



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

**Asociación del control metabólico con la presencia de hígado
graso en adolescentes con diabetes mellitus tipo 2**

T E S I S

PARA OBTENER EL TÍTULO DE ESPECIALISTA EN:

PEDIATRÍA

P R E S E N T A

DRA. DÁMARIS URIARTE FLORES

TUTOR DE TESIS:

D. C. PATRICIA GUADALUPE MEDINA BRAVO



Ciudad de México, Febrero de 2022





Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

HOJA DE FIRMAS

DR. SARBELIO MORENO ESPINOSA

DIRECTOR DE ENSEÑANZA Y DESARROLLO ACADÉMICO

A handwritten signature in black ink, consisting of a large, stylized 'P' followed by a horizontal line and a small flourish.

D. C. PATRICIA GUADALUPE MEDINA BRAVO

TUTOR DE TESIS

ÍNDICE	Pág.
1 MARCO TEÓRICO	1
1.1 ANTECEDENTES	1
1.2 MARCO TEÓRICO	2
2 PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	8
2.1 PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	8
2.2 PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN	9
2.3 JUSTIFICACIÓN	9
3 OBJETIVOS	10
3.1 OBJETIVO GENERAL	10
3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS	10
4 HIPÓTESIS	11
5 MARCO METODOLÓGICO	12
5.1 DISEÑO DEL ESTUDIO	12
5.2 POBLACIÓN DE ESTUDIO	12
5.3 DESCRIPCIÓN DE LAS VARIABLES	13
5.4 MUESTRA	16
5.5 METODOLOGÍA	16
5.6 ANÁLISIS ESTADÍSTICO	16
5.7 CONSIDERACIONES ÉTICAS	17

5.8 CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES	17
5.9 LIMITACIONES DEL ESTUDIO	18
6 RESULTADOS	19
<hr/>	
7 DISCUSIÓN	22
<hr/>	
8 CONCLUSIONES	24
<hr/>	
9 BIBLIOGRAFÍA	25
<hr/>	
10 ANEXOS	29
<hr/>	

*A mis padres,
por todo el apoyo que me han brindado,
y por darme el mejor regalo: mi educación.*

*A mi maestra y tutora, Dra. Paty,
por llenarme de herramientas para cumplir este logro,
y por cada carcajada en su oficina en compañía de Toñito
quien también ha sido clave para cumplir este proyecto.*

*A mis amigos,
porque sin ustedes, llegar aquí habría sido imposible.*

*A ti,
por darme tu ejemplo e incitarme a querer mejorar día con día,
y soportar mis malos ratos. Te quiero.*

*A los niños,
porque de ellos nace la magia y motivación por la pediatría.*

Gracias por creer en mí.

1 MARCO TEÓRICO

1.1 ANTECEDENTES

La prevalencia mundial de la diabetes mellitus tipo 2 (DM2) se documenta en 6.4%, cifra que se estima aumente exponencialmente los próximos años, siendo para 2030 este valor en 7.7% de la población general.¹

La DM2 es una enfermedad que se caracteriza por la presencia de hiperglucemia, que se produce cuando la secreción de insulina es inadecuada o insuficiente para cubrir la demanda creciente, condicionada por la resistencia a esta hormona, llevando al individuo hacia un estado de déficit relativo de insulina y generalmente se asocia a otras alteraciones metabólicas características de la resistencia a la insulina como obesidad, hipertensión, dislipidemia, síndrome de ovario poliquístico y enfermedad de hígado graso no alcohólico.²

Además de la asociación de DM2 con la presencia de obesidad, la resistencia a la insulina es el mecanismo fisiopatológico relacionado con la alteración en el metabolismo de los hidratos de carbono, lo cual también se asocia al desarrollo de enfermedad hepática grasa no alcohólica, y aumento de la enfermedad cardiovascular.^{3,4} La DM2 se asocia a complicaciones crónicas y a largo plazo, que condicionan frecuente morbilidad y representa una disminución significativa de la esperanza de vida.⁵

La enfermedad de hígado graso no alcohólico (EHGNA) es una entidad clínico-patológica que abarca un amplio espectro de enfermedades, pudiendo presentarse desde sólo esteatosis hepática simple hasta el desarrollo de cirrosis y presencia de carcinoma hepatocelular.⁶ Los estudios en población adulta reportan una prevalencia de EHGNA que varía entre 20-30%, sin embargo, en pacientes pediátricos no ha sido bien estudiada.^{7,8,9}

De los pocos estudios realizados en población pediátrica, existe una gran variabilidad según la región de estudio. Estados Unidos ha registrado una prevalencia en adolescentes de 12-19 años

del 8%, utilizando niveles de la enzima alanino aminotransferasa (ALT) para establecer diagnóstico de EHGNA.¹⁰ En México, no contamos con estudios de prevalencia que nos orienten a estimar la prevalencia de EHGNA en pacientes pediátricos.

Ya que es una enfermedad que conlleva gran morbimortalidad, y se considera una de las principales enfermedades crónicas en nuestra sociedad, y a nivel mundial una de las principales causas de enfermedad hepática crónica; ha adquirido gran importancia su estudio con el fin de lograr una prevención adecuada y manejo oportuno.^{7,9,10,11}

1.2 MARCO TEÓRICO

1.2.1 PATOGENIA DE LA ENFERMEDAD DE HÍGADO GRASO NO ALCOHÓLICO

La EHGNA es una enfermedad multifactorial, donde intervienen un conjunto de interacciones entre carga genética y factores ambientales, así como mecanismos fisiopatológicos donde la resistencia a la insulina, obesidad visceral, lipotoxicidad y estado pro-inflamatorio juegan un papel importante.^{12,13}

Su fisiopatogenia, puede explicarse por dos grandes desencadenantes: la acumulación de contenido graso en los hepatocitos y la consiguiente resistencia a la insulina e hiperinsulinemia. De modo que, dentro de la historia natural de la enfermedad con libre evolución, ambos provocan un ciclo vicioso, culminando en la fibrosis hepática.¹⁴

El estado pro-inflamatorio encontrado como factor importante para el desarrollo de EHGNA se debe al aumento de las especies reactivas de oxígeno y adipocitocinas, como el factor de necrosis tumoral alfa, interleucina 6, leptina, adiponectina y resistina. Éstas, activan a las células hepáticas estrelladas lo que promueve la formación de matriz extracelular en el tejido hepático, permitiendo su evolución a esteatosis hepática, posteriormente el ingreso y acumulación de ácidos grasos libres dentro del tejido, y así perpetuando la producción de estas citocinas. Ciclo que continuará repitiéndose hasta finalizar en la fibrosis hepática.^{7,12,15,16,17}

1.2.2 DIAGNÓSTICO DE LA ENFERMEDAD DE HÍGADO GRASO NO ALCOHÓLICO

Para el diagnóstico de la EHGNA, es necesario $\geq 5\%$ de hepatocitos con esteatosis macro vesicular, sin el antecedente de consumo de alcohol ni la evidencia de enfermedad hepática de etiología viral, autoinmune, metabólica o tóxica; por lo que necesario descartar dichos diagnósticos diferenciales.^{6,10,12,15}

En población adulta, existen guías para el diagnóstico, por el contrario, en población pediátrica únicamente contamos con guías que nos permiten realizar un abordaje inicial ante la sospecha de EHGNA. La *Academia Americana de Pediatría* (AAP) recomienda realizar tamizaje para EHGNA en aquellos pacientes mayores de 10 años con sobrepeso y factores de riesgo u obesidad sin ser necesaria la presencia de factores de riesgo¹⁸; otra guía con la que contamos, es la de la *Sociedad Europea de Gastroenterología, Hepatología y Nutrición Pediátrica* (ESPGHAN), adelanta la edad a niños mayores de 3 años donde se sospeche EHGNA, con sobrepeso u obesidad y perímetro abdominal aumentado y/o antecedentes heredofamiliares de EHGNA.¹⁹ Estas guías nos han permitido realizar diagnóstico oportuno de la enfermedad hepática en pacientes con riesgo.

Ante la sospecha, el estándar de oro para el diagnóstico sigue siendo el estudio histopatológico¹⁴, sin embargo contamos con distintos métodos de estudio ante la sospecha diagnóstica. Uno de los marcadores bioquímicos más utilizados ante la sospecha de EHGNA es la ALT. Su uso como marcador no está recomendado como tamizaje, ya que los valores de referencia varían dentro de una misma población. Por eso, es importante recordar que hasta el 76% de los pacientes con EHGNA pueden reportar valores normales.^{7,10,12,15}

Para el abordaje con estudios de imagen, se utiliza el ultrasonido hepático (US), tomografía computada (TC) y la resonancia magnética (IRM).⁷ En niños, el US hepático muestra una sensibilidad entre 70-85% y una especificidad de 50-60% para la detección de esteatosis hepática.^{7,20,21} Presentando un valor predictivo positivo entre 47-62% para el diagnóstico de esteatosis hepática, lo cual no lo hace un método diagnóstico de certeza²¹, además de que es

necesaria la presencia de más del 30% de esteatosis para que el US hepático sea capaz de identificarla.^{20,22}

En niños, una de las técnicas más utilizadas es la imagen por resonancia magnética, cuya medición es la fracción grasa en tejido hepático. El nuevo estándar de oro para diagnóstico de la EHGNA, referido en las últimas literaturas, es la IRM por espectrometría.^{23,24,25,26} Dentro de los estudios realizados, se reportan valores de >5.56% de contenido hepático de triglicéridos se relaciona con el percentil 95 de la normalidad²⁷, con esto se ha logrado alcanzar valores para la estandarización de este estudio de imagen.

1.2.3 TRATAMIENTO DE LA ENFERMEDAD DE HÍGADO GRASO NO ALCOHÓLICO

El tratamiento de la EHGNA es un manejo amplio, dinámico e interdisciplinar, siendo el manejo inicial, en niños y adultos, la mejora de los hábitos nutricionales y actividad física, así como pérdida de peso en pacientes con obesidad. El enfoque a través de las medidas farmacológicas va dirigido a detener y revertir el daño hepático, interviniendo en la patogenia de la enfermedad (resistencia a la insulina, estrés oxidativo y dislipidemia).^{7,12}

1.2.4 OBESIDAD INFANTIL

La prevalencia de obesidad en niños ha ido en aumento en todo el mundo, siendo mayor en países de bajos y medianos ingresos.²⁸ La obesidad está estrechamente relacionada al desarrollo de DM2, enfermedad cardiovascular, hipertensión, EHGNA y ciertos tipos de cáncer.²⁹ Estas enfermedades son conocidas como enfermedades no transmisibles, que no solo provocan muerte prematura sino morbilidad a largo plazo con una deficiente calidad de vida.³⁰ Debido a su rápido aumento en prevalencia y a las consecuencias tan graves que conlleva, la obesidad infantil es considerada como uno de los problemas de salud más graves del Siglo XXI.³¹

1.2.5 ENFERMEDAD HEPÁTICA NO ALCOHÓLICA Y DIABETES MELLITUS TIPO 2

Uno de los principales factores determinantes de la progresión del daño hepático en la EHGNA es la resistencia a la insulina.¹² Esta resistencia es la base fisiopatológica de la DM2, como

describe la *Asociación Americana de Diabetes* (ADA) a la DM2, una enfermedad con deficiencia relativa de insulina más resistencia periférica a la misma.³ La *Sociedad Internacional de Diabetes Pediátrica y del Adolescente* (ISPAD), la define como consecuencia de la secreción inadecuada de insulina secundario al aumento en la demanda, por la resistencia a la insulina periférica, dando como resultado una deficiencia relativa de insulina, y se encuentra asociada a otras alteraciones metabólicas (dislipidemia, hígado graso, hipertensión, síndrome de ovario poliquístico).²

En México, la prevalencia de DM2 ha ido en aumento; en 1993 se reportó una prevalencia de 6.7%, la cual se incrementó considerablemente para el año 2018, donde se estimó que hay 8.6 millones de personas que viven con la enfermedad³², lo que representó el 10.3% de la población adulta. Se estima que para el año 2030, aproximadamente 439 millones de personas a nivel mundial presenten DM2.¹

Es importante mencionar que la diabetes en México se está dando a edades más tempranas. La DM2 es un trastorno emergente en niños y adolescentes, actualmente representa desafíos únicos tanto en investigación como en atención clínica.³³ La incidencia de DM2 en adolescentes ha aumentado exponencialmente en los últimos 20 años. En EUA las estimaciones son tan altas como 5,000 casos nuevos por año.³⁴ Este aumento de la prevalencia en individuos más jóvenes ha sido reportado en diversos estudios durante la última década³⁵, lo cual se asocia paralelamente a un aumento en la prevalencia de sobrepeso y obesidad en la población.

La prevalencia de DM2 en pacientes con EHGNA se presenta en 18–33%, y hasta el 62% de los pacientes con DM2 tiene EHGNA.^{2,12} Se ha observado que en los pacientes con EHGNA, la presencia concomitante de DM2 es un factor de riesgo independiente para la progresión hacia esteatohepatitis no alcohólica y fibrosis hepática. Empero, el padecer DM2, se encuentra en relación directa para el desarrollo de EHGNA.³⁶

1.2.6 HEMOGLOBINA GLICADA (HbA1c) Y CONTROL METABÓLICO EN DM2

En la actualidad, la diabetes mellitus y las alteraciones en el metabolismo de los hidratos de carbono (intolerancia a los hidratos de carbono, alteración de la glucosa en ayuno), se observan en diversas poblaciones a nivel mundial, siendo cada vez más un problema en los jóvenes.²

El descubrimiento de la hemoglobina glicada (HbA1c) consta de hace más de 40 años en pacientes con DM que presentaban una hemoglobina inusual³⁷, después de éste, realizaron numerosas investigaciones donde correlacionaron los niveles de glucosa sérica con los valores de HbA1c para ser utilizada como medida del control de glucemia.

El uso de la hemoglobina glicada (HbA1c) en el cuidado del paciente con DM data por primera vez en el informe de la Organización Mundial de la Salud de 1985.³⁸ Posteriormente, el avance en el manejo de estos pacientes y las recomendaciones formuladas por la *Federación Internacional de Diabetes* (IDF), la medición de HbA1c ha tomado un papel principal en la práctica clínica, ocupando en la actualidad lugar importante para el diagnóstico y control de los pacientes con DM2.² En la actualidad, podemos evaluar la efectividad del manejo en el control de la diabetes con el automonitoreo de glucosa en sangre y la HbA1c.³⁹

La HbA1c es el reflejo del promedio de glucemias durante las últimas 8 a 12 semanas, teniendo un valor predictivo significativo de las complicaciones que se asocian a la DM, lo cual ha sido demostrado en grandes estudios como UKPDS y DCCT.^{40,41} Gracias a estos, se recomienda realizar la medición de HbA1c cada 3 meses como parte del seguimiento y para corroborar que el paciente ha logrado o se mantiene en metas³⁹, puesto que se ha observado que la medición trimestral se asocia a un efecto positivo en el control de la DM y disminución en el riesgo de las comorbilidades.⁴²

Es un estudio que puede ser realizado en cualquier momento del día, sin requerir preparación especial, haciendo de este método, uno de los estándares para evaluar el control de los pacientes con diabetes.³ Entre sus limitaciones, se encuentran las enfermedades que afectan el recambio

eritrocitario (pérdidas sanguíneas, hemólisis) y las hemoglobinopatías; también, la HbA1c no nos proporciona una medida confiable de la variabilidad en las cifras de glucemias (hiperglucemia/hipoglucemia), como es el caso de los pacientes con DM1 o DM2 y deficiencia importante de insulina, para estos es preferible la medición de HbA1c y el automonitoreo.⁴²

Los resultados del estudio UKPDS (*UK Prospective Diabetes Study*)⁴¹ muestran que el control intensivo de la glucemia se asocia con una disminución importante de las complicaciones micro y macrovasculares en pacientes con DM2. La relación entre el nivel de HbA1c y el riesgo de complicaciones microvasculares es directamente proporcional: cuanto menor sea la HbA1c, menor será el riesgo de presentar complicaciones. Niveles de HbA1c menor al 7%, han demostrado reducción en las complicaciones microvasculares.⁴³

Para lograr un adecuado control glucémico en el paciente pediátrico con diabetes tipo 2, la Academia Americana de Pediatría recomienda metas de HbA1c menores de 7%.⁴⁴ En adultos, la ADA también recomienda dicha cifra³⁹; y la Asociación Americana de Endocrinólogos Clínicos (AACE) es más estricta, recomendando concentraciones menores de 6.5%.⁴⁵

A pesar de que en niños y adolescentes con DM1 las metas para HbA1c son mayores⁴⁶, existen artículos de revisión que sugieren concentraciones de HbA1c menores del 7% en niños y adolescentes con DM2. Empero, no hay que olvidar la individualización dependiendo del paciente para establecer la meta de HbA1c, siempre teniendo en cuenta el riesgo aumentado de hipoglucemia en el paciente pediátrico.⁴⁴

2 PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

2.1 PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La prevalencia de DM2 en la edad pediátrica ha aumentado en los últimos 20 años, esto debido al incremento de los niveles de obesidad, sedentarismo y a los malos hábitos de alimentación. Esta enfermedad es una de las principales causas de aumento en la mortalidad, morbilidad y discapacidad. Al mismo tiempo, estos pacientes tienen un aumento en el riesgo de dos a cuatro veces comparado con pacientes sin diabetes para el desarrollo de enfermedad cardiovascular; asimismo la DM2 es la principal causa de enfermedad renal terminal, amputaciones no traumáticas, ceguera antes de los setenta años, y una de las principales causas de enfermedad hepática crónica.⁴⁷

Es una enfermedad asociada a obesidad y resistencia a la acción de la insulina, siendo ésta el mecanismo fisiopatológico con las alteraciones metabólicas. Dentro de estas complicaciones, encontramos las anteriormente mencionadas, así como alteraciones en el metabolismo de los hidratos de carbono y dislipidemia^{3,4}, lo que conlleva a presentar complicaciones crónicas a largo plazo, y provocan mayor morbilidad y disminución significativa en la esperanza de vida.⁵

Otra de las complicaciones asociadas a la resistencia a la insulina es la enfermedad de hígado graso no alcohólico¹², la cual es una entidad clínica con un amplio espectro de presentaciones que van desde la esteatosis hepática hasta la fibrosis². En las personas que viven con DM2, se ha reportado la presencia de EHGNA en más del 50%.^{2,12} La EHGNA se menciona como la principal causa de enfermedad hepática crónica en población pediátrica.

Si la EHGNA es parte de las complicaciones presentadas en los pacientes con DM2, asociándose a su mal control y evolución, y esto se vería reflejado en niveles elevados de HbA1c. No se cuenta con estudios en población pediátrica donde se demuestre la asociación entre el control metabólico en pacientes con DM2 y EHGNA, y que estos presentan mayor descontrol metabólico.

2.2 PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

¿Cuál es la asociación entre el control glucémico y la esteatosis hepática en adolescentes con diabetes mellitus tipo 2?

2.3 JUSTIFICACIÓN

La prevalencia de pacientes con DM2 continúa en aumento en adolescentes, esto secundario al incremento en el número de casos de personas con obesidad y a los malos hábitos de salud presentes en nuestra población. Por esto, es importante llevar un estrecho seguimiento de los pacientes con DM2, ya que tienen un alto riesgo de desarrollar comorbilidades, dentro de las cuales se encuentra la EHGNA.

La presencia de EHGNA y DM2, aumenta el riesgo de progresión a EHNA y descontrol metabólico. En la población pediátrica con diagnóstico de DM2 no se cuenta con estudios que nos permitan conocer la prevalencia y asociación de estas dos entidades.

3 OBJETIVOS

3.1 OBJETIVO GENERAL

Identificar la asociación del control metabólico (HbA1c) en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 y esteatosis hepática.

3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Comparar los niveles de HbA1c en adolescentes con DM2 y esteatosis hepática, y en adolescentes con DM2 sin esteatosis hepática.
- Evaluar la asociación del tiempo de evolución de la enfermedad y el control glucémico en adolescentes con DM2 y esteatosis hepática, y en adolescentes con DM2 sin esteatosis hepática.

4 HIPÓTESIS

En los adolescentes con diabetes mellitus tipo 2 y esteatosis hepática, la falla en el control metabólico representado en el porcentaje de la hemoglobina glicada, es mayor en comparación con aquellos adolescentes que únicamente padecen diabetes mellitus tipo 2.

5 MARCO METODOLÓGICO

5.1 DISEÑO DEL ESTUDIO

Es un estudio observacional, transversal, 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**.

5.2 POBLACIÓN DE ESTUDIO

Pacientes adolescentes con DM2 que asisten a la Clínica de Atención al Niño con Diabetes del Hospital Infantil de México Federico Gómez.

5.2.1 CRITERIOS DE INCLUSIÓN

GRUPO 1: DM tipo 2 sin EHGNA	GRUPO 2: DM tipo 2 con EHGNA
1. Adolescentes de 10-18 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 IRM	1. Adolescentes de 10-18 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 IRM

5.2.2 CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

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

5.3 DESCRIPCIÓN DE LAS VARIABLES

Variable	Definición operacional	Variable operativa: Indicador	Tipo de variable	Escala de Medición
Diabetes Mellitus tipo 2	Desorden metabólico, caracterizado por hiperglucemia por secreción inadecuada de insulina.	HbA1c \geq 6.5% GAA \geq 126 mg/dl CTOG \geq 200mg/dl (2h)	Cualitativa dicotómica	Nominal
Edad	Tiempo transcurrido a partir del nacimiento de un individuo	Años	Cuantitativa	Continua
Sexo	Conjunto de características fenotípicas que definen el género de cada paciente	Género: Masculino Femenino	Cualitativa	Nominal
Peso	Fuerza con la que la Tierra atrae a un cuerpo por acción de la gravedad. Se determina mediante báscula de pie	Kilogramos	Cuantitativa	Continua

Talla	Distancia entre el vértex y el plano de evolución. Se determina mediante el estadiómetro de pie.	Centímetros	Cuantitativa	Continua
Estadio de Tanner	Escala ideada por el pediatra británico James Tanner para la valoración de la maduración sexual a través del desarrollo físico de los niños y adolescentes	Estadio de Tanner (I, II, III, IV, V)	Cuantitativa	Discreta
Circunferencia de cintura	Medición obtenida a la mitad de la distancia entre la décima costilla y la cresta ilíaca, con el paciente en posición erguida y al final de una espiración normal	Centímetros	Cuantitativa	Continua
Índice de masa corporal	Medida de relación entre peso y talla. Se calculará utilizando la fórmula de Quetelet: IMC = peso (kg) / estatura (m ²)	Kilogramos / metros al cuadrado	Cuantitativa	Continua
Tensión arterial	Presión que ejerce la sangre contra la pared de las arterias. Cada medición será realizada con el paciente sentado, en reposo; con un esfigmomanómetro de mercurio, un brazalete que cubra 2/3 del brazo, realizada	Milímetros de mercurio	Cuantitativa	Continua

	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 con edad, sexo y talla.			
Control metabólico	Se medirán niveles de HbA1c. para lograr el control glucémico del paciente pediátrico con DM2, la AAP y la ADA, recomiendan como meta, concentraciones de HbA1c menores del 7%	Porcentaje	Cuantitativa	Continua
Esteatosis hepática	Se realizó estudio por RMS con técnica uni-vóxel, la cuantificación de los triglicéridos hepáticos se calcula sumando el área bajo la curva espectral de los lípidos hepáticos de 0.9 – 2.0 ppm). 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).	Con esteatosis hepática Sin esteatosis hepática	Cualitativa	Dicotómica
Tiempo de evolución de DM2	Tiempo transcurrido desde el diagnóstico de la enfermedad	Años	Cuantitativa	Discreta

	según criterios descritos por la ADA.			
--	---------------------------------------	--	--	--

5.4 MUESTRA

Se incluyeron 47 pacientes con diabetes mellitus tipo 2 diagnosticados con base en los criterios de la ADA 2021 y de la ISPAD 2018 que acuden a la consulta de endocrinología de la Clínica de Atención al Niño con Diabetes del Hospital Infantil de México Federico Gómez, de ambos sexos, en edades comprendidas entre los 10 y 18 años.

5.5 METODOLOGÍA

A 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 del adolescente. Se les realizó historia clínica completa, antropometría, examen físico y se realizó un cuestionario para investigar antecedentes socio-demográficos.

Se reunieron a todos los pacientes para realizar imagen por resonancia magnética por espectroscopia (IRM) para determinar la presencia o ausencia de enfermedad por hígado graso no alcohólico (EHGNA). Se utilizó la fracción grasa para el diagnóstico de EH. Previo al estudio de imagen, se citaron los pacientes con ayuno de 12 horas para la extracción de muestra de sangre venosa, colectada en tubo seco y tubo con EDTA. Se determinaron concentraciones de HbA1c y glucosa, pruebas de función renal y hepática, perfil de lípidos.

5.6 ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Se realizó estadística descriptiva con las medidas de tendencia central y dispersión. Los valores se expresan con media \pm DE, o mediana si los datos no tenían una distribución normal.

Se realizó *prueba t de Student* para muestras independientes y *U de Mann-Whitney* dependiendo de la distribución de la muestra para comparación de variable cuantitativas entre los dos grupos; y prueba de χ^2 para la comparación de variables cualitativas.

Todos los análisis fueron realizados con el programa SPSS 20; y se consideró un valor significativo estadístico con una $p \leq 0.05$.

5.7 CONSIDERACIONES ÉTICAS

Se respetaron los principios éticos emitidos en la declaración e Helsinki y las normas por la Organización Mundial de la Salud. Se clasificó como estudio categoría II, siendo necesaria la firma de la carta de consentimiento informado por los padres y/o tutores, y una carta de asentimiento informado, ya que participan niños mayores de 8 años. (Anexo).

El estudio se conforma como brazo del estudio ***“Asociación de los tamaños y composición de las HDL con esteatosis hepática en adolescentes con diabetes mellitus tipo 2”***, el cual fue registrado y aceptado en la dirección de investigación del Hospital Infantil de México Federico Gómez. Recibió carta de APROBACIÓN por dichos comités el 30 de abril de 2017, con el registro: ***HIM/2017/013 SSA.1379***.

5.8 CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES

Gráfica de tiempos y actividades (gráfica de Gantt)

T i e m p o e n m e s e s

ACTIVIDADES	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
Reunión de la muestra y realización de historia clínica, examen físico, antropometría y cuestionario	x	x	x									
Toma de muestra de sangre venosa y realización de IRM			x	x	x							
Análisis estadístico						x	x	x				
Resultados									x	x	x	x

5.9 LIMITACIONES DEL ESTUDIO

Debido a que el estudio es de tipo transversal, los resultados sólo demuestran lo ocurrido al momento de las mediciones correspondientes a la valoración, y solo se puede establecer asociación entre las variables del estudio sin esclarecer causalidad.

Se incluyeron pacientes con diagnóstico de DM2 con al menos 6 meses de evolución, según los criterios de la ADA, puesto que algunos pacientes pediátricos con diabetes mellitus al momento de su debut no permite diferenciar si se trata de tipo 1 o tipo 2.

Respeto a la hemoglobina glicada, ésta no nos proporciona una medida confiable de la variabilidad en las cifras de glucemia (hiperglucemia/hipoglucemia), sin embargo se realiza la medición en conjunto de ésta y la monitorización en casa.

6 RESULTADOS

El estudio incluyó a 47 pacientes con diagnóstico de diabetes mellitus tipo 2, con edades entre los 10 y 18 años (media 15.68 ± 1.75 años). Las características clínicas y antropométricas de la población estudiada se describen en la **Tabla 1**.

No se encontró diferencia significativa en cuanto a peso, talla, IMC, cintura, estadio de Tanner y cifra de tensión arterial en ambos grupos. De los 47 pacientes incluidos en el estudio, el sexo femenino se presentó en mayor porcentaje en ambos grupos.

Las características bioquímicas de los pacientes estudiados, de acuerdo con la presencia o ausencia de esteatosis hepática por IRM, se muestran en la **Tabla 2**.

De todos los pacientes, el 66% (n=31) presentó esteatosis hepática. Se clasificó la gravedad de la esteatosis hepática en leve, moderada y severa, encontrándose una frecuencia del 45% (n=14), 39% (n=12) y 16% (n=5), respectivamente. Se observó una asociación entre el tiempo de evolución de la DM2 con el desarrollo de esteatosis hepática ($p=0.001$); habiendo un mayor tiempo de evolución en los pacientes con esteatosis hepática de 56.68 ± 28.60 meses de evolución, en comparación con los pacientes sin esteatosis, de 40.06 ± 24.14 meses. Tabla 1.

Respecto a la hemoglobina glicada, los valores más altos se encontraron en el grupo de pacientes con esteatosis hepática con concentraciones en 8.2 ± 2.2 %, en comparación con los pacientes sin EH 7.3 ± 1.0 %, asociándose a descontrol de la enfermedad ($p=0.032$). **Tabla 2**. Mismos que presentaban mayor tiempo de evolución con DM2.

	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 ^α	15.68 ± 1.75
Peso (kg)	66.62 ± 15.37	64.61 ± 14.45	0.660 ^α	65.29 ± 14.64
Talla (m)	1.64 ± 0.12	1.58 ± 0.08	0.055 ^α	1.60 ± 0.10
IMC (Kg/m ²)	24.11 ± 3.49	25.69 ± 5.08	0.375 ^α	25.16 ± 4.62
Cintura (cm)	84.00 ± 10.57	86.61 ± 13.71	0.779 ^α	85.72 ± 12.67
Indice cintura/talla	0.48 ± 0.34	0.66 ± 0.31	0.078 ^α	0.60 ± 0.33
TAS (mmHg)	102.56 ± 10.64	105.23 ± 9.03	0.370 ^α	104.32 ± 9.58
TAD (mmHg)	65.54 ± 9.08	68.81 ± 7.38	0.190 ^α	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

Tabla 1. Características clínicas y antropométricas en paciente adolescentes con DM tipo 2.

Los datos se expresan como media ± desviación estándar (DE), mediana (valor mínimo y máximo) y frecuencias. IMC=índice de masa corporal. Cintura=circunferencia de cintura. TAS= tensión arterial sistólica TAD= tensión arterial diastólica. * χ^2 , ^α t de Student, ^μ U 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

Tabla 2. Características metabólicas en pacientes adolescentes con DM tipo 2.

Los datos se expresan como media ± desviación estándar (DE), mediana (valor mínimo y máximo) y frecuencias. HbA1c%=porcentaje de hemoglobina glucosilada, C-HDL= Niveles de Colesterol de HDL, C-LDL = Niveles de Colesterol de HDL.

^α t de Student, ^μ U de Mann-Whitney.

7 DISCUSIÓN

En la población pediátrica, la diabetes mellitus tipo 2 (DM2) es una enfermedad que continúa en aumento a nivel mundial; hasta el 35% de los pacientes de origen hispano con reciente diagnóstico de DM reciben el diagnóstico de DM2. El papel de la obesidad y la resistencia a la acción de la insulina, son fundamentales para la alteración en el metabolismo lipídico, desarrollo de esteatosis hepática y aumento en enfermedades cardiovasculares.

La esteatosis hepática se ha catalogado como la expresión hepática del síndrome metabólico y la DM2, por la relación entre DM2, alteración en la distribución de grasa abdominal y resistencia a la insulina. La prevalencia obtenida de esteatosis hepática en adolescentes con DM2 en nuestro estudio fue del 66%, cifra que coincide con la literatura reportada en población pediátrica de EHGNA.

Dentro de las variables estudiadas (características antropométricas y bioquímicas) se encontraron tres diferencias estadísticamente significativas: el tiempo de evolución de la DM2 ($p=0.001$), los niveles de HbA1c ($p=0.032$) y los niveles de HDL-c ($p=0.038$). Sabemos que existe una relación directa entre el tiempo de evolución de la enfermedad y la aparición de comorbilidades, donde la esteatosis hepática es una de las principales. En nuestra población el tiempo de evolución fue mayor en los adolescentes con DM2 y esteatosis hepática, en comparación con aquellos DM 2 únicamente y sin esteatosis. Mismos que presentaron un mayor descontrol de la enfermedad con niveles de HbA1c más elevados.

Uno de los métodos para medir el control glicémico en la DM2 es a través del valor de hemoglobina glicada (HbA1c). A mayor descontrol de la enfermedad, reportado en la HbA1c como niveles mayores a 7%, existe un mayor riesgo para el desarrollo de comorbilidades. De nuestros pacientes estudiados, aquellos sin esteatosis hepática obtuvieron concentraciones de HbA1c menores comparado con aquellos que presentaban esteatosis hepática.

En general, los pacientes en este estudio presentaron niveles de HbA1c mayores al recomendado por las guías para el control de la diabetes.

Esto asociado al mal apego a tratamiento, reflejado en los niveles de HbA1c, se relacionó también a la presencia de dislipidemia, la cual es frecuente encontrar concomitantemente dentro alteraciones metabólicas. En todos los pacientes, se observaron concentraciones disminuidas de HDL-c, esta disminución fue mayor en el grupo de pacientes con esteatosis hepática. Dicho perfil es característico de los pacientes con DM2, ya que se relaciona directamente con la resistencia a la acción de la insulina, y se asocia al desarrollo posterior de aterosclerosis y a un mayor riesgo de enfermedad cardiovascular.

La importancia del estudio radica en el adecuado control metabólico en los pacientes con DM2 en edad pediátrica, ya que es una enfermedad crónica que conlleva diferentes comorbilidades y disminución en la calidad de vida y su duración, de no llevar un estricto control. Si bien, en este estudio se encontró asociación entre los niveles de hemoglobina glicada y la presencia de esteatosis hepática, es importante realizar más estudios con muestras poblacionales más grandes.

8 CONCLUSIONES

El estudio muestra asociación entre los niveles de hemoglobina glicada como indicador del control metabólico y la presencia de esteatosis hepática en pacientes adolescentes con diabetes mellitus tipo 2 ($p=0.001$). Asimismo, la asociación entre el tiempo de evolución de la diabetes mellitus tipo 2 y mayores niveles de hemoglobina glicada.

Estos datos contribuirán a próximas investigaciones respecto al control metabólico en pacientes pediátricos con diabetes mellitus tipo 2, ya que existen pocos estudios que estudien la relación de estas comorbilidades, por lo que será importante realizar más estudios en poblaciones diferentes y con un mayor tamaño de la muestra, para que estos resultados puedan generalizarse.

9 BIBLIOGRAFÍA

1. Shaw JE, Sicree RA, Zimmet PZ. Global estimates of the prevalence of diabetes for 2010 and 2030. *Diabetes Res Clin Pract.* 2010;87(1):4-14.
2. Zeitler P, Arslanian S, Fu J, et al. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2018: Type 2 diabetes mellitus in youth. *Pediatr Diabetes.* 2018;19(May):2846.
3. American Diabetes Association Standards of Medical Care in Diabetes 2021. Classification and Diagnosis of Diabetes. *Diabetes Care* 2021; 44;1 S15-S33.
4. Rosas J, Torres M, Calzada R, Sinay I, Costa J. Guía ALAD. Diagnóstico, control, prevención y tratamiento del síndrome metabólico en pediatría. *Rev ALAD* 2009; 17;1:16-31.
5. Donaghue K, et al. International Society for Pediatric and Adolescent Diabetes. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2018. Microvascular and macrovascular complications in children and adolescents *Pediatr Diabetes* 2018; 19 (Suppl. 27): 262–274.
6. Brunt, E. M. Pathology of nonalcoholic fatty liver disease. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2010; 7:195–203.
7. Nobili V, Alisi A, Newton KP, Schwimmer JB. Comparison of the Phenotype and Approach to Pediatric vs Adult Patients with Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Gastroenterology.* 2016;150(8):1798-1810.
8. Vernon G, Baranova A, Younossi Z. Systematic review: the epidemiology and natural history of non-alcoholic fatty liver disease and non-alcoholic steatohepatitis in adults. *Aliment Pharmacol Ther* 2011; 34: 274–285.
9. Alisi A, Manco M, Vania A, Nobili V. Pediatric nonalcoholic fatty liver disease in 2009. *J Pediatr* 2009; 155:469–474.
10. Schwimmer JB, Dunn W, Norman GJ, et al. SAFETY Study: Alanine Aminotransferase Cutoff Values Are Set Too High for Reliable Detection of Pediatric Chronic Liver Disease. *Gastroenterology.* 2010;138(4):1357-1364.e2.
11. Selvakumar PKC, Kabbany MN, Nobili V, Alkhoury N. Nonalcoholic Fatty Liver Disease in Children: Hepatic and Extrahepatic Complications. *Pediatr Clin North Am.* 2017;64(3):659-675.
12. Smith BW, Adams LA. Nonalcoholic fatty liver disease and diabetes mellitus: pathogenesis and treatment. *Nat Rev Endocrinol.* 2011;7:456.
13. D’Adamo E, Cali AMG, Weiss R, et al. Central role of fatty liver in the pathogenesis of insulin resistance in obese adolescents. *Diabetes Care.* 2010;33(8):1817-1822.
14. Alisi A, et al. Pediatric nonalcoholic fatty liver disease: a multidisciplinary approach. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2012; 9:152-161.
15. Fleet SE, Lefkowitz JH, Lavine JE. Current Concepts in Pediatric Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Gastroenterol Clin North Am.* 2017;46(2):217-231.

16. Cazanave SC, Gores GJ. Mechanisms and clinical implications of hepatocyte lipoapoptosis. *Clin. Lipidol* 2010; 5:71–85.
17. Sakaguchi S, Takahashi S, Sasaki T, et al. Progression of alcoholic and non-alcoholic steatohepatitis: common metabolic aspects of innate immune system and oxidative stress. *Drug Metab. Pharmacokinet* 2011; 26:30–46.
18. Barlow SE; Expert Committee. Expert committee recommendations regarding the prevention, assessment, and treatment of child and adolescent overweight and obesity: summary report. *Pediatrics* 2007;120 Suppl 4:S164-192.
19. Vajro P, Lenta S, Socha P, et al. Diagnosis of nonalcoholic fatty liver disease in children and adolescents: position paper of the ESPGHAN Hepatology Committee. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2012;54:700-713.
20. Torres DM, Harrison SA. Diagnosis and Therapy of Nonalcoholic Steatohepatitis. *Gastroenterology*. 2008;134(6):1682-1698.
21. 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*. 2014;12(5):765-773.
22. Saadeh S, Younossi ZM, Remer EM, et al. The utility of radiological imaging in nonalcoholic fatty liver disease. *Gastroenterology*. 2002;123(3):745-750.
23. Lee SS, Park SH. Radiologic evaluation of nonalcoholic fatty liver disease. *World J Gastroenterol* 2014. 21; 20(23):7392-7402.
24. Di Martino M, Koryukova K, Bezzi M et al. Imaging Features of Non-Alcoholic Fatty Liver Disease in Children and Adolescents. *Children* 2017; 4(8); 73: 1-8
25. Tang A, Desai A, Hamilton G, et al. Accuracy of MR imaging-estimated proton density fat fraction for classification of dichotomized histologic steatosis grades in nonalcoholic fatty liver disease. *Radiology* 2015;274:416-425.
26. Middleton MS, Van Natta ML, Heba ER, et al. Diagnostic accuracy of magnetic resonance imaging hepatic proton density fat fraction in pediatric nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology* 2018;67(3):858-872.
27. Szczepaniak LS, Nurenberg P, Leonard D, et al. Magnetic resonance spectroscopy to measure hepatic triglyceride content: prevalence of hepatic steatosis in the general population. *Am J Physiol Metab*. 2005;288(2):E462-E468.
28. World Health Organization. Consideration of the evidence on childhood obesity. Report of the ad hoc working group on science and evidence for ending childhood obesity. WHO 2016. 1-219. (www.who.int)
29. Marmot M, et al. Food, nutrition, and the prevention of cancer: a global perspective. American Institute for Cancer Research and World Cancer Research Fund 2007. 1-17.
30. Tsiros MD et al. Health-related quality of life in obese children and adolescents. *Int J Obes (Lond)*. 2009 Apr;33(4):387-400.

31. World Health Organization. Prioritizing areas for action in the field of population- based prevention of childhood obesity. WHO, 2012. (www.who.int)
32. Mayer-Davis EJ, Kahkoska AR, Jefferies C, Dabelea D, Balde N, Gong CX, et al. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2018: Definition, epidemiology, and classification of diabetes in children and adolescents. *Pediatr Diabetes*. 2018;19(July):7–19.
33. Bacha F, Gungor N, Lee S, Arslanian SA. Progressive deterioration of β -cell function in obese youth with type 2 diabetes. *Pediatr Diabetes*. 2013;14(2):106–11.
34. Jensen ET, Dabelea D. Type 2 Diabetes in Youth: New Lessons from the SEARCH Study. *Curr Diab Rep*. 2018;18(6).
35. Coppola A, Sasso L, Bagnasco A, Giustina A, Gazzaruso C. The role of patient education in the prevention and management of type 2 diabetes: an overview. *Endocrine*. 2015;(Cvd). doi:10.1007/s12020-015-0775-7
36. Loomba R, Abraham M, Unalp A, et al. Association between diabetes, family history of diabetes, and risk of nonalcoholic steatohepatitis and fibrosis. *Hepatology*. 2012;56(3):943-951. doi:10.1002/hep.25772
37. Rahbar S, et al. Studies of an unusual hemoglobin in patients with diabetes mellitus. *Biochem Biophys Res Commun*. 1969; 36: 838-43.
38. Keen H, et al. Diabetes Mellitus Report of a WHO Study Group. World Health Organization. 1985; 727: 1-113.
39. American Diabetes Association. Glycemic Targets. *Diabetes Care* 2021 Jan; 44(Supplement 1): S73-S84.
40. Albers JW, et al. Diabetes Control and Complications Trial/ Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications Research Group. 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. *Diabetes Care*. 2010; 33:1090– 1096
41. Stratton IM, et al. Association of glycaemia with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 35): prospective observational study. *British Medical Journal*. 2000; 321:405–412
42. Driskell OJ, et al. Reduced Testing Frequency for Glycated Hemoglobin, HbA1c, Is Associated With Deteriorating Diabetes Control. *Diabetes Care*. 2014; 37: 2731–2737.
43. Holman RR, et al. 10-year follow-up of intensive glucose control in type 2 diabetes. *New England Journal of Medicine*. 2008; 359: 1577–1589
44. Copeland KC, et al. Management of Newly Diagnosed Type 2 Diabetes Mellitus (T2DM) in Children and Adolescents. *Pediatrics*. 2013; 131(2): 364-82.
45. Yehuda Handelsman Y, et al. Clinical Practice Guidelines for developing a Diabetes Mellitus comprehensive care plan. *American Association of Clinical Endocrinologists and American College of Endocrinology*. 2015; 21(1) 1-87.

46. American Diabetes Association. Children and Adolescents. *Diabetes Care* 2021; Jan; 44(Supplement 1): S180-S199
47. Complications D. *Diabetes-Related Complications*. 2008;88(11).



**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 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, 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 alteración 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: _____

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**



Fecha _____

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 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 habiéndome 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: _____

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



Fecha _____

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 habiéndome 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: _____

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