



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

"CONTROL GLUCÉMICO Y NIVELES DE (25 [OH] D) EN PACIENTES PEDIÁTRICOS CON DIABETES MELLITUS TIPO 2 EN HOSPITAL INFANTIL DE MÉXICO FEDERICO GÓMEZ"

TESIS

PARA OBTENER EL TÍTULO DE ESPECIALISTA EN:

PEDIATRÍA

P R E S E N T A

Dra. Argelia Marcos Prieto

TUTOR:

Dr. Darío Jorge Mario Molina Díaz



CIUDAD DE MÉXICO, FEBRERO 2023



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
Hospital Infantil de México Federico Gómez



Tutor de tesis

Dr. Darío Jorge Mario Molina Díaz
Médico adscrito al departamento en Endocrinología
Hospital Infantil de México Federico Gómez

ÍNDICE

TEMA	PÁGINA
1. RESUMEN	4
2. ANTECEDENTES	6
3. MARCO TEÓRICO.....	8
4. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	48
5. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN.....	49
6. JUSTIFICACIÓN	49
7. HIPÓTESIS.....	51
8. OBJETIVOS.....	51
9. MÉTODOS.....	52
10. PLAN DE ANÁLISIS ESTADÍSTICOS	52
11. DESCRIPCIÓN DE VARIABLES.....	53
12. RESULTADOS.....	56
13. DISCUSIÓN	60
14. CONCLUSIÓN	61
15. CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES	62
16. LIMITACIONES DEL ESTUDIO	62
17. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	63
18. ANEXOS.....	66

RESUMEN

Hasta hace poco hablar de diabetes mellitus en la infancia y adolescencia era sinónimo de diabetes mellitus tipo 1 (DM1). Sin embargo, este concepto ha cambiado en los últimos años con la aparición de la diabetes mellitus tipo 2 (DM2) en este grupo de población. La DM2 ha dejado de ser una enfermedad rara en la población pediátrica. Actualmente se estima que entre el 15% y el 45% de los nuevos casos de diabetes en la infancia y adolescencia corresponden a DM2. En un estudio realizado en los Estados Unidos de América (EE. UU.) entre 2002 y 2012 el incremento relativo anual en la incidencia de DM1 fue del 1,8% y en la DM2 del 4,8%. (1)

Desde principios de la década de 1990, la incidencia de diabetes mellitus tipo 2 (DM2) ha aumentado en niños y adolescentes y está relacionada con el aumento de la obesidad infantil. La DM2 y sus comorbilidades son factores de riesgo de enfermedad vascular en el futuro. Como resultado, es imperativo que los proveedores de atención médica identifiquen y traten a los niños y adolescentes con este trastorno. (2) A principios de la década de 1990, la DM2 representaba aproximadamente el 3 por ciento de la diabetes pediátrica en los Estados Unidos. (3)

El bajo nivel de vitamina D prevalece en muchas poblaciones y se ha convertido en un problema de salud pública común en todo el mundo (3)

La vitamina D puede ser producida de manera muy efectiva por el ser humano cuando la radiación UVB de la luz solar llegan a las células de la piel. Una exposición de todo el cuerpo a la radiación UVB de 15 a 20 minutos diarios pueden producir hasta 250 ug de vitamina D. Una vez en la circulación la vitamina D es convertida por una hidroxilasa hepática en 25-hidroxivitamina D. El nivel de 25 OH D circulante es un indicador del estado de vitamina D. Este nivel refleja tanto la exposición ultravioleta como la ingesta dietética de vitamina D. Según sea necesario, el 25 (OH)D se convierte en el riñón a su forma hormonal activa 1,25 dihidroxivitamina D₃ (calcitriol) en un proceso que está controlado por la hormona paratiroides. El calcitriol circulante también se ve afectado negativamente por un número reducido

de nefronas viables, altas concentraciones séricas de factor de crecimiento de fibroblastos 23 y altos niveles de citocinas de inflamación. (4)

Los siguientes puntos de corte se utilizan para diferentes etapas de insuficiencia de vitamina D: <12 nmol/L para la deficiencia, 12-20 ng/ml para insuficiencia, 20-100 ng/ml para suficiencia. (5)

Dentro de las enfermedades asociadas con acciones no clásicas de vitamina D, se encuentran a nivel musculoesquelético falla y fractura; sistema inmune infecciones, alergias y tumores; sistema endocrino diabetes tipo 1 y 2; sistema circulatorio hipertensión, falla cardíaca, evento vascular cerebral; y en sistema nervioso esclerosis múltiple. (4)

Anteriormente, los niveles bajos de vitamina D era principalmente una preocupación en relación con la homeostasis del calcio y la deficiencia la cual podría causar raquitismo deformante de los huesos en los niños y conducir al desarrollo de osteoporosis y osteomalacia en adultos. Sin embargo, durante las últimas décadas epidemiológicas la evidencia de varias partes del mundo ha relacionado los bajos niveles de vitamina D con metabolismo y trastornos cardiovasculares, enfermedades infecciosas e inflamatorias y algunos tipos de cáncer. (6)

La vitamina D proveniente de la dieta, viaja por el torrente sanguíneo dirigiéndose al hígado unida a proteína de unión a la vitamina D, quilomicrones y lipoproteínas permitiendo que la circulación hepática sea más rápida en comparación con la que es sintetizada de manera endógena o de forma parenteral, esto resulta en un aumento rápido pero menos sostenido en el plasma. En varios tejidos el colecalciferol se somete a una reacción de 25 OH D que a su vez ingresa a la circulación general unida a un portador de proteínas. En el riñón el 25 OH D puede sufrir 2 hidroxilaciones diferentes catalizadas por diferentes hidroxilasas: 1-hidroxilasa y 24-hidroxilasa, generando la forma activa de la vitamina el 1, 25 (OH) 2D el cual juega un papel fundamental en el calcio y homeostasis de fósforo, aumentando el calcio intestinal absorción y regulación de la mineralización ósea. El marcador más útil para la medición de la vitamina D es la 25 OH D en suero. (7)

ANTECEDENTES

Desde años atrás se han realizado varios estudios sobre la asociación que existe entre 25OHD y el riesgo de DM2, tal relación fue sugerida por primera vez en 1967 por Milner y Hales, quien descubrió que la secreción de insulina en conejos dependía del calcio y el magnesio, que están estrictamente regulados por la vitamina D. (7)

Evidencia de ensayos clínicos aleatorizados con suplementos de vitamina D y / o calcio sugiere que los suplementos combinados de vitamina D y calcio pueden tener un papel en la prevención de la diabetes mellitus tipo 2 solo en poblaciones de alto riesgo (es decir, intolerancia a la glucosa). Mientras que la suplementación con vitamina D no mejoró el control glucémico en sujetos diabéticos con niveles en suero normal de 25 (OH) D, la administración de 100 µg de vitamina D3 mejoró la sensibilidad a la insulina en personas con deficiencia de vitamina D y mujeres del sur de Asia resistentes a la insulina. La resistencia a la insulina mejoró más cuando el punto final el suero 25 (OH) D alcanzó ≥ 80 nmol / L. Concentraciones óptimas de vitamina D para reducir la insulina. (4)

Las asociaciones entre vitamina D y DM2 se han informado en varios estudios transversales, de cohorte prospectivos grandes, proporcionando evidencia de la asociación inversa entre 25 OH D y marcadores de la homeostasis de la glucosa, riesgo de DM2 indicando una relación causal. Otros estudios de aleatorización, controlados con placebo, ensayos clínicos han informado una falta de asociación entre 25 OH D y DM2, mientras que en otros estudios prospectivos han demostrado un efecto protector de las altas concentraciones de 25 (OH) D sobre el riesgo de diabetes tipo 2. (6)

Varios estudios observacionales prospectivos han demostrado una relación inversa entre los niveles circulantes de 25-hidroxivitamina D y el riesgo de diabetes tipo 2, pero se desconoce la causalidad de esta relación. (3) La obesidad también se asocia con concentraciones bajas de 25-hidroxivitamina D, una relación entre la

deficiencia de vitamina D y la diabetes tipo 2 puede estar relacionada con la obesidad, más que con la deficiencia de vitamina D.

En casi todos los estudios en humanos, la obesidad se asocia con concentraciones bajas de 25 (OH) D. Un gran estudio genético de más de 40,000 personas mostró que un índice de masa corporal (IMC; y los genes que predisponen a la obesidad) más altos disminuyen los niveles séricos de 25 (OH) D, mientras que los niveles más bajos de 25 (OH) D (o los genes asociados) con una concentración sérica reducida de 25 [OH] D tienen, como máximo, efectos muy pequeños sobre la obesidad.

En varios estudios de cohortes prospectivos y transversales, la diabetes tipo 2 y las afecciones que se sabe que forman parte del síndrome metabólico se asociaron con un estado deficiente de vitamina D. Como ejemplo, un metaanálisis de 21 estudios prospectivos mostró una relación inversa entre los niveles de 25 (OH) D circulante y el riesgo de diabetes tipo 2 (riesgo relativo [RR] 0,62; IC del 95%: 0,54-0,70, para pacientes con la categoría más alta frente a la más baja de niveles de 25 [OH] D).

Sin embargo, los estudios de intervención existentes son negativos o solo mostraron efectos beneficiosos limitados. En un metaanálisis de 23 ensayos que evaluaban el efecto de la suplementación con vitamina D sobre la glucemia, no hubo efecto de la suplementación sobre la glucemia (19 ensayos) o medidas de resistencia a la insulina (12 ensayos). Sin embargo, un ensayo en asiáticos con deficiencia grave de vitamina D que vivían en Nueva Zelanda reveló una mejora modesta de su sensibilidad a la insulina después de seis meses de suplementación con vitamina D.

En un estudio de metaanálisis sobre la base de 21 estudios prospectivos que incluyen 4.996 casos incidentes de diabetes tipo 2 y 76.220 controles no diabéticos, mostró una asociación significativamente inversa entre los niveles de 25 (OH) D y la incidencia de diabetes tipo 2, confirmando que los niveles basales de 25 (OH) D ≥ 50 nmol / L se asociaron significativamente con un menor riesgo de diabetes tipo 2

MARCO TEÓRICO

EPIDEMIOLOGÍA A NIVEL MUNDIAL

Según la IDF en su décima edición, Se estima que 537 millones de adultos de 20 a 79 años en todo el mundo (10,5% de todos los adultos en este grupo de edad) tienen diabetes. Para 2030 se estima 643 millones, y para 2045, 783 millones se prevé que los adultos de 20 a 79 años vivan con diabetes. Así, mientras se estima que la población mundial crecerá un 20% durante este período, el número con diabetes se estima que aumente en un 46%. Se estima que el 94% del aumento ocurrirá en países de bajos y medianos ingresos, donde se espera que el crecimiento de la población sea mayor. (8)

En el mundo hay más de 347 millones de personas con diabetes, más del 80% de las muertes por diabetes se registran en países de ingresos bajos y medios.

La diabetes tipo 2 representa el 90% de los casos mundiales y se debe en gran medida a un peso corporal excesivo y a la inactividad física. Hasta hace poco, la diabetes tipo 2 sólo se observaba en adultos, pero en la actualidad también se está manifestando en niños. (9)

La diabetes aumenta el riesgo de cardiopatía y accidente vascular cerebral. Un 50% de los pacientes con diabetes mueren de enfermedad cardiovascular, La retinopatía diabética es una causa importante de ceguera. Al cabo de 15 años con diabetes, aproximadamente un 2% de los pacientes pierden por completo la vista y un 10% sufren un deterioro grave de la visión. La diabetes se encuentra entre las principales causas de insuficiencia renal estimando que 10 a 20% de los pacientes con diabetes mueren por esta causa. La neuropatía diabética se debe a una lesión de los nervios a consecuencia de la diabetes, y puede llegar a afectar a un 50% de los pacientes. En los pacientes con diabetes el riesgo de muerte es al menos dos veces mayor que en las personas sin diabetes. (9)

Se está produciendo un aumento de la prevalencia de la diabetes tipo 2 en todo el mundo en paralelo con una prevalencia cada vez mayor de la obesidad en los niños. A principios de la década de 1990, la DM2 representaba aproximadamente el 3 por

ciento de la diabetes pediátrica en los Estados Unidos. En 2003, la DM2 representaba aproximadamente el 20 por ciento de la diabetes pediátrica y, según el lugar, casi la mitad de los casos de diabetes entre los adolescentes de 15 a 19 años. (10)

En general la incidencia de DM2 está aumentando en muchos países, coincidiendo con el aumento de las tasas de obesidad. Los siguientes factores están asociados con un mayor riesgo de DM2 de inicio en la niñez: obesidad, antecedentes familiares positivos, grupos raciales y étnicos específicos, sexo femenino, condiciones asociadas con la resistencia a la insulina. La obesidad predispone a la DM2 al aumentar la resistencia periférica a la captación de glucosa mediada por insulina. (6)

Este aumento de la DM2 se ha confirmado tanto en países desarrollados como en vías de desarrollo, y es paralelo a la mayor prevalencia de obesidad en la infancia y en la juventud. Se estima que la prevalencia de DM2 en niños y adolescentes es de 12/100.000 en EE. UU. y de 2,5/100.000 en Europa, En los estudios de cribado en adolescentes obesos ≥ 12 años se ha observado una prevalencia de DM2 entre el 0,4 y el 1%. Otro aspecto relevante es que la mayoría de los casos de DM2 en jóvenes se presenta en subgrupos étnicos como afroamericanos, hispanos, asiático americanos e indios nativos americanos (22,3/1.000 en niños entre 10-14 años. (1)

Las causas de la epidemia de DM tipo 2 están incrustadas en un grupo muy complejo de sistemas genéticos y epigenéticos que interactúan dentro de un marco social igualmente complejo que determina el comportamiento y las influencias ambientales. (11)

En Argentina el porcentaje de nuevos casos de diabetes que eran DM2 aumentó de 0 a 4,3 por ciento entre 1992 y 2001. En Estados Unidos la tasa de incidencia no ajustada aumentó de 9,0 casos por 100.000 en 2002-2003 a 12,5 casos por 100.000 en 2011-2012. (6)

En Groenlandia, donde la población experimenta períodos prolongados de oscuridad, e incluso en los periodos donde la luz está presente, la síntesis de

vitamina D es limitada, la dieta en este país es crucial para el aporte de vitamina D. La prevalencia de DM2 ahí es de 7-10% entre los adultos. (6)

EPIDEMIOLOGÍA EN MÉXICO

Según la Federación Internacional de Diabetes del 2021 México ocupa el séptimo lugar en prevalencia de personas entre 20 a 79 años con diabetes con una estimación en 15.7 millones de personas y se estima que para 2045 ocupe el octavo lugar con 21.2 millones de personas, siendo desplazado por Bangladesh.

La diabetes ha originado al menos 548 millones de dólares de gasto sanitario en 2012; el 11% de los gastos totales en sanidad en adultos (20-79 años). 542,000 niños viven con diabetes tipo 1, 78,000 niños desarrollan diabetes tipo 1 cada año. (9)

Desde el año 2000, la diabetes mellitus en México es la primera causa de muerte entre las mujeres y la segunda entre los hombres. En 2010, esta enfermedad causó cerca de 83 000 muertes en el país. (9)

INCIDENCIA Y PREVALENCIA EN NIÑOS Y ADOLESCENTES

La diabetes tipo 1 es la forma más común de diabetes en niños y adolescentes en la mayoría de los países, pero también ocurren otras formas de diabetes, incluyendo el tipo 2 diabetes y diabetes monogénica. Los casos de diabetes tipo 1 aumentan cada año debido a aumento de la incidencia en muchos países y reducciones en mortalidad. En total, se estima 1.211.900 niños y adolescentes menores de 20 años con diabetes tipo 1 a nivel mundial. Se estima que alrededor de 108.200 niños y adolescentes menores de 15 años son diagnosticados cada año. Este número sube

a 149.500 cuando la edad el rango se extiende a los menores de 20 años. Las tasas de incidencia son más altas en poblaciones de origen del norte de Europa, así como en un número cada vez mayor de países del Oriente Medio y África del Norte. De los diez países con la incidencia más alta, cuatro son ahora de fuera de Europa poblaciones. De los 215 países y territorios cubiertos por las FDI, solo 97 tienen sus propios datos de incidencia. Para la mayoría, esto se limita a niños y adolescentes menores de 15 años. Entre los países sin los datos para menores de 20 años son algunos muy poblados como Nigeria, Indonesia, Filipinas, Vietnam y Sudáfrica. (8)

Las estimaciones de prevalencia fueron las más altas en jóvenes de Brasil y México, así como poblaciones indígenas en los EE. UU. y Canadá, y entre las poblaciones negras en las Américas (160–3300 por 100 000), y la población más baja de Europa (0,6 a 2,7 por 100.000). (8)

En estos dos últimos años, la tasa de diabetes tipo 2 en México en niños aumentó. En 2016, la incidencia de diabetes tipo 2 en niños de 10 a 14 años fue de 2.05 casos sobre cada 100 mil habitantes. En 2020, dicha tasa aumentó a 2.9, esto de acuerdo a las Estadísticas del Anuario de Morbilidad de la Dirección General de Epidemiología. (12)

Hay 12 entidades que superan la incidencia nacional en diabetes infantil en México. Baja California, Sinaloa, Tamaulipas, Baja California Sur, Morelos y Estado de México son los estados con mayor tasa de diabetes tipo 2 en niños. La tasa de diabetes 2 en niños de 10 a 14 años en Baja California es de 8.16 y la de Sinaloa, 8.04. (12)

DIABETES MELLITUS TIPO 2 EN PEDIATRÍA

Definición

La diabetes mellitus tipo 2 es un trastorno metabólico crónico causado por una resistencia relativa a la insulina y una disfunción de las células β pancreáticas; aunque la mayoría de los casos ocurren en adultos, la enfermedad también afecta

a algunos niños y adolescentes. Se caracteriza por hiperglucemia, hiperinsulinemia y ausencia de autoanticuerpos asociados con la diabetes tipo 1. (13)

Factores de riesgo y / o asociaciones

Dentro de los factores de riesgo se encuentran la edad en donde el inicio suele ocurrir en la pubertad o más tarde siendo la edad media de diagnóstico a los 13,5 años. La carga genética, la mayoría de los niños tienen al menos 1 familiar de primer o segundo grado con diabetes tipo 2. La diabetes juvenil de inicio en la madurez es una forma de diabetes autosómica dominante que comienza antes de los 25 años; es causada por mutaciones en cualquiera de varios genes que codifican proteínas involucradas en la secreción de insulina. Las mutaciones en los genes KCNJ11 o ABCC8 son las más comunes para los casos de diabetes neonatal permanente. Existe asociación con la raza y etnia, la mayor prevalencia en poblaciones asiáticas, nativas americanas, hispanas y negras. (14)

Otros factores de riesgo / asociaciones

La obesidad es abrumadoramente el factor de riesgo más importante para el desarrollo de diabetes tipo 2 en los niños. El 90% de los niños con diabetes tipo 2 recién diagnosticada tienen sobrepeso o son obesos

Antecedentes de diabetes materna o hijos de un embarazo complicado por diabetes gestacional; bajo peso al nacer y crecimiento infantil deficiente con una tasa de crecimiento rápido de rebote en la infancia; vivir en áreas menos densamente pobladas (menos de 500 residentes por milla cuadrada), duración insuficiente y mala calidad del sueño, nivel socioeconómico y educativo bajo. (14)

Otras asociaciones

Dislipidemia: El 80% de los niños con diabetes tipo 2 recién diagnosticada tiene un nivel bajo de HDL y el 10% tiene hipertrigliceridemia. Además, se ha visto asociado con hipertensión, síndrome de Ovario poliquístico, enfermedad del hígado graso no alcohólico.

Asociaciones sindrómicas

Síndrome de Down, síndrome de Klinefelter, Síndrome de Turner, Ataxia de Friedreich, Enfermedad de Huntington, Síndrome de Laurence-Moon, Distrofia miotónica, Porfiria, Síndrome de Prader-Willi. (14)

Fisiopatología

La resistencia a la insulina en el músculo y el hígado y la falla de las células β representan los defectos fisiopatológicos centrales en la diabetes tipo 2. Ahora se reconoce que la falla de las células β ocurre mucho antes y es más grave de lo que se pensaba anteriormente. (15)

En el momento en que se realiza el diagnóstico de diabetes, el paciente ha perdido más del 80 % de la función de sus células β .

El octeto ominoso hace referencia a la existencia de distintas vías y órganos relacionados con la fisiopatología de la DM2, teniendo en cuenta no solo a los mecanismos clásicos. El cual se compone de lo siguiente:

1. Disminución de secreción de insulina
2. Aumento de secreción de glucagón
3. Aumento de producción hepática de glucosa
4. Disfunción de neurotransmisores
5. Disfunción de la captación muscular de glucosa
6. Aumento de la reabsorción tubular renal de glucosa
7. Aumento de lipólisis
8. Efecto incretina disminuido.

Colectivamente estos jugadores dictan que: 1) se requerirán múltiples medicamentos usados en combinación para corregir múltiples defectos fisiopatológicos 2) el tratamiento debe basarse en la reversión de anomalías patogénicas conocidas y no simplemente en la reducción de A1C, y 3) la terapia debe iniciarse temprano para prevenir/ralentizar la falla progresiva de las células B que ya está bien establecida en sujetos con intolerancia a la glucosa. (15)

El triunvirato: La resistencia a la insulina en el músculo y el hígado y la alteración de la secreción de insulina representan los defectos centrales de la diabetes tipo 2.

1. En el hígado, la resistencia a la insulina se manifiesta por una sobreproducción de glucosa durante el estado basal a pesar de la presencia de hiperinsulinemia en ayunas y una supresión alterada de la producción de glucosa hepática en respuesta a la insulina como ocurre después de una comida.
2. En el músculo, la resistencia a la insulina se manifiesta por una captación deficiente de glucosa después de la ingestión de una comida rica en carbohidratos y da como resultado una hiperglucemia posprandial
3. Mientras las células β sean capaces de aumentar su secreción de insulina lo suficiente como para compensar la resistencia a la insulina, la tolerancia a la glucosa se mantendrá normal. Sin embargo, con el tiempo, las células β comienzan a fallar e, inicialmente, los niveles de glucosa plasmática posprandial y, posteriormente, la concentración de glucosa plasmática en ayunas comienza a aumentar, lo que conduce a la aparición de una diabetes manifiesta.

Función de las células Beta

La célula β responde a un incremento de glucosa (ΔG) con un incremento de insulina (ΔI). El estándar de oro para medir la función de las células β es la secreción de insulina/resistencia a la insulina ($\Delta I/\Delta G \div IR$), o el llamado índice de disposición. Si se considera que una glucosa plasmática a las 2 h <140 mg/dl representa una tolerancia a la glucosa “normal”, los sujetos en el tercil superior (PG a las 2 h = 120–139 mg/dl) han perdido la función de dos tercios de sus células β . Lo más preocupante es que los sujetos en el tercil superior de IGT (2-h PG = 180–199 mg/dl) han perdido 80–85% de su función de células β .

Las personas con IGT tienen una resistencia máxima o casi máxima a la insulina, han perdido el 80 % de la función de sus células β y tienen una incidencia aproximada del 10 % de retinopatía diabética. Tanto desde el punto de vista fisiopatológico como clínico, se debe considerar que estos individuos prediabéticos con IGT tienen diabetes tipo 2.

Patogenia de la falla de las células beta

Edad: La edad avanzada juega un papel importante en la falla progresiva de las células β que caracteriza a la diabetes tipo 2

Genes. Se han descrito varios genes asociados con la disfunción de las células β en personas con diabetes tipo 2. De estos genes, el factor de transcripción TCF7L2 es el mejor establecido

Resistencia a la insulina: al aumentar la demanda de las células β para hipersecretar insulina, también juega un papel importante en la falla progresiva de las células β de la diabetes tipo 2. Los mecanismos precisos a través de los cuales la resistencia a la insulina conduce a la falla de las células β siguen siendo desconocidos.

Lipotoxicidad: Los niveles elevados de ácidos grasos libres en plasma afectan la secreción de insulina, y esto se conoce como lipotoxicidad. En estudios de ha observado que la exposición a ácidos grasos libres provoca una marcada inhibición de la expresión del ARNm de la insulina, una disminución de la liberación de insulina estimulada por la glucosa y una reducción del contenido de insulina de los islotes. En dicho estudio se demostró que la rosiglitazona, un agonista del receptor activado por el proliferador de peroxisomas (PPAR) γ , evitó todos estos efectos nocivos de los ácidos grasos libres demostrando que tanto la rosiglitazona como la pioglitazona mejoran notablemente el índice de secreción de insulina/resistencia a la insulina in vivo en humanos con diabetes tipo 2. En este caso, se esperaría que las intervenciones (como pérdida de peso y tiazolidinedionas), que movilizan la grasa fuera de las células β reviertan la lipotoxicidad y preserven la función de las células β . (15)

Glucotoxicidad: Los niveles de glucosa en plasma crónicamente elevados también afectan la función de las células β , y esto se conoce como glucotoxicidad

Por lo tanto, el control estricto de la glucemia es esencial no solo para prevenir las complicaciones microvasculares de la diabetes, sino también para revertir el efecto glucotóxico de la hiperglucemia crónica sobre las células β , así como sobre la resistencia a la insulina hepática y muscular.

Amilina: El polipéptido amiloide insulinoma (IAPP, o amilina) es comúnmente encontrado en los islotes pancreáticos de pacientes sufriendo de diabetes mellitus tipo 2, o albergando un insulinoma.

La hipersecreción de IAPP y el depósito de amiloide dentro del páncreas también se han implicado en la falla progresiva de las células β de la diabetes tipo 2

Cabe destacar que se ha demostrado que la rosiglitazona protege los islotes humanos contra la toxicidad de la IAPP humana mediante una vía dependiente de fosfatidilinositol (PI) 3-quinasa.

Cuarteto disarmonoso: Añadiendo a la célula adiposa junto a lo que conforma el triunvirato.

- a) Las células grasas son resistentes al efecto antilipolítico de la insulina, lo que lleva a una elevación de la concentración plasmática de ácidos grasos libres durante todo el día
- b) Los niveles plasmáticos de ácidos grasos libres aumentados de forma crónica estimulan la gluconeogénesis, induciendo a la resistencia hepática/muscular, y alterando la secreción de la insulina.
- c) Las células grasas disfuncionales producen cantidades excesivas de adipocitocinas que provocan resistencia a la insulina, inflamatorias y ateroscleróticas
- d) Las células grasas agrandadas son resistentes a la insulina y tienen menor capacidad de almacenar grasa. Cuando se excede la capacidad de almacenamiento de los adipocitos, los lípidos "desbordan" hacia el músculo, el hígado y las células β , lo que provoca resistencia a la insulina muscular/hepática y una secreción

deficiente de insulina. Los lípidos también pueden desbordarse hacia las células lisas vasculares arteriales, lo que lleva a la aceleración de la aterosclerosis.

Quinteto: Añadiendo la parte gastrointestinal. La ingestión de glucosa provoca una respuesta de insulina mucho mayor que una infusión de glucosa intravenosa, la gran mayoría (>99%) de este efecto incretina puede explicarse por dos hormonas: GLP-1 y GIP. La secreción de GLP-1 por las células L del intestino delgado distal es deficiente, mientras que la secreción de GIP por las células K del intestino delgado más proximal aumenta, pero hay resistencia al efecto estimulador de GIP sobre la secreción de insulina. GLP-1 también es un potente inhibidor de la secreción de glucagón, y la respuesta deficiente de GLP-1 contribuye al aumento paradójico de la secreción de glucagón plasmático y la supresión alterada de HGP que se produce después de la ingestión de una comida mixta. Claramente, el intestino es un órgano endocrino importante y contribuye a la patogenia de la diabetes tipo 2. (15)

Sexteto: El sexto miembro es la célula α pancreática. Se ha demostrado que la concentración basal de glucagón en plasma está elevada en individuos con diabetes tipo 2. Es probable que los fármacos que inhiben la secreción de glucagón o bloquean el receptor de glucagón sean efectivos en el tratamiento de pacientes con diabetes tipo 2

Séptimo: Añadiéndose el riñón. El 90% de la glucosa filtrada es reabsorbida por el transportador SGLT2 de alta capacidad en el segmento contorneado del túbulo proximal, y el 10% restante de la glucosa filtrada es reabsorbida por el transportador SGLT1 en el segmento recto del túbulo proximal descendente. El resultado es que no aparece glucosa en la orina. El desarrollo de medicamentos que inhiben la reabsorción de glucosa en los túbulos proximales renales proporciona un enfoque racional para el tratamiento de la diabetes tipo 2

Octeto siniestro: Cerebro. Se ha intentado abordar el problema de la alteración de la regulación del apetito por la insulina en sujetos obesos utilizando imágenes de RM para examinar la respuesta cerebral a una carga de glucosa ingerida. Después de la ingestión de glucosa, se observaron dos áreas hipotalámicas con inhibición constante: el hipotálamo posterior inferior, que contiene los núcleos ventromediales,

y el hipotálamo posterior superior, que contiene los núcleos paraventriculares. En ambas áreas hipotalámicas, que son centros clave para la regulación del apetito, la magnitud de la respuesta inhibitoria luego de la ingestión de glucosa se redujo en sujetos obesos, resistentes a la insulina y tolerantes normales a la glucosa, y hubo un retraso en el tiempo necesario para alcanzar la glucosa. máxima respuesta inhibitoria, a pesar de que la respuesta de la insulina plasmática se incrementó notablemente en el grupo obeso. Queda por determinar si la respuesta funcional alterada de la resonancia magnética en sujetos obesos contribuye o es una consecuencia de la resistencia a la insulina y el aumento de peso. No obstante, estos resultados sugieren que el cerebro, al igual que otros órganos (hígado, músculo y grasa) del cuerpo, puede ser resistente a la insulina. (15)

Se ha planteado un nuevo concepto que tiene en cuenta otras variables en relación con la fisiopatología de la diabetes. Shwartz y colaboradores proponen el llamado “onceno atroz” que pone como principal elemento la anormalidad de la célula beta más disminución en su número, con un esquema donde hay interacción de predisposición genética, resistencia a la insulina, elementos ambientales, estilo de vida y respuesta inmuno/inflamatoria alterada.

Este esquema reconoce tres vías adicionales que generan hiperglucemia: cambios en el microbiota intestinal, reducción en la producción de amilina por la alteración de la célula beta (vaciamiento gástrico acelerado con aumento en la absorción de glucosa en el intestino y aumento de la glucemia posprandial) y un estado inflamatorio que genera aumento en la demanda de insulina. (16)

Desde un punto de vista fisiopatológico, las personas con DM2 muestran consistentemente tres alteraciones cardinales:

- Resistencia a la acción de la insulina en tejidos periféricos, en particular el músculo, la grasa y el hígado (los tejidos clásicos de acción de la insulina).

- Secreción de insulina defectuosa, en concreto como respuesta a un estímulo de glucosa, aunque los valores absolutos pueden ser altos, bajos o normales.
- Aumento de la producción de glucosa por el hígado, que provoca hiperglucemia en estado de ayuno.

Por definición, los pacientes con diabetes tipo 2 no tienen destrucción de células β autoinmunes, como se encuentra en la diabetes tipo 1. La diabetes tipo 2 no es un proceso patológico único, sino que representa una constelación heterogénea de síndromes patológicos que conducen a la vía final común de la hiperglucemia. Muchos factores, solos o en combinación, pueden causar hiperglucemia; por tanto, la complejidad de la patogenia de la diabetes tipo 2 refleja las anomalías genéticas, patológicas, ambientales y metabólicas heterogéneas que pueden existir en diferentes pacientes. (17)

La comprensión de la patogenia de la diabetes tipo 2 es complicada por varios factores. Los pacientes presuntamente presentan una combinación de diversos grados de resistencia a la insulina y secreción defectuosa de insulina, ninguno de los cuales se mide en el entorno clínico, y ambos contribuyen a la diabetes tipo 2. Se cree que la causa subyacente de la resistencia a la insulina es predominantemente "ambiental" relacionada con comer en exceso, el estilo de vida sedentario y el sobrepeso y la obesidad resultantes, con contribuciones menos prominentes del envejecimiento y la genética. Por el contrario, la secreción defectuosa de insulina es en gran parte el resultado de influencias genéticas y la programación de la masa y función de las células beta en el útero. Finalmente, la hiperglucemia en sí misma puede alterar la función de las células beta pancreáticas y exacerbar la resistencia a la insulina, lo que lleva a un círculo vicioso de hiperglucemia que causa un empeoramiento del estado metabólico.

La diabetes tipo 2 a menudo se acompaña de otras afecciones, que incluyen hipertensión, niveles altos de triglicéridos y de colesterol de lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL), concentraciones altas de colesterol de lipoproteínas de baja densidad (LDL) en suero y colesterol de lipoproteínas de alta densidad (HDL) bajo

concentraciones que, como la diabetes tipo 2, aumentan el riesgo cardiovascular. Esta constelación de condiciones clínicas se conoce como síndrome metabólico. La hiperinsulinemia que se produce en respuesta a la resistencia a la insulina puede desempeñar un papel importante en la génesis de estas anomalías. El aumento de los niveles de ácidos grasos libres, las citocinas inflamatorias de la grasa y los factores oxidativos se han relacionado con la patogenia del síndrome metabólico, la diabetes tipo 2 y sus complicaciones cardiovasculares. (18)

Para el estudio de la DM 2 con implicaciones diagnósticas y terapéuticas es útil diferenciar dos grandes grupos: a) DM 2 asociada a obesidad, y b) DM 2 no asociada a obesidad. (19)

Diabetes mellitus de tipo 2 asociada a obesidad

Factores genéticos

La forma más común de DM 2 se asocia a obesidad (85%) y tiene un marcado componente genético, con una concordancia entre gemelos homocigotos del 80%, que llega hasta el 96% si se considera el estado de intolerancia hidrocarbonada. La concordancia entre hermanos gemelos monocigotos supera a la de dicigotos, lo que refuerza el carácter genético sobre la influencia del ambiente intrauterino. La DM 2 tiene una herencia poligénica y requiere la contribución de múltiples alelos diabetógenos. La contribución de cada variante al riesgo global es pequeña, a veces no claramente reproducible o variable según la población estudiada. Los alelos identificados hasta el momento no permiten explicar la predisposición genética a la DM 2, y es muy probable que el efecto de los genes diabetógenos dependa de su interacción con factores nutricionales y ambientales. Así, se ha observado una mayor incidencia en determinadas razas o grupos étnicos que comparten ambientes similares (el 4% en los blancos, el 6% en los afroamericanos, el 15% en los indios americanos, el 35%-80% en los indios pima). Las bases moleculares de la herencia de la DM 2 asociada a obesidad no han podido dilucidarse debido a su: a) *heterogeneidad*; b) *comienzo tardío*, que imposibilita el diagnóstico temprano y correcto y dificulta los estudios genéticos, y c) importante *componente ambiental*,

que incluye factores como obesidad, actividad física, fármacos y carencias nutricionales intrauterinas. La elevada prevalencia (el 5% en los países occidentales) de esta enfermedad permite que en una misma familia pueda coexistir más de un tipo genético de diabetes. En conclusión, la DM 2 del obeso es una enfermedad de herencia poligénica cuyo fenotipo es el efecto acumulativo de la actividad defectuosa de más de un gen en el contexto de un ambiente específico.
(20)

Mecanismos patogénicos

La DM 2 está causada por la respuesta inadecuada de las células β pancreáticas al aumento de resistencia a la insulina típicamente asociado con obesidad, envejecimiento y sedentarismo. En un contexto de balance energético positivo y obesidad, se produce la expansión y el almacenamiento de grasa en el tejido adiposo. Sin embargo, la acumulación excesiva de grasa puede llevar a la disfunción y el agotamiento de la capacidad de almacenamiento del tejido adiposo. La grasa que no se puede almacenar en el tejido adiposo produce un efecto inflamatorio en este órgano. Se caracteriza por la infiltración de macrófagos que liberan citocinas proinflamatorias que contribuyen al desarrollo de RI no sólo en el tejido adiposo, sino también en órganos periféricos como el músculo o el hígado. Además de las citocinas, el fracaso de la capacidad de almacenamiento de grasa en el tejido adiposo hace que el exceso de lípidos se acumule de manera ectópica en el músculo, el hígado y la célula β . Estos tipos celulares no están diseñados para almacenar nutrientes, y en ellos la acumulación de lípidos (diacilglicéridos y ceramidas) produce un efecto tóxico denominado *lipotoxicidad*, que contribuye a la RI y a una disfunción mitocondrial. La RI disminuye la utilización de glucosa en el músculo, y en el hígado aumenta la producción hepática de glucosa en relación con el aumento de la glucogenólisis y la gluconeogénesis secundaria al aumento de lactato, glicerol, alanina y ácidos grasos libres. La célula β también se ve afectada por el efecto tóxico del exceso de lípidos y glucosa, un fenómeno conocido como *glucolipotoxicidad* y que contribuye al fracaso de la célula β .

En este contexto de exceso de nutrientes, lipotoxicidad e inflamación en el tejido adiposo, el músculo, el hígado y la célula β , el desarrollo de las manifestaciones específicas del síndrome metabólico requiere y depende del grado de vulnerabilidad genética de los órganos metabólicos. Los individuos con vulnerabilidad genética al insulto nutricional en la célula β serán más proclives al desarrollo de diabetes. Igualmente, la vulnerabilidad en dotación genética del músculo será fundamental en el desarrollo de RI. Defectos en el repertorio genético del hígado determinarán el desarrollo de hígado graso, RI y predisposición a la esteatohepatitis.

La utilización de estrategias de análisis genómico amplio con el empleo de polimorfismos o de otras más antiguas, como GWAS, ha permitido identificar nuevos genes relacionados con el desarrollo de DM 2. Algunos de los genes identificados mediante GWAS incluyen: *CdKAL1*, *CdKN2A*, *CdKN2B*, *HHEX*, *IGF2BP2*, *WFS1*, *MTNR1B*, *IRS1*, *SLC30A8*, *PPAR γ* , *KCNJ11* y *TCF7L2*. Este último es el más importante, dado que se asocia con diabetes de comienzo temprano y aumenta el riesgo de diabetes en 1,45-2,45, dependiendo de si se heredan uno o dos alelos. Aunque la función de estos genes no está perfectamente establecida, llama la atención que la mayoría de ellos están relacionados con la secreción de insulina, lo que confirma que los defectos genéticos en la célula β son predominantes para el desarrollo de hiperglucemia. Sin embargo, en este análisis existe un sesgo, dado que la identificación de genes relevantes en el desarrollo de RI hubiera sido más específica si el criterio escogido hubiera sido el de obesidad. En este contexto, la hiperglucemia típica de la DM 2 es el resultado de la falta de adecuación entre secreción y sensibilidad insulínica, modulada por la interacción entre diversos factores ambientales y un genoma que confiere susceptibilidad genética.

Factores ambientales: obesidad, nutrición y estilo de vida

Diversos factores ambientales influyen en la DM 2. La obesidad debido a su asociación con inflamación y lipotoxicidad. Recientemente se ha sugerido que el factor más importante no es la cantidad de masa grasa acumulada, sino la disfunción del tejido adiposo y el fracaso en su capacidad de expansión. Ello podría explicar la existencia de RI en individuos diabéticos delgados.

Como factores de riesgo nutricional podemos identificar los siguientes: a) alteraciones en el porcentaje relativo de diversos tipos de lípidos; b) tipo de hidratos de carbono, particularmente los de alto índice glucémico; c) consumo de carne roja rica en hierro precursor de compuestos nitrosos de carácter tóxico para la célula β , y d) efecto beneficioso de la ingesta alcohólica moderada. En relación con el estilo de vida, la *actividad física* se asocia con mejora de la sensibilidad insulínica. (20)

Inmunidad innata

En un principio se pensaba que el sistema inmunitario innato era un sistema celular que permitía discriminar entre el yo y el no-yo para adaptar el metabolismo celular y luchar contra los patógenos microbianos. Sin embargo, este sistema se reconoce hoy como una respuesta general al estrés celular que activa la inflamación y los sistemas de reparación celular. El sistema inmunitario innato contiene una serie de receptores de reconocimiento de patrones para detectar productos microbianos. Estas proteínas, entre ellas las TLR y las lectinas de tipo C, se expresan en diversos tipos celulares, como macrófagos, monocitos, células dendríticas, neutrófilos, células epiteliales y células del sistema inmunitario adaptativo. Los receptores de reconocimiento de patrones detectan moléculas relacionadas con patógenos extracelulares e intracelulares, entre ellas lípidos y ácidos nucleicos, e inician una respuesta estereotípica, que incluye la activación del NF- κ B y la transcripción de la proteína activadora 1 (AP1), que incrementan la expresión de citocinas y quimiocinas.

La activación de la vía innata incrementa también la producción de los denominados inflammasomas, unos grandes complejos proteínicos con varias subunidades que son importantes en el control de la maduración postraducciona mediada por la caspasa 1 y la secreción de interleucinas, principalmente IL-1 β , que tienen potentes respuestas proinflamatorias y constituyen un factor de riesgo de desarrollo de DM2, tal vez a través de la disrupción de la función de las células β .

La activación del sistema inmunitario innato en la infección aguda y la obesidad está asociada con una resistencia a la insulina importante. En la obesidad, esta

activación está mediada, en parte, por los valores elevados de ácidos grasos. Las TLR, especialmente TLR2 y TLR4, que responden normalmente a los lípidos de pared de las células bacterianas para inducir la respuesta inflamatoria innata, son activadas también por ácidos grasos saturados circulantes. Por el contrario, los ácidos grasos poliinsaturados inhiben la señalización de TLR. La activación de TLR en las células origina resistencia a la insulina, mientras que la disrupción genética del receptor de TLR4 en ratones protege frente a la resistencia a la insulina inducida por ácidos grasos. (17)

Diagnóstico

Como en muchas de las enfermedades, la sospecha diagnóstica surge de la anamnesis y la exploración física. Sin embargo los parametros bioquímicos son fundamentales para el diagnóstico.

El paso inicial es diagnosticar la diabetes y luego diferenciarla de otras causas de diabetes según la presentación clínica del paciente. La diabetes mellitus se diagnostica basándose en cualquiera de los siguientes cuatro signos de metabolismo anormal de la glucosa según la ADA.

Criterios de la Asociación Americana de Diabetes para el diagnóstico de diabetes

1. HbA1C $\geq 6,5\%$. La prueba debe realizarse en un laboratorio utilizando un método certificado por NGSP y estandarizado para el ensayo DCCT *.

2. FPG ≥ 126 mg / dL (7,0 mmol / L). El ayuno se define como la ausencia de ingesta calórica durante al menos 8 horas *.

3. Glucosa plasmática a las 2 horas ≥ 200 mg / dL (11,1 mmol / L) durante una OGTT. La prueba debe realizarse según lo descrito por la Organización Mundial de la Salud, utilizando una carga de glucosa que contenga el equivalente a 75 gramos de glucosa anhidra disuelta en agua *.

○

4. En un paciente con síntomas clásicos de hiperglucemia o crisis hiperglucémica, una glucosa plasmática aleatoria ≥ 200 mg / dL (11,1 mmol / L).

A1C: hemoglobina glucosilada; NGSP: Programa Nacional de Normalización de Glicohemoglobina; DCCT: Ensayo de control y complicaciones de la diabetes; FPG: glucosa plasmática en ayunas; OGTT: prueba de tolerancia oral a la glucosa.
* En ausencia de hiperglucemia inequívoca, el diagnóstico requiere dos resultados de prueba anormales de la misma muestra o en dos muestras de prueba separadas.

(22)

El criterio básico para el diagnóstico es la hiperglucemia, aunque para definirla deben recordarse algunos aspectos técnicos. Para su valoración correcta se requiere un ayuno de 8-12 h. Debe conocerse el método practicado y sus límites de normalidad, así como la procedencia de la muestra (venosa o capilar, sangre total, plasma o suero). La omisión de cualquiera de estos datos debería invalidar el resultado, ya que en muchas ocasiones (cuando no hay manifestaciones clínicas) el diagnóstico se basará sólo en el análisis. Por lo común, la sangre se obtiene por punción venosa y debe procurarse que la extracción se haga con la mínima estasis posible. En ayunas, la glucemia en la sangre capilar (es idéntica a la de la sangre venosa, pero durante el período posprandial la glicemia capilar es más elevada, ya que los tejidos retiran glucosa para la nutrición celular. Aunque los laboratorios trabajan siempre con plasma o suero, debe recordarse que la glucemia en la sangre total es aproximadamente el 15% más baja que en el plasma y se modifica de forma inversa con el hematocrito. El método de la glucosa-oxidasa es un procedimiento enzimático que determina exclusivamente glucemia verdadera y, salvo que se

indique lo contrario, las cifras proporcionadas corresponden a esta en el plasma de sangre venosa.

La glucemia también puede determinarse de forma aproximada en una gota de sangre capilar (que se obtiene del pulpejo del dedo), con tiras reactivas impregnadas en glucosa-oxidasa, que se leen mediante reflectómetros domésticos. Este método, no obstante, no debería usarse para el diagnóstico, sino sólo para el seguimiento en pacientes ya diagnosticados.

Muchos fármacos actúan sobre el metabolismo de la glucosa por mecanismos diversos (aumento o disminución de la síntesis y liberación de insulina, interferencia con la insulina o los hipoglucemiantes orales) y a menudo desconocidos. Cuando la determinación de la glucemia se lleva a cabo con fines diagnósticos, estos fármacos deben suprimirse siempre que sea posible y es recomendable revisar los efectos secundarios de los medicamentos en todos los casos. Los fármacos hiperglucemiantes e hipoglucemiantes más comunes se muestran en el anexo 1 . (tabla 1)-. (20)

Cuadro clínico

La DM2 infantil puede presentarse de varias formas

- Asintomático: aproximadamente el 40 por ciento.
- Sintomático (p. Ej., Polidipsia y poliuria) sin cetonuria o acidosis: 57 a 70 por ciento.
- Cetoacidosis diabética (CAD): 5 a 12 por ciento.
- Estado hiperglucémico hiperosmolar (HHS): poco frecuente pero grave (2)

Las formas de presentación se clasifican tradicionalmente en metabólica, no metabólica y asintomática.

Presentación metabólica

Es la forma clásica de presentación de la DM 1 y en algunos casos de la DM 2. El comienzo es brusco, con un período de pocas semanas o algunos meses entre el inicio de los síntomas y el diagnóstico. La presentación puede llegar a ser muy aguda, sobre todo en niños. La poliuria y la polidipsia son francas, y no es rara en niños la reaparición de una enuresis. A menudo, el cuadro empeora porque la sed provoca la ingestión de grandes cantidades de bebidas azucaradas que aumentan aún más la hiperglucemia. La polifagia suele estar menos presente, pero destaca el hecho de que el paciente adelgaza a pesar de un apetito aumentado. La astenia es también constante y los niños pierden las ganas de jugar. Cuando se reconoce por primera vez, el paciente suele dar la impresión de enfermedad grave, y la presencia de los síntomas debería ser suficiente para orientar el diagnóstico. Si el déficit de insulina es grave, la formación de cuerpos cetónicos excede su capacidad de utilización metabólica y aparecen náuseas, vómitos, taquipnea, alteraciones de la consciencia, deshidratación y coma. (20)

Presentación no metabólica

El tiempo transcurrido entre los primeros síntomas compatibles y el diagnóstico puede ser de varios años. La poliuria y la polidipsia no suelen valorarse de forma adecuada en el interrogatorio con el paciente, ya que este no lo considera anormal, al igual que un excelente apetito. No suele haber astenia, y el peso no sufre variaciones significativas. En otros casos, la enfermedad la diagnostica el oftalmólogo por la observación de lesiones sugestivas de retinopatía diabética, mientras que otras es el dermatólogo que la sospecha frente a lesiones características, como necrobiosis lipoidea o dermopatía diabética. Por último, no es excepcional que el motivo de consulta sea una patología vascular, como la claudicación intermitente o la disfunción eréctil. La cicatrización de las heridas puede estar alterada, aunque esta alteración es poco frecuente. Las infecciones son más frecuentes entre las personas con diabetes que en el resto de la población, y la diabetes per se empeora el pronóstico de aquellas. Las infecciones de las vías genitourinarias y respiratorias son las más frecuentes. Mención especial merece la tuberculosis, cuya primoinfección o reactivación debe vigilarse en estos pacientes.

La mayor sensibilidad a las infecciones se explica por la frecuencia de lesiones vasculares tróficas en los tejidos y por la inhibición de la fagocitosis leucocitaria que produce la hiperglucemia. Las caries y las infecciones periodontales son frecuentes debido a la presencia de elevadas concentraciones de azúcar en la saliva y/o a lesiones tróficas en las encías.(20)

Presentación asintomática

Constituye la forma más frecuente de diagnóstico de DM 2 debido a la profusión de análisis clínicos en exámenes médicos laborales, revisiones para pólizas de seguros y chequeos. Esta práctica permite un diagnóstico precoz, que es fundamental para modificar la historia natural de la enfermedad. Los programas de detección de la diabetes se deberían implantar en poblaciones de riesgo, ya que alrededor de la tercera parte de los casos siguen sin estar diagnosticados. La *American Diabetes Association* (ADA) recomienda el cribado sistemático de diabetes en todos los individuos de más de 45 años o bien con IMC superior a 25 kg/m² y uno o más factores de riesgo. (20)

Examen físico

Al examen físico se puede observar un hábito corporal con sobrepeso u obesidad el cual está presente en la mayoría de los niños con diabetes tipo 2. Un IMC en el percentil 85 o superior indicará sobrepeso **mientras que un** IMC superior a los percentiles 94 y 95 para la edad y el sexo, respectivamente es indicativo de obesidad. La hipertensión ocurre al inicio en aproximadamente el 25% de los niños o adolescentes con diabetes tipo 2

La acantosis nigricans manifestado por manchas cutáneas hiperpigmentadas aterciopeladas ocurre en hasta el 50% de los jóvenes con diabetes tipo 2, se ven con más frecuencia en niños de piel más oscura y esta manifestación ocurre en asociación con la resistencia a la insulina y la obesidad.

La candidiasis vaginal o las infecciones fúngicas de la piel son evidentes con la hiperglucemia crónica incontrolada. (14)

TRATAMIENTO

Es probable que la identificación y el tratamiento de niños y adolescentes con DM2 mejoren los resultados a largo plazo; sin embargo, es importante tener en cuenta que la DM2 de inicio pediátrico difiere de la enfermedad de inicio en el adulto, especialmente en lo que respecta a la durabilidad del control glucémico y la aparición más temprana de complicaciones. (22)

Solo unos pocos estudios han examinado el tratamiento de la DM2 en el grupo de edad pediátrica. El ensayo clínico más grande, denominado estudio "TODAY", ha demostrado que la monoterapia con agentes orales no mantiene un control glucémico duradero en aproximadamente el 50 por ciento de los pacientes con DM2 de inicio en la adolescencia. Por lo tanto, es importante optimizar el tratamiento mediante una combinación de intervenciones farmacológicas y no farmacológicas, con una estrecha vigilancia y seguimiento. (22)

Idealmente, la atención de un adolescente con DM2 debe ser administrada por un equipo multidisciplinario, que incluya un endocrinólogo, un enfermero educador, un dietista, un profesional de la salud mental y, a veces, un fisiólogo del ejercicio. Sin embargo, en lugares donde estos recursos no están disponibles, los pacientes pueden ser tratados por médicos de atención primaria. Los pacientes que no logran un buen control glucémico con metformina en monoterapia deben ser tratados por o en consulta con un endocrinólogo y educador en diabetes, si es posible. La participación de la familia es esencial para iniciar y apoyar los cambios de estilo de vida necesarios en el manejo de un paciente pediátrico con este trastorno. (22)

Objetivos del tratamiento

- Dentro de los objetivos del tratamiento se encuentran los siguientes:
- Mantener un control glucémico casi normal

- Mejorar la sensibilidad a la insulina y potencialmente mejorar la secreción de insulina, lo que resulta en un mejor control glucémico.
- Identificar y tratar, si es necesario, comorbilidades como hipertensión, dislipidemia y enfermedad del hígado graso no alcohólico.
- Prevenir las complicaciones vasculares de la DM2 (22)

Terapia no farmacológica

Nutrición: De preferencia por especialista ya que debe ser individualizada, las metas dietéticas deben incluir información del niño y la familia y ser mensurables y alcanzables. Los objetivos importantes para el asesoramiento incluyen: disminuir el tamaño de las porciones, sustituir un alimento rico en carbohidratos por una fruta o verdura, eliminar bebidas con alto contenido calórico (por ejemplo, refrescos que contienen azúcar, jugos) y reemplazarlas con agua o bebidas sin calorías.

Control de peso: En niños y adolescentes con diabetes tipo 2, la meta óptima es una disminución del 7 al 10 por ciento del peso corporal en los que han completado el crecimiento lineal, o un índice de masa corporal (IMC) menor al percentil 85 para edad y sexo en los que aún están creciendo. La decisión de recomendar la reducción del peso frente al mantenimiento del peso depende de la edad del paciente (es decir, el potencial de crecimiento lineal), el grado de obesidad y la presencia de comorbilidades. En los pacientes que aún están creciendo, el mantenimiento del peso conducirá a una reducción del IMC a medida que avanza el crecimiento lineal. Sin embargo, para la mayoría de los jóvenes con DM2, está indicada la reducción de peso en lugar de su mantenimiento. Después del mantenimiento de peso con éxito, una nueva intervención dietética puede centrarse en la pérdida de peso gradual para llegar a un IMC menor a percentil 85. Una tasa de pérdida de peso de 0,5 a 1 kg por mes es una meta razonable para la juventud en crecimiento. Los adolescentes que han completado la pubertad deben tener un objetivo de pérdida de peso de aproximadamente 0,5 a 1 kg por semana, que es el mismo objetivo de pérdida de peso recomendado para adultos con DM2. (22)

Actividad física: El aumento de la actividad física, independientemente de su efecto sobre el peso corporal, mejora la sensibilidad a la insulina. Se debe alentar a los jóvenes con DM2 a que realicen una actividad física de moderada a intensa durante al menos una hora diaria, con actividades de fortalecimiento muscular y ósep al menos 3 días por semana. Además es importante que disminuyan las conductas sedentarias, mediante la limitación de el "tiempo de pantalla" no académico (por ejemplo, televisión, video juego y computadora) a menos de dos horas diarias. En algunos casos, es apropiado comenzar con objetivos más modestos y luego reducir gradualmente el tiempo de pantalla permitido. (22)

Tratamiento farmacológico

Anteriormente, la metformina y la insulina eran los únicos agentes aprobados por la Administración de Alimentos y Medicamentos de EE. UU. (FDA) para el tratamiento de la DM2 en niños y adolescentes, hasta que la liraglutida recibió la aprobación de la FDA en junio de 2019. Ahora, la metformina, la insulina y la liraglutida son los únicos agentes recomendado para el tratamiento de la DM2 en la juventud como complemento de la dieta y el ejercicio

La metformina: es la terapia de primera línea para la mayoría de los pacientes, junto con la terapia no farmacológica. Su acción se basa en mejorar la capacidad de respuesta a la insulina al aumentar la captación de glucosa mediada por insulina en los tejidos periféricos y también al disminuir la producción de glucosa hepática. La metformina tiene el beneficio adicional de producir una pérdida de peso moderada; lo cual contrasta con el aumento de peso que a menudo se asocia con la terapia con insulina, tiazolidindiona o sulfonilurea. (22)

Insulina: La terapia con insulina se usa inicialmente para pacientes que presentan cetosis o hiperglucemia severa, o para pacientes que tienen características mixtas de diabetes tipo 1 y tipo 2, como se describe a continuación. La terapia con insulina es útil para estos pacientes porque tienen una producción inadecuada de insulina (debido a la función deficiente de las células beta), además de la resistencia a la insulina. Las directrices recomiendan que se utilice insulina cuando las

concentraciones de glucosa plasmática aleatorias sean ≥ 250 mg / dL o la hemoglobina A1c (A1C) sea $> 9\%$ (75 mmol / mol). (22)

Liraglutida: Es un análogo del péptido 1 similar al glucagón (GLP-1), fue aprobado por la FDA en 2019 para su uso en pacientes pediátricos con DM2, como complemento de la dieta y el manejo del ejercicio para lograr el control glucémico, según un único ensayo clínico. Funciona como un mimético de incretina que actúa para aumentar la secreción de insulina dependiente de glucosa de las células beta ayudando a asegurar una respuesta de insulina adecuada después de la ingestión de una comida. Estos agentes se administran mediante inyección subcutánea una vez al día. La liraglutida puede tener el beneficio adicional de promover una modesta pérdida de peso, probablemente debido al retraso en el vaciamiento gástrico y posiblemente a través de efectos centrales sobre el apetito. (10)

Objetivos para el control glucémico

El fin del control glucémico a largo plazo se basa en que disminuye el riesgo de complicaciones vasculares a largo plazo en adultos con DM2 en niños y adultos. Sobre todo cuando los niveles de HbA1C es menor del 7%. Se recomienda mantener los siguientes controles

- Hemoglobina glucosilada $< 7\%$ para niños y adolescentes con DM2
- Niveles de glucosa plasmática en ayunas < 130 mg/dl. (22)

Tratamiento inicial

Todos los pacientes deben recibir una terapia no farmacológica consistente en asesoramiento para respaldar los cambios en el estilo de vida que probablemente optimicen la sensibilidad a la insulina, incluida la reducción de peso y la actividad física. (22)

Metformina: Indicada para pacientes con HbA1C < 8.5 por ciento y sin síntomas.

Terapia combinada con insulina basal y metformina: para pacientes con A1C $\geq 8,5$ por ciento y síntomas hiperglucémicos (poliuria, polidipsia, nicturia o pérdida de peso) y sin cetoacidosis. (17, 22)

Insulina sola: los pacientes que presentan cetosis o cetoacidosis deben ser tratados inicialmente con insulina y no con metformina . La metformina debe agregarse al régimen solo después de que la cetosis haya desaparecido y los valores de glucosa en sangre hayan vuelto a concentraciones normales o casi normales con la terapia con insulina. (18, 21)

En pacientes pediátricos, la metformina se inicia a una dosis oral de 500 mg administrada una vez al día. La dosis puede aumentarse gradualmente en incrementos de 500 mg a intervalos de una semana hasta alcanzar la dosis diaria máxima de 2000 mg después de cuatro semanas. Por lo general, se administra como 1000 mg dos veces al día. Algunos médicos comienzan con la dosis más alta de 1000 mg al día, pero la práctica clínica sugiere que una titulación más lenta puede reducir los efectos secundarios gastrointestinales. El medicamento debe tomarse con las comidas para reducir el malestar gastrointestinal. Se deben considerar las preparaciones de liberación prolongada de metformina administradas una vez al día en pacientes que tienen dificultades para cumplir con la dosis de dos veces al día.

La metformina está contraindicada en pacientes con hepatitis, insuficiencia renal, cirrosis, alcoholismo, insuficiencia cardiopulmonar o enfermedad mitocondrial (incluida la diabetes y sordera de herencia materna [MIDD] y otras formas de diabetes mitocondrial) porque puede causar acidosis láctica en estos entornos. Por lo tanto, recomendamos que se midan las enzimas hepáticas basales (alanina aminotransferasa [ALT] y aspartato aminotransferasa [AST]) y la creatinina antes de comenzar la terapia con metformina. Si los niveles de enzimas hepáticas son superiores a 2,5 veces el límite superior de lo normal, o si la creatinina sérica es marcadamente anormal, recomendamos **no** comenzando con metformina. En esta situación, la terapia con insulina debe continuarse o iniciarse y los niveles de enzimas hepáticas deben medirse después de tres a seis meses. (18, 22)

Se aconseja a los pacientes que toman metformina que tomen un multivitamínico diario porque la absorción de vitamina B12 y ácido fólico puede verse comprometida. La DM2 y el síndrome de ovario poliquístico coexisten con frecuencia.

Insulina : recomendamos la terapia con insulina (comenzando con insulina basal con insulina de acción rápida agregada para la cetosis o hiperglucemia persistente) para adolescentes seleccionados con DM2 y cualquiera de las siguientes características:

Pacientes con cetosis o cetoacidosis. Los pacientes con cetosis pero sin cetoacidosis generalmente pueden tratarse de forma ambulatoria. Aquellos con cetoacidosis deben tratarse como pacientes hospitalizados, con terapia intravenosa. Pacientes con características mixtas de T2DM y T1DM en quienes el diagnóstico no es claro. Pacientes con hiperglucemia marcada (glucosa plasmática ≥ 250 mg / dL [13,9 mmol / L] o A1C $\geq 8,5\%$). El fundamento del tratamiento con insulina en estos pacientes es que la hiperglucemia grave es tóxica para las células beta pancreáticas y el tratamiento con insulina puede ayudar a restaurar la producción de insulina endógena. (18, 22)

La presencia de hiperglucemia muy grave (glucosa plasmática ≥ 600 mg / dL [33 mmol / L]) sugiere la posibilidad de un estado hiperglucémico hiperosmolar, que es una urgencia médica y requiere un tratamiento especial.

Una dosis inicial típica de insulina está en el rango de 0,75 a 1,25 unidades / kg / día (dosis diaria total), pero puede llegar hasta 2 unidades / kg por día. El control glucémico debe evaluarse mediante la automonitorización de la glucosa en sangre (punción digital) y ajustando la dosis de insulina en consecuencia. La automonitorización debe realizarse tres o más veces al día para los pacientes que utilizan múltiples inyecciones diarias de insulina. Una vez que la cetosis se ha resuelto y la glucosa plasmática ha vuelto a concentraciones normales o casi normales, la metformina. Puede ser añadido a algunos pacientes se les puede retirar gradualmente la terapia con insulina y pasar a la monoterapia con metformina

Indicaciones para agregar insulina o liraglutida

Fracaso de la monoterapia : para los jóvenes que fracasan en la monoterapia con metformina (a la dosis máxima tolerada), sugerimos agregar liraglutida o insulina basal. para los pacientes que tienen valores persistentes de A1C de ≥ 8 por ciento durante tres a seis meses, a pesar de las intervenciones intensificadas en el estilo de vida y el monitoreo. (18, 22)

DETECCIÓN DE COMORBIDADES

Las comorbilidades y complicaciones de la DM2 incluyen hipertensión, dislipidemia, enfermedad del hígado graso no alcohólico y enfermedad microvascular (p. Ej., Retinopatía, nefropatía y neuropatía) y enfermedad cardiovascular. El diagnóstico y manejo de estos trastornos es un componente esencial de la atención integral de adolescentes y adultos con DM2. (2)

DM2 y COVID-19

Los niños, adolescentes y adultos jóvenes con COVID-19 generalmente experimentan manifestaciones clínicas menos graves que los adultos mayores y pueden ser asintomáticos. Sin embargo, los pacientes de todas las edades con diabetes tienen un mayor riesgo de enfermedad grave y mortalidad debido a la infección por COVID-19. COVID - 19 puede precipitar complicaciones metabólicas graves de la diabetes, incluida la CAD e hiperosmolaridad, que requieren dosis extremadamente altas de insulina. Durante la pandemia de COVID-19, las visitas de telesalud deben usarse para el manejo de los días de enfermedad y el cuidado rutinario de la diabetes. La administración de insulina subcutánea puede ser segura y eficaz en el manejo de CAD leve a moderada sin complicaciones para evitar la admisión en la UCI (para insulina intravenosa) cuando los recursos de la UCI son limitados o el riesgo de adquirir una infección por COVID-19 en este entorno es alto (21)

Complicaciones

Cetoacidosis diabética: La cual ocurre en aproximadamente el 6% de los niños con diabetes tipo 2

Síndrome hiperosmolar hiperglucémico: Ocurre en aproximadamente el 5% de los niños con diabetes tipo 2

Enfermedad macrovascular con inicio acelerado de enfermedad cardiovascular, el inicio de la diabetes en la juventud se asocia con un aumento de 14 veces en el riesgo relativo de infarto de miocardio a lo largo de la vida.

Enfermedad microvascular como retinopatía que ocurre en aproximadamente el 14% de los niños con diabetes después de 4 años.

Nefropatía: Ocurre en aproximadamente el 17% de los niños con diabetes después de los 4 años

Neuropatía : Inusual en niños y adolescentes con diabetes tipo 2

Hipoglucemia relacionada con el tratamiento (22)

Pronóstico

La monoterapia con metformina mantiene un control glucémico duradero durante aproximadamente 5 años en aproximadamente el 50% de los niños y adolescentes con diabetes tipo 2; en los adultos, casi el 80% mantiene un grado de control equivalente

Las complicaciones graves de la diabetes ocurren en un curso de tiempo acelerado en la diabetes tipo 2 de inicio en la juventud en comparación con la enfermedad de inicio en la edad adulta

Las prevalencias de hipertensión y microalbuminuria se triplican a los 4 años en adolescentes a pesar del tratamiento médico estándar

La prevalencia de dislipidemia de alto riesgo (específicamente, nivel elevado de LDL) se duplica en 4 años (22)

Detección

Es importante considerar la posibilidad de realizar pruebas de detección a partir de los 10 años o al inicio de la pubertad (lo que ocurra antes) y continuar a intervalos de 3 años en niños asintomáticos que tienen sobrepeso (IMC en el percentil 85 o superior para la edad y el sexo) u obesos (IMC en el percentil 95 o superior para la edad y el sexo) y tienen uno o más de los siguientes factores de riesgo adicionales de diabetes: Historia materna de diabetes o diabetes gestacional durante la gestación del niño, familiares de primer y segundo grado con diabetes tipo 2. En niños con signos de resistencia a la insulina o afecciones asociadas con la resistencia a la insulina (p. Ej., Acantosis nigricans, hipertensión, dislipidemia, síndrome de ovario poliquístico, peso al nacer pequeño para la edad gestacional). (22)

Pruebas de cribado

Las pruebas de detección son las mismas pruebas de laboratorio que se utilizan para el diagnóstico en pacientes asintomáticos siendo estas: Nivel de glucosa en ayunas, nivel de hemoglobina A1C y test oral de tolerancia a la glucosa

Prevención

La obesidad es un factor de riesgo importante y los médicos deben controlar el peso con regularidad en las visitas de atención preventiva.

Los programas intensivos de modificación del estilo de vida reducen las anomalías tempranas del metabolismo de la glucosa en niños y adolescentes con obesidad ⁹⁵

Limite el tiempo frente a la pantalla y asegure una duración del sueño adecuada para la edad

Reducir el consumo de bebidas azucaradas . (22)

VITAMINA D

La vitamina D no es una vitamina verdadera, porque no es necesario el aporte complementario nutricional en el ser humano con una exposición solar adecuada. Cuando se expone a la radiación ultravioleta, el precursor cutáneo de la vitamina D, 7-deshidrocolesterol, sufre una escisión fotoquímica del enlace de carbono entre los carbonos 9 y 10 del anillo esteroide. El producto resultante, previtamina D, es termolábil y durante un período de 48 h sufre una reordenación molecular dependiente de la temperatura que da lugar a la producción de vitamina D. Otra posibilidad es que este producto termolábil puede isomerizarse en dos productos biológicamente inertes: lumisterol y taquisterol. Esta fotoisomerización alternativa impide la producción de cantidades excesivas de vitamina D durante una exposición prolongada al sol. El grado de pigmentación cutánea, que aumenta en respuesta a la exposición solar, regula también la conversión de 7-deshidrocolesterol en vitamina D mediante el bloqueo de la penetración de los rayos ultravioletas.

Según el informe publicado en 2010 por el Institute of Medicine de EE. UU., la cantidad diaria recomendada de vitamina D para individuos de 1 a 70 años es de 600 UI, y de 800 UI para los mayores de 70 años. No obstante, pueden ser necesarias cantidades superiores para mantener concentraciones adecuadas de vitamina D durante el embarazo, en personas con enfermedades subyacentes y en personas mayores u obesas. La ingesta de vitamina D necesaria para mantener concentraciones adecuadas depende también de las variantes genéticas de las enzimas que intervienen en el metabolismo de la vitamina D, como CYP2R1 y CYP24A1, así como de las de los receptores de vitamina D y de la proteína fijadora de vitamina D. La vitamina D está presente en muchos alimentos, tanto de origen vegetal como animal. Además, muchos alimentos procesados, sobre todo con cereales, están enriquecidos con vitamina D. Aunque también se han enriquecido con vitamina D los productos lácteos, la cantidad real de vitamina D no se correlaciona bien con el objetivo buscado. La vitamina D de origen vegetal es D₂ y la de origen animal es D₃. Estas dos formas de la vitamina D se metabolizan del mismo modo y se utilizan para enriquecer los alimentos. (23)

La vitamina D es única entre las vitaminas en el sentido de que los humanos pueden producirla ellos mismos en su piel siempre que tengan suficiente exposición a la radiación ultravioleta B (290-315 nm). La vitamina D también se encuentra naturalmente en pequeñas cantidades en la leche y los huevos, y en cantidades relativamente grandes en pescados grasos como el arenque y la caballa. No obstante, la síntesis cutánea de vitamina D suele contribuir del 80% al 90% del suministro de vitamina D en las personas que viven en libertad. Esta suposición se basa en el hecho de que en adultos jóvenes sanos que circulan concentraciones de 25 (OH) D normalmente se encuentran entre 30-80 nmol / L, la ingesta dietética de vitamina D suele ser inferior a 5 µg al día y 1 µg de vitamina D aumenta las concentraciones circulantes de 25 (OH) D en aproximadamente 1-3 nmol / L. La cantidad exacta de producción de vitamina D en la piel humana depende de la latitud geográfica, la estación, la hora del día, así como de las condiciones climáticas (nubosidad), la cantidad de contaminación del aire y el reflejo de la superficie. Además, los hábitos de vestir, el estilo de vida y el lugar de trabajo (p. Ej., En interiores o al aire libre), el uso de protectores solares y las prácticas para evitar el sol tienen un fuerte impacto en la síntesis de vitamina D. También es digno de mención que el tipo de piel determina la eficacia de una persona en la producción de vitamina D. Cuanto más oscura está la piel, más radiación ultravioleta es absorbida por la melanina y menos vitamina D se produce. Para lograr un efecto similar en la producción de vitamina D en comparación con una persona de piel clara, el tiempo de exposición a la radiación ultravioleta en una persona de piel oscura que vive en Europa o América del Norte debe ser hasta seis veces mayor.

Los seres humanos pueden producir vitamina D de manera muy eficaz cuando la radiación ultravioleta B (UVB) de la luz solar o de fuentes artificiales llega a las células de la piel. Una exposición de todo el cuerpo a la radiación UVB de 15 a 20 minutos diarios puede producir hasta 250 µg de vitamina D (10,000 UI). Una vez en la circulación, la vitamina D es convertida por una hidroxilasa hepática en 25-hidroxivitamina D (25 (OH) D). El nivel de 25 (OH) D circulante es un indicador del estado de la vitamina D. Este nivel refleja tanto la exposición a los rayos ultravioleta como la ingesta dietética de vitamina D. Según sea necesario, la 25 (OH) D se

convierte en el riñón en su forma hormonal activa 1,25-dihidroxitamina D₃(calcitriol) en un proceso que suele estar estrictamente controlado por la hormona paratiroidea. A pesar de esto, el aporte inadecuado de vitamina D reduce el nivel circulante de esta importante hormona. El calcitriol circulante también se ve afectado negativamente por un número reducido de nefronas viables, concentraciones séricas elevadas de factor de crecimiento de fibroblastos 23 y niveles elevados de citocinas inflamatorias.

Los siguientes valores de corte se utilizan para diferentes etapas de insuficiencia de vitamina D: <25 nmol / L para deficiencia, 25-49.9 nmol / L para insuficiencia, 50-74.9 nmol / L para hipovitaminosis / suministro subóptimo. Aunque todavía existe cierto debate sobre cómo clasificar el estado de la vitamina D, la gran mayoría de los investigadores de la vitamina D están de acuerdo en que los niveles de 25 (OH) D por debajo de 50 nmol / l son insuficientes.

Las acciones de la vitamina D celular están mediadas por un receptor de vitamina D (VDR) citosólico y unido a la membrana. El VDR se expresa de forma casi ubicua y casi todas las células responden a la exposición a la vitamina D; aproximadamente el 3% del genoma humano está regulado, directa y / o indirectamente, por el sistema endocrino de la vitamina D. El calcitriol también es producido por 1 α -hidroxilasas locales a partir de su precursor 25 (OH) D en varias células extrarrenales, entre ellas células de músculo liso vascular, colonocitos y células inmunes como monocitos, células dendríticas (DC) y linfocitos B. Aquí, el calcitriol juega un papel importante paracrino y autocrino. La captación de 25 (OH) D en los tejidos extrarrenales se reduce en caso de niveles bajos de calcitriol circulantes. (23)

HOMEOSTASIS DE LA VITAMINA D

La vitamina D proveniente de la dieta viaja por el torrente sanguíneo dirigiéndose al hígado unida a proteína de unión a la vitamina D, quilomicrones y lipoproteínas permitiendo que la circulación hepática sea más rápida en comparación con la que es sintetizada de manera endógena o de forma parenteral, esto resulta en un aumento rápido pero menos sostenido en el plasma. En varios tejidos el colecalciferol se somete a una reacción de 25 OH D que a su vez ingresa a la

circulación general unida a un portador de proteínas. En el riñón el 25 OH D puede sufrir 2 hidroxilaciones diferentes catalizadas por diferentes hidroxilasas: 1-hidroxilasa y 24-hidroxilasa, generando la forma activa de la vitamina el 1, 25 (OH) 2D el cual juega un papel fundamental en el calcio y homeostasis de fósforo, aumentando el calcio intestinal absorción y regulación de la mineralización ósea. El marcador más útil para la medición de la vitamina D es la 25 OH D en suero. (7)

Factores involucrados en la regulación de niveles de 25 OH D son la ingesta alimentaria, exposición a UV B,

En un estudio que se realizó en Australia mostró que la deficiencia de vitamina D era asociado con un mayor riesgo de desarrollar diabetes y síndrome metabólico a los 5 años de seguimiento. Otros estudios no han mostrado resultados significativos asociados entre los niveles de 25 OH y la diabetes. Se ha sugerido una tendencia hacia una asociación inversa de 25 OH D con posibles cambios en HBA1c. (7)

Trastornos relacionados con la vitamina D

La hipocalcemia secundaria a carencia de vitamina D o a resistencia a los efectos biológicos de la 1,25(OH) 2 D 3 se distingue con facilidad de la hipocalcemia del hipoparatiroidismo mediante una evaluación clínica y de laboratorio ordinaria. La causa principal de hipocalcemia en la carencia de vitamina D es la disminución de la absorción intestinal de calcio. Si la función renal es normal, la hipocalcemia de la carencia de vitamina D, a diferencia de la del hipoparatiroidismo, se acompaña de hipofosfatemia y de aumento del aclaramiento renal de fosfato. Este aumento del aclaramiento de fosfato es consecuencia directa del hiperparatiroidismo compensador (secundario). El hiperparatiroidismo es una consecuencia del estímulo hipocalcémico para la secreción de PTH y de la estimulación de la expresión del gen PTH y de la proliferación celular paratiroidea causada por la hipocalcemia. Por tanto, la determinación de la PTH y del fosfato sérico es muy útil para distinguir estos trastornos del hipoparatiroidismo. El hiperparatiroidismo secundario aumenta la movilización de calcio desde el hueso, la reabsorción renal de calcio y la 1 α -hidroxilación renal de la 25(OH)D. En la carencia grave de vitamina

D, el aumento de la concentración de PTH no incrementa la resorción ósea, probablemente porque los osteoclastos no resorben osteoide sin mineralizar.

En la carencia grave de vitamina D la concentración de $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ es baja por lo general; pero en la carencia moderada de vitamina D, la estimulación de la 1α -hidroxilasa renal por la PTH puede mantener una concentración normal o incluso alta de $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$. Esta concentración elevada de $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ refleja la acción de la PTH en la 1α -hidroxilasa renal. La ineficacia de una concentración elevada de $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ total para normalizar el calcio sérico puede explicarse por un aumento de la unión de este metabolito a VDBP cuando la concentración de $25(\text{OH})\text{D}$ es muy baja o puede ser consecuencia de una activación local anómala de $25(\text{OH})\text{D}$. (4)

Carencia de vitamina D

Se ha asociado una controversia significativa con la determinación de los estándares de suficiencia, insuficiencia y deficiencia de vitamina D. Los umbrales utilizados para definir estos estados se basan en asociaciones de concentraciones de 25OHD con evidencia clínica de raquitismo y elevaciones de la fosfatasa alcalina y otros marcadores de recambio óseo. Existe un desacuerdo continuo sobre los umbrales óptimos porque la evidencia es inconsistente y debido a la inconsistencia entre los ensayos de vitamina D.

Se han sugerido los siguientes conceptos para definir el estado de vitamina D en niños y adolescentes sanos, basados en las concentraciones séricas de 25OHD :

- **Suficiencia de vitamina D** - 20 a 100 ng / mL (50 a 250 nmol / L)
- **Insuficiencia de vitamina D** : 12 a 20 ng / mL (30 a 50 nmol / L)
- **Deficiencia de vitamina D** - <12 ng / mL (<30 nmol / L) (5)

La suficiencia de vitamina D se definió como una concentración de $25(\text{OH})\text{D} \geq 30$ ng / mL (75 nmol / L); insuficiencia de vitamina D como $25(\text{OH})\text{D}$ de 20 a 29,9 ng /

mL (50 a 75 nmol / L); y deficiencia de vitamina D como nivel de 25 (OH) D <20 ng / ml (50 nmol / L) según los criterios de la Endocrine Society.

Estos estándares son consistentes con las recomendaciones del Consenso Global de 2016, que son similares a las recomendaciones de 2011 de la Pediatric Endocrine Society. Se basan en observaciones de cambios radiológicos de raquitismo y baja densidad ósea a concentraciones de 25OHD de <16 a 18 ng / mL (40 a 45 nmol / L) y elevaciones de fosfatasa alcalina que comienzan alrededor de concentraciones de 25OHD <20 ng / mL (50 nmol / L). Hay poca evidencia de estudios en niños que indique que las concentraciones de 25OHD por encima del umbral de 20 ng / mL (50 nmol / L) son necesarias para optimizar la absorción de calcio o la densidad ósea. Muchos expertos sugieren mantener las concentraciones de 25OHD entre 20 y 40 ng / mL (50 a 72 nmol / L), mientras que otros sugieren mantener las concentraciones de 25OHD entre 30 y 50 ng / mL (75 a 125 nmol / L). (5)

Los siguientes puntos de corte se utilizan para diferentes etapas de insuficiencia de vitamina D: <25 nmol/L para la deficiencia, 25-49.9 nmol/L para insuficiencia, 50-74.9 mmol-8L para hipovitaminosis. Aunque todavía hay cierto debate sobre como clasificar el estado de vitamina D, la gran mayoría de los investigadores de vitamina D están de acuerdo en que los niveles de 25 (OH) D por debajo de 50 nmol/l son insuficientes. (24)

La deficiencia /insuficiencia de vitamina D se ha asociado con debilidad muscular y una alta incidencia de diversas enfermedades crónicas como enfermedades cardiovasculares, cáncer, esclerosis múltiple y diabetes tipo 1 y 2. Varios estudios ensayos controlados aleatorios respaldan la suposición de que la vitamina D puede mejorar la fuerza muscular, homeostasis de la glucosa y marcadores de riesgo cardiovascular. Además, la vitamina D puede reducir la incidencia de cáncer y la presión arterial elevada. (4)

La ausencia de radiación solar y el consumo deficiente o la alteración de la absorción de vitamina D pueden provocar una carencia de vitamina D porque las dos fuentes de vitamina D son los alimentos y la síntesis cutánea después de la radiación ultravioleta (UV). La preocupación creciente por la relación entre radiación solar y cáncer de piel ha limitado la exposición al sol y ha incrementado el uso de cremas solares con un factor de protección solar (FPS) alto, con el consiguiente aumento de la dependencia de la vitamina D presente en los alimentos.

El Instituto de Medicina ha definido la «suficiencia» de vitamina D como una concentración por encima de 50 nmol/l (> 20 ng/ml); sin embargo, en personas con trastornos como enfermedad intestinal, síndrome de intestino corto, derivación intestinal y obesidad o en la vejez puede ser necesaria una concentración más alta para mejorar la absorción intestinal de calcio. Aunque los ancianos que salen poco al exterior tienen más riesgo, varios estudios han demostrado que la carencia de vitamina D es prevalente en la población general (evaluado por Thomas y Demay). La importancia clínica de esta carencia de vitamina D se ha confirmado en un estudio que demostró que la administración de vitamina D (800 UI/día) a la población anciana ambulatoria disminuye la concentración sérica de PTH así como la incidencia de fractura de cadera. De forma parecida, un metaanálisis de los ensayos clínicos aleatorizados realizados entre 2011 y 2015 avala la utilización de calcio y vitamina D para la prevención de fracturas. La malabsorción es también una causa importante de carencia de vitamina D en todos los grupos de edad. La absorción de la vitamina D depende de su emulsificación por los ácidos biliares, porque es una vitamina liposoluble. Cualquier causa de malabsorción o el síndrome del intestino corto (incluida la cirugía de derivación para tratar la obesidad mórbida) pueden causar una carencia de vitamina D; por tanto, en pacientes con una concentración baja de 25(OH)D hay que descartar una malabsorción grasa. (16)

Acciones no clásicas de la vitamina D

La deficiencia / insuficiencia de vitamina D puede resultar en un deterioro de la función músculo-esquelética, deterioro de la función inmunológica, deterioro

cardíaco y vascular y deterioro de la función nerviosa. Como se describe en el desarrollo de diversas enfermedades crónicas puede ser la consecuencia.

Vitamina D y tejido muscular: La deficiencia de vitamina D causa una reducción del contenido de aktomiosina de las miofibrillas, un bajo contenido de calcio de las mitocondrias, una reducción de la captación de calcio en el retículo sarcoplásmico y bajos niveles séricos de enzimas musculares. En ensayos clínicos aleatorizados se ha observado que la suplementación con vitamina D oral pudo mejorar la fuerza muscular de las extremidades inferiores. Hay evidencia de que el suministro adecuado de vitamina D es importante para la función muscular en los niños. Ya hace más de 50 años, Ronge ha demostrado que los niños que tienen las manos y la cara expuestas a la radiación UVB en el aula de la escuela durante 3-5 horas durante el invierno muestran un mejor rendimiento de resistencia en comparación con un grupo de control sin exposición a los rayos UVB. El rendimiento de resistencia se evaluó mediante bicicleta ergométrica. En ese estudio, se observó un efecto positivo similar en el rendimiento de resistencia en niños que recibieron un solo bolo de vitamina D de 6,25 mg de vitamina D en febrero. (23)

Asociación con enfermedad

Existe una creciente evidencia de un papel fundamental de la vitamina D en el sistema inmunológico. El calcitriol puede inducir la diferenciación de monocitos en macrófagos, aumenta la actividad de los macrófagos y facilita su actividad citotóxica. Los macrófagos representan la primera línea de defensa inespecífica del sistema inmunológico. Diversos estudios demuestran que la vitamina D es capaz de estimular la síntesis del péptido antimicrobiano catelicidina en las células de la piel humana para mejorar la inmunidad innata. Su suplementación en algunos estudios ha demostrado disminuir el riesgo de influenza A, neumonía y en general infecciones del tracto respiratorio. Sin embargo, actualmente no hay datos suficientes para afirmar de manera concluyente que la suplementación con vitamina D podría resultar en una reducción de la infección. (4)

Diabetes mellitus

Se han realizado diversos estudios que sugieren que la vitamina D puede prevenir la Diabetes mellitus 1 y 2. Sugiriendo que la vitamina D puede prevenir la destrucción de las células beta pancreáticas, mediado por una supresión de citocinas proinflamatorias como TNF - α .

Niños con raquitismo durante el primer año de vida tienen un riesgo relativo de tres veces mayor en comparación de aquello sin sospecha.

Metaanálisis muestra resultados sobre una reducción de un 29% de riesgo de desarrollar DM 1 en los lactantes que reciben suplementos de vitamina D en comparación con los que no reciben suplementos.

En 2007, Pittas *et al.* realizó una revisión sistémica y un metanálisis para estudios observacionales y ensayos clínicos en adultos con resultados relacionados con la homeostasis de la glucosa en la diabetes mellitus tipo 2. Los estudios observacionales muestran una asociación relativamente consistente entre el nivel bajo de vitamina D y la diabetes tipo 2 prevalente. La evidencia de ECA con vitamina D y / o suplementos de calcio sugiere que La suplementación combinada de vitamina D y calcio puede tener un papel en la prevención de la diabetes tipo 2 solo en poblaciones de alto riesgo (*p. ej.* Intolerante a la glucosa). Mientras que la suplementación con vitamina D no mejoró el control glucémico en sujetos diabéticos con niveles séricos normales de 25 (OH) D [59], la administración de 100 μ g de vitamina D3 mejoró la sensibilidad a la insulina en mujeres del sur de Asia con deficiencia de vitamina D y resistentes a la insulina [60]. La resistencia a la insulina mejoró más cuando el punto final de la 25 (OH) D sérica alcanzó ≥ 80 nmol / L. Se demostró que las concentraciones óptimas de vitamina D para reducir la resistencia a la insulina eran 80-119 nmol / L. (4)

ASOCIACION DE DEFICIENCIA DE VITAMINA D CON DIABETES MELLITUS TIPO 2

Del mismo modo, la deficiencia de vitamina D ha sido reconocida recientemente como una preocupación mundial

Es ampliamente conocido que la fisiopatología de la diabetes tipo 2 implica deterioro progresivo de la secreción de insulina asociado con una resistencia a la insulina coexistente. Junto con el papel clásico de 1,25 (OH) 2D en la homeostasis del calcio y metabolismo óseo, varios estudios han encontrado una asociación entre la deficiencia de vitamina D y un grupo de anomalías metabólicas llamadas "síndrome metabólico", que incluyen obesidad abdominal, resistencia a la insulina, dislipidemia e hipertensión, con el consiguiente riesgo de desarrollar enfermedades cardiovasculares y / o diabetes tipo 2

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Actualmente, la Diabetes mellitus tipo 2 es considerada una epidemia mundial, en los últimos años ha ido en aumento en edades pediátricas siendo México uno de los países con mayor incidencia.

El tratamiento se ve limitado y su control a largo plazo es difícil de lograr, la enfermedad tiene un riesgo importante de complicaciones cardiovasculares entre otras incrementando a largo plazo la morbimortalidad llevando a altos costos en cuidados de la salud.

En los últimos años se han realizado estudios sobre la asociación que existe entre los niveles de vitamina D y la Diabetes mellitus tipo 2. En diversos estudios se ha reportado que los niveles de vitamina D son más bajos en personas con obesidad y diabetes tipo 2, pero se desconoce la causalidad de esta relación. En poblaciones pediátricas existe poca evidencia de tal asociación, el Hospital Infantil de México es un centro de tercer nivel de atención que atiende a gran población con diabetes mellitus tipo 2, por lo que realizar un estudio que evalúe los niveles de vitamina D en esta población es accesible.

PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

¿Cuál es la asociación de los niveles séricos de 25 [OH] D con el control glucémico en pacientes pediátricos con Diabetes Mellitus tipo 2 en Hospital Infantil de México Federico Gómez?

JUSTIFICACIÓN

La diabetes tipo 2 es una enfermedad prevenible en todas las edades que está cobrando alta tasa de morbimortalidad. Existe controversia sobre la asociación entre niveles de vitamina D y el riesgo de desarrollar diabetes tipo 2, mientras algunos estudios apoyan la hipótesis de una asociación inversa entre los niveles de 25 OH D y el riesgo de desarrollar diabetes tipo 2, otros establecen que no existe dicha asociación.

Los estudios de población han proporcionado más apoyo a la hipótesis de que el estado bajo de vitamina D, evaluado por los niveles circulantes de 25-hidroxi vitamina D [25 (OH) D], se asocia con una función alterada de las células β , resistencia a la insulina y alteración de la intolerancia a la glucosa y, por lo tanto, puede estar asociado con un mayor riesgo de diabetes tipo 2. (3) Otros estudios le atribuyen mejoría en sensibilidad de insulina, estabilización de los niveles de HbA1c. Por lo tanto, en el entorno actual donde existe un aumento en la incidencia de DM2, su estrecho paralelismo con niveles insuficientes de 25OHD merece investigación en estudios poblacionales. (7) No se puede establecer una relación temporal a partir de tales estudios transversales que están sujetos a sesgos debido a la posibilidad de una causalidad inversa. (3)

En México existe una alta prevalencia de la diabetes mellitus tipo 2 infantil. El evaluar los niveles de 25 (OH) D en poblaciones con dicha enfermedad en consecuentes estudios avanzará enormemente en nuestra comprensión de la magnitud y la forma de la asociación de la vitamina D con la incidencia de diabetes tipo 2. (3) Todo esto abriendo la posibilidad de encontrar nuevas formas de prevención y/o tratamiento oportuno ya que de acuerdo a los últimos ensayos

aleatorizados que existen sobre terapia farmacológica y no farmacológica (estudio TODAY), se ha informado de altas tasas de fracaso con metformina en monoterapia con o sin la intervención intensiva en el estilo, siendo el control glucémico estricto un desafío. (2)

La alta tasa de fracaso sugiere la necesidad de un tratamiento más oportuno o prevención de la enfermedad previniendo complicaciones vasculares y generando una vida sana en la población pediátrica.

HIPÓTESIS

Los niveles de 25 [OH] estarán asociados con el control glucémico de manera inversamente proporcional.

OBJETIVOS

OBJETIVO GENERAL

Evaluar la asociación que existe entre los niveles de 25 [OH] D en sangre con los niveles séricos de glucosa en niños con DM 2 del Hospital Infantil de México Federico Gómez.

OBJETIVOS ESPECÍFICOS

Describir características clínicas y metabólicas/bioquímicas en niños con DM 2 del Hospital Infantil de México Federico Gómez.

MÉTODOS

Diseño del estudio:

- Estudio transversal comparativo observacional

Población:

- Niños y adolescentes del Hospital Infantil de México Federico Gómez vistos en consulta externa de endocrinología con diagnóstico de Diabetes mellitus tipo 2.

Criterios de inclusión:

- Niños de 10 a 17 años
- Ambos sexos
- Diagnóstico de DM tipo 2

Criterios de exclusión:

- Pacientes con fármacos que interfieran con el metabolismo de la vitamina D
- Pacientes que no deseen participar

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Estadística descriptiva:

- Medidas de frecuencia y dispersión

Estadística de inferencia:

- T student y chi cuadrada

Se utilizará el programa SPSS 21.0

CUADRO DE VARIABLES

Variable	Definición conceptual /operacional	Tipo de variable	de Escala de medición	Medición de variable
Edad	Es el tiempo de vida desde el nacimiento hasta la fecha actual. La importancia de ésta variable es que a menor edad de aparición de la EI en el paciente la enfermedad es más deformante y limitante	Cuantitativa continua	años	2 = 10 a 15 años 3 = > 15 años 4 = se desconoce
Sexo	Estará acorde a los genitales externos del paciente. Ésta variable es importante para determinar la frecuencia en el genero	cualitativa Nominal	Masculino Femenino	1= Femenino 2= Masculino
Peso	Se medirá en báscula	kilogramos	Cuantitativa continua	2 = 10 a 20 kg 3 = 21 a 30 kg 4 = 31 a 40 kg 5 = 41 a 50 kg 6= 51 a 60 kg 7= 61 a 70 kg 8= 71 a 80 kg 9 = >80 kg 10 = se desconoce
Talla	Mide el tamaño del individuo desde la coronilla de la cabeza hasta los pies (talones), el niño se mide de pie (parado). Se medirá en estadímetro	Metros	Cuantitativa continua	2 = 100 a 120 cm 3= 121 a 140 cm 4 = 141 a 160 cm 5 = >160 cm 6 = se desconoce
Circunferencia de cintura	Medición con cinta métrica alrededor del contorno de la cintura pasando por un punto medio entre reborde costal y borde superior de cresta iliaca, medido después de una respiración normal. >94 cm en hombres y >80 cm en mujeres se considera obesidad	cm	Cuantitativa continua	1 = <79 cm 2 = 80 o más 3 = se desconoce

IMC	Es un parámetro antropométrico que se calcula asociado el peso y la estatura de la persona. Su fórmula es: peso en kilogramos dividido por el cuadrado de la talla en metros	Kg/m ²	Cuantitativa continua	1 = <18 Kg/m ² 2 = 18 a 20 Kg/m ² 3 = 21 a 25 Kg/m ² 4 = 26 a 30 kg/m ² 5 = >30 Kg/m ² 6 = se desconoce
Hemoglobina glucosilada	Es la hemoglobina contenida en los glóbulos rojos que tiene incorporadas moléculas de Glucosa. Esta proteína se encuentra en sangre. Medición en sangre	%	Cuantitativa continua	1 = <7 % 2 = 7 a 10 % 3 = >10 % 4 = se desconoce
Glucosa sérica	Concentración de glucosa en sangre	Mg/dl	Cuantitativa continua	1 = <60 mg/dl 2 = 61 a 90 mg/dl 3 = 91 a 126 mg/dl 4 = 127 a 199 mg/dl 5 = 200 a 300 mg/dl 6 = >300 mg/dl 7 = se desconoce
Colesterol total	Niveles de colesterol total en sangre Valor aceptable <170 mg/dl	Mg/dl	Cuantitativa continua	1 = <170 Mg/dl 2 = 170 o más 3 = se desconoce
Colesterol HDL	Concentración de colesterol de lipoproteínas de alta densidad Aceptable >45 mg/dl; límite 40-45 mg/dl ; y bajo <40 mg/dl <40 mg/dl para hombres y <50 mg/dl para mujeres según la FDA 2009	Mg/dl	Cuantitativa continua	1 = <40 Mg/dl 2 = 40 a 45 Mg/dl 3 = >45 Mg/dl 4 = se desconoce

Colesterol LDL	Niveles de colesterol de lipoproteínas de baja densidad Aceptable <110 mg/dl	Mg/dl	Cuantitativa continua	1 = <110 Mg/dl 2 = 110 o más 3 = se desconoce
Triglicéridos	Niveles de triglicéridos medidos en sangre > 150 mg/dl se considera hipertriglicéridemia	Mg/dl	Cuantitativa continua	1 = <150 mg/dl 2 = 150 o más 3 = se desconoce
Peptido c	Mide el nivel de este péptido en la sangre, el cual va unido a insulina Bajo es <0.1 ng/ml	Ng/ml	Cuantitativa continua	1 = <0.5 ng/ml 2 = 0.5 o más 3 = se desconoce
Anticuerpos GAD65	Autoanticuerpos circulantes pancreáticos específicos de los islotes contra el ácido glutámico descarboxilasa 65	Positivo/negativo	Cualitativa	1= positivo 2=negativo
Niveles de vitamina D	El examen de 25-hidroxi vitamina D (25 OH D) es la forma más exacta de medir cuánta vitamina D hay en el cuerpo	Ng/ml	Cuantitativa continua	1 = < 30 ng/ml 2 = 30 o más
Tratamiento	Se define como el conjunto de medios que se utilizan para aliviar o curar una enfermedad o deformidad		cualitativa nominal	1 = Metformina 2 = Ninguno 3 = Otros 4 = Metformina y otros 5 = Se desconoce
Insulina	Agente hipoglucemiante parenteral usado para el tratamiento de diabetes mellitus	Tipo	Cualitativa nominal	1 = Glargina 2 = Lispro 4 = Glargina y lispro 5 = Degludec y lispro 6 = se desconoce 7 = Ninguna

RESULTADOS

Un total de 104 pacientes fueron incluidos en el estudio.

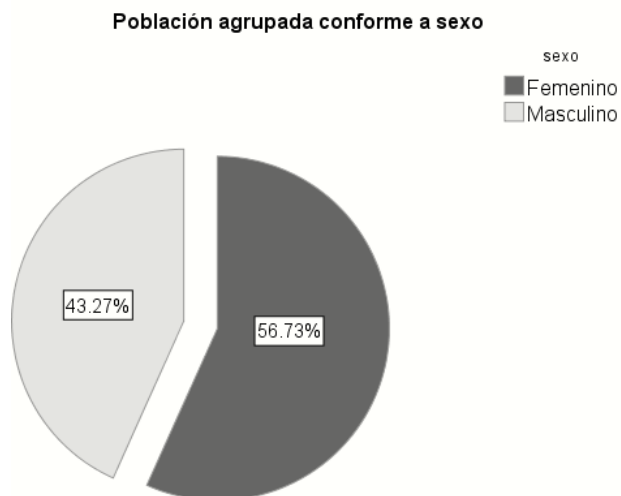


Tabla 1. Variables antropométricas en pacientes con DM2 con control glucémico y sin control glucémico

Variable	Población Total (104 pacientes)	DM2 con control glucémico	DM2 sin control glucémico	<i>P</i>
Edad ^a	13.50 ±3.5 años	13.83 ±3.047	13.86 ± 3.07	0.455
Peso ^a	55.56 ±17.46	57.268 ± 21.6399	54.337±13.8508	0.480
Talla ^a	154.61 ±15.1	154.30 ± 14.747	154.83 ± 15.516	0.886
IMC ^a	24.14 ± 8.98	25.862 ± 12.5879	22.954 ± 4.8407	0.187
CC ^{b.}	83.5 (55-126)	86.133 (55-126)	83.257(67-101.5)	0.527

^a. Medias y DE

^b. Medianas y rangos mínimos y máximos

^c Prueba de t de Student para muestras independientes

De los 104 pacientes valorados en el Hospital Infantil de México Federico Gómez, se observó que el valor promedio de edad atendido fue de 13 años no habiendo diferencia significativa entre los que tienen o no control glucémico, lo que es concordante con la epidemiología actual en México y el mundo. El peso con respecto al control glucémico no tiene significancia estadística. La talla fue similar entre ambos grupos con un valor promedio de 154 cm, el IMC fue más alto en DM2 con control glucémico comparado con los que no tienen control, sin embargo sin significancia estadística.

Variabes Metabólicas:

La siguiente tabla muestra las variables metabólicas, es decir los valores de laboratorio sobre colesterol total, colesterol HDL y LDL, glucosa, hemoglobina glucosilada y péptido C respecto a los pacientes con y sin control de Diabetes mellitus tipo 2. El corte para considerar a un paciente con control glucémico se definió por un valor de HbA1C <7.5%.

Tabla 2. Variables metabólicas con respecto a los pacientes con DM2 controlada y no controlada.

Variable	Población Total	DM2 con control	DM2 sin control	P
Glucosa ^b	130 (62-549)	139.78 (67-549)	204.75 (62-495)	0.006
HbA1C	8.579 ± 2.9056	6.222 ± 0.6969	10.792 ± 2.3988	0.0001
Colesterol total	163 ± 39.997	159.17 ± 42.331	167.11 ± 37.824	0.361
CHDL	45.75 ± 9.055	45.15 ± 9.559	46.33 ± 8.621	0.554
CLDL	93.87 ± 33.169	91.25 ± 34.720	96.37 ± 31.828	0.483
TG ^b	132.36 (27-923)	148.19 (97-923)	117.25 (40-300)	0.230
Péptido C ^b	1.375 (.1 -7.0)	2.577 (0.1-7.0)	1.189 (.1 -7.0)	0.001

a. Media y Desviación estándar

b. .Mediana y rangos mínimos y maximos

c. Prueba de t de Studen para nuestras independientes

De acuerdo a la población total obtenida, la mediana sobre valores de glucosa sérica correspondieron a 130 mg/dl, se espera que un paciente con buen control sobre la enfermedad tenga un valor <130 mg/dl en el caso de pacientes con DM2 controlada el promedio de glucosa fue de 139.78 mg/dl y en pacientes sin control 204.75 mg/dl.

Glucosa

Dentro de los objetivos del tratamiento es mantener niveles de glucosa en ayunas <130 mg/dl, de acuerdo a lo observado en la tabla 2 los niveles de glucosa fueron mayores en pacientes sin control de DM2 en comparación con los pacientes controlados, se desconoce las condiciones en las que la muestra se obtuvo, es decir si fue en ayuno, al azar, estrés, etc. sin embargo se observa una p en 0.006 valor estadísticamente significativo por lo que se podría inferir que a menores niveles de glucosa mayor control de DM2 y a mayores niveles de glucosa menor control de DM2. Por lo que es un buen indicador para monitorizar el control de la enfermedad.

HbA1C

En valores de HbA1C se obtuvo un promedio de 8.579 % en pacientes con control de la enfermedad el promedio de HbA1C fue de 6.2% y para los pacientes sin control el promedio fue de 10.79 % observando que a mayor niveles de HbA1C menor control de DM2, con una p significativa.

Colesterol total

El valor promedio para valores de colesterol total fue de 163 mg/dl. En DM2 con control se observó un valor promedio más bajo en comparación con pacientes no controlados, siendo este un valor de 159.17 mg/dl vs 167.11 respectivamente. Si bien el valor del colesterol es aceptable ya que es <170 mg/dl, en la p se obtuvo un valor de 0.361 lo cual no lo hace confiable para poder determinar una relación causal.

Colesterol HDL, LDL y triglicéridos

Respecto a los niveles de colesterol de lipoproteínas de alta densidad (CHDL) se observó un valor promedio de 45 mg/dl, cuando el valor aceptable en población pediátrica es >45 mm/dl. Sin diferencia significativa respecto a pacientes con control y sin control de DM2, en pacientes con control se obtuvo un valor similar de 45.15 mg/dl y en no controlados un valor de 46.33 mg/dl. En niveles de colesterol de lipoproteínas de baja densidad (CLDL) el valor aceptable en niños es <110 mg/dl y en esta población se observó una mediana de 93.8 mg/dl, en DM2 con control 91.25 mg/dl y en DM2 sin control 96.37 mg/dl, en términos generales hubo un valor <110 mg/dl, sin embargo al realizar el análisis estadístico con T student se observa un p en ambos valores no significativo. En el caso de valores de triglicéridos valores mayores a 150 mg/dl son considerados altos, en este caso el valor promedio fue de 132 mg/dl para la población en general, observando mayor valor en pacientes con DM2 con control siendo este 148.19 mg/dl y en DM2 sin control 117.25 mg/dl al ser expresado en p se obtiene un valor de 0.230 lo cual no lo hace estadísticamente significativo.

Péptido C

Se considera un valor bajo de péptido C valores <0.5 lo que es indicativo de niveles bajos de insulina. El valor promedio fue de 1.37 para la población en general, en DM2 con control 2.57 y en DM2 sin control 1.189 con un p significativa por un valor de 0.001, con lo que podríamos inferir que a menor valor de péptido C se relaciona con DM2 no controlada.

Niveles de vitamina D

Tabla 3. Niveles de vitamina D en DM2 con control y DM2 sin control glucémico

Variable	DM2 con control glucémico	DM2 sin control glucémico	P
NIVELES VITAMINA D (ng/ml)	58.42 ± 7.5	28.2 ± 1.5	0.0001

La mediana corresponde a un valor de 43.3 obteniendo un valor mínimo de 28 y un valor máximo de 58. Niveles menores de 30 ng/ml corresponden a una deficiencia de vitamina D. Con lo obtenido en la muestra poblacional de 104 pacientes se observó (ver tabla 3) que en DM2 con control glucémico el valor promedio de niveles de vitamina D correspondieron a 58.42 ng/ml; en DM2 sin control se observaron valores de vitamina D mas bajos, obteniendo un promedio de 28.2 ng/ml. Al final se obtuvo una p significativa con un valor de 0.0001 con lo que se puede concluir que los niveles bajos de vitamina D están relacionados con una DM2 no controlada, en comparación los pacientes con valores normales de vitamina D tienen un adecuado control de DM2.

DISCUSIÓN

Al considerar las variables antropométricas se observa que ninguna tiene un valor p con significancia estadística, por lo que no se puede concluir que exista una relación entre estas variables y el control o descontrol glucémico de DM2.

Considerando las variables metabólicas en relación con el control o no de la diabetes mellitus tipo 2 se obtuvo significancia estadística en 3 variables metabólicas siendo estas el nivel de glucosa, nivel de HbA1C y péptido C. siendo la de mayor significancia estadística los niveles de HbA1C. Con esto podríamos concluir que a menor niveles de HbA1C y glucosa existirá un mayor control de DM2

tipo 2 lo cual es concordante con las metas establecidas para DM2. La medida de péptido C junto con la de insulina y glucemia puede servir para determinar la causa de hipoglucemia y para monitorear su tratamiento. Con los valores obtenidos se puede concluir que a mayor cantidad de péptido C habrá mayor control de la DM2. Respecto a los valores de vitamina D y su relación con control de DM2 se concluye de acuerdo a los valores de p significativa, que los pacientes sin deficiencia de vitamina D son pacientes con control de la enfermedad y los pacientes con niveles de deficiencia de vitamina D corresponden a pacientes sin un control de DM2. Dichos resultados pueden ser de utilidad para establecer medidas de prevención, y blanco terapéutico.

CONCLUSIÓN

Los niveles de vitamina D expresados en 25 [OH] D menores de 30 ng/ml están asociados con el control glucémico de los pacientes con Diabetes Mellitus tipo 2 de manera inversamente proporcional. Sería importante realizar estudios que demuestren el papel de la vitamina D como medida de prevención o blanco terapéutico para la Diabetes mellitus tipo 2 ya que es una vitamina accesible a toda la población en general

CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES 2020-2022

<i>Actividades</i>	Abril	May	Jun	Julio	Agost	Sep	Oct	Nov	Dic
<i>Búsqueda bibliográfica</i>	x								
<i>Antecedentes</i>		X							
<i>Planteamiento del problema</i>			X						
<i>Pregunta de investigación</i>				x	x				
<i>Justificación</i>				x	x				
<i>Hipótesis</i>				x	x				
<i>Objetivos</i>				x	x				
<i>Metodología</i>						x		x	x
<i>Defensa de tesis</i>							x		
<i>Entrega de protocolo</i>		x						x	x
<i>Resultados</i>		x							
<i>Conclusiones</i>		x							

LIMITACIONES DEL ESTUDIO

No se podrá determinar la causalidad

Se requiere tener estudios longitudinales para una recomendación real que asegure la administración de vitamina D

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Calero Bernal, M. and Varela Aguilar, J., 2018. Diabetes tipo 2 infantojuvenil. *Revista Clínica Española*, 218(7), pp.372-381.
2. Laffe, L. and Svoren, B., 2021. *Biblioteca Digital - Acceso Remoto*. [online] [Www-uptodate-com.pbidi.unam.mx](http://www-uptodate-com.pbidi.unam.mx). Available at: <https://www-uptodate-com.pbidi.unam.mx:2443/contents/epidemiology-presentation-and-diagnosis-of-type-2-diabetes-mellitus-in-children-and-adolescents?search=diabetes%20mellitus%20tipo%202&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1> [Accessed 21 June 2021].
3. Song, Y., Wang, L., Pittas, A., Del Gobbo, L., Zhang, C., Manson, J. and Hu, F., 2013. Blood 25-Hydroxy Vitamin D Levels and Incident Type 2 Diabetes: A meta-analysis of prospective studies. *Diabetes Care*, 36(5), pp.1422-1428.
4. Zittermann, A. and Gummert, J., 2010. Nonclassical Vitamin D Actions. *Nutrients*, 2(4), pp.408-425.
5. Misra, M., 2021. *Biblioteca Digital - Acceso Remoto*. [online] [Www-uptodate-com.pbidi.unam.mx](http://www-uptodate-com.pbidi.unam.mx). Available at: <https://www-uptodate-com.pbidi.unam.mx:2443/contents/vitamin-d-insufficiency-and-deficiency-in-children-and-adolescents?search=deficiencia%20de%20vitamina%20d&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1#H744227804> [Accessed 23 June 2021].
6. Nielsen, N., Bjerregaard, P., Rønn, P., Friis, H., Andersen, S., Melbye, M., Lundqvist, M., Cohen, A., Hougaard, D. and Jørgensen, M., 2016. Associations between Vitamin D Status and Type 2 Diabetes Measures among Inuit in Greenland May Be Affected by Other Factors. *PLOS ONE*, 11(4), p.e0152763.
7. Pannu, P., Piers, L., Soares, M., Zhao, Y. and Ansari, Z., 2017. Vitamin D status is inversely associated with markers of risk for type 2 diabetes: A population based study in Victoria, Australia. *PLOS ONE*, 12(6), p.e0178825.

8. Federación Mexicana de Diabetes. 2021. Diabetes en México - Federación Mexicana de Diabetes. [online] Available at: <<http://fmdiabetes.org/diabetes-en-mexico/>>
9. Instituto Nacional de Salud Pública. 2021. DIABETES EN MÉXICO. [online] Available at: <<https://www.insp.mx/avisos/3652-diabetes-en-mexico.html>> [Accessed 21 June 2021].
10. Laffel, L. and Svoren, B., 2021. Biblioteca Digital - Acceso Remoto. [online] Www-uptodate-com.pbidi.unam.mx. Available at: <https://www-uptodate-com.pbidi.unam.mx:2443/contents/epidemiology-presentation-and-diagnosis-of-type-2-diabetes-mellitus-in-children-and-adolescents?search=diabetes%20mellitus%20tipo%202&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1> [Accessed 21 June 2021].
11. Chen, L., Magliano, D. and Zimmet, P., 2011. The worldwide epidemiology of type 2 diabetes mellitus—present and future perspectives. *Nature Reviews Endocrinology*, 8(4), pp.228-236.
12. Unionjalisco.mx. 2021. Avanza la diabetes tipo 2 en niños en México: Estadísticas. [online] Available at: <<https://www.unionjalisco.mx/articulo/2020/08/21/salud/avanza-la-diabetes-tipo-2-en-ninos-en-mexico-estadisticas>> [Accessed 21 June 2021].
13. *Diabetes Care*, 2014. Issues and Events. 37(10), pp.2896-2896.
14. F. Richard Bringhurst, Marie B. Demay y Henry M. Kronenberg. *Hormonas y trastornos del metabolismo mineral*. Williams. Tratado de endocrinología, 29, 1196-1255.
15. Defronto RA (2009). Conferencia Banting. Del triunvirato al ominoso octeto: un nuevo paradigma para el tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2. *Diabetes*, 58 (4), 773–795. <https://doi.org/10.2337/db09-9028>
16. Schwartz, SS, Epstein, S., Corkey, BE, Grant, SF, Gavin, JR, 3rd y Aguilar, RB (2016). Ha llegado el momento de un nuevo sistema de clasificación de la diabetes: justificación e implicaciones del esquema de clasificación

centrado en las células β . Cuidado de la diabetes , 39 (2), 179–186.

<https://doi.org/10.2337/dc15-1585>

17. Robertson, P., 2021. Biblioteca Digital - Acceso Remoto. [online] Www-uptodate-com.pbidi.unam.mx. Available at: <https://www-uptodate-com.pbidi.unam.mx:2443/contents/pathogenesis-of-type-2-diabetes-mellitus?search=diabetes%20mellitus%20tipo%202&source=search_result&selectedTitle=2~150&usage_type=default&display_rank=2> [Accessed 22 June 2021].
18. Figuerola Pino, D., Vidal-Puig, A. and Estruch Riba, R., 2021. Farreras Rozman. Medicina Interna,. 19th ed. Madrid: Elsevier, pp.1845-1881.
19. Priyambada L et al: ISPAD clinical practice consensus guideline: diabetic ketoacidosis in the time of COVID-19 and resource-limited settings-role of subcutaneous insulin. *Pediatr Diabetes*. 21(8):1394-1402, 2020.
20. Kronenberg, H., Larsen, P., Melmed, S. and Polonsky, K., n.d. Williams. Tratado de endocrinología.
21. Holick MF, Binkley NC, Bischoff-Ferrari HA, Gordon CM, Hanley DA, et al. (2011) Evaluación, tratamiento y prevención de la deficiencia de vitamina D: una guía de práctica clínica de la Endocrine Society . *J Clin Endocrinol Metab* 96 : 1911–193.
22. J., C. and Olefsky, J., 2021. *Endocrinología: adultos y pediátricos*. 7th ed. Elsevier, pp.691-714.

ANEXOS

TABLA 1

Fármacos que pueden producir hiperglucemia

AINE

- Analgésicos opiáceos
- Glucocorticoides
- Otros fármacos utilizados en reumatología
- Febuxostat

Antipsicóticos atípicos y otros psicofármacos

- Fenitoína
- Duloxetina

Antiinfecciosos

- Antirretrovirales
- Fluoroquinolonas
- Interferón α
- Tiabendazol
- Pirazinamida

Antineoplásicos

- Asparaginasa
- Cabazitaxel
- Decitabina
- Eribulina
- Temsirolimus
- Vorinostat
- Ciproterona

Inmunodepresores

- Tacrolimus
- Ácido micofenólico
- Ciclosporina

Fármacos para enfermedades cardiovasculares

- Diuréticos tiazídicos
- Bloqueantes β -adrenérgicos
- Furosemida
- Clonidina
- Nifedipino
- Estatinas
- Epoprostenol
- Simpaticomiméticos (adrenalina)

Broncodilatadores

- Teofilina
- Estimulantes β -adrenérgicos (salbutamol, terbutalina, salmeterol, formoterol)

Hormonas

- Contraceptivos orales
- Danazol
- Levotiroxina
- Octreótido

Otros

- Inhibidores de la anhidrasa carbónica (acetazolamida, dorzolamida)
- Derivados de las fenotiazinas (acepromazina)

Fármacos con acción hipoglucemiante (aparte de las sulfonilureas)

- AAS
- Anfetaminas
- Ciproheptadina
- Clofibrato
- Etanol
- Fenfluramina
- Guanetidina
- Haloperidol
- Inhibidores de la monoaminoxidasa
- Marihuana
- Oxitetraciclina
- Propranolol