



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MEXICO

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISIÓN DE ESTUDIOS SUPERIORES
HOSPITAL INFANTIL DE MÉXICO FEDERICO GÓMEZ

***ALTERACIONES METABÓLICAS EN HERMANOS DE
PACIENTES CON DIABETES MELLITUS TIPO 2 ATENDIDOS
EN EL HOSPITAL INFANTIL DE MÉXICO FEDERICO GÓMEZ***

T E S I S

PARA OBTENER EL TÍTULO DE:
subespecialista en:

ENDOCRINOLOGÍA PEDIÁTRICA

P R E S E N T A

DRA. AMÉRICA LILIANA MIRANDA LORA

DIRECTORAS DE TESIS:

DRA. NINEL COYOTE ESTRADA

M. en C. PATRICIA GUADALUPE MEDINA BRAVO



HOSPITAL INFANTIL de MÉXICO

FEDERICO GÓMEZ

Instituto Nacional de Salud

AÑOS DE EXCELENCIA EN PEDIATRÍA

65

Salud para las Nuevas Generaciones

MÉXICO, D. F.,

2008



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 SUPERIORES

HOSPITAL INFANTIL DE MÉXICO FEDERICO GÓMEZ

**ALTERACIONES METABÓLICAS EN HERMANOS DE PACIENTES
CON DIABETES MELLITUS TIPO 2 ATENDIDOS EN EL
HOSPITAL INFANTIL DE MÉXICO FEDERICO GÓMEZ**

TESIS

Que para obtener el título de Subespecialidad en:

ENDOCRINOLOGÍA PEDIÁTRICA

PRESENTA:

DRA. AMÉRICA LILIANA MIRANDA LORA

DIRECTORAS DE TESIS:

DRA. NINEL COYOTE ESTRADA

M. en C. PATRICIA GUADALUPE MEDINA BRAVO

AGRADECIMIENTOS

A Doris, Alberto y Mirtha mi más profundo agradecimiento por su amor y apoyo incondicional.

A mi esposo con todo mi amor por una meta más que logramos juntos.

A mis profesores por sus enseñanzas y ejemplo.

A la Dra. Coyote con toda mi admiración por su excelencia y apoyo invaluable.

A Patty por su orientación y ayuda en la realización de este trabajo.

A los niños que acuden a este Hospital por ser la motivación para continuar en este camino.

ÍNDICE

Contenidos	Página
I. Resumen	1
II. Marco Teórico	3
III. Planteamiento del problema	15
IV. Pregunta de investigación	15
V. Justificación.....	15
VI. Objetivos.....	16
VII. Material y Método.....	16
VIII. Resultados.....	22
IX. Discusión.....	26
X. Conclusiones.....	31
XI. Anexos.....	32
XII. Bibliografía.....	51

I. RESUMEN

Introducción

La Diabetes Mellitus tipo 2 (DM2) es un problema de salud pública que ha incrementando su incidencia en la edad pediátrica. La Academia Americana de Pediatría (AAP) y la Asociación Americana de Diabetes (ADA) recomiendan el escrutinio cada 2 años, a partir de los 10 años de edad o al inicio de la pubertad, mediante la medición de glucosa en ayuno en aquéllos que tengan sobrepeso u obesidad y dos o más de los siguientes factores de riesgo: 1. historia familiar de DM, 2. pertenecer a grupos étnicos de alto riesgo y 3. signos de resistencia a la insulina. Por otra parte se sabe que mediante una curva de tolerancia oral a la glucosa (CTOG), se pueden detectar alteraciones en pacientes con glucosa de ayuno normal. Además existen otros factores de riesgo metabólico que junto con las alteraciones en el metabolismo de la glucosa pueden presentarse a edades tempranas. Debido a la existencia de un estado asintomático temprano de la DM y factores de riesgo identificables, existen oportunidades para aplicar estrategias de prevención y detección oportuna en la población pediátrica mexicana.

Método

Se analizó una serie de casos de hermanos de pacientes con DM2, atendidos en el HIMFG de noviembre de 2007 a junio de 2008. Se buscaron alteraciones metabólicas mediante la valoración clínica de: peso, talla, IMC, circunferencia de cintura, presión arterial y acantosis; mediciones bioquímicas de: glucosa en ayuno, CTOG 0, 30, 60, 90 y 120 min, colesterol total, c-HDL, triglicéridos, insulina de ayuno, péptido-C y calculo de: c-LDL y HOMA-IR.

Discusión y resultados

Se obtuvo una muestra de 13 pacientes, (9 hombres y 4 mujeres), con edades entre 8.6 y 18.1 años, correspondiendo la mayoría a adolescentes (84.6%). Se encontraron mayores niveles de insulina en ayuno, HOMA-IR, colesterol total, triglicéridos y c-LDL en las mujeres con respecto a los hombres. De los factores de riesgo metabólico se encontró como alteración más frecuente valores bajos de c-HDL (53.8%), seguida de alteraciones en el metabolismo de la glucosa (38.5%), obesidad abdominal (30.76%), hipertrigliceridemia (15.38%) e hipertensión arterial sistémica (15.4%), situación diferente a lo reportado en la literatura en donde la obesidad abdominal y los niveles de c-HDL son las alteraciones más frecuentes, seguidas de hipertensión arterial e hipertrigliceridemia, y con menor frecuencia las alteraciones en el metabolismo de la glucosa. Llama la atención que el 38.5% presentó alteraciones en el metabolismo de la glucosa, frecuencia mayor a la reportada en adultos con familiares de primer grado con DM2 (30.7%). Se detectó una paciente asintomática con DM y en el resto de los pacientes no se detectaron alteraciones en la glucosa a los 30, 60 y 90 minutos que no hubieran sido detectadas con la glucosa en ayuno o a los 120 min.

De acuerdo a la clasificación antropométrica del IMC, se encontró que 31% de los pacientes se encontraban eutróficos, 31% con sobrepeso y 38% con obesidad. Se analizaron las variables bioquímicas de acuerdo al estado nutricional, encontrándose que los niveles de insulina basal, HOMA-IR, colesterol total y c-LDL fueron mayores en el grupo de pacientes obesos en comparación con aquellos con sobrepeso y de éstos últimos en comparación con aquellos con peso normal, siendo estas diferencias estadísticamente significativas ($p < 0.05$). Asimismo se encontraron niveles mayores de péptido-C en el grupo de pacientes con obesidad, aunque ésta diferencia no fue significativa. No se observaron diferencias en la concentración de triglicéridos, c-HDL y glucosa a los 0, 30, 60, 90 y 120 min entre los tres grupos, sugiriendo que los factores genéticos pueden estar implicados con una mayor susceptibilidad a desarrollar estas alteraciones. En cuanto a las alteraciones metabólicas de acuerdo al estado nutricional, se encontró que el 50% de los pacientes con peso normal presentaron valores bajos de c-HDL y el 50% alteraciones en el metabolismo de la glucosa, y uno de los pacientes menor de 10 años presentó alteración en el metabolismo de la glucosa. De haber seguido las recomendaciones de la AAP y la ADA las alteraciones en estos pacientes no hubieran sido detectadas.

Conclusiones

Los hermanos de pacientes con DM2 presentan alteraciones metabólicas pueden detectarse desde edades tempranas. Con los resultados obtenidos, recomendamos la valoración de factores de riesgo en estos pacientes, a pesar de que sean menores de 10 años, prepúberes o tengan un IMC normal. De esta forma se puede evitar que una gran parte de la población se deje sin detección oportuna de factores de riesgo para desarrollar DM2, o bien sin detección de formas tempranas de la misma que cursen asintomáticas.

Palabras clave: *Diabetes mellitus tipo 2, hermanos, factores de riesgo, alteraciones metabólicas, escrutinio.*

II. MARCO TEÓRICO

ANTECEDENTES

La Diabetes mellitus es una de las enfermedades sobre las que más se ha escrito y de la que aún falta mucho por conocer. Existen los primeros indicios de la descripción de esta entidad en los papiros egipcios (1152 A.C.); sin embargo el término “diabetes” fue acuñado más de un milenio después por Areteo de Capadocia (81-133 D.C.) y la palabra mellitus (sabor a miel) fue añadida por el británico Thomas Willis en 1675. En 1921 Banting y Best lograron el aislamiento de la insulina convirtiéndose en la piedra angular del tratamiento, posteriormente se sintetizaron fármacos como los hipoglucemiantes orales con el objetivo de controlar la enfermedad y retrasar la aparición de sus complicaciones¹. Sin embargo hasta la fecha aún no existe cura y la Diabetes mellitus continúa afectando cada vez a un mayor número de pacientes con las devastadoras complicaciones crónicas de las que se acompaña, por lo que los esfuerzos en los sistemas de salud se deben enfocar en la prevención y la detección de la misma en etapas tempranas.

Definición de Diabetes mellitus

De acuerdo a la última revisión de la ADA (*American Diabetes Association*), la Diabetes mellitus es un grupo de enfermedades metabólicas caracterizadas por hiperglucemia como consecuencia de defectos en la secreción de la insulina, acción de la insulina o en ambos. La hiperglucemia crónica se asocia con daño a largo plazo, disfunción y falla de varios órganos, especialmente ojos, riñones, nervios, corazón y vasos sanguíneos².

Criterios diagnósticos

Los criterios diagnósticos internacionales actualmente aceptados para establecer el diagnóstico de Diabetes mellitus comprenden:

1. Glucosa plasmática con ayuno de por lo menos 8 hrs igual o mayor a 126 mg/dL.
○
2. Síntomas de hiperglucemia (poliuria, polidipsia, pérdida de peso inexplicable) y una glucosa plasmática casual (a cualquier hora del día sin importar la hora del último alimento) igual o mayor a 200 mg/dL.
○
3. Glucosa plasmática igual o mayor a 200 mg/dL a las 2 horas durante una curva de tolerancia oral a la glucosa (CTOG), de acuerdo a los criterios de la Organización Mundial de la Salud (OMS), con una carga de 1.75gr por kilo de peso con un máximo de 75 gr de glucosa.

En el caso de ausencia de hiperglucemia franca estos criterios se deberán confirmar repitiendo la prueba otro día².

Diabetes mellitus tipo 2

Dado que el manejo a largo plazo difiere para pacientes con Diabetes mellitus tipo 1 (DM1) y tipo 2 (DM2), es importante distinguir entre ellas. Asignar a los pacientes en un tipo específico de Diabetes puede ser difícil, ya que actualmente se sabe que la edad de presentación, la presencia de obesidad, la dependencia de insulina y la predisposición a cetoacidosis que clásicamente diferenciaban la DM1 de la DM2 pueden ser hallazgos en ambos tipos.

La DM2 (previamente referida como diabetes no insulino dependiente, diabetes tipo II o diabetes de inicio en la edad adulta) se refiere a aquellos pacientes que tienen resistencia a la insulina y una deficiencia relativa de la misma, no se conoce una etiología específica pero si se sabe que no existe destrucción autoinmune de las células β pancreáticas. La mayoría de estos pacientes presentan obesidad y con menor frecuencia desarrollan cetoacidosis. Esta forma de diabetes generalmente pasa desapercibida por varios años, ya que la presentación gradual puede no dar síntomas evidentes hasta etapas tardías de la enfermedad, debido a lo cual estos pacientes tienen mayor riesgo de desarrollar complicaciones micro y macrovasculares. La forma más confiable para determinar el tipo de diabetes es mediante la determinación de péptido C y autoanticuerpos pancreáticos; generalmente cuando existe una concentración normal o incrementada de péptido C y anticuerpos negativos el paciente se cataloga con DM2².

Epidemiología de la Diabetes mellitus tipo 2

En 1995 se reportaron aproximadamente 118 millones de pacientes con Diabetes mellitus en el mundo y se predice que para el 2010 habrá 220 millones³. En Estados Unidos se ha estimado que el riesgo de desarrollar Diabetes mellitus ya sea tipo 1 o tipo 2 en individuos que nacieron en el 2000 es 33 y 39% para hombres y mujeres respectivamente. Debido al incremento marcado de obesidad en la población, es de suponer que la prevalencia de diabetes continuará incrementando sustancialmente. La DM2 es responsable del 80-95% de los casos de diabetes en Estados Unidos, Canadá, Japón y Europa. En Estados Unidos se considera que el 8% de la población padecen la enfermedad y se considera la posibilidad de un número de casos similar en los no diagnosticados, con costos humanos y económicos devastadores⁴.

La prevalencia general de DM2 en la edad pediátrica se ha considerado baja en relación a los adultos, sin embargo, ésta ha incrementado en forma importante particularmente en poblaciones de alto riesgo⁵. Existe información limitada en relación a la epidemiología de la DM2 en niños debido al reconocimiento relativamente reciente de esta entidad como problema de salud pública aunado a

la incapacidad para detectar diabetes mellitus asintomática (presente en más del 50% de los niños) y a la falta de un escrutinio activo para el diagnóstico temprano en esta población^{6,7}.

En los indios Pima con una alta prevalencia de DM2 se documentó un incremento del 54% en la prevalencia de este tipo de Diabetes en adolescentes de 15 a 19 años entre 1988 y 1996^{6,8}. El Estudio NHANES III (*The Third National Health and Nutrition Examination Survey*) estimó una prevalencia en Estados Unidos de todos los tipos de diabetes de 4.1/1000 y en el grupo de 12 a 19 años se reportó que el 29% de los pacientes con diabetes mellitus correspondían a tipo 2. En este mismo estudio en un grupo de pacientes pediátricos sin diabetes se encontró un 11% de casos con intolerancia a la glucosa de ayuno y el 30% de sobrepeso o riesgo de sobrepeso⁹. Los últimos reportes en Estados Unidos indican una incidencia de DM2 en la edad pediátrica entre 2002-2003 de 8.1/100,000 en niños de 10 a 14 años y 11.8/100,000 en niños de 15 a 19 años¹⁰.

En Cincinnati, la incidencia de DM2 en pacientes de 10 a 19 años de edad incrementó de 0.7/100,000 en 1982 a 7.2/100,000 en 1994, encontrándose registros similares en Pensilvania y Chicago. En otras series la DM2 ha incrementado en la edad pediátrica con menos del 4% antes de 1990 hasta 45% en los estudios recientes¹¹.

La emergencia de DM2 en niños no se limita a Estados Unidos ya que en países como Tokio, la incidencia anual de DM2 incrementó de 7.3/100,000 en 1976-1980 a 13.9/100,000 en 1991-1995 en la población pediátrica¹². Datos en Australia, Alemania y Canadá también reportan un incremento de DM2 a estas edades^{6,13,14,15}. En Taiwan la incidencia de diabetes se estima en 9/100,000 niños y 15.3/100,000 niñas, con un 54.2% de los casos correspondientes a DM2¹⁶. En Bagladesh se encontró en un grupo de menores de 14 años una prevalencia de intolerancia a la glucosa de 0.25% y de DM2 del 0.12%. En Tailandia se reportó un incremento del 5 al 17% de casos de Diabetes pertenecientes al tipo 2. En Argentina en un centro de atención terciaria el porcentaje de DM2 incrementó del 0 al 4.3 % entre 1992 y 2001¹⁷.

Sinha y cols., detectaron la presencia de intolerancia a la glucosa en el 25% de pacientes entre 4 y 10 años y en el 21% entre 11 a 18 años, identificando una diabetes silente en el 4% de los adolescentes obesos sin importar el grupo étnico al que pertenecían¹⁸.

Panorama en México

Los estudios en México han señalado a la Diabetes mellitus como el principal problema de salud, con un incremento en la mortalidad de 43.3 a 53.2/100,000 de 1998 a 2002, es la principal causa de muerte en mujeres (14%) y la segunda en hombres (9.1%) desde el año 2000, con una edad media al fallecimiento de 66 años. En las muertes de menores de 64 años la diabetes mellitas se encuentra relacionada en el 42% de los casos, es la primera causa de jubilación temprana,

ceguera e insuficiencia renal, es una de las principales causas de hospitalización. Se estima que para el 2025, 11.7 millones de mexicanos serán diabéticos, esto va de la mano con el incremento de la prevalencia de obesidad que afecta cerca del 30% de los adultos y 12% de los niños¹⁹.

La prevalencia de diabetes mellitus ha incrementado paulatinamente era menor del 3% en 1969 y para el 2002 se reportó una prevalencia hasta del 12.9%; sin embargo los métodos de detección en la mayoría de los estudios se basan en la determinación de glucemia capilar, por lo que se pudiera encontrar esta prevalencia subestimada. Así mismo la prevalencia de intolerancia a la glucosa en ayuno se ha reportado hasta en un 14.1%¹⁹.

La incidencia ha incrementado principalmente en el grupo de adultos jóvenes lo que ocasionará un mayor tiempo de exposición a la hiperglucemia con incremento en la presentación de las complicaciones crónicas. La DM2 de inicio temprano se encuentra presente en el 14% de los pacientes con DM2, porcentaje mayor al reportado en países desarrollados (9.4%) pero menor comparado con India (25%) y americanos nativos que viven en Estados Unidos (26%). En la Encuesta Nacional de Enfermedades Crónicas en 1993 la diabetes mellitus se encontró en el 1.79% en el grupo de 20 a 40 años y en la Tercera Encuesta Nacional de Salud y Nutrición se encontró en el 2.3%. En el 54% de los casos se cuenta con el antecedente de un familiar afectado, existiendo además una mayor prevalencia en los grupos con nivel socioeconómico bajo (mayor del 10%) y menor nivel escolar¹⁹.

El número de reportes en niños con diabetes mellitus se ha incrementado desde 1995, sin embargo en México no existen estudios que determinen la prevalencia e incidencia de DM2 en la edad pediátrica^{19,20}.

Factores de riesgo en Diabetes mellitus tipo 2

La DM2 parece ser causada por una interacción compleja entre factores genéticos y ambientales en un individuo susceptible. Entre los factores de riesgo asociados con un incremento de DM 2 de inicio en la infancia se encuentran:

Obesidad

La prevalencia global de DM2 ha aumentado paralelamente al incremento de la obesidad infantil, siendo el principal factor de riesgo para DM2 en niños y adolescentes. La combinación de una alimentación hipercalórica y una disminución en la actividad física han favorecido esta epidemia. Las dietas ricas en grasas saturadas y carbohidratos promueven el desarrollo de obesidad y resistencia a la insulina²¹ y es la grasa visceral la que se asocia con una menor sensibilidad a la insulina. El sedentarismo en la población infantil secundario a los cambios en el estilo de vida actuales (videojuegos, televisión, uso de automóviles, etc.) se ha asociado con un mayor riesgo (73%) para el desarrollo de DM2^{21,22}. La obesidad ocasiona resistencia a la insulina desencadenando eventos fisiopatológicos que favorecen el desarrollo de DM2^{23,24,25}.

Historia familiar

Existe una mayor frecuencia de DM2 en familiares de primero y segundo grado, **encontrando** este antecedente en el 75 a 100% de los casos. Entre mayor número de familiares se encuentren afectados la edad de presentación será menor, con un mayor efecto si la transmisión es por rama materna^{6,17,26}. En los hijos de padres con DM2 se reporta una mayor tendencia para desarrollar resistencia a la insulina, síndrome metabólico, prediabetes y finalmente DM2^{24,27,28}. En un estudio **realizado** en Brasil se encontró un 51.5% de presentación de DM 2 en hermanos de pacientes afectados²⁶.

Grupos étnicos

Los grupos étnicos que tienen una mayor presentación de diabetes comprenden aquellos nativos-americanos, méxico-americanos, afro-americanos y asio-americanos; además de encontrarse una menor sensibilidad a la insulina en hispanos^{23,29,30}. En un estudio multiétnico sobre diabetes en pacientes pediátricos se encontró una frecuencia de 32% de DM2, donde el 37% correspondió a población negra, 30% a latinos y 14% en blancos no hispanos³¹.

Genética

En un pequeño grupo de pacientes se han identificado defectos monogénicos como la Diabetes mellitus tipo MODY, sin embargo en la mayoría de los pacientes con DM2 la susceptibilidad genética parece ser poligénica con diferentes interacciones con el medio ambiente. Se han implicado múltiples genes que confieren riesgo para el desarrollo de DM2, entre los que se encuentran el NIDDM1 localizado en el cromosoma 2 y el gen de la calpaina. La dislipidemia relacionada con resistencia a la insulina (hipertrigliceridemia y niveles bajos de HDL) es un factor de riesgo para DM2, por lo que los genes que regulan el metabolismo de los lípidos y las lipoproteínas pueden ser candidatos potenciales en el desarrollo de DM2³². Estudios en adultos demuestran una concordancia para DM2 en gemelos monocigotos entre 50 y 76%, en gemelos dicigotos del 37% y se estima una herencia del 26% para DM2 y del 61% para intolerancia a la glucosa^{21,23,33}.

Programación in útero

Se ha sugerido que la desnutrición prenatal o la diabetes gestacional causan cambios metabólicos y hormonales que promueven obesidad y resistencia a la insulina con un incremento en el riesgo de DM 2. En los Indios Pima se ha encontrado una mayor frecuencia de diabetes en hijos de madres diabéticas en comparación con las madres no diabéticas o con prediabetes³⁴. Los pacientes con peso bajo al nacimiento o macrosomía presentan un riesgo mayor de desarrollar DM2 en comparación con aquellos de peso normal³⁵.

Sexo

La prevalencia de diabetes es mayor en mujeres, con una frecuencia de 1.7 veces superior a la de los hombres en la edad pediátrica, probablemente relacionado con la presencia de síndrome de ovarios poliquísticos³⁶.

Acantosis nigricans

La *acantosis nigricans* es la hiperpigmentación y engrosamiento de la piel a nivel del estrato espinoso de la dermis, localizada principalmente en los pliegues de la base del cuello, antecubitales, axilares e inguinales, asociada con hiperinsulinemia y resistencia a la insulina y que se encuentra presente hasta en el 90% de los pacientes jóvenes con DM2²⁴. La presencia de *acantosis nigricans* es frecuentemente asociada con hiperinsulinismo y se ha considerado como un factor de riesgo independiente para el desarrollo de DM2^{35,36}. El grado de acantosis puede ser valorado mediante la escala de Bruke dependiendo de la extensión de las lesiones en los sitios afectados y ha mostrado correlación con la insulina de ayuno y el índice de masa corporal (*Anexo 3*)^{37,38,40}.

Pubertad

La incidencia de DM2 en la edad pediátrica se incrementa en la pubertad³⁸. Se ha demostrado una disminución en promedio del 30% de la sensibilidad a la insulina en los adolescentes con un estadio de Tanner II a IV (*Anexo 3*) relacionándose con un incremento en la actividad de la hormona del crecimiento y los factores de crecimiento similares a insulina²¹.

Síndrome de ovarios poliquísticos

Este síndrome se caracteriza por la presencia de dos o más de los siguientes criterios ya sean clínicos o paraclínicos: *a. hiperandrogenismo, b. ciclos anovulatorios y c. datos ultrasonográficos de quistes ováricos*. Los datos clínicos de este síndrome comprenden la presencia de hirsutismo, acné, obesidad, alteraciones menstruales y *acantosis nigricans*. La resistencia a la insulina, la alteración en la primera fase de liberación de la insulina y la falta de una compensación de la célula β al grado de resistencia a la insulina son hallazgos típicos en las pacientes con este síndrome. El 30 % de las adolescentes con este síndrome presenta intolerancia a la glucosa y el 4% diabetes^{21,39,40}. El grado de hirsutismo en estas pacientes puede ser valorado mediante la escala de Ferriman y Gallwey modificada, cuyo puntaje total correlaciona con los niveles elevados de andrógenos, considerándose hirsutismo con un puntaje ≥ 8 (*Anexo 3*)⁴¹.

Intolerancia a la glucosa

Se asocia con un incremento de 6 a 10 veces en el riesgo general de progresión a DM2 comparado con individuos sin ella, con un promedio de 6% anual³.

Síndrome metabólico

Existen múltiples definiciones de síndrome metabólico, sin contarse aún con un consenso. Entre los criterios considerados para pacientes pediátricos se encuentran⁴²:

1. Búsqueda de alteraciones en el metabolismo de la glucosa (intolerancia, resistencia o diabetes).

2. Obesidad
 - a. Índice de masa corporal (IMC) por arriba de la percentila 85 o 95 de acuerdo a las distintas definiciones (*Anexo 3*).
 - b. Circunferencia de cintura generalmente considerando mayor de la percentila 90 con variaciones en edad, sexo y grupo étnico (*Anexo 3*).
3. Hipertensión arterial, con definiciones que varían en determinaciones por arriba de la percentila 75 a 95 para edad, sexo y talla (*Anexo 3*).
4. Dislipidemia
 - a. Colesterol HDL menor a la percentila 5 o 25 de acuerdo a diversos autores.
 - b. Hipertrigliceridemia, con valores de corte entre la percentila 75 y 95 en diversos estudios (*Anexo 3*).

De acuerdo a las distintas definiciones el diagnóstico se establece con la presencia de 2 a 3 alteraciones como mínimo. La mayoría de los factores que se evalúan están relacionados de forma directa o indirecta con el desarrollo de DM2 por lo que es de esperar que la participación en conjunto de cualquiera de ellos incrementará el riesgo para el desarrollo de la enfermedad⁴².

Fisiopatología de Diabetes mellitus tipo 2

La DM2 es una enfermedad metabólica compleja caracterizada por una alteración en la utilización y metabolismo de los carbohidratos, en la cual intervienen factores ambientales, sociales, conductuales y genéticos que alteran la homeostasis de la glucosa manifestándose en forma de hiperglucemia⁴³.

En la historia natural un periodo de *prediabetes*, definido por elevación de la glucosa en ayuno o bien alteración de la tolerancia oral a la glucosa, ocurre antes del desarrollo de DM2⁴⁴. En adultos se ha visto que la pérdida progresiva de la función de las células β ocurre con un porcentaje aproximado de 7% por año. Una vez que los síntomas clínicos de diabetes ocurren, ha existido una pérdida del 50% de la función de la célula β pancreática⁴⁵. Se realizó un estudio con seguimiento a 6 años de pacientes mexicanos previamente normoglucémicos encontrando que 16.5% del grupo estudiado desarrolló alguna alteración en el metabolismo de la glucosa, 12.8% intolerancia a la glucosa, 3.7% DM2 y el 74% tuvo niveles de insulina en ayuno mayores a 15 $\mu\text{U/mL}$ ⁴⁶.

La DM2 es causada por la combinación de resistencia a la insulina, falla relativa en la función secretora de las células β e incremento en la producción hepática de glucosa.

Resistencia a la insulina

Son múltiples los factores que se han visto implicados, siendo la obesidad visceral o central, más que la grasa corporal total, la que se correlaciona directamente con los niveles basales y estimulados de insulina e inversamente con la sensibilidad a la misma. Los adipocitos secretan diversos productos biológicos (leptina, TNF- α , ácidos grasos libres, resistina y adiponectina) que modulan la secreción y acción

de insulina, pudiendo contribuir con la resistencia a la insulina^{47,48}. Si bien los mecanismos moleculares de resistencia a la insulina en la DM2 no han sido elucidados, se cree que los defectos postreceptor juegan un papel predominante, como lo son las alteraciones en los sustratos del receptor de insulina y los defectos en la señalización de la fosfatidil inositol-3-cinasa. Por otro lado se ha encontrado relación entre resistencia a la insulina con vías de señalamiento de inflamación mediada por la activación del factor nuclear $\kappa\beta$ ⁴⁹.

Los niveles elevados de ácidos grasos libres y citocinas inflamatorias (TNF- α e IL-6) producidas por el tejido adiposo, afectan adversamente la cascada de señalización de la insulina, lo cual puede condicionar inhibición del metabolismo de glucosa estimulado por insulina en músculo esquelético e incremento en la gluconeogénesis hepática, procesos que se encuentran favorecidos por el efecto lipolítico del TNF- α sobre los adipocitos, con la consiguiente liberación de ácidos grasos libres. A diferencia de los niveles de ácidos grasos libres y adipocinas, los niveles de adiponectina se encuentran disminuidos, lo cual conlleva una reducción en la sensibilización a la insulina en hígado y músculo mediada por la cinasa de AMP⁴⁹.

Se han diseñado índices que se utilizan en la valoración de insulinoresistencia como el HOMA (*Homeostasis Model Assessment*) y aunque no existe un consenso sobre los valores de corte para riesgo cardiovascular, existen valores de referencia determinados en población pediátrica sana (*Anexo 3*)⁵⁰.

Alteración en la secreción de insulina

En etapas tempranas en la evolución natural de la DM2, la secreción de insulina se encuentra normal o incrementada en respuesta a la insulinoresistencia periférica con la finalidad de mantener una tolerancia normal a la glucosa, siendo en esta etapa el defecto secretorio leve e involucrando selectivamente la secreción de insulina mediada por glucosa, preservándose la respuesta para otros secretagogos de insulina como la arginina. Es importante considerar que las alteraciones en la secreción de insulina no son exclusivas de los casos en los que se encuentre hiperglucemia manifiesta.

A medida que evoluciona la enfermedad, el defecto en la secreción de insulina progresa de forma marcada y aunque son varios los mecanismos involucrados, actualmente la razón por la cual se produce el cese en la secreción de insulina no es del todo claro. Dentro de los mecanismos involucrados en la alteración en la secreción de insulina se encuentran la glucotoxicidad, lipotoxicidad, depósito de amiloide en los islotes pancreáticos, así como también factores genéticos, siendo importante destacar por su trascendencia, los relacionados con el receptor activador de la proliferación de peroxisoma γ (PPAR- γ)^{49,51,52}. Los niveles de insulina y de péptido C en ayuno permiten valorar la función de la célula β pancreática, con niveles normales que varían en las distintas edades de la población pediátrica (*Anexo 3*)^{50,53}.

Incremento en la producción hepática de glucosa

En la DM2 la resistencia a la insulina en el hígado refleja la falla en la supresión de la gluconeogénesis, lo cual resulta en hiperglucemia de ayuno y disminución en el almacenamiento de glucogéno por el hígado en el periodo posprandial.

Escrutinio en Diabetes mellitus tipo 2

Se han propuesto diversos métodos de escrutinio para DM2, los cuales difieren en el método de detección utilizado, la edad en que se realizan, las indicaciones y los intervalos de revaloración. No se ha demostrado la efectividad de uno sobre otro y probablemente se requieran diferentes métodos de acuerdo a los factores de riesgo, prevalencia e incidencia de la enfermedad en las distintas poblaciones. Se ha encontrado que a pesar de que existen recomendaciones para el escrutinio de DM2, en algunos grupos hasta el 50% de los adolescentes con riesgo no cuentan con esta valoración^{54,55}.

En pacientes adultos la Asociación Americana de Diabetes (ADA) recomienda la realización de glucosa en ayuno cada tres años a partir de los 45 años particularmente con un IMC mayor de 25 Kg/m² y aquellos con determinaciones de glucosa entre 100 y 125 mg/dL deberán someterse a una CTOG².

En pacientes pediátricos, la Academia Americana de Pediatría y la Asociación Americana de Diabetes recomiendan el escrutinio para DM2 a partir de los 10 años o al inicio de la pubertad cada 2 años en pacientes con sobrepeso y dos o más de los siguientes factores de riesgo⁵⁶:

1. Historia familiar de DM2 en por lo menos un familiar de primero o segundo grado.
2. Pertenecer a grupos étnicos de alto riesgo.
3. Signos de resistencia a la insulina en el examen físico o condiciones relacionadas con la resistencia a la insulina (*acantosis nigricans*, hipertensión, dislipidemia, síndrome de ovarios poliquísticos).

En algunos estudios se ha encontrado que este tipo de recomendaciones que toma en cuenta solamente la glucosa en ayuno, pueden pasar por alto algunos casos de alteración en la homeostasis de la glucosa en pacientes con riesgo⁵⁷. En adultos se ha encontrado que hasta un 30% de los pacientes con una glucosa en ayuno normal tendrán una CTOG diagnóstica. Se han realizado estudios en los cuales la determinación de CTOG para la detección de intolerancia a la glucosa o DM2 utilizando los criterios de la ADA para el tamizaje, encontrando en un 12% de niños una CTOG alterada, sugiriéndose la realización de ésta para identificar a la población en riesgo^{58,59}.

En Japón entre 1974 y 2002 se realizó un programa de escrutinio mediante muestras de orina, considerando una glucosuria mayor de 100 mg/dL positiva y requiriendo una segunda muestra para su confirmación. En caso de una segunda muestra confirmatoria a los pacientes se les realizó una CTOG. En 28 años de seguimiento se dectaron 232 casos de DM2 identificados aparentemente en un

estado presintomático. Este tipo de escrutinio es relativamente simple y eficiente pero el costo-beneficio puede ser muy alto debido a que se realiza en población general⁶⁰. En Taiwan desde 1992 se practica un tamizaje similar al descrito en Japón⁶¹.

En el síndrome de ovarios poliquísticos la AES (*Androgen Excess Society*) recomienda el escrutinio de todas las pacientes con CTOG una vez cada 2 años o con mayor frecuencia si se identifican factores de riesgo adicionales. Aquellas con intolerancia a la glucosa deberán de valorarse anualmente^{62,63}.

En los niños en edad escolar con el antecedente de madre con diabetes gestacional se ha considerado que la glucosa en ayuno no es adecuada para el tamizaje, requiriendo pruebas como la CTOG para su valoración⁶⁴.

Aunque la elevación del porcentaje de hemoglobina glucosilada A1c puede ser un signo temprano de predisposición a DM2 en grupos de alto riesgo⁶⁵, en general no se recomienda como método de escrutinio.

Junto a las alteraciones en el metabolismo de la glucosa, existen alteraciones en el perfil lipídico que pueden acompañar a los estados prediabéticos y a la diabetes manifiesta condicionando lipotoxicidad a la célula β pancreática, por lo que algunos recomiendan la determinación rutinaria en pacientes con riesgo⁵⁸.

De acuerdo a los estudios publicados se requiere una evaluación de la efectividad de los protocolos de escrutinio en la identificación temprana de diabetes⁶⁶.

Cuadro Clínico en Diabetes mellitus tipo 2

La mayoría de los pacientes pediátricos diagnosticados con DM2 se presentan alrededor de la adolescencia, aunque existen reportes de pacientes menores de 8 años. Generalmente estos pacientes tienen un IMC por arriba de la percentila 85 para la edad, lo que los coloca dentro de la categoría de sobrepeso u obesidad. La presentación clínica de DM 2 puede variar desde estados asintomáticos hasta manifestaciones graves de la misma. La mayoría tienen una presentación insidiosa y pueden no presentar los síntomas clásicos de poliuria, polidipsia y pérdida de peso. Aproximadamente el 90% de los adolescentes tienen *acantosis nigricas*. Las niñas pueden presentar candidosis vaginal y datos compatibles con síndrome de ovarios poliquísticos. A diferencia de los adultos entre el 5 y el 33% de los niños presentan cetoacidosis, sin embargo también se han reportado cuadros de coma hiperosmolar^{23, 63}.

Prevención en Diabetes mellitus tipo 2

Programas enfocados en la reducción de peso con cambios en el estilo de vida y basados en un régimen de dieta y ejercicio pueden disminuir el desarrollo de DM2 hasta en un 58%. Se han utilizado también fármacos como metformina para disminuir el riesgo, sin embargo el efecto aislado de éstos suele ser menor y requieren apego a los cambios del estilo de vida para obtener un beneficio

deseado. Por otra parte los cambios en el estilo de vida pueden tener beneficios colaterales como disminución en la presión arterial, mejoría en los niveles de lípidos y una mejor calidad de vida⁴.

Se ha demostrado que el riesgo de sobrepeso y la adiposidad disminuyen en respuesta al incremento en la actividad física. Una actividad de moderada a intensa principalmente aeróbica disminuirá además el riesgo de DM2, ya que incrementa la sensibilidad a la insulina tal como lo demuestran las reducciones significativas en la insulina de ayuno (18–20%) y la respuesta de la insulina a una carga de glucosa (23%) después de 16 a 20 semanas de ejercicio tres veces a la semana. Actualmente la Academia Americana de Pediatría recomienda una actividad física aeróbica de 60 minutos al día, así mismo se recomienda disminuir las actividades sedentarias como son: ver la televisión, videojuegos y uso de computadoras a menos de 2 hrs al día⁶⁷.

En cuanto a los hábitos de alimentación se recomienda disminuir el consumo de grasas a menos del 30% del aporte calórico y de grasas saturadas a menos del 10%, con una ingesta alta de fibra, disminución en el consumo de bebidas azucaradas, favorecer el hábito del desayuno, disminuir el consumo de alimentos en restaurantes y lugares de comida rápida e incrementar el consumo de frutas y verduras de 5 a 9 raciones al día⁶⁷.

En nuestro país también se ha demostrado que programas sobre educación y cambios en los hábitos de alimentación disminuyen los factores de riesgo para DM2 en niños obesos^{68,69}. La prevención deberá de involucrar también el tamizaje para diabetes antes y durante el embarazo, promoción de estilos de vida saludable, disminución de la obesidad materna, así como promover la alimentación al seno materno⁷⁰.

Tratamiento de la Diabetes mellitus tipo 2

Se han utilizado diversas estrategias para revertir la secuencia de eventos en la DM2, siendo las principales medidas aquellas dirigidas a la modificación de los estilos de vida, enfocándose sobre todo en el control de peso, lo cual contribuirá en mejorar la resistencia a la insulina⁷¹.

El manejo inicial de los pacientes pediátricos con DM2 depende de la severidad de la presentación. Las modificaciones en el estilo de vida que se utilizan en la prevención deben ser siempre indicadas en estos pacientes. Los pacientes con hiperglucemia leve (126–200 mg/dL) y hemoglobina glucosilada A1c menor o igual a 8.5% o con diagnóstico incidental, pueden ser tratados inicialmente con cambios en el estido de vida en combinación con metformina, que es el único fármaco aprobado por la FDA (*Food and Drug Administration*) para pacientes pediátricos con DM2. Los pacientes con hiperglucemia mayor a 200 mg/dL y hemoglobina glucosilada A1c mayor a 8.5%, y/o cetoacidosis deberán ser tratados inicialmente con insulina para alcanzar un control metabólico, y se podrá iniciar tratamiento con metformina una vez que el paciente tenga un control metabólico aceptable y no

presente cetosis. El tratamiento con insulina se añadirá siempre que el control de la glucemia no se alcance con 3 a 6 meses de tratamiento con metformina, debiendo los pacientes apegarse a un automonitoreo de los niveles de glucosa rutinario⁷².

Comorbilidades asociadas y complicaciones crónicas

En Estados Unidos la diabetes mellitus es la principal causa de ceguera, amputación no traumática y de insuficiencia renal crónica terminal, así como la sexta causa más común de muerte⁴.

La DM2 en niños y adolescentes se considera un problema serio de salud, ya que se incrementa la duración de la enfermedad y la aparición de complicaciones micro y macrovasculares⁷⁰. En pacientes con diagnóstico reciente, la enfermedad microvascular está presente en el 30% de los pacientes, debido a la hiperglucemia asintomática previa al diagnóstico³.

La diabetes mellitus no diagnosticada puede causar un daño progresivo microvascular, al momento del diagnóstico aproximadamente 20% de los pacientes con DM2 tienen retinopatía y 10% nefropatía y se ha demostrado que el control glucémico estricto tiene beneficio en retrasar éste tipo de daño.

La hipertensión arterial es la comorbilidad asociada con DM2 más frecuente y cuya prevalencia exacta depende de la definición de hipertensión. Estudios que usan un valor de corte de presión sistólica en la percentila 95 para edad, sexo y estatura reportan un 30 a 55% de los jóvenes con DM2 e hipertensión arterial asociada. En el Diabetes in Youth Study se encontró que el 73% de los jóvenes con DM2 tienen presión sistólica por arriba de la percentila 90, encontrando a la obesidad estrechamente relacionada⁷².

La microalbuminuria es otro factor de riesgo frecuentemente documentado en pacientes con DM2 e incrementa con la duración de la enfermedad. La frecuencia de microalbuminuria varía del 14 al 25% en los pacientes con DM2 iniciándose en ocasiones en la primera década del diagnóstico de la enfermedad, se ha encontrado relación con el pobre control glucémico y otorga un riesgo significativo para el desarrollo de insuficiencia renal prematura⁷².

La dislipidemia se encuentra frecuentemente asociada en niños obesos y sugiere un efecto aditivo de riesgo para desarrollar DM2 y enfermedad cardiovascular prematura. Es frecuente en jóvenes con DM2, específicamente la hipertrigliceridemia (45-60%), hipercolesterolemia (33-60%), elevación del colesterol LDL (24-41%) y colesterol HDL bajo (15-45%). La dislipidemia puede llevar además al desarrollo de esteatosis hepática manifestándose bioquímicamente por transaminasemia que se encuentra con mayor frecuencia en los pacientes con DM2⁷².

III. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Existen factores de riesgo identificados para el desarrollo de DM2, entre los que se encuentran: antecedente de un familiar de primero o segundo grado con la enfermedad, sobrepeso u obesidad, antecedente materno de diabetes gestacional, bajo peso al nacimiento o macrosomía, grupo étnico, signos clínicos de resistencia a la insulina, pubertad y síndrome de ovarios poliquísticos, los cuales si se encuentran presentes deben alertar para la búsqueda intencionada de alteraciones en el metabolismo de la glucosa. En la historia natural de la DM2 existe un periodo de *prediabetes*, la cual puede manifestarse como elevación de la glucosa en ayuno o bien intolerancia a los carbohidratos, dichas alteraciones ocurren antes del desarrollo de la DM2. En población pediátrica han sido propuestos varios métodos de escrutinio para la detección temprana de DM. La ADA y la AAP recomiendan realizar el escrutinio para DM2 a partir de los 10 años de edad o al inicio de la pubertad en niños con sobrepeso u obesidad, y dos o más factores de riesgo; sin embargo hasta al momento no existen estudios que evalúen la presencia de alteraciones metabólicas como prediabetes, hipertensión arterial, dislipidemias, resistencia a la insulina y reserva pancreática en los hermanos de pacientes con DM2, los cuales son individuos altamente susceptibles de desarrollar DM2 a edad temprana, por lo que surge la siguiente:

IV. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

¿Existen alteraciones metabólicas en los hermanos de niños y adolescentes con Diabetes mellitus tipo 2 atendidos en el Hospital Infantil de México Federico Gómez?

V. JUSTIFICACIÓN

La DM2 es una de las principales causas de morbilidad y mortalidad en nuestro país y en los últimos años ha incrementado de forma importante su incidencia en la población pediátrica. En nuestro país la DM es el principal problema de salud pública y la principal causa de mortalidad en el sexo femenino y la segunda en el sexo masculino desde el año 2000. Esta enfermedad es la primera causa de jubilación temprana, ceguera e insuficiencia renal, siendo además una causa importante de hospitalización. Se estima que para el 2025, 11.7 millones de mexicanos serán diabéticos, esto aunado al incremento en la prevalencia de obesidad. Existe un estado asintomático temprano que puede ser detectado mediante pruebas relativamente sencillas y con un costo bajo en comparación a los elevados costos de la enfermedad. Existen estrategias de prevención y manejo en las formas tempranas de la enfermedad para prevenir la progresión a DM2 clínicamente manifiesta y sus complicaciones a largo plazo. Debido a lo anterior, el escrutinio minucioso de los hermanos de pacientes con DM2 desde la edad pediátrica para el diagnóstico de alteraciones metabólicas y DM2 podría

considerarse una herramienta importante para los clínicos, debido al mayor riesgo en este grupo de padecer la enfermedad.

VI. OBJETIVOS

General

Identificar las alteraciones metabólicas en hermanos de pacientes con DM2 atendidos en el Hospital Infantil de México Federico Gómez.

Específicos

1. Identificar las alteraciones en el metabolismo de la glucosa mediante la CTOG.
2. Determinar la presencia de dislipidemia (valores bajos de colesterol-HDL, hipertrigliceridemia) en los hermanos de niños con DM2.
3. Describir la presencia de hipertensión arterial, obesidad abdominal y datos clínicos de resistencia a insulina.
4. Medir los niveles de péptido C en la población de estudio.

VII. MATERIAL Y MÉTODOS

Diseño del estudio

Serie de casos

Población

Hermanos de pacientes con DM2 atendidos en la Clínica de Diabetes del Hospital Infantil de México Federico Gómez identificados durante el período de noviembre de 2007 a junio de 2008.

Criterios de inclusión

1. Hermanos de pacientes con DM2.
2. Ambos géneros.
3. Edades comprendidas entre 8 y 18 años.
4. Acepten participar en el estudio.

Criterios de exclusión

1. Enfermedades crónicas (artritis reumatoide, cáncer, etc.)
2. Alteraciones conocidas del metabolismo de la glucosa.
3. Sujetos que hayan recibido algún tratamiento farmacológico que altere el metabolismo de la glucosa, lípidos o antihipertensivo, en los 6 meses previos a la realización del estudio.

Metodología

Se les invitó a participar a todos los hermanos de los pacientes con DM2 que acudieron a la Clínica de Atención al Niño Diabético (CANDI) del Hospital Infantil de México Federico Gómez durante el período de estudio. Se les explicaron los objetivos del estudio, riesgos, beneficios y se incluyeron aquellos que aceptaron firmar la carta de asentimiento y aquellos cuyos padres firmaron la carta de consentimiento informado (*Anexos 1 y 2*).

Se programaron dos visitas al hospital:

Visita 1

- a. Se les solicitó acudir con un ayuno de 12 horas como mínimo y se realizó la toma de muestras mediante un equipo de vacutainer® con mariposa, obteniéndose 2 tubos con 3ml de sangre cada uno para determinación de glucosa, insulina, péptido C y perfil de lípidos (C-HDL, triglicéridos, colesterol), asimismo se utilizó una gota de sangre para determinación de glucemia capilar mediante glucómetro, de encontrarse una glucosa menor de 126 mg/dL se continuó con el estudio; en caso contrario no se realizó la CTOG hasta tener el resultado de la glucemia de ayuno central y de ser mayor de 126mg/dL se suspendía la prueba. En aquellos casos en los que no se encontraron niveles de glucosa en

ayuno alterada, se dejó fijo el sistema de vacutainer® a la piel y se aplicaron 2ml de solución heparinizada para evitar la obstrucción del mismo con coágulos. Se administró una carga oral de glucosa utilizando los criterios de la Organización Mundial de la Salud, con una dosis de 1.75 gr de glucosa anhidra por Kg de peso, con un máximo de 75 gr. Se tomó una segunda muestra de 3ml de sangre 2 hrs después de la carga de glucosa, para determinación de glucosa a los 30, 60, 90 y 120 minutos y se retiró el vacutainer®.

- b. Durante el lapso de tiempo entre la primera y segunda muestra de sangre, se realizó interrogatorio sobre antecedentes heredofamiliares, perinatales, ginecológicos y patológicos, así como interrogatorio por aparatos y sistemas sobre síntomas actuales. Se realizó antropometría y exploración clínica completa.
- c. Los datos fueron recabados en la hoja diseñada para este propósito (*Anexo 3*).

Visita 2

Una semana después de la primera visita, se otorgó una nueva cita para entrega de resultados. En esta segunda visita se otorgó consejería sobre cambios en el estilo de vida para disminuir el riesgo de desarrollar DM2 y en caso de encontrar alteraciones que requieren manejo médico los pacientes fueron referidos para atención especializada en la consulta de Endocrinología del Hospital Infantil de México Federico Gómez.

Definición operativa de las variables

Variable	Tipo de variable	Escala de medición	Unidades de medición	Definición operativa
Edad	Cuantitativa	Continua	Años	Edad cronológica desde el nacimiento hasta el momento de realización del estudio.
Sexo	Nominal	Dicotómica	Femenino, Masculino	Características fenotípicas que clasifican a las personas en hombres o mujeres.
Peso al nacimiento	Cuantitativa	Contínua	Kilogramos	Peso en kilogramos al nacimiento.
Antecedente materno de diabetes gestacional	Nominal	Dicotómica	Sí, No	De acuerdo al interrogatorio realizado a la madre, si presentó alteración del metabolismo de la glucosa documentado con una glucosa

				en ayuno >126mg/dl o una casual >200mg/dl o mediante CTOG con un valor >140mg/dl ¹ .
Datos clínicos de síndrome de ovarios poliquísticos	Nominal	Dicotómica	Sí, No	Presencia de por lo menos un dato en cada una de las siguientes categorías: 1. <i>Datos clínicos de hiperandrogenismo:</i> (acné, hirsutismo, alopecia) 2. <i>Anovulación crónica:</i> caracterizada por la presencia de oligo o amenorrea posterior a 2 años de la menarca ⁷³ .
Peso	Cuantitativa	Continua	Kilogramos	Medición por un solo observador en báscula calibrada, con el paciente en ayuno, con ropa ligera y sin zapatos, se aproximará a la décima de kg más próxima ⁷³ .
Talla	Cuantitativa,	Continua	Metros	Medición en estadiómetro por un solo observador, sin zapatos. Se coloca la cabeza del paciente en el plano de Frankfurt y se realiza una tracción de la cabeza a nivel de las apófisis mastoides. Se desciende lentamente la plataforma horizontal del estadiómetro hasta contactar con la cabeza del paciente. Se obtendrá la talla máxima y se ajustará al centímetro más próximo ⁷³ .
Índice de masa corporal (IMC)	Cuantitativa	Continua	Kg/m ²	Relación del peso en kilogramos entre el cuadrado de la talla en metros, que mide de forma indirecta el grado de adiposidad ⁷³ .
Circunferencia de cintura	Cuantitativa	Continua	centímetros	Medición con cinta métrica flexible a la mitad de la distancia de la última costilla y

				la cresta ilíaca en espiración, realizada por un solo observador ⁷³ .
Presión arterial	Cuantitativa	Continúa	mm/Hg	Posterior a 5 min de encontrarse el paciente en sedestación con un brazalete que cubra 2/3 la longitud del brazo y utilizando baumanómetro aneroide calibrado, se determinarán las cifras de tensión arterial en tres ocasiones, y el promedio de las dos últimas será considerado como la cifra de tensión arterial ⁷³ .
Acantosis nigricans	Ordinal		Grado 0 a 4	De acuerdo a la escala de Burke, será determinada por un solo observador (<i>Anexo 4</i>).
Estadío de Tanner	Ordinal		Grado 1 a 4 mamario, púbico y genital	De acuerdo a la escala de Tanner y Galleway (<i>Anexo 5</i>).
Glucosa de ayuno	Cuantitativa	Continua	mg/dL	Medición de glucosa plasmática con 12 horas de ayuno mediante el método de glucosa oxidasa.
Glucosa 120 min	Cuantitativa	Continua	mg/dL	Determinación de glucosa 120 min posteriores a una carga de glucosa de 1.75gr/ Kg de peso (máximo 75 gr) mediante el método de glucosa oxidasa.
Insulina basal	Cuantitativa	Continua	μUI/mL	Niveles de insulina posterior a 12 horas de ayuno determinados por quimioluminiscencia.
Péptido C	Cuantitativa	Continua	ng/mL	Niveles de péptido C como indicador indirecto de reserva pancreática, determinados por el método de quimioluminiscencia.
HOMA-IR	Cuantitativa	Continua	Índice matemático	Índice de resistencia a insulina, calculado mediante la siguiente fórmula:

				<i>Insulina en ayuno x glucosa en ayuno /405.</i> La insulina será expresada en μ UI/ml y la glucosa en mg/dL.
Colesterol total	Cuantitativa	Continua	mg/dL	Niveles de colesterol total plasmático posterior a 12 horas de ayuno determinados mediante método enzimático.
Colesterol HDL	Cuantitativa	Continua	mg/dL	Niveles de colesterol de HDL plasmático posterior a 12 horas de ayuno determinado mediante método enzimático.
Colesterol LDL	Cuantitativa	Continua	mg/dL	Niveles de colesterol LDL plasmático posterior a 12 horas de ayuno determinados mediante la fórmula de Friedewald modificada por De Long.
Triglicéridos	Cuantitativa	Continua	mg/dL	Niveles de triglicéridos plasmáticos posterior a 12 horas de ayuno determinados mediante método enzimático.

Análisis estadístico

Se realizó estadística descriptiva (medidas de tendencia central y dispersión, así como medidas de frecuencia). Se utilizó el paquete estadístico SPSS versión 15.0.

Consideraciones éticas

De acuerdo a la Ley General de Salud en Materia de Investigación en Salud el riesgo que presentaron los pacientes en este estudio corresponde a un riesgo mínimo, considerando la extracción de sangre menor a 10 ml durante el estudio, por lo cual se elaboró una carta de asentimiento ya que participan niños mayores de 8 años, así como una carta de consentimiento informado para ser firmada por los padres o tutores.

Se informó a los padres y pacientes el propósito del estudio, se explicaron los objetivos, procedimientos, riesgos y beneficios mediante la carta de consentimiento informado (*Anexo 1*), aclarando cualquier duda que manifiesten.

Todos los pacientes y familiares responsables fueron informados sobre los resultados del estudio y recibieron orientación sobre medidas de prevención para el desarrollo de DM2, o bien en los casos en que se encontraron alteraciones los pacientes fueron atendidos en la consulta de Endocrinología del Hospital Infantil de México Federico Gómez.

Consideraciones de bioseguridad

El material utilizado para la extracción de sangre fue eliminado de acuerdo a las normas de manejo de *Residuos Potencialmente Biológico Infecciosos*.

VIII. RESULTADOS

Se incluyeron un total de 13 pacientes. El 70% eran del sexo masculino (n=9), y el 30% del sexo femenino. La edad de los pacientes estuvo comprendida entre los 8.6 y 18.1 años con una mediana de 12.9 años; la mayor parte de los pacientes eran adolescentes (84.6%), y solamente dos pacientes menores de 10 años en estadio prepuberal. La mediana de tensión arterial sistólica en ambos géneros fue de 97.5 mmHg y de tensión arterial diastólica 67.5 mmHg. La circunferencia de cintura fue de 77.5 cms, siendo mayor en el sexo masculino (78 cms) que en el femenino (74.3 cms). El 69.2% de los pacientes tenían acantosis nigricans. Las características clínicas y antropométricas se describen en la *Tabla 1*.

Tabla 1. Características clínicas y antropométricas de los pacientes.

	Masculino (n=9)	Femenino (n=4)	Total (n=13)
Edad (años)*	13.3(10.6-16.6)	8.6 (8.3-18.1)	12.9 (8.3-18.1)
Peso al nacimiento (gr)*	3330.0 (2450.0-4500.0)	3250 (3225-3300.0)	3275.0 (2450-4500)
Peso (kgs)*	55 (43.8 -100.5)	45.1 (27.8-94.8)	50.8 (27.8-100.5)
Talla (m)*	1.55 (1.40-1.77)	1.34 (1,29-1.47)	1.52 (1.29-1.77)
IMC (Kg/m²)*	22.7 (18.8- 35.11)	22.3 (16.5-23.2)	22.7 (16.5-35.11)
TAS (mm/Hg)*	100.0 (90.0-115.0)	100 (80.0-100.0)	97.5 (80.0-115.0)
TAD (mm/Hg)*	70 (60.0-75.0)	65.0 (60.0-70.0)	67.5 (60-75)
CC (cm)*	78 (70.0-108.0)	74.3 (57.0-99.0)	77.5 (57-108.0)
Acantosis nigricans**	6 (66.6)	3 (75.0)	9 (69.2)
Estadio de Tanner I**	0 (0.0)	2 (50.0)	2 (15.4)
Estadio de Tanner II-V**	9 (100.0)	2 (50.0)	11 (84.6)

*Resultados expresados en medianas, valor máximo y valor mínimo.

**Resultados expresados en porcentaje.

En cuanto a las variables bioquímicas evaluadas, las concentraciones de insulina en ayuno, colesterol total, triglicéridos, c-LDL y valores de HOMA-IR fueron mayores en el sexo femenino comparados con el sexo masculino. La mediana de las concentraciones de glucosa basal (94 mg/dl), a los 30' (127.5 mg/dl), 60' (85.5 mg/dl), 90' (98.5 mg/dl) y 120' (89.5 mg/dl) se encontraron dentro de límites normales. La mediana de péptido C en ambos sexos fue de 2.6 mg/dl. (Tabla 2).

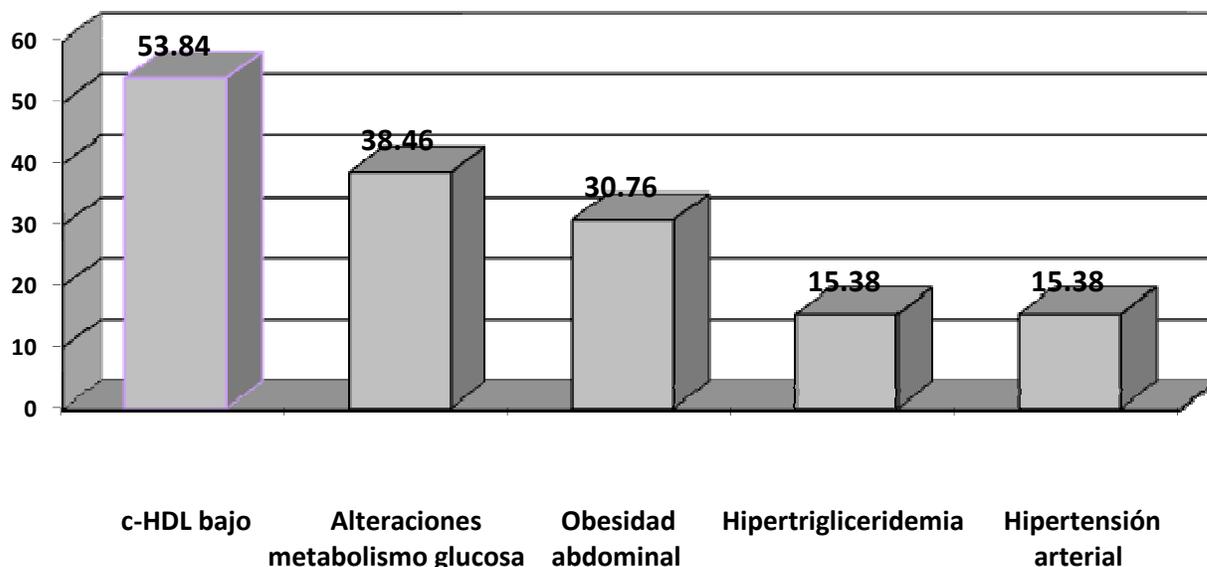
Tabla 2. Perfil bioquímico de los familiares de pacientes con DM2.

	Masculino	Femenino	Total
	(n=9)	(n=4)	(n=13)
Glucosa (mg/dL)	96 (79.0-115.0)	92 (92.0-273.0)	94 (79.0-273.0)
Insulina (μU/mL)	9.8 (2.0-38.8)	17.1 (4.3-17.6)	13.4 (2.0-38.8)
HOMA-IR	2.5 (0.4-11.0)	3.8 (2.9-4.0)	3.2 (0.4-11.0)
Glucosa 30'	126 (106-135)	157 (91.0-354.0)	127.5 (91.0-354.0)
Glucosa 60'	77 (75-143)	92 (80.0-515.0)	85.5 (75.0-515.0)
Glucosa 90'	104 (85-117)	93 (91-543)	98.5 (85.0-543.0)
Glucosa 120'	89 (71-118)	90 (86.0-507.0)	89.5 (71.0-507.0)
Colesterol total (mg/dL)	127.5 (104.0-182.0)	135.5 (116.0-159.0)	134.0(104.0-182.0)
Triglicéridos (mg/dL)	74.0 (49.0-279.0)	110.0 (66.0-175.0)	81.0 (49.0-279.0)
C-HDL (mg/dL)	41.5 (32.0-52.0)	43.0 (32.0-54.0)	41.5 (32.0-54.0)
C-LDL (mg/dL)	75.5 (52.8-135.0)	82.4 (67.0-89.0)	82.4 (52.8-135.0)
Péptido C (ng/mL)	2.6 (1.4-5.5)	2.1 (0.5-4.2)	2.6 (0.5-5.5)

*Resultados expresados en medianas, valor máximo y valor mínimo.

Al analizar la presencia de factores de riesgo cardiometabólico en el total de la muestra, se encontró que los valores bajos de c-HDL era la alteración metabólica más frecuente (53.8%), seguida de alteraciones en el metabolismo de la glucosa (38.46%), obesidad abdominal (30.76%), hipertrigliceridemia (15.38%) e hipertensión arterial sistémica (15.38%) (Figura 1). Cabe resaltar que en el grupo de pacientes que presentaron alteraciones en el metabolismo de la glucosa, se detectó una paciente asintomática con DM2, con valores de glucosa en ayuno de 273 mg/dL.

Figura 1. Alteraciones metabólicas en hermanos de pacientes con DM2.



**Valores expresados en porcentajes.*

De acuerdo a las tablas de los CDC, se encontró que el 31% de los pacientes eran eutróficos (IMC entre p5 y 75), el 31% tenían sobrepeso (IMC entre p75 y 95) y el 38% con diagnóstico de obesidad (IMC >p95). Al analizar las variables bioquímicas de acuerdo al estado nutricional, se observó que las concentraciones de insulina basal, colesterol total, C-LDL y valores de HOMA-IR, fueron mayores en el grupo de pacientes obesos en comparación con aquellos que tenían sobrepeso y/o peso normal ($p < 0.05$) (Tabla 3). Asimismo, los individuos con obesidad tenían mayores concentraciones de péptido-C, comparados con aquellos con sobrepeso y/o peso normal, sin embargo la diferencia no fue estadísticamente significativa. No se encontraron diferencias en las concentraciones de triglicéridos, glucosa basal, a los 30, 60, 90 y 120 minutos en los pacientes, de acuerdo a su estado nutricional. No se detectaron alteraciones en la glucosa a los 30, 60 y 90 minutos que no hubieran sido detectadas con la glucosa en ayuno o a los 120 min (Tabla 3).

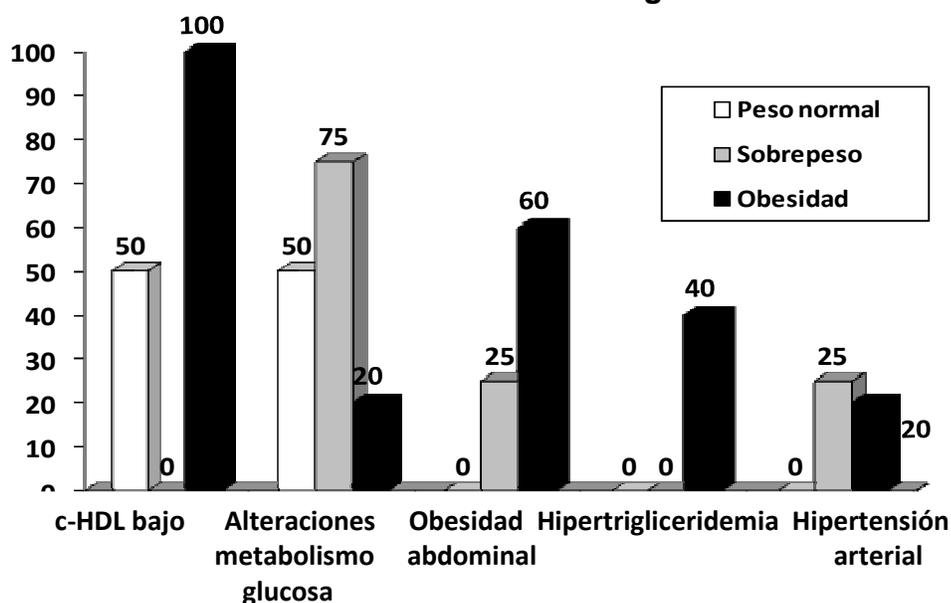
En cuanto a la frecuencia de alteraciones metabólicas de acuerdo al estado nutricional el 50% de los pacientes con peso normal presentaron niveles bajos de c-HDL y el 50% alteraciones en el metabolismo de la glucosa. (Figura 2). Uno de los dos pacientes menores de 10 años presentó alteración en el metabolismo de la glucosa.

TABLA 3. Perfil Bioquímico según estado nutricional.

	Peso Normal (n=4)	Sobrepeso (n=4)	Obesidad (n=5)	p*
<i>Glucosa basal (mg/dl)</i>	85.5 (76.0-105.0)	107.5 (79.0-273.0)	92 (84.0-100.0)	0.344
<i>Insulina basal (μU/ml)</i>	6.5 (2.0-9.8)	11.5 (2.0-38.8)	17.6 (4.4-25.7)	0.056
<i>HOMA-IR</i>	1.4 (0.4-2.5)	3.8 (0.4-11.0)	3.9 (1.0-5.3)	0.056
<i>Glucosa 30'</i>	120 (73.0-135.0)	123.0 (106.0-354.0)	129.0 (91.0-157.0)	0.766
<i>Glucosa 60'</i>	105.5 (77.0-143.0)	76.5 (75.0.0-515.0)	92.0 (80.0-134.0)	0.344
<i>Glucosa 90'</i>	98.5 (70.0-163.0)	99.0 (85.0-543.0)	110.0 (91.0-117.0)	0.568
<i>Glucosa 120'</i>	95 (77.0-167.0)	84.0 (71.0-507.0)	89.0 (83.0-118.0)	0.254
<i>Colesterol total (mg/L)</i>	117.5 (90.0-119.0)	127.5 (104.0-159.0)	137.0(135.0-182.0)	0.007
<i>Triglicéridos (mg/dL)</i>	85.5 (71.0-89.0)	71.0 (49.0-131.0)	139.0 (66.0-279.0)	0.568
<i>C-HDL (mg/dL)</i>	38.5 (32.0-52.0)	46.00 (41.0-54.0)	38.0 (32.0-45.0)	0.254
<i>C-LDL (mg/dL)</i>	58.0 (52.8-67.0)	72.0 (59.0-91.0)	102.0 (80.8-135.0)	0.056
<i>Péptido C (ng/mL)</i>	1.4 (0.5-2.5)	2.1 (1.4-5.4)	4.2 (1.4-4.9)	0.091

*Prueba de medianas para comparaciones entre grupos.

Figura 2. Frecuencia de alteraciones metabólicas según estado nutricional.



IX. DISCUSIÓN

Hasta la fecha no existe un tratamiento que permita curar la diabetes y evitar sus complicaciones crónicas, por lo que se deben de enfatizar las estrategias encaminadas a detectarla de forma temprana. Se han descrito diversos factores de riesgo para el desarrollo de DM2, algunos pueden ser modificados mediante cambios en el estilo de vida (*ej. obesidad, sedentarismo*) y otros no pueden ser modificados, pero deben alertar sobre el riesgo de desarrollar la enfermedad en grupos susceptibles (*ej. grupos étnicos, antecedentes familiares, antecedente de bajo peso al nacimiento o macrosomía, acantosis nigricans*).

La población mexicana es un grupo étnico con alta incidencia de DM¹⁹ y gran parte de la población cuenta además con algún familiar afectado, lo que confiere un mayor riesgo. Se ha documentado que los familiares de primer grado de pacientes con DM2 tienen un mayor riesgo de pérdida de la función de la célula- β y de alteraciones en la tolerancia a la glucosa, la cual se incrementa con el tiempo^{74, 76}; en el aumento de riesgo intervienen factores genéticos y ambientales. Es por ello que consideramos que los hermanos de pacientes con DM2, desde la infancia deben de recibir un seguimiento que permita una detección oportuna. Se ha descrito una incidencia del 40 al 50% de desarrollar DM2 en familiares de primer grado de pacientes afectados^{26,89} y al igual que lo reportado por otros autores, en nuestro estudio encontramos una alta frecuencia de alteraciones metabólicas que incrementan el riesgo de desarrollar la enfermedad.

La mayoría de los pacientes del estudio se encontraban en etapas puberales y es sabido que la sensibilidad a la insulina varía en la infancia, particularmente en los adolescentes, con un incremento en la resistencia a la insulina entre los 9 y 13 años tanto en hombres como en mujeres, por lo que las mediciones de la sensibilidad a la insulina requieren ajuste de edad, género y estadio puberal⁹¹. Sin embargo debido al tamaño tan pequeño de la muestra no se pudo analizar el papel de la resistencia fisiológica a la insulina y su efecto sobre las alteraciones metabólicas encontradas.

Se encontró una frecuencia de *acantosis nigricans* del 69.2%, similar a lo reportado en otras poblaciones pediátricas hispánicas (62%)⁹⁹. Esta condición se ha relacionado en población pediátrica mexico-americana con un mayor IMC, obesidad abdominal, hipertensión arterial, concentraciones de triglicéridos, colesterol total, insulina y valores de HOMA-IR, así como con valores bajos de C-HDL⁸², por lo que se ha llegado a considerar como un factor de riesgo independiente para desarrollar DM2¹⁰⁰.

Se observaron diferencias en la presentación de alteraciones metabólicas entre géneros, siendo más prevalentes en el sexo femenino, comparado con el masculino. Se sabe que conforme avanza la edad, las mujeres presentan disminución de la sensibilidad a la insulina, otorgando a edades tempranas cierto grado de protección a la resistencia a la insulina¹⁰¹. Aunque en nuestra serie la mediana de edad fue considerablemente menor en el sexo femenino que en el masculino, el tamaño de la muestra es pequeño para evaluar si la edad pudiese

influenciar la mayor prevalencia de resistencia a la insulina y de alteraciones metabólicas en las mujeres del grupo estudiado ya que las concentraciones de insulina de ayuno, triglicéridos y C-LDL, así como los valores de HOMA fueron mayores en este grupo.

Se ha reportado una mayor prevalencia de intolerancia a la glucosa postprandial en mujeres en comparación con hombres, mientras que lo contrario se ha observado cuando se altera la glucosa de ayuno¹⁰¹; sin embargo no se encontraron datos similares en este estudio. Las diferencias metabólicas de acuerdo al género durante la edad pediátrica, se han asociado a una disminución de la grasa corporal aunado a un incremento de la masa magra en hombres y a un incremento de la grasa corporal en mujeres, sin embargo en algunos estudios se ha observado que la resistencia a la insulina es independiente de estos cambios de grasa corporal¹⁰⁸. Por otra parte, se ha documentado que las mujeres tienen mayores concentraciones de insulina desde el nacimiento, en comparación con los hombres, sugiriendo una resistencia a la insulina intrínseca en el sexo femenino¹⁰⁸.

A diferencia de lo encontrado en nuestro estudio, se ha documentado que durante la transición de la infancia tardía a la adolescencia, aumenta la resistencia a la insulina en hombres, esto se relaciona con un incremento en las concentraciones de triglicéridos y valores bajos de C-HDL, en las mujeres se ha reportado lo contrario. Estos cambios del desarrollo relacionados con el género en la resistencia a la insulina, que son independientes de los cambios en la grasa corporal, son consistentes con el papel temprano de la resistencia a la insulina que incrementa el riesgo cardiovascular en los hombres^{103,104}. En general se ha reportado una mayor prevalencia del síndrome metabólico en hombres en comparación con mujeres, sin embargo la aparición de un componente aislado suele ser más temprano en mujeres¹⁰⁷. La mayor frecuencia de alteraciones metabólicas en el sexo femenino encontradas en este estudio, pudieran ser explicadas por la mayor resistencia a la insulina que presentaron las mujeres comparadas con los hombres (HOMA-IR 3.8 vs 2.5). Los valores de C-HDL fueron mayores en el sexo femenino, comparados con los del sexo masculino, lo cual coincide con lo reportado en la literatura, ya que se ha documentado que las mujeres tienen valores mayores de C-HDL comparadas con los hombres, independientemente de la edad¹⁰⁸. Al analizar los valores de C-HDL de acuerdo al estado nutricional, los individuos con obesidad tuvieron valores más bajos de C-HDL comparados con los sujetos que solo tenían sobrepeso (36 mg/dL vs 48 mg/dL), sin embargo fueron muy semejantes a los encontrados en individuos con peso normal; pero el hecho de no encontrar diferencias en los valores de C-HDL en los sujetos con obesidad vs los de peso normal, pudiera ser debido al tamaño pequeño de la muestra y a que no se analizaron otros determinantes como fueron el sexo y el estadio de Tanner que influyen en los valores de C-HDL

Se realizó prueba de tolerancia oral a la glucosa a los individuos incluidos en el estudio, con determinaciones a los 30, 60, 90 y 120 min. No se detectaron alteraciones en el metabolismo de la glucosa a los 30, 60 y 90 minutos, que no

hubieran sido detectadas con la glucosa de ayuno, por lo que como método de escrutinio la determinación de glucosa en ayuno permitiría la detección oportuna de alteraciones. Sin embargo, se ha descrito que una de las primeras alteraciones en el metabolismo de la glucosa que condicionan un estado de prediabetes es la elevación de la glucosa postprandial y aunque no se detectaron alteraciones en la glucosa de 120 minutos, que no se manifestaran en la glucemia de ayuno, debido al tamaño pequeño de la muestra no podemos descartar la utilidad de la realización de la prueba de tolerancia oral a la glucosa para la detección temprana de alteraciones metabólicas.

El síndrome metabólico es un grupo de alteraciones que se asocian con un incremento en el riesgo de desarrollar enfermedad cardiovascular y DM2. Existen diferentes definiciones de síndrome metabólico, tanto en adultos como en población pediátrica ⁴², por lo que las diferencias en la frecuencia de presentación de los diversos componentes pueden variar dependiendo de los criterios utilizados para realizar el diagnóstico. Sin embargo, se ha reportado que la obesidad abdominal y los valores bajos de C-HDL son las alteraciones más frecuentes en población pediátrica, seguidas de hipertrigliceridemia, con una presentación menos frecuente de hipertensión arterial y alteraciones en el metabolismo de la glucosa ^{75,81,105,106}. Por el contrario, en nuestra población se encontró que la alteración metabólica más frecuente correspondió a valores bajos de C-HDL, seguido de las alteraciones en el metabolismo de la glucosa, lo que pudiera estar relacionado con la influencia genética que incrementaría la susceptibilidad para el desarrollo de DM2, ya que el grupo de niños y adolescentes estudiados tienen el antecedente de un familiar de primer grado (hermano), diagnosticado en la infancia. Se requiere la realización de estudios en esta población, para evaluar si existe algún determinante genético específico, que esté condicionando las alteraciones metabólicas en edades tempranas, aunado a las influencias ambientales como la obesidad, sedentarismo y malos hábitos de alimentación.

En diversos estudios se ha documentado, que la hipertrigliceridemia y los valores bajos de C-HDL, no solamente se relacionan con resistencia a la insulina, si no con variaciones en genes que regulan el metabolismo de lípidos, como lo propuesto en relación al gen de la lipasa hepática, el transportador de membrana dependiente de ATP (ABCA-1)³². En nuestra población, tanto en adultos ¹⁰⁹ como en adolescentes ¹¹⁰ los valores de C-HDL son menores pudiendo estar en relación a algunas variaciones genéticas.

El 38.46% de los pacientes estudiados presentaron alteraciones en el metabolismo de la glucosa, e incluso una paciente asintomática tenía cifras diagnósticas de DM. Esta frecuencia alta fue incluso mayor a la reportada en adultos familiares de primer grado de pacientes con DM2 (30.7%) ⁹⁵, la cual se ha relacionado con la presentación de diabetes mellitus temprana, incluso dos décadas antes en comparación con la población sin antecedentes familiares. Estos resultados apoyan aún más la realización de pruebas de detección temprana en familiares de primer grado de pacientes afectados. En otros reportes se ha encontrado que hasta el 52% de los familiares de pacientes con DM2

presentan intolerancia a la glucosa, diabetes mellitus o resistencia a la insulina independientemente de la composición corporal, y en algunos estudios se han relacionado estas alteraciones con variaciones alélicas del gen que codifica TNF- α ⁸⁶ y de los genes de PPAR γ ⁹⁷ entre otros, aunque la información no es del todo concluyente. Las alteraciones en el metabolismo de la glucosa y la resistencia a la insulina encontradas con mayor frecuencia en los familiares de pacientes con DM2 pueden ser determinantes de la disfunción de la célula β y condicionar el desarrollo de DM2 a edades más tempranas, comparados con individuos sin antecedentes familiares de DM2^{88,96}. Esta situación se presenta entre el 16 y 34% de adultos mexicanos previamente normoglucémicos, los cuales presentan intolerancia a carbohidratos a los 3-6 años de seguimiento y un 3.7% desarrolla DM2^{46,83}.

En cuanto a las alteraciones metabólicas de acuerdo al estado nutricional, no se encontraron diferencias significativas en las concentraciones de glucosa, triglicéridos y C-HDL entre los pacientes con peso normal, sobrepeso y obesidad, aunque si se observó que los individuos obesos tuvieron tendencia a concentraciones mayores de glucosa y triglicéridos y valores bajos de C-HDL, tal como se ha documentado en la literatura⁸⁰.

Por otra parte las concentraciones de insulina basal, colesterol total, C-LDL y valores de HOMA-IR, mostraron diferencias significativas entre los diferentes grupos clasificados de acuerdo a su estado nutricional, sugiriendo la participación de factores ambientales relacionados con la obesidad en el desarrollo de hipercolesterolemia y resistencia a la insulina. Esta asociación de obesidad, específicamente de obesidad abdominal, con manifestaciones del síndrome metabólico se ha descrito en el 13.8% de los hombres y 8.3% de las mujeres durante la adolescencia¹⁰².

En cuanto a las concentraciones de péptido-C, se encontró que los individuos obesos tuvieron tendencia a tener valores mayores de péptido C que aquellos con sobrepeso o peso normal. Esto puede ser explicado por la mayor resistencia a la insulina en los pacientes con sobrepeso y obesidad, lo que produce una estimulación en la producción de insulina por las células β del páncreas, esto se refleja en concentraciones más elevadas de péptido-C; sin embargo a largo plazo, esto disminuirá la reserva pancreática y predispone a un mayor riesgo de DM2

Aunque no existen valores estandarizados de riesgo cardiometabólico, de concentraciones de insulina y valores de HOMA-IR en población pediátrica mexicana, se han realizado estudios en otras poblaciones, para tratar de establecer los puntos de corte⁵⁰. Al comparar los resultados de nuestro estudio, con los valores propuestos en población pediátrica, las concentraciones de insulina en el grupo de mujeres y los valores de HOMA-IR en individuos con sobrepeso y obesidad se encuentran por arriba de la percentila 90. Sin embargo una limitante de nuestro estudio, es el tamaño pequeño de la muestra, que no permite realizar un análisis de acuerdo al estadio puberal. Si bien no se utilizó el clamp euglucémico considerado el estándar de oro para valorar resistencia a la insulina, consideramos que debido a que se trata de un estudio enfocado en el

escrutinio de pacientes con un riesgo alto se requiere de pruebas diagnósticas sencillas y con un costo accesible para la población general. Además de que en población pediátrica, se ha documentado una correlación entre el clamp euglicémico-hiperinsulinémico y el HOMA-IR para valorar resistencia a la insulina de 0.57¹¹¹.

La AAP y la ADA han establecido recomendaciones para realizar el escrutinio de DM2 en pacientes pediátricos, sin embargo consideramos que la población mexicana es de alto riesgo para desarrollar DM2, por lo que se requieren criterios de escrutinio más amplios que los recomendados actualmente. Si solamente se hubieran seguido las recomendaciones de la AAP y la ADA en los pacientes estudiados, no se habrían detectado alteraciones en el metabolismo de la glucosa en el niño menor de 10 años y en dos individuos con un IMC normal, lo que constituyó el 23% del grupo estudiado.

Lo anterior podría sugerir que en nuestra población se requiere de un escrutinio diferente al de las recomendaciones internacionales, de forma tal que se evite que un gran porcentaje de sujetos no sean detectados de manera oportuna al no considerar a los pacientes menores de 10 años, prepúberes y con peso normal⁵⁶. Se requiere de la realización de estudios de seguimiento y en un mayor número de sujetos para poder confirmar estos hallazgos.

Para realizar detección de alteraciones en el metabolismo de los lípidos, se ha propuesto por la AHA (American Heart Association) y la AAP el escrutinio a partir de los 2 años de edad en pacientes con sobrepeso y obesidad y que cuenten con factores de riesgo. Con estas recomendaciones no se hubiera detectado a dos pacientes con valores bajos de C-HDL por encontrarse con peso normal⁵⁶, sugiriendo nuevamente la necesidad de revalorar si las recomendaciones internacionales son aplicables a nuestra población.

La detección temprana de los pacientes con alteraciones metabólicas permite realizar una prevención primaria oportuna de DM2, enfocada principalmente a cambios en los estilos de vida los cuales han mostrado ser útiles para evitar o retrasar el desarrollo de enfermedades cardiovasculares y metabólicas^{4,45,59}.

Los resultados obtenidos dan pie a interrogantes que pueden corresponder a líneas de investigación en un futuro:

1. Se requieren estudios que contemplen un mayor número de muestra para poder establecer recomendaciones específicas para nuestra población, que tomen en consideración a otros familiares de pacientes afectados con DM2 e incluso a pacientes con obesidad y sin antecedentes familiares de DM2.
2. Se requieren estudios de seguimiento para determinar el intervalo de escrutinio idóneo que permita detectar al mayor número de pacientes con riesgo y poder realizar una intervención oportuna.

3. Intervenciones efectivas que permitan limitar los factores de riesgo cardiometabólico en nuestra población desde edades tempranas.

Limitaciones del estudio

Se trata de un estudio transversal y descriptivo, el cual se realizó en un solo centro y con una muestra pequeña de individuos la cual no es aleatoria, pudiendo limitar la generalización de los resultados a otras poblaciones. Se trata de un primer paso para la generación de nuevas hipótesis de investigación a futuro, en los cuales se podrá realizar comparación entre grupos de niños y adolescentes con factores de riesgo y aquellos que no los tienen para evaluar la asociación de determinantes genéticos y mayor susceptibilidad a DM2.

X. CONCLUSIONES

Los hermanos de pacientes con DM2 presentan alteraciones metabólicas que se pueden detectar desde edades tempranas. Con los resultados obtenidos, recomendamos la valoración rutinaria de factores de riesgo en estos pacientes, a pesar de que sean menores de 10 años, prepúberes o tengan un IMC normal. De esta forma se puede evitar que en una gran parte de la población no se realice detección oportuna de factores de riesgo para desarrollar DM2, o de alteraciones tempranas en el metabolismo de la glucosa que cursen asintomáticas.



CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO

Título del estudio: Alteraciones metabólicas en hermanos de pacientes con Diabetes Mellitus tipo 2 atendidos en el Hospital Infantil de México Federico Gómez.

Su hijo (a) ha sido considerado para realizar un estudio de investigación, en el que se busca la presencia de alteraciones que predisponen al desarrollo de Diabetes mellitus tipo 2.

Se sabe que existen factores de riesgo para el desarrollo de Diabetes mellitus tipo 2 y su hijo cuenta con dos de ellos: a. Tener un familiar (hermano) con el diagnóstico de Diabetes mellitus tipo 2, y b. Pertenecer a una población de alto riesgo (mexicanos) para el desarrollo de la enfermedad.

Existen recomendaciones que apoyan la búsqueda de alteraciones en niños y adolescentes con riesgo para desarrollar diabetes mellitus, por lo que consideramos que su hijo es candidato para recibir una valoración médica y poder detectar alteraciones de forma temprana.

En el estudio requerimos que su hijo y usted, acudan en dos ocasiones al Hospital Infantil de México Federico Gómez, para llevar a cabo una serie de estudios, que a continuación le explicamos:

Visita 1

- a. Su hijo deberá acudir el día de la cita a la Clínica de Atención al Niño Diabético del Hospital Infantil de México Federico Gómez, con un ayuno como mínimo de 12 horas (deberá cenar el día anterior a las 19:00 horas, posteriormente solo podrá ingerir agua simple).
- b. El día de la cita, se tomará una primera muestra de sangre de su antebrazo y se colocará una gota de sangre en un glucómetro, de obtener una medición menor de 126 mg/dl se procederá a tomar dos muestras de 3 ml cada una. En la toma de sangre se dejará fijo un dispositivo por un periodo de 2 hrs con aguja desechable que permitirá la obtención posterior de otra muestra de sangre sin volver a puncionar al paciente, requiriendo inyectar 2 ml de una solución que evitará que se formen coágulos que tapen la aguja. Se le dará a su hijo una solución de agua con azúcar disuelta.

- c. Durante el tiempo de espera entre la toma de la primera y segunda toma de muestras, será valorado por un endocrinólogo pediatra quien realizará un interrogatorio sobre antecedentes familiares, perinatales, enfermedades previas, actividad física y valoración sobre síntomas actuales, así como una revisión física completa.
- d. Dos horas posteriores de haber tomado el agua con azúcar se tomará una nueva muestra de 2ml para medir nuevamente la glucosa en sangre y se retirará el sistema.

Visita 2

Durante la segunda cita, se les entregarán por escrito los resultados de las pruebas de sangre, asimismo se les darán indicaciones para disminuir el riesgo de desarrollar diabetes o en caso de encontrar alteraciones serán atendidos en la consulta de Endocrinología del Hospital Infantil de México Federico Gómez.

Los riesgos de este estudio surgen de la necesidad de obtener muestras de sangre. Las punciones venosas pueden causar dolor y posiblemente moretones. La extracción de muestras de sangre puede causar ligero mareo que puede remediarse con bajar la cabeza y alzar las piernas.

Puede haber varios beneficios para su hijo(a) por su participación con este estudio. La identificación de alguna alteración en la glucosa o en las grasas de la sangre, nos permitirá valorar el inicio de tratamiento para controlar y evitar que sigan evolucionando esas alteraciones.

Por participar en este estudio usted y su hijo(a) no recibirán ninguna compensación monetaria.

Los resultados de los estudios realizados a su hijo les serán proporcionados dos semanas después de que sea extraída la muestra de sangre.

Durante el estudio el médico responsable del mismo, responderá a cualquier duda que usted o su hijo tengan acerca del procedimiento, los riesgos y beneficios, así como los resultados del estudio.

Su participación en el estudio es totalmente voluntaria, y una vez aceptada su participación, ésta se puede cancelar en cualquier momento sin que por ello se afecte la atención de su hijo (s) o su tratamiento en el Hospital Infantil de México Federico Gómez.

Por medio de la presente, yo: _____,
(nombre del padre, madre o tutor)

_____ del paciente _____,
(parentesco) (nombre del paciente que participará en el estudio)

acepto en forma voluntaria que mi hijo(a) participe en el estudio de investigación. He leído de forma cuidadosa este documento y entiendo todo lo que implica, además que se me ha asegurado que las muestras de sangre que se tomen serán utilizadas únicamente con los fines propuestos en esta investigación y que los resultados me serán notificados y serán totalmente confidenciales. En caso de que el paciente y/o el tutor no sepan escribir se colocará la huella digital.

Nombre y firma del paciente

Nombre y firma del padre, madre o tutor responsable

Nombre y firma del testigo 1
Dirección _____

Nombre y firma de testigo 2
Dirección _____

Nombre y firma del investigador
Responsable

Fecha: _____

*Dra. Ninel Coyote Estrada
Investigador.*

*Hospital Infantil de México Federico Gómez
Dr. Márquez # 162. Col. Doctores. Delegación
Cuauhtémoc. CP 06720. México DF.
Teléfono: (55) 52 28 99 17 Ext. 1500*

ANEXO 2



Carta de Asentimiento para Participar en un Estudio de Investigación.

Título del estudio: Alteraciones metabólicas en hermanos de pacientes con Diabetes mellitus tipo 2 atendidos en el Hospital Infantil de México Federico Gómez.

Estamos realizando un estudio de investigación en niños y adolescentes que sean hermanos de pacientes con diabetes mellitus tipo 2. El realizar estudios de investigación es una forma de aprender más sobre las enfermedades. Te estamos invitando a participar en este proyecto para evaluar el riesgo que tienes de tener la misma enfermedad de tu hermano, por lo cual mediremos las concentraciones de azúcar (glucosa) y las grasas en tu sangre.

Si decides participar en el estudio, deberás asistir para que se te tomen muestras de sangre en ayuno en la primera cita. La muestra de sangre será utilizada para medir la glucosa, grasas en la sangre, insulina y péptido C. Posteriormente se te dará a tomar una bebida azucarada y se te tomará otra muestra de sangre dos horas después. Además serás valorado por un médico, para que contestes algunas preguntas acerca de tus antecedentes familiares de importancia, alimentación y actividades relacionadas con el ejercicio. El médico te realizará un examen físico y te medirá tu peso, estatura, presión arterial, cintura y cadera. Dos semanas después te serán entregados tus resultados del estudio.

Los riesgos de este estudio están dados porque se necesita tomar muestras de sangre, lo cual puede ser doloroso o causarte moretones.

Este estudio nos proporcionará más conocimientos acerca de la diabetes mellitus, los cuales podemos utilizar para transmitirlos a otros médicos y ayudar a otros niños para prevenir que padezcan diabetes mellitus. Además, si encontramos alguna alteración en el azúcar o en las grasas de tu sangre, recibirás el tratamiento adecuado para controlar y evitar que sigan evolucionando esas alteraciones.

Cuando hayamos terminado el estudio escribiremos un reporte sobre los resultados y lo que hemos aprendido. En este reporte no aparecerá tu nombre y nadie sabrá que participaste en el estudio. Puedes preguntar todas las dudas que tengas en cualquier

momento y eres libre de participar o no según sea tu deseo. Nosotros seguiremos dándote la atención con mucho gusto.

Si decides participar en el estudio escribe tu nombre y firma

Estoy de acuerdo en participar Sí _____ No _____

Nombre con letra de molde: _____

Firma: _____ Fecha: _____

Testigo 1

Nombre con letra de molde: _____

Dirección _____

Firma: _____

Testigo 2

Nombre con letra de molde: _____

Dirección _____

Firma: _____

Dra. Ninel Coyote Estrada

Firma _____

Investigador Principal

Hospital Infantil de México Federico Gómez

Dr. Márquez # 162. Col. Doctores.

Delegación Cuauhtémoc. CP 06720. México DF.

Teléfono: (55) 52 28 99 17 Ext. 1500



ANEXO 3

HOJA DE RECOLECCIÓN DE DATOS

**Alteraciones metabólicas en hermanos de pacientes con Diabetes mellitus tipo 2
atendidos en el Hospital Infantil de México Federico Gómez**

Nombre: _____
 Dirección: _____
 Teléfono: _____ Fecha: _____
 Edad: _____ Sexo : () Masculino () Femenino

Antecedentes:

Madre Edad: _____ peso: _____ talla: _____
 Padre Edad: _____ peso: _____ talla: _____
 Hermano 1 Edad: _____ peso: _____ talla: _____
 Hermano 2 Edad: _____ peso: _____ talla: _____
 Hermano 3 Edad: _____ peso: _____ talla: _____
 Hermano 4 Edad: _____ peso: _____ talla: _____
 Hermano 5 Edad: _____ peso: _____ talla: _____
 Hermano 6 Edad: _____ peso: _____ talla: _____

Antecedentes de Diabetes

Parentesco	Edad Diagnóstico	Tiempo de evolución (meses)	Complicaciones (sí/no y cuáles)

Antecedentes personales no patológicos

Tabaquismo: () SÍ () NO Alcoholismo: () SÍ () NO
 Actividad física (hrs por semana): _____

Antecedentes perinatales

Peso al nacimiento: _____ p: _____ Detección de diabetes gestacional: () SÍ () NO
 Diabetes gestacional: () SÍ () NO
 Incremento ponderal en el embarazo: _____

Antecedentes ginecológicos

Menarca: _____ Ciclos menstruales: () regulares () irregulares
 Datos clínicos de ovarios poliquísticos () SÍ () NO

Antecedentes personales patológicos

Enfermedades actuales: _____
 Tratamientos actuales: _____

Síntomas

Síntoma	Sí	No
Poliuria		
Polidipsia		
Polifagia		
Pérdida de peso		
Fatiga		
Otros		

¿Cuáles?

Exploración Física

Peso: _____ p: _____ Talla: _____ p: _____
T/A: _____ p: _____ IMC: _____ p: _____
Cintura: _____ p: _____ Acantosis: () SÍ () NO Grado: _____
Ferriman: _____ Tanner: mamario _____ púbico _____
genital _____ Otras alteraciones a la exploración: _____

Exámenes de laboratorio

Glucosa en ayuno	
30 min	
60 min	
90 min	
120 min	
Insulina basal	
HOMA	
Colesterol total	
Colesterol HDL	
Colesterol LDL	
Triglicéridos	
Péptido C	

ANEXO 4

ESCALAS Y VALORES DE REFERENCIA

I. Escala para valoración de *Acantosis nigricans* *

Cuello

0. **Ausente:** no detectable a la inspección cuidadosa.
1. **Presente:** claramente presente en la inspección cuidadosa pero no visible por un observador casual y la extensión no es medible.
2. **Leve:** limitada a la base del cráneo, no se extiende a los márgenes laterales del cuello.
3. **Moderada:** se extiende a los márgenes laterales del cuello (borde posterior del esternocleidomastoideo), no debe ser visible de frente.
4. **Severa:** se extiende anteriormente y es visible de frente.

Axila

0. **Ausente:** no detectable en la inspección cuidadosa.
1. **Presente:** claramente presente en la inspección cuidadosa, no visible por un observador casual y la extensión no es medible.
2. **Leve:** localizada en la porción central de la axila, puede no ser notada por el paciente.
3. **Moderada:** involucra por completo la fosa axilar, pero no es visible cuando el brazo del paciente se encuentra abajo.
4. **Severa:** visible de frente o de espaldas del paciente con el brazo abajo.

Textura del cuello

0. **Suave al tacto:** no diferenciación de la piel normal a la palpación.
1. **Rugosa al tacto:** claramente se diferencia de la piel normal.
2. **Rugosidad observada:** porciones de la piel claramente sobresalen de otras áreas.
3. **Rugosidad extrema:** "crestas y valles" observables a la inspección.

Nudillos

Presente

Ausente

Codos

Presente

Ausente

***Modificada de Burke JP, Hale DE, Hazuda HP, Stern MP. A quantitative scale of acantosis nigricans. *Diabetes Care.* 1999;22:1655-9.**

II. Estadíos de Marshall y Tanner para valoración del desarrollo puberal*

Niños. Desarrollo de genitales externos.

Estadío 1: prepuberal.

Estadío 2: crecimiento del escroto y testículos; piel escrotal rojiza con cambios en su textura.

Estadío 3: crecimiento del pene (primero en longitud); posteriormente crecimiento testicular.

Estadío 4: incremento en la medida del pene con crecimiento en grosor y desarrollo del glande, testículos y escroto de mayor tamaño, piel escrotal oscura.

Estadío 5: genitales adultos.

Niñas. Desarrollo mamario.

Estadío 1: prepuberal.

Estadío 2: elevación del botón mamario y pezón, crecimiento de la areola.

Estadío 3: crecimiento de la mama y areola; sin separación de sus contornos.

Estadío 4: la areola y el pezón forman un montículo secundario por encima del nivel de la mama.

Estadío 5: estado maduro, proyección únicamente del pezón, relacionado a retracción de la areola.

Ambos sexos. Vello púbico.

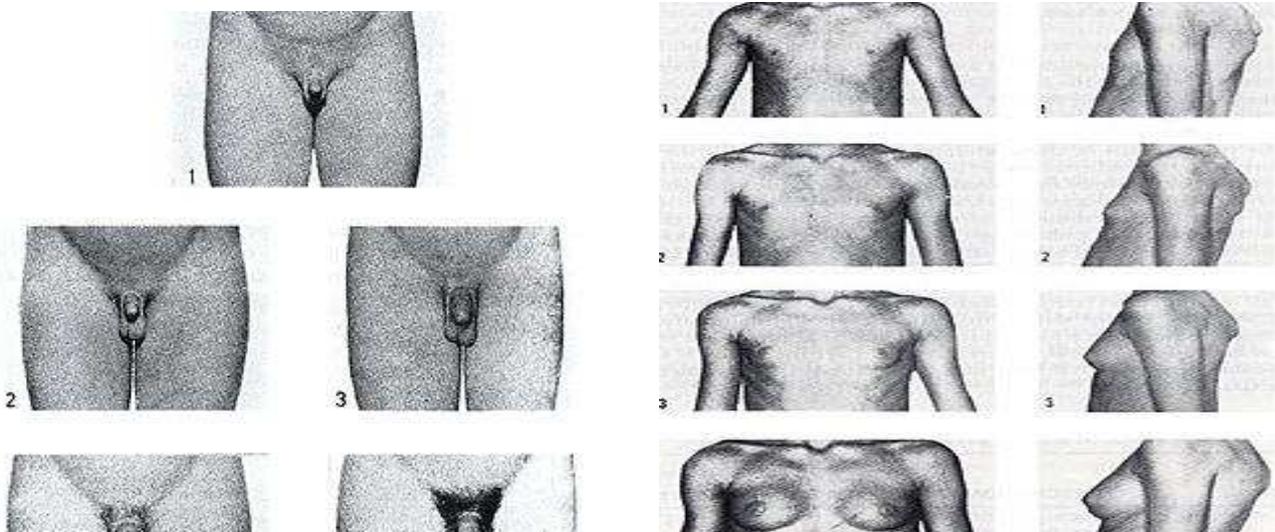
Estadío 1: prepuberal.

Estadío 2: crecimiento escaso de vello largo, ligeramente pigmentado, lacio o rizado, a nivel de base del pene o a lo largo de labios mayores.

Estadío 3: vello más oscuro, grueso y rizado, distribuyéndose sobre la unión del pubis.

Estadío 4: vello de tipo adulto, pero que cubre superficies menores, y no se distribuye en la cara medial de muslos.

Estadío 5: vello de adulto en tipo y cantidad, con distribución horizontal en mujeres.



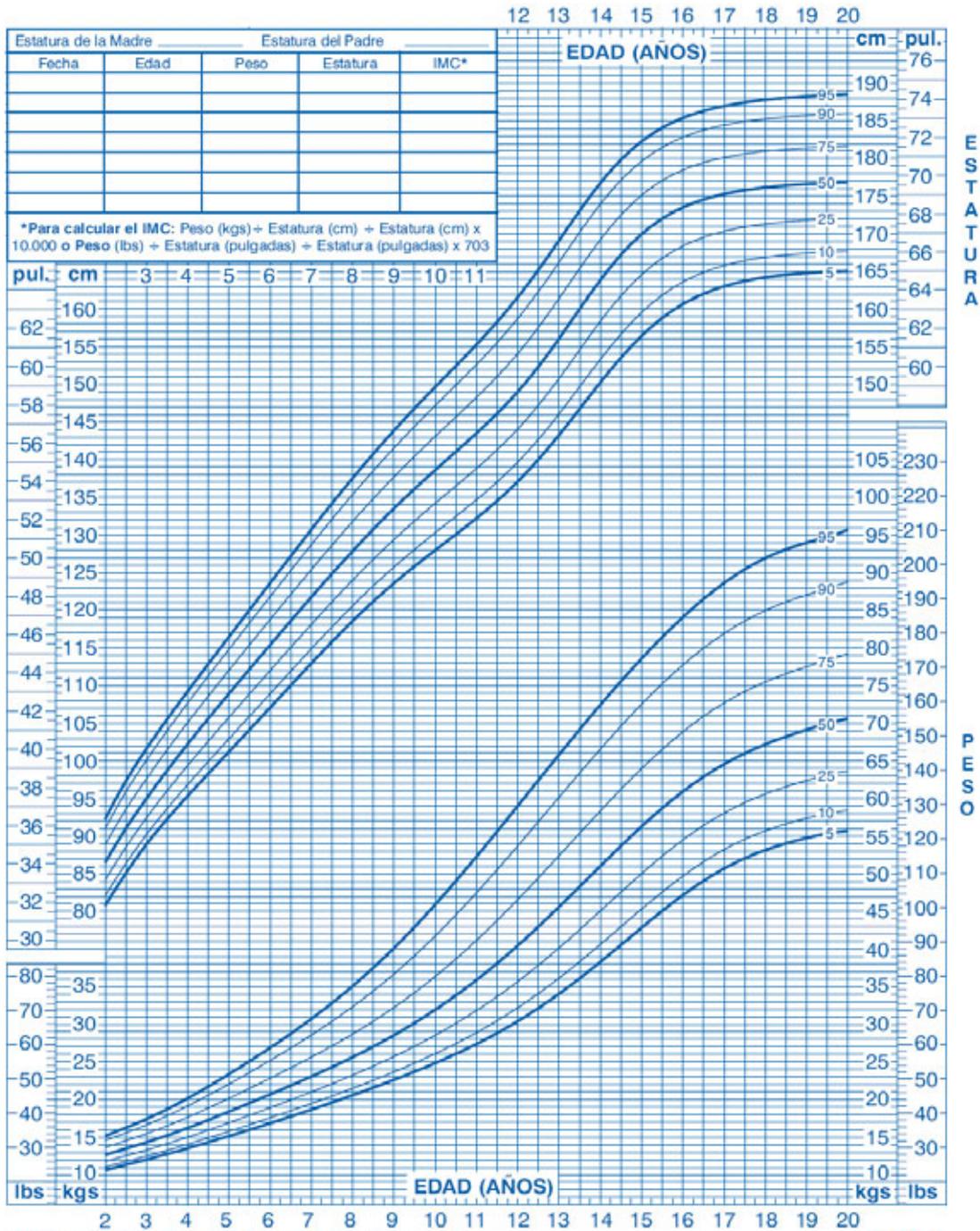
*** Modificado de Marshall W, Tanner J. Variations in the pattern of pubertal changes in girls. *Arch Dis Child* 1969;44:291. Marshall W, Tanner J. Variations in the pattern of pubertal changes in boys. *Arch Dis Child* 1970;45:13.**

III. Peso, Talla e Índice de Masa Corporal

2 a 20 años: Niños
Percentiles de Estatura por edad y Peso por edad

Nombre _____

de Archivo _____



Publicado el 30 de mayo del 2000 (modificado el 21 de noviembre del 2000).

FUENTE: Desarrollado por el Centro Nacional de Estadísticas de Salud en colaboración con el Centro Nacional para la Prevención de Enfermedades Crónicas y Promoción de Salud (2000).
<http://www.cdc.gov/growthcharts>

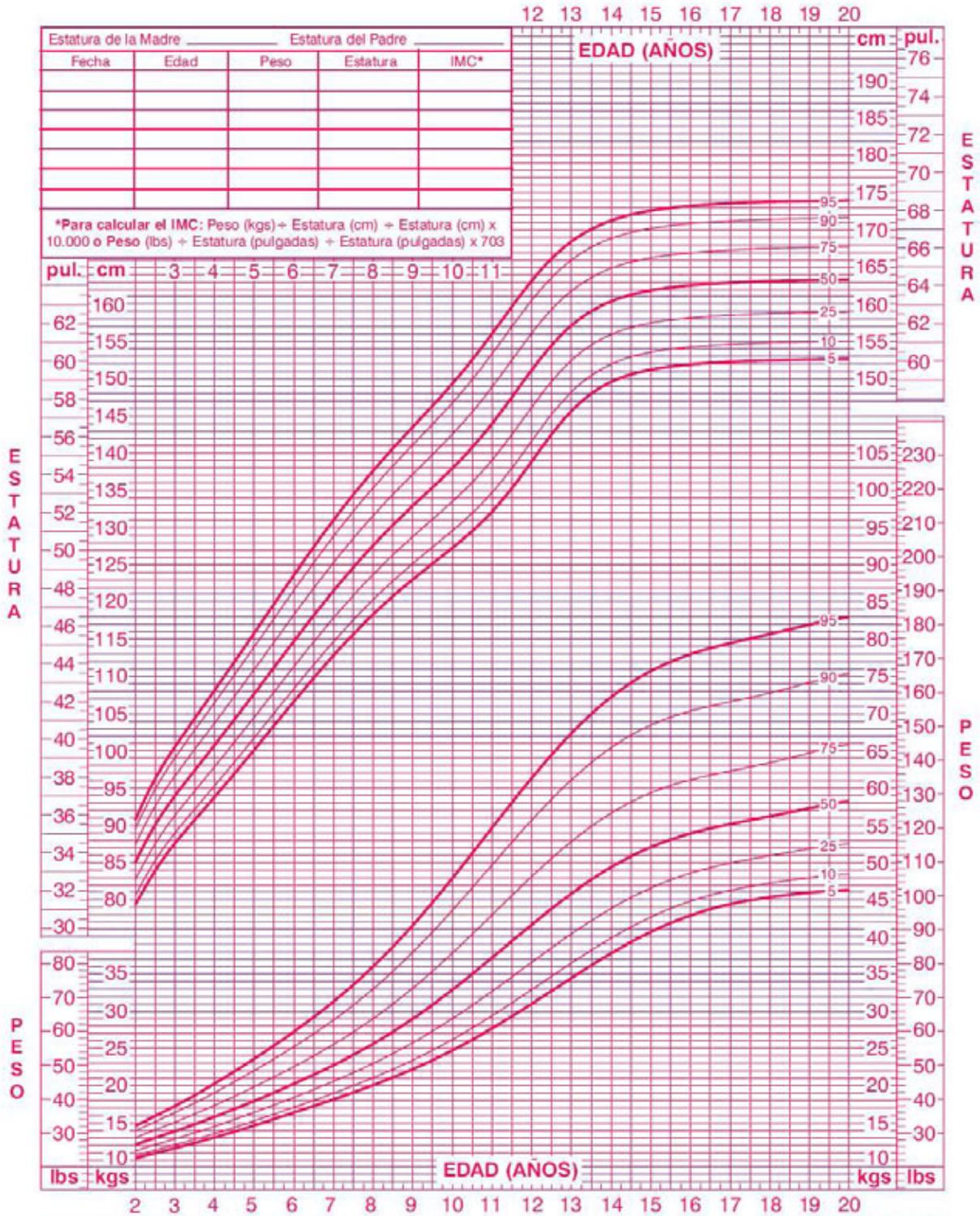


SAFER • HEALTHIER • PEOPLE™

2 a 20 años: Niñas
Percentiles de Estatura por edad y Peso por edad

Nombre _____

de Archivo _____



Publicado el 30 de mayo del 2000 (modificado el 21 de noviembre del 2000).
 FUENTE: Desarrollado por el Centro Nacional de Estadísticas de Salud en colaboración con el Centro Nacional para la Prevención de Enfermedades Crónicas y Promoción de Salud (2000).
<http://www.cdc.gov/growthcharts>



IV. Circunferencia de cintura en población méxico-americana (cm) *

Edad (años)	Niños					Niñas				
	P10	P25	P50	P75	P90	P10	P25	P50	P75	P90
2	43.2	45.0	47.1	48.8	50.8	43.8	45.0	47.1	49.5	52.2
3	44.9	46.9	49.1	51.3	54.2	45.4	46.7	49.1	51.9	55.3
4	46.6	48.7	51.1	53.9	57.6	46.9	48.4	51.1	54.3	58.3
5	48.4	50.6	53.2	56.4	61.0	48.5	50.1	53.0	56.7	61.4
6	50.1	52.4	55.2	59.0	64.4	50.1	51.8	55.0	59.1	64.4
7	51.8	54.3	57.2	61.5	67.8	51.6	53.5	56.9	61.5	67.5
8	53.5	56.1	59.3	64.1	71.2	53.2	55.2	58.9	63.9	70.5
9	55.3	58.0	61.3	66.6	74.6	54.8	56.9	60.8	66.3	73.6
10	57.0	59.8	63.3	69.2	78.0	56.3	58.6	62.8	68.7	76.6
11	58.7	61.7	65.4	71.7	81.4	57.9	60.3	64.8	71.1	79.7
12	60.5	63.5	67.4	74.3	84.8	59.5	62.0	66.7	73.5	82.7
13	62.2	65.4	69.5	76.8	88.2	61.0	63.7	68.7	75.9	85.8
14	63.9	67.2	71.5	79.4	91.6	62.6	65.4	70.6	78.3	88.8
15	65.6	69.1	73.5	82.9	95.0	64.2	67.1	72.6	80.7	91.9
16	67.4	70.9	75.6	84.5	98.4	65.7	68.8	74.6	83.1	94.9
17	69.1	72.8	77.6	87.0	101.8	67.3	70.5	76.5	85.5	98.0
18	70.8	74.6	79.6	89.6	102.2	68.9	72.2	78.5	87.9	100

* Modificado de Fernández JR, Redden DT, Pietrobelli A, Allison DB. Waist circumference percentiles in nationally representative samples of African-American, European-American, and Mexican-American children and adolescents. *J Pediatr.* 2004;145:439-44.

V. Valores de referencia para presión arterial en niños (mmHg) *

Edad (años)	Percentila talla	Presión sistólica				Presión diastólica			
		P50	P75	P90	P95	P50	P75	P90	P95
1	P90	98	100	102	102	53	54	54	55
	P95	102	104	106	106	57	58	59	59
2	P90	102	104	105	106	57	58	59	59
	P95	106	108	109	110	61	62	63	63
3	P90	105	107	108	109	61	62	63	63
	P95	109	111	112	113	65	66	67	67
4	P90	107	109	110	111	64	65	66	66
	P95	111	113	114	115	68	69	70	71
5	P90	108	110	112	112	67	68	69	69
	P95	112	114	115	116	71	72	73	74
6	P90	110	111	113	114	70	70	71	72
	P95	114	115	117	117	74	75	76	76
7	P90	111	113	114	115	72	72	73	74
	P95	115	116	118	119	76	77	78	78
8	P90	112	114	115	116	73	74	75	75
	P95	116	118	119	120	77	78	79	80
9	P90	113	115	117	117	74	75	76	77
	P95	117	119	121	121	79	80	80	81
10	P90	115	117	118	119	75	76	77	78
	P95	119	121	122	123	80	80	81	82
11	P90	117	119	120	121	76	77	78	78
	P95	121	123	124	125	80	81	82	83
12	P90	119	121	123	123	77	78	78	79
	P95	123	125	126	127	81	82	83	83
13	P90	122	124	125	126	77	78	79	80
	P95	126	128	129	130	82	83	83	84
14	P90	125	126	128	128	78	79	80	80
	P95	128	130	132	132	82	83	84	85
15	P90	127	129	131	131	79	80	81	81
	P95	131	133	134	135	83	84	85	86
16	P90	130	132	133	134	81	82	82	83
	P95	134	136	137	138	85	86	87	87
17	P90	133	134	136	136	83	84	85	85
	P95	136	138	140	140	87	88	89	89

* Modificado de Gajewski K. en The Harriet Lane Handbook. Philadelphia: Elsevier Mosby;2005:164-67.

VI. Valores de referencia para presión arterial en niñas (mmHg) *

Edad (años)	Percentila talla	Presión sistólica				Presión diastólica			
		P50	P75	P90	P95	P50	P75	P90	P95
1	P90	100	102	103	104	54	55	56	56
	P95	104	105	107	107	58	59	60	60
2	P90	102	103	104	105	58	59	60	61
	P95	105	107	108	109	62	63	64	65
3	P90	103	104	105	106	62	63	64	64
	P95	107	108	109	110	66	67	67	68
4	P90	104	106	107	108	65	65	66	67
	P95	108	109	111	111	69	69	70	71
5	P90	106	107	108	109	67	68	68	69
	P95	110	111	112	113	71	72	72	73
6	P90	107	109	110	111	69	69	70	71
	P95	111	112	114	114	73	73	74	75
7	P90	109	110	112	112	70	71	72	72
	P95	113	114	115	116	74	75	76	76
8	P90	111	112	113	114	71	72	73	74
	P95	115	116	117	118	75	76	77	78
9	P90	113	114	115	116	73	74	74	75
	P95	117	118	119	120	77	78	78	79
10	P90	115	116	117	118	74	75	76	76
	P95	119	120	121	122	78	79	80	80
11	P90	117	118	119	120	75	76	77	77
	P95	121	122	123	124	79	80	81	81
12	P90	119	120	121	122	76	77	78	78
	P95	123	124	125	126	80	81	82	82
13	P90	121	122	123	124	78	78	79	80
	P95	125	126	127	128	82	82	83	84
14	P90	122	124	125	126	79	79	80	81
	P95	126	128	129	130	83	83	84	85
15	P90	124	125	126	127	79	80	81	82
	P95	128	129	130	131	83	84	85	86
16	P90	125	126	127	128	80	81	82	82
	P95	128	130	131	132	84	85	86	86
17	P90	125	126	128	128	80	81	82	82
	P95	129	130	131	132	84	85	86	86

* Modificado de Gajewski K. en The Harriet Lane Handbook. Philadelphia: Elsevier Mosby;2005:164-67.

VII. Valores de referencia de insulina en ayuno ($\mu\text{UI}/\text{mL}$) *

Estadío puberal	Niños		Niñas		Total	
	P50	P90	P50	P90	P50	P90
Global	5.95	10.02	8.76	17.26	7.40	15.05
Tanner I	3.13	7.79	3.00	9.32	3.10	8.16
1-12 meses	2.32	5.88	1.70	4.05	2.01	4.98
13-36 meses	2.28	5.42	1.31	4.99	1.72	5.25
37-96 meses	3.20	8.80	4.30	10.92	4.11	10.63
97-160 meses	6.71	9.82	7.05	14.16	7.05	11.04
Tanner II	7.52	11.07	9.68	17.39	9.06	15.24
Tanner III	9.63	14.47	10.22	18.41	10.00	16.12
Tanner IV	11.18	17.32	11.44	20.49	11.37	20.22

* Modificado de García B, García C, Jiménez C, González A, Calvo C, Alcázar M.J., Díaz E. Índice HOMA y QUICKI, insulina y péptido C en niños sanos. Puntos de corte de riesgo cardiovascular. *An Pediatr.* 2007;66:481-90.

VIII. Valores de referencia de péptido C en ayuno (ng/mL) *

Estadío puberal	Niños		Niñas		Total	
	P50	P90	P50	P90	P50	P90
Global	1.56	2.47	1.89	2.90	1.75	2.85
Tanner I	1.08	1.85	1.10	2.11	1.09	1.86
1-12 meses	1.23	2.39	0.98	2.20	1.19	2.19
13-36 meses	0.96	1.66	0.84	1.56	0.90	1.62
37-96 meses	1.01	1.89	1.21	2.17	1.17	2.05
97-160 meses	1.50	1.93	1.53	2.36	1.52	2.20
Tanner II	1.77	2.73	2.00	2.81	1.83	2.68
Tanner III	2.00	2.68	2.22	3.34	2.10	2.96
Tanner IV	2.07	3.47	2.35	3.59	2.29	3.48

* Modificado de García B, García C, Jiménez C, González A, Calvo C, Alcázar M.J., Díaz E. Índice HOMA y QUICKI, insulina y péptido C en niños sanos. Puntos de corte de riesgo cardiovascular. *An Pediatr.* 2007;66:481-90.

IX. Valores de referencia de HOMA (ng/mL) *

Estadío puberal	Niños		Niñas		Total	
	P50	P90	P50	P90	P50	P90
Global	1.25	2.89	1.92	3.79	1.62	3.43
Tanner I	0.62	1.67	0.60	1.94	0.62	1.83
1-12 meses	0.49	1.3	0.31	0.77	0.45	1.11
13-36 meses	0.47	1.10	0.26	1.05	0.32	1.05
37-96 meses	0.63	2.01	0.92	2.37	0.82	2.28
97-160 meses	1.45	1.98	1.62	3.13	1.56	2.37
Tanner II	1.71	2.66	2.16	3.72	1.99	3.23
Tanner III	2.21	3.41	2.29	5.05	2.26	4.27
Tanner IV	2.45	3.49	2.70	5.08	2.61	4.87

* Modificado de García B, García C, Jiménez C, González A, Calvo C, Alcázar M.J., Díaz E. Índice HOMA y QUICKI, insulina y péptido C en niños sanos. Puntos de corte de riesgo cardiovascular. *An Pediatr.* 2007;66:481-90.

X. Valores de lípidos en la población pediátrica (mg/dL) *

	Colesterol total	LDL	HDL
Deseable	<170	<110	> 45
Limítrofe	170-199	110-129	
Alto	>200	>130	

* Modificado de Robertson J. en *The Harriet Lane Handbook*. Philadelphia: Elsevier Mosby;2005:667.

XI. BIBLIOGRAFÍA

1. Ahmed AM. History of diabetes mellitus. *Saudi Med J* 2002;23:373-8.
2. American Diabetes Association. Position Statement. Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. *Diabetes Care* 2008;31:S55-60.
3. Younis N, Soran H and Farook S. The prevention of type 2 diabetes mellitus: recent advances. *QJ Med* 2004; 97:451-455.
4. Centers for Disease Control and Prevention Primary Prevention Working Group. Primary Prevention of Type 2 Diabetes Mellitus by Lifestyle Intervention: Implications for Health Policy. *Ann Intern Med* 2004;140:951-957.
5. Ferranti S, Osganian S. Epidemiology of paediatric metabolic syndrome and type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Vasc Dis Res* 2007;4:285–96.
6. American Diabetes Association. Type 2 diabetes in children and adolescents. *Pediatrics* 2000;105:671-80.
7. Fagot-Campagna A, Pettitt DJ, Engelgau MM et al. Type 2 diabetes among North American children and adolescents: an epidemiologic review and a public health perspective. *J Pediatr* 2000;136:664-72.
8. Rosenbloom AL, Joe JR, Young RS, Winter WE. Emerging epidemic of type 2 diabetes in youth. *Diabetes Care* 1999;22:345-54.
9. Fagot-Campagna A, Saaddine JB, Flegal KM, Beckles GL. Diabetes, impaired fasting glucose, and elevated HbA1c in U.S. adolescents: the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Diabetes Care* 2001;24:834-7.
10. Dabelea D, Bell RA, D'Agostino RB Jr et al. Incidence of diabetes in youth in the United States. *JAMA* 2007;297:2716-24.
11. Pinhas-Hamiel O, Dolan LM, Daniels SR, Standiford D, Khoury PR, Zeitler P. Increased incidence of non-insulin-dependent diabetes mellitus among adolescents. *J Pediatr* 1996;128:608-15.
12. Kitagawa T, Owada M, Urakami T, Yamauchi K. Increased incidence of non-insulin dependent diabetes mellitus among Japanese schoolchildren correlates with an increased intake of animal protein and fat. *Clin Pediatr (Phila)* 1998;37:111-15.
13. Young TK, Dean HJ, Flett B, Wood-Steiman P. Childhood obesity in a population at high risk for type 2 diabetes. *J Pediatr* 2000;136:365-9.
14. Dean HJ, Young TK, Flett B, Wood-Steiman P. Screening for type-2 diabetes in aboriginal children in northern Canada. *Lancet* 1998;352: 1523-4.
15. Kiess W, Böttner A, Rile K, Kapellen T, Müller G, Galler A, Paschke R, Wabitsch M. Type 2 diabetes mellitus in children and adolescents: a review from a European perspective. *Horm Res* 2003;59:77–84 79.
16. Wie JN, Sung FC, Lin CC, Lin RS, Chang CC, Chuang LM. National surveillance for type 2 diabetes mellitus in Taiwanese children. *JAMA* 2003;290:1345-50.
17. Singh R, Shaw J, Zimmet P. Epidemiology of childhood type 2 diabetes in the developing world. *Pediatr Diabetes*. 2004;5:154-68.
18. Sinha R, Fisch G, Teague B et al. Prevalence of impaired glucose tolerance among children and adolescents with marked obesity. *N Engl J Med* 2002;346:802-10.

19. Rull JA, Aguilar-Salinas CA, Rojas R, Ríos-Torres JM, Gómez-Pérez FJ, Olaiz G. Epidemiology of type 2 diabetes in Mexico. *Arch Med Res.* 2005;36:188-96.
20. Cruz M, Torres M, Aguilar-Herrera B et al. Type 2 diabetes mellitus in children — an increasing health problem in Mexico. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2004;17:183-190.
21. [Marcovecchio M](#), [Mohn A](#), [Chiarelli F](#). Type 2 diabetes mellitus in children and adolescents. *J Endocrinol Invest.* 2005;28:853-63.
22. [Urrutia-Rojas X](#), [Menchaca J](#). Prevalence of risk for type 2 diabetes in school children. *J Sch Health.* 2006;76:189-94.
23. [Nathan BM](#). The increase of type 2 diabetes mellitus in children. *Minn Med.* 2007;90:39-43.
24. [Babaoğlu K](#), [Hatun S](#), [Arslanoğlu I](#), [Işgüven P](#), [Baş F](#), [Ercan O](#), [Darendeliler F](#), [Bundak R](#), [Saka N](#), [Günöz H](#), [Bereket A](#), [Memioğlu N](#), [Neyzi O](#). Evaluation of glucose intolerance in adolescents relative to adults with type 2 diabetes mellitus. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2006;19:1319-26.
25. Caprio S. Relationship between abdominal visceral fat and metabolic risk factors in obese adolescents. *Am J Hum Biol.* 1999;11:259-66.
26. Crispim D, Canani LH, Gross JL, Tschiedel B, Souto KEP and Roisenberg I. Familial History of Type 2 Diabetes in Patients from Southern Brazil and its Influence on the Clinical Characteristics of this Disease. *Arq Bras Endocrinol Metab* 2006;50:862-868.
27. [Altinli S](#), [Elevli M](#), [Ozkul AA](#), [Kara PG](#), [Karsidag K](#), [Dogru M](#). Insulin resistance and metabolic syndrome in children of parents with diabetes mellitus. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2007;20:431-6.
28. [Pomara F](#), [Russo G](#), [Amato G](#), [Gravante G](#). Familial history and predictive risk factors to type 2 diabetes: a cross sectional study in young Sicilian subjects of both sexes. *Panminerva Med.* 2005;47:259-64.
29. Neufeld ND, Raffel LJ, Landon C, Chen YD, Vadheim CM. Early presentation of type 2 diabetes in Mexican-American youth. *Diabetes Care* 1998;21:80-6.
30. Acton KJ, Rios Burrows N, Moore K, Querec L, Geiss LS, Engelgau MM. Trends in Diabetes Prevalence Among American Indian and Alaska Native Children, Adolescents, and Young Adults. *Am J Public Health* 2002;92:1485-90.
31. Lipton RB, Dum M, Burnet D, Rich B, Cooper A, Baumann E, Hagopian W. Obesity at the onset of diabetes in an ethnically diverse population of children: what does it mean for epidemiologists and clinicians? *Pediatrics.* 2005;115:e553-60.
32. Todorova B, Kubaszek A, Pihlajamäki J, Lindström J, Eriksson J, Valle T, et al. The G-250A Promoter Polymorphism of the Hepatic Lipase Gene Predicts the Conversion from Impaired Glucose Tolerance to Type 2 Diabetes Mellitus: The Finnish Diabetes Prevention Study. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89:2019–2023.
33. Poulsen P, Kyvik KO, Vaag A, et al. Heritability of type II (non-insulin-dependent) diabetes mellitus and abnormal glucose tolerance: a population-based twin study. *Diabetologia* 1999;42:139- 45.
34. Boney CM, Verma A, Tucker R, Vohr BR. Metabolic syndrome in childhood: association with birth weight, maternal obesity, and gestational diabetes mellitus. *Pediatrics.* 2005;115:e290-6.

35. [Kong AS](#), [Williams RL](#), [Smith M](#), [Sussman AL](#), [Skipper B](#), [Hsi AC](#). Acanthosis nigricans and diabetes risk factors: prevalence in young persons seen in southwestern US primary care practices. *Ann Fam Med*. 2007 May-Jun;5(3):202-8.
36. American Diabetes Association. Type 2 diabetes in children and adolescents. *Diabetes Care*. 2000;23:381-9.
37. Burke JP, Hale DE, Hazuda HP, Stern MP. A quantitative scale of acanthosis nigricans. *Diabetes Care*. 1999;22:1655-9.
38. Arslanian S. Type 2 diabetes mellitus in children: pathophysiology and risk factors. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2000;13:1385-94.
39. Arslanian SA, Lewy VD, Danadian K. Glucose intolerance in obese adolescents with polycystic ovary syndrome. Roles of insulin resistance and b-cell dysfunction and risk of cardiovascular disease. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86:66-71.
40. Lewy V, Danadian K, Witchel SF, Arslanian SA. Early metabolic abnormalities in adolescent girls with polycystic ovarian syndrome. *J Pediatr* 2001, 138:38:44.
41. Rosenfiel RL. Hirsutism. *The New England Journal of Medicine*. 2005;353:2578-88.
42. Ford ES, Li C. Defining the metabolic syndrome in children and adolescents: will the real definition please stand up? *J Pediatr*. 2008;152:160-4.
43. Kaufman FR. Type 2 Diabetes in Children and Youth. *Endocrinol Metab Clin N Am* 2005;34:659-676.
44. Rowell HA, Evans BJ, et al. Type 2 diabetes mellitus in adolescents. *Adolescent Medicine* 2002;13:1-12.
45. Lindström J, Eriksson JG, Valle T, Aunola S, Cepaitis Z, Hakumäki M, Hämäläinen H, Ilanne-Parikka P, et al. Prevention of Diabetes Mellitus in Subjects with Impaired Glucose Tolerance in the Finnish Diabetes Prevention Study: Results From a Randomized Clinical Trial. *J Am Soc Nephrol* 2003;14: S108–S113.
46. Vázquez C, Salinas S, Moreno K, Gómez RA, Rosso MM, Jiménez M, Argüero R. Incidencia y factores de riesgo para desarrollo de intolerancia a la glucosa y diabetes mellitus tipo 2 en población mexicana previamente normoglucémica. *Revista de Endocrinología y Nutrición* 2003;11:28-33.
47. Kralisch S, Sommer G, Deckert CM, et al. Adipokines in diabetes and cardiovascular diseases. *Minerva Endocrinol*. 2007;32:161-71.
48. [Comuzzie AG](#), [Tejero ME](#), [Funahashi T](#), [Martin LJ](#), [Kissebah A](#), [Takahashi M](#), [Kihara S](#), [Tanaka S](#), [Rainwater DL](#), [Matsuzawa Y](#), [MacCluer JW](#), [Blangero J](#). The genes influencing adiponectin levels also influence risk factors for metabolic syndrome and type 2 diabetes. *Hum Biol*. 2007 Apr;79:191-200.
49. Stumvoll M, Goldstein B, et al. Type 2 diabetes: principles of pathogenesis and therapy. *Lancet* 2005;365:1333-46.
50. García B, García C, Jiménez C, González A, Calvo C, Alcázar M.J., Díaz E. Índice HOMA y QUICKI, insulina y péptido C en niños sanos. Puntos de corte de riesgo cardiovascular. *An Pediatr*. 2007;66:481-90.
51. Powers A. Diabetes Mellitus. In: Kasper D, Fauci A, et al, editors. Harrison's Principles of Internal Medicine. USA: McGraw Hill;2005.
52. Tenenbaum A, Motro M, Fisman EZ, Schwammenthal E, Adler Y, Goldenberg I, Leor J, Mandelzweig L, Behar S. Peroxisome Proliferator-Activated Receptor Ligand

Bezafibrate for Prevention of Type 2 Diabetes Mellitus in Patients With Coronary Artery Disease. *Circulation*. 2004;109:2197-2202.

53. [Marques RG](#), [Fontaine MJ](#), [Rogers J](#). C-peptide: much more than a byproduct of insulin biosynthesis. *Pancreas*. 2004 Oct;29:231-8.
54. [Anand SG](#), [Mehta SD](#), [Adams WG](#). Diabetes mellitus screening in pediatric primary care. *Pediatrics*. 2006;118:1888-95.
55. [Rhodes ET](#), [Finkelstein JA](#), [Marshall R](#), [Allen C](#), [Gillman MW](#), [Ludwig DS](#). Screening for type 2 diabetes mellitus in children and adolescents: attitudes, barriers, and practices among pediatric clinicians. *Ambul Pediatr*. 2006;6:110-4.
56. Krebs NF, Himes JH, Jacobson D, Nicklas TA, Guilday P and Styne D. Assessment of Child and Adolescent Overweight and Obesity. *Pediatrics* 2007;120:S193-S228.
57. [Conwell LS](#), [Batch JA](#). Oral glucose tolerance test in children and adolescents: positives and pitfalls. *J Paediatr Child Health*. 2004;40:620-6.
58. [Puri M](#), [Freeman K](#), [Garcia M](#), [Nussbaum H](#), [Dimartino-Nardi JR](#). Criteria for oral glucose tolerance testing of obese minority youth. *J Pediatr Endocrinol Metab*. 2007;20:703-9.
59. Toumlehto J, Lindström J, Riksson O, Valle T, Ämäläinen E, et al. Prevention of Type 2 Diabetes Mellitus by changes in Lifestyle among subjects with impaired glucose tolerance. *N Engl J Med* 2001; 344:1343-50.
60. [Spector ND](#), [Kelly SF](#). Pediatrician's role in screening and treatment: bullying, prediabetes, oral health. *Curr Opin Pediatr*. 2006;18:661-70.
61. Chang LY, Li HY, Wei JN, Chuang LM. Type 2 diabetes and obesity in children and adolescents: experience from studies in Taiwanese population. *Curr Diabetes Rev*. 2006;2:185-93.
62. Salley KE, Wickham EP, Cheang KI, Essah PA, Karjane NW, Nestler JE. Glucose intolerance in polycystic ovary syndrome – a position statement of the Androgen Excess Society. *J Clin Endocrinol Metab*. 2007;92:4546-56.
63. [Palmert MR](#), [Gordon CM](#), [Kartashov AI](#), [Legro RS](#), [Emans SJ](#), [Dunaif A](#). Screening for abnormal glucose tolerance in adolescents with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*. 2002;87:1017-23.
64. [Malcolm JC](#), [Lawson ML](#), [Gaboury I](#), [Lough G](#), [Keely E](#). Glucose tolerance of offspring of mother with gestational diabetes mellitus in a low-risk population. *Diabet Med*. 2006;23:565-70.
65. [Pettitt DJ](#), [Giammattei J](#), [Wollitzer AO](#), [Jovanovic L](#). Glycohemoglobin (A1C) distribution in school children: results from a school-based screening program. *Diabetes Res Clin Pract*. 2004;65:45-9.
66. [Drobac S](#), [Brickman W](#), [Smith T](#), [Binns HJ](#). Evaluation of a type 2 diabetes screening protocol in an urban pediatric clinic. *Pediatrics*. 2004;114:141-8.
67. Spear BA, Barlow SE, Ervin C, Ludwig DS, Saelens BE, Schetzina KE and Taveras EM. Recommendations for Treatment of Child and Adolescent Overweight and Obesity. *Pediatrics* 2007;120:S254-S288.
68. [Luna-Ruiz MA](#), [Rangel-Vázquez D](#), [Guizar-Mendoza JM](#), [Amador-Licona N](#). Modification of risk factors in the developing of diabetes mellitus type 2 in obese children. *Rev Med Inst Mex Seguro Soc*. 2007;45:53-62.

69. Treviño R, Yin Z, Hernández A, Hale DE, García OA, Mobley C. Impact of the Bienestar School-Based Diabetes Mellitus Prevention Program on Fasting Capillary Glucose Levels. A Randomized Controlled Trial. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 2004;158:911-917.
70. Young K, Martens P, Taback S, Seller EA, Dean HJ, Cheang M, Flett B. Type 2 Diabetes Mellitus in children. Prenatal and Early Infancy Risk Factors Among Native Canadians. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2002; 156:651-655.
71. Meier CA. Novel pharmacological approaches to the prevention and treatment of non-insulin-dependent diabetes mellitus *European Journal of Endocrinology* 1997;137:224–225.
72. [McGavock J](#), [Sellers E](#), [Dean H](#). Physical activity for the prevention and management of youth-onset type 2 diabetes mellitus: focus on cardiovascular complications. *Diab Vasc Dis Res*. 2007;4:305-10.
73. National High Blood Pressure Education Program Working Group on Hypertension Control in Children and Adolescents. Update on the 1987 Task Force report on High Blood Pressure in Children and Adolescents: A working Group Report from the National High Blood Pressure Education Program. *Pediatrics* 1996; 98 (4):649-658.
74. Cnop M, Vidal J, Hull R, Utzschneider Km, Carr DB, et al. Progressive Loss of β -Cell Function Leads to Worsening Glucose Tolerance in First-Degree Relatives of Subjects With Type 2 Diabetes. *Diabetes Care* 2007;30:677–682.
75. Kraja AT, Borecki IB, North K, Tang W, Myers RH, Hopkins PN, Arnett D, Corbett J, Adelman A, Province MA. Longitudinal and age trends of metabolic syndrome and its risk factors: The Family Heart Study. *Nutrition & Metabolism* 2006;3:1743-7075.
76. Henriksen JE, Alford F, Handberg A, Vaag A, Ward GM, Kalfas A, Beck-Nielsen H. Increased Glucose Effectiveness in Normoglycemic but Insulin-resistant Relatives of Patients with Non-insulin-dependent Diabetes Mellitus. A Novel Compensatory Mechanism. *J. Clin. Invest*. 1994. 94:1196-1204.
77. Njolstad I, Amesen E, Lund-Larsen PG. Sex Differences in Risk Factors for Clinical Diabetes Mellitus in a General Population: A 12-Year Follow-up of the Finnmark Study. *Am J Epidemiol* 1998;147:49-58.
78. Fagot-Campagna A, Nelson RG, Knowler WC, et al. Plasma lipoproteins and the incidence of abnormal albumin excretion in diabetic American Indians: The Strong Heart Study. *Diabetologia* 1998;41:1002-9.
79. Meisinger C, Thorand B, Schneider A, Stieber J, Döring A, Löwel H. Sex Differences in Risk Factors for Incident Type 2 Diabetes Mellitus. The MONICA Ausburg Cohort Study. *Arch Intern Med*. 2002;162:82-89.
80. McLaughlin T, Abbasi F, Lamendola C, Reaven G. Heterogeneity in the Prevalence of Risk Factors for Cardiovascular Disease and Type 2 Diabetes Mellitus in Obese Individuals Effect of Differences in Insulin Sensitivity. *Arch Intern Med*. 2007;167:642-648.
81. Smith S. Multiple Risk Factors for Cardiovascular Disease and Diabetes Mellitus. *Am J Med* 2007,120:S3-S11.
82. Urrutia-Rojas X, Menchaca J, Wadley W, Ahmad N, Lacko A, Bae Sejong, Sepplman C, Kudchodkar B, Kudolo G, McConathy W. Cardiovascular Risk Factors in

- Mexican-American Children at Risk for Type 2 Diabetes Mellitus (T2DM). *J Adolesc Health* 2004;34:290–299.
83. Nijpels G, Popp-Snijders C, Kostense PJ, Bouter LM y Heine RJ. Cardiovascular Risk Factors Prior to the Development of Non-Insulin-Dependent Diabetes Mellitus in Persons with Impaired Glucose Tolerance: The Hoorn Study. *J Clin Epidemiol* 1997;50:1003-1009.
 84. Jacobsen BK, Bonna KH, Njolstad I. Cardiovascular risk factors, change in risk factors over 7 years, and the risk of clinical diabetes mellitus type 2. The Tromsø study. *J Clin Epidemiol* 2002;55:647–653.
 85. Alford FP, Henriksen JE, Rantza C, Vaag A, Hew LF, Ward GM y Beck-Nielsen H. Impact of Family History of Diabetes on the Assessment of β -Cell Function. *Metabolism*, 1998;47:522-528.
 86. Costa A, Fernández-Real JM, Vendrell J, Broch M, Casamitjana R, Ricart W, Conget I. Lower Rate of Tumor Necrosis Factor- α -863A Allele and Higher Concentration of Tumor Necrosis Factor- α Receptor 2 in First-Degree Relatives. *Metabolism*, 2003;52:1068-1071.
 87. Behre CJ, Brohall G, Hulthe J, Fagerberg B. Serum adiponectin in a population sample of 64-year-old women in relation to glucose tolerance, family history of diabetes, autoimmunity, insulin sensitivity, C-peptide, and inflammation. *Metab Clin & Exp* 2006; 55:188– 194.
 88. Van Haeften TE. Early disturbances in insulin secretion in the development of type 2 diabetes mellitus. *Mol & Cell Endocrinol* 2002;197:197-/204.
 89. Groop L, Forsblom C, Lehtovirta M. Characterization of the Prediabetic State. *Am J Hypertens* 1997;10:172S–180S.
 90. Skuraj Y. Duration of obesity and risk of non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Biomed & Pharmacother* 2000; 5:80-4.
 91. Saland J. Update on the metabolic syndrome in children. *Curr Opin Pediatr* 2007,19:183–191.
 92. Bo S, Cavallo-Perin P, Gentile L, Reptti E, Pagano G. Influence of a familial history of diabetes on the clinical characteristics of patients with Type 2 diabetes mellitus. *Diabet Med* 2000;17:538-542.
 93. Amini M, Afshin-Nia F, Bashardoost N, Aminorroaya A, Shahparian M, Kazemi M. Prevalence and risk factors of diabetes mellitus in the Isfahan city population (aged 40 or over) in 1993. *Diabet Res & Clin Pract* 1997;38:185-190.
 94. Shaw JTE, Levy JC, Turner R.C. The relationship between the insulin resistance syndrome and insulin sensitivity in the first-degree relatives of subjects with non-insulin dependent diabetes mellitus. *Diabet Res & Clin Pract* 1998;42:91-99.
 95. Costa A, Rios M, Casamitjana R, Gomis R, Conget I. High prevalence of abnormal glucose tolerance and metabolic disturbances in first degree relatives of NIDDM patients. A study in Catalonia, a Mediterranean community. *Diabet Res & Clin Pract* 1998;41:191-196.
 96. Humphriss DB, Stewart MW, Berrish TS, Barriocanal LA, Trajano LR, Ashworth LA, Brown MD, Miller M, Avery PJ, Alberty GMMM, Walker M. Multiple metabolic abnormalities in normal glucose tolerant relatives of NIDDM families. *Diabetol* 1997;40:1185-1190.

97. Koch M, Rett K, Maerker E, Volk A, Haist K, Deninger M, Rettig A, Renn W, Häring HU. The silent PPAR γ exon 6 CAC^{His} - CAT^{His} polymorphism does not affect the plasma leptin levels in a collective of first degree relatives of Type 2 diabetes patinest from South West Germay. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2000;108:1-6.
98. Cintra R, Lopes W, Roberto A, Atala S. Insulin resistance, β -cell function, and glucose tolerance in Brazilian adolescents with obesity or risk factors for type 2 diabetes mellitus. *J Diabet Complications* 2007;21:84-92.
99. Brickman WJ, Binns HJ, Jovanovic BD, Kolesky S, Mancini AJ, Metzger BE. Pediatric Practice Research Group. Acanthosis nigricans: a common finding in overweight youth. *Pediatr Dermatol*. 2007;24:601-6.
100. Kong AS, Willimas RL, Smith M, Sussman AL, Skipper B, His ASC, Rhyne RL, RIOS Net Clinicians. Acanthosis nigricans and diabetes risk factors: prevalence in young persons seen in southwestern US primary care practices. *Ann Fam Med* 2007;5:202-208.
101. Blaak E. Sex differences in the control of glucose homeostasis. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*. 2008;11:500-4.
102. Syme C, Abrahamowicz M, Leonard GT, Perron M, Pitiot A, Qiu X, Richer L, Totman J, Veillette S, Xiao Y, Gaudet D, Paus T, Pausova Z. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 2008;162:453-61.
103. Moran A, Jacobs DR, Steinberger J, Seffen LM, Pankow JS, Hong CP, Sinaiko AR. Changes in insulin resistance and cardiovascular risk during adolescence: establishment of differential risk in males and females. *Circulation* 2008;117:2361-8.
104. Vistisen B, Hellgren LI, Vadset T, Scheede-Bergdahl C, Helge JW, Dela F, Stallknecht B. Effect of gender on lipid-induced insulin resistance in obese subjects. *Eur J Endocrinol*. 2008;158:61-8.
105. Kobayashi J, Nishimura K, Matoba M, Maekawa N, Mabuchi H. Generation and gender differences in the components contributing to the diagnosis of the metabolic syndrome according to the Japanese criteria. *Circ J*. 2007;71:1734-7.
106. Tapia L, López S, Jurado O. Prevalence of metabolic síndrome and its components in obese children and adolescents. *An Pediatr* 2007;67:352-61.
107. Hwang LC, Bai CH, Chen CJ, Chien KL. Gender difference on the development of metabolic syndrome: a population-based study in Taiwan. *Eur J Epidemiol* 2007;22:899-906.
108. Shields BM, Knight B, Hopper H, Hill A, Powell RJ, Hattersley AT, Clark PM. Measurement of cord insulin and insulin-relate peptides suggests that girls are more insulin resistant than boys at birth. *Diabetes Care* 2007;30:2661-6.
109. Aguilar-Salinas CA, Olaiz G, Valles V, et al. High prevalence of low HDL cholesterol concentrations and mixed hyperlipidemia in a Mexican nationwide survey. *J Lipid Res* 2001;42:1298–307.
110. Posadas-Sanchez R, Posadas-Romero C, Zamora-Gonzalez J, et al. Lipid and lipoprotein profiles and prevalence of dyslipidemia in Mexican adolescents. *Metabolism* 2007;56:1666–72.
111. Radziuk J. Insulin Sensitivity and Its Measurement: Structural Commonalities among the Methods. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85: 4426-4433.