



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO**



**FACULTAD DE MEDICINA**  
**División de Estudios de Posgrado**

**INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL**  
**U.M.A.E HOSPITAL GENERAL “GAUDENCIO GONZÁLEZ GARZA”**  
**CENTRO MÉDICO NACIONAL “LA RAZA”**

**“VALORES DE PEPTIDO C EN PACIENTES CON DIABETES MELLITUS TIPO**  
**2 DE RECIENTE DIAGNÓSTICO”**

**TESIS DE POSGRADO**

PARA OBTENER EL TÍTULO EN:

**ENDOCRINOLOGÍA PEDIÁTRICA**

PRESENTA:

**EVELINA MÁNICA VÁZQUEZ**

ASESORES TEMÁTICO Y METODOLÓGICO

**DRA. PATRICIA MONTERO GONZALEZ**

**DRA. BLANCA ESTELA AGUILAR HERRERA**

**Facultad de Medicina**



México, D.F.

Agosto 2013



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.



**Dirección de Prestaciones Médicas**  
Unidad de Educación, Investigación y Políticas de Salud  
Coordinación de Investigación en Salud



"2013, Año de la Lealtad Institucional y Centenario del Ejército Mexicano"

**Dictamen de Autorizado**

Comité Local de Investigación y Ética en Investigación en Salud 3502  
HOSPITAL GENERAL DR. GAUDENCIO GONZALEZ GARZA, CENTRO MEDICO NACIONAL LA RAZA, D.F. NORTE

FECHA **08/07/2013**

**DRA. PATRICIA MONTERO GONZÁLEZ**

**P R E S E N T E**

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

**VALORES DE PEPTIDO C EN PACIENTES CON DIABETES MELLITUS TIPO 2 DE RECIENTE DIAGNOSTICO**

que usted sometió a consideración de este Comité Local de Investigación y Ética en Investigación en Salud, de acuerdo con las recomendaciones de sus integrantes y de los revisores, cumple con la calidad metodológica y los requerimientos de ética y de investigación, por lo que el dictamen es **A U T O R I Z A D O**, con el número de registro institucional:

Núm. de Registro
R-2013-3502-83

ATENTAMENTE

**DR. JAIME ANTONIO ZALDIVAR CERVERA**

Presidente del Comité Local de Investigación y Ética en Investigación en Salud No. 3502

**IMSS**

SEGURIDAD Y SOLIDARIDAD SOCIAL

---

DRA. LUZ ARCELIA CAMPOS NAVARRO  
DIRECTORA DE EDUCACION E INVENTIGACION EN SALUD  
DE LA UMAE HOSPITAL GENERAL  
"DR. GAUDENCIO GONZALEZ GARZA" C.M.C "LA RAZA"

---

DRA. LORENA LIZARRAGA PAULIN  
JEFE DEL SERVICIO DE ENDOCRINOLOGIA PEDIATRICA Y MEDICO ADSCRITO  
UMAE, HOSPITAL GENERAL "DR. GUADENCIO GONZALEZ GARZA" C.M.N LA RAZA

---

DRA. PATRICIA MONTERO GONZALEZ  
PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE ESPECIALIZACION EN ENDOCRINOLOGIA  
PEDIATRICA, MEDICO ADSCRITO Y TUTOR DE TESIS  
UMAE, HOSPITAL GENERAL "DR. GUADENCIO GONZALEZ GARZA" C.M.N LA RAZA

---

DRA. BLANCA ESTELA AGUILAR HERRERA  
PROFESOR ADJUNTO DEL CURSO DE ESPECIALIZACION EN ENDOCRINOLOGIA  
PEDIATRICA, MEDICO ADSCRITO Y TUTOR DE TESIS  
UMAE, HOSPITAL GENERAL "DR. GUADENCIO GONZALEZ GARZA" C.M.N LA RAZA

### **INVESTIGADOR PRINCIPAL**

Dra. Patricia Montero González

Endocrinóloga Pediatra

MÉDICO ADSCRITO

U.M.A.E. Hospital General “Dr. Gaudencio González Garza”,  
Centro Médico Nacional La Raza, IMSS  
Matrícula: 7344252

Dirección del investigador principal: Avenida Jacarandas y Vallejo S/N Colonia La Raza.  
Tel. 57245900 ext. 23499, Departamento de Endocrinología Pediátrica.

patimont@prodigy.net.mx

### **INVESTIGADOR ASOCIADO**

Dra. Blanca Estela Aguilar Herrera

Endocrinóloga Pediatra

MÉDICO ADSCRITO

U.M.A.E. Hospital General “Dr. Gaudencio González Garza”,  
Centro Médico Nacional La Raza, IMSS  
Matrícula: 5998476

Dirección del investigador principal: Avenida Jacarandas y Vallejo S/N Colonia La Raza.  
Tel. 57245900 ext. 23499, Departamento de Endocrinología Pediátrica.

nesba@prodigy.net.mx

### **INVESTIGADOR ASOCIADO**

Dra. Evelina Mánica Vázquez

Residente de Endocrinología Pediátrica

U.M.A.E. Hospital General “Dr. Gaudencio González Garza”,  
Centro Médico Nacional La Raza, IMSS  
Matrícula. 99317721

Dirección del investigador asociado: Avenida Jacarandas y Vallejo S/N Colonia La Raza.  
Tel. 57245900 ext. 23499, Departamento de Endocrinología Pediátrica.

evelinik19@hotmail.com

## AGRADECIMIENTOS

---

A DIOS

POR CAMINAR SIEMPRE A MI LADO Y PERMITIRME LLEGAR A ESTE MOMENTO ENTENDIENDO QUE AL FINAL SUS PLANES SON MEJORES QUE LOS MIOS

A MIS PADRES

POR RESPETAR MIS DECISIONES Y SU APOYO INCONDICIONAL EN CADA UNA DE ELLAS, POR LOS SACRIFICIOS QUE HICIERON POR MI PARA QUE EN ESTE LARGO CAMINO A PESAR DE LA DISTANCIA NUNCA ME FALTARA NADA

A MIS PROFESORES

POR SER UN EJEMPLO A SEGUIR, POR COMPARTIR SUS CONOCIMIENTOS, EXPERIENCIAS Y SU AMISTAD INCONDICIONAL POR QUE SE CONVIRTIERON EN MI FAMILIA, "LA FAMILIA DE LA RAZA" A LOS DOCTORES HECTOR, GUS, OSCARITO, A LAS DOCTORAS CECI, LORE, LUZ, MAY, ALICE, MUCHAS GRACIAS; Y MUY EN ESPECIAL A MIS QUERIDAS DOCTORAS BLANCA AGUILAR Y PATY MONTERO POR TODA SU APOYO Y SOBRETODU SU PACIENCIA PARA QUE ESTE PROYECTO SE HICIERA REALIDAD.

JUAN Y MAX

MIS HERMANOS CON TODO CARIÑO

A SERGIO POR SER MI APOYO INCONDICIONAL DESDE QUE ESTE SUEÑO INICIÓ, GRACIAS POR ESTAR SIEMPRE A MI LADO EN LAS BUENAS Y EN LAS MALAS, TE AMO.

# INDICE

<b>RESUMEN</b>	<b>7</b>
<hr/>	
<b>MARCO TEÓRICO</b>	<b>8</b>
<hr/>	
<b>METODOLOGÍA</b>	<b>15</b>
<hr/>	
<b>RESULTADOS</b>	<b>16</b>
<hr/>	
<b>DISCUSIÓN</b>	<b>23</b>
<hr/>	
<b>CONCLUSIONES</b>	<b>25</b>
<hr/>	
<b>ANEXOS</b>	<b>26</b>
<hr/>	
<b>BIBLIOGRAFIA</b>	<b>31</b>

## RESUMEN

**TITULO:** Valores de péptido C en pacientes con Diabetes Mellitus (DM) tipo 2 de reciente diagnóstico.

**INTRODUCCIÓN:** En los últimos 10 a 20 años hay un alarmante incremento en la prevalencia de DM 2 en los centros de diabetes pediátricos de todo el mundo, la información disponible en la actualidad sobre los aspectos epidemiológicos y evolución de esta patología en la edad pediátrica es muy limitada, siendo un problema global que se ha complicado por varios factores ambientales y factores genéticos. La distinción entre diabetes tipo 1 y tipo 2 en los niños puede ser difícil, ya que la prevalencia de sobrepeso y obesidad en este grupo continúa aumentando. Las estimaciones recientes sugieren que al menos la mitad de la población pediátrica con diabetes pertenece al tipo 2 caracterizada clínicamente por sobrepeso u obesidad en 85 - 90%, datos de resistencia a insulina en el 90% de los pacientes, suelen presentar glucosuria sin cetonuria o ser esta leve, la presencia de poliuria, polidipsia y pérdida de peso es escasa o nula, sin embargo, hasta 5 a 25% de los pacientes pueden debutar con cetoacidosis, por lo general tienen un historial familiar de diabetes tipo 2, no suelen tener anticuerpos anti GAD, antiinsulina y anti células pancreáticas, aunque hasta en 25 a 30 % de los pacientes pueden tener anticuerpos positivos y los niveles de insulina en ayuno y péptido C generalmente son normales. El péptido C se secreta por las células  $\beta$  del páncreas en cantidades equimolares a la insulina, siendo este un marcador de la tasa de producción real de insulina y por tanto de la reserva pancreática. En adultos se ha observado que diferentes factores como la edad al diagnóstico de diabetes, el tiempo de evolución, las modificaciones higiénico dietéticas y el apego a tratamiento intervienen en la preservación de la reserva pancreática. En México existen pocos estudios que valoren este aspecto en niños diabéticos por lo que determinar los valores de péptido C de los pacientes DM2 de reciente diagnóstico es de utilidad para valorar la capacidad de secreción residual de insulina del páncreas al momento del diagnóstico.

**OBJETIVO:** Conocer los valores de péptido C en pacientes con diagnóstico reciente de Diabetes Mellitus tipo 2 a su ingreso a Endocrinología pediátrica en el Hospital General Dr. Gaudencio González Garza del CMN La Raza. De marzo del 2012 a junio del 2013.

**MATERIAL Y METODOS:** Estudio transversal, retroprolectivo, observacional y descriptivo. Las variables fueron: DM2, péptido C, reserva pancreática, obesidad exógena, IMC, obesidad, género, edad al diagnóstico de DM2, DM2 de reciente diagnóstico y estadio de Tanner. Se incluyeron todos los pacientes con diagnóstico de DM 2 que ingresaron al servicio de Endocrinología Pediátrica del HG GGG CMN "La Raza" de marzo 2012 a junio 2013. Para el análisis estadístico se utilizó el software SPSS ( Statistical Profesional Social Software ) versión 17 en español y se presentaron los resultados obtenidos en gráficas del paquete Excel de Office 2010

**RESULTADOS:** Los valores de péptido C basales iguales o mayores de 0.7 ng/dl se encontraron en 43 pacientes (100%)

**CONCLUSIONES:** Los valores de péptido C sugerentes normales o altos están presentes en más del 100% de los pacientes con DM2 lo cual nos apoya en el diagnóstico diferencial y seguimiento.

## MARCO TEORICO

### Diabetes Mellitus

Diabetes mellitus (DM) es un grupo de enfermedades metabólicas caracterizadas por hiperglucemia crónica, resultado de defectos en la secreción de insulina, acción de la misma o ambos. Las alteraciones en el metabolismo de los carbohidratos, lípidos y proteínas que se encuentran en la diabetes se deben a acción deficiente o ausente de la insulina en tejidos diana. <sup>1</sup>

### Clasificación de Diabetes Mellitus de acuerdo a la ADA 2013 <sup>2</sup>

Incluye cuatro clases clínicas:

1. Diabetes Mellitus Tipo 1 (DM1) (por destrucción de células  $\beta$ , por lo general conduce a deficiencia absoluta de insulina)
  - a. 1a Inmunomediada
  - b. 1b Idiopática
2. Diabetes Mellitus Tipo 2 (DM2) (resultado de un defecto en la secreción de insulina de forma progresiva, y secundario resistencia a la insulina)
3. Otros Tipos específicos de Diabetes Mellitus
  - a. Defectos genéticos de la función de la célula beta
  - b. MODY
  - c. Defectos de la acción de la insulina
  - d. Enfermedades del páncreas exocrino
  - e. Endocrinopatías
  - f. Acción de drogas o tóxicos
  - g. Infecciones
  - h. Síndromes genéticos
4. Diabetes Mellitus gestacional

### Epidemiología de la Diabetes Mellitus tipo 2

En los últimos 10 a 20 años hay un alarmante incremento en la prevalencia de diabetes mellitus tipo 2 en los centros de diabetes pediátricos de todo el mundo. La diabetes en niños es un problema global que se ha complicado por varios factores ambientales y genéticos. Las estimaciones recientes sugieren que al menos la mitad de la población pediátrica con diabetes pertenece al tipo 2. <sup>3</sup>

La información disponible en la actualidad sobre los aspectos epidemiológicos es muy limitada, en gran parte debido al reciente reconocimiento de su prevalencia en este grupo de edad. Se calcula que la prevalencia de la diabetes tipo 2 en niños y adolescentes se ubica en 0.2 a 5%. <sup>4</sup>

La población más extensamente estudiada es la de los indios Pima, con la prevalencia más alta en diabetes, los datos derivados de su estudio muestran un aumento estadístico en la prevalencia de 2.23% de diabetes mellitus tipo 2 en niños entre los 10 y los 14 años, y de 5.09% en el grupo de 15 a 19 años.<sup>5,6</sup> Otro estudio, el (NHANES III), analizó a una población americana de 2,867 individuos entre los 12 y los 19 años, y reportó una prevalencia estimada de 4.1 casos por cada 1,000 adolescentes. Diferentes áreas de Estados Unidos reportan incidencias variables, Ohio informa en el año de 1982 una incidencia de 0.07 % de DM tipo 2 en pacientes de 10 a 19 años la cual se incrementó a 0.72 % para el año 1994.

Urakami y colaboradores describen una incidencia de DM 2 en niños escolares de Tokio de 7,3 por 100 000 en 1976 la cual incrementó a 13,9 por 100 000 entre 1991 y 1995.<sup>7</sup> El estudio nacional para pesquisa de DM 2 en Taiwán informa, una incidencia de 6,5 por 100 000 habitantes; en otros países como Libia, Bengladesh, Nueva Zelanda y Australia, muestran un aumento significativo de DM 2 en niños y adolescentes.<sup>8</sup> En Europa (Reino Unido) se ha confirmado también un incremento de la prevalencia, con un predominio en la minoría étnica.<sup>9,10</sup> En México no existen registros de la prevalencia de DM 2 en la edad pediátrica.

El incremento de la prevalencia de sobrepeso y obesidad en niños, estimado actualmente en 25 – 30 %, tiene una función decisiva en el reciente aumento de DM 2 en la población pediátrica.<sup>11,12,13,14,15,16</sup> Además de la obesidad, otros factores de riesgo importantes incluyen: origen étnico (más frecuente en indios americanos, negros e hispanos que en la población general), edad (edad promedio al momento del diagnóstico entre 12 y 16 años), sexo (más frecuente en mujeres), modo de vida sedentario, antecedentes familiares y perinatales.<sup>17,18</sup> En un estudio efectuado en niños mexicanos con DM 2, 40% tuvieron un familiar de primer grado con DM y 81.5% un familiar de segundo grado.<sup>56</sup>

Otros factores de riesgo para diabetes son los de naturaleza perinatal: tanto el peso bajo como el peso alto, quizá debido a desnutrición o a nutrición excesiva in útero, lo cual podría ocasionar cambios hormonales o metabólicos y provocar obesidad, resistencia a la insulina y disfunción de las células beta. La diabetes gestacional se asocia con incremento en el peso al nacer y riesgo más alto de diabetes mellitus tipo 2 en los niños.<sup>20,21,22,23</sup>

La distinción entre diabetes tipo 1 y tipo 2 en los niños puede ser difícil, ya que la prevalencia de sobrepeso y obesidad en este grupo continúa aumentando, de tal manera que actualmente el porcentaje con diabetes tipo 1 de origen autoinmune que presentan sobrepeso y obesidad al momento del diagnóstico puede ser hasta del 24%.

Los niños con DM 1 por lo general tienen una corta duración de los síntomas ( poliuria, polidipsia, polifagia ); con frecuencia presentan cetosis y debutan con cetoacidosis (CAD) hasta en 60 – 80% al momento del diagnóstico. Después de la estabilización metabólica,

pueden tener un período inicial de disminución de los requerimientos de insulina lo cual dura de 1 a 2 años posterior al diagnóstico, tras lo cual se requiere la insulina para la supervivencia. Dentro de los parámetros bioquímicos que apoyan el diagnóstico son: anticuerpos anti GAD, antifosfatasa, antiinsulina y antiisletos pancreáticos positivos ( 85 a 98 %), los niveles de insulina en ayuno y péptido C son bajos, con poco o ningún aumento después de un estímulo ya sea la administración oral de glucosa o después de la ingestión de una comida mixta ( sustacal ), prueba con glucagón y arginina.<sup>24,25,26</sup>

En contraste, la mayoría de los niños con diabetes tipo 2 tienen sobrepeso o son obesos al momento del diagnóstico (85 - 90%), se observan datos de resistencia a insulina en el 90% de los pacientes, suelen presentar glucosuria sin cetonuria o ser esta leve, la presencia de poliuria, polidipsia y pérdida de peso es escasa o nula, sin embargo, hasta 5 a 25% de los pacientes pueden debutar con CAD. Los niños con DM2 por lo general tienen un historial familiar de diabetes tipo 2 (alguno de los padres tiene diabetes en 45 a 85 % )(familiar de 2do grado con DM en 74 a 100%), no suelen tener anticuerpos anti GAD, antiinsulina y anti células pancreáticas, aunque hasta en 25 a 30 % de los pacientes pueden tener anticuerpos positivos y los niveles de insulina en ayuno y péptido C generalmente son normales o suelen elevarse tras estímulo.<sup>27,28,29,30,31</sup>

La distinción cuando se realiza el diagnóstico es crítica, ya que los esquemas terapéuticos, los métodos educativos y los consejos dietéticos son un tanto distintos para uno u otro tipo de diabetes. Figura 1.

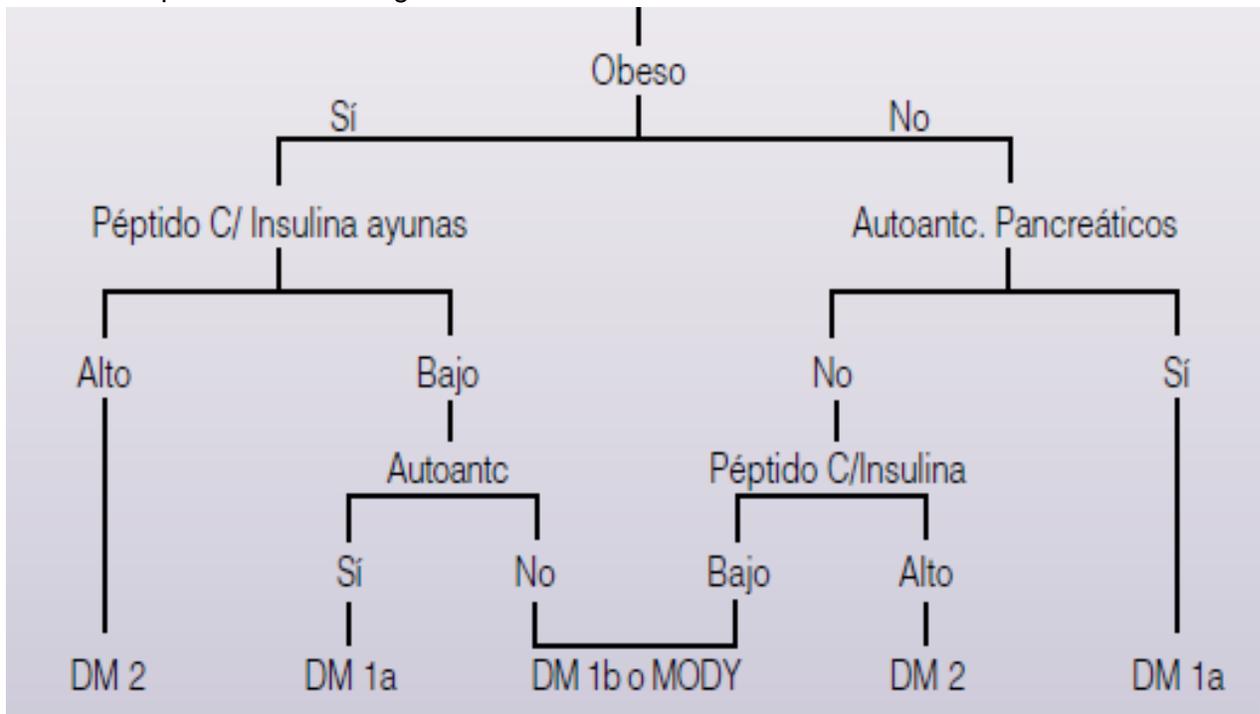


Figura 1.

## Fisiopatología de Diabetes Mellitus Tipo 2

La DM 2 en los adultos, y probablemente en los niños y adolescentes, es el resultado de la interacción de factores genéticos y ambientales entre los que se puede señalar la obesidad, la inactividad física, los malos hábitos dietéticos (aumento del consumo de grasas saturadas, de carbohidratos refinados y consumo disminuido de fibra dietética).

Clásicamente se acepta que la DM 2 se caracteriza por la combinación de la resistencia a la insulina y la incapacidad de la célula  $\beta$  del páncreas para mantener una adecuada secreción de insulina. La resistencia a la insulina se ha relacionado con la progresión de la glucemia normal a la intolerancia a la glucosa, y por último a la DM 2 franca. El estado de insulinoresistencia se caracteriza por disminución en la capacidad de la insulina para estimular la utilización periférica de la glucosa (músculo y tejido adiposo) y la supresión en la producción y liberación de la glucosa por el hígado.<sup>32</sup>

La insulinoresistencia es una anomalía primaria y precoz en la DM 2. En una primera etapa es compensada por el aumento de la secreción de insulina (hiperinsulinismo), pero con el transcurso del tiempo esta disminuye y se observa un déficit marcado en la primera fase de la secreción de insulina en respuesta al estímulo de la glucosa. La hiperglucemia crónica afecta gradualmente la función de la célula  $\beta$  y origina una mayor resistencia insulínica e hiperglucemia. La célula  $\beta$  pierde su capacidad de compensación, lo que deriva en una reducción de las concentraciones de insulina, a pesar de la presencia de hiperglucemia. La incapacidad de la célula  $\beta$  para seguir secretando insulina es el elemento que subyace a la transición entre la resistencia insulínica y la DM 2. Este proceso pudiera ser reversible, pues se ha observado que cuando se logra un buen control glucémico, mejora tanto la secreción de insulina como su sensibilidad.<sup>33</sup>

La pubertad tiene un papel decisivo en la diabetes tipo 2 en niños. Durante esta etapa se incrementa la resistencia a la insulina e hiperinsulinemia lo cual se explica porque tanto la hormona del crecimiento como las hormonas esteroideas (hormonas contrarreguladoras de la insulina) favorecen la resistencia a la insulina durante esta etapa. Después de la pubertad, las respuestas a la insulina basal y prandial descienden.<sup>34</sup>

La identificación de los genes implicados en la diabetes mellitus tipo 2 ha resultado sumamente difícil, debido a complejos patrones hereditarios y sus interacciones con el medio ambiente. Es preciso explorar el componente genético de la diabetes mellitus tipo 2 en niños y adolescentes, aunque resulta factible asumir que es similar al de los adultos y, de hecho, con frecuencia puede encontrarse un antecedente familiar de diabetes. Se han identificado varios genes predisponentes en los cromosomas 1q,12q,20q, y 17q<sup>35,36,37</sup> y otros genes de menor importancia que incluyen polimorfismos en los receptores activados de la proliferación de gamma peroxisomas (PPAR- $\gamma$ ) y variación Kir 6.2 E23K<sup>38,39</sup> lo cual predispone a diabetes mellitus tipo 2.

## Reserva pancreática en la Diabetes Mellitus tipo 2.

### Síntesis y secreción de la insulina y del péptido C (Pc)

La insulina se sintetiza en las células beta de los islotes de Langerhans del páncreas. Inicialmente, se forma un precursor, la pre-proinsulina, de peso molecular 11500 Daltons, que es un polipéptido de 110 aminoácidos (aa) de cadena única. Rápidamente, se escinde una secuencia lipofílica de 24 aa gracias a la acción de peptidasas microsomales, dando lugar a la proinsulina, polipéptido de 86 aa y un peso molecular de 900 Daltons. Como ocurre con otras muchas proteínas exportables, esta síntesis es realizada por ribosomas asociados con el retículo endoplásmico rugoso. A continuación, la proinsulina es transportada al aparato de Golgi, entrando en los gránulos de almacenamiento característicos.<sup>40</sup>

El paso siguiente es la síntesis de insulina. La conversión de proinsulina a insulina se inicia en el compartimento “trans” del aparato de Golgi o en los gránulos de secreción recién formados, los “progránulos” o vacuolas de condensación. La proinsulina está formada por una cadena sencilla de 86 aa., que incluyen la cadenas  $\alpha$  y  $\beta$  de las moléculas de insulina más un segmento conector de 35 aa. La ruptura de la molécula de proinsulina, mediante enzimas proteolíticas del tipo tripsina y carboxiquinasa, da como resultado la formación de cantidades equimolares de péptido C (pC) e insulina.<sup>41</sup>

El pC está constituido por 31 aa, correspondientes a los residuos 32 al 63 de la proinsulina, con un peso molecular de 3000 Dalts. A su vez, la insulina consta de 51 aa, repartidos entre dos cadenas polipeptídicas: la A, que contiene 21 aa, y la B, con 30 aa, conectadas por dos puentes disulfuro, su peso molecular es de 5,808 Daltons.<sup>42,43</sup>

El contenido de los gránulos se segrega por exocitosis, siendo regulado este proceso por la glucosa y por otros nutrientes, así como por hormonas y, probablemente, neurotransmisores.<sup>44</sup> La insulina y el pC se segregan en proporciones equimolares, tanto en condiciones basales como tras estímulos. Ambas sustancias se liberan pasando al sistema porta pero la insulina, a diferencia del pC, es extraída en cantidad apreciable por el hígado, de modo que éste elimina, aproximadamente, el 50% de la insulina que se segrega en la vena pancreato-duodenal y pasa después a la vena porta. Sin embargo, el pC no sufre ninguna modificación significativa a su paso por el hígado, siendo aclarado fundamentalmente por el riñón. La vida media del pC es de 30 minutos aproximadamente y la de la insulina de 5 minutos.<sup>40,45</sup>

## Utilidad del péptido C en la práctica clínica.

No se conoce ninguna función metabólica desempeñada por el pC, ni tampoco se han identificado receptores al mismo. Esta falta de actividad biológica del pC puede hacer que le consideremos un mero subproducto que aparece en el proceso biosintético de la insulina, sin ninguna función fisiológica. Sin embargo, su determinación puede tener una gran importancia en algunas situaciones clínicas, como marcador de la secreción de insulina.

En muchas ocasiones, nos puede interesar el conocer la secreción de insulina por el páncreas, ya que esta hormona sufre una serie de transformaciones antes de pasar a la sangre periférica, para conocer su secreción real tendríamos que realizar la toma de la muestra en la vena porta, antes de su paso por el hígado. Obviamente, esto no es factible en la práctica clínica diaria.

Existen otros inconvenientes a la hora de valorar la secreción endógena de insulina como por ejemplo, en los pacientes tratados con insulina exógena se pueden desarrollar anticuerpos contra la insulina que interfieren con el radioinmunoensayo de la misma, haciendo su determinación inexacta. Además, el radioinmunoensayo tampoco puede diferenciar entre la insulina endógena que produce el páncreas y la exógena que estamos administrando para el control de la enfermedad. Por todo lo anterior, parece claro que nos interesa un marcador que nos diga cuál es la tasa real de producción de insulina, y éste es el pC.

Diversos trabajos han demostrado la buena correlación existente entre el pC medido en sangre periférica o en vena hepática y la secreción de insulina por el páncreas. Una ventaja adicional es que la insulina administrada exógenamente y los anticuerpos anti-insulina que muchas veces se encuentran en los diabéticos tratados con ésta, no interfieren la medición del pC. Gracias a ello, podemos servirnos de su determinación para saber la cantidad de insulina que resta en el páncreas, incluso en pacientes tratados con esta hormona.<sup>46,47,48</sup>

**Péptido C Basal:** Cuando se trata de valorar la necesidad de recibir insulina de un diabético tipo 2 mal controlado con dieta e hipoglucemiantes orales, tradicionalmente se han tenido en cuenta una serie de indicadores clínicos como son: grado de hiperglucemia, índice de masa corporal, cetonuria, duración de la diabetes, tratamientos previos, etc. Sin embargo, estos datos, aunque de innegable utilidad, no son lo suficientemente precisos. La determinación del pC basal ha demostrado conseguir un mayor porcentaje de aciertos que todos los parámetros clínicos reseñados anteriormente, de modo que los pacientes con un pC plasmático semejante al de los diabéticos tipo 1 no pueden prescindir de insulina, mientras que los que tienen niveles parecidos a los de personas sanas tienen muchas probabilidades de no requerir la durante un cierto periodo de tiempo.

En niños, para hablar de cifras de reserva pancreática las diferentes literaturas varían en relación a los valores de corte de péptido C basal (pC) los cuales se modifican de acuerdo a sexo y estadio de desarrollo de Tanner pero esto sólo se ha estudiado en pacientes normales sin sobrepeso, obesidad ni diabetes. No existen estudios que valoren reserva pancreática en relación a Tanner en pacientes diabéticos.<sup>49</sup> La ADA acepta que valores de pC en ayuno inferiores a 0.20 nmol/l ( 0.7ng/ml) indican ausencia de reserva pancreática y valores iguales y/o mayores de 0.20nmol/l (0.7ng/ml) sugieren presencia de reserva pancreática. Otras literaturas refieren valores de pC basal menores 0.30 nmol/l (0.97ng/ml) para referirse a ausencia de reserva pancreática e igual o mayores de 0.30nmol/l 0.97ng/ml) para reserva pancreática presente.<sup>37, 50,51.</sup>

**Péptido C postestimulación:** una medida más dinámica de valorar la reserva pancreática es la determinación de los niveles de péptido C tras estímulo, entre estos están: pC posterior a COG, comida mixta ( prueba de sustacal ) glucagón ó arginina. Los resultados de diferentes estudios muestran que los valores de péptido C basal se encuentran estrechamente relacionados con las concentraciones máximas de pC postestímulo, sin embargo se ha observado que aquellos pacientes que al diagnóstico tienen niveles de péptido C elevados sugerente de reserva pancreática y que en una segunda medición de pC posterior al diagnóstico el valor de éste es bajo, puede ser preferible el emplear la diferencia entre el pC basal y post-estímulo (o sea, el incremento del mismo durante la prueba, que en personas sanas se multiplica por 3) como parámetro más sensible de reserva pancreática.<sup>52,53,54,55</sup>

En México Cruz M. y Cols. en el 2004 realizaron una publicación que incluyó 44 pacientes con diagnóstico de DM 2, en el cual se analizaron características clínicas, antropométricas y bioquímicas, dicho estudio reporta en su población niveles de péptido C que oscilaron entre  $1.02 \pm 0.45$  nmol/l ( $3.57 \pm 1.57$  ng/ml).<sup>56</sup> En el año 2011 en el XII Congreso Anual de la Sociedad Mexicana de Endocrinología Pediátrica Romero y Cols. presentaron un trabajo sobre medición de Péptido C al año de diagnóstico y su valor pronóstico sobre la reserva pancreática, se incluyeron 40 pacientes quienes se dividieron en 2 grupos; aquellos con valores de péptido C menores de 0.8ng/ml fueron catalogados como diabéticos tipo 1 (n=18), los que tuvieron cifras de pC mayores de 0.8ng/ml se catalogaron como DM2 (n=22) sin embargo no se reportaron los niveles de pC al momento del diagnóstico<sup>57</sup>

## MATERIAL Y MÉTODOS

Se realizó un estudio transversal, retroprolectivo, observacional y descriptivo.

El estudio se llevó a cabo en la UMAE Hospital General “Dr. Gaudencio González Garza” Centro Médico Nacional La Raza del IMSS. Se incluyó a todos los pacientes que ingresaron con diagnóstico reciente de DM 2 al servicio de endocrinología pediátrica, en el periodo de Marzo del 2012 a junio del 2013 con el objetivo de conocer los valores de péptido C al diagnóstico, identificar la presencia o ausencia de antecedentes de DM en familiares de 1er y 2do grado, conocer la edad al diagnóstico de los pacientes, identificar el género, determinar el número de pacientes que debutan con CAD y los que se diagnostican por pesquisa mediante carga oral de glucosa (COG), analizar el perfil bioquímico en relación a niveles de colesterol total, HDL, VLDL, LDL, Triglicéridos, AST, ALT y Hb. Glucosilada A1c al diagnóstico, así como identificar la presencia de acantosis nigricans y el estadio de Tanner.

Los datos de los pacientes se obtuvieron de las hojas 4-30-6/99 y de las hojas de alta de hospitalización del servicio. Se incluyeron todos los pacientes con diagnóstico de DM2 con edad entre 10 y 15 años 10 meses y menos de 6 meses de diagnóstico que contaran en el expediente con niveles de pC, aquellos que no tenían este estudio pero que estaban dentro del tiempo de evolución indicado se citaron con ayuno de 8 hrs para toma de muestra sanguínea de 2.5ml ,para determinación de péptido C previo consentimiento informado por el padre o tutor. Las muestras se enviaron a laboratorio de medicina nuclear del hospital de especialidades CMNR obteniendo resultados a las 24 hrs de la toma, se excluyeron los pacientes que al momento de la cita presentaban proceso infeccioso activo o hiperglucemia el momento de la toma.

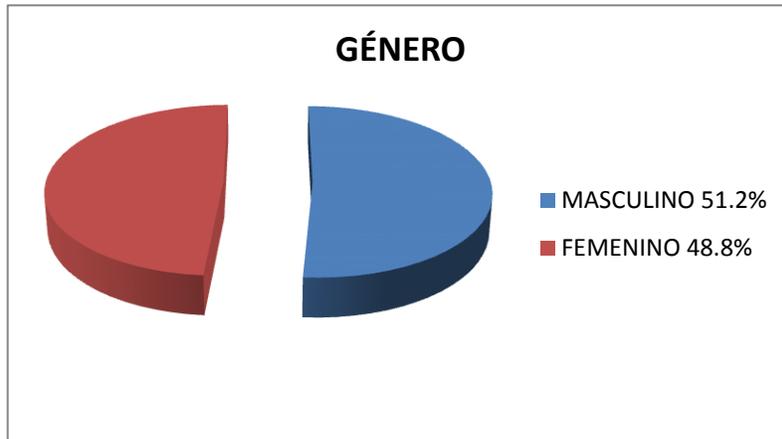
Los resultados se procesaron con el software SPSS ( Statistical Profesional Social Software ) versión 17 en español y se presentaron los resultados obtenidos en gráficas del paquete Excel de Office 2010.

El muestreo fue a conveniencia, por el tipo de estudio no requirió cálculo del tamaño de la muestra.

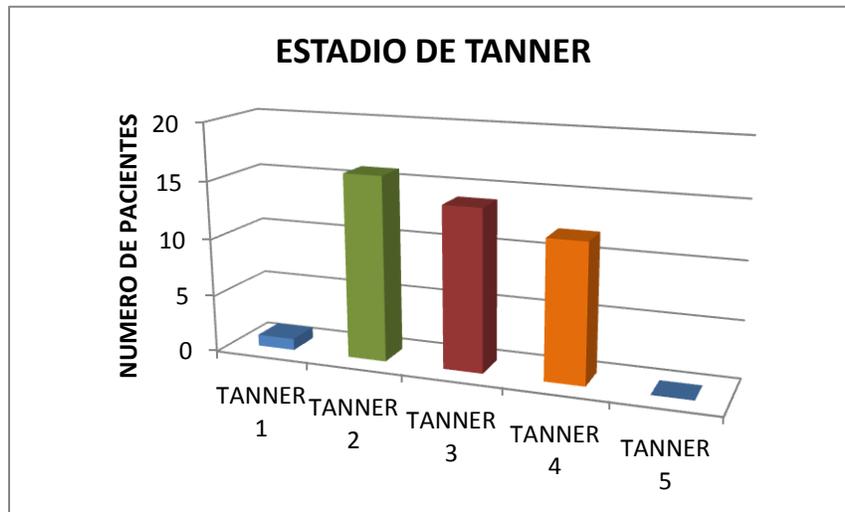
Fue aprobado por el comité local de investigación para su realización.

## RESULTADOS

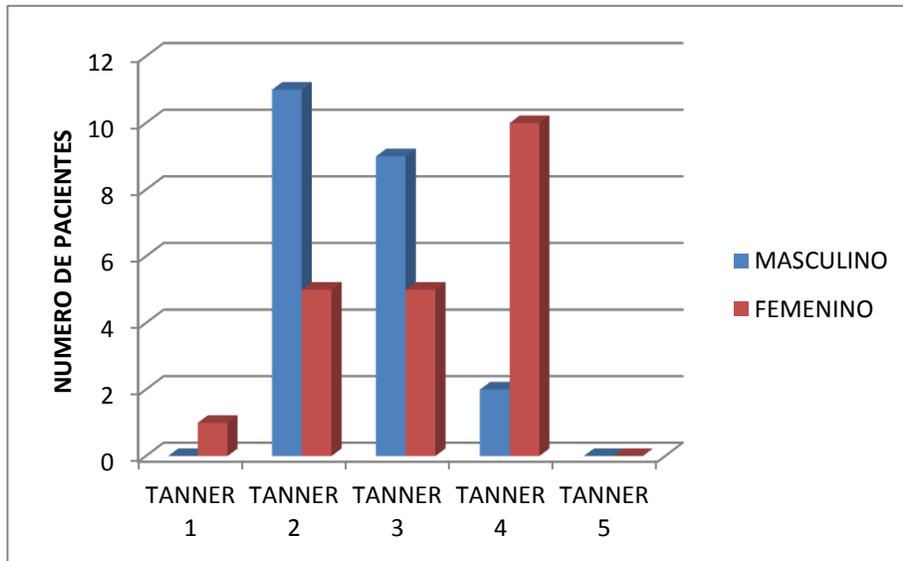
Se incluyeron 43 pacientes con Diabetes Mellitus tipo 2, del total 22 eran del género masculino y 21 del femenino, con edad promedio de 12.5 años ( $\pm 2.5$ ). El tiempo de evolución transcurrido entre la detección por pesquisa y/o inicio de sintomatología al diagnóstico fue de 0 a 6 meses como máximo.



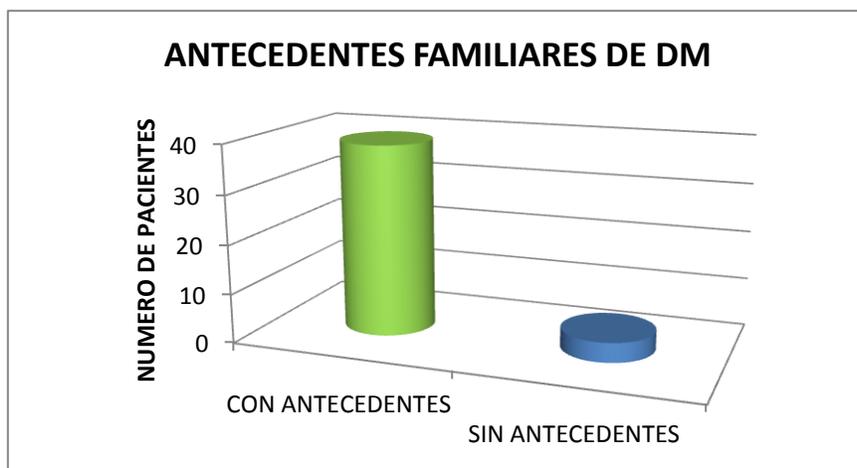
Con respecto al estadio puberal, 42 pacientes (97.6 %) se encontraban en Tanner entre 2 y 4, solo 1 paciente (2.4%) era prepuberal.



En relación al género 10/21 (47.6%) de los sujetos femeninos se encontraban en Tanner 4, en comparación con 11/22 (50%) del sexo masculino que estaban en Tanner 2., con diferencia estadísticamente significativa ( $p < 0.05$ )



El 90.7% (39/43) de la población refirió antecedentes heredofamiliares de DM2; el 53.5% (23/43) fueron de primer grado, de los cuales 41.9% sólo tenían uno de los padres con diabetes mellitus y 11.6% ambos padres con este diagnóstico. Se observó que el 79.1% tenían antecedentes de DM2 en familiares de segundo grado y el 9.3% (4/43) negaron presencia de DM en la familia. Tabla 1 y 2.



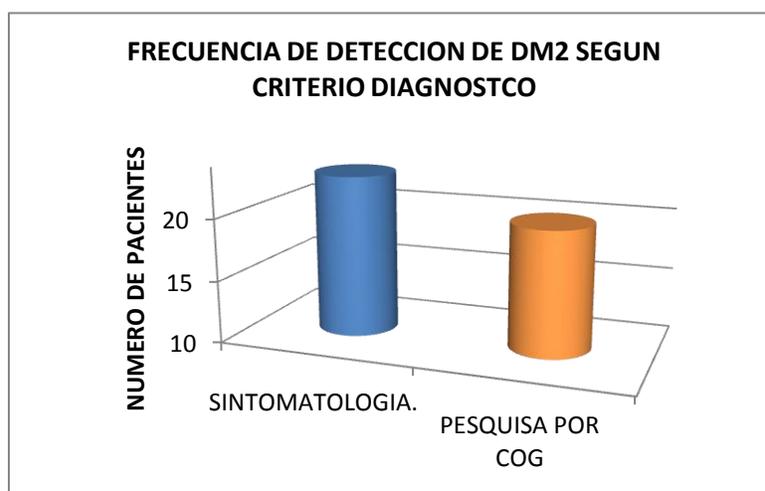
**TABLA 1. FRECUENCIA DE FAMILIARES DE 1er. GRADO CON DM2**

	FRECUENCIA	PORCENTAJE
<b>UN SOLO PADRE</b>	18	41.9%
<b>AMBOS PADRES</b>	5	11.6%
<b>NINGUNO DE LOS PADRES</b>	20	46.5%
<b>TOTAL</b>	43	100%

**TABLA 2. FRECUENCIA DE FAMILIARES DE 2do. GRADO CON DM2**

	FRECUENCIA	PORCENTAJE
<b>CON ANTECEDENTES</b>	34	79.1%
<b>SIN ANTECEDENTES</b>	9	20.9%
<b>TOTAL</b>	43	100%

Al diagnóstico 53.5% (23/43) presentaron sintomatología típica como pérdida de peso, poliuria y polidipsia; de ellos sólo 3 pacientes (7%) debutaron con CAD, el 46.5% (20/43) estaban asintomáticos y fueron detectados mediante pesquisa por COG. Tabla 3 y 4.



**TABLA 3. FRECUENCIA DE SINTOMATOLOGIA AL DIAGNOSTICO**

	FRECUENCIA	PORCENTAJE
<b>ASINTOMATICOS PESQUISA MEDIANTE COG</b>	20	46.5 %
<b>SINTOMATICOS</b>	23	53.5 %
<b>TOTAL</b>	43	100%

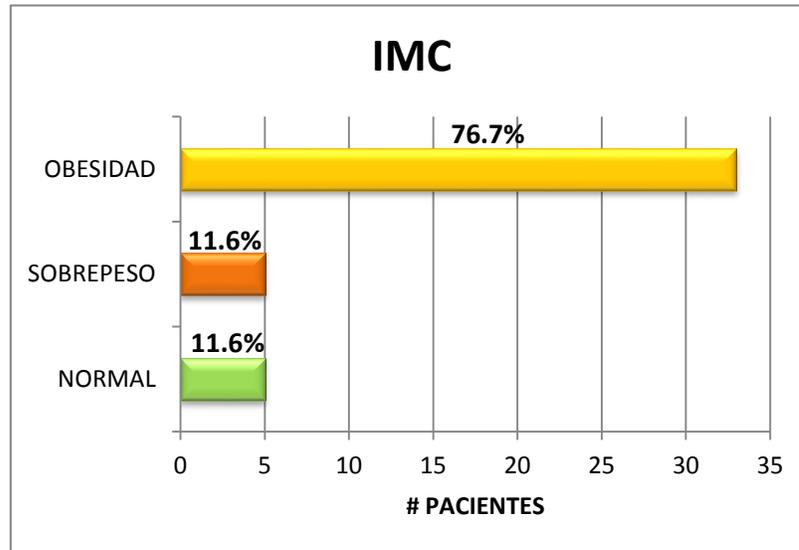
**TABLA 4. FRECUENCIA DE CETOACIDOSIS DIABETICA AL DEBUT**

	FRECUENCIA	PORCENTAJE
<b>CON CAD</b>	3	7%
<b>SIN CAD</b>	40	93%
<b>TOTAL</b>	43	100%

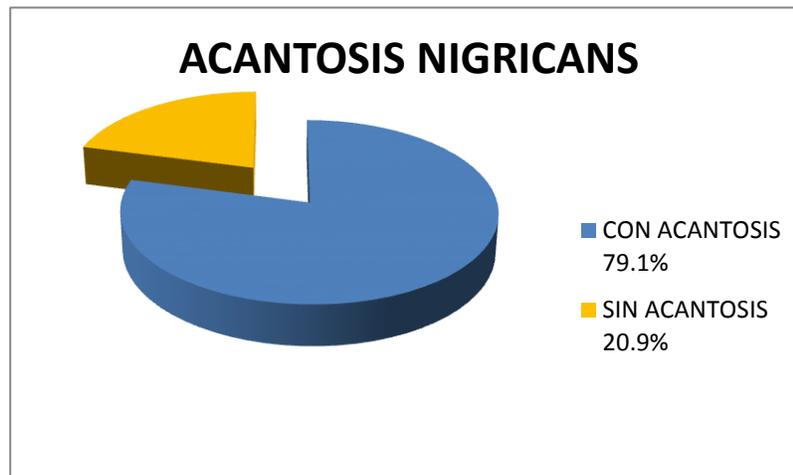
TABLA 4. CARACTERISTICAS ANTROPOMÉTRICAS, CLINICAS Y BIOQUIMICAS EN NIÑOS Y ADOLESCENTES CON DM TIPO 2

	N (43)	Mínimo	Máximo	Media	DE
EDAD EN AÑOS	43	10	15.3	12.5	1.4
TIEMPO DE EVOL. EN MESES.	43	0	6	3.4	2.3
PESO (Kg)	43	42.7	99.9	62.9	12.6
TALLA INICIAL (Cm)	43	138.6	171.0	153.6	8.3
IMC INICIAL (Kg/m2)	43	20	46	27.1	5.1
SISTOLICA (mmHG)	34	90	120	100.5	9.1
DIASTOLICA (mmHG)	34	60	80	64.7	6.1
GLUCOSA (Mg/dl)	43	128.0	425.0	277.4	86.9
COLESTEROL TOTAL (Mg/dl)	43	96.0	240.0	155.3	34.6
C-LDL (Mg/dl)	41	25.3	174.0	87.1	32.3
C-HDL (Mg/dl)	42	21.3	73.3	39.4	10.9
TG (Mg/dl)	43	40	445	148.1	90.5
PC. BASAL (ng/dl)	43	.68	7.7	2.8	1.9
HB. GLUCOSILADA A1C (%)	43	5.4	16.7	9.2	2.6
AST (U/l)	36	12.9	164.0	38.2	35.0
ALT( U/L)	36	6.8	344.0	57.2	74.3

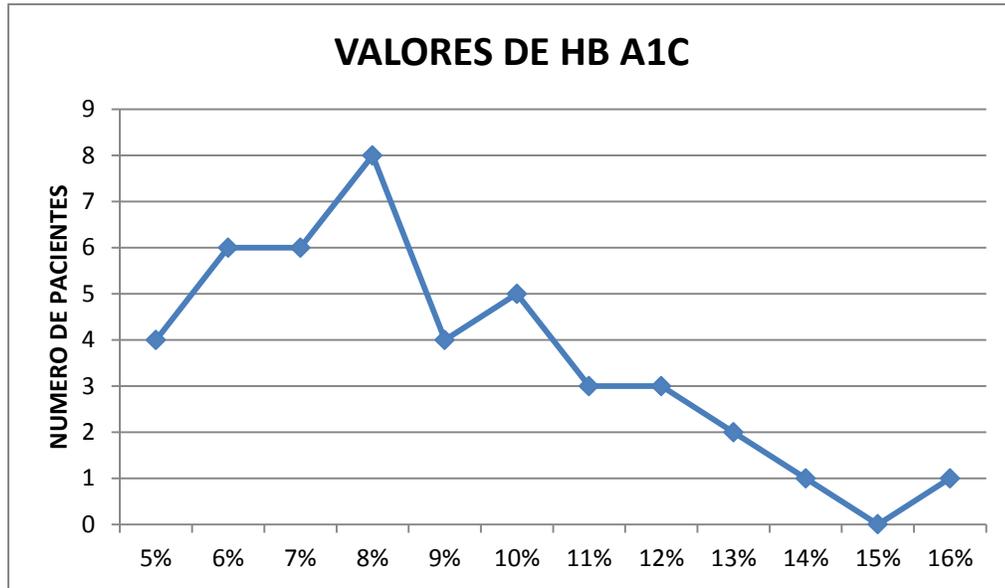
De acuerdo al Índice de Masa Corporal (IMC) para la edad y sexo, solo 5/43 (11.6%) presentaron IMC normal, 5/43 (11.6%) sobrepeso y 33/43 (76.7%) tuvieron obesidad. Sólo en 2 pacientes se detectó cifras de TA en prehipertensión, el resto se encontraron normotensos.



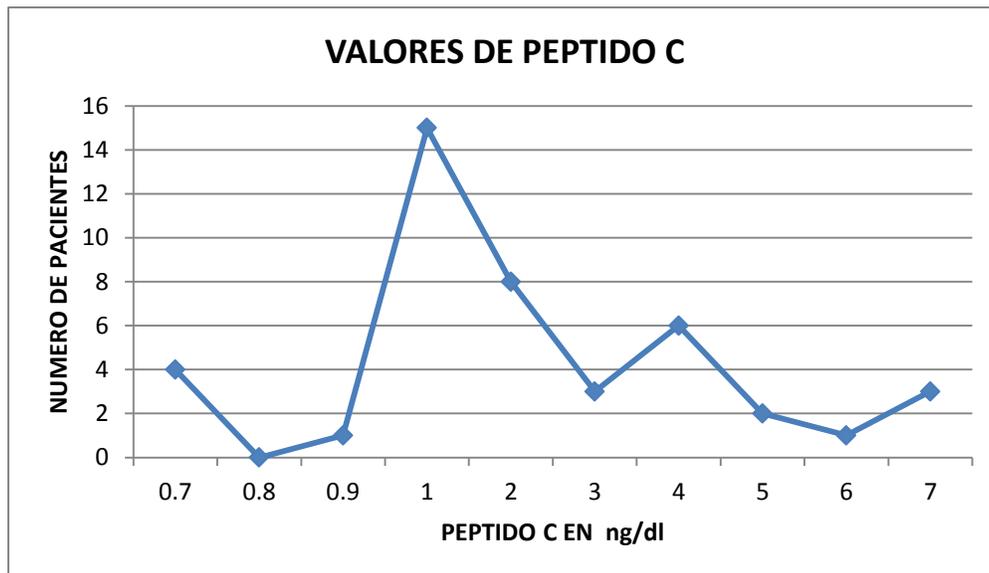
Se observaron datos de resistencia a insulina caracterizados por acantosis nigricans en 34/43 (79.1%) pacientes.



La hemoglobina glucosilada A1c se encontró con una media de 9.25% (rango 5.43-16.7%)



En relación al péptido C basal 43/43 (100%) tuvieron cifras basales iguales o mayores a 0.7ng/dl con lo cual podemos inferir la presencia de reserva pancreática en todos los pacientes.



Respecto al perfil bioquímico la alteración lipídica más frecuente fue hipoalfalipoproteinemia en 30/42 (71.4%), predominando en el género femenino 18/42 (85.7%) respecto al masculino 12/42 (54.3%) con diferencia estadísticamente significativa; los niveles de colesterol LDL elevados se detectaron en 13/41 (31.7%) de la población total, presentándose casi en la misma proporción respecto al género (6:7), la hipertrigliceridemia se observó en 17/43 (39.5%) del total de pacientes también predominando en el género femenino, sin embargo no se encontró significancia estadística, los valores de transaminasas elevadas se observaron en el 41.6 % de 36 pacientes, con distribución similar entre ambos sexos. Tabla 5

**TABLA 5. ANALISIS BIOQUIMICO DE NIÑOS CON DM 2 POR SEXO**

	POBLACION TOTAL (43)	MASCULINO (22)	FEMENINO (21)	VALOR DE P
HIPERCOLESTEROLEMIA	5/43 (11.6%)	1 (4.5%)	4 (19.0%)	0.18
C-LDL ELEVADO	13/41 (31.7%)	6 (27.3%)	7 (33.3%)	0.81
HIPOALFALIPOPROTEINEMIA	30/42 (71.4%)	12 (54.5%)	18 (85.7%)	0.04
HIPERTRIGLICERIDEMIA	17/43 (39.5%)	7 (31.8%)	10 (47.6%)	0.28
AST ELEVADA	5/36 (13.8%)	2 (9.09%)	3 (14.2%)	0.63
ALT ELEVADA	10/36 (27.7%)	5 (22.7%)	5 (23.8%)	0.67

En el 100% de los individuos se estableció un plan de alimentación de acuerdo a la edad, estadio de Tanner y peso ideal para la talla. Con relación al tratamiento farmacológico 16.2% (7/43) de los individuos se utilizó sólo insulina, 48.8% (21/43) requirió manejo solo con metformina y 34.8% (15/43) con ambos. Tabla 6

**TABLA 6. TRATAMIENTO ESTABLECIDO AL DIAGNOSTICO**

	FRECUENCIA	PORCENTAJE
<b>CON INSULINA</b>	7	16.2%
<b>CON METFORMINA</b>	21	48.8 %
<b>CON AMBOS</b>	15	34.8%

## DISCUSION

La Diabetes Mellitus 2 es una enfermedad emergente en la edad pediátrica explicada por factores genéticos y ambientales como incremento en la obesidad y disminución de la actividad física en este grupo de edad. Las poblaciones con incidencias más altas pertenecen a grupos étnicos minoritarios en Norteamérica, como son los indios Pima, afroamericanos e hispanos residentes en Estados Unidos y Canadá.

Los niños con diabetes tipo 2 son generalmente diagnosticados después de los 10 años de edad y durante la pubertad. Se ha observado una relación temporal entre esta etapa y la aparición de diabetes lo cual se explica por el incremento de hormona de crecimiento y hormonas esteroideas (hormonas contrarreguladoras de la insulina) presentes durante esta etapa, lo que se refleja en hiperinsulinismo y resistencia relativa a la insulina.

En presencia de una función normal de la célula  $\beta$ , la insulinoresistencia relacionada a la pubertad es compensada con un aumento en la secreción de insulina, pero en la diabetes tipo 2 este mecanismo está alterado ya que la cronicidad del proceso conlleva a un déficit marcado en la primera fase de secreción de insulina en respuesta al estímulo de glucosa, disminución de la capacidad de insulina para estimular la utilización periférica de la misma y para la supresión en la producción y liberación de ésta por el hígado lo cual deriva en intolerancia a glucosa y DM2.

El promedio de edad al diagnóstico en las series publicadas es entre 12 y 16 años <sup>(17,18)</sup> similar a lo observado en nuestro estudio en el cual 76.7% de los pacientes se encontraban en etapa puberal.

La obesidad es un factor fundamental en la fisiopatología de esta enfermedad y se prevé que mientras se incremente la prevalencia de sobrepeso y obesidad en la infancia el diagnóstico de DM 2 se hará a edades más tempranas; en nuestro estudio el 76.7% de los pacientes presentaban obesidad y el 11.6% presentaba sobrepeso.

Se describe que del 74-100% de los sujetos tienen una historia familiar de diabetes tipo 2, a menudo con múltiples miembros de la familia afectados en más de una generación y 15-80% tienen al menos un padre con diabetes. En nuestra población el 90.7% tienen antecedentes familiares de diabetes tipo 2 en primer, segundo o ambos grados, en 49.1% de ellos al menos uno de los padres era portador de la enfermedad y en el 11.6% ambos padres eran diabéticos.

La presentación clínica varía en un amplio rango desde severas manifestaciones de deficiencia de insulina, incluso cetoacidosis diabética a hiperglicemia leve incidental. En nuestros pacientes (53.5%) el motivo de consulta más frecuente fue la presencia de sintomatología clínica asociada a hiperglucemia, de ellos sólo 3 paciente debutaron con cetoacidosis diabética, el resto de los pacientes (46.5%) eran asintomáticos y se diagnosticaron por COG, lo cual nos hace pensar que dada la creciente epidemia de obesidad en población pediátrica y al mayor conocimiento de su asociación con otras

patologías, entre ellas diabetes, la sospecha diagnóstica y pesquisa se está realizando de manera oportuna.

La acantosis nigricans es un marcador cutáneo de resistencia a la insulina que se encuentra en 60 a 90% de los jóvenes con diabetes mellitus tipo 2, es más frecuente en pacientes afroamericanos y mexicano-americanos.<sup>(28)</sup> En nuestra población estuvo presente en 34/43 (79.1%) en concordancia con lo publicado a nivel internacional.

La determinación de marcadores autoinmunitarios no fue determinada en nuestros pacientes dado que no se cuenta con este recurso en la unidad, sin embargo la presencia de anticuerpos positivos no descarta la posibilidad de diabetes tipo 2 en un paciente con datos clínicos sugestivos; ya que estos pueden estar presentes hasta en un 25 a 30% de los diabéticos tipo 2.

En el 100% de nuestros sujetos se indicó tratamiento no farmacológico, 16.2% se manejaron únicamente con insulina, 48.8 % metformina y 34.8% con ambos. El tratamiento de la DM2 en la edad pediátrica se basa en las recomendaciones de la American Diabetes Association (ADA) y American Association of Clinical Endocrinologists (AACE) y sigue las mismas pautas que en el adulto; el manejo no farmacológico con dieta, ejercicio y reducción de peso constituyen la piedra angular y deben ser las medidas terapéuticas iniciales. En cuanto al manejo farmacológico hasta ahora sólo el tratamiento con insulina y metformina es admitido por la Food and Drug Administration (FDA) y la American Pediatric Association (APA) en el manejo de estos pacientes, la insulina debe considerarse si posterior a 3 a 6 meses de manejo con dieta, ejercicio y metformina no se logra el control glicémico o si éste se deteriora agudamente.

El péptido C es secretado en las células  $\beta$  pancreáticas en proporciones equimolares a la insulina y a diferencia de ésta, no sufre ninguna modificación a su paso por el hígado lo que lo convierte en un buen marcador de la secreción residual pancreática de insulina. La ADA acepta que valores de péptido C en ayuno igual o mayores de 0.20 nmol/l (0.7ng/ml) sugieren presencia de reserva pancreática; en los pacientes con DM2 los valores de pC se esperan normales o elevados postestímulo a diferencia de los diabéticos tipo 1 donde sus valores están bajos, lo cual junto con la clínica lo hace un parámetro que apoya al diagnóstico diferencial de DM2 así como en el seguimiento, en nuestros resultados al igual que en lo descrito el 100% tuvieron pC normal o alto que nos traduce la presencia de reserva pancreática.<sup>(24-31)</sup>

Si bien en la población adulta es conocido que esta reserva se agota en un tiempo promedio de 3-4 años dependiendo del control metabólico del paciente, no existe como tal estudios que documenten el tiempo en el cual ésta se agota en niños y adolescentes por lo que contar con valores de pC basales al diagnóstico servirá como herramienta para evaluar a futuro el tiempo de pérdida de ésta.

## CONCLUSIONES

- La diabetes mellitus tipo 2 (DM2) en pediatría es más frecuente durante la etapa puberal
- El sobrepeso y obesidad son factores fundamentales en la fisiopatología de DM 2 y la presencia de estos hace cada vez más difícil el diagnóstico diferencial entre DM 1 y DM2
- Los antecedentes heredofamiliares en primer o segundo grado están presentes en 75 a 100% de los pacientes
- Cada vez es menor el número de pacientes con DM2 que presentan CAD al debut, incrementándose el porcentaje de diagnóstico mediante carga oral de glucosa lo que nos hace pensar que la sospecha clínica y pesquisa se realizan de manera más oportuna.
- Los valores de péptido C normales o altos están presentes en el 100% de los pacientes con DM2 lo cual nos apoya en el diagnóstico diferencial y seguimiento.

## ANEXOS

### ANEXO 1

#### HOJA DE RECOLECCIÓN DE DATOS.

Nombre: \_\_\_\_\_  
Número de seguridad social: \_\_\_\_\_  
Edad al diagnóstico: \_\_\_\_\_ años \_\_\_\_\_ meses Género: femenino \_\_\_\_\_ masculino  
Edad actual: \_\_\_\_\_ Tiempo de diagnóstico: \_\_\_\_\_  
Peso: \_\_\_\_\_ Kg Talla: \_\_\_\_\_ IMC: \_\_\_\_\_ Tanner: \_\_\_\_\_  
Teléfono: \_\_\_\_\_ Fecha de dx. \_\_\_\_\_

#### ANTECEDENTES.

Tipo de debut: a) CAD b) sintomatología sin CAD c) hallazgo/pesquisa

¿Antecedente familiar de DM2? \_\_\_\_\_

En caso de haber contestado que si, ¿quién? \_\_\_\_\_

¿Tiene acantosis nigricans? \_\_\_\_\_

¿Tiene alguna enfermedad? \_\_\_\_\_

En caso de haber contestado que sí, ¿cuál? \_\_\_\_\_

Toma algún medicamento \_\_\_\_\_

¿Cuál? \_\_\_\_\_

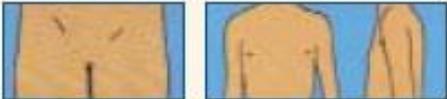
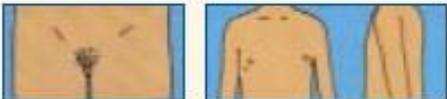
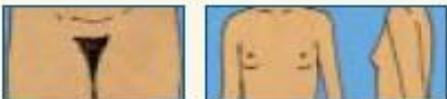
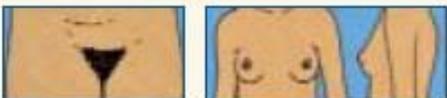
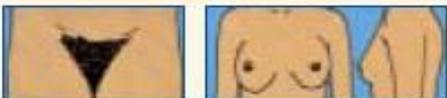
#### RESULTADOS DE LABORATORIO

ESTUDIO	GLUCOSA AL DX.	COLEST. AL DX	TG AL DX.	C- HDL AL DX	C-DL AL DX.	HB GLUCOSILADA	PEPT.C
RESULT.							





## ANEXO 4

	<b>Estadio 1.</b> Pecho infantil, no vello púbico.
	<b>Estadio 2.</b> Botón mamario, vello púbico no rizado escaso, en labios mayores.
	<b>Estadio 3.</b> Aumento y elevación de pecho y areola. Vello rizado, basto y oscuro sobre pubis.
	<b>Estadio 4.</b> Areola y pezón sobreelevado sobre mama. Vello púbico tipo adulto no sobre muslos.
	<b>Estadio 5.</b> Pecho adulto, areola no sobreelevada. Vello adulto zona medial muslo.

	<b>Estadio 1.</b> Sin vello púbico. Testículos y pene infantiles.
	<b>Estadio 2.</b> Aumento del escroto y testículos, piel del escroto enrojecida y arrugada, pene infantil. Vello púbico escaso en la base del pene.
	<b>Estadio 3.</b> Alargamiento y engrosamiento del pene. Aumento de testículos y escroto. Vello sobre pubis rizado, grueso y oscuro.
	<b>Estadio 4.</b> Ensanchamiento del pene y del glande, aumento y oscurecimiento del escroto. Vello púbico adulto que no cubre los muslos.
	<b>Estadio 5.</b> Genitales adultos. Vello adulto que se extiende a zona medial de muslos.

## ANEXO 5. CONSENTIMIENTO INFORMADO



INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL

SEGURIDAD Y SOLIDARIDAD SOCIAL

### CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA PARTICIPACION DE PROTOCOLOS DE INVESTIGACION CLINICA

Lugar y fecha \_\_\_\_\_

Por medio de la presente acepto participar en el protocolo de investigación titulado:

“Valores de péptido C en pacientes con Diabetes Mellitus tipo 2 de reciente diagnóstico que ingresan al servicio de Endocrinología Pediátrica en el Hospital General Centro Médico Nacional “Dr. Gaudencio González Garza”.

Registrado ante el Comité Local de Investigación con el número:

El objetivo del estudio es conocer los valores de péptido C en los pacientes con Diabetes Mellitus tipo 2 de reciente diagnóstico atendidos en el servicio de Endocrinología Pediátrica.

Declaro que se me ha informado ampliamente acerca de los riesgos, inconvenientes, molestias y beneficios derivados de la participación de mi hijo o hija en el estudio, los cuales se derivan del tiempo que se ocupe para el interrogatorio de la recolección de datos clínicos y que los resultados de laboratorio que se analizarán serán los que se obtengan de los exámenes solicitados que se harán como parte de mi estudio habitual.

El Investigador Responsable se ha comprometido a darme información oportuna sobre cualquier procedimiento alternativo adecuado que pudiera ser ventajoso para mi tratamiento, así como a responder cualquier pregunta y aclarar cualquier duda que le plantee, acerca de los procedimientos que se llevarán a cabo, los riesgos, beneficios o cualquier otro asunto relacionado con la Investigación o con mi tratamiento.

El Investigador Responsable me ha dado seguridades de que no se me identificará en las presentaciones o publicaciones que deriven de este estudio y de que los datos relacionados con mi privacidad serán manejados en forma confidencial. También se ha comprometido a proporcionarme la información actualizada que se obtenga durante el estudio. Aunque esta pudiera cambiar de parecer respecto a mi permanencia en el mismo.

\_\_\_\_\_  
Nombre y firma del padre o tutor

\_\_\_\_\_  
Nombre y firma  
1er. testigo

\_\_\_\_\_  
Nombre y firma  
2do. Testigo

\_\_\_\_\_  
Dra. Patricia Montero  
Investigador principal

\_\_\_\_\_  
Dra. Evelina Mánica Vázquez.  
Investigador asociado.

## BIBLIOGRAFIA

1. Craig Me, Hattersley A, Donaghue KC 2009 Definition, epidemiology and classification of diabetes in children and adolescents. *Pediatric Diabetes* 10: 3–12.
2. American Diabetes Association 2012 Standards OF Medical Care IN Diabetes 2013. *Diabetes Care*, 35 (Supplement): 11-63.
3. Brosnan CA, Upchurch S, Schreiner B. Type 2 diabetes in children and adolescents: An emerging disease. *J Pediatr Health Care* 2001;15:187-93.
4. Alberti G, Zimmet P, Shaw J, Bloomgarden Z, Kaufmen F, Silink M, et al. Type 2 diabetes in the young: the evolving epidemic. *Diabetes Care* 2004;27:1798-811
5. Fagot-Campagna A, Pettitt DJ, Engelgau MM, Ríos N, Giell LS, Valdez R, et al. Type 2 among North American children and adolescents: an epidemiologic review and a public health perspective. *J Pediatr* 2000;136:664-72.
6. Diabetes in Children Adolescents Work Group of the National Diabetes Education Program. An update on Type 2 diabetes in youth from the National Diabetes Education Program. *Pediatrics* 2004;114:259-62.
7. Kobayashi K, Amemiya S, Higashida K, Ishihara T, Sawanobori E, Mochizuki M, et al. Pathogenic factors of glucose intolerance in obese Japanese adolescents with type 2 diabetes. *Metabolism* 2000;49:186-91.
8. Weiss R, Dziura J, Burgert TS, Tamborlane WV, Taksali SE, Yeckel CW, et al. Obesity and the metabolic syndrome in children and adolescents. *N Engl J Med* 2004;350:2362-74.
9. Ehtisham S, Barret TG, Shaw NJ. Type 2 diabetes mellitus in UK children- an emerging problem. *Diabet Med* 2000;17: 867-71.
10. Drake AJ, Smith A, Betts PR, Crowne EC, Shield JPH. Type 2 diabetes in obese white children. *Arch Dis Child* 2002;86: 207-8.
11. Freemark M. Clinical Perspective: Pharmacologic Approaches to the Prevention of type 2 Diabetes in High Risk Pediatric Patients. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88(1):3-13.
12. Arslanian S, Suprasongsin C. Insulin sensitivity, lipids and body composition in childhood: "is syndrome X" present? *J Clin Endocrinol Metab* 1996;81:1058-1062.
13. Sinha R, Fisch G, Teague, et al. Prevalence of impaired glucose tolerance among children and adolescents with marked obesity. *N Engl J Med* 2002;346:802-810.
14. Sinaiko AR, Doanhue RP, et al. Relation of weight and rate of increase in weight during childhood and adolescence to body size, blood pressure, fasting insulin and lipids in young adults. The Minneapolis Children's Blood Pressure study. *Circulation* 1999;99:1471-1476.
15. Srinivasan SR, Myers L, Berenson GS. Predictability of childhood adiposity and insulin for developing insulin resistance syndrome (syndrome X) in young adulthood: The Bogalusa heart study. *Diabetes* 2002;51:204-209.
16. Vanhala MJ, Vanhala PT, Keinamen-Kiukaanniemi, et al. Relative weight gain and obesity as a child predict metabolic syndrome as an adult. *Int J Obes* 1999;23:656-659.
17. Goran MI, Ball GDC, Cruz M. Obesity and risk of type 2 diabetes and cardiovascular disease in children and adolescents. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88:1417-27.
18. Barrio R, Alonso M, López-Capapé M, Colino E, Mustieles M. Predisposing factors for type 2 diabetes and cardiovascular risk in childhood. Obesity, insulin resistance, dyslipidemia and hypertension: Dysmetabolic syndrome. *Endocrinol Nutr* 2004; 51:325-35.
19. Glaser N, Jones K. Non-Insulin-dependent diabetes mellitus in Mexican-American children. *West J Med* 1998; 168: 11-16.
20. Innes KE, Byers TE, Marshall JA, et al Association of a woman's own birth weight with subsequent risk for gestational diabetes. *JAMA* 2002;287:2534-2541.
21. Rich-Edwards JW, Colditz GA, Stampfer MJ, et al. Birth weight and the risk for type 2 Diabetes Mellitus in adult woman. *Ann Intern Med* 1999;130:278-284.
22. Egeland GM, Skjaerven R, Irgens LM. Birth characteristics of woman who develop gestational diabetes: population study. *Br Med J* 2000;321:546-547.
23. Silverman B, Rizzo T, Cho N, Metzger B. Long term effects of the intrauterine environment. *Diabetes Care* 1998;21:B142- B143.

24. Fagot-Campagna A. Emergence of type 2 diabetes mellitus in children: epidemiological evidence. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2000;13(suppl 6):1395-1401.
25. Ribeiro MM, Silva AG, Santos NS, Guazzelle I, et al. Diet and exercise training restore blood pressure and vasodilatory responses during physiological maneuvers in obese children. *Circulation* 2005;111(15):1915-1923.
26. Nassis GP, Papantakou K, Skenderi K, Triandafillopoulou M, et al. Aerobic exercise training improves insulin sensitivity without changes in body weight, body fat, adiponectin, and inflammatory markers in overweight and obese girls. *Metabolism* 2005;54(11):1472-1479.
27. Brooks-Worrel BM, Greenbaum CJ, Palmer JP, Pihoker C. Autoimmunity to islet proteins in children diagnosed with new onset diabetes. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89:2222- 2227.
28. Paul Frenk Baron, Marquez, E. Diabetes Mellitus tipo 2 en niños y adolescentes, *Med Int Mex* 2010;26(1):36-47
29. Lerman I, Granados J, Aguilar-Salinas C, Lobato M, Villa A, Velasco M.L, Gomez-Perez F. Baja prevalencia de autoinmunidad en pacientes adultos con diabetes mellitus tipo 2 de inicio temprano, *Revista de Endocrinología y Nutrición*, Vol. 18 No. 4, Octubre-diciembre 2010 p. 170-175
30. Vatcharapan U, Banerji M.A, Castells S., Autoantibodies in Children with Type 2 Diabetes Mellitus, *Journal of Pediatric Endocrinology and Metabolism*, 2002, 15, 525-530.
31. Copeland K, Silverstein J, Moore K, Prazar K, Raymer T, Shiffman R, Springer S, et al, Management of Newly Diagnosed Type 2 Diabetes Mellitus (T2DM) in Children and Adolescents *Pediatrics*; January 28, 2013
32. Ludwig DS, Ebbeling CB. Type 2 Diabetes mellitus in Children. *JAMA* 2001;286(12):1427-1430.
33. *Diabetes Care*, Type 2 Diabetes in Children and Adolescent, Vol 23, No. 3, March 2000
34. Haines L, Wan KC, Lynn R, et al. Rising incidence of type 2 diabetes in children in the UK. *Diabetes Care* 2007;30:1097- 1101.
35. Bloomgarden ZT. Type 2 Diabetes in the young: the evolving epidemic. *Diabetes Care* 2004;27(4):998 1010.
36. Alberti G, Zimmet P, Shaw J, Bloomgarden Z, Kaufman F, Silink M. Type 2 Diabetes in the young: The Evolving Epidemic. *Diabetes Care* 2004;27(7):1798-1810.
37. Stern MP. The search for type 2 diabetes susceptibility genes using whole-genome scans:an epidemiologist perspective. *Diabete Metab Res Rev* 2002;18:106-113.
38. Altshuler D, Hirschorn JN, Klannemark M, et al. The common PPAR gamma Pro 121 Ala polymorphism is associated with decreased risk of type 2 diabetes. *Nat Genet* 2000;26:76-80.
39. Gloyn AL, Weedon MN, Owen KR, et al. Large scale association studies of variants in genes encoding the pancreatic beta cell KATP channel subunits Kir6.2 and AND SUR1, confirm that the KCNJ11 E23K variant is associated with type 2 diabetes. *Diabetes* 2003;52:568-572.
40. Greenspan, Gardner D., Shoback D, *Endocrinología básica y clínica*, 9ª. Edición, editorial Mc Graw Hill, p. 575 -578
41. Robbins D, Tagger H, Rubenstein A. Biologic and clinical importance of proinsulin. *N Eng J Med* 1984; 310: 1165-75.
42. Howell SL, Kostianovsky M, Lacy PE. Beta granule formation in isolated islets of Langerhans: A study by electron microscopic radioautography. *J Cell Biol* 1969; 42: 695-705.
43. Michael J, Carroll R, Swift H, Steiner DF. Studies on the molecular organization of rat insulin secretory granules. *J Biol Chem* 1987; 262: 1653 1-5.
44. Hedekov CS. The mechanisms of glucose-induced insulin secretion. *Physiol Rev* 1980; 60: 442-509.
45. Blackard WC, Nelson NC. Portal and peripheral vein immunoreactive insulin concentrations before and after glucose infusion. *Diabetes* 1970; 19: 302-6.
46. Rubenstein AH, Kuzuya I, Horwitz DL, et al. Clinical significance of circulating C-peptide in diabetes mellitus and hypoglycaemic disorders. *Arch Int Med* 1977; 137: 625-32.

47. Steiner DF. On the role of the pro-insulin C-peptide. *Diabetes* 1978; 28 (Suppl 1): 145-8.
48. Rubenstein AH, Steiner DF, Horwitz DL, et al. Clinical significance of circulating pro-insulin and C-peptide. *Reo Prog Horm Res* 1977; 33: 435-75.
49. García C. B., García L.C., Jimenez L.C., Gonzalez V.A., Calvo R.C., Alcazar V. M., Diaz M.E., Índice HOMA y QUICKI, Insulina y Péptido C en niños sanos. Puntos de corte de riesgo cardiovascular, *An Pediatr*, 2007; 66 (5): 481-490
50. Palmer J.P., Fleming A., Greenbaum C.J., Herold K. C., Jansa L.D., Kolb H., Lachin J.M. et al. C-peptide Is the Appropriate Outcome Measure for Type 1 Diabetes Clinical Trials to Preserve B-Cell Function, *DIABETES*, VOL. 53, January 2004
51. Pombo, Audi L., Bergara C., Bueno M., Calzada R., Dieguez C., Ferrandez A., et al. *Tratado de Endocrinología Pediatrica*, 3ra, Edición Mc Graw Hill. P. 1099.
52. Clarson C, Daneman D, Drash A.L, Becker D, Residual B-cell function in children with IIDM: Reproducibility of testing and factors influencing insulin secretory reserve, *Diabetes Care* Vol 10 No 1, January-February 1987
53. Umpaichitra V., Bastian W., Taha D., Banerji M., Castells S., C-peptide and glucagón profiles in minority children with type 2 diabetes mellitus, *The Jorutnal of clinical Endocrinology and Metabolism*, december 2000
54. Ozbek M., Erdogan M., Karadeniz M, Cetinkal S., Ozgen A., Saygili F., et al, Evluation of Beta cell Dysfunctionby Mixed Meal Tolerance Test and Oral L-arginine in Patients with Newly Diagnosed type 2 Diabetes Mellitus, *Exp. Clin Endocrinol Diabetes* 2009; 117: 573-576.
55. Greenbaum MD, Mandrup-Poulsen T., Friedenberg Mc. P, Battelino T., et al, Mixed-Meal Tolerance Test Versus Glucagon Stimulation Test for the Assessment of B-Cell Function in Theraoeutic Trials in Type 1 Diabetes, *Diabetes Care* 31, No 10, october 2008
56. Cruz M., Torres M., Aguilar H. B., Perez-Johnston R., Guzman-Juarez N., Aranda M, Kumate J., Type 2 Diabetes Mellitus in Children An Increasing Health Problem in México. *Journal of Pediatric Endocrinology & Metabolism*, 17, 183-190, 2004.
57. Congreso Anual de la Sociedad de Endocrinología Pediatrica, Edición 12. 2011.