



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

Factores asociados a la conservación de la función de la célula β , en pacientes pediátricos con diagnóstico de diabetes mellitus tipo 2, con dos años o más de evolución.

PARA OBTENER EL TÍTULO DE
ESPECIALISTA EN :

ENDOCRINOLOGÍA PEDIÁTRICA

P R E S E N T A:

Dra. Sofía Pasquel Sentia

TUTOR:

Dr. Mario Molina Díaz



CIUDAD DE MÉXICO

FEBRERO 2020



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.

Dr. Sarbelio Moreno Espinosa
Director de Enseñanza y Desarrollo Académico
Hospital Infantil de México Federico Gómez



Tutor de tesis
Dr. Darío Jorge Mario Molina Díaz
Hospital Infantil de México Federico Gómez

ÍNDICE

RESUMEN.....	4
ANTECEDENTES.....	5
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	18
PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN.....	18
JUSTIFICACIÓN.....	19
OBJETIVOS.....	20
HIPÓTESIS.....	20
MATERIAL Y MÉTODOS.....	21
RESULTADOS.....	25
DISCUSIÓN.....	27
CONCLUSIONES.....	31
ANEXOS.....	32
BIBLIOGRAFÍA.....	33

RESUMEN

La diabetes mellitus tipo 2 (DM) es una enfermedad caracterizada por un estado de hiperglucemia crónica el cual se debe a una resistencia a la acción de la insulina y a un defecto progresivo de la función de la célula beta.

La diabetes mellitus tipo 2 es una enfermedad multifactorial que hace algunos años se consideraba exclusiva de los adultos, sin embargo, con la creciente tasa de obesidad, sedentarismo y malos hábitos alimenticios, la diabetes mellitus tipo 2 ya es una enfermedad que se presenta con mayor frecuencia en la población pediátrica y adolescente. México es considerado uno de los países con mayor obesidad infantil.

El propósito de este estudio es evaluar los factores asociados a la preservación de la función de la célula β ; a través de evaluar el grado de control glucémico, el tratamiento empleado; así mismo se evaluará cual es la condición física de cada paciente, evaluar la el apego a la dieta y los cambios del estilo de vida.

Lo observado en este estudio es que los pacientes que presentan un adecuado control glucémico, interpretado como hemoglobina glucosilada igual o menor a 7%, son los pacientes que tienen mejor correlación con una mayor preservación de la función y masa de la célula β pancreática. Por lo que el tratamiento inicial de el paciente con diabetes mellitus tipo 2 debe ir encaminado a lograr el control glucémico.

ANTECEDENTES:

La diabetes mellitus tipo 2 (DM2) es una enfermedad caracterizada por un estado de hiperglucemia crónica el cual se debe a una resistencia a la acción de la insulina y a un defecto progresivo de la función de la célula β . (1)

Etiología:

El aumento en la incidencia de DM2 en la infancia se debe a dos factores principalmente, los heredofamiliares, así como los higiénico-dietéticos. El factor etiológico de mayor peso es la obesidad, sin embargo, existen otros factores como el ambiente in-útero, peso al nacer, introducción de azúcares y exceso de proteínas en el primer año de vida, pubertad, sexo, raza, así como factores genéticos como antecedentes familiares de DM2 que tienen un papel fundamental en el desarrollo de obesidad, resistencia a la insulina y predisposición a DM2 en la infancia o adolescencia. (2)

Los pacientes que son pequeños para la edad gestacional, así como macrosomía se encuentran en un mayor riesgo para el desarrollo de obesidad, síndrome metabólico y DM2 en la infancia. La incidencia de DM2 en pacientes jóvenes, se debe principalmente al incremento exponencial de obesidad en los primeros años de la vida. (3)(4)

Así mismo, se ha encontrado una asociación de bajo peso al nacer, el crecimiento de recuperación rápido, con el desarrollo de resistencia a la insulina más adelante, así como intolerancia a carbohidratos y DM2. Lo que sugiere que la programación fetal limita la capacidad de la célula β pancreática e induce resistencia a la insulina en los tejidos periféricos. En un estudio realizado en Barcelona, se demostró que los niños al cumplir los 6 años de edad, nacidos con peso bajo para la edad gestacional, presentan hasta 50% más grasa abdominal, que aquellos con peso adecuado para edad gestacional (PAEG), con un valor de p. 0.005. (5)(6)(7)

Por otro lado se han reportado algunos factores genéticos que eleven la susceptibilidad para padecer diabetes mellitus tipo 2. En un estudio realizado en Starr County en Texas, en niños mexico-americanos, se describió que la interacción de algunos genes localizados en los cromosomas 2 (NIDDM1) y en el cromosoma 15, aumentan la susceptibilidad para padecer diabetes mellitus tipo 2. (8)

Epidemiología:

En la última década la incidencia y prevalencia de DM2 ha incrementado sustancialmente, principalmente en nuestra población. Para una población con alto riesgo de DM2, como la nuestra, se sugiere realizar prueba de tolerancia oral a glucosa como tamiz en lugar de HbA1C. La Asociación Americana de Diabetes, ADA por sus siglas en inglés, sin embargo, si recomienda el uso de HbA1C para el diagnóstico de DM2 en niños. (1)

Debido a la epidemia de obesidad, distinguir entre diabetes mellitus tipo 1 (DM1) y DM2 clínicamente, puede representar un reto. Ya que cada vez encontramos sobrepeso y obesidad en los pacientes con DM1, así como anticuerpos positivos y cetosis en pacientes pediátricos con DM2. Aproximadamente el 6% de los pacientes con DM2 de 10 a 19 años, debutan con cetoacidosis diabética. De la misma manera, se ha descrito que la obesidad y los factores genéticos asociados a DM2, puede contribuir al desarrollo de DM1, por lo que representa un reto más para el diagnóstico diferencial. (1)

La complejidad de la DM2 en niños y adolescentes comienza con el diagnóstico y la dificultad de diferenciar la DM1 de la DM2. En el pasado existían claras diferencias que con las que difícilmente se podía confundir una con la otra. Sin embargo, con la epidemia de obesidad y resistencia a la insulina ahora presente en algunos pacientes con DM1, así como la presencia de cetosis en DM2; se debe reconsiderar la aparente clara división entre los dos tipos más comunes de diabetes mellitus. (3)

En México la prevalencia combinada de sobrepeso y obesidad en la población de 5 a 11 años de edad, de acuerdo a la encuesta nacional de salud y nutrición del 2016

disminuyó de 34.4% en 2012 a 33.2% en 2016, sin embargo, esto no representa una diferencia estadísticamente significativa. Las prevalencias de sobrepeso (20.6%) y de obesidad (12.2%) en niñas en 2016 fueron similares a las reportadas en 2012 (sobrepeso 20.2% y obesidad 11.8%). (9)

La diabetes mellitus tipo 2 es una enfermedad multifactorial que hace algunos años se consideraba exclusiva de los adultos, sin embargo, con la creciente tasa de obesidad, sedentarismo y malos hábitos alimenticios, la diabetes mellitus tipo 2 ya es una enfermedad que se presenta con mayor frecuencia en la población pediátrica y adolescente. México es considerado uno de los países con mayor obesidad infantil. (9) Por lo que nos encontramos ante un mayor riesgo de que los pacientes pediátricos presenten diabetes mellitus tipo 2.

Fisiopatología:

La DM2 se caracteriza por la desregulación del metabolismo de carbohidratos, lípidos y proteínas, que resulta en una alteración en la secreción de insulina, resistencia a insulina o una combinación de ambos. Su causa principal es la deficiencia progresiva en la secreción de insulina por la célula β pancreática, usualmente en un paciente que cursa con resistencia a insulina, predominantemente en el músculo esquelético, hígado y tejido adiposo. que involucra factores genéticos y ambientales. (10)

Antes de encontrarnos ante un diagnóstico de DM2, el paciente cursa por un estado de prediabetes; caracterizado por alguna de los siguientes: glucosa alterada en ayuno, intolerancia a carbohidratos o hemoglobina glucosilada entre 5.7 y 6.4%. Cada año se reporta una conversión de prediabetes a diabetes del 3 al 11%. (10)

Con respecto a la hiperglicemia las anormalidades descritas que contribuyen a la alteración de la homeostasis de la glucosa, conocidas como “octeto ominoso”, son: disminución en la secreción de insulina, incremento en la secreción de glucagón, incremento en la producción hepática de glucosa, disminución en el efecto de las incretinas, incremento en la lipólisis, incremento en la reabsorción de glucosa a nivel

renal y resistencia a insulina en el músculo esquelético. A las cuales se pueden añadir incremento resistencia vascular a insulina e inflamación, como promotores de hiperglicemia y resistencia a insulina. (10)

La DM2 es una enfermedad que es hereditable. El riesgo relativo de presentar DM2 en un paciente con un hermano con DM2, es de aproximadamente 2 a 3 veces. Pero este incrementa a 30 veces, cuando 2 hermanos presentan DM2. El riesgo es mayor en los pacientes con madres diabéticas vs padres diabéticos. Y así mismo, se incrementa exponencialmente en los pacientes con IMC ≥ 30 y alteración de glucosa en ayuno. (10)

La evidencia sugiere que la DM2 en los niños y adolescentes es diferente de la DM2 del adulto, presentando ciertas peculiaridades como una rápida pérdida de la función de la célula β pancreática, así como la rápida aparición de complicaciones secundarias a la enfermedad. (1)

Los cambios fisiopatológicos se caracterizan por una falla en la función de la célula β pancreática, resistencia a la insulina e inflamación crónica, que resulta en un descontrol glucémico y consecuentemente provoca las complicaciones tanto micro, como macrovasculares (10) En el desarrollo de DM2 encontramos que hay citocinas inflamatorias y hormonas secretadas por el exceso de tejido adiposo, esto se asocia con la disminución de la habilidad de los tejidos para responder a insulina a nivel celular. Esta resistencia a insulina, secundaria al exceso de tejido adiposo, es el primer paso para que se desarrolle la DM2. (11)

Por otro lado debemos recordar, que durante la pubertad existe un incremento en la resistencia a la insulina, lo que se refleja con un incremento de 2 a 3 veces en la secreción de insulina en respuesta a la administración de glucosa oral o intravenosa, así como una disminución del 30% aproximadamente del metabolismo de glucosa mediado por insulina. Ante un paciente con resistencia a la insulina previo a la pubertad, esta puede precipitar la falla de la célula β pancreática. (12)

Debido a que la grasa visceral es más metabólicamente activa, que la subcutánea; esta produce una mayor cantidad de adipocinas que causan resistencia a la insulina. La

cantidad de grasa visceral en adolescentes se relaciona directamente con los niveles basales y estimulados por glucosa, de insulina y es inversamente proporcional a la sensibilidad de insulina. (13)

La disfunción endotelial es el problema inicial en el proceso aterogénico. Los factores de riesgo se asocian a la liberación de óxido nítrico (NO), aumento en el estrés oxidativo y pérdida de la protección contra el proceso aterogénico. La evidencia muestra que la resistencia a la insulina, por sí sola, es decir en ausencia de DM2 o síndrome metabólico, puede resultar en disfunción endotelial en los vasos periféricos y coronarios. De la misma manera, se ha demostrado que la disfunción endotelial por sí misma, pudiera contribuir a la resistencia a la insulina. Por lo que el tratamiento debe ir dirigido para mejorar la función endotelial, así como disminuir la progresión de la resistencia a la insulina. (14)

Diagnóstico:

El diagnóstico se realiza con una glicemia en ayuno de 7 mmol/L mayor (126 mg/d) en dos muestras tomadas en dos ocasiones distintas. Otro criterio diagnóstico, es la presencia de glicemia de 11.1 mmol/L (200 mg/dL) o más al azar, asociado a síntomas como polidipsia y poliuria. Otro criterio diagnóstico es glicemia de 11.1 mmol/L (200 mg/dL) o más, 120 minutos después de la ingesta de 75mg de glucosa, durante una prueba de tolerancia oral a glucosa. Una hemoglobina A1c de 48 mmol/L (6.5% o más) también es considerado criterio diagnóstico. En los niños se considera que la obesidad, lo que predispone a resistencia a la insulina, es la primera causa de diabetes mellitus en este grupo. (1)

Al momento del diagnóstico, la presentación clínica, la fisiopatología y la progresión de la enfermedad pueden variar considerablemente entre pacientes, por lo que los pacientes con DM2 pueden presentarse asintomáticos, con hiperglicemia severa o incluso con cetoacidosis diabética. (10)

Medición de la función de la célula β :

Entre los distintos métodos basados en medidas basales figura el Homeostatic Model Assessment (HOMA). El cálculo se establece a partir de la relación entre la glucemia basal y los niveles de insulina, evaluando el balance entre la producción hepática de glucosa y la secreción de insulina. Es el método más usado y publicado. Esta sola razón le confiere un valor añadido, ya que permite la comparación entre los estudios que lo han utilizado. El método HOMA tiene una ventaja adicional, pues permite valorar la funcionalidad de la célula beta (HOMA- β). Este procedimiento presenta buenas correlaciones con el clamp euglucémico y una correlación con clamp hiperglucémico de 0.64-0.69; así como con el test de tolerancia intravenosa a la glucosa. (21)

Los valores del índice HOMA, ya sean derivados de la insulina o péptido C, deben ser estandarizados con los índices locales. Para poder comparar adecuadamente el valor normal o de referencia para la población estudiada, así como el mismo método de medición. El índice HOMA permite realizar comparaciones entre poblaciones distintas, siempre y cuando se hayan usado los mismos métodos de medición. (22) Sin embargo, en nuestra población aún existen diferencias entre los métodos de medición.

El estudio RISE (Restoring Insulin Secretion) fue diseñado para evaluar las intervenciones para disminuir o revertir la progresión en la falla de la célula beta pancreática en los pacientes con DM2. Para lo que se evaluaron los diferentes métodos para medir la función de la célula beta pancreática. En los que se encontró que el clamp hiperglucémico con arginina en combinación con una CTOG presenta la mayor información sobre la primera y segunda fase de secreción de insulina/péptido C, sensibilidad a insulina, máxima capacidad de secreción de la célula beta y respuesta de insulina ante un estímulo enteral de glucosa. Se concluyó que estos estudios son de alta utilidad pero así mismo complejidad para realizarlos. Ya que se requieren más recursos materiales y humanos para su realización. Por lo que recomiendan las mediciones en ayuno para los estudios de menor complejidad. (23)

Actualmente los valores en ayuno de glucosa, así como las pruebas de tolerancia oral a glucosa (CTOG) se han utilizado para estimar la secreción de insulina. En un estudio realizado en Alemania se intentó analizar la utilidad de los índices y pruebas utilizados para estimar la función de la célula beta pancreática, para detectar aquellos pacientes con disfunción de célula beta pancreática de origen genético. Se estudiaron 1364 pacientes blancos con riesgo de DM2; establecido por CTOG, insulina y mediciones de péptido C, así como polimorfismos de nucleótidos conocidos por afectar la secreción de insulina estimulada por glucosa e incretinas. Este estudio no tuvo como objetivo estudiar los diferentes métodos para estimar la función de la célula beta pancreática, sin embargo, reportaron que el índice HOMA- β no mostró una utilidad importante para la detección de la disfunción de la célula beta pancreática en correlación con el estándar de oro. (24)

Debido a que la DM2 en los niños se caracteriza por un deterioro progresivo de la célula β pancreática, recientemente se ha propuesto que el radio péptido C/glucosa posterior a una carga oral de glucosa, es de mayor utilidad que el péptido C en ayuno para predecir la masa de células beta pancreáticas. Se realizó un estudio para establecer su aplicación clínica en los pacientes con diagnóstico de DM2. (25)

Este estudio realizado en Corea por Ahn CW y colaboradores, se incluyeron 919 pacientes. Se realizaron dos fases. En la primera se les evaluó el radio péptido C/glucosa con otros marcadores de función de célula beta como HOMA- β y otros índices de control glucémico, en pacientes de diagnóstico reciente y que no han recibido tratamiento farmacológico. En la segunda fase se incluyeron solo pacientes con buen control glucémico, definido como HbA1c <7% y fueron divididos en 4 grupos. El primer grupo recibía tratamiento con insulina, el segundo con sulfonilureas o inhibidores de DPPIV, el tercero en tratamiento con metformina y/o tiazolidinedionas y el cuarto grupo exclusivamente dieta y actividad física. (25)

Durante la primera fase el radio péptido C/glucosa, mostró una correlación significativa con varios índices de secreción de insulina. Además mostró una mejor correlación con índices glicémicos que el índice HOMA- β . En la segunda fase, el valor del radio péptido

C/glucosa mostró un valor significativamente incrementado de acuerdo al grupo al que pertenecían y posteriormente a un ajuste por edad, sexo, IMC y duración de la enfermedad. Este estudio concluye que el ratio péptido C/glucosa podría funcionar como un marcador útil para la función de la célula beta pancreática. (25)

Célula β y factores que intervienen en la función:

Las células β del páncreas al inicio de la enfermedad tienen la capacidad de aumentar la secreción de insulina para compensar la resistencia de los tejidos periféricos a insulina. Sin embargo, eventualmente esta respuesta de la célula β pancreática falla y se presenta una intolerancia a carbohidratos. Esta falla de la célula beta para producir insulina suficiente para la utilización de glucosa a nivel periférico es la transición de resistencia a la insulina a diabetes mellitus tipo 2. (15)

Los pacientes con diagnóstico de DM2 autoinmune representan del 15 al 30% de los pacientes con DM2 en la infancia. Los pacientes con anticuerpos positivos (diabetes-specific antibody-positive) suelen presentarse con menor sobrepeso, jóvenes y suelen requerir insulina en una mayor proporción, que aquellos con anticuerpos negativos. (15)

En los islotes pancreáticos, las células β constituyen alrededor del 60% de las células, se encuentran intercaladas con las células α , productoras de glucagón y que representan el 30%, así como con las células δ productoras de somatostatina y que representan el 10% y las células productoras de polipéptido pancreático que representan sólo el 1%. Cada islote contiene de 100 a 500 μ U de insulina. Si sumáramos todo el contenido del páncreas, representa la cantidad necesaria de insulina para 10 días en un adulto sano. (10)

La masa de células β en los pacientes con DM2, se ve reducida hasta en un 30 a 40%. La resistencia a la insulina tiene un mecanismo de retroalimentación en el que eleva el umbral de glucosa de la célula β , es decir se secreta mayor insulina con cualquier nivel sérico de glucosa. Esta adaptación es crónica y se debe al incremento

progresivo de los niveles séricos de glucosa, así como ácidos grasos libres. Además la resistencia a la insulina promueve una preponderancia relativa de las células α sobre las β , probablemente por pérdida de la diferenciación, lo que culmina en una pérdida progresiva de la masa de células β pancreáticas.

La falla de la célula β pancreática es un evento temprano en el desarrollo del estado hiperglucémico y diabetes. Las intervenciones para disminuir la destrucción de la célula β pancreática en DM2, incluyen modificaciones a la dieta, ejercicio y el uso de fármacos. Así mismo existe evidencia de que la obesidad abdominal contribuye al desarrollo de diabetes mediante resistencia a la insulina y falla de la célula β . (16)

La resistencia a insulina es la anomalía detectada más tempranamente en los pacientes que desarrollarán DM2. Sin embargo, a pesar de la resistencia a insulina, la DM2 no se presenta, a menos que la célula β falle, es decir, que esta pierda su capacidad de secretar la cantidad de insulina suficiente para vencer la resistencia a insulina. Múltiples factores contribuyen a la falla de célula β , anomalías genéticas, resistencia y/o deficiencia de incretinas (GLP1 y péptido inhibidor gástrico), lipotoxicidad, glucotoxicidad, hipersecreción de polipéptido amiloide, activación de vías de inflamación y resistencia a insulina que culmina en estrés de la célula β . (10)

Debido a que la DM2 está relacionada a la obesidad, que es el resultado de estilo de vida, factores ambientales, genética y sedentarismo. La evidencia mundial, muestra que esta puede ser prevenible al conseguir una pérdida ponderal del 7 al 10% del peso corporal e incrementando la actividad física de manera moderada (3). Sin embargo, para que realmente tenga un impacto en nuestra población, debemos realizar cambios para facilitar que los niños y adolescentes hagan elecciones saludables.

La pérdida de peso causa un incremento en la hormona adiponectina, así como una disminución en el tejido adiposo disminuye la inflamación. Además, se asocia con reducción de la resistencia a insulina y glucolipotoxicidad, lo que mejoraría la función de la célula beta. Motivo por el que los cambios al estilo de vida son piedra angular del

tratamiento, para favorecer así la pérdida ponderal, así como reducción de la grasa visceral. (16)

Estudios recientes han demostrado que la pérdida de peso permite la restauración de la primera fase de secreción de insulina, esto asociado a la disminución del contenido intrapancreático de triglicéridos. Sin embargo, existe un punto de no regreso, en el que la célula pancreática pierde su capacidad como célula diferenciada, por lo que aunque haya disminución de la grasa intrapancreática, no se consigue la recuperación de la célula beta pancreática. En adultos se estima que este tiempo es aproximadamente de 10 años. (17)

La reducción en la célula beta se atribuye a la apoptosis acelerada. Los factores asociados a la pérdida progresiva de la función y masa de la célula beta; son glucotoxicidad, lipotoxicidad, citosinas inflamatorias, leptinas y amiloide de las células pancreáticas. Esta disfunción y posiblemente la disminución en la masa de la célula beta podrían ser reversibles en etapas iniciales de la enfermedad. (18)

Dentro de las intervenciones para preservar la célula beta se encuentran: al diagnóstico de la enfermedad, terapia con insulina intensiva por un corto tiempo. Otra de las intervenciones es inducir un estado de reposo de la célula beta por activación selectiva de los canales de ATP sensibles a potasio, utilizando fármacos como diazóxido. (18) Sin embargo, esta no es una práctica habitual en el paciente con diagnóstico de DM2.

Otro tipo de intervención es el uso de fármacos antiapoptóticos, como las tiazolidinedionas y análogos de incretinas, han demostrado evidencia de mejoría sobre la función de la célula beta pancreática. (18)

En una revisión sistemática, realizada por Mudaliar y colaboradores; sobre estudios realizados entre 2000 y 2012 en Estados Unidos, sobre el tratamiento de elección al diagnóstico de DM2 y su impacto en la preservación de la función de la célula β pancreática, se reportó que el deterioro de la célula β se presenta previa al diagnóstico

de DM2 y es progresiva. Por lo que el objetivo de la revisión fue discutir la evidencia encontrada sobre el tratamiento temprano con hipoglucemiantes, en adultos con diagnóstico reciente de DM2.

En el Insulin Resistance Atherosclerosis Study, se reportó que la función de la célula β se ve comprometida hasta en el 40% de los pacientes con intolerancia a carbohidratos y hasta en un 80% en los pacientes con diagnóstico reciente de DM2. Otros estudios reportan de 80 a 85%, por lo que estos hallazgos han detonado la búsqueda de estrategias para conservar o mejorar la función de la célula β . (19)

Metformina durante los primeros 6 meses mostró una mejoría en la función de la célula β , sin embargo, cuando se siguieron los pacientes de los 6 meses a 4 años de tratamiento, se asoció con una pérdida de 3.1% anual. Las tiazolidinedionas mostraron claros beneficios para la célula β . Rosiglitazona demostró mejoría significativa vs placebo (25.59 vs. 1.94 $p < 0.0001$). Pioglitazona mostró una disminución en la incidencia de diabetes, en un estudio donde se incluyeron pacientes con intolerancia a carbohidratos. El resultado mostró que sólo 5% de los pacientes con del grupo que recibieron pioglitazona evolucionaron a DM2, mientras que al 16.7% del grupo placebo se les diagnosticó DM2. Disminuyendo así la incidencia de DM2 en 72% ($p < 0.001$). (19)

Estudios clínicos han mostrado que las incretinas tienen un efecto positivo en la función de la célula β , en la fase preclínica la evidencia muestra que pudieran tener la capacidad de inhibir la apoptosis y necrosis de la célula β , estimular la proliferación de la misma y así incrementar su masa. Sin embargo, se requiere mayor información. (19)

En cuanto a los agonistas de GLP-1, el estudio LEAD (Liraglutide Effect and Action in Diabetes) que hasta ahora ha incluido 4400 pacientes, ha reportado un beneficio para la función de la célula β . Se reportó una disminución del índice HOMA-IR en 1.1% con 1.2mg liraglutide , y 0.8% con 1.8mg de liraglutide. Pero se reportó un incremento del 0.8% con glimepiride ($p = 0.0351$). El índice HOMA- β se incrementó con ambos tratamientos, sin embargo, no mostró un resultado significativo. Exenatide también mostró resultados positivos mientras se recibe el tratamiento, sin embargo, al

suspenderlo se pierde el efecto en la mejoría de la función de la célula β . En un estudio en el que se comparó exenatide + pioglitazona + metformina vs. pioglitazona + metformina, se demostró una mejoría del 109% en la función en el primer grupo contra 50% del segundo ($p < 0.0001$). (19)

Los inhibidores de DPP-4 también han mostrado mejoría en la función de la célula β . Se realizó un estudio en el que se incluyeron pacientes en tratamiento con sitagliptina + metformina, demostrando una mejoría en 24 semanas comparada con la monoterapia con metformina. ($p < 0.05$). En un estudio de 16 semanas vidagliptina mostró mejoría del índice HOMA- β del 22.54% contra - 4.3% de placebo ($p = 0.0007$). (19)

En cuanto al tratamiento con insulina se realizó la hipótesis que al administrar la insulina necesaria, esto disminuiría la demanda a la célula β , lo que permitiría la recuperación de la célula β y posiblemente prevenir la progresión. Por lo que se realizó un estudio a pacientes recién diagnosticados con DM2, a los que se les administró una terapia intensiva con insulina por 2 años. Se encontró que aquellos que mantenían niveles óptimos de glucosa, mantuvieron los resultados. Sin embargo, esto sólo se encontró en aquellos que lograron un adecuado control glucémico disminuyendo los niveles de HbA1c ($10.7\% \pm 1.8\%$ a $6.2\% \pm 1.1\%$) a los 3 meses del tratamiento ($p < 0.001$) Presentaron una mejoría del índice HOMA del 15.3% al 47.2% a los 4 años de seguimiento ($p < 0.001$). (19)

En un estudio realizado en Canadá, por Wicklow y colaboradores; en el que se incluyeron 20 pacientes con diagnóstico de DM2 y 34 pacientes con sobrepeso u obesidad, sin diagnóstico de DM2. Se incluyeron a pacientes indígenas y caucásicos, entre 13 y 18 años de edad, para determinar si el contenido de lípidos en el páncreas se asocia a DM2 y la función de la célula β . Fue un estudio transversal comparativo en el que mediante espectroscopía de resonancia magnética se estimó el contenido de triglicéridos en el páncreas. La función de la célula β pancreática fue calculada mediante la respuesta de secreción de insulina a la administración de glucosa intravenosa. Los resultados fueron que el contenido pancreático de lípidos no fue significativo entre los paciente con DM2 vs pacientes con el mismo IMC, sin diagnóstico

de DM2 (2.41 [95% CI: 0.63, 5.60] vs. 1.22 [0.08, 5.93]. El estudio concluyó que en el análisis bivariado, el contenido de triglicéridos en el páncreas no se asoció con la función de la célula β . ($r = -0.08$; $p=0.55$). (20)

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA:

Cuando nos encontramos ante un paciente adolescente con diagnóstico de diabetes tipo 2, existe una gran probabilidad que este requiera insulina en algún momento del tratamiento debido al mal control de la enfermedad, asociado a una disminución en la función y masa de la célula beta pancreática.

Por lo que este estudio pretende encontrar cuales son los factores asociados a mejorar o incluso revertir la pérdida de la función de la célula beta pancreática.

PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN:

¿Cuáles son los factores asociados a la preservación de la función de la célula β en adolescentes con diabetes mellitus tipo 2?

JUSTIFICACIÓN:

Con la creciente epidemia de obesidad en nuestro país, la acompaña una mayor incidencia de DM2. Debido a que el tratamiento fundamentalmente requiere de cambios al estilo de vida, en la práctica clínica son pocos los pacientes que tienen apego a este. Ya que hábitos y estilo de vida, son el origen principal de su padecimiento. Por lo que el tratamiento del paciente adolescente con DM2 representa un reto para el endocrinólogo pediatra.

Debido a lo anterior, es que debemos encontrar los factores que favorecen la preservación de la función de la célula β pancreática, para mejorar así el control glucémico de los pacientes con DM2 y por lo tanto pronóstico, reduciendo la aparición de complicaciones secundarias a la enfermedad. Mismas que incapacitan al paciente a la larga, en la etapa más productiva de sus vidas, ya que la DM2 en adolescentes, se asocia a una aparición temprana y agresiva de las mismas.

OBJETIVOS:

Objetivo primario:

- Evaluar si la cetoacidosis diabética al diagnóstico se asocia a la falla de la función de la célula β .

Objetivos secundarios

- Evaluar el grado de control glucémico
- Evaluar el perfil de lípidos
- Evaluar cual es la condición física de cada paciente
- Evaluar la el apego a la dieta

HIPÓTESIS:

Los pacientes que cursan con cetoacidosis al diagnóstico, así como eventos subsecuentes de cetoacidosis, presentarán una falla en el funcionamiento de la célula β pancreática.

MATERIAL Y MÉTODOS.

Tipo de estudio

Transversal, comparativo.

Población.

Niños y Adolescentes con Diabetes Mellitus tipo 2 que asisten a la Clínica de Diabetes del Hospital Infantil de México Federico Gómez.

Criterios de inclusión

- Ambos sexos
- Diagnóstico de DM2 de acuerdo con los criterios de la ADA¹, (fenotipo clínico y bioquímico, con péptido C al diagnóstico $\geq 0.45\text{ng/dl}$), con edad de 8 a 17 años. Anticuerpos (negativos).

Criterios de no inclusión

- Mujeres embarazadas.
- Presencia de enfermedades crónicas que puedan modificar las variables de estudio (enfermedades autoinmunes, oncológicas, etc.).
- Sujetos que no acepten participar en el estudio.
- Pacientes en los que no se obtenga la cantidad adecuada de sangre para realizar los estudios y no sea posible tomar una nueva muestra.

Variables de estudio

Variable dependiente:

- Función de la célula β a través de la medición del HOMA- β como estándar imperfecto; correlación con clamp hiperglucémico de 0.64-0.69.

Variables independientes:

- Tratamiento
- Condición física
- Apego a recomendaciones dietéticas
- Control glucémico
- Péptido C

Definición de las variables.

Diabetes Mellitus tipo 2

Definición operacional: Presencia de DM2 de acuerdo a los criterios de ADA, con fenotipo clínico (sobrepeso u obesidad, acantosis nigricans) fenotipo bioquímico (péptido C \geq 0.45ng/dl) Anticuerpos anti GAD65, anticuerpos anti islote negativos¹.

Tipo de variable: nominal, dicotómica.

Edad

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

Escala de Medición: Cuantitativa continua.

Sexo

Definición operacional: características fenotípicas que clasifican a las personas en hombres y mujeres.

Tipo de variables: nominal, dicotómica.

Peso

Definición operacional: parámetro antropométrico que valora el estado nutricional del organismo, determinado mediante báscula de pie y aproximado a la décima de kilogramo más próxima.

Escala de medición: cuantitativa, continua.

Talla

Definición operacional: parámetro antropométrico que valora el crecimiento del organismo y es la distancia entre el vértice y el plano de sustentación, obtenido mediante un estadiómetro y ajustado al centímetro más próximo.

Escala de medición: cuantitativa, continua.

Índice de masa corporal (IMC)

Definición operacional: Índice que representa la proporción de grasa corporal, se expresa como el peso en kilogramos dividido entre la talla al cuadrado, expresada en metros.

Tipo de variable: cuantitativa, continua.

Tratamiento

Definición operacional: Meses que el paciente ha recibido tratamiento con insulina.

Escala de medición: cuantitativa, discreta.

Condición física:

Definición operacional: Capacidad cardiovascular del paciente para realizar actividad física. Se mide a través de la prueba de Harvard, se expresa con un índice calculado de acuerdo a la frecuencia cardíaca que se obtiene posterior a 300 segundos de actividad.

Escala de medición: cuantitativa, continua.

Apego a recomendaciones dietéticas

Definición operacional: Medido a través de un cuestionario de alimentación validado. Se expresa en porcentaje.

Escala de medición: cuantitativa, discreta.

Control glucémico

Definición operacional: Medido a través de el porcentaje de hemoglobina glucosilada.

Escala de medición: cuantitativa, continua.

Insulina sérica

Definición operacional: valor circulante de insulina en suero. Medido mediante la toma de muestra sanguínea, a través de inmunoquimioluminiscencia.

Escala de medición: cuantitativa, continua.

Glucosa sérica

Definición operacional: valor circulante de insulina en suero. Medido mediante la toma de muestra sanguínea.

Escala de medición: cuantitativa, discreta.

Péptido C

Definición operacional: es una cadena de aminoácidos que inicialmente forma parte de la proinsulina. Al paso a insulina, este péptido fue medido en sangre para cuantificar de manera indirecta la secreción de insulina. Medido mediante la toma de muestra sanguínea, a través de inmunoquimioluminiscencia.

Escala de medición: cuantitativa, continua.

HOMA-β

Definición operacional: índice utilizado para estimar la función y masa de las células beta pancreáticas. Se calcula a partir de la medición de glucosa sérica en ayuno e insulina sérica en ayuno al mismo tiempo y se aplica la siguiente fórmula para obtener el índice: $20 \times \text{insulina en ayunas } (\mu\text{UI/mL}) / (\text{glucosa en ayunas [mmol/L]} - 3,5)$. Un valor por arriba de 75, se considera como función conservada.

Tipo de variable: nominal, dicotómica.

Cetoacidosis diabética

Definición operacional: complicación metabólica aguda de la diabetes mellitus que se caracteriza por hiperglucemia, hipercetonemia y acidosis metabólica.

Tipo de variable: nominal.

RESULTADOS:

Se incluyó un total de 56 pacientes, de los cuales 67.9% fueron hombres, con una media de edad de 14.73 ± 2.07 años. Mediana de diagnóstico 80 meses (47-104 meses). La HbA1c al diagnóstico, con mediana de 8.6% (4.6-17.3%).

De los 56 pacientes 10 presentaron adecuada función de célula β , mientras que 46 pacientes se reportaron sin función. De manera porcentual 17.8% y 82.14% respectivamente. En el análisis bivariado se analizaron 2 grupos, aquellos con adecuada función de célula β y pacientes sin función de célula β calculada mediante el índice HOMA- β .

En la relación de pacientes que presentaron cetoacidosis diabética (CAD) al momento del diagnóstico, 36 pacientes no la presentó y aún así 53.5% presentan falla de célula β . 20 pacientes presentó CAD leve, de los cuales 15 pacientes (75%) presentan falla de célula β . 2 pacientes cursaron con CAD moderada, de los cuales 1 (50%) muestra falla función de célula β . Ninguno de los sujetos del estudio presentó cetoacidosis grave al momento del diagnóstico. En el análisis bivariado se encontró que los pacientes que presentan CAD al diagnóstico de diabetes mellitus tipo 2, no tienen una asociación estadísticamente significativo ($p= 0.139$). (Gráfica 1)

De la muestra, 18 pacientes presentaron un evento subsecuente de CAD, de los cuales 16 pacientes (88.8%) presentan falla de célula β .

Así mismo, 35 pacientes (62.5%) no presenta un buen control glicémico, de los que 30 pacientes (53.5%) presentan falla de célula β . Con un resultado estadísticamente significativo ($p= 0.004$). Se encontró hipertrigliceridemia 40 pacientes (71.4%), de los cuales 35 (62.5%) presentan falla de célula β , sin encontrar un resultado estadísticamente significativo ($p= 0.63$). Se reportó hipoalfalipoproteinemia en 7 pacientes (12.5%); de estos 5 (8.9%) presentan falla de célula β . sin encontrar un resultado estadísticamente significativo ($p= 0.80$). Se encontró colesterol LDL elevado en 16 pacientes (28.6%), en los que 14 (25%) presentan falla de célula β ($p= 0.021$).

De la misma manera el péptido C, mostró una correlación con la preservación de la célula beta pancreática ($p= 0.000$), con un intervalo de confianza de 1.038 a 2.89. Por lo que se pudo comprobar su correlación con la conservación de la función de la célula beta pancreática.

Cuadro 1. Características demográficas, clínicas y bioquímicas.

VARIABLE	PACIENTES CON FUNCIÓN DE CÉLULA BETA N=10	PACIENTES SIN FUNCIÓN DE CÉLULA BETA N=46	P
Edad (años)	14.5 ± 3.2	14.7± 1.7	0.89
Diagnóstico (meses)	80.4±21.45	72.5±25.04	0.65
Colesterol total (mg/dL)	148.9±33.805	179.02±36.93	0.021
C-HDL (mg/dL)	44.9±9.5	45.67±8.53	0.80
C-LDL (mg/dL)	79.3±29.5	98.24±27.04	0.53
Triglicéridos (mg/dL)	111.2±41.59	160.52±79.54	0.63
Glucosa en ayuno (mg/dL)	125.2± 57.0	229.6±103	0.003
HbA1 inicial (%)	7.11±1.9	9.48±3.07	0.024
HbA1 actual (%)	6.64±1.48	9.61±3.05	0.004
Insulina en ayuno (mUI/ml)	27.57±21.45	7.25±5.75	0.000
Péptido-C inicial (ng/dl)	2.33±1.94	1.78±0.27	0.064
Péptido-C actual (ng/dl)	3.06±2.37	1.1±0.91	0.000
HOMA-β	208.64±156.56	24.79±23.69	0.000

DISCUSIÓN:

Este estudio reportó que el control glucémico es uno de los factores principales para preservar una adecuada función de la célula β pancreática. Lo cual es similar a lo reportado por van Raalte y colaboradores, en un metaanálisis en el que demuestran que el control glucémico es determinante para preservar la función de la célula β pancreática. En este metaanálisis se incluyeron estudios clínicos de gran escala, como United Kingdom Prospective Diabetes Program (UKPDS), así como A Diabetes Outcome Progression Trial (ADOPT) y The Belfast Diet Study. (26)

Todos estos estudios demostraron que el deterioro en el control glucémico en el paciente con DM2, se explica por una disminución continua y progresiva de la función de la célula β pancreática. Estos estudios utilizaron tanto el índice HOMA- β , como el índice insulinogénico para medir la función de la célula β pancreática. Los estudios detallan que esta pérdida continua en la función de la célula β pancreática, se puede agravar por la inducción de apoptosis, lo que provoca una disminución en la masa de células en el páncreas del paciente con DM2. (26)

La falla de la célula β pancreática, se asocia a varios insultos sobre la célula, sin embargo, aún no queda claro cual es la vía que se afecta primero. En las células β pancreáticas humanas, los valores elevados de glicemia pueden aumentar la acumulación del péptido amiloide en los islotes, estimulando una respuesta de inflamación, provocando el ingreso de macrófagos. Otro mecanismo sugerido es a través de la inducción de estrés oxidativo en el retículo endoplásmico. (26)

A pesar de que aún se desconocen los mecanismos claros por los que la hiperglicemia causan una disminución en la función de la célula β pancreática, queda claro que la disminución en los eventos de hiperglicemia son beneficiosos para la función a largo plazo de los pacientes con DM2. Por lo que debe ser considerado por el médico de manera importante en el seguimiento del paciente. (26)

De la misma manera Retnakaran y colaboradores, en un estudio realizado en Canadá en 2017, en el que siguieron a pacientes con diagnóstico de DM2, en el que intentaron probar que la inducción realizada con una terapia intensiva de insulina, debe ser seguida por una terapia de mantenimiento, para preservar la función de la célula β pancreática.

El estudio incluyó a 24 adultos con diagnóstico de DM2, con una duración entre 18 y 24 meses. La HbA1c promedio fue de 6.4%. Se dividió de manera aleatoria en dos grupos, los que recibieron inducción con una terapia intensiva de insulina (basal/bolo con insulinas glargina y lispro) seguida por 2 semanas de terapia intensiva de insulina cada 3 meses vs. metformina diaria. Se valoró la función de la célula β pancreática cada 3 meses mediante el índice de secreción-sensibilidad de insulina 2 (ISSI-2), con una prueba de tolerancia oral a glucosa. (27)

El resultado del estudio a los dos años demostró que al evaluar el ISSI-2, metformina fue superior en comparación con el tratamiento intermitente intensivo de insulina. (245.0 \pm 31.7 vs 142.2 \pm 18.4; P = .008). Además, reportaron que la HbA1c a los dos años, fue menor en el grupo que recibió metformina (6.0 \pm 0.2% vs 7.3 \pm 0.2%; P = .0006). Al término del estudio los participantes en tratamiento con metformina presentaban HbA1c \leq 6.0%, comparado con 8.3% en promedio de los que recibieron tratamiento intermitente intensivo de insulina (P = .009). (27)

De la misma manera que nuestro estudio, una vez más se demuestra que el control glucémico es un factor determinante en la preservación de la función de la célula β pancreática.

Se reportó que 62.5% presenta descontrol glucémico, lo que impacta negativamente en la conservación de la función de la célula beta pancreática, volviéndose un problema cíclico ya que la disminución en la masa y función de esta célula; impacta de manera negativa al control glicémico. Siendo que los pacientes tienen una pérdida acelerada de masa celular y requieren tratamiento temprano e intensivo con insulina.

En un estudio realizado por Aradillas y colaboradores en San Luis Potosí, México en 2015. Donde se incluyeron 383 niños y adolescentes entre los 7 y 18 años de edad. Se realizó un estudio transversal, incluyendo pacientes de las distintas áreas del estado, zonas urbanas y rurales. En su estudio demuestra que 53% de los sujetos presentó hipertrigliceridemia, siendo la alteración de los lípidos más frecuentemente encontrada, a pesar de tratarse de una población aparentemente sana. (28) En nuestro estudio 71.4% de los pacientes presentó hipertrigliceridemia, también siendo la alteración de lípidos más frecuente.

En el estudio de Aradillas y colaboradores, también reportó que 86.2% presentaron niveles de colesterol total normal, con una media de 141.7mg/dL. (28) Nuestro estudio reportó que 71.4% de los participantes presentó niveles de colesterol total normal.

En cuanto a los niveles de colesterol HDL, nuestro estudio encontró que sólo 12.5% de los pacientes presentan hipoalfalipoproteinemia. Sin embargo, esto difiere de lo reportado por Aradillas y colaboradores, donde en su estudio reportan que hasta un 53.8% de los pacientes presentan hipoalfalipoproteinemia con una media de 43.9mg/dL. (28)

Así mismo se encontró que la hipertrigliceridemia no se asoció a la pérdida de la función de la célula β pancreática. Wicklow y colaboradores en 2015 realizaron un estudio en Canadá, donde se pretendía determinar si el contenido lipídico intrapancreático, se asociaba con DM2 y la función de la célula β . En su estudio transversal, se realizó espectroscopía de resonancia magnética para determinar el contenido lipídico intrapancreático. Se incluyeron pacientes entre 13 y 18 años con DM2, así como adolescentes sin DM2, que tenían un IMC similar a los pacientes con DM2, para poder realizar una adecuada correlación. La función de la célula β se midió mediante la respuesta aguda de insulina derivada de una prueba de tolerancia intravenosa a glucosa. En sus resultados demuestran que el contenido intrapancreático lipídico, no fue

diferente entre los pacientes sanos vs. Aquellos con DM2. Así mismo no tuvo una asociación a la pérdida de la función de la célula β . (20)

De los 22 pacientes que presentaron CAD al diagnóstico, se encontró que 16 pacientes, es decir 72.7%, presentan falla de célula β . Mientras que 88.8% de los pacientes con CAD subsecuente, presentan falla de célula β . A pesar de no haber encontrado un resultado estadísticamente significativo entre los pacientes que presentan CAD al diagnóstico de DM2 y falla de la célula β pancreática, pudimos encontrar que la mayoría de los pacientes con CAD subsecuente presentan falla de célula β . Mauvais-Jarvis y colaboradores estudiaron pacientes con CAD al diagnóstico de DM2 e hicieron un seguimiento en el que encontraron que sólo el 25% de los pacientes con CAD al diagnóstico permanecieron como pacientes dependientes de insulina, mientras que el 75% se mantuvo independiente de insulina. En su estudio, encontraron que aquellos pacientes que incrementaron de peso significativamente, fueron aquellos que permanecieron dependientes de insulina. (29)

En un estudio realizado por Gaba y colaboradores en Houston, Texas, en 2015. Se intentaron definir los factores asociados con falla de célula β y dependencia de terapia con insulina en pacientes con DM2 que presentaron CAD al diagnóstico. Se realizó un estudio prospectivo, longitudinal en el que incluyeron 50 adultos con un subtipo de diabetes mellitus tipo 2 conocido como ketosis prone diabetes ($A\text{-}\beta\text{+ KPD}$). Se evaluó la función de la célula β , mediante el índice HOMA2- β y también se evaluó resistencia a insulina con el índice HOMA2-IR. Los resultados reportaron que 19 pacientes (38%) presentaron dependencia a insulina un año posterior al episodio de CAD. Mientras que 31 (62%) permanecieron sin dependencia a insulina. Los factores asociados a la falla de célula β fueron: menor edad al diagnóstico (OR = 0.947, P = 0.033), menor índice HOMA2- β (OR = 0.982, P = 0.001), menor HOMA2-IR (OR = 0.582, P = 0.046) y mayor porcentaje de HbA1c un año posterior al diagnóstico (OR = 1.71, P = 0.002).

CONCLUSIONES:

Lo observado en este estudio es que los pacientes que presentan un adecuado control glicémico, interpretado como hemoglobina glucosilada igual o menor a 7%, son los pacientes que tienen mejor correlación con una mayor preservación de la función y masa de la célula β pancreática. Por lo que el tratamiento inicial de el paciente con diabetes mellitus tipo 2 debe ir encaminado a lograr el control glicémico.

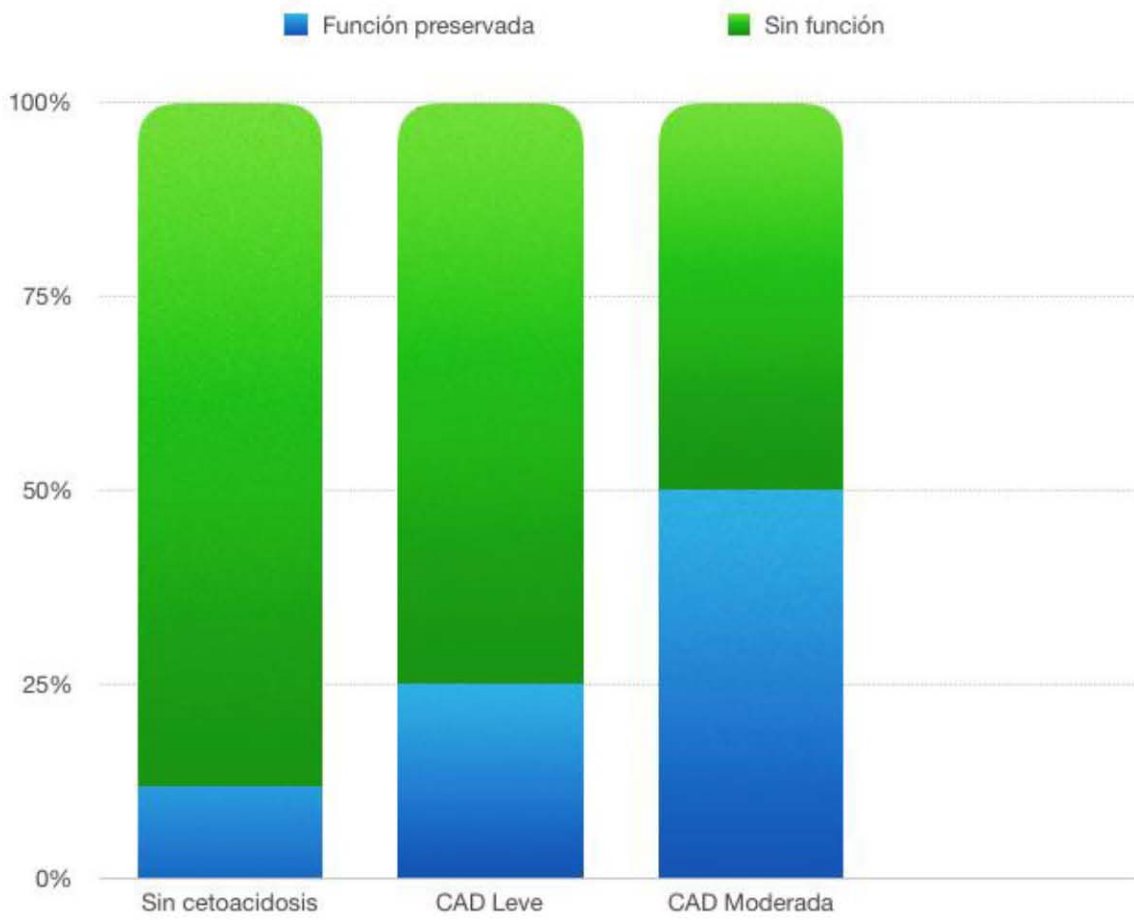
La CAD al diagnóstico de la enfermedad, por sí sola no se asocia a una falla temprana de la célula β pancreática, sin embargo, el mal control glucémico posterior al evento se asocia en gran medida a la falla de la célula β pancreática. Lo que debe orientarnos hacia conseguir el control metabólico eficazmente, para favorecer así la recuperación de la célula β y disminuir la posibilidad de que el deterioro continúe.

Distintos autores proponen cursos cortos e intensivos de insulina al diagnóstico para favorecer el control glucémico y la función de la célula β pancreática. Efecto que se consigue incluso tras suspender el tratamiento con insulina, mientras que el paciente consiga mantener glicemias dentro de las metas establecidas por la ADA. A diferencia de otros medicamentos, que al suspender su uso, se pierde el efecto positivo sobre la célula β .

A diferencia de los pacientes adultos, en niños no se pueden utilizar todos los medicamentos disponibles en el mercado como tratamiento de DM2. Sin embargo, los más comúnmente usados, insulina y metformina, son los que han demostrado gran efectividad en control metabólico y por lo tanto preservación de la función de la célula β pancreática.

ANEXOS:

Gráfica 1.



BIBLIOGRAFÍA:

1. Mathew C, Riddle M. Standards of medical care in diabetes 2019. *The Journal of clinical and applied research and education*; 2019. p. 204.
2. Miller J, Rosenbloom A, Silverstein J. Childhood Obesity. *J Clin Endocrinol Metab* [Internet]. 2004 Sep;89(9):4211–8. Available from: <https://academic.oup.com/jcem/article-lookup/doi/10.1210/jc.2004-0284>
3. Kaufman FR, Shaw J. Type 2 diabetes in youth: rates, antecedents, treatment, problems and prevention. *Pediatr Diabetes*. 2007;8(s9):4–6.
4. Dabelea D, Hanson RL, Lindsay RS, Pettitt DJ, Imperatore G, et al. Intrauterine exposure to diabetes conveys risks for type 2 diabetes and obesity: a study of discordant sibships. *Diabetes* [Internet]. 2000;49(12):2208–11. Available from: <http://diabetes.diabetesjournals.org/cgi/doi/10.2337/diabetes.49.12.2208%5Cnhttp://diabetes.diabetesjournals.org/content/49/12/2208.full.pdf>
5. Ornoy A. Prenatal origin of obesity and their complications: Gestational diabetes, maternal overweight and the paradoxical effects of fetal growth restriction and macrosomia. *Reprod Toxicol* [Internet]. 2011 Sep;32(2):205–12. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0890623811001511>
6. Ibáñez L, Ong K, Dunger DB, De Zegher F. Early development of adiposity and insulin resistance after catch-up weight gain in small-for-gestational-age children. *J Clin Endocrinol Metab*. 2006;91(6):2153–8.
7. Ibáñez L, Suárez L, Lopez-Bermejo A, Díaz M, Valls C, De Zegher F. Early development of visceral fat excess after spontaneous catch-up growth in children with low birth weight. *J Clin Endocrinol Metab*. 2008;93(3):925–8.
8. Cox NJ, Frigge M, Nicolae DL, Concannon P, Hanis CL, Bell GI, et al. Loci on chromosomes 2 (NIDDM1) and 15 interact to increase susceptibility to diabetes in Mexican Americans. *Nat Genet*. 1999;21(2):213–5.

9. Morales K, Ruiz M, Corona C JM. Encuesta Nacional de Salud y Nutrición de Medio Camino 2016. Inst Nac Salud Pública [Internet]. 2016;2016:151. Available from:
<http://www.epidemiologia.salud.gob.mx/doctos/encuestas/resultados/ENSANUT.pdf>
10. Ralph A. DeFronzo, Ele Ferrannini, Leif Groop, Robert R. Henry, William H. Herman, Jens Juul Holst, Frank B. Hu, C. Ronald Kahn, Itamar Raz, Gerald I. Shulman, Donald C. Simonson MAT and RW. Type 2 diabetes mellitus. *Nat Rev.* 2015;
11. Ighbariya A, Weiss R. Insulin Resistance, Prediabetes, Metabolic Syndrome: What Should Every Pediatrician Know? *J Clin Res Pediatr Endocrinol.* 2017;9(Suppl 2):49–57.
12. Sabin MA. Type 2 diabetes in children. *Clin Obes* [Internet]. 2013;3(3–4):112–6. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1111/cob.12020>
13. S. L, F. B, N. G, S. A. Comparison of Different Definitions of Pediatric Metabolic Syndrome: Relation to Abdominal Adiposity, Insulin Resistance, Adiponectin, and Inflammatory Biomarkers. *J Pediatr* [Internet]. 2008;152(2):177-184.e3. Available from:
<http://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&from=export&id=L351105283%0Ahttp://dx.doi.org/10.1016/j.jpeds.2007.07.053>
14. Hsueh WA, Quiñones MJ. Role of endothelial dysfunction in insulin resistance. *Am J Cardiol.* 2003;92(4 A):10–7.
15. Sabin MA. Type 2 diabetes in children. *Clin Obes.* 2013;3(3–4):112–6.
16. Mazza AD, Pratley RE, Smith SR. Beta-cell preservation? Is weight loss the answer? *Rev Diabet Stud.* 2011;8(4):446–53.
17. White MG, Shaw JAM, Taylor R. Type 2 diabetes: The pathologic basis of reversible β -cell dysfunction. *Diabetes Care.* 2016;39(11):2080–8.
18. Wajchenberg BL. B-Cell Failure in Diabetes and Preservation by Clinical Treatment. 2007;28(November):187–218. Available from:

<https://www.aprecia.com>

19. Mudaliar S. Choice of early treatment regimen and impact on β -cell preservation in type 2 diabetes. *Int J Clin Pract*. 2013;67(9):876–87.
20. Wicklow BA, Griffith AT, Dumontet JN, Venugopal N, Ryner LN, McGavock JM. Pancreatic Lipid Content Is Not Associated with Beta Cell Dysfunction in Youth-Onset Type 2 Diabetes. *Can J Diabetes*. 2015;39(5):398–404.
21. Tinahones FJ. Diabetología Seminarios de diabetes Homeostatic Model Assessment (HOMA). Aplicaciones prácticas. *Diabetes*. 2008;24(4):291–5.
22. Stratton IM, Clark PM, Luzio SD, Chemistry C. Interpretation of HOMA indices There is no absolute value for HOMA indices . These will depend on the specific assays used for glucose , insulin and C-peptide . Because of this , there are no defined thresholds for ‘ normal ’ vs . ‘ abnormal ’ values . *Th*. 2007;1–2.
23. Ehrmann DA, Nadeau KJ, Kahn SE, Savage PJ, Mather KJ, Hannon TS, et al. Review of methods for measuring β -cell function: Design considerations from the Restoring Insulin Secretion (RISE) Consortium . *Diabetes, Obes Metab*. 2017;20(1):14–24.
24. Herzberg-Schäfer SA, Staiger H, Heni M, Ketterer C, Guthoff M, Kantartzis K, et al. Evaluation of fasting state-/oral glucose tolerance test-derived measures of insulin release for the detection of genetically impaired β -cell function. *PLoS One*. 2010;5(12):1–7.
25. Ahn CW, Lee Y, Lee SH, Hwang S, Kang ES, Cha BS, et al. Postprandial C-peptide to glucose ratio as a predictor of β -cell function and its usefulness for staged management of type 2 diabetes. *J Diabetes Investig*. 2014;5(5):517–24.
26. van Raalte DH, Verchere CB. Improving glycaemic control in type 2 diabetes: Stimulate insulin secretion or provide beta-cell rest? *Diabetes, Obes Metab*. 2017;19(9):1205–13.
27. Retnakaran R, Choi H, Ye C, Kramer CK, Zinman B. Two-year trial of intermittent insulin therapy vs metformin for the preservation of β -cell function after initial short-term intensive insulin induction in early type 2 diabetes. *Diabetes, Obes*

- Metab. 2018;20(6):1399–407.
28. Aradillas-García C, Palos-Lucio G, Padrón-Salas A. Socio-Urban Spatial Patterns Associated with Dyslipidemia among Schoolchildren in the City of San Luis Potosi, Mexico. *J Urban Heal*. 2016;93(1):53–72.
 29. Lebovitz HE, Banerji MA. Ketosis-Prone Diabetes (Flatbush Diabetes): an Emerging Worldwide Clinically Important Entity. *Curr Diab Rep*. 2018;18(11).
 26. Cali A, Weiss R, Giannini C, Pierpont B, Caprio S, Santoro N, et al. Evidence for Early Defects in Insulin Sensitivity and Secretion Before the Onset of Glucose Dysregulation in Obese Youths: A Longitudinal Study. *Diabetes*. 2012;61(3):606–14.
 27. Craig ME, Huang CY. Type-2 diabetes in childhood: incidence and prognosis [Internet]. Vol. 19, *Paediatrics and Child Health*. Elsevier Ltd.; 2009. p. 321–6. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.paed.2009.03.011>
 28. Ehrmann DA, Nadeau KJ, Kahn SE, Savage PJ, Mather KJ, Hannon TS, et al. Review of methods for measuring β -cell function: Design considerations from the Restoring Insulin Secretion (RISE) Consortium. *Diabetes, Obes Metab*. 2017;20(1):14–24.
 29. Gandica R, Zeitler P. Update on Youth-Onset Type 2 Diabetes. *Adv Pediatr* [Internet]. 2016;1–15. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.yapd.2016.04.013>
 30. Lascar N, Brown J, Pattison H, Barnett AH, Bailey CJ, Bellary S. Type 2 diabetes in adolescents and young adults [Internet]. Vol. 6, *The Lancet Diabetes and Endocrinology*. Elsevier Ltd; 2018. p. 69–80. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S2213-8587\(17\)30186-9](http://dx.doi.org/10.1016/S2213-8587(17)30186-9)
 31. Linder BL, Fradkin JE, Rodgers GP. The TODAY study: An NIH perspective on its implications for research. *Diabetes Care*. 2013;36(6):1775–6.

32. Marcovecchio ML, Chiarelli F. Pharmacotherapy options for pediatric diabetes. *Curr Opin Pediatr*. 2017;29(4):481–7.
33. Ryder JR, Gross AC, Fox CK, Kaizer AM, Rudser KD, Jenkins TM, et al. Factors associated with long-term weight-loss maintenance following bariatric surgery in adolescents with severe obesity. *Int J Obes [Internet]*. 2018;42(1):102–7. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/ijo.2017.193>
34. Schwarz ASM, Editor C, Bhatia J. *Obesity in Children Treatment & Management*. 2013;1–12.
35. Viner R, White B, Christie D. Type 2 diabetes in adolescents: a severe phenotype posing major clinical challenges and public health burden. Vol. 389, *The Lancet*. Elsevier Ltd; 2017. p. 2252–60. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(17\)31371-5](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(17)31371-5)
36. White MG, Shaw JAM, Taylor R. Type 2 diabetes: The pathologic basis of reversible β -cell dysfunction. *Diabetes Care*. 2016;39(11):2080–8.
37. Zappas MP, Granger TA. Managing Adolescents With Type 2 Diabetes Mellitus. *J Nurse Pract [Internet]*. 2017;13(4):e171–6. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.nurpra.2016.11.020>