



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

T E S I S

ASOCIACIÓN ENTRE LOS NIVELES DE
ÁCIDOS GRASOS LIBRES Y
ESTEATOSIS HEPÁTICA NO
ALCOHOLICA EN ADOLESCENTES CON
DIABETES MELLITUS TIPO 2

PARA OBTENER EL TÍTULO DE ESPECIALISTA
EN:

ENDOCRINOLOGÍA PEDIÁTRICA

P R E S E N T A

DRA. LAURA KARINA SANTOS KÚ

DIRECTOR DE TESIS:

D.C. PATRICIA GUADALUPE MEDINA BRAVO

Ciudad de México, Febrero 2019





Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

**DRA. REBECA GÓMEZ CHICO VELASCO.
DIRECTORA DE ENSEÑANZA Y DESARROLLO ACADÉMICO
HOSPITAL INFANTIL DE MÉXICO FEDERICO GÓMEZ**

A handwritten signature in black ink, appearing to be 'P. Medina Bravo', written over a horizontal line.

**DRA. EN CIENCIAS PATRICIA GUADALUPE MEDINA BRAVO
MÉDICO ADSCRITO AL SERVICIO DE ENDOCRINOLOGÍA PEDIÁTRICA
HOSPITAL INFANTIL DE MÉXICO FEDERICO GÓMEZ
TUTOR DE TESIS**

DEDICATORIA

A mi mamá, por todos los sacrificios que has hecho por mí, por verme crecer, inspirarme y ser mi más grande apoyo en cada momento de este camino. Gracias por hacerme creer en mí, impulsar mis sueños. Gracias por ser mi motor.

A mi papá, por siempre creer en mi potencial, por nunca permitirme ser conformista y por ser tan exigente. Tú me has enseñado con tu ejemplo lo que alguien puede lograr con perseverancia, esfuerzo y entereza.

Karen, nunca podré darle gracias a Dios por darme a la mejor hermana, quien me ha dado el regalo más grande, te quiero.

A mis maestros por enseñarme a ser médico, por darme más que educación, darme las herramientas para trabajar con los seres más hermosos, los niños.

A mi familia y amigos, por su apoyo constante, y sobre todo, por su amor.

ESPECIALMENTE

A la Doctora Patricia Medina Bravo, por ser mi maestra, mi tutora, mi mentora. Doctora, gracias por su apoyo; por inspirarme y guiarme en el camino de la investigación. Porque un gran mentor es difícil de encontrar, pero imposible de olvidar.

RESUMEN

INTRODUCCIÓN

La resistencia a la insulina (RI) ocurre en 66-83% de pacientes con EHGNA y es una de las características metabólicas en pacientes con DM2, por lo que la EHGNA es muy común en pacientes con DM2. Se ha observado en estos pacientes que la presencia de DM2 es un factor de riesgo independiente para la progresión de EHGNA a NASH y a fibrosis avanzada. Actualmente se buscan las causas para detener este fenómeno, enfocándonos en esta ocasión en el papel de que tienen los ácidos grasos libres para el desarrollo de EHGNA en pacientes con DM2.

OBJETIVO.

Evaluar la asociación entre los niveles de los ácidos grasos libres (AGL) con esteatosis hepática (EH), en adolescentes con DM2.

MATERIAL Y MÉTODOS.

Estudio observacional, transversal y comparativo Se incluyeron 47 adolescentes con DM2 diagnosticados de acuerdo los criterios de la ADA, que asisten a la Clínica de Atención al Niño con Diabetes del Hospital Infantil de México Federico Gómez, de ambos sexos, menores de 18 años, con consentimiento y asentimiento informado. A todos los pacientes se les realizó antropometría y se determinó en una muestra de sangre venosa en ayuno la concentración de HbA1c, pruebas de función hepática, perfil de lípidos y niveles de AGL. A todos los pacientes se les realizó resonancia magnética por espectroscopia (RMS) para evaluar la presencia de EH. Para la cuantificación de los depósitos de grasa se utilizó la secuencia STEAM (Stimulated echo adquisición mode); secuencia multi-eco que utiliza pulsos de $90^\circ - 90^\circ - 90^\circ$, con mayor sensibilidad para cuantificar la grasa hepática.

RESULTADOS.

Los pacientes se dividieron en 2 grupos dependiendo de la presencia de EH. La frecuencia de EH fue de 66% (n=31). El 45% de los pacientes tuvo EH leve (n=14), el 39% (n=12) EH moderada y el 16% (n=5) EH grave. No se encontraron diferencias estadísticamente significativas en edad, sexo, peso, talla e IMC entre ambos grupos. El grupo de pacientes con EH tenía un mayor tiempo de evolución de la enfermedad ($p < 0.001$). Se encontraron diferencias significativas en las concentraciones de c-HDL, siendo más bajas en los pacientes con EH ($p=0.038$). Los valores de HbA1c fueron mayores en el grupo de pacientes con EH ($p=0.032$). No se observaron diferencias en los niveles de ALT, AST, GGT o niveles de AGL entre los grupos. No observamos una correlación entre los niveles de AGL con la cantidad de grasa hepática (0.183); sin embargo, se

observó una correlación positiva entre la concentración de AGL y los niveles de CT ($p=0.023$), triglicéridos ($p=0.023$), y ApoB (0.011).

CONCLUSIONES.

En este grupo de adolescentes con DM2, no se observó asociación entre los niveles de los ácidos grasos libres y la presencia de esteatosis hepática. Las concentraciones de AGL se asocian positivamente con un perfil de lípidos proaterogénico, lo cual podría incrementar el riesgo cardiovascular en estos pacientes, desde edades tempranas.

ÍNDICE

INTRODUCCIÓN.....	8
ANTECEDENTES.....	9
MARCO TEÓRICO.....	10
ENFERMEDAD DE HÍGADO GRASO NO ALCOHOLICA.....	10
EPIDEMIOLOGIA DE EHGNA.....	11
EHGNA Y DM2.....	12
PATOGENESIS DE EHGNA.....	13
Resistencia a la insulina, el papel de los AGL y EHGNA.....	14
DIAGNÓSTICO.....	16
Características clínicas.....	16
Hallazgos bioquímicos.....	16
Biopsia hepática.....	16
Estudios de imagen.....	17
HA1c EN EL CONTROL DE LA DM2.....	18
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	21
PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN.....	21
JUSTIFICACIÓN.....	22
OBJETIVOS.....	23
OBJETIVO GENERAL:.....	23
OBJETIVOS ESPECÍFICOS:.....	23
HIPÓTESIS.....	24
MATERIAL Y METODOS.....	25
DISEÑO DE ESTUDIO:.....	25
POBLACIÓN OBJETIVO:.....	25
POBLACIÓN ELEGIBLE.....	25

CRITERIOS DE INCLUSIÓN	26
CRITERIOS DE EXCLUSIÓN EN LOS 3 GRUPOS	26
CRITERIOS DE ELIMINACIÓN.....	26
CLASIFICACIÓN DE LAS VARIABLES.....	27
DEFINICIÓN OPERATIVA DE LAS VARIABLES	27
METODOLOGÍA	30
ANÁLISIS ESTADÍSTICO	33
CONSIDERACIONES ÉTICAS	34
RESULTADOS	35
DISCUSIÓN.....	40
CONCLUSIONES	41
LIMITACIONES DEL ESTUDIO.....	42
CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES.....	43
BIBLIOGRAFÍA.....	44
ANEXO	55

INTRODUCCIÓN

La diabetes mellitus (DM) es un grupo de trastornos metabólicos caracterizados por hiperglucemia crónica, resultado de un defecto en la secreción de la insulina, la acción de la misma, o ambas.(1)

La DM tipo 2 (DM2) se produce cuando la secreción de insulina es insuficiente para satisfacer la creciente demanda ocasionada por la resistencia a la insulina (RI), lo que conduce a una deficiencia relativa de insulina y por lo general se asocia con otras anomalías metabólicas, características de la resistencia a insulina; como la dislipidemia, la hipertensión, el síndrome de ovarios poliquísticos y enfermedad hepática grasa no alcohólica.(2)

La resistencia a la insulina (RI) ocurre en 66-83% de pacientes con EHGNA y es una de las características metabólicas en pacientes con DM2, por lo que la EHGNA es muy común en pacientes con DM2. Se ha observado en estos pacientes que la presencia de DM2 es un factor de riesgo independiente para la progresión de EHGNA a NASH y a fibrosis avanzada.(3-6)

Por otro lado, se han realizado diversos estudios en donde se ha observado que en pacientes con DM2 y presencia de EHGNA, este último es un factor de riesgo para el incremento de la mortalidad, principalmente la presencia de enfermedad cardiovascular (ECV), donde se ha encontrado evidencia con una asociación directa con EHGNA.(7,8) Actualmente se buscan las causas para detener este fenómeno, ya que cada año se observa un aumento en la prevalencia de DM2 de pacientes más jóvenes, con mayores costos para los gobiernos y daños a la salud.

ANTECEDENTES

La prevalencia de EHGNA en la población general se estima entre 14 a 24%.^(9,10) La EHNA se presenta en todos los grupos étnicos, sin embargo, la prevalencia es mayor en la población hispana (45%).⁽¹¹⁾ En México se reporta una incidencia de EH en la población adulta del 14%.⁽¹²⁾ El aumento de la prevalencia de obesidad y de DM2 en la población es principalmente la responsable del aumento tan importante de los individuos con esteatosis hepática.^(13,14)

La asociación entre EHGNA y niveles de ácidos grasos libres (AGL) es controversial en la literatura. Algunos estudios se han enfocado en las propiedades lipotóxicas de los AGL, sin embargo, estudios recientes in vitro proponen que los efectos celulares y metabólicos de los AGL en los hepatocitos varía dependiente de su composición.^(15–17) Sin embargo, estos estudios son limitados.^(18,19)

Si es verdad que existen pocos estudios en los cuales se estudian los cambios bioquímicos con la EHGNA, en estos estudios se han encontrado hallazgos interesantes, en primer lugar, se ha observado que pacientes con EHGNA presentan niveles mayores de AGL en sangre, y estos niveles se correlacionan de manera positiva con componentes de SMet (IMC, triglicéridos, colesterol total y glucosa anormal en ayuno), y marcadores de daño hepatocelular (ALT, AST y GGT). En segundo lugar, la EHGNA en pacientes diabéticos presentan niveles de AGL mayores. En tercer lugar, se reportó como factor predictor de fibrosis avanzada los niveles de AGL.⁽²⁰⁾

Zhang y colaboradores estudiaron la asociación entre los niveles de ácidos grasos libres y EHGNA en 840 pacientes adultos con diagnóstico de EHGNA diagnosticado mediante ultrasonografía, de esta población un 14% presento EHGNA y DM2, encontrándose la presencia en este grupo de niveles más elevados de glutamiltransferasa (GGT) ($p=0.041$), triglicéridos ($p=0.004$), glucosa en ayuno ($p<0.001$), hemoglobina glicada ($p<0.001$), ácido siálico ($p<0.001$), y niveles de ácidos grasos libres totales (AGL) ($P=0.007$) en comparación con pacientes sin DM2. Concluyendo que pacientes con EHGNA presentaban niveles de AGL mayores en comparación a pacientes con EHGNA sin DM2.⁽²⁰⁾

Al momento no existen estudios en los cuales se valore la asociación de EHGNA en población mexicana y a nivel mundial no existen estudios que valoren la asociación de EHGNA en niños con DM2.

MARCO TEÓRICO

ENFERMEDAD DE HÍGADO GRASO NO ALCOHOLICA

La enfermedad de hígado graso no alcohólico (EHGNA) se refiere a la acumulación de triglicéridos en el hígado en ausencia de consumo excesivo de alcohol.(21) Es una entidad clinicopatológica que comprende un amplio espectro, desde la presencia de esteatosis hepática simple, progresando hacia esteatohepatitis no alcohólica (NASH); hasta el desarrollo de cirrosis ameritando la realización de trasplante hepático y presencia de carcinoma hepatocelular (**Figura 1**). (21,22). Se define como esteatosis simple la presencia de esteatosis macrovesicular en $\geq 5\%$ de los hepatocitos después de excluir otras causas de esteatosis hepática, como hepatitis viral, enfermedad de Wilson, o hepatitis autoinmune. NASH es caracterizada por lesión del hepatocito (abombamiento) e infiltración neutrofílica en el hígado (lobular e inflamación porta).(22)

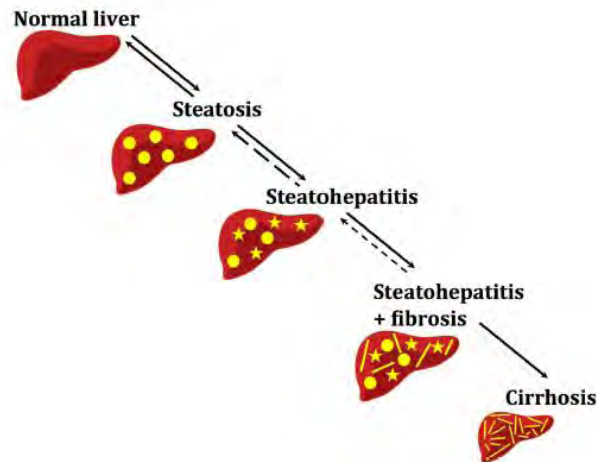


Figura 1. Progresión natural de la enfermedad de hígado graso no alcohólica (EHGNA), de esteatosis, hasta esteatohepatitis con fibrosis. La reversibilidad disminuye con el progreso de la condición.

A pesar de que la EHGNA incrementa el riesgo de mortalidad y morbilidad relacionada a enfermedad hepática, las causa más común de muerte en pacientes con EHGNA son enfermedad cardiovascular (ECV) y malignidad extrahepática. Lo cual ha llevado a un aumento de la búsqueda de complicaciones extrahepáticas asociadas a EHGNA.

Esta patología es usualmente considerada una manifestación extrahepática del síndrome metabólico (SMet); sin embargo, datos recientes indican que la EHGNA puede ser un factor de riesgo para el desarrollo de SMet, diabetes melitus tipo 2 (DM2) y ECV.

En niños, evidencia reciente sugiere que la EHGNA está asociada con complicaciones extrahepáticas como ECV, DM2, retinopatía, deficiencia de vitamina D y una densidad mineral ósea disminuida (**Figura 2**).⁽²²⁾

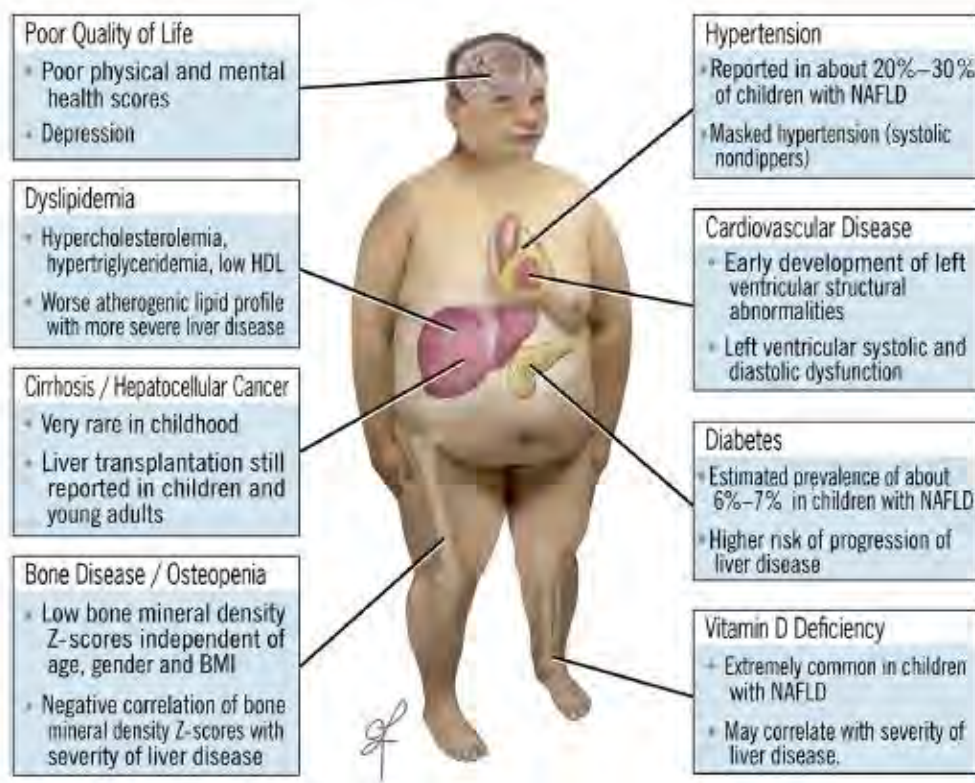


Figura 2. Complicaciones extrahepática en niños con EHGNA. ⁽²²⁾

EPIDEMIOLOGIA DE EHGNA

La EHGNA es la causa más común de alteraciones en las pruebas funcionales hepáticas; siendo la causa de elevación de niveles de transaminasas hasta en el 70% de los casos en pacientes adultos, a su vez se ha observado que con el incremento en la prevalencia de obesidad en la edad pediátrica, la EHGNA se ha convertido en la principal causa de enfermedad hepática crónica en

niños y adolescentes, con una prevalencia del 3 al 10% en la población pediátrica general, aumentando hasta un 70% en niños obesos.(21,22)

El único estudio pediátrico que ha reportado la prevalencia de EHGNA es el estudio SCALE (por sus siglas en inglés The Study of Child and adolescent liver Epidemiología). En este estudio la prevalencia de NAFLD se reportó en el 38% de pacientes obesos, con un aumento en la prevalencia en la población adolescente de 17% en comparación a 0.7% de los niños de 2-4 años de edad, indicando que la prevalencia de EHGNA incrementa con la edad.(23)

Existen pocos estudios en los cuales se ha evaluado la progresión natural de la EHGNA en niños, pero se ha documentado la progresión de fibrosis avanzada a cirrosis en esta población. En el estudio SCALE previamente mencionado se observó que un 23% de niños con EHGNA presentaron NASH, de estos el 9% presentaba fibrosis avanzada o cirrosis.(23)

EHGNA Y DM2

La prevalencia mundial de DM2 es estimada en 6.4%, con una estimación futura de un aumento dramático en su prevalencia, principalmente en naciones en desarrollo.(24) La resistencia a la insulina (RI) ocurre en 66-83% de pacientes con EHGNA y es una de las características metabólicas en pacientes con DM2, por lo que la EHGNA es muy común en pacientes con DM2. La prevalencia de DM2 o glucosa anormal en ayuno es 18-33% en pacientes con EHGNA e, inversamente, 49-62% en pacientes con DM2 y EHGNA; se ha observado en estos pacientes que la presencia de DM2 es un factor de riesgo independiente para la progresión de EHGNA a NASH y a fibrosis avanzada.(3-6)

A pesar de que el SMet y RI son más prevalentes en niños con EHGNA, la prevalencia de DM2 o prediabetes en niños con EHGNA no está bien establecida. La prevalencia de DM2 en un grupo de 122 niños con EHGNA diagnosticada por biopsia fue de aproximadamente un 2% en un estudio por Manco y colaboradores.(25) En un estudio retrospectivo de 43 niños con EHGNA probada por biopsia encontraron una prevalencia de DM2 aproximada del 14%.(26) En otro estudio retrospectivo, multicéntrico que incluía niños con EHGNA probada por biopsia la prevalencia de DM2 fue del 7%(27). Estos estudios están limitados por el tamaño de su muestra, falta de correlación con la severidad histológica, y la naturaleza transversal. La relación entre prevalencia de DM2 y severidad histológica se realizó en un estudio multicéntrico, prospectivo de cohortes que

incluyó adolescentes a quienes se les realizó cirugía bariátrica. En este estudio, la prevalencia de DM2 fue del 14%, pero más importante, fue la presencia de DM2 como único predictor de la presencia de fibrosis hepática (OR = 3.56).(28) Esta relación entre DM2 y la gravedad histológica fue confirmada por un estudio más reciente, transversal que incluyó a 675 niños con EHGNA probada por biopsia, enlistados en la red de investigación clínica NASH. En este estudio, la prevalencia de prediabetes y diabetes fue de 23.4% y 6.5%, respectivamente. Un hallazgo clave fue que en niños con prediabetes y diabetes tenían mayor probabilidad de desarrollar NASH.(29)

Por otro lado, se han realizado diversos estudios en donde se ha observado que en pacientes con DM2 y presencia de EHGNA, este último es un factor de riesgo para el incremento de la mortalidad, un estudio comunitario de pacientes con DM2 reportó que pacientes con DM2 y EHGNA tenían 2.2 veces mayor riesgo de mortalidad comparado con los que no tenían EHGNA.(7) Cuando se comparó con la población general, los pacientes con DM2 tenían mayor riesgo de muerte por cirrosis (2.5 veces) y ECV (1.3 veces). La cuarta causa más común de muerte en pacientes con DM2 es enfermedad hepática crónica y/o carcinoma hepatocelular.(7)

En cuanto a la presencia de ECV hay evidencia en la cual hay una asociación directa con EHGNA.(8) Estudios transversales de población con DM han demostrado que la EHGNA está asociada con un incremento del grosor de la íntima y media de la carótida, incremento de riesgo de placas ateromatosas en carótida, así como un incremento en la prevalencia de enfermedad cerebrovascular.(30,31)

PATOGÉNESIS DE EHGNA

Existen una serie de alteraciones moleculares y fisiológicas que ocurren en el contexto de resistencia a la insulina resultando en la acumulación de triglicéridos en el hígado. La explicación convencional para la acumulación hepática de triglicéridos es que en presencia de obesidad y RI hay un incremento en la liberación de AGL de los adipocitos. El incremento de la masa adipocitaria y el incremento de hidrólisis de triglicéridos gracias a un aumento en los niveles y actividad de la hormona sensible a lipasa contribuyen a niveles elevados de AGL en plasma.(32) La tasa de captación hepática de AGL esta pobremente regulada y por lo tanto es proporcional a la concentración de AGL en plasma.(33)

hiperglicemia regulan a favor diferentes factores de transcripción lipogénicos, incluyendo la proteína de unión reguladora de esterol (SREBP1c por sus siglas en inglés), la cual activa de manera transcripcional los genes requeridos para la lipogénesis; a su vez SREBP-1 activa la acetilacoxilasa 2 (ACC2), una isoforma de ACC que produce malonil-CoA en la membrana mitocondrial. El incremento de malonil-CoA resulta en una disminución en la oxidación de los AG debido a la inhibición de carnitín-palmitoil transferasa-1 (CPT1), que transporta AG a la mitocondria.(36–38) Por último, la exportación hepática de lípidos en VLDL en pacientes con EHGNA está restringida debido a la disminución de síntesis o excreción de apolipoproteína B – la proteína transportadora de VLDL.(39)

El término lipotoxicidad es usado para describir la lesión celular resultante y la muerte causada por acumulación de AGL y sus metabolitos en cualquier tejido.(40) La acumulación de diferentes formas de lípidos en el hígado puede resultar en un espectro amplio en fenotipo de la EHGNA.(41) Los AGL, han mostrado desencadenar lipotoxicidad mediante múltiples vías en el hígado.(42) Estos caminos son complejos y pobremente entendidos y son probablemente, en parte debido a metabolitos de ácidos grasos libres, incluyendo ceramidas y diacilglicerol, que induce estrés a nivel del retículo endoplásmico y apoptosis.(40)

El camino de señalización de Janus cinasa 1 (JNK1, también conocido como MAPK8) juega un papel principal en la patogénesis de la resistencia a insulina como de EHGNA. JNK1 es activada por la presencia de AGL séricos, citocinas, tales como TNF, estrés a nivel de retículo endoplásmico, y puede ser inducida por una dieta alta en grasas.(43,44)

Se ha observado que en ratones sanos alimentados con una dieta alta en grasas tienen niveles elevados de JNK1 activada en el hígado, tejido adiposo, músculo esquelético, en conjunto con resistencia a la insulina.(43,44) Inversamente, en ratones con JNK1 inactivado se ha observado que una dieta alta en grasas normaliza la sensibilidad a insulina, con mejoría en la señalización del receptor de insulina y una disminución de la adiposidad y ausencia de esteatohepatitis.(45,46) Por lo tanto, la esteatosis hepática puede llevar a resistencia hepática de insulina interfiriendo con la fosforilación de tirosina del receptor de insulina 1 y 2 vía JNK1.(47)

DIAGNÓSTICO

Características clínicas

Los niños con EHGNA son diagnosticados en la mayoría de los casos por una elevación incidental de las enzimas hepáticas o evidencia de esteatosis en un ultrasonido realizado como parte de un estudio de rutina. En la edad pediátrica los niños permanecen asintomáticos y presentan datos clínicos una vez que hay progresión de la enfermedad, o datos concurrentes de manifestaciones extrahepáticas de SMet. Se ha reportado una edad media al diagnóstico de EHGNA en niños entre 11 y 13 años.(48) Entre las manifestaciones clínicas se encuentran dolor no específico en el cuadrante superior derecho del abdomen debido al estiramiento de la cápsula hepática (aproximadamente 42 – 59% de los pacientes), fatiga, irritabilidad. A la exploración física también se puede encontrar acantosis nigricans por la presencia de RI; hepatomegalia en hasta el 50% de los pacientes, la cual puede ser difícil de identificar por la presencia de grasa abdominal; y raramente, esplenomegalia.(49,50)

Hallazgos bioquímicos

A pesar de la alta prevalencia de EHGNA en niños, el tamizaje y diagnóstico en la edad pediátrica no están bien definidos. La Sociedad Americana de Pediatría recomienda un tamizaje anual en niños ≥ 10 años con presencia de sobrepeso y otros factores de riesgo para EHGNA u obesos sin factores de riesgo con niveles de alanino aminotransferasa (ALT) y aspartato aminotransferasa (AST), así como referencia a un especialista en caso de elevación de ALT o AST 2 veces más el límite superior de los niveles normales.(50) Sin embargo, la Sociedad Europea de Gastroenterología, Hepatología y Nutrición Pediátrica recomiendan tamizaje en niños obesos ≥ 3 años con enzimas hepáticas y ultrasonido.(51)

Biopsia hepática

La realización de biopsia hepática continúa siendo el gold standard en la evaluación de esteatosis, NASH y fibrosis hepática. En un análisis retrospectivo de niños con EHGNA confirmada con biopsia se encontraron 2 patrones histológicos: esteatosis, abombamiento, inflamación lobular, y fibrosis perisinusoidal fueron categorizados como NASH tipo 1 (encontrada en adultos), mientras que esteatosis, inflamación portal, fibrosis portal fueron categorizados como NASH tipo 2 (encontrada en la edad pediátrica); siendo esta la histología más común en niños con NASH.(52)

Si es verdad que la realización de biopsia hepática es el estándar diagnóstico, esta es invasiva, semicuantitativa, dependiente de observador y propensa a variabilidad dependiendo de la toma de muestra.(53–59) Estas limitaciones hacen que este estudio sea subóptimo como primera línea de diagnóstico, razón por la cual se prefieren estudios basados en imagen como alternativa diagnóstica.(60)

Estudios de imagen

La realización de ultrasonido es ampliamente usada como herramienta diagnóstica para esteatosis hepática, con una sensibilidad aproximada del 80% y una especificidad del 50% al 60%. Sin embargo, esta sensibilidad disminuye en pacientes con esteatosis leve, más aún, no puede distinguir de manera específica entre esteatosis simple y NASH o fibrosis.(61–63)

Se han desarrollado en los últimos años técnicas avanzadas de resonancia magnética por espectroscopia (RMN-STEAM) las cuales se encargan de medir la densidad de protones en la fracción de grasa hepática (64–70); esta es una medida objetiva, estandarizada de la proporción de densidad de protones móviles del hígado que se atribuye a grasa y esta emergiendo como el biomarcador líder de contenido de grasa hepática. (71–75) En un estudio reciente de la Red de Investigación Clínica NASH, Tang y colaboradores evaluaron el desempeño de la RMN-STEAM para la estimación del grado de esteatosis en EHGNA en comparación de los hallazgos histopatológicos como referencia estándar.(76) Estos investigadores encontraron que la realización de RMN-STEAM correlaciona con el grado de esteatosis por histología y la correlación carecía de factores de confusión demográficos e histológicos. También encontraron que la RMN-STEAM provee una precisión razonable para la clasificación no invasiva de los grados de esteatosis dicotomizados, con áreas debajo de las curvas características (ROC y AUC) que van desde 0.825 a 0.989, dependiendo de la dicotomización. Para cada conjunto de grados dicotomizado de esteatosis se especificaron los siguientes límites, con la finalidad de proporcionar una especificidad igual o mayor al 90%: 6.4% para distinguir esteatosis grado 0 versus grado 1 o mayor; 17.4% para distinguir grado 1º menos versus grado 2 o mayor; y 22.1% para distinguir esteatosis grado 2 o menos versus grado 3.(76) En la misma línea de estudio Tang y colaboradores realizaron un estudio transversal, observacional, en una población de 89 adultos, con sospecha de EHGNA, en los cuales se midió mediante RMN-STEAM así como mediante biopsia hepática los grados de esteatosis hepática; se reportó un límite de 6.4% para diferenciar un grado 0 de esteatosis versus el grado 1 o mayor, con un 86% de sensibilidad, 83% de especificidad, 99% de PPV y 29% de NPV. En cuanto al grado 1 vs grado 2 o mayor se reportó un

límite de 17.4%, con una sensibilidad del 64%, especificidad del 96%, PPV del 93% y NPV del 73%. Finalmente, para el grado 2 o menor versus el grado 3 de esteatosis el límite fue de 22.1%, con una sensibilidad del 71%, especificidad del 92%, PPV 63% y NPV 95%. Estos resultados ayudan a validar los la RMN-STEAM como un biomarcador no específico de esteatosis siendo para clasificar a sujetos mediante grados de esteatosis dicotomizados, con una alta especificidad.(77)

HA1c EN EL CONTROL DE LA DM2

Actualmente, la DM y las alteraciones en metabolismo de los carbohidratos, como la intolerancia a los carbohidratos (IGT) y la alteración de la glucosa en ayuno (IFG), se observan en casi todas las poblaciones del mundo, así como cada vez es un mayor problema en los jóvenes.(2) La evidencia epidemiológica sugiere que, sin programas de prevención y control, la carga de la diabetes es probable que continúe aumentando a nivel mundial.(78)

La utilidad de la HbA1c (hemoglobina glucosilada) en el cuidado de los pacientes con DM se menciona por primera vez en el informe de la OMS de 1985.(79) Posteriormente, con el avance en el manejo de los pacientes con DM y las recomendaciones formuladas por de la IDF (Federación Internacional de Diabetes), el estudio de HbA1c se ha convertido en una piedra angular en la práctica clínica y actualmente ocupa un lugar importante para el diagnóstico y control de los pacientes con DM.(2)

La HbA1c se identificó inicialmente como una hemoglobina "inusual" en pacientes con DM hace más de 40 años.(80) Después de dicho descubrimiento, se llevaron a cabo numerosos estudios que correlacionaron los niveles de la glucosa sérica con los valores de HbA1c, pensando que tal vez podría ser utilizada como una medida objetiva del control de la glucemia.

Según la última recomendación de la ADA (American Diabetes Association) en 2016, actualmente existen dos técnicas disponibles que permiten al personal de salud y a los pacientes evaluar la eficacia del plan de manejo en el control de la glucemia en el paciente con DM2: La automonitorización de la glucosa en sangre (SMBG) y la HbA1c.(81)

La HbA1C refleja un promedio de las glucemias durante varios meses y tiene un fuerte valor predictivo de complicaciones asociadas a la DM, demostrado en estudios como el DCCT y UKPDS.(82,83)

Por lo tanto, como recomendación, la prueba de HbA1C debe ser realizada de forma rutinaria en todos los pacientes con DM al momento de la evaluación inicial y como parte del seguimiento.(81) La medición debe realizarse aproximadamente cada 3 meses para corroborar que las metas en el control glucémicos de los pacientes se han alcanzado y mantenido.

La frecuencia de las pruebas de HbA1C debe depender de la situación clínica, el régimen de tratamiento, y el juicio del médico. Sin embargo, se ha observado que un monitoreo trimestral de HbA1c se asocia con un efecto positivo en el control de la DM, y disminuir el riesgo de comorbilidades.(84)

Como lo recomienda la OMS y la IDF, la HbA1c refleja el promedio de glucosa en plasma durante las últimas 8 a 12 semanas; y dicho estudio se puede realizar en cualquier momento del día y no requiere ninguna preparación especial como el ayuno. Estas propiedades han hecho que la HbA1c junto con el SMBG sea la mejor forma para evaluar el control de la glucemia en personas con diabetes.(2)

La prueba HbA1c está sujeta a ciertas limitaciones, como las enfermedades que afectan el recambio de los glóbulos rojos (hemólisis, pérdida de sangre) y las variantes de hemoglobina, las cuales deben tenerse en cuenta, sobre todo cuando el resultado de HbA1c no se correlaciona con los niveles de glucosa en sangre.

Como otra limitación, la HbA1c no proporciona una medida de la variabilidad de la glucemia (hipoglucemia/hiperglucemia). Para los pacientes con tendencia a la variabilidad de la glucemia, especialmente los pacientes con DM1 o lo pacientes con DM2 con deficiencia severa a la insulina, el control glucémico se evalúa mejor por la combinación de los niveles de HbA1c junto con el SMBG.(84)

Los resultados del UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) (83) confirmaron que el control intensivo de la glucemia se asoció con una disminución significativa de las tasas de complicaciones microvasculares y macrovasculares en pacientes con DM2. En seguimiento de las cohortes del UKPDS a largo plazo mostró efectos perdurables del control temprano de la glucemia en la mayoría de las complicaciones microvasculares.(85)

La relación entre la concentración de HbA1c y el riesgo de complicaciones microvasculares parece

ser curvilínea (86); cuanto menor sea la concentración de HbA1c, menor será el riesgo de complicaciones. Un nivel de HbA1c menor de 7% ha demostrado una reducción de las complicaciones microvasculares de la DM2 y este objetivo se asocia con la reducción de ECV a largo plazo.(81)

Para lograr el control glucémico en el paciente pediátrico con DM2, la AAP (Academia Americana de Pediatría) recomienda metas de HbA1c menor de 7%.(87) Para los adultos con DM, la ADA recomienda concentraciones de HbA1c menores del 7% (81); la Asociación Americana de Endocrinólogos Clínicos recomienda concentraciones menores de 6.5%.(88)

Aunque las metas de HbA1c para niños y adolescentes con DM1 son más altas, varios artículos de revisión sugieren concentraciones de HbA1c menores del 7% en niños y adolescentes con DM2. Sin embargo, las metas deben ser individualizadas dependiendo del paciente y tomando en cuenta el mayor riesgo de hipoglucemia en el paciente pediátrico. (87)

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La DM2 es una enfermedad emergente a nivel mundial, y un importante problema de salud pública. Es una enfermedad asociada a la presencia de obesidad y resistencia a la acción de la insulina, siendo esta última el mecanismo fisiopatológico relacionado con la alteración en el metabolismo de carbohidratos, principal causa de dislipidemia y la cual también se asocia a mayor prevalencia de EHGNA.

Este grupo de trastornos metabólicos están caracterizados por presentar resistencia a la insulina (respuesta disminuida de los tejidos a la acción de la hormona por diversas vías), lo que conduce a complicaciones crónicas a largo plazo, que provocan una morbilidad frecuente y disminución significativa de la esperanza de vida, como un aumento en el riesgo de ECV.

Existen pocos estudios en los cuales se demuestre la asociación entre los niveles de AGL en pacientes con DM2 con el desarrollo de EHGNA, en estos estudios se ha observado que los pacientes con DM2, en comparación con personas sanas y obesos sin DM2 presentan una mayor prevalencia de EHGNA, así como una progresión más rápida a NASH.

Si dicha alteración se asocia con una mala evolución de los pacientes con DM2, esto se vería reflejado en un mayor descontrol de la enfermedad.

PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

¿Cuál es la asociación entre esteatosis hepática y los niveles de ácidos grasos libres en adolescentes con DM tipo 2?

JUSTIFICACIÓN

La DM2 es una enfermedad secundaria a la resistencia de la acción de la insulina, las complicaciones crónicas microvasculares y macrovasculares de la enfermedad provocan una morbilidad frecuente y son de las primeras causas de mortalidad prematura a nivel mundial.

Dados los nuevos avances tecnológicos, se ha reportado en la actualidad que los pacientes con DM2 presentan un nivel de ácidos grasos libres mayor que pacientes obesos sin DM2 y pacientes sanos, lo que predispone a un desarrollo más rápido de EHGNA y su progresión a estadios tardíos como NASH y posteriormente cirrosis e incluso carcinoma hepático.

Al momento no existen estudios en los cuales se estudie la asociación de los niveles de AGL y EHGNA en la edad pediátrica, es por esto por lo que el estudio de estas alteraciones y su relación permitirán una mejor comprensión de la contribución de los AGL en el desarrollo de EHGNA en pacientes con DM2 y posibles mecanismos fisiopatológicos relacionados a complicaciones en el paciente adolescente con DM2.

Estas observaciones sugieren la importancia de la evaluación de los niveles de AGL en los pacientes pediátricos con DM2, para diseñar estrategias enfocadas en disminuir la presencia de complicaciones en etapas posteriores de la vida.

Con los resultados de este estudio, en etapas posteriores, tratar de diseñar estrategias terapéuticas dirigidas a mejorar la salud y disminuir la presencia de complicaciones en estos pacientes.

OBJETIVOS

OBJETIVO GENERAL:

- Evaluar la asociación entre los niveles de los AGL con esteatosis hepática, en adolescentes con DM2.

OBJETIVOS ESPECÍFICOS:

- Comparar los niveles de AGL en adolescentes con DM2 y esteatosis hepática, con los de adolescentes con DM2 sin esteatosis hepática.
- Comparar los niveles de AGL en adolescentes con DM2, con las de adolescentes sanos.
- Evaluar la correlación entre la fracción de grasa hepática con los niveles de AGL en adolescentes con DM2.

HIPÓTESIS

Los pacientes con DM2 presentan niveles de AGL mayores, que predisponen el desarrollo de EHGNA.

MATERIAL Y METODOS

DISEÑO DE ESTUDIO:

Estudio observacional, transversal y comparativo.

- De acuerdo con la imposición o no de una maniobra con fines de investigación.
Es un estudio: **Observacional.**
- De acuerdo con el seguimiento o no del paciente a través del tiempo.
Es un estudio: **Transversal.**
De acuerdo con la búsqueda o no de asociación entre dos variables.
Es un estudio: **Comparativo.**

POBLACIÓN OBJETIVO:

Adolescentes con DM2 y adolescentes sanos.

POBLACIÓN ELEGIBLE

Adolescentes con DM tipo 2 (con esteatosis hepática y sin esteatosis hepática) tratados en la Clínica Atención al niño con diabetes del Hospital Infantil de México Federico Gómez.

Grupo de adolescentes sanos de ambos sexos, en edades comprendidas entre los 12 y 16 años para el grupo de referencia.

CRITERIOS DE INCLUSIÓN

GRUPO 1: DM2 sin EHGNA	GRUPO 2: DM2 con EHGNA	GRUPO 3: Grupo de referencia**
1. Adolescentes de 12-16 años. 2. Ambos sexos. 3. Estadios II- V Tanner. 4. Diagnóstico de DM tipo 2, de al menos 6 meses de evolución, de acuerdo con los criterios de la American Diabetes Association (ADA). 5. Sin esteatosis hepática por RMS	1. Adolescentes de 12-16 años. 2. Ambos sexos. 3. Estadios II- V Tanner. 4. Diagnóstico de DM tipo 2, de al menos 6 meses de evolución, de acuerdo con los criterios de la American Diabetes Association (ADA). 5. Esteatosis hepática por RMS	1. Adolescentes de 12-16 años. 2. Ambos sexos. 3. Estadios II- V Tanner 4. IMC normal

****El grupo de referencia tiene 3 objetivos en nuestro estudio:**

Se requiere como objetivo principal para definir la distribución normal de los niveles de AGL en los pacientes adolescentes mexicanos. Ya que no existe como tal un “valor puntual” o “punto de corte” que nos indique que es normal o anormal en un paciente adolescente. Por lo cual se tomará en cuenta como un grupo de referencia para describir la distribución de los niveles de AGL, se utilizará en estandarizar técnicas de laboratorio, así como en el análisis de los datos.

CRITERIOS DE EXCLUSIÓN EN LOS 3 GRUPOS

1. Alteración de la función tiroidea
2. Alteración en pruebas de función renal (Creatinina sérica >1.2 mg/dl)
3. Hepatopatías diferentes a EHGNA
4. Procesos infecciosos al momento del estudio o 15 días antes del estudio

Tratamiento con medicamentos reguladores de lípidos (derivados del ER, estrógenos, esteroides, tiazidas) durante 6 meses previos al estudio.

CRITERIOS DE ELIMINACIÓN

Al ser un estudio transversal no se cuenta con criterios de eliminación.

CLASIFICACIÓN DE LAS VARIABLES

	Nombre	Escala de Medición
Variable independiente	Diabetes Mellitus tipo 2	Categórica
	Esteatosis hepática	Categórica
Variable dependiente	Niveles de ácidos grasos libres	Numérica de razón o proporción
Variable confusora	Edad	Numérica continua
	Sexo	Categórica
	Estadio de Tanner	Categórica
	IMC (índice de masa corporal)	Numérica continua
	Niveles de HbA1c	Numérica continua
	Dosis de insulina	Numérica continua
	Tiempo de evolución de DM tipo 2	Numérica continua

DEFINICIÓN OPERATIVA DE LAS VARIABLES

Edad:

- Definición conceptual: Tiempo que ha vivido una persona desde su nacimiento.
- Definición operacional: Tiempo transcurrido del nacimiento al momento de la inclusión al estudio.
- Escala de medición: cuantitativa, continua

Sexo:

- Definición conceptual y operacional: hombre o mujer
- Escala de medición: nominal

Peso:

- Definición conceptual: Fuerza con que la tierra atrae a un cuerpo, por acción de la gravedad.
- Definición operacional: Se determinará mediante báscula de pie (precisión de 10 grs); con el paciente en el centro de la plataforma de la báscula distribuyendo el peso por igual en ambas piernas. La medida se realiza con el paciente en bata clínica y se registrará la décima de kilogramo más próxima.(89)
- Escala de medición: Cuantitativa, continua.

Talla:

- Definición conceptual: Estatura de una persona.
- Definición operacional: distancia entre el vértex y el plano de sustentación; el paciente se coloca de pie, completamente estirado, con los talones juntos. Se coloca la cabeza del paciente en el plano de Frankfurt y se realiza una tracción de la cabeza a nivel de las apófisis mastoides. Se descende lentamente la plataforma horizontal del estadiómetro hasta contactar con la cabeza del paciente, se obtendrá la talla máxima y se ajustará al centímetro más próximo.(89)
- Escala de medición: Cuantitativa, continua

Circunferencia de cintura:

- Definición operacional: es la circunferencia obtenida a la mitad de la distancia entre la décima costilla y la cresta ilíaca, con el paciente en posición erecta y al final de una espiración normal. Se utilizará una cinta métrica flexible como instrumento de medición (precisión de 1 mm). Se ajustará al centímetro más próximo.(89)
- Escala de medición: cuantitativa, continua.

Índice de masa corporal (IMC)

- Definición operacional: medida de relación entre peso y talla. Se calculará utilizando la fórmula de Quetelet (51). $(IMC = \text{peso (kg)} / \text{estatura (m}^2)$
- Escala de medición: cuantitativa, continua

Tensión arterial

- Definición operacional: cada medición será realizada con el paciente sentado, en reposo; con un esfigmomanómetro de mercurio, con un brazalete que cubra los 2/3 del brazo realizada a la altura del corazón en el brazo derecho. Se realizarán 3 determinaciones con un intervalo de 5 minutos entre cada una, y el promedio de la segunda y tercera determinación será el valor de la tensión arterial. Se percentilarán de acuerdo a edad, sexo y talla, con las tablas establecidas en el reporte Task Force.(90)
- Escala de medición: cuantitativa, continua.

Dosis de insulina

- Definición operacional: unidades de insulina utilizadas en 24 horas y expresadas en UI por kilogramo de peso corporal.
- Escala de medición: cuantitativa, continua.

Control metabólico

- Definición operacional: Se medirán niveles de HbA1c. Para lograr el control glucémico en el paciente pediátrico con DM2, la AAP (Academia Americana de Pediatría) y la ADA recomiendan metas concentraciones de HbA1c menores del 7%. (87,91). Para los adultos con DM, la ADA recomienda concentraciones de HbA1c.
- Escala de medición: cuantitativa, discreta

Esteatosis hepática

- Definición operacional: Se realizó estudio por RMS, los resultados se muestran en forma de proporciones como se describió anteriormente. Los estudios se realizaron con técnica uni-vóxel, la cuantificación de los triglicéridos hepáticos se calcula sumando el área bajo la curva espectral de los lípidos hepáticos de (09. – 2.0 ppm [partes por millón]). Los valores obtenidos son en forma de fracción de grasa, que es el porcentaje de la grasa del total de vóxel estudiado (agua y grasa).
 - **Fracción grasa = $\frac{\text{grasa}}{\text{grasa}+\text{agua}} \times 100$**
- Escala de medición: dicotómica.

Niveles de ácidos grasos libres

- Definición conceptual: son cadenas de carbono con un grupo metilo a final de la molécula y un grupo carboxilo en el segmento carboxiterminal, dependiendo de los enlaces de carbono estos pueden ser saturados, insaturados y poliinsaturados.(92)
- Definición operacional: Se medirán los niveles de AGL totales en plasma, posterior a 12 horas de ayuno y se expresarán en mg/dl.
- Escala de medición: Continua, discreta.

METODOLOGÍA

Se incluyeron 47 pacientes con DM tipo 2 de acuerdo a los criterios de la ADA 2017 y de la ISPAD 2014 que acuden a la consulta de endocrinología de la Clínica de Atención al Niño Diabético del Hospital Infantil de México, Federico Gómez; ambos sexos, en edades comprendidas entre los 10 y 18 años. Así como un grupo de 23 adolescentes sanos, como grupo de referencia para estudiar la distribución y composición normal de las subpoblaciones de HDL en adolescentes sanos.

A todos los participantes se les explicaron las características del estudio y se les solicitó por escrito el consentimiento informado al padre o tutor y el asentimiento al niño. A todos se les realizó historia clínica completa, antropometría (peso, talla, IMC, circunferencia de cintura), examen físico y se aplicó un cuestionario para investigar antecedentes socio-demográficos.

Se citó a todos los pacientes para realizar estudio de resonancia magnética por espectroscopia (RMS) para determinar la presencia o ausencia de EHGNA. Para la cuantificación de los depósitos de grasa se utilizó la secuencia STEAM (Stimulated echo adquisición mode); secuencia multi-eco que utiliza pulsos de $90^\circ - 90^\circ - 90^\circ$, con mayor sensibilidad para cuantificar grasa hepática. Los estudios se realizaron con técnica uni-vóxel. La cuantificación de los triglicéridos hepáticos se calculó sumando el área bajo la curva espectral de los lípidos hepáticos de (0.9 – 3,0 ppm [partes por millón]). Los resultados se muestran en forma de proporciones. Los valores obtenidos son en forma de fracción grasa, que es el porcentaje de la grasa del total del vóxel estudiado (agua y grasa):

$$\text{Fracción grasa} = \text{grasa}/(\text{grasa}+\text{agua})\times 100$$

Todos los pacientes se citaron con ayuno de 12 horas para la extracción de una muestra de sangre venosa; se tomó una muestra de 30 ml colectada en tubo seco y en tubos con EDTA. El plasma se separó mediante centrifugación a 4°C a 2500 revoluciones por minuto durante 10

minutos, varias alícuotas se almacenaron a -70° C usando aprotinina y benzamida como inhibidores de proteasas, para la determinación de niveles de AGL. En plasma fresco se determinó glucosa, pruebas de función renal, pruebas de función hepática y tiroidea, colesterol total, c-HDL, c-LDL y triglicéridos. La muestra colectada se almacenó en una gradilla, el mismo día de su obtención se realizó la recolección de esas muestras por transportista certificado IATA para entregarse al Laboratorio de Endocrinología del Instituto Nacional de Cardiología para su análisis y procesamiento.

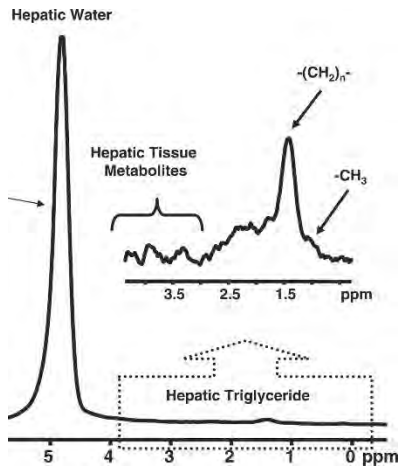
Otras determinaciones bioquímicas

La medición del colesterol total, triglicéridos y c-HDL fueron realizados mediante métodos enzimáticos estandarizados en un analizador Hitachi 902. La precisión en el laboratorio fue sujeta a vigilancia periódica de los servicios preventivos de los CDC (Centers Disease Control). El c-LDL es estimado utilizando la fórmula de Friedewald modificada por De Long y cols.

Estudio de resonancia magnética por espectroscopia (RMS)

Para la cuantificación de los depósitos de grasas se utilizó RMS, utilizando la secuencia STEAM (Stimulated echo adquisición mode); esta es una secuencia multi-eco que utiliza pulsos de 90° - 90°-90°, con mayor sensibilidad para cuantificar la grasa hepática. Los estudios se realizarán con técnica uni-vóxel (2x2x2 cm). La cuantificación de los triglicéridos hepáticos se calcula sumando al área bajo la curva espectral de los lípidos hepáticos de (0.9 – 3.0 ppm). El agua aparece como un solo pico a 4.7 ppm y la grasa como múltiples picos debido a la presencia de diversos enlaces químicos entre los protones y los átomos adyacentes en la grasa. Los resultados se muestran en forma de proporciones.

$$\text{Fracción grasa} = \text{grasa}/(\text{grasa}+\text{agua})\times 100$$



El diagnóstico de EH se realizó por medio de RMS, con la detección de una fracción de grasa $\geq 6.5\%$ (77). Teniendo en cuenta una sensibilidad del 90% con una especificidad de 87%. (77,93) Se utilizó dicho estudio ya que no expone al paciente a radiación, y se puede evaluar la esteatosis en forma objetiva mediante un índice cuantitativo de fracción de grasa de densidad de protones (PDFF) el cual permite clasificar los grados de esteatosis.

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Se realizó estadística descriptiva con medidas de tendencia central y dispersión. Los datos se expresan con media \pm DE, o mediana (valor mínimo y máximo) si los datos no tenían una distribución semejante a la normal.

Se realizó prueba ANOVA o Kruskal Wallis dependiendo de la distribución de la muestra para comparación de variables cuantitativas entre los tres grupos.

Se realizaron modelos de regresión lineal múltiple para determinar la dependencia de la asociación entre esteatosis hepática y los niveles de AGL.

Todos los análisis se realizaron con el programa SPSS20.

Se consideró significado estadístico con una $p \leq 0.05$.

CONSIDERACIONES ÉTICAS

Se siguieron los principios éticos emitidos en la declaración de Helsinki y las pautas normadas por la Organización Mundial de la Salud. Se clasificó como un estudio categoría II por lo que se requiere la firma de carta de consentimiento informado por parte de los padres y/o tutores y dado que participan niños mayores de 8 años, una carta de asentimiento informado. (Anexo).

El protocolo fue registrado y aceptado en la dirección de Investigación del Hospital Infantil de México Federico Gómez. El 30 de Abril de 2017 se recibió carta de APROBACIÓN por dichos comités, con el registro: **HIM/2017/013 SSA.1379**.

Se sometió a valoración para recibir financiamiento de recursos en el programa de Asignación de Fondos Federales del Hospital Infantil de México Federico Gómez para su realización. El que fue aceptado como pre-propuesta beneficiaria en el área "Clínica" para recibir Fondos Federales en el 2017.

El 05. De Abril de 2017 el Laboratorio de Endocrinología del Instituto Nacional de Cardiología Ignacio Chavez, aceptó participar en la colaboración del proyecto de investigación.

RESULTADOS

Se incluyeron 70 adolescentes de ambos sexos, en edades comprendidas entre los 10 y 18 años (media 14.9 ± 2.2 años); en la muestra se incluyó a 47 adolescentes con DM2 de ambos sexos, en edades comprendidas entre los 10 y 18 años (media 15.6 ± 1.7 años) y un grupo de 23 pacientes adolescentes sanos eutróficos en edades comprendidas entre los 10 y 18 años (media 13.4 ± 2.4 años) que fue considerado como grupo de referencia.

De los 47 pacientes adolescentes con DM2 incluidos en el estudio un 66% (n=31) de estos presento EH, y 34% (n=16) no presentaron, con predominio en el sexo femenino con una afectación en el 53% (n=25) de la población; en cuanto a los grados de gravedad la EH leve; se presentó con mayor prevalencia, en el 45% (n=14), 39% (n=12) presentó EH moderada y 16% (n=5) grave. **Gráfico 1.**

En cuanto a las características clínicas y antropométricas de los 2 grupos **Tabla 1**, no se encontraron diferencias significativas en cuanto a peso, talla, IMC, cintura, estadios de Tanner, cifras tensionales en ambos grupos; sin embargo si se observó un asociación entre el tiempo de evolución de la enfermedad, con el desarrollo de esteatosis hepática ($p=0.001$), con un tiempo de evolución en pacientes con DM2 sin esteatosis de 40.06 ± 24.14 meses y en el grupo de pacientes con DM2 con esteatosis de 56.6 ± 28.6 meses.

Se encontraron diferencias significativas en las concentraciones de c-HDL, siendo más bajas en los pacientes con EH ($p=0.038$), con presencia de niveles de 38.58 ± 9.13 mg/dl, en comparación a 43.31 ± 6.94 mg/dl en el grupo de pacientes sin EH. Los mayores valores de HbA1c fueron mayores en el grupo de pacientes con EH ($p=0.032$). No se observaron diferencias en los niveles de TGO, TGP, GGT o niveles de AGL entre los dos grupos. **Tabla 2.**

No se observó una correlación entre los niveles de AGL con la gravedad de EH ($p=9,772$) **Gráfico 2**, tampoco se observó correlación entre los niveles de AGL con la cantidad de grasa hepática ($p=0.18$) **Gráfico 3.**

En cuanto a la concentración de AGL y las características metabólicas se observó una correlación positiva entre las concentraciones de AGL y los niveles de colesterol total ($p=0.023$), triglicéridos ($p=0.19$) y niveles de ApoB ($p=0.011$). **Tabla 3.**

Grado de esteatosis hepática en pacientes adolescentes con DM2 por RMS

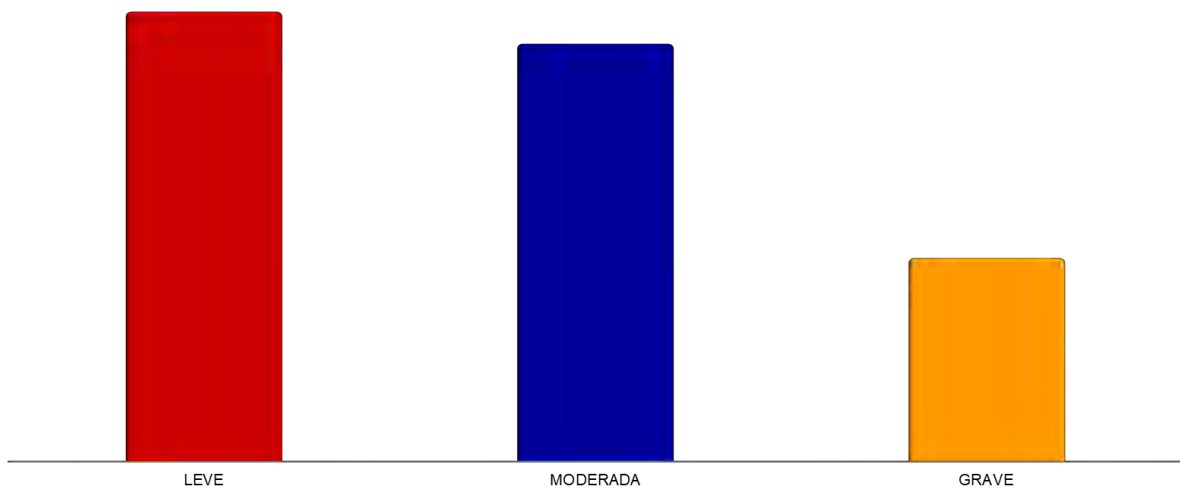


Gráfico 1. Grado de esteatosis hepática en pacientes adolescentes con DM2 por RMS

	DM2 SIN ESTEATOSIS n = 16	DM2 CON ESTEATOSIS n = 31	Valor de p	TOTAL n = 47
Sexo (H/M)	6 / 10	6/ 25	0.176 *	12 / 35
Edad (años)*	15.13 ± 1.82	15.97 ± 1.68	0.121 ^a	15.68 ± 1.75
Peso (kg)*	66.62 ± 15.37	64.61 ± 14.45	0.660 ^a	65.29 ± 14.64
Talla (m)*	1.64 ± 0.12	1.58 ± 0.08	0.055 ^a	1.60 ± 0.10
IMC (Kg/m ²)	24.11 ± 3.49	25.69 ± 5.08	0.375 ^μ	25.16 ± 4.62
Cintura (cm)	84.00 ± 10.57	86.61 ± 13.71	0.779 ^μ	85.72 ± 12.67
Indice cintura/talla	0.48 ± 0.34	0.66 ± 0.31	0.078 ^μ	0.60 ± 0.33
TAS (mmHg)	102.56 ± 10.64	105.23 ± 9.03...	0.370 ^a	104.32 ± 9.58
TAD (mmHg)	65.54 ± 9.08	68.81 ± 7.38	0.190 ^a	67.70 ± 8.05
Tanner 3-5 (%)	88.00	96.00	0.451*	94.00
Tiempo de evolución (meses)	40.06 ± 24.14	54.68 ± 28.60	0.001 ^μ	51.73 ± 27.21
Ácidos grasos (mEq/L))	0.51 ± 0.24	0.62 ± 0.25	0.166	0.58 ± 0.25

Tabla 1. Características clínicas y antropométricas en pacientes adolescentes con DM2.

* χ^2 ^at de Student ^μU de Mann-Whitney

	DM2 SIN ESTEATOSIS n = 16	DM2 CON ESTEATOSIS n = 31	Valor de p	TOTAL n = 47
HbA1c (%)	7.3 ± 1.0	8.2 ± 2.2	0.032 ^α	7.9 ± 2.1
Glucosa (mg/dl)	190.06 ± 121.68	203.06 ± 97.09	0.394 ^μ	198.63 ± 104.95
Colesterol total (mg/dl)	168.75 ± 36.72	171.29 ± 45.50	0.779 ^μ	170.42 ± 42.32
Triglicéridos (mg/dl)	139.68 (47– 317)	189.58 (55 – 1041)	0.055 ^μ	172.59 (47 – 1041)
C-HDL (mg/dl)	43.31 ± 6.94	38.58 ± 9.13	0.038 ^α	40.19 ± 8.67
C-LDL (mg/dl)	103.06 ± 32.90	102.41 ± 26.95	0.719 ^α	102.63 ± 28.75
ApoB (mg/dl)	99.37 ± 28.12	107.00 ± 32.28	0.472 ^μ	104.40 ± 30.84
ApoA (mg/dl)	136.00 ± 13.88	130.74 ± 19.48	0.193 ^μ	132.53 ± 17.79
Ácido Úrico (mg/dl)	5.5 ± 2.0	4.3 ± 1.1	0.059 ^μ	4.7 ± 1.9
Creatinina (mg/dl)	0.87 ± 0.34	0.67 ± 0.47	0.145 ^μ	0.74 ± 0.44
TGO (U/L)	19.74 ± 7.93	24.37 ± 24.85	0.946 ^μ	21.31 ± 15.73
TGP (U/L)	21.38 ± 14.92	26.43 ± 32.97	0.893 ^μ	23.10 ± 22.48
FA (U/L)	139.62 ± 45.17	132.0 ± 59.11	0.281 ^μ	134.59 ± 54.38
GGT (U/L)	27.45 ± 18.71 ^β	34.06 ± 41.30 ^β	0.946 ^μ	29.70 ± 28.19

Tabla 2. Características metabólicas en pacientes adolescentes con DM2

^αt de Student ^μU de Mann-Whitney

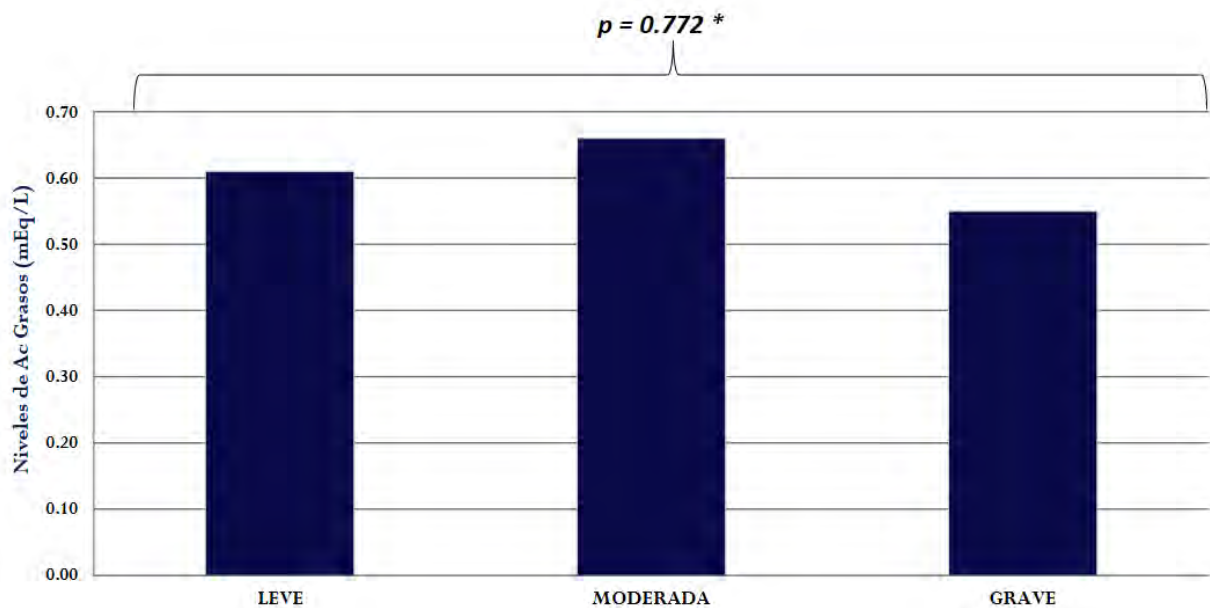


Gráfico 2. Niveles de ácidos grasos por grado de EH en pacientes adolescentes con DM2.

Prueba de Kruskal-Wallis

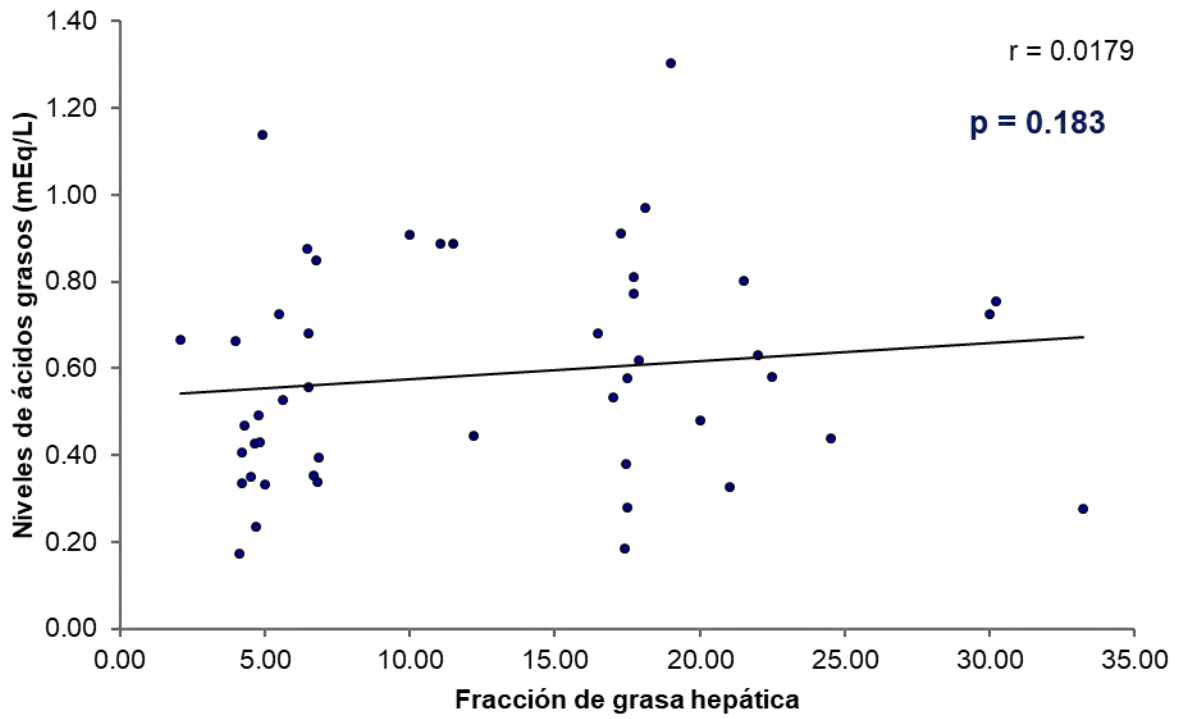


Gráfico 3. Correlación entre los niveles de ácidos grasos y la fracción de grasa intra-hepática en pacientes adolescentes con DM2.

CONCENTRACIÓN DE ÁCIDOS GRASOS		
n = 47		
	r	Valor de p
<i>Clínicas</i>		
IMC (Kg/m ²)	0.087	0.281
Indice cintura/talla	-0.170	0.126
<i>Metabólicas</i>		
Hb A1c (%)	0.064	0.334
Colesterol Total (mg/dl)	0.293	0.023
Triglicéridos (mg/dl)	0.303	0.019
C-HDL (mg/dl)	-0.174	0.120
C-LDL (mg/dl)	0.232	0.058
ApoB(mg/dl)	0.333	0.011
TGO (U/L)	-0.111	0.229
TGP (U/L)	-0.096	0.260
GGT (U/L)	-0.054	0.359
<i>Imagen RMS</i>		
Frac. grasa hepática (%)	0.135	0.183

Tabla 3. Análisis de correlación entre la concentración de ácidos grasos y diversas variables en pacientes adolescentes con DM2.

Los valores fueron estimados mediante análisis de correlación de Pearson.

****Se considero un valor estadísticamente significativo con una P<0.05 o menos.***

DISCUSIÓN

Nuestro estudio reportó una prevalencia de EHGNA de 66% en pacientes con DM2, datos similares reportados en la bibliografía, donde se reporta una prevalencia entre el 49 – 62%. (3–6) Con una prevalencia de EH leve en el 45%.

En cuanto a las características clínicas se observó una asociación entre el tiempo de evolución de la enfermedad con el desarrollo de EHGNA, así como los niveles de HbA1c mayores en esta población, dato que refleja un menor control de la enfermedad en este grupo. Como ya hemos mencionado uno de los principales mecanismos fisiopatológicos para el desarrollo de la EHGNA es la presencia de resistencia a la insulina, que resulta en un incremento en la liberación de AGL de los adipocitos, por lo cual podemos concluir que en pacientes con menor control de la enfermedad, existe una mayor resistencia a la insulina (32), por lo tanto, mayores niveles de AGL en sangre, los cuales de manera crónica conllevan al desarrollo de EHGNA; dato que también podemos explicar por asociación entre el desarrollo de EHGNA con un mayor tiempo de evolución de la enfermedad.

A diferencia de estudios previamente realizados en población adulta, no se observó una correlación entre los niveles de AGL y la presencia de EH, pero se encontró que en pacientes con DM2 y algún grado de EH, presentaron un perfil lipídico proaterogénico más agravante que los pacientes con DM2 sin esteatosis; llamando la atención niveles más bajos de c-HDL y niveles más elevados de ApoB, triglicéridos, y c-LDL; esto concuerda con lo reportado en estudios realizados previamente en población adulta, donde se observó que pacientes con DM2 y presencia de EHGNA tienen una mayor mortalidad asociada a ECV; por lo cual podemos concluir que lo paciente pediátricos también presentan mayor riesgo para ECV.(7,30,31) Esto nos permite identificar un grupo de mayor riesgo aterogénico, que requiere de una terapia más agresiva para evitar complicaciones a edades más temprana.

La importancia de estos hallazgos radica en que es el primer estudio en población pediátrica con DM2 y EH que ha evaluado la asociación entre niveles de AGL y la presencia de EHGNA. Con los hallazgos obtenidos podemos llegar a la conclusión de que la presencia de niveles elevados de AGL conllevan al desarrollo de un perfil proaterogénico, aumentando el riesgo en estos pacientes de ECV.

CONCLUSIONES

- No se observó asociación entre los niveles de ácidos grasos libres y la presencia de estatois hepática.
- Se observó asociación entre el tiempo de evolución de la enfermedad y niveles de HbA1c, lo que sugiere que en pacientes con DM2 y mal apego a tratamiento tienen más riesgo de presentar EH durante la evolución de su enfermedad.
- Las concentraciones de AGL se asocian positivamente con un perfil de lípidos proaterogénico, lo cual podría incrementar el riesgo cardiovascular en estos pacientes, desde edades tempranas.

LIMITACIONES DEL ESTUDIO

Dada la naturaleza transversal del estudio, los resultados sólo pueden demostrar lo que ocurre en el momento de las mediciones correspondientes a la valoración, por lo que sólo podremos establecer asociaciones entre las variables de estudio sin poder establecer causalidad.

Sólo se incluyen pacientes con diagnóstico de DM2 de al menos 6 meses de evolución, de acuerdo a los criterios de la American Diabetes Association (ADA), ya que en algunos pacientes pediátricos con DM al momento debut de la enfermedad no permite diferenciar entre si se trata entre el tipo 1 o tipo 2 de DM.

La distribución de la esteatosis hepática fue valorada mediante IRM por un radiólogo especializado en este tema, al ser el estudio ideal para valorar el tejido adiposo a nivel abdominal, sin embargo, conocemos la característica inherente a este tipo de estudios de ser operador dependiente

CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES

2017			2019				
Noviembre	Diciembre	Enero	Febrero	Marzo	Abril	Mayo	Junio
Conseguir sujetos de estudio, firma de consentimiento y asentimiento informado							
	Toma de muestras y realización de RMS						
		Procesamiento de las muestras e interpretación de RMS por parte de radiólogo experimentado					
					Análisis de resultados		
							Presentación de resultados finales

BIBLIOGRAFÍA

1. Craig ME, Hattersley A, Donaghue KC. Definition, epidemiology and classification of diabetes in children and adolescents. *Pediatr Diabetes* [Internet]. 2009 Sep [cited 2018 Jun 17];10:3–12. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1111/j.1399-5448.2009.00568.x>
2. American Diabetes Association AD. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care* [Internet]. 2010 Jan [cited 2018 Jun 17];33 Suppl 1(Suppl 1):S62-9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20042775>
3. Loomba R, Abraham M, Unalp A, Wilson L, Lavine J, Doo E, et al. Association between diabetes, family history of diabetes, and risk of nonalcoholic steatohepatitis and fibrosis. *Hepatology* [Internet]. 2012 Sep [cited 2018 Jun 16];56(3):943–51. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1002/hep.25772>
4. Browning JD, Szczepaniak LS, Dobbins R, Nuremberg P, Horton JD, Cohen JC, et al. Prevalence of hepatic steatosis in an urban population in the United States: Impact of ethnicity. *Hepatology*. 2004;40(6):1387–95.
5. Fan J-G, Zhu J, Li X-J, Chen L, Li L, Dai F, et al. Prevalence of and risk factors for fatty liver in a general population of Shanghai, China. *J Hepatol* [Internet]. 2005 Sep [cited 2018 Jun 16];43(3):508–14. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0168827805002795>
6. Jimba S, Nakagami T, Takahashi M, Wakamatsu T, Hirota Y, Iwamoto Y, et al. Prevalence of non-alcoholic fatty liver disease and its association with impaired glucose metabolism in Japanese adults. *Diabet Med* [Internet]. 2005 Sep [cited 2018 Jun 16];22(9):1141–5. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1111/j.1464-5491.2005.01582.x>
7. Adams LA, Harnsen S, St. Sauver JL, Charatcharoenwitthaya P, Enders FB, Therneau T, et al. Nonalcoholic Fatty Liver Disease Increases Risk of Death Among Patients With Diabetes: A Community-Based Cohort Study. *Am J Gastroenterol* [Internet]. 2010 Jul 9 [cited 2018 Jun 16];105(7):1567–73. Available from: <http://www.nature.com/articles/ajg201018>
8. Targher G, Day CP, Bonora E. Risk of Cardiovascular Disease in Patients with Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *N Engl J Med* [Internet]. 2010 Sep 30 [cited 2018

- Jun 16];363(14):1341–50. Available from:
<http://www.nejm.org/doi/abs/10.1056/NEJMra0912063>
9. NOMURA H, KASHIWAGI S, HAYASHI J, KAJIYAMA W, TANI S, GOTO M. Prevalence of fatty liver in a general population of Okinawa, Japan. *Jpn J Med* [Internet]. 1988 [cited 2018 Jun 17];27(2):142–9. Available from: <http://joi.jlc.jst.go.jp/JST.Journalarchive/internalmedicine1962/27.142?from=CrossRef>
 10. Fatty Liver among Persons in a Community in Northern Italy. *Ann Intern Med* [Internet]. 2000 Jan 18 [cited 2018 Jun 17];132(2):112. Available from: <http://annals.org/article.aspx?doi=10.7326/0003-4819-132-2-200001180-00029>
 11. Dowman JK, Tomlinson JW, Newsome PN. Systematic review: the diagnosis and staging of non-alcoholic fatty liver disease and non-alcoholic steatohepatitis. *Aliment Pharmacol Ther* [Internet]. 2011 Mar [cited 2018 Jun 18];33(5):525–40. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1111/j.1365-2036.2010.04556.x>
 12. Raúl Carrillo Esper JMB. Hígado graso y esteatohepatitis no alcohólica [Internet]. Vol. 54, *Revista de la Facultad de Medicina (México)*. Universidad Nacional Autónoma de México, Facultad de Medicina; 2011 [cited 2018 Jun 18]. 29-45 p. Available from: http://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0026-17422011000300005
 13. Flegal KM, Ogden CL, Wei R, Kuczmarski RL, Johnson CL. Prevalence of overweight in US children: comparison of US growth charts from the Centers for Disease Control and Prevention with other reference values for body mass index. *Am J Clin Nutr* [Internet]. 2001 Jun 1 [cited 2018 Jun 17];73(6):1086–93. Available from: <https://academic.oup.com/ajcn/article/73/6/1086/4739615>
 14. Newton KP, Hou J, Crimmins NA, Lavine JE, Barlow SE, Xanthakos SA, et al. Prevalence of Prediabetes and Type 2 Diabetes in Children With Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *JAMA Pediatr* [Internet]. 2016 Oct 3 [cited 2018 Jun 16];170(10):e161971. Available from: <http://archpedi.jamanetwork.com/article.aspx?doi=10.1001/jamapediatrics.2016.1971>
 15. Larter CZ, Yeh MM, Haigh WG, Williams J, Brown S, Bell-Anderson KS, et al. Hepatic free fatty acids accumulate in experimental steatohepatitis: Role of adaptive pathways. *J Hepatol* [Internet]. 2008 Apr 1 [cited 2018 Jun 18];48(4):638–47. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0168827808000445>

16. Bechmann LP, Kocabayoglu P, Sowa J-P, Sydor S, Best J, Schlattjan M, et al. Free fatty acids repress small heterodimer partner (SHP) activation and adiponectin counteracts bile acid-induced liver injury in superobese patients with nonalcoholic steatohepatitis. *Hepatology* [Internet]. 2013 Apr [cited 2018 Jun 18];57(4):1394–406. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1002/hep.26225>
17. Ricchi M, Odoardi MR, Carulli L, Anzivino C, Ballestri S, Pinetti A, et al. Differential effect of oleic and palmitic acid on lipid accumulation and apoptosis in cultured hepatocytes. *J Gastroenterol Hepatol* [Internet]. 2009 May [cited 2018 Jun 18];24(5):830–40. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1111/j.1440-1746.2008.05733.x>
18. Marchesini G, Avagnina S, Barantani EG, Ciccarone AM, Corica F, Dall'Aglio E, et al. Aminotransferase and gamma-glutamyltranspeptidase levels in obesity are associated with insulin resistance and the metabolic syndrome. *J Endocrinol Invest* [Internet]. 2005 Apr [cited 2018 Jun 18];28(4):333–9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15966506>
19. Chang Y, Ryu S, Sung E, Jang Y. Higher concentrations of alanine aminotransferase within the reference interval predict nonalcoholic fatty liver disease. *Clin Chem* [Internet]. 2007 Apr 1 [cited 2018 Jun 18];53(4):686–92. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17272484>
20. Zhang J, Zhao Y, Xu C, Hong Y, Lu H, Wu J, et al. Association between serum free fatty acid levels and nonalcoholic fatty liver disease: A cross-sectional study. *Sci Rep*. 2014;4:1–6.
21. Smith BW, Adams LA. Nonalcoholic fatty liver disease and diabetes mellitus: Pathogenesis and treatment. *Nat Rev Endocrinol* [Internet]. 2011;7(8):456–65. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/nrendo.2011.72>
22. Selvakumar PKC, Kabbany MN, Nobili V, Alkhoury N. Nonalcoholic Fatty Liver Disease in Children: Hepatic and Extrahepatic Complications. *Pediatr Clin North Am* [Internet]. 2017;64(3):659–75. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.pcl.2017.01.008>
23. Conjeevaram Selvakumar PK, Kabbany MN, Alkhoury N. Nonalcoholic Fatty Liver Disease in Children: Not a Small Matter. *Pediatr Drugs* [Internet]. 2018; Available from: <https://doi.org/10.1007/s40272-018-0292-2>
24. Shaw JE, Sicree RA, Zimmet PZ. Global estimates of the prevalence of diabetes for 2010 and 2030. *Diabetes Res Clin Pract* [Internet]. 2010 Jan [cited 2018 Jun

- 16];87(1):4–14. Available from:
<http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S016882270900432X>
25. Manco M, Marcellini M, DeVito R, Comparcola D, Sartorelli MR, Nobili V. Metabolic syndrome and liver histology in paediatric non-alcoholic steatohepatitis. *Int J Obes* [Internet]. 2008 Feb 18 [cited 2018 Jun 16];32(2):381–7. Available from:
<http://www.nature.com/articles/0803711>
 26. Schwimmer JB, Deutsch R, Rauch JB, Behling C, Newbury R, Lavine JE. Obesity, insulin resistance, and other clinicopathological correlates of pediatric nonalcoholic fatty liver disease. *J Pediatr* [Internet]. 2003 Oct [cited 2018 Jun 16];143(4):500–5. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0022347603003251>
 27. Carter-Kent C, Yerian LM, Brunt EM, Angulo P, Kohli R, Ling SC, et al. Nonalcoholic steatohepatitis in children: A multicenter clinicopathological study. *Hepatology* [Internet]. 2009 Oct [cited 2018 Jun 16];50(4):1113–20. Available from:
<http://doi.wiley.com/10.1002/hep.23133>
 28. Xanthakos SA, Jenkins TM, Kleiner DE, Boyce TW, Mourya R, Karns R, et al. High Prevalence of Nonalcoholic Fatty Liver Disease in Adolescents Undergoing Bariatric Surgery. *Gastroenterology* [Internet]. 2015 Sep [cited 2018 Jun 16];149(3):623–634.e8. Available from:
<http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0016508515007660>
 29. Newton KP, Hou J, Crimmins NA, Lavine JE, Barlow SE, Xanthakos SA, et al. Prevalence of prediabetes and type 2 diabetes in children with nonalcoholic fatty liver disease. *JAMA Pediatr*. 2016;170(10):1–8.
 30. Targher G, Bertolini L, Padovani R, Poli F, Scala L, Tessari R, et al. Increased prevalence of cardiovascular disease in Type 2 diabetic patients with non-alcoholic fatty liver disease. *Diabet Med* [Internet]. 2006 Apr [cited 2018 Jun 16];23(4):403–9. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1111/j.1464-5491.2006.01817.x>
 31. Targher G, Bertolini L, Padovani R, Poli F, Scala L, Zenari L, et al. Non-alcoholic fatty liver disease is associated with carotid artery wall thickness in diet-controlled Type 2 diabetic patients. *J Endocrinol Invest* [Internet]. 2006 Jan 31 [cited 2018 Jun 16];29(1):55–60. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/BF03349177>
 32. Lewis GF, Carpentier A, Adeli K, Giacca A. Disordered Fat Storage and Mobilization in the Pathogenesis of Insulin Resistance and Type 2 Diabetes. *Endocr Rev* [Internet]. 2002 Apr 1 [cited 2018 Jun 17];23(2):201–29. Available from:
<https://academic.oup.com/edrv/article-lookup/doi/10.1210/edrv.23.2.0461>

33. Wahren J, Sato Y, Ostman J. Turnover and splanchnic metabolism of free fatty acids and ketones in insulin-dependent diabetics at rest and in response to exercise. *J Clin Invest.* 1984;73(5):1362–76.
34. Browning JD, Horton JD. *JCI - Molecular mediators of hepatic steatosis and liver injury.* 2004;114(2). Available from: <http://www.jci.org/articles/view/22422>
35. Adams LA, Angulo P, Lindor KD. Nonalcoholic fatty liver disease. *CMAJ [Internet].* 2005;172(7):899–905. Available from:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15795412>
<http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=PMC554876>
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15795412>
<http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=PMC554876>
36. Shimomura I, Bashmakov Y, Horton JD. Increased levels of nuclear SREBP-1c associated with fatty livers in two mouse models of diabetes mellitus. *J Biol Chem [Internet].* 1999 Oct 15 [cited 2018 Jun 17];274(42):30028–32. Available from:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10514488>
37. Abu-Elheiga L, Brinkley WR, Zhong L, Chirala SS, Woldegiorgis G, Wakil SJ. The subcellular localization of acetyl-CoA carboxylase 2. 1999 [cited 2018 Jun 17]; Available from:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC26453/pdf/pq001444.pdf>
38. MCGARRY JD, MANNAERTS GP, FOSTER DW, MCGARRY JD. A Possible Role for Malonyl-CoA in the Regulation of Hepatic Fatty Acid Oxidation and Ketogenesis. [cited 2018 Jun 17]; Available from:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC372365/pdf/jcinvest00655-0273.pdf>
39. Charlton M. Apolipoprotein synthesis in nonalcoholic steatohepatitis. *Hepatology [Internet].* 2002 Apr [cited 2018 Jun 16];35(4):898–904. Available from:
<http://doi.wiley.com/10.1053/jhep.2002.32527>
40. Neuschwander-Tetri BA. Hepatic lipotoxicity and the pathogenesis of nonalcoholic steatohepatitis: The central role of nontriglyceride fatty acid metabolites. *Hepatology [Internet].* 2010 Aug [cited 2018 Jun 16];52(2):774–88. Available from:
<http://doi.wiley.com/10.1002/hep.23719>
41. Alkhoury N. Lipotoxicity in nonalcoholic fatty liver disease: not all lipids are created equal. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol [Internet].* 2009;3(4):445–51. Available from: <http://www.expert-reviews.com/doi/abs/10.1586/egh.09.32>
42. Zheng Li Z, Berk M, McIntyre TM, Feldstein AE. Hepatic Lipid Partitioning and Liver

- Damage in Nonalcoholic Fatty Liver Disease ROLE OF STEAROYL-CoA DESATURASE *. 2009 [cited 2018 Jun 16]; Available from:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2645822/pdf/5637.pdf>
43. Sabio G, Das M, Mora A, Zhang Z, Jun JY, Ko HJ, et al. A Stress Signaling Pathway in Adipose Tissue Regulates Hepatic Insulin Resistance. [cited 2018 Jun 16]; Available from:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2643026/pdf/nihms85366.pdf>
 44. Hotamisligil GS. Inflammation and metabolic disorders. *Nature* [Internet]. 2006 Dec 14 [cited 2018 Jun 16];444(7121):860–7. Available from:
<http://www.nature.com/articles/nature05485>
 45. Solinas G, Vilcu C, Neels JG, Bandyopadhyay GK, Luo J-L, Naugler W, et al. JNK1 in Hematopoietically Derived Cells Contributes to Diet-Induced Inflammation and Insulin Resistance without Affecting Obesity. [cited 2018 Jun 16]; Available from:
[https://www.cell.com/cell-metabolism/pdf/S1550-4131\(07\)00292-6.pdf](https://www.cell.com/cell-metabolism/pdf/S1550-4131(07)00292-6.pdf)
 46. Hirosumi J, Tuncman G, Chang L, Görgün CZ, Uysal KT, Maeda K, et al. A central role for JNK in obesity and insulin resistance. *Nature* [Internet]. 2002 Nov 21 [cited 2018 Jun 16];420(6913):333–6. Available from:
<http://www.nature.com/doi/10.1038/nature01137>
 47. Rn J, Schattenberg M, Wang Y, Singh R, Rigoli RM, Czaja MJ. Hepatocyte CYP2E1 Overexpression and Steatohepatitis Lead to Impaired Hepatic Insulin Signaling*. 2005 [cited 2018 Jun 16]; Available from:
<http://www.jbc.org/content/280/11/9887.full.pdf>
 48. Berardis S, Sokal E. Pediatric non-alcoholic fatty liver disease: An increasing public health issue. *Eur J Pediatr*. 2014;173(2):131–9.
 49. Alkhatir SA. Paediatric non-alcoholic fatty liver disease: An overview. *Obes Rev*. 2015;16(5):393–405.
 50. Vajro P, Lenta S, Socha P, Dhawan A, McKiernan P, Baumann U, et al. Diagnosis of nonalcoholic fatty liver disease in children and adolescents: Position paper of the ESPGHAN hepatology committee. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2012;54(5):700–13.
 51. Barlow SE. Expert Committee Recommendations Regarding the Prevention, Assessment, and Treatment of Child and Adolescent Overweight and Obesity: Summary Report. [cited 2018 Jun 16]; Available from:
www.pediatrics.org/cgi/doi/10.1542/
 52. Schwimmer JB, Behling C, Newbury R, Deutsch R, Nievergelt C, Schork NJ, et al.

- Histopathology of pediatric nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology* [Internet]. 2005 Sep [cited 2018 Jun 16];42(3):641–9. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1002/hep.20842>
53. Bravo AA, Sheth SG, Chopra S. Liver Biopsy. *N Engl J Med* [Internet]. 2001 Feb 15 [cited 2018 Jun 16];344(7):495–500. Available from: <http://www.nejm.org/doi/abs/10.1056/NEJM200102153440706>
 54. Gaidos JKJ, Hillner BE, Sanyal AJ. A decision analysis study of the value of a liver biopsy in nonalcoholic steatohepatitis. *Liver Int* [Internet]. 2008 Mar 6 [cited 2018 Jun 16];28(5):650–8. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1111/j.1478-3231.2008.01693.x>
 55. Fernández-Salazar L, Velayos B, Aller R, Lozano F, Garrote JA, González JM. Percutaneous liver biopsy: patients' point of view. *Scand J Gastroenterol* [Internet]. 2011 Jun 2 [cited 2018 Jun 16];46(6):727–31. Available from: <http://www.tandfonline.com/doi/full/10.3109/00365521.2011.558112>
 56. El-Badry AM, Breitenstein S, Jochum W, Washington K, Paradis V, Rubbia-Brandt L, et al. Assessment of hepatic steatosis by expert pathologists: the end of a gold standard. *Ann Surg* [Internet]. 2009 Nov [cited 2018 Jun 16];250(5):691–7. Available from: <https://insights.ovid.com/crossref?an=00000658-200911000-00005>
 57. Regev A, Berho M, Jeffers LJ, Milikowski C, Molina EG, Pyrsopoulos NT, et al. Sampling error and intraobserver variation in liver biopsy in patients with chronic HCV infection. *Am J Gastroenterol* [Internet]. 2002 Oct 1 [cited 2018 Jun 16];97(10):2614–8. Available from: <http://www.nature.com/doi/abs/10.1111/j.1572-0241.2002.06038.x>
 58. Ratziu V, Charlotte F, Heurtier A, Gombert S, Giral P, Bruckert E, et al. Sampling variability of liver biopsy in nonalcoholic fatty liver disease. *Gastroenterology* [Internet]. 2005 Jun 1 [cited 2018 Jun 16];128(7):1898–906. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15940625>
 59. Bedossa P, Dargere D, Paradis V. Sampling variability of liver fibrosis in chronic hepatitis C. *Hepatology* [Internet]. 2003 Dec [cited 2018 Jun 16];38(6):ajhep09022. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1016/j.hep.2003.09.022>
 60. Nouredin M, Loomba R. Nonalcoholic fatty liver disease: Indications for liver biopsy and noninvasive biomarkers. *Clin Liver Dis* [Internet]. 2012 Sep [cited 2018 Jun 16];1(4):104–7. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1002/cld.65>
 61. Awai HI, Newton KP, Sirlin CB, Behling C, Schwimmer JB. Evidence and

- Recommendations for Imaging Liver Fat in Children, Based on Systematic Review. Clin Gastroenterol Hepatol [Internet]. 2014 May [cited 2018 Jun 16];12(5):765–73. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1542356513014559>
62. Saadeh S, Younossi ZM, Remer EM, Gramlich T, Ong JP, Hurley M, et al. The utility of radiological imaging in nonalcoholic fatty liver disease. Gastroenterology [Internet]. 2002 Sep [cited 2018 Jun 16];123(3):745–50. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S001650850200166X>
63. Shannon A, Alkhoury N, Carter-Kent C, Monti L, Devito R, Lopez R, et al. Ultrasonographic Quantitative Estimation of Hepatic Steatosis in Children With NAFLD. J Pediatr Gastroenterol Nutr [Internet]. 2011 Aug [cited 2018 Jun 16];53(2):190–5. Available from: <https://insights.ovid.com/crossref?an=00005176-201108000-00013>
64. Bydder M, Yokoo T, Hamilton G, Middleton MS, Chavez AD, Schwimmer JB, et al. Relaxation effects in the quantification of fat using gradient echo imaging. Magn Reson Imaging [Internet]. 2008 Apr 1 [cited 2018 Jun 16];26(3):347–59. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0730725X07004043?via%3Dihub>
65. Hines CDG, Yu H, Shimakawa A, McKenzie CA, Warner TF, Brittain JH, et al. Quantification of Hepatic Steatosis with 3-T MR Imaging: Validation in *ob/ob* Mice. Radiology [Internet]. 2010 Jan 14 [cited 2018 Jun 16];254(1):119–28. Available from: <http://pubs.rsna.org/doi/10.1148/radiol.09090131>
66. Hines CDG, Frydrychowicz A, Hamilton G, Tudorascu DL, Vigen KK, Yu H, et al. T1 independent, T2* corrected chemical shift based fat-water separation with multi-peak fat spectral modeling is an accurate and precise measure of hepatic steatosis. J Magn Reson Imaging [Internet]. 2011 Apr [cited 2018 Jun 16];33(4):873–81. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1002/jmri.22514>
67. Meisamy S, Hines CDG, Hamilton G, Sirlin CB, McKenzie CA, Yu H, et al. Quantification of Hepatic Steatosis with T1-independent, T2*-corrected MR Imaging with Spectral Modeling of Fat: Blinded Comparison with MR Spectroscopy. Radiology [Internet]. 2011 Mar 1 [cited 2018 Jun 16];258(3):767–75. Available from: <http://pubs.rsna.org/doi/10.1148/radiol.10100708>
68. Reeder SB, Cruite I, Hamilton G, Sirlin CB. Quantitative assessment of liver fat with magnetic resonance imaging and spectroscopy. J Magn Reson Imaging [Internet]. 2011 Oct [cited 2018 Jun 16];34(4):spcone-spcone. Available from:

- <http://doi.wiley.com/10.1002/jmri.22775>
69. Idilman IS, Aniktar H, Idilman R, Kabacam G, Savas B, Elhan A, et al. Hepatic Steatosis: Quantification by Proton Density Fat Fraction with MR Imaging versus Liver Biopsy. *Radiology* [Internet]. 2013 Jun 1 [cited 2018 Jun 16];267(3):767–75. Available from: <http://pubs.rsna.org/doi/10.1148/radiol.13121360>
 70. Zhong X, Nickel MD, Kannengiesser SAR, Dale BM, Kiefer B, Bashir MR. Liver fat quantification using a multi-step adaptive fitting approach with multi-echo GRE imaging. *Magn Reson Med* [Internet]. 2014 Nov [cited 2018 Jun 16];72(5):1353–65. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1002/mrm.25054>
 71. Reeder SB, Hu HH, Sirlin CB. Proton density fat-fraction: A standardized mr-based biomarker of tissue fat concentration. *J Magn Reson Imaging* [Internet]. 2012 Nov [cited 2018 Jun 16];36(5):1011–4. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1002/jmri.23741>
 72. Reeder SB. Emerging quantitative magnetic resonance imaging biomarkers of hepatic steatosis. *Hepatology* [Internet]. 2013 Dec [cited 2018 Jun 16];58(6):1877–80. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1002/hep.26543>
 73. Permutt Z, Le T-A, Peterson MR, Seki E, Brenner DA, Sirlin C, et al. Correlation between liver histology and novel magnetic resonance imaging in adult patients with non-alcoholic fatty liver disease – MRI accurately quantifies hepatic steatosis in NAFLD. *Aliment Pharmacol Ther* [Internet]. 2012 [cited 2018 Jun 16];36(1):22–9. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3437221/pdf/nihms-401317.pdf>
 74. Le T-A, Chen J, Changchien C, Peterson MR, Kono Y, Patton H, et al. Effect of colesevelam on liver fat quantified by magnetic resonance in nonalcoholic steatohepatitis: A randomized controlled trial. *Hepatology* [Internet]. 2012 Sep [cited 2018 Jun 16];56(3):922–32. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1002/hep.25731>
 75. Nouredin M, Lam J, Peterson MR, Middleton M, Hamilton G, Le T-A, et al. Utility of magnetic resonance imaging versus histology for quantifying changes in liver fat in nonalcoholic fatty liver disease trials. *Hepatology* [Internet]. 2013 Dec [cited 2018 Jun 16];58(6):1930–40. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1002/hep.26455>
 76. Tang A, Tan J, Sun M, Hamilton G, Bydder M, Wolfson T, et al. Nonalcoholic Fatty Liver Disease: MR Imaging of Liver Proton Density Fat Fraction to Assess Hepatic Steatosis. *Radiology* [Internet]. 2013 May [cited 2018 Jun 17];267(2):422–31. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23382291>

77. Tang A, Desai A, Hamilton G, Wolfson T, Gamst A, Lam J, et al. Accuracy of MR imaging-estimated proton density fat fraction for classification of dichotomized histologic steatosis grades in nonalcoholic fatty liver disease. *Radiology* [Internet]. 2015;274(2):416–25. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25247408>
78. Comité de la 8va edición de Diabetes Atlas. *Diabetes Atlas*. Vol. 8, Federación Internacional de Diabetes. 2017. 0-148 p.
79. Diabetes mellitus. Report of a WHO Study Group. *World Health Organ Tech Rep Ser* [Internet]. 1985 [cited 2018 Jun 17];727:1–113. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3934850>
80. Rahbar S, Blumenfeld O, Ranney HM. Studies of an unusual hemoglobin in patients with diabetes mellitus. *Biochem Biophys Res Commun* [Internet]. 1969 Aug 22 [cited 2018 Jun 17];36(5):838–43. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/0006291X69906858?via%3Dihub>
81. American Diabetes Association AD. 5. Glycemic Targets. *Diabetes Care* [Internet]. 2016 Jan 1 [cited 2018 Jun 17];39 Suppl 1(Supplement 1):S39-46. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26696679>
82. Albers JW, Herman WH, Pop-Busui R, Feldman EL, Martin CL, Cleary PA, et al. Effect of Prior Intensive Insulin Treatment During the Diabetes Control and Complications Trial (DCCT) on Peripheral Neuropathy in Type 1 Diabetes During the Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications (EDIC) Study FOR THE DCCT/EDIC RESEARCH GROUP*. [cited 2018 Jun 17]; Available from: <http://care.diabetesjournals.org/content/33/5/1090.full-text.pdf>
83. Stratton IM, Adler AI, Neil AW, Matthews DR, Manley SE, Cull CA, et al. Association of glycaemia with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 35): prospective observational study. [cited 2018 Jun 17]; Available from: <https://www.bmj.com/content/bmj/321/7258/405.full.pdf>
84. Reduced Testing Frequency for Glycated Hemoglobin, HbA_{1c}, Is Associated With Deteriorating Diabetes Control. [cited 2018 Jun 17]; Available from: <http://care.diabetesjournals.org/content/37/10/2731.full-text.pdf>
85. Holman RR, Paul SK, Bethel MA, Matthews DR, Neil HAW. 10-Year Follow-up of Intensive Glucose Control in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* [Internet]. 2008 Oct 9 [cited 2018 Jun 17];359(15):1577–89. Available from: <http://www.nejm.org/doi/abs/10.1056/NEJMoa0806470>
86. Orchard TJ, Olson JC, Erbey JR, Williams K, Forrest KY-Z, Smithline Kinder L, et al.

- Insulin resistance-related factors, but not glycemia, predict coronary artery disease in type 1 diabetes: 10-year follow-up data from the Pittsburgh Epidemiology of Diabetes Complications Study. *Diabetes Care* [Internet]. 2003 May [cited 2018 Jun 17];26(5):1374–9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12716791>
87. Copeland KC, Silverstein J, Moore KR, Prazar GE, Raymer T, Shiffman RN, et al. Management of newly diagnosed type 2 Diabetes Mellitus (T2DM) in children and adolescents. *Pediatrics* [Internet]. 2013 Feb 28 [cited 2018 Jun 17];131(2):364–82. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23359574>
 88. Handelsman Y, Bloomgarden ZT, Grunberger G, Umpierrez G, Zimmerman RS, Bailey TS, et al. AMERICAN ASSOCIATION OF CLINICAL ENDOCRINOLOGISTS AND AMERICAN COLLEGE OF ENDOCRINOLOGY – CLINICAL PRACTICE GUIDELINES FOR DEVELOPING A DIABETES MELLITUS COMPREHENSIVE CARE PLAN – 2015 — *EXECUTIVE SUMMARY*. *Endocr Pract* [Internet]. 2015 Apr 2 [cited 2018 Jun 17];21(4):413–37. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25869408>
 89. Lohman TG, Roche AF, Martorell R. Anthropometric standardization reference manual [Internet]. Champaign IL: Human Kinetics Books; 1988 [cited 2018 Jun 20]. 177 p. Available from: <http://www.worldcat.org/title/anthropometric-standardization-reference-manual/oclc/15592588>
 90. Nhlbi. The Fourth Report on the Diagnosis, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure in Children and Adolescents. [cited 2018 Jun 20]; Available from: https://www.nhlbi.nih.gov/files/docs/resources/heart/hbp_ped.pdf
 91. Pérusse M, Pascot A, Després JP, Couillard C, Lamarche B. A new method for HDL particle sizing by polyacrylamide gradient gel electrophoresis using whole plasma. *J Lipid Res* [Internet]. 2001 Aug 1 [cited 2018 Jun 20];42(8):1331–4. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11483636>
 92. Rustan AC, Drevon CA. Fatty Acids: Structures and Properties. [cited 2018 Jun 20]; Available from: https://www.uio.no/studier/emner/matnat/farmasi/FRM2041/v06/undervisningsmateriale/fatty_acids.pdf
 93. Yokoo T, Shieh-morteza M, Hamilton G, Wolfson T, Schroeder ME, Middleton MS, et al. Estimation of Hepatic Proton-Density Fat Fraction by Using MR Imaging at 3.0 T 1. *Radiology* [Internet]. [cited 2018 Jun 16];258. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3042639/pdf/100659.pdf>

ANEXO



Carta de Consentimiento para Participar en un Estudio de Investigación Consentimiento para el grupo de diabetes mellitus tipo 2



Ciudad de México a _____

Asociación de los tamaños y composición de las HDL con esteatosis hepática en adolescentes con diabetes mellitus tipo 2

NÚMERO DE REGISTRO: HIM-2017-013

El propósito de esta carta de consentimiento es darle la información necesaria para que usted y su hijo(a) decidan la participación en el estudio de investigación titulado "Asociación de los tamaños y composición de las HDL con esteatosis hepática en adolescentes con diabetes mellitus tipo 2", cuyo investigador principal es el Dr. José Antonio Orozco Morales.

Propósito del estudio: Se le ha pedido a su hijo (a) participar en una investigación que se está realizando en el Hospital Infantil de México Federico Gómez, en adolescentes con Diabetes Mellitus tipo 2. Para estudiar la asociación de los tamaños y composición de las lipoproteínas de alta densidad (C-HDL) que es considerado como colesterol bueno, con esteatosis hepática en adolescentes con diabetes mellitus tipo 2. El hígado es un órgano que tiene muchas funciones, una de ellas es ayudar en la regulación de azúcar en la sangre y que se ve dañado por muchas causas, una de ellas es la presencia de grasa en su interior. Los pacientes que tienen diabetes mellitus, tienen la posibilidad de presentar grasa acumulada en el hígado, que podría afectar su función en un tiempo, y considerando otros estudios, estamos buscando aquellos factores que puedan influir para que esto ocurra. Se analizará además la composición y función de las partículas que transportan el colesterol bueno, ya que su alteración puede contribuir al riesgo de presentar infartos cardíacos en etapas posteriores de la vida.

Procedimientos del estudio: **Si su hijo decide participar, deberá:**

A) Toma de muestra

Acudir a la consulta en la Clínica de Diabetes para que se tomen muestras de sangre en ayuno en la primera cita. Una extracción de sangre de 30ml (6 cucharadas) se obtendrá de una punción en la vena del antebrazo y será utilizada para medir las grasas en la sangre (colesterol, triglicéridos, colesterol de lipoproteínas de alta densidad, colesterol de lipoproteínas de baja densidad). Se realizarán además estudios especiales del funcionamiento de las partículas de C-HDL.

B) Aplicación de cuestionario y examen físico.

También será valorado por un médico, para que conteste algunas preguntas acerca de sus antecedentes familiares de importancia, su alimentación y sus actividades relacionadas con el ejercicio. Uno de los investigadores le realizará a su hijo un examen clínico y le tomará su peso, estatura, presión arterial y medición de su cintura y su cadera. Este procedimiento dura aproximadamente 45min.

C) Estudio de resonancia magnética.

Se le realizará un estudio de resonancia magnética a su hijo(a) que consiste en colocar a su hijo acostado sobre una mesa, que se mueve hasta que el abdomen de su hijo(a)

quede dentro del equipo, no le generará ningún dolor. Usted debe estar con él en la misma habitación. No existe riesgo de radiación para su hijo (a) ni para usted. Se requiere que no tenga objetos metálicos en el cuerpo. Con este estudio lograremos identificar si su hijo (a) tiene o no tiene grasa en el hígado.

Riesgos del estudio. Los riesgos de este estudio surgen de la necesidad de obtener muestras de sangre. Las punciones venosas pueden ser dolorosas, incomodidad local y posiblemente moretones. La extracción de muestras de sangre puede causar ligero mareo que se atenderá en el momento. La resonancia magnética es un estudio cuya principal molestia es estar acostado sin moverse por ese periodo de tiempo, y el sonido que genera el equipo. Se requiere que se le coloquen taponos en los oídos porque genera ruido intermitente, que puede ser molesto. A algunos pacientes el estar acostado en un espacio pequeño les puede generar mucha ansiedad, en caso de que a su hijo (a) le pase esto se suspenderá el estudio.

Beneficios del estudio: La participación de su hijo(a) en este estudio puede traer beneficios como la detección de alteraciones a nivel hepático (esteatosis), así como en las grasas de la sangre. La identificación de alguna de estas alteraciones servirá para que su hijo reciba un manejo adecuado y le permitirá a los médicos valorar el inicio de tratamiento para controlar y evitar que sigan evolucionando esas alteraciones.

Costos: La participación en este estudio no tiene ningún costo para usted y su hijo(a).

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

Confidencialidad: Los resultados de los estudios de las grasas en la sangre (colesterol total, triglicéridos, colesterol bueno y malo) realizados a su hijo les serán proporcionados cuatro semanas después de que sea extraída la muestra de sangre. Algunas determinaciones serán realizadas posteriormente y los resultados serán mantenidos en archivos confidenciales de los investigadores principales. Cuando termine el estudio escribiremos un reporte sobre los resultados obtenidos. En este reporte no aparecerá el nombre de su hijo (a) y nadie sabrá que participó en el estudio.

La participación es voluntaria: La participación de su hijo(a) en este estudio es voluntaria, usted es libre de decidir la participación de su hijo en el estudio, sin ser un obstáculo para ningún tratamiento que esté recibiendo o tenga que recibir, y no afectará sus consultas médicas actuales o futuras en los servicios que ofrece el Hospital Infantil de México Federico Gómez. Pueden hacer cualquier pregunta relacionada con este estudio y tienen derecho a obtener respuestas adecuadas. Su hijo(a) puede abandonar o terminar este estudio en cualquier momento. Si su hijo(a) decide abandonar el estudio, ésto no será obstáculo para ningún tratamiento que esté recibiendo o tenga que recibir, y no afectará sus consultas médicas actuales o futuras en los servicios que ofrece el Hospital Infantil de México Federico Gómez.

Preguntas: Usted puede ponerse en contacto con el Dr. José Antonio Orozco Morales al teléfono 5228-9917 extensión 2076, de lunes a viernes de 9:00 a 14:00 si tiene alguna pregunta relacionada con la participación en esta investigación. También puede ponerse en contacto con el Comité de Investigación y Ética del Hospital que aprobó este proyecto de investigación si tuviera alguna pregunta sobre los derechos de su hijo(a) como participante de esta investigación. Hospital Infantil de México Federico Gómez, Dr. Márquez No. 62. Col. Doctores. Delegación Cuauhtémoc. CP 06720. Ciudad de México.

Teléfono: (55) 52 28 99 17 ext. 9113. Correo electrónico: www.himfg.edu.mx

Después de haber leído esta carta y habiéndome explicado el Dr.(a) y/o los colaboradores todas mis dudas acerca de este estudio:

_____ ACEPTO la participación de mi hijo este estudio

_____ NO ACEPTO la participación de mi hijo este estudio

Nombre del paciente con letra de molde: _____

Nombre del padre o madre: _____

Documento con el que se identifica _____

Firma: _____

Fecha: _____

Madre (Padre)

Testigo no relacionado:

Nombre y firma

Fecha:

Testigo no relacionado:

Nombre y firma

Fecha:

Dr. José Antonio Orozco Morales _____ Fecha: _____

Dra. Laura Karina Santos Kú _____ Fecha: _____

Hospital Infantil de México Federico Gómez
Dr. Márquez # 62. Col. Doctores. Delegación Cuauhtémoc. CP 06720. México DF.
Teléfono: (55) 52 28 99 17 Ext. 2076



Carta de Asentimiento para Participar en un Estudio de Investigación Asentimiento para el grupo de diabetes mellitus tipo 2



Ciudad de México a _____

Asociación de los tamaños y composición de las HDL con esteatosis hepática en adolescentes con diabetes mellitus tipo 2.

NÚMERO DE REGISTRO: HIM-2017-013

En el Hospital Infantil de México Federico Gómez estamos realizando un estudio de investigación en adolescentes con diabetes mellitus tipo 2. El realizar estudios de investigación es una forma de aprender más sobre las enfermedades como la diabetes. Te estamos invitando a participar en este estudio, en el cual evaluaremos si existe relación entre la esteatosis hepática (grasa en el hígado) con los tamaños y composición de las HDL, que es considerado como el colesterol bueno. Además estudiaremos las características, composición y función de las partículas de HDL (lipoproteínas de alta densidad).

Procedimientos del estudio:

Si decides participar en el estudio, deberás asistir a la consulta externa de Endocrinología para que se te tome una muestra de sangre de 30ml (6 cucharadas) en ayuno en la primera cita. Una muestra de sangre será utilizada para medir las grasas en la sangre (colesterol, triglicéridos, colesterol de lipoproteínas de alta densidad y colesterol de lipoproteínas de baja densidad). Posteriormente durante un período de 45 minutos serás revisado por un médico, para que contestes algunas preguntas acerca de tus antecedentes familiares de importancia, alimentación y actividades relacionadas con el ejercicio; uno de los investigadores te realizará un examen físico y medirá tu peso, estatura, presión arterial y cintura. Posteriormente se te realizará un estudio de resonancia magnética, el cual consiste en acostarte sobre una mesa, que se mueve hasta que tu abdomen quede dentro del equipo, esto no es doloroso y estarás en compañía de tu padre (o madre); se requiere que no tengas objetos metálicos en el cuerpo. Con este estudio lograremos identificar si tienes o no tiene grasa en el hígado.

Los riesgos de este estudio están dados porque se necesita tomar muestras de sangre mediante la realización de una punción en la vena del antebrazo, lo cual puede ser doloroso o causarte moretones. La resonancia magnética es un estudio cuya principal molestia es estar acostado sin moverse por ese periodo de tiempo, y el sonido que genera el equipo. Se requiere que se te coloquen taponetes en los oídos porque genera ruido intermitente, que puede ser molesto. A algunos pacientes el estar acostado en un espacio pequeño les puede generar mucha ansiedad, si esto sucediera, se suspenderá el estudio.

Los beneficios de realizar este estudio es que si identificamos alguna alteración en las grasas en tu sangre o grasa a nivel de tu hígado servirá para que recibas un manejo adecuado y valorar el inicio de tratamiento para controlar y evitar que sigan evolucionando esas alteraciones.

Cuando hayamos terminado el estudio escribiremos un reporte sobre los resultados y lo que hemos aprendido. En este reporte no aparecerá tu nombre y nadie sabrá que participaste en el estudio. Puedes preguntar todas las dudas que tengas en cualquier momento y eres libre de participar o no según sea tu deseo. Nosotros seguiremos dándote la atención con mucho gusto.

Después de haber leído esta carta y habiéndoseme explicado el Dr.(a) y/o los colaboradores todas mis dudas acerca de este estudio:

_____ **ACEPTO la participación en este estudio**

_____ **NO ACEPTO la participación en este estudio**

Si decides participar en el estudio escribe tu nombre y firma

Nombre con letra de molde: _____

Firma: _____ Fecha: _____

(Opcional)

Testigo 1

Nombre con letra de molde: _____

Documento con el que se identifica _____

Firma: _____ Fecha: _____

Testigo 2

Nombre con letra de molde: _____

Nombre con letra de molde: _____

Documento con el que se identifica _____

Firma: _____ Fecha: _____

Dr. José Antonio Orozco Morales _____ **Fecha:** _____

Dra. Laura Karina Santos Kú _____ **Fecha:** _____

Hospital Infantil de México Federico Gómez

Dr. Márquez # 62. Col. Doctores. Delegación Cuauhtémoc. CP 06720. México DF.

Teléfono: (55) 52 28 99 17 Ext. 2076



Carta de Asentimiento para Participar en un Estudio de Investigación Asentimiento para el grupo de referencia



Ciudad de México a _____

Asociación de los tamaños y composición de las HDL con esteatosis hepática en adolescentes con diabetes mellitus tipo 2.

NÚMERO DE REGISTRO: HIM-2017-013

En el Hospital Infantil de México Federico Gómez estamos realizando un estudio de investigación en adolescentes. El realizar estudios de investigación es una forma de aprender más sobre la salud y la enfermedad en los adolescentes. Te estamos invitando a participar en este estudio, en el cual evaluaremos si existe relación entre la esteatosis hepática (grasa en el hígado) con los tamaños y composición de las HDL, que es considerado como el colesterol bueno. Además estudiaremos las características, composición y función de las partículas de HDL (lipoproteínas de alta densidad).

Procedimientos del estudio:

Si decides participar en el estudio, deberás asistir a la consulta externa de Endocrinología para que se te tome una muestra de sangre de 30ml (6 cucharadas) en ayuno en la primera cita. Una muestra de sangre será utilizada para medir las grasas en la sangre (colesterol, triglicéridos, colesterol de lipoproteínas de alta densidad y colesterol de lipoproteínas de baja densidad). Posteriormente durante un período de 45 minutos serás revisado por un médico, para que contestes algunas preguntas acerca de tus antecedentes familiares de importancia, alimentación y actividades relacionadas con el ejercicio; uno de los investigadores te realizará un examen físico y medirá tu peso, estatura, presión arterial y cintura. Posteriormente se te realizará un estudio de resonancia magnética, el cual consiste en acostarte sobre una mesa, que se mueve hasta que tu abdomen quede dentro del equipo, esto no es doloroso y estarás en compañía de tu padre (o madre); se requiere que no tengas objetos metálicos en el cuerpo. Con este estudio lograremos identificar si tienes o no tiene grasa en el hígado.

Los riesgos de este estudio están dados porque se necesita tomar muestras de sangre mediante la realización de una punción en la vena del antebrazo, lo cual puede ser doloroso o causarte moretones. La resonancia magnética es un estudio cuya principal molestia es estar acostado sin moverse por ese periodo de tiempo, y el sonido que genera el equipo. Se requiere que se te coloquen tapones en los oídos porque genera ruido intermitente, que puede ser molesto. A algunos pacientes el estar acostado en un espacio pequeño les puede generar mucha ansiedad, si esto sucediera, se suspenderá el estudio.

Los beneficios de realizar este estudio es que si identificamos alguna alteración en las grasas en tu sangre o grasa a nivel de tu hígado servirá para que recibas un manejo adecuado y valorar el inicio de tratamiento para controlar y evitar que sigan evolucionando esas alteraciones.

Cuando hayamos terminado el estudio escribiremos un reporte sobre los resultados y lo que hemos aprendido. En este reporte no aparecerá tu nombre y nadie sabrá que participaste en el estudio. Puedes preguntar todas las dudas que tengas en cualquier momento y eres libre de participar o no según sea tu deseo. Nosotros seguiremos dándote la atención con mucho gusto.

Después de haber leído esta carta y habiéndoseme explicado el Dr.(a) y/o los colaboradores todas mis dudas acerca de este estudio:

_____ **ACEPTO la participación en este estudio**

_____ **NO ACEPTO la participación en este estudio**

Si decides participar en el estudio escribe tu nombre y firma

Nombre con letra de molde: _____

Firma: _____ Fecha: _____

(Opcional)

Testigo 1

Nombre con letra de molde: _____

Documento con el que se identifica _____

Firma: _____ Fecha: _____

Testigo 2

Nombre con letra de molde: _____

Nombre con letra de molde: _____

Documento con el que se identifica _____

Firma: _____ Fecha: _____

Dr. José Antonio Orozco Morales _____ **Fecha:** _____

Dra. Laura Karina Santos Kú _____ **Fecha:** _____

Hospital Infantil de México Federico Gómez

Dr. Márquez # 62. Col. Doctores. Delegación Cuauhtémoc. CP 06720. México DF.

Teléfono: (55) 52 28 99 17 Ext. 2076