



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

**FACTORES ASOCIADOS AL GROSOR DE ÍNTIMA
MEDIA CAROTÍDEA EN ADOLESCENTES CON
DIABETES MELLITUS TIPO 2**

TESIS

PARA OBTENER EL TÍTULO DE ESPECIALISTA EN:

ENDOCRINOLOGÍA PEDIÁTRICA

PRESENTA:

HANNA GISELA LAURA ISABEL MARRODÁN GARCÍA

DIRECTOR Y ASESOR DE TESIS:

DRA. PATRICIA GUADALUPE MEDINA BRAVO

Médico Adscrito al Departamento de Endocrinología Hospital
Infantil de México Federico Gómez



MÉXICO, D. F.

FEBRERO 2013





Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

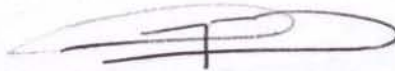
DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

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

HOJA DE AUTORIZACIÓN

DIRECTOR DE TESIS



Dra. Patricia Guadalupe Medina Bravo
Médica adscrita al servicio de Endocrinología Pediátrica
Hospital Infantil de México Federico Gómez

DEDICATORIAS

A mis padres por haberme guiado en este camino, por sus sacrificios y amor incondicional

A mi hermano por ser un gran pilar y ejemplo en mi vida, por su apoyo y exigencias

A mi esposo, Dave, por apoyarme siempre a pesar de los sacrificios que implicó, por mantenernos juntos, por ser mi motivación.

INDICE

MARCO TEORICO Y ANTECEDENTES	5
DIABETES Y RIESGO CARDIOVASCULAR	6
RIESGO CARDIOVASCULAR Y CONTROL GLUCÉMICO	9
UTILIDAD DE LA MEDICIÓN DEL GROSOR DE INTIMA MEDIO CAROTIDEO	10
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	11
PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN	11
JUSTIFICACIÓN	12
OBJETIVO GENERAL	13
OBJETIVOS ESPECÍFICOS	13
MATERIAL Y MÉTODOS	14
DEFINICIÓN DE LAS VARIABLES	15
ANÁLISIS ESTADÍSTICO	20
RESULTADOS	21
DISCUSIÓN	26
CONCLUSIONES	28
LIMITACIONES DEL ESTUDIO	29
BIBLIOGRAFÍA	30

MARCO TEÓRICO

ANTECEDENTES

La prevalencia global de la Diabetes Mellitus rápidamente está incrementando, asociado a los cambios de estilo de vida, urbanización y estilo de alimentación. Se ha estimado que el número total de pacientes diabéticos a nivel mundial se ha duplicado y más en las últimas 3 décadas, proyectándose un incremento hasta del 53% para el año 2030, de 285 millones de personas en el año 2010 a 439 millones para el año 2030, representando un alto porcentaje de la población en personas económicamente activas. ⁽¹⁾

Con el incremento en la incidencia y prevalencia de la obesidad a nivel mundial, considerando que hasta un 30% de la población mundial la presenta, la asociación con síndrome metabólico y especialmente los estados pre diabéticos (glucosa alterada en ayunas e intolerancia a los carbohidratos) ponen en mayor riesgo a corto plazo el desarrollo de Diabetes Mellitus tipo 2. ⁽²⁾ Tradicionalmente se creía que la Diabetes Mellitus tipo 2 era un desorden metabólico que afectaba exclusivamente a pacientes adultos, sin embargo, ante los grandes cambios del estilo de vida, en los países desarrollados principalmente, ha tenido una presentación mayor en las últimas décadas, sobretodo en grupos raciales de alto riesgo metabólico, como las poblaciones Afroamericana, Hispana y Asiática, encontrando asociaciones tanto de origen epigenético como ambiental. ⁽¹⁾

El desarrollo de esta enfermedad en pacientes pediátricos y adolescentes ha ido progresivamente incrementando de manera exponencial en los países occidentales. Se estima que la incidencia de DM 2 en la población pediátrica de Tokio es de 2.8 por cada 100 000 y 6.5 por cada 100 000 en Taiwán, mientras que la prevalencia en Niños americanos va desde 2.8 hasta 50.9 por cada 100 000 en adolescentes entre 15 y 19 años de edad. Hasta hace 10 años, se estimaba que la

incidencia de DM2 en adolescentes solo era del 3%, actualmente, se ha visto un incremento hasta al 45% en los casos de Diabetes Mellitus recién diagnosticados a estas edades.

Los últimos datos del NHANES (US Nutritional Health and Nutrition Examination Survey) reportan un incremento en la prevalencia de Glucosa Alterada en Ayuno, comparada con el 7% entre 1999-2000 al 13.1% en 2005-2006 en adolescentes entre 12 y 19 años de edad, de hecho, la prevalencia de este estado en poblaciones con factores de riesgo como obesidad, hiperinsulinemia e historia familiar de DM es mayor.⁽³⁾ Finalmente, esto incrementa el riesgo de desarrollar complicaciones tempranas crónicas.

Aproximadamente el 30% de los pacientes con un estado pre diabético, a los 5 años desarrollaran DM2. Un estudio publicado por Reinehr *et al*, en Pediatric Diabetes 2008, donde se incluyeron a pacientes pediátricos y adolescentes con sobrepeso, encontraron que los principales factores de riesgo para desarrollar un estado pre diabético fue antecedente en algún padre con DM, estado puberal y obesidad extrema, encontrando hasta en el 90% si se sumaban los mismos.

Es mayor la incidencia en la segunda década de la vida, asociada al incremento en la resistencia a la insulina, fisiológica en esta etapa de la vida, asociado a que en mas del 75% de los casos, los pacientes tienen un familiar en primer grado con esta enfermedad.⁽¹⁾

DIABETES Y RIESGO CARDIOVASCULAR

La fisiopatología del desarrollo de la DM2 principalmente es la alteración en el balance entre sensibilidad a la insulina y su secreción pasando por estados intermedios, como intolerancia a los carbohidratos y glucosa alterada en ayunas, siendo la progresión entre estos estados de pre diabetes y diabetes mellitus mas rápida en adolescentes y niños que en pacientes adultos.⁽⁵⁾

Se ha visto que los pacientes con DM2 tienen mayor riesgo de desarrollar enfermedades cardiovasculares que el resto de la población, y últimamente se ha encontrado que mientras más joven se presente la enfermedad (18-44 años), las complicaciones llegan a ser más graves. La obesidad, dislipidemia, tabaquismo e hipertensión son los factores de riesgo mayormente asociados a este tipo de eventos. El patrón habitual de dislipidemia en los pacientes diabéticos consiste en disminución de los niveles de colesterol HDL con incremento en los valores de triglicéridos y de partículas de colesterol LDL, asociado a un estado pro inflamatorio y protrombótico con disfunción endotelial, que favorece el desarrollo de aterosclerosis. ⁽⁷⁾

Asimismo, se han realizado estudios comparativos entre pacientes con diagnóstico de Diabetes Mellitus tipo 1 vs tipo 2 para valorar las complicaciones y se ha encontrado que los jóvenes con Diabetes Mellitus tipo 2 tienen significativamente mayor tasa de presentar microalbuminuria e hipertensión, comparado contra sus controles con DM tipo 1, sin importar el tiempo de duración de la enfermedad. ⁽⁶⁾

El estado pro inflamatorio asociado a la resistencia a la insulina, tanto en etapas muy tempranas de la enfermedad, incluso aun sin diagnosticar DM, llevan a la estimulación de citocinas, así como de proteína C reactiva, que se han asociado con el desarrollo de aterosclerosis.

El DCCT (Diabetes Control and Complications Trial), es el estudio multicéntrico clínico más importante, desarrollado entre 1983 y 1993, que describe las complicaciones de la DM y compara los efectos con un control convencional de glucosa versus control intensivo, incluyendo a 1441 voluntarios entre 13 y 39 años de edad, en 29 centros en los Estados Unidos y Canadá, que no mostraran datos de complicaciones crónicas y que tuvieran evolución de 1 a 15 años con la enfermedad.

Posteriormente se llevo a cabo el EDIC (Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications), incluyendo al 90% de los pacientes incluidos en el DCCT, y se valoro la incidencia de predictores de enfermedad cardiovascular como IAM, así como complicaciones relacionadas a oftalmopatía, nefropatía y neuropatía diabética. También examinó el impacto del control intensivo versus convencional en la calidad de vida y los costos – beneficios del tratamiento intensivo. ⁽⁸⁾

El DCCT encontró que el control intensivo de glucemia disminuyo el riesgo de desarrollar oftalmopatía hasta en 76%, 50% en el caso de nefropatía y 60% en el caso de neuropatía. El EDIC demostró que hay disminución en 42% de cualquier evento cardiovascular y el 52% de muertes asociadas a las mismas. ⁽⁸⁾

Un estudio realizado por Nancy West *et al*, con 106 pacientes diabéticos y 189 pacientes controles sanos entre 10 y 22 años de edad encontró que los pacientes con DM2 presentaban niveles mayores de presión arterial, circunferencia de cintura, mayor IMC, niveles menores de colesterol HDL y mayores de triglicéridos, así como de apoproteína B, fibrinógeno, IL-6 y proteína C reactiva, con una p significativa, de <0.05 para cada factor de riesgo, por lo que les confería un peor pronóstico para desarrollar y presentar mayores complicaciones de infartos y enfermedad cardiovascular, siendo la adiposidad y la glucemia los factores más asociados al peor pronóstico de la enfermedad ⁽⁷⁾

Las enfermedades cardiovasculares son la principal causa de morbimortalidad para pacientes con DM, así como las más costosas, siendo por tanto un problema de salud pública. Las condiciones más comunes coexistentes en DM son la hipertensión y la dislipidemia.

El UKPDS (The United Kingdom Prospective Diabetes Study), es el estudio multicentrico mas importante específicamente de pacientes con Diabetes Mellitus tipo 2, que recluto 5102 pacientes recién diagnosticados en 23 centros en Reino Unido entre 1977 a 1991, con un seguimiento promedio a 10 años, donde

estudiaron la terapia intensiva farmacológica y sus beneficios a nivel tanto micro como macro vascular. Mostro que la disminución en los niveles de tensión arterial a un promedio 144/82mmHg, redujo de manera significativa los eventos de EVC, infartos, complicaciones micro vasculares y perdida de la visión.⁽⁹⁾

RIESGO CARDIOVASCULAR Y CONTROL GLUCÉMICO

La Hemoglobina Glucosilada se ha visto estar asociada al incremento en el estrés oxidativo, posiblemente por su contenido en hierro. Se han realizado estudios acerca de polimorfismos en las haptoglobinas, proteínas plasmáticas de unión a la hemoglobina libre, encontrando que en el tipo 1, homocigotos para el polimorfismo, tienen niveles menores de LDL que aquellos con alelos para haptoglobina tipo 2, sugiriendo por tanto, que ésta es la que se encuentra relacionada con las complicaciones a largo plazo, y que se puede ver beneficiado con tratamiento con vitamina E⁽¹⁰⁾.

En el estudio UKPDS, se encontró que mantener los niveles de HbA1c por debajo de 7%, alcanzado con terapia intensiva farmacológica, versus terapia convencional, con valores promedio de HbA1c en 7.9%, disminuía hasta el 25% de complicaciones microvasculares. Por lo que se observa una relación inversamente proporcional a los niveles de HbA1c con las complicaciones a mediano y largo plazo, encontrando hasta 35% de disminución con cada punto de descenso en la misma. También, por cada punto porcentual menor en los niveles de HbA1c hay disminución del riesgo de muerte hasta en un 25%, y 18% de reducción en infartos tanto fatales como no fatales.⁽⁹⁾ Confirma las observaciones realizadas por el DCCT.

UTILIDAD DE LA MEDICIÓN DEL GROSOR DE ÍNTIMA MEDIA

La pared arterial consiste en 3 capas: la íntima, media y adventicia. La aterosclerosis inicia en la infancia con una acumulación progresiva de grasa, localizada específicamente en la íntima, con incremento posterior en las células del músculo liso y de la matriz extracelular. Esta etapa es valorable a través del modo B ultrasonográfico, y se define como el grosor entre las interfaces íntima-luminal y media adventicia.⁽¹²⁾

La búsqueda y medición de aterosclerosis subclínica es una herramienta de uso fácil, accesible y útil en la predicción del riesgo cardiovascular. El grosor de íntima media idealmente se debe medir en la bifurcación de la carótida, a 1cm del bulbo, en medición proximal y distal al transductor. Representa una respuesta adaptativa hipertrófica de las células del músculo liso en la túnica media ante una agresión continua.⁽¹¹⁾

Actualmente no existe un consenso o protocolo estandarizado para la medición del Grosor de Íntima Media, lo que implica un importante obstáculo para su aplicación, sin embargo, si se han podido correlacionar los grosores de acuerdo al riesgo asociado.

Estudios epidemiológicos sugieren que un valor mayor a 1mm se asocia de manera significativa con el riesgo absoluto de presentar un evento cardiovascular. Algunos investigadores han sugerido un rango entre 0.5 – 1.2mm, y han definido como placas ateromatosas un grosor mayor de 1.2mm. Esta última, se identifica de mejor manera justo en la bifurcación carotídea, donde el flujo llega a ser turbulento.⁽¹²⁾

En la población pediátrica se ha asociado con la presencia de niveles altos de LDL y presión sistólica.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Los pacientes adultos con DM2 tienen 10 veces más riesgo de desarrollar lesiones ateroscleróticas que el resto de la población. La edad de inicio de la diabetes y la presión sistólica parecen ser los 2 factores más importantes para el incremento en el grosor de la íntima media a nivel de la carótida común.

Diversos estudios indican que el número de niños y adolescentes con DM2 está incrementando de manera importante. Durante la pubertad, hay un estado fisiológico de resistencia a la insulina asociado al crecimiento y la presencia de obesidad agrava esta condición, haciendo que el riesgo a mediano y largo plazo de enfermedades cardiovasculares, sea cada vez mayor.

Hasta el momento, la información existente sobre los factores asociados al aumento en el grosor de íntima media en pacientes pediátricos con DM2 es escasa, por lo que nos planteamos la siguiente:

PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

¿Cuáles son los factores asociados al grosor de íntima media carotídeo en pacientes adolescentes con DM2?

JUSTIFICACIÓN

La Diabetes Mellitus es un conjunto heterogéneo de síndromes hiperglucemiantes que resultan de la combinación de un defecto en la función beta del páncreas, y por otra parte, disminución de la sensibilidad a la insulina en los tejidos diana, como músculo esquelético, hígado y tejido adiposo. La resultante de estos defectos, tanto de la secreción como de la acción de la insulina a nivel periférico, será una disminución en los efectos de la misma. En el caso de la DM2 la etiopatogenia, parece ser una mezcla de ambos defectos, tanto en secreción como en acción de la insulina, lo cual se asociará a corto y mediano plazo con comorbilidades como aterosclerosis.

Estudios recientes han documentado que cerca del 70% de la población adulta con DM2 muere por enfermedad cardiovascular. En población pediátrica la mayoría de la información acerca del desarrollo y progresión de lesiones ateroscleróticas derivan de autopsias en pacientes que han muerto por trauma, y que han tenido antecedente de obesidad o resistencia a la insulina. En estos estudios se ha demostrado que en pacientes con DM2 entre 10 y 23 años de edad, por cada año de evolución de la DM o cada punto porcentual mayor de HbA1c hay hasta 30 veces más riesgo de incrementar el grosor de intima medio carotideo, el cual es una variable subrogada de aterosclerosis.

En la actualidad, y paralelo al incremento progresivo de la incidencia y prevalencia de obesidad, se han documentando un mayor número de casos de DM2 en la población pediátrica. La mayoría de los estudios en población pediátrica se enfocan en la epidemiología y fisiopatología, asociada al incremento en la obesidad, sin embargo pocos son los estudios que se enfocan en las complicaciones vasculares. Sin embargo, los pacientes pediátricos con DM2 serán en pocos años, parte de la población económicamente activa, por lo que resulta de vital importancia identificar de manera temprana los factores asociados al desarrollo de enfermedades cardio y cerebro vasculares en este grupo de

pacientes, con la finalidad de realizar una intervención temprana y tratar de modificar el curso natural de la enfermedad.

OBJETIVO GENERAL

Evaluar los factores asociados al grosor de íntima media carotídea en adolescentes con DM2.

OBJETIVOS ESPECIFICOS

- Evaluar el grosor de íntima media carotídea en pacientes pediátricos con DM2.
- Analizar posibles factores (edad, HbA1c, valores de presión arterial, dislipidemia) asociados al incremento en el grosor de íntima media carotídea en pacientes adolescentes con DM2.

MATERIAL Y METODO

Se realizó un estudio transversal comparativo en el cual se incluyeron 48 adolescentes con diagnóstico de diabetes tipo 2 que acuden a la Clínica Atención al Niño con Diabetes (CANDI) del Hospital Infantil de México. Se documentaron los antecedentes de todos los pacientes incluyendo edad al diagnóstico, debut con cetoacidosis diabética, péptido C inicial, índice de masa corporal (IMC) al diagnóstico. Al momento del estudio se realizó examen físico para determinar peso, talla, IMC, circunferencia de cintura, tensión arterial sistólica y diastólica. Se tomó una muestra de sangre venosa en ayuno para determinar colesterol total, triglicéridos, colesterol de lipoproteínas de alta densidad (C-HDL), colesterol de lipoproteínas de baja densidad (C-LDL), glucosa y hemoglobina glucosilada (HbA1c).

Se realizó ultrasonografía de cuello en bulbo carotídeo y a 1cm de la bifurcación de la carótida, en complejo distal y proximal al transductor, para evaluar el grosor de íntima media. Con equipo ACUSON SIEMENS, transductor lineal en protocolo para vascular de 5MHz, con modificación de los decibeles entre 20 y 25, con ganancias preestablecidas sin modificarse durante el estudio.

CLASIFICACION DE VARIABLES

VARIABLE DEPENDIENTE

Grosor de intima media

VARIABLE INDEPENDIENTE

Presión arterial

Hemoglobina Glucosilada A1c

Colesterol total

C-HDL

C-LDL

Edad

Género

Tiempo de evolución

Antecedentes familiares

DEFINICIÓN OPERATIVA DE LAS VARIABLES

Edad

Definición conceptual: tiempo transcurrido a partir del nacimiento de la persona.

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

Escala de medición: cuantitativa continua

Sexo

Definición conceptual: características biológicas que clasifican a las personas en hombres o mujeres.

Definición operacional: hombre o mujer

Escala de medición: nominal, dicotómica

Peso

Definición conceptual: parámetro antropométrico que valora el estado nutricional del organismo.

Definición operacional: se determinara mediante báscula de pie (precisión de 100 grs.), con el paciente en el centro de la plataforma de báscula distribuyendo el peso por igual en ambas piernas, sin que el cuerpo este en contacto con nada que haya alrededor y con los brazos colgando libremente a ambos lados del cuerpo.

Escala de medición: cuantitativa, continua

Unidad de medición: kilogramos

Talla

Definición conceptual: Parámetro antropométrico que valora el crecimiento del organismo.

Definición operacional: el paciente se coloca de pie, con los talones juntos y apoyados en el tope posterior del estadiómetro colocando la cabeza del paciente en el plano de Frankfurt. Se desciende lentamente la plataforma horizontal del estadiómetro hasta contactar con la cabeza del paciente.

Escala de medición: cuantitativa, continua

Cintura

Definición conceptual: parte más estrecha del tronco, entre las costillas y la cadera.

Definición operacional: es la circunferencia obtenida a la mitad de la distancia entre la décima costilla y la cresta iliaca, con el paciente en posición erecta y en espiración.

Escala de medición: cuantitativa, continua

Índice de masa corporal (IMC)

Definición conceptual: medida de relación entre peso y talla.

Definición operacional: Se calculará utilizando la fórmula de Quetelet.= peso (kg) /altura (m²)

Escala de medición: cuantitativa, continua

Tensión arterial

Definición conceptual: es la presión que ejerce la sangre contra la pared de las arterias.

Definición operacional: se determinará con el paciente sentado, en reposo durante 5 minutos. Con un esfigmomanómetro calibrado y con un brazalete que cubra los 2/3 del brazo derecho.

Escala de medición: cuantitativa, continua

Colesterol HDL (C-HDL)

Definición conceptual: cantidad de colesterol contenido en las lipoproteínas de alta densidad, las cuales se encargan de transportarlo al hígado para que vuelva a la circulación o excretarlo.

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

Escala de medición: cuantitativa, continua

Colesterol LDL (C-LDL)

Definición operacional: cantidad de colesterol en las lipoproteínas de baja densidad.

Definición operacional: calculado mediante la fórmula de Friedewald modificada por De Long.

Escala de medición: cuantitativa, continua

Triglicéridos

Definición conceptual: grasa formada por una molécula de alcohol (llamada glicerol o glicerina) y por tres moléculas de ácidos grasos.

Definición operacional: determinado mediante espectrofotometría con técnica cinética bicromática (340,383 nm).

Escala de medición: cuantitativa, continua

Glucemia

Definición conceptual: cantidad de glucosa circulante en plasma

Definición operacional: determinada mediante espectrofotometría con técnica bicromática de punto final, con un equipo de Dimensión XL.

Escala de medición: cuantitativa, continua

Hemoglobina Glucosilada A1c

Definición conceptual: promedio de glucosa plasmática calculada en un periodo de 12 semanas

Definición operacional: Fracción de la sangre que resulta de la unión de Hemoglobina con carbohidratos libres unidos a cadenas carbonadas con funciones ácidas en el carbono 3 y 4, expresada en porcentaje.

Escala de medición: cuantitativa

Péptido C

Definición conceptual: porción de la pre hormona de la insulina, que expresa la cantidad de reserva de producción de ésta a nivel pancreático

Definición operacional: cadena de aminoácidos que conecta a las cadenas A y B de la proinsulina y que se secreta de la célula B en cantidades equimolares a la insulina.

Escala de medición: cuantitativa.

Estadio Puberal

Definición conceptual: periodo del desarrollo, desde la aparición de los caracteres sexuales secundarios hasta adquirir la madurez sexual.

Definición operacional: estadios de maduración sexual establecido de acuerdo a los cuadros gráficos de Marshall y Tanner.

Escala de medición: ordinal

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Se realizó estadística descriptiva con medidas de tendencia central, dispersión y frecuencias. Se realizó comparación de variables continuas mediante la prueba t de Student para muestras independientes, para variables dicotómicas prueba χ^2 . Para evaluar la asociación entre el grosor de íntima media y variables como HbA1c, edad, género, presión arterial se construyó un modelo de regresión lineal múltiple, considerando una $p \leq 0.05$ como significativa. Se utilizó el programa estadístico STATA v.o 9.0 para el análisis.

RESULTADOS

Se incluyeron un total de 48 pacientes con DM2 en edades entre 12 y 17 años de edad, que acudieron a la Clínica de Atención al Niño con Diabetes del Hospital Infantil de México Federico Gómez. Del total de pacientes incluidos, el 66.6% (n=32) eran del sexo femenino, con una edad promedio de 14.37 ± 2.27 años. El 58.3% se encontraban en estadio puberal IV/V, sin observarse diferencia significativa entre el grupo de hombres o mujeres. En cuanto a las características antropométricas, los pacientes del sexo masculino tenían una mayor talla que la mujeres ($p=0.046$), sin observarse diferencia en el peso ($p=0.312$), IMC ($p=0.811$) y circunferencia de cintura ($p=0.351$). En cuanto al índice cintura/talla, en ambos grupos se observó que rebasaba el ideal (menor de 0.5), siendo el promedio de 0.54. El tiempo promedio de evolución de la enfermedad de 2.42 (0.16-10.83). Del total de pacientes, el 58.3% estaba tratado con insulina y el 75% con metformina. Se encontró una diferencia significativa entre pacientes del sexo masculino y femenino en los valores de tensión arterial sistólica ($p=0.019$) y diastólica ($p=0.008$). La HbA1c promedio del total de paciente fue de $9.27 \pm 3.27\%$, sin encontrar diferencias significativas entre ambos sexos. Asimismo, no se encontró diferencia en las concentraciones de colesterol total, triglicéridos, C-HDL y C-LDL. El promedio de grosor de intima media en el total de pacientes fue de 0.531 ± 0.07 mm. (Tabla 1).

Tabla 1. Características clínicas, antropométricas y bioquímicas de los adolescentes con diabetes mellitus tipo 2

	Total (n=48)	Mujeres (n=32)	Hombres (n=16)	P
Edad (años)	14.37 ± 2.27	14.04 ± 2.28	14.99 ± 2.18	0.165
Tiempo de evolución (años)	2.42 (0.16-10.83)	2.66 (0.16-9.0)	2.25 (0.16-10.83)	0.871
Tratamiento con insulina (n/%)	28 (58.33)	19 (60.61)	9 (62.50)	0.571
Tratamiento con meformin (n/%)	36 (75)	25 (78.80)	11 (68.75)	0.728
Peso (kg)	64.34 ± 17.60	62.51 ± 67.88	67.88 ± 16.39	0.312
Talla (m)	1.55 ± 0.18	1.51 ± 0.20	1.62 ± 0.11	0.046
IMC (kg/m2)	26.84 ± 11.18	27.70 ± 13.49	25.18 ± 3.86	0.811
Circunferencia de cintura (cm)	86.65 ± 12.20	85.37 ± 12.40	89.14 ± 11.70	0.351
Índice de cintura/talla	0.54 ± 0.06	0.54 ± 0.08	0.54 ± 0.06	0.931
Estadio de Tanner n (%)				
I	3 (6.25)	1 (3.2)	2 (12.5)	
II/III	14 (29.1)	11 (38.7)	3 (18.75)	0.137
IV/V	28 (58.33)	17 (58.1)	11 (68.75)	
Tensión arterial sistólica (mmHg)	111.38 ± 9.55	108.71 ± 6.93	116.59 ± 11.82	0.019
Tensión arterial diastólica (mmHg)	71.01 ± 7.82	68.94 ± 7.15	75.01 ± 7.70	0.008
HbA1c% promedio	9.27 ± 3.27	9.62 ± 3.21	8.95 ± 9.62	0.500
Colesterol total (mg/dL)	160.65 ± 38.91	160.97 ± 40.40	160.02 ± 36.91	0.936
Triglicéridos (mg/dL)	147.08 ± 78.62	143.97 ± 87.41	153.5 ± 58.44	0.695
C-HDL (mg/dL)	44.01 ± 12.33	43.58 ± 11.77	44.88 ± 13.79	0.734
C-LDL (mg/dL)	93.05 ± 32.01	92.12 ± 34.44	94.98 ± 27.21	0.772
Grosor de íntima media carotídea (mm)	0.531 ± 0.07	0.52 ± 0.07	0.55 ± 0.81	0.226

Prueba T de Student y exacta de Fisher.

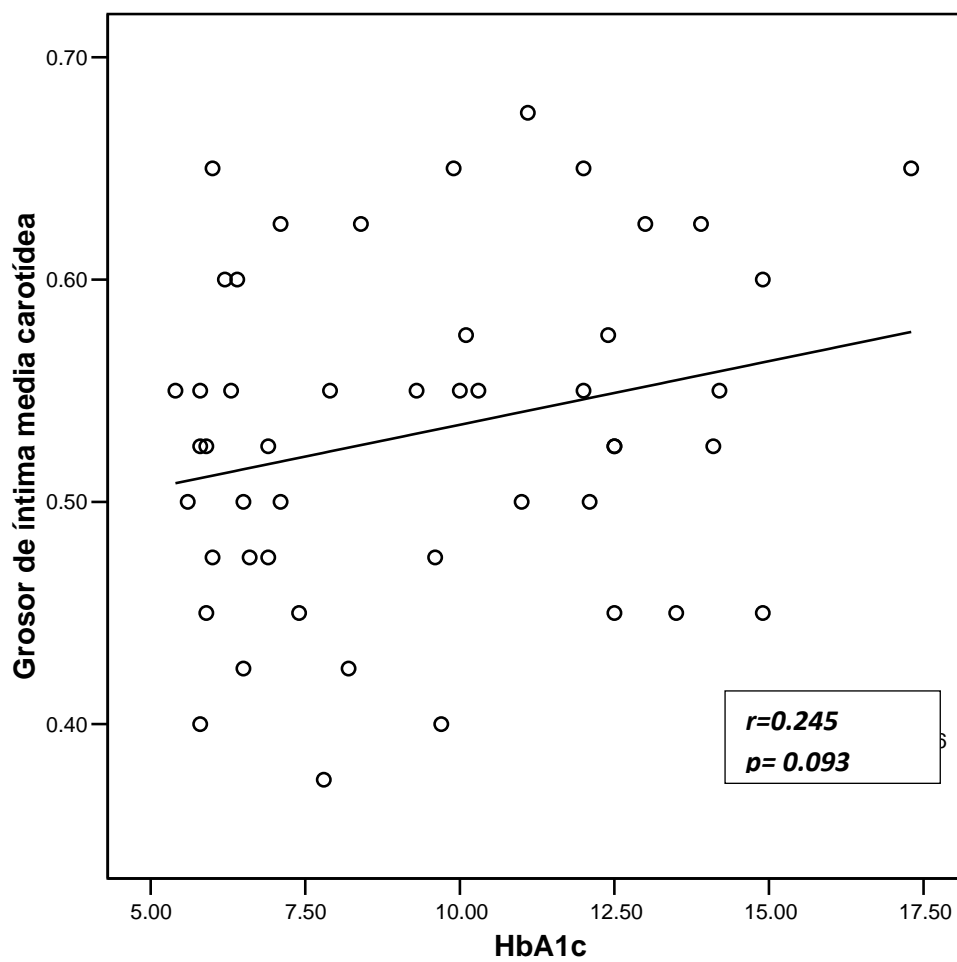
Se realizó análisis de correlación lineal simple para evaluar la asociación entre diversas variables y el grosor de íntima media en adolescentes con DM2. Se observó que existe una asociación directa y significativa entre los valores de tensión arterial sistólica y el grosor de íntima media ($r= 0.303$, $p=0.036$).

Tabla 2. Análisis de correlación de factores asociados al grosor de íntima media en adolescentes con diabetes mellitus tipo 2.

Grosor de Intima Media (mm)		
	<i>r</i>	<i>p</i>
HbA1c (%)	0.245	0.093
Edad (años)	0.192	0.192
IMC (kgm ²)	-0.012	0.421
Circunferencia de cintura (cm)	0.015	0.918
TAS (mmHg)	0.303	0.036
TAD (mmHg)	0.147	0.318
Colesterol total (mg/dL)	-0.031	0.841
Triglicéridos (mg/dL)	-0.054	0.715
C-HDL (mg/dL)	-0.004	0.979
C-LDL (mg/dL)	-0.041	0.787

Con respecto a los niveles de HbA1c se observó que a mayores concentraciones de HbA1c incrementa el grosor de íntima media, sin embargo esta asociación no fue estadísticamente significativa ($p= 0.093$). Gráfico 1. .

Gráfico 1. Correlación de valores de HbA1c y grosor de íntima media carotídea en pacientes con diabetes mellitus tipo 2.



Se realizó un análisis de regresión lineal múltiple para evaluar los factores asociados al grosor de íntima media carotídea en adolescentes con DM2. Se encontró que las variables asociadas positivamente al grosor de íntima media fueron las concentraciones de HbA1c ($p=0.033$) y los valores de tensión arterial sistólica ($p=0.024$), independientemente del sexo, tiempo de evolución, IMC, circunferencia de cintura, concentraciones de colesterol total, C-HDL y C-LDL. El modelo explica el 36.7 % de la varianza.

Tabla 3. Asociación del grosor de íntima media carotídea con factores de riesgo cardiovascular en adolescentes con diabetes mellitus tipo 2.

	Grosor de íntima media carotídea				p	R2
	Coefficiente β	IC 95%				
HbA1c%	0.008	0.0070	-	0.0168	0.033	0.367
Edad	0.006	-0.0060	-	0.0189	0.355	
Sexo	-0.006	-0.0579	-	0.0458	0.815	
IMC (kg/m ²)	-0.002	-0.0044	-	0.0003	0.087	
Circunferencia de cintura	0.000	-0.0030	-	0.0025	0.862	
Tiempo de evolución	-0.004	-0.0170	-	0.0076	0.446	
TAS (mm/Hg)	0.004	0.0005	-	0.0069	0.024	
TAD(mm/Hg)	-0.001	-0.0045	-	0.0027	0.614	
Colesterol total (mg/dL)	0.000	-0.0021	-	0.0015	0.702	
Triglicéridos (mg/dL)	0.000	-0.0006	-	0.0001	0.199	
C-HDL (mg/dL)	0.000	-0.0026	-	0.0023	0.906	
C-LDL (mg/dL)	0.000	-0.0016	-	0.0023	0.731	

DISCUSIÓN

En nuestro estudio se encontró una asociación directa entre los valores de tensión arterial sistólica y las concentraciones de HbA1c con el grosor de intima media carotídea, independientemente de la edad, género, tiempo de evolución y perfil de lípidos.

Es importante mencionar que la mayoría de nuestros pacientes se encontraban con IMC en sobrepeso u obesidad, y que si bien no encontramos en nuestra población una correlación significativa entre éste factor y el grosor de intima media, se ha demostrado en múltiples estudios que la obesidad asociada a síndrome metabólico y resistencia a la insulina, es una de las causas más importantes para desarrollar enfermedades cardio y cerebrovasculares. En el estudio realizado por Nesreen A. Kotb *et al* en 2011, donde incluyó a 27 pacientes con diagnóstico de DM2 entre 12 y 19 años de edad y que fueron comparados con grupo control de pacientes sanos, también se observó asociación entre el grosor de intima media con los niveles de tensión arterial sistólica. Asimismo, se documentó asociación positiva con los niveles de triglicéridos, HOMA-IR y Proteína C reactiva. Si bien, ningún paciente de este estudio superó el milímetro de grosor de intima media carotídeo, si se encontró asociación de estas variables con mayor grosor, siendo el más importante el pobre control glucémico.

A pesar de que la incidencia de enfermedad cardiovascular ha incrementado en pacientes con diagnóstico de DM2, aun no se determina con exactitud el rol de la glucemia, sin embargo, si se ha asociado principalmente al hiperinsulinismo secundario a resistencia periférica a la insulina. A pesar de la importancia de las lipoproteínas como marcadores de riesgo cardiovascular, no son los únicos factores que intervienen en esto. De manera reciente se ha encontrado que citocinas inflamatorias, como IL6, intervienen de manera

importante en el incremento de tensión arterial secundario a disfunción endotelial y por tanto, gran riesgo para enfermedades cardiovasculares. ⁽¹⁵⁾

falta agregar en un parrafao cual es el mecanismo que ocasiona que la ta aumente la intima media, sacalo de este articulo 15

En otro estudio realizado por Urbina *et al*, donde se incluyeron 3 grupos de pacientes: grupo 1: pacientes con DM2, grupo 2: pacientes con obesidad y grupo 3: individuos sanos, se encontró que la mayor parte de los pacientes con DM2, tenían un IMC en rango de obesidad y además tenían mayor grosor de intima media comparados con los individuos sanos y los pacientes con obesidad sin DM2; estos últimos además tenían mayor grosor de íntima media que los individuos sanos. ⁽¹⁶⁾ Con estos resultados podría especularse que la DM2 es un factor asociado al incremento en el grosor de íntima media, independiente de la obesidad para el desarrollo de aterosclerosis.

En el PDAY, de los mas grandes estudios en cuanto a la historia natural de la aterosclerosis y su riesgo cardiovascular en sujetos jóvenes, se vio una asociación positiva con niveles de HbA1c mayores de 8% y el grado de aterosclerosis. Esto se ha relacionado a que los productos finales de la glucosilacion se acumulan a lo largo de la vida y del descontrol glucemico favoreciendo la aterogénesis desde etapas tempranas de la vida, aun incluso sin haber diagnosticado diabetes.

Se ha observado que los pacientes con DM2 diagnosticados en la edad pediátrica y en adolescencia pueden presentar complicaciones cardiovasculares a menor edad que los pacientes diagnosticados en la etapa adulta ⁽³⁾

Esto podría estar en relación con un aumento acelerado en el grosor de íntima media carotídea, que es una variable subrogada de aterosclerosis.

CONCLUSIONES

En población adulta existen diversos estudios que han evaluado la asociación de diversas variables con el desarrollo de complicaciones microvasculares en pacientes con DM2. Sin embargo, la información existente en población pediátrica es escasa debido a que la DM2 es una enfermedad emergente de las últimas décadas. Nuestro estudio no se aleja de los resultados reportados previamente por otros grupos de trabajo, en los cuales se ha documentado la asociación de las concentraciones de HbA1c y los valores de tensión arterial sistólica con una variable subrogada de aterosclerosis, como lo es el grosor de íntima media. Estos resultados refuerzan la importancia de lograr un control glucémico adecuado en estos pacientes, aún en etapas tempranas de la vida para prevenir el desarrollo de enfermedad cardio y cerebrovascular en la edad adulta.

Ante la progresiva incidencia y prevalencia de DM2 en pacientes pediátricos es importante hacer énfasis en las medidas de prevención primaria como se mencionó anteriormente. Es importante la promoción de hábitos de alimentación saludable y realización de ejercicio para evitar la progresión hacia estados de obesidad, síndrome metabólico y posteriormente hacia DM2. En individuos que ya presenten DM2, el tratamiento reside en dos pilares fundamentales: los cambios en el estilo de vida (que incluyen una alimentación adecuada en cantidad y calidad, así como la realización de ejercicio) y el tratamiento farmacológico, a base de medicamentos que incrementen la sensibilidad a la acción de la insulina, como la metformina. En estos pacientes es indispensable un seguimiento estrecho sobre el control glucémico y de la enfermedad en general, y hacer búsqueda intencionada de complicaciones en etapas tempranas, para poder realizar una intervención más oportuna y evitar el desarrollo de complicaciones a mediano y largo plazo.

LIMITACIONES

El tamaño de la muestra es pequeño, por lo que quizá no se haya encontrado mayor correlación con otras variables. Por la naturaleza transversal del estudio, no se puede establecer asociaciones causales, únicamente correlaciones. El transductor utilizado para la medición fue de 5Hz, a diferencia de los reportados utilizados en otros estudios que utilizan un equipo de mayor resolución, de 7.5Hz

REFERENCIAS

1. Lei Chen, Dianna J. Magliano and Paul Z. Zimmet. The worldwide epidemiology of Type 2 Diabetes Mellitus – Present and future perspectives Nature 2012; 228 - 236
2. Ebe Dádamo MD, Sonia Caprio, MD. Type 2 Diabetes in youth: epidemiology and pathophysiology. Diabetes care, vol 34, supl 2, may 2; S161-S165
3. Arthur W. Zieske, MD, Gray T Malcom, PhD. Natural History and Risk Factors of Atherosclerosis in children and youth: The PDAY study. Pediatr Pathology and Molecular Medicine 21: 213-237, 2001.
4. S. Colagiuri. Diabetesity: Therapeutic options. Diabetes Obesity and Metabolism 12: 463-473, 2010.
5. Zafar H. Israilli *et al.* Advances in the treatment of type 2 Diabetes Mellitus. American Journal of Therapeutics 18; 117 – 152 (2011)
6. Kristi M. Cowell. Focus on diagnosis Type 2 Diabetes Mellitus. Pediatr Rev 2008; 29: 289 – 292.
7. Maike C. Eppens, Maria E. Craig, MBBS, PHD, FRACP, *et al.* Prevalence of diabetes complications in adolescents with type 2 compared with type 1 diabetes. Diabetes Care vol. 29, num 6, June 2006: 1300-1306
8. Nancy A. West, PHD, Richard F. Hamman MD, Elizabeth J Mayer-DAvis PHD, *et al.* Cardiovascular Risk Factors among young with and without type 2 diabetes. Diabetes Care vol 32, num 1 January 2009: 175-180
9. Jennifer J Couper, MD, Timothy W Jones, MBBS, *et al.* The Diabetes Control and Complications Trial. A Follow Up Study. National Diabetes Information Clearinghouse. NIH Publication No. 08-3874, May 2008.
10. Saul Genuth MD; Richard Eastman MD; Richard Khan PhD. Implications of the United Kingdom Prospective Diabetes Study. American Diabetes Association. Diabetes Care, vol 25, supl 1, January 2012; 528 – 532.
11. Zachary T Bloomgarden. Cardiovascular diseases in diabetes. Diabetes Care vol 33 Num 4, April 2010; e49 – e54

12. Marit Herder, MD; Stein Harald Johnsen, MD PhD, et al. Risk factors for progression of Carotid Intima Media Thickness and Total Plaque Area. A 13 year follow up study. *Stoke*, July 2012: 1-6.
13. Patrick J. Devine, MD, Daniel W Carlson MD, et al. Clinical value of carotid intima media thickness testing. *Journal of Nuclear Cardiology*. Vol 13, number 5; 710-8
14. Amy Sha *et al.* Influence of duration of diabetes, glycemic control, and traditional cardiovascular risk factors in adolescents and young adults with type 2 diabetes mellitus. *J Clin Endocrinol Metab*. October 2009, 94(10):3740–3745.
15. Nesreen A Kotb *et al.* Clinical and biochemical predictors of increased carotid intima media thickness in overweight and obese adolescents with type 2 diabetes. *Diabetes and Vascular Disease Research* 9 (1) 35-41
16. Elaine M. Urbina *et al.* Youth with Obesity and Obesity Related Type 2 Diabetes Mellitus Demonstrate Abnormalities in Carotid Structure and Function. *Circulation*, June 9; 2913 – 2919.