños que nacen con un peso superior al que deberían tener



para una cierta edad gestacional tienen riesgo de llegar a padecer obesidad, diabetes gestacional y diabetes mellitus tipo 2 en la edad adulta.

La asociación entre el bajo peso al nacer y el tipo 2 DM sugiere que la programación in útero puede aumentar el riesgo de DM tipo 2²¹. Una hipótesis del fenotipo ahorrativo sugiere que una nutrición fetal deficiente produce un metabolismo postnatal que se adapta a una nutrición pobre pero no abundante. Esta programación contribuye a la resistencia a la insulina y puede predisponer el desarrollo de la DM tipo 2 en el contexto del exceso de nutrición y obesidad²².

Existe una controversia significativa con respecto a la clasificación de la DM tipo 2 con anticuerpos positivos, con muchos autores sosteniendo que la DM tipo 2 con anticuerpos positivos debe considerarse como DM tipo 1 temprana y tratada como tal³⁶.

Las implicaciones clínicas del fenómeno de anticuerpos positivos en los jóvenes con fenotipo de DM2 también denominada diabetes tipo 1.5 (diabetes T1.5), diabetes doble, diabetes latente autoinmune en la juventud (LADY) y diabetes híbrida, no están claras. Los trabajos actuales y futuros deben determinar si la presencia de autoanticuerpos en niños / niñas con fenotipo de DM2 afecta el curso clínico; esto facilitará el desarrollo de estrategias óptimas de tratamiento¹².

En los últimos 2 años se ha identificado que los microRNA (miRNA) están involucrados en los procesos inflamatorios que contribuyen al desarrollo de la DM2. Los miRNA están involucrados en la diabetes temprana contribuyendo a la esteatohepatitis no alcohólica y a la inflamación del tejido visceral³⁷. La inflamación está emergiendo como un proceso fisiopatológico central en el desarrollo de DM2. La inflamación del tejido adiposo y la esteatohepatitis no alcohólica, junto con la insulinitis, son probablemente los primeros que conducen a un trastorno metabólico complejo. Estos eventos tempranos pueden ser diagnosticados o incluso influenciados a través de nuestro conocimiento cada vez mayor sobre la participación de la regulación post-transcriptional de genes por miRNA. Guowen Cai



y Shelley A. Cole, identificaron un locus del cromosoma 13q que contribuye a la variación en los niveles de glucosa sérica en niños con alto riesgo de obesidad³⁹.

Los pacientes con diabetes tipo 2 tienen niveles elevados de triglicéridos, bajo colesterol HDL y predominio de colesterol LDL que podrían estar relacionadas con la modulación de 3-hidroxi-3-metilglutaril-coenzima A-reductasa. La dislipidemia se basa en procesos inflamatorios y en la inundación del cuerpo con sustratos ricos en energía (glucosa y / o ácidos grasos libres), lo que da lugar a una sobreproducción hepática e intestinal que conduce a hipertrigliceridemia, que a su vez estimula la secreción de apolipoproteína B (ApoB) y colesterol LDL. Por lo tanto, los pacientes con DM 2 mal controlada tienen dislipidemia más grave.⁴¹

Al Amiri et al, identificaron en su estudio del 2015 que de la mitad de todos los participantes diagnosticados como prediabéticos y todos los participantes diagnosticados de diabetes tenían un familiar de primer grado con DM2. Además, el 20% de los participantes con prediabetes y aproximadamente el 50% de los diabéticos presentaron niveles elevados de triglicéridos en comparación con el 11% en el grupo con glucemia normal. La alteración en la glucemia fue 1.9 veces más común entre los estudiantes con antecedentes familiares de diabetes entre los familiares de primer grado y 2.28 veces más común entre los estudiantes con altos niveles de triglicéridos. Además, el hecho de que ambos padres no trabajaran estaba relacionado con una prevalencia 79% mayor de diabetes en comparación con tener uno o ambos padres con empleo. Aunque el desempleo se asocia a menudo a la inactividad económica, puede ser más bien una expresión de independencia económica y estilo de vida sedentario en una región con mayor afluencia vinculada a la epidemia de diabetes; los Emiratos Árabes Unidos tienen una de las prevalencias más altas de diabetes tipo 2 en el mundo y los matrimonios entre primos son comunes, lo que podría aumentar el riesgo de contraer diabetes tipo 2 ⁴².



IV. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La diabetes mellitus tipo 2 es una enfermedad cada vez más frecuente en la edad pediátrica. Uno de los principales factores de riesgo para su aparición en edades tempranas es la obesidad y México ocupa el primer lugar mundial en prevalencia de obesidad infantil. Hasta hace unos cuantos años, la mayoría de los niños diabéticos se clasificaban con diabetes tipo 1 tan sólo por la edad; sin embargo, con el incremento en la incidencia de obesidad desde etapas tempranas de la vida y la presencia de múltiples factores de riesgo genéticos en la población mexicana, la DM2 es cada vez más frecuente en la infancia, pero a menudo es difícil distinguir entre los dos tipos de diabetes.

En algunas series se ha reportado que hasta la mitad de los casos incidentes de diabetes en población pediátrica corresponden al tipo 2 y la OMS estima que hasta 90 % de estos casos son atribuibles a la obesidad. Sin embargo, el papel de la autoinmunidad en estos pacientes no está del todo comprendido, es por ello que resulta fundamental ampliar nuestro conocimiento con respecto a la presentación de esta forma de diabetes en etapas tempranas.



V. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

- ▶ ¿Qué características demográficas, heredofamiliares, perinatales, postnatales, clínicas y bioquímicas son más frecuentes al debut en los pacientes con DM2 que acuden al servicio de endocrinología del Hospital Infantil de México Federico Gómez?



VI. JUSTIFICACIÓN

La diabetes mellitus tipo 2 en nuestro país es una entidad cada vez más frecuente en la edad pediátrica; sin embargo, no se cuenta con un registro exacto de la incidencia y prevalencia en la edad pediátrica en nuestro país. La DM2 es una enfermedad emergente en la población pediátrica, en muchas ocasiones subdiagnosticada o mal clasificada ya que es difícil la diferenciación entre DM1 y DM2 por múltiples factores, entre ellos el incremento en la prevalencia de obesidad infantil. Por lo que es necesario conocer las características de los pacientes pediátricos con DM2 que faciliten el diagnóstico oportuno y por ende el inicio de tratamiento adecuado, en aras de prevenir las futuras complicaciones ya que resulta ser una de las enfermedades de mayor costo en salud pública.



VII. OBJETIVOS

OBJETIVO GENERAL

- Describir las características demográficas, heredofamiliares, perinatales, postnatales, clínicas y bioquímicas al debut de una cohorte de pacientes con diagnóstico de diabetes mellitus tipo 2.

OBJETIVOS ESPECIFICOS

- Identificar la frecuencia de hipertensión, dislipidemia e hígado graso en esta población.



VIII. MATERIAL Y MÉTODOS

TIPO DE ESTUDIO

- Por su finalidad: Descriptivo
- Por su secuencia temporal: Transversal
- Por el control de asignación del factor de estudio: Observacional
- Por el inicio en relación a la cronología de los hechos: Retrospectivo

UBICACIÓN TEMPOROESPACIAL Y POBLACIÓN DE ESTUDIO

Pacientes menores de 18 años de edad al momento del diagnóstico que se encuentran en control en clínica de diabetes del Hospital Infantil de México Federico Gómez, con diagnóstico de diabetes mellitus tipo 2, vistos en el periodo de enero de 2009 a diciembre del 2017.

CRITERIOS DE SELECCIÓN DE MUESTRA

Criterios de inclusión:

- Sexo indistinto.
- Menores de 18 años al momento del debut
- Con diagnóstico de DM2, por criterios de la *American Diabetes Association*
 - Glucosa plasmática en ayuno ≥ 126 mg/ dL (7.7 mmol/ l).
 - Toma aleatoria de glucosa ≥ 200 mg/ dL (11.1 mmol/ l)
 - Prueba de tolerancia a la glucosa ≥ 200 mg/ dL (11.1 mmol/ l) a las dos horas poscarga. Realizada con 1.75 g de glucosa/kg, máximo 75 g glucosa diluido en agua.
 - Hb A1c $\geq 6,5\%$ (48 mmol/ l).
- Y, por lo menos una de las siguientes características:
 - Obesidad
 - *Acantosis nigricans*.



- Historia familiar de DM2
 - Péptido C mayor a 0.4ng/ml
 - Anticuerpos pancreáticos negativos
 - Anticuerpos pancreáticos positivos en presencia de un cuadro clínica claro de resistencia a la insulina con péptido C mayor a 0.4ng/ml.
- Criterios de exclusión:
 - Reclasificación del diagnóstico

TAMAÑO DE MUESTRA

El muestreo fue no probabilístico, eligiendo aquellos pacientes de la consulta externa de endocrinología del Hospital Infantil de México Federico Gómez que contaran con el diagnóstico de DM2 en el periodo de enero de 2009 a diciembre del 2017. El tamaño de la muestra de fue de 106 pacientes con diagnostico confirmado de DM2.

RECOLECCIÓN DE DATOS

Se revisaron expedientes clínicos de los pacientes con diagnóstico de DM2 que acuden a clínica de diabetes del hospital infantil de México, buscando características heredofamiliares, prenatales (diabetes gestacional, incremento de peso materno,) y postnatales, (alimentación en el primer año de vida, seno materno exclusivo, sedentarismo y otros del estilo de vida), características clínicas (Somatometría al diagnóstico, estado nutricional, sintomatología al diagnóstico, presencia de cetoacidosis o infección al debut, patologías asociadas como hipertensión, esteatosis hepática, dislipidemia). A si mismo se recolecto información de estudios de laboratorio como HbA1, péptido C, anticuerpos y perfil de lípidos. Registrándose posteriormente una ficha clínica con los datos proporcionados de la primera valoración por el servicio de endocrinología y en caso de no encontrar la información deseada se revisó la historia clínica pediátrica. (ANEXO1).



IX. CONSIDERACIONES ETICAS

Este estudio se consideró como “investigación sin riesgo” según lo estipulado en el Reglamento de Ley General de la Salud en materia de investigación para la salud, de acuerdo con el título segundo, capítulo I, artículo 17, sección II, en donde se describe que en investigaciones retrospectivas y documentales, en las que no se realiza intervención o modificación alguna de las variables fisiológicas, psicológicas o sociales se considera una investigación sin riesgo, por lo que no se requirió de consentimiento informado.

X. ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Se realizó estadística descriptiva. La selección del tipo de medida estadística descriptiva a utilizar dependió de la escala en que se encontró la variable. Se realizó captura de la información en una base de datos en el programa Excel 2016 y se analizaron con el programa IBM SPSS versión 21 para Windows.



XI. DEFINICIÓN DE VARIABLES				
Variable	Definición conceptual	Definición operacional	Tipo de variable	Escala de medición
Sexo	Conjunto de características genotípicas y fenotípicas que divide al ser humano en dos grupos: femenino o masculino	Genero registrado en la historia clínica pediátrica o endocrinológica.	Cualitativa Nominal dicotómica	Masculino Femenino
Edad al diagnóstico	Tiempo transcurrido a partir del nacimiento de un individuo	Tiempo transcurrido a partir del nacimiento de un individuo hasta el momento del diagnóstico de DM registrado en la historia clínica pediátrica o endocrinológica.	Cuantitativa Numérica continua	Años
Antecedente familiar de DM	La diabetes mellitus es un grupo heterogéneo de alteraciones endocrinas caracterizadas por hiperglucemia crónica asociada a	Antecedente heredofamiliar en primer grado de DM, ya sea madre, padre o algún abuelo registrado en la historia clínica pediátrica o endocrinológica.	Cualitativa nominal	SI No



	una deficiencia en la secreción de la insulina o a una acción inadecuada de la insulina, o ambas			
Antecedente familiar de sobrepeso u obesidad	La obesidad y sobrepeso se definen como una acumulación anormal o excesiva de la grasa que puede ser perjudicial para la salud	Algún familiar que presente obesidad o sobrepeso se encuentren registrado en la historia clínica pediátrica o endocrinológica.	Cualitativa nominal	SI No
Antecedente familiar hipertensión arterial sistémica	Síndrome de etiología múltiple caracterizado por la elevación persistente de las cifras de presión arterial	Algún familiar que cuente con diagnóstico confirmado de hipertensión arterial sistémica se encuentren registrado en la historia clínica pediátrica o endocrinológica.	Cualitativa nominal	SI No
Antecedente familiar de enfermedad	Afección cardíaca que se manifiesta mediante vasos	Familiares con cardiopatía (infarto agudo a miocardio,	Cualitativa nominal	SI No



cardiovascular	sanguíneos enfermos, problemas estructurales y coágulos sanguíneos	ateroesclerosis) que se encuentren registrado en la historia clínica pediátrica o endocrinológica		
Antecedente familiar de autoinmunidad	Trastorno del sistema inmunitario que se caracteriza por atacar células del propio organismo	Familiares con autoinmunidad (vitíligo, artritis reumatoide, enfermedad celiaca, tiroiditis de Hashimoto, lupus eritematoso) que se encuentren registrado en la historia clínica pediátrica o endocrinológica	Cualitativa nominal	Si No
IMC	Equivale al cociente peso en kg/talla ² en m ²	Equivale al cociente peso en kg/talla ² en m ²	Cuantitativa Continua De intervalo	Kilogramos/metro cuadrado
Diagnóstico nutricional al diagnóstico	Valoración nutricional basada en el IMC.	Se utilizó el IMC registrado en la historia clínica pediátrica o endocrinológica; de acuerdo a los percentiles de la CDC se clasifico en	Cualitativa nominal	Desnutrido Eutrófico Sobrepeso



		desnutrición por debajo percentil 5, peso adecuado entre percentil 5 y 85, entre 85 y 95 sobrepeso y mayor a 95 obesidad.		Obesidad
Síntomas clásicos	Síntomas clínicos característicos de hiperglucemia .	Pacientes que hayan presentado poliuria, polifagia, polidipsia o pérdida de peso	Cualitativa Nominal	Si No
Cetoacidosis	Descompensación metabólica de la diabetes que cumple con los siguientes criterios: glucemia mayor de 200mg/dl, Ph <7.3 o bicarbonato <15 mmol/l, glucosuria, cetonuria y cetonemia.	Presentación de cetoacidosis al debut con registro en la historia clínica pediátrica o endocrinológica	Cualitativa Nominal	Si No
Peso al nacimiento	Peso al nacer	Peso al nacimiento registrado en la historia clínica pediátrica o endocrinológica	Numérica continua	Gramos (gr)
Edad gestacional	Edad de un embrión, feto o	Pre-término hasta la semana 36.6	Categórica	Pre-término



	recién nacido desde el primer día de la última menstruación.	Término de la semana 37 a 41 semanas. Pos-término 42 semanas de gestación o más.	Nominal	Término Pos-término
Antecedente de Diabetes gestacional	Alteración en el metabolismo de hidratos de carbono que se detecta por primera vez durante el embarazo, que se presume es inducido por este.	Madre que haya cursado con diabetes gestacional.	Cualitativa Nominal	Si No
Alimentación con seno materno	Alimentación a base de leche materna	Antecedente de alimentación con leche materna registrado en la historia clínica pediátrica o endocrinológica	Categoría Nominal	Si No
Consumo de bebidas azucaradas antes del año de edad	Consumo de bebidas con azúcares añadidos	Consumo de bebidas que contienen azúcares añadidos (sacarosa, jarabe de maíz alto en fructosa) antes del año de edad registrado en la historia	Cualitativa Nominal	Si No



		clínica pediátrica o endocrinológica		
Hipertensión arterial sistémica	Síndrome de etiología múltiple caracterizado por la elevación persistente de las cifras de presión arterial	Hipertensión estadio 1: PAS y/o PAD \geq P95 y $<$ P99 + 5 mmHg Hipertensión estadio 2: PAS y/o PAD $>$ P99 + 5 mmHg.	Cualitativa Ordinal	Si No
Hígado graso no alcohólico	Acumulación excesiva de grasa en el hígado en forma de triglicéridos denominada esteatosis (histológicamente infiltración $>$ 5% de los hepatocitos)	Pacientes que cuenten con el diagnóstico de hígado graso no alcohólico documentado con ultrasonido registrado en el expediente clínico.	Cualitativa Nominal	Si No
Dislipidemia	son una serie de diversas condiciones patológicas cuyo único elemento común es una alteración del metabolismo de los lípidos, con su consecuente alteración de las	Pacientes que contaban con perfil de lípidos registrados en el expediente clínico. Considerándose alterado cuando los valores de colesterol. HDL, LDL o Triglicéridos se encontrarán por arriba de percentil 95 o	Cualitativa Nominal	Si No



	concentraciones de lípidos y lipoproteínas en la sangre.	debajo de la percentil 5 para la edad y sexo.		
Hb A1c al diagnóstico	Cantidad de hemoglobina que ha sufrido glicación con glucosa, la cual refleja la glucemia medida durante la vida del eritrocito con cromatografía	Primer valor en % de HbA1 registrado en el expediente clínico	Cuantitativa Continua	porcentaje
Péptido C al diagnóstico	Es una cadena de aminoácidos que forma parte de la proinsulina, sin actividad biológica que se produce en el páncreas.	Valor de péptido C registrado en el expediente clínico	Cuantitativa continua	ng/ml
Anticuerpos Pancreáticos: Anti-Isletos pancreáticos Anti-GAD	Anticuerpos dirigidos contra todos los tipos de células pancreáticas; contra enzima glutamato decarboxilasa,	Valor de los anticuerpos registrados en la historia clínica pediátrica o endocrinológica	Cualitativa nominal	Positivos Negativos



XII. RESULTADOS

Se analizaron los datos de 106 individuos de los cuales 64% fueron de género femenino. El rango de edad al diagnóstico fue entre 7 y 16 años de edad (media 11.7 DE 2.09 mediana 12). De los 106 pacientes el 30% presentó cetoacidosis al debut; el 89% presentó síntomas clásicos y únicamente el 11% cursó con infección al debut. La media del valor de la HbA1 al diagnóstico fue de 8.4% DE 2.5, con un rango entre 5 y 17; la media de péptido C fue de 2.33 ng/ml DE 1.45, con un rango entre 0.16 a 7. En el 45% de los casos se midieron niveles de anticuerpos y se detectaron positivos en el 9%. En cuanto a la presencia de comorbilidades, el 48% cursó con dislipidemia de algún tipo; el 19% con hígado graso no alcohólico y 7% con hipertensión arterial sistémica. (ver *Tabla 1*).

Tabla 1. Características clínicas y bioquímicas.

Característica		Total	Masculino	Femenino	p ^a
Sexo		N=106 100%	n=38	n=68	
Edad en años (media y DE)		11.7 (\pm 2.09)	11.7 (\pm 2.01)	11.5(\pm 2.13)	0.380
Diagnóstico nutricional^b	Peso normal o bajo	30 28	9 (8%)	21 (20%)	0.504
	SP/OB	76 71	29 (27%)	47 (44%)	
Forma de debut					
CAD^c	No	74 69	28 (26%)	46 (43%)	0.66
	Si	32 29	10 (9%)	22 (20%)	
Síntomas clásicos^d	No	17 16	4 (4%)	13 (12%)	0.285
	Si	89 84	34 (32%)	55 (52%)	
Infección al debut	No	94 87	35 (33%)	59 (55%)	0.312



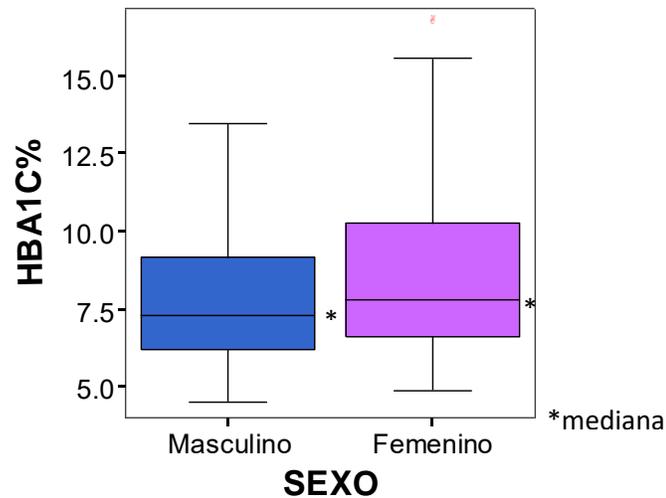
Si		12	11	3 (3%)	9 (8%)	
Anticuerpos						
Medición de anticuerpos	No	57	53	24 (22%)	33 (31%)	
	Si	49	45	14 (13%)	35 (33%)	
Al menos un anticuerpo positivo	No	39	36	11 (10%)	28 (26%)	0.33
	Si	10	9	3 (3%)	7 (6%)	
Comorbilidades						
Dislipidemia	No	51	47	15 (14%)	36 (33%)	0.216
	Si	51	47	22 (20%)	29 (27%)	
Hígado graso no alcohólico	No	53	50	26 (24%)	27 (25%)	0.912
	Si	20	18	4 (3%)	16 (15%)	
Hipertensión arterial sistémica	No	66	62	23 (21%)	43 (41%)	1.00
	Si	8	7	3 (3%)	5 (4%)	
Características bioquímicas (media y DE)						
N = 106		Masculino		Femenino		p
HBA1C%	8.4 (±2.54)	7.95 (±2.27)		8.64 (±2.66)		NS
Péptido C	2.33 (±1.45)	2.56 (±1.62)		2.17 (±1.32)		NS
Colesterol mg/dl	158 (±40.7)	154 (±46.22)		161 (±37.4)		NS
HDL mg/dl	42 (±12.6)	40 (±13.66)		43 (±11.9)		NS
LDL mg/dl	90 (±29.9)	86 (±34.06)		92 (±27.46)		NS
Tg mg/dl	141 (±96.8)	147 (±98)		137(±96.75)		NS

a=prueba exacta de Fisher b=según los percentiles de la CDC d=poliuria, polidipsia, polifagia pérdida de peso c=cetoacidosis diabética NS: no significativo

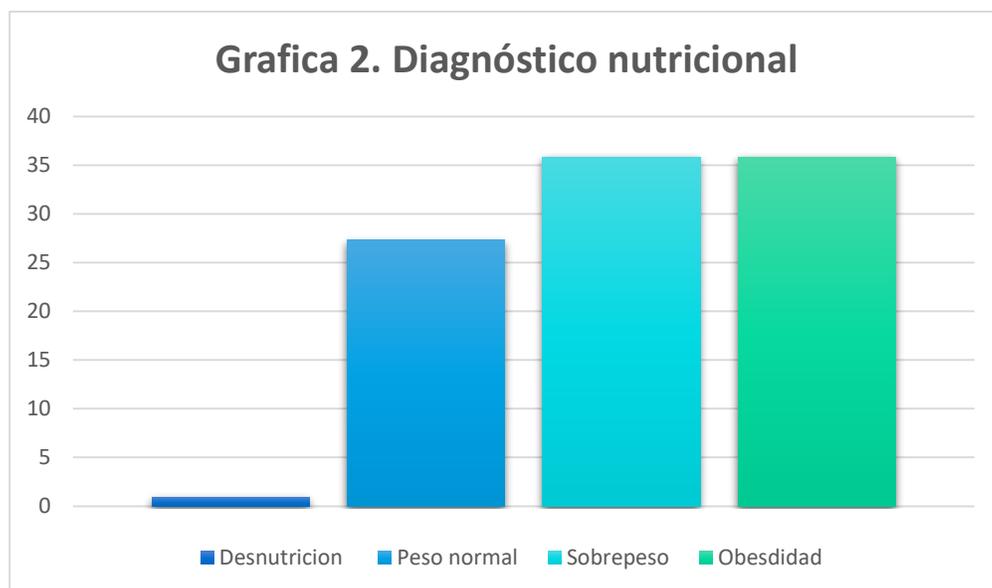


Podemos observar en la gráfica 1 la distribución por sexo de la hemoglobina glucosada en donde observamos que la mitad de los pacientes se encontraron por arriba de 7.5%; la cifra máxima corresponde a un paciente de género femenino.

Gráfica 1. HbA1c al diagnóstico



En cuanto el estado nutricional el 71% se encontró en sobrepeso u obesidad como podemos observar en la gráfica 2.



En cuanto al lugar de procedencia, observamos que la mayoría de los pacientes proceden tanto del estado de México (49%) como de la Ciudad de México (46%); sin embargo, llama la atención que hay pacientes que acuden de estados más alejados como Veracruz y Jalisco. Ver gráfica 3.

Gráfica 3. Estado de procedencia



Con respecto a los antecedentes familiares de riesgo, encontramos presente el antecedente DM en el 79% de los pacientes. El escenario más frecuente fue tener un abuelo con diabetes (42%), y lo menos frecuente que ambos padres tuvieran la enfermedad (5%). El antecedente familiar de HAS fue menos frecuente, se encontró en el 35% de los pacientes. En cambio, el sobrepeso u obesidad, estuvo presente en algún familiar del 61% de los casos. En la *Tabla 2* podemos observar el resto de los antecedentes con menor frecuencia.



Tabla 2. Antecedentes familiares

Antecedente familiar		n	%
Algún familiar de primer o segundo grado con DM	No	22	20
	Si	84	79
Familiares con DM	Madre	19	18
	Padre	13	12
	Ambos progenitores	5	4
	Algún abuelo	45	42
Antecedente familiar de SP/OB	No	41	38
	Si	65	61
Antecedente familiar de HAS	No	69	65
	Si	37	35
Antecedente familiar cardiopatía	No	98	92
	Si	8	7
Familiar con enfermedad autoinmune	No	97	91
	Si	9	8



Con respecto a los antecedentes personales de los pacientes, la mayoría de tuvo un nacimiento a término; el 41% con peso no adecuado para edad gestacional, la mayoría de éstos por peso alto. Encontramos antecedente de diabetes gestacional en el 7% de los casos; y sólo un 3% de las madres tenía diagnóstico previo de DM2. El 50% recibió seno materno por lo menos 6 meses y el 22% recibió leche entera antes del año de edad. La ingesta de jugos o bebidas azucaradas antes del año de edad fue del 42%. El tiempo promedio de lactancia materna exclusiva fue de 4.33 meses (DE 3.5), con un rango de 0 a 18. El inicio de la alimentación complementaria ocurrió en promedio a los 5.7 meses de edad (DE 2.6) con un rango entre 2 a 18 meses. En la *Tabla 3* podemos observar los antecedentes perinatales.

Tabla 3. Antecedentes perinatales

Características Perinatales		n	%
Madurez al nacimiento	Pre-término	9	8
	Término	87	82
	Postérmino	4	4
Peso para edad gestacional	Peso bajo	7	6
	Peso adecuado	58	55
	Peso alto	37	35
Diabetes Gestacional	No	95	90
	Si	8	7
	DM2	3	3
Lactancia materna mínimo 6 meses	No	53	50
	Si	53	50
Consumo de LE antes de cumplir un año de edad	No	74	69
	Si	23	21
Ingesta de jugos antes del año de edad	No	40	38
	Si	44	41



Como se mencionó anteriormente el 47% de los pacientes cursaron con dislipidemia; la más frecuente fue la combinada en el 29% de los casos, seguida de la hipertrigliceridemia en un 13%. En el 45% de los casos se midieron niveles de anticuerpos y se detectaron positivos en el 9%. De los pacientes con autoinmunidad detectada, el 4% fue por anticuerpos positivos anti-GAD, seguido de los anticuerpos anti-insulina en 3% y un 3 % con dos o más anticuerpos positivos, ver *Tabla 4*.

Tabla 4. Características bioquímicas

Tabla 4. Laboratorio		n	%
Tipo de dislipidemia	HDL baja	4	4
	LDL elevada	2	2
	TG elevados	14	13
	Combinada	31	29
Cuáles fueron los ACS positivos	Anti-GAD	4	4
	Anti-insulina	3	3
	Dos o más positivos	3	3



XIII. DISCUSIÓN

En este estudio se incluyeron 106 pacientes con diagnóstico confirmado de DM2. Encontramos un claro predominio del sexo femenino (64%), similar a lo reportado en la literatura internacional ^{26,43,44,46}. La edad promedio al diagnóstico fue de 11.7 años (DE 2.09), de acuerdo con datos de la *American Diabetes Association* la edad al diagnóstico frecuentemente oscila entre los 12 y 16 años de edad ¹⁴. Sin embargo, la información disponible en la actualidad sobre los aspectos epidemiológicos en la población pediátrica es limitada, debido en gran parte a que recientemente se reconoció la "urgencia" en esta población.

El diagnóstico de DM en población pediátrica se ha reportado más frecuentemente en la segunda década de la vida, coincidiendo con el pico puberal fisiológico de resistencia a la insulina; el inicio de la DM2 raramente ocurre antes de la pubertad ^{7,36}; sin embargo, observamos en el presente estudio que la edad mínima de presentación fue de 7 años; lo cual debería alertarnos en la búsqueda de DM2 a edades aún más tempranas de las recomendadas por la *American Diabetes Association* (ADA) que sugiere el escrutinio de los pacientes de riesgo a partir de los 10 años de edad ¹⁴; lo cual resulta poco efectivo y tardío para nuestra población.

Se ha calculado que la prevalencia de la DM2 en niños y adolescentes de diferentes poblaciones se ubica por debajo del 5%, sin embargo, ha incrementado 10 veces a lo largo de las últimas décadas ¹⁴. Por ejemplo, en la India se documentó un incremento de 54% en la prevalencia de diabetes en niños entre 15 y 19 años entre los años 1988 y 1995 ⁴².

La frecuencia de sobrepeso y obesidad en los pacientes con DM2 es alta, reportada hasta en el 91%⁴⁶, en este estudio se presentó en el 71% de los pacientes; según datos de la Encuesta Nacional de Salud y Nutrición (ENSANUT), en 2016 el 73% de la población adulta en México padecía sobrepeso u obesidad; siete de cada 10 adultos, cuatro de cada 10 jóvenes y uno de cada tres niños. Cabe mencionar que hasta el 29 % se presenta sin sobrepeso ni obesidad, pero si con otros factores



de riesgo importantes como es el antecedente familiar de DM en primer grado; por lo que un peso adecuado para la edad no excluye el riesgo de presentar esta patología. Por lo que se debería ampliar los criterios para tamizaje en nuestra población.

La sintomatología entre DM1 y DM2 puede ser similar; incluye poliuria, polidipsia y polifagia, así como la pérdida de peso que puede estar presente en ambos tipos ¹⁶. Se encontró una frecuencia de síntomas clásicos del 84%, a diferencia de otros estudios que reportan una presentación clásica en 63% ⁴⁶, esto puede estar asociado a un diagnóstico tardío cuando las cifras de hiperglucemia son más elevadas ya que no contamos con un tamizaje estricto en nuestra población con factores de riesgo; por lo tanto, la búsqueda intencionada de antecedente familiares, perinatales y de estilos de vida de riesgo se vuelve una herramienta indispensable en la evaluación clínica de todo niño mexicano.

La presentación con CAD fue del 30% en contraste con otras series que reportan una baja frecuencia de esta condición hasta del 3%, siendo más frecuente está en la DM1, por lo que esto podría favorecer a la clasificación errónea de la DM. La presencia de cetoacidosis, que se encuentra normalmente en pacientes con DM tipo 1, no descarta la DM tipo 2. Algunos informes indican que hasta el 25% de los niños y adolescentes con DM tipo 2 presentan cetoacidosis diabética²⁵. Cabe mencionar que en nuestra población parece ser más frecuente el debut de DM2 con CAD, lo que también refleja el importante retraso en el diagnóstico de estos pacientes.

La presencia de hipertensión en estos pacientes es frecuente, reportada hasta el 32% al diagnóstico^{43,46} sin embargo en este estudio encontramos una frecuencia únicamente del 7%. En cuanto a la dislipidemia encontramos una frecuencia del 48%, siendo la dislipidemia combinada la más frecuente en 29%, seguida de la hipertrigliceridemia aislada con el 13%, esto difiere con lo reportado por Zabeen B. *et al.*, que reportaron una frecuencia de hiperlipidemia combinada solo del 6%⁴⁶. Otro estudio reportó una alta frecuencia de niveles bajos de HDL en



el 79.8%⁴³, lo que también difiere de nuestros resultados donde observamos una frecuencia de solo 4%.

Los niveles de péptido C generalmente son normales o elevados en los pacientes con DM2¹⁴; Kennet y colaboradores reportaron la media al diagnóstico en 3.6ng/ml⁴³; en nuestro estudio fue de 2.33 ng/ml (DE 1.45), lo que podría estar en relación con hiperinsulinismo al momento del diagnóstico. Gregg *et al.*, describieron los niveles de péptido C en una cohorte de pacientes con diagnóstico de DM2 durante su evolución; encontrando una media de 4.2 ng/ml en mediciones aleatorias; los pacientes que presentaban disminución de péptido C se asociaba a un deterioro del control metabólico. Los niveles de péptido C disminuyen con el tiempo de evolución de la enfermedad, sin embargo, aun con 6 años de evolución presentan producción de insulina endógena⁵⁰; de aquí la importancia de la adecuada clasificación de DM e inicio de tratamiento adecuado que ayude a preservar la reserva pancreática que presentan estos pacientes.

M. I. O'Dea y colaboradores reportaron en 2017 en Irlanda una media de HbA1 de 7.8% al diagnóstico⁴⁹; a diferencia de nuestro estudio donde la media de HbA1 al diagnóstico fue de 8.4%, esto puede estar correlacionado a que el diagnóstico en nuestra población se realiza tardíamente en comparación con los países desarrollados.

El incremento de la prevalencia de sobrepeso en niños, estimado actualmente en 25%, tiene una función decisiva en el reciente aumento de diabetes mellitus tipo 2 en la población pediátrica. Además de la obesidad, otros factores de riesgo importantes incluyen: origen étnico, edad (edad promedio al momento del diagnóstico entre 12 y 16 años, y la edad más temprana al diagnóstico), sexo (más frecuente en mujeres), modo de vida sedentario, antecedentes familiares y perinatales²⁶.

El antecedente familiar de DM en algún familiar de 1ª o 2ª generación es frecuente en los pacientes pediátricos con DM2, considerándose en algunas series una frecuencia de 74 hasta 100%^{3,14}. En nuestro estudio se encontró que el 79%



de los pacientes cuenta con este antecedente concordando con lo reportado en la literatura ^{16,45}. Este antecedente nos confiere mayor riesgo ya que México ocupa el 6º lugar en diabetes a nivel mundial según la Federación Internacional de Diabetes; además de contar con un elevado sub-diagnóstico de diabetes y prediabetes en nuestra población ⁴⁸. Motivo por el cual se debe realizar medidas de escrutinio para categorizar a la población con mayor riesgo.

El consumo de seno materno parece tener un efecto protector para el desarrollo de DM2 ^{51,52}; en este estudio observamos que el 50% recibió seno materno por lo menos 6 meses y el tiempo promedio de lactancia materna exclusiva fue de 4.33 meses, lo que concuerda con las estadísticas nacionales. Esto nos muestra un área de oportunidad en donde podemos intervenir mejorar los programas de lactancia materna en México.

El 4% de los pacientes presento anticuerpos Anti-GAD positivos seguido de Anti-insulina en un 3% y dos o más positivos en 3%. Dabelea D et al. midieron la presencia de anticuerpos *antiglutamato descarboxilasa* (GAD) entre los pacientes diabéticos, encontrando anticuerpos GAD positivos en el 21% de los pacientes con DM2 de más de 10 años²⁴. Redondo MJ, et al., encontraron cuatro distintos fenotipos con anticuerpos Anti- islote positivos y función de células beta conservada ⁴⁷; por lo que el hecho de presentar anticuerpos positivos no descarta que clínicamente tenga comportamiento de DM2; tendríamos que reconsiderar la clasificación en este tipo de pacientes en diabetes 1.5 o doble diabetes ya que se encuentran con anticuerpos positivos y clínica de resistencia a la insulina.

Por ultimo es relevante mencionar que si bien la mayoría de los pacientes provienen de la ciudad de Mexico y el area metropolitana sigue habiendo pacientes de otros estados de la republica, lo que da pie a fortalecer los sistemas de vigilancia epidemiologica en los diferentes estados. Es tanto el problema epidemiologico en México que debería haber centros especializados de atención a niños y adolescentes en cada estado.



XIV. LIMITACIÓN DEL ESTUDIO

- 1) La recolección de datos se realizó de una fuente secundaria ya que fue obtenida de expedientes clínicos.
- 2) Se limita a la información obtenida por medio de las notas de valoración de endocrinología e historia clínica.
- 3) Contamos con sesgo de memoria y sesgo de recolección con respecto a los antecedentes familiares ya que los datos fueron recolectados de expedientes clínicos e historias clínicas pediátricas que no siempre contaban con toda la información.
- 4) La presente investigación sólo comprende pacientes con diagnóstico confirmado de DM2 registrados así en el archivo clínico, sin embargo, no se cuenta con la estadística exacta de los pacientes con este diagnóstico ya que se encuentran clasificados en archivo clínico en alguna otra categoría como diabetes no clasificada o DM1.
- 5) No contamos con la variable de *acantosis nigrcans*, el Tanner ni la índice cintura talla.
- 6) No se cuenta con una muestra representativa.



XV. CONCLUSIONES

En este estudio hubo un claro predominio del género femenino; la edad mínima de inicio fue de 7 años que es 5 años menor a la media reportada en el mundo; la mayoría de los pacientes presentaron sobrepeso u obesidad al momento del diagnóstico; gran parte de los pacientes presentan buena reserva pancreática con base en los niveles de péptido C, lo que nos habla de hiperinsulinismo; además la mayoría de los pacientes presentan síntomas al debut probablemente porque en México no se realiza el tamizaje de forma sistemática. En niños mexicanos, el criterio de tamizaje sugerido por la *American Diabetes Association* es algo laxo para nuestra población ya que en nuestro medio la edad de presentación es cada vez menor, además de contar con población que no padece de sobrepeso ni obesidad, pero aun así presentan DM2. El tamizaje en nuestra población no debería ser exclusivo en pacientes con sobrepeso u obesidad. La búsqueda intencionada de esta patología es indispensable para el diagnóstico, clasificación y tratamiento oportuno.



XVI. CRONOGRAMA

Actividades	2016			2017			2018		
	MAY- JUL	AGO- SEP	OCT- DIC	ENE- ABR	MAY- AGO	SEP- DIC	ENE- MAR	ABR- JUN	JUL- SEP
Selección de tema y asesor	■								
Revisión de bibliografía		■							
Elaboración de anteproyecto		■							
Presentación de anteproyecto			■						
Corrección			■						
Recolección de datos e Integración a base de datos				■					
Entrega de avances					■				
Evaluación de resultados						■			
Elaboración de discusión							■		
Elaboración de conclusiones							■		
Revisión de tesis por asesor								■	
Corrección de tesis								■	
Entrega de tesis									■



XVII. REFERENCIAS

1. Anuario 2012, estadística de servicios médicos, Departamento de Bioestadística y Archivo Clínico, Hospital Infantil de México Federico Gómez
2. Botero D, Wolfsdorf I J. Diabetes Mellitus in Children and Adolescents. Review Article. Arch Med Res 2005;36:281-290.
3. Fagot-Campagna A. Emergence of type 2 diabetes mellitus in children: epidemiological evidence. J Pediatr Endocrinol Metab 2000;13(suppl 6):1395-1401.
4. Blommgarden ZT. Type 2 diabetes in the young: the evolving epidemic. Diabetes Care 2004;27:998-1010.
5. McKnight-Menci H, Sababu S, Kelly SD. The care of Children and Adolescents with Type 2 Diabetes. Journal of Pediatric Nursing 2005;20:96-106.
6. Ludwig DS, Ebbeling CB. Type 2 Diabetes mellitus in Children. JAMA 2001;286(12):1427-1430.
7. Liese AD, D'Agostino RB Jr, Hamman RF, et al; SEARCH for Diabetes in Youth Study Group. The burden of diabetes mellitus among US youth: prevalence estimates from the SEARCH for Diabetes in Youth Study. Pediatrics. 2006;118(4):1510–1518
8. Centers for Disease Control and Prevention. National diabetes fact sheet 2011: national estimates and general information on diabetes and prediabetes in the United States. Available at: <http://www.cdc.gov/diabetes/pubs/factsheet11.htm>
9. Perdigón VG, Evolución reciente del comportamiento de la diabetes mellitus en México durante la niñez y la adolescencia, 1990-2007, Bol Med Hosp Infant Mex, Vol. 66, mayo-junio 2009
10. Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. Report of the expert committee on the diagnosis and classification of diabetes mellitus. Diabetes Care. 1997;20(7): 1183–1197
11. Reinehr T. Type 2 diabetes mellitus in children and adolescents. *World J Diabetes* 2013; 4(6): 270-281



12. Badaru A, Pihoker C. Type 2 diabetes in childhood: clinical characteristics and role of b-cell autoimmunity. *Curr Diab Rep.* 2012;12(1):75–81
13. American Diabetes Association. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care.* 2012;35(1 Suppl 1):S64–S71
14. American Diabetes Association. Type 2 diabetes in children and adolescents. *Diabetes Care.* 2000;23(3):381–389
15. Cantón FS, Mortalidad por diabetes mellitus en menores de 15 años, México, 2000-2009, *Bol Med Hosp Infant Mex* 2011;68(5):405-407
16. Dileepan K, Type 2 Diabetes Mellitus in Children and Adolescents, *Pediatrics in Review* 2013;34:541
17. American Diabetes Association: Classification and Diagnosis of Diabetes, *Diabetes Care.* 2015; 38 (Suppl. 1):S8– S16.
18. Chen L, Appel LJ, Loria C, et al. Reduction in consumption of sugar-sweetened beverages is associated with weight loss: the PREMIER trial. *Am J Clin Nutr.* 2009;89(5):1299–1306
19. Welsh JA, Sharma AJ, Grellinger L, Vos MB. Consumption of added sugars is decreasing in the United States. *Am J Clin Nutr.* 2011;94(3):726–734
20. Miller J, Silverstein JH, Rosenbloom AL. Type 2 diabetes in the child and adolescent. In: Lifshitz F, ed. *Pediatric Endocrinology.* Vol 1. Obesity, Diabetes Mellitus, Insulin Resistance, and Hypoglycemia. 5th ed. New York, NY: Informa Healthcare Inc; 2007:168–187
21. Phipps K, Barker DJ, Hales CN, Fall CH, Osmond C, Clark PM. Fetal growth and impaired glucose tolerance in men and women. *Diabetologia.* 1993;36(3):225–228
22. Vignini A, Raffaelli F, Cester A, et al. Environmental and genetical aspects of the link between pregnancy, birth size, and type 2 diabetes. *Curr Diabetes Rev.* 2012;8(3):155–161
23. Kim G, Caprio S. Diabetes and insulin resistance in pediatric obesity. *Pediatr Clin North Am.* 2011;58(6):1355–1361, ix



24. Dabelea D, Bell RA, D'Agostino RB Jr, et al; Writing Group for the SEARCH for Diabetes in Youth Study Group. Incidence of diabetes in youth in the United States. *JAMA*. 2007;297(24): 2716–2724
25. Pinhas-Hamiel O, Zeitler P. Acute and chronic complications of type 2 diabetes mellitus in children and adolescents. *Lancet*. 2007;369(9575):1823–1831
26. Ludwig DS, Ebbeling CB. Type 2 Diabetes mellitus in Children. *JAMA* 2001;286(12):1427-1430.
27. Freemark M. Clinical Perspective: Pharmacologic Approaches to the Prevention of type 2 Diabetes in High Risk Pediatric Patients. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88(1):3-13.
28. Caprio S, Hyman LD, Limb C, et al. Central adiposity and its metabolic correlates in obese adolescent girls. *Am J Physiol* 1995;E118-E126.
29. Caprio S. Relationship between abdominal visceral fat and metabolic risk factors in obese adolescents. *Am J Hum Biol* 1999;11:259-266.
30. Gower BA, Nagy TR, Goran MI. Visceral fat, insulin sensitivity, and lipids in prepubertal children. *Diabetes* 1999;48:1515-1521.
31. Goran MI, Bergman RN, Gower BA. Influence of total vs visceral fat on insulin action and secretion in African American and White children. *Obesity Res* 2001;9:423-431.
32. Arslanian S, Suprasongsin C. Insulin sensitivity, lipids and body composition in childhood: "is syndrome X" present? *J Clin Endocrinol Metab* 1996;81:1058-1062.
33. Sinha R, Fisch G, Teague, et al. Prevalence of impaired glucose tolerance among children and adolescents with marked obesity. *N Engl J Med* 2002;346:802-810.
34. Sinaiko AR, Doanhue RP, et al. Relation of weight and rate of increase in weight during childhood and adolescence to body size, blood pressure, fasting insulin and lipids in young adults. The Minneapolis Children's Blood Pressure study. *Circulation* 1999;99:1471-1476.



35. Srinivasan SR, Myers L, Berenson GS. Predictability of childhood adiposity and insulin for developing insulin resistance syndrome (syndrome X) in young adulthood: The Bogalusa heart study. *Diabetes* 2002;51:204-209.
36. Klingensmith GJ, Pyle L, Arslanian S, et al; TODAY Study Group. The presence of GAD and IA-2 antibodies in youth with a type 2 diabetes phenotype: results from the TODAY study. *Diabetes Care*. 2010;33(9):1970–1975
37. Hamar P, Role of Regulatory Micro RNAs in Type 2 Diabetes Mellitus–Related Inflammation, *NUCLEIC ACID THERAPEUTICS* Volume 22, Number 5, 201
38. Wild S, Global prevalence of diabetes estimates for the year 2000 and projections for 2030, *Diabetes Care*, volume 27, number 5, may 2004
39. Guowen Cai, A Quantitative Trait Locus on Chromosome 13q Affects, Fasting Glucose Levels in Hispanic Children, *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, vol 92(12) decemder 2007:4893–4896
40. Frank B, Sugar-sweetened beverages and risk of obesity and type 2 diabetes: Epidemiologic evidence, *Physiol Behav*. 2010 April 26; 100(1): 47–54.
41. Byul EK, The changes of subtypes in pediatric diabetes and their clinical and laboratory characteristics over the last 20 years, *Ann Pediatr Endocrinol Metab* 2016;21:81-85
42. Al Amiri et al. The prevalence, risk factors, and screening measure for prediabetes and diabetes among Emirati overweight/obese children and adolescents, *BMC Public Health* (2015) 15:1298
43. Copeland Kenneth, Zeitler Philip, Geffner Mitchell, et al., Characteristics of Adolescents and youth wiht recent onset type 2 diabetes: The Monday cohort at baseline. *J Clin Endocrin Metab* 2011:96 (1).
44. Shaw J. Epidemiology of childhood type 2 diabetes and obesity. *Pediatric Diabetes* 2007;8 (suppl.9):7-15.
45. Kung-Ting K. Mathew AS. Type 2 diabetes melitus in children and adolescents, *AFP* June 2016; 45(6): 401-406



-
46. Bedowra Zabeen, Characteristics of children and adolescents at onset of type 2 diabetes in a Tertiary Hospital in Bangladesh, *Indian J Endocrinol Metab.* 2016 SepOct;20(5): 638–642.
 47. Redondo MJ, Types of pediatric diabetes mellitus defined by anti-islet autoimmunity and random C-peptide diagnosis. *Pediatric Diabetes 2013: 14: 333–340.*
 48. González-Gallegos N. sub-diagnóstico de diabetes y prediabetes en población rural, *Revista de Salud Pública y Nutrición / Vol. 15 No. 4 octubre – diciembre, 2016*
 49. M. I. O’Dea et al., Short Report: Epidemiology Prevalence and characteristics of paediatric Type 2 diabetes in the Republic of Ireland. *Diabet. Med.* 34, 1603–1607 (2017).
 50. Gregg B, C-peptide levels in pediatric type 2 diabetes in the Pediatric Diabetes Consortium T2D Clinic Registry. *Pediatric Diabetes 2016: 17: 274–280*
 51. Pettitt DJ, Forman MR, Hanson RL, Knowler WC, Bennett PH. Breastfeeding and incidence of non-insulin-dependent diabetes mellitus in Pima Indians. *Lancet.* 1997;350(9072):166–168
 52. Bernardo L. Horta, Long-term consequences of breastfeeding on cholesterol, obesity, systolic blood pressure and type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Acta Paediatr.* 2015 Dec;104(467):30-7.



XVIII. ANEXOS

ANEXO 1 HOJA DE RECOLECCION DE DATOS

FICHA CLÍNICA N° de expediente _____
 Fecha de Llenado _____ EDAD _____ SEXO _____

Fecha de diagnóstico _____ Edad de diagnóstico _____

Lugar de procedencia _____

1. Somatometría al diagnóstico:

Índice de Masa Corporal(IMC): Talla _____ Peso: _____
 IMC: _____ Percentil de IMC: _____

Eutrófico sobrepeso obesidad

2. Laboratorio: Colesterol HDL: _____ colesterol
 LDL: _____ -Triglicéridos _____
 HBA1 _____ Péptido C _____ Anticuerpos _____ -

3. Antecedentes familiares de: Seleccionar las presentes en la familia

Diabetes Mellitus tipo 1 o 2 _____

Obesidad _____ cardiopatía _____ _Hipertensión
 arterial _____ autoinmunidad _____

4. Factores maternos

PTOG _____ Diabetes gestacional _____ Incremento ponderal
 durante el embarazo _____

5. Antecedentes perinatales:

Edad de gestación: _____ Prematuro/termina/pos-término: _____
 peso: _____ talla: _____ PAEG: _____ PBEG _____ PGEG: _____

Consumo de seno materno (meses): _____ inicio de formula: _____

Inicio de leche entera: _____ inicio de ablactación: _____ inicio de
 consumo de jugos: _____

6. Patologías asociadas:

Hipertensión: _____ esteatosis hepática: _____
 dislipidemia: _____ autoinmunidad: _____

7. Hábitos:

Actividad física: a la semana: _____ Horas frente a pantalla: _____

