



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO
INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRÍA

“Factores pronósticos en la presentación de dislipidemia en pacientes con Diabetes Mellitus tipo 2 al ingreso y durante su seguimiento en el Instituto Nacional de Pediatría”

**TESIS PARA OBTENER EL TÍTULO DE SUBESPECIALISTA EN
ENDOCRINOLOGÍA PEDIÁTRICA**

PRESENTA

DRA. KARLA MARÍA AGUILAR LÓPEZ

TUTOR DE TESIS

DR. RAÚL CALZADA LEÓN

TUTOR METODOLÓGICO

DR. OSCAR ALBERTO PÉREZ GONZÁLEZ

CIUDAD DE MÉXICO 2024





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.

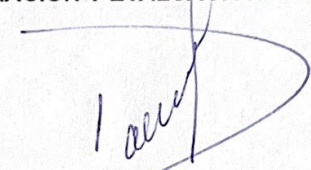
“Factores pronósticos en la presentación de dislipidemia en pacientes con Diabetes Mellitus tipo 2 al ingreso y durante su seguimiento en el Instituto Nacional de Pediatría”



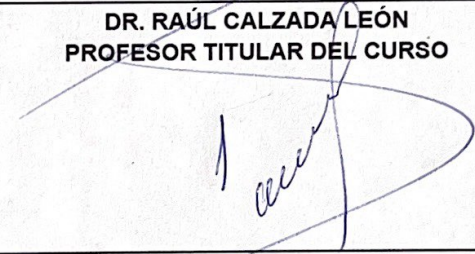
AARÓN PACHECO RÍOS
ENCARGADO DE LA DIRECCIÓN DE ENSEÑANZA



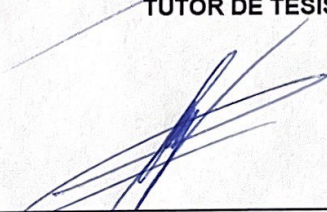
DRA. NANCY EVELYN AGUILAR GÓMEZ
ENCARGADA DE LA SUBDIRECCIÓN DE PROGRAMACIÓN Y EVALUACIÓN EDUCATIVA



DR. RAÚL CALZADA LEÓN
PROFESOR TITULAR DEL CURSO



DR. RAÚL CALZADA LEÓN
TUTOR DE TESIS



DR. OSCAR ALBERTO PÉREZ GONZÁLEZ
TUTOR METODOLÓGICO

Índice

1. Resumen	1
2. Marco Teórico y Antecedentes	4
2.1. Diabetes Mellitus Tipo 2 en la Población Pediátrica	4
2.2. Dislipidemia en la Diabetes Mellitus Tipo 2	4
2.3. Factores Pronósticos para Dislipidemia en la DM2 Pediátrica.....	5
2.4. Asociación de dislipidemia con riesgo cardiovascular y complicaciones metabólicas.....	5
2.5. Alteración de Colesterol y asociación a engrosamiento de íntima carotídea.....	6
2.6. Objetivos del Tratamiento.....	6
2.7. Tratamiento	6
2.8. Importancia del Estudio de Factores Pronósticos.....	7
3. Planteamiento del Problema	7
4. Pregunta de Investigación	8
5. Justificación	8
6. Hipótesis	8
7. Objetivos	9
6.1 Objetivo general.....	9
6.2 Objetivos específicos.....	9
8. Materiales y Métodos	9
8.1 Diseño del estudio.....	10
8.2 Criterios.....	10
8.2.1 Criterios de inclusión.....	10
8.2.2 Criterios de exclusión.....	10
8.5 Descripción de las variables	10
9. Tamaño de la muestra y muestreo	12
10. Plan de Análisis Estadístico	13
11. Aspectos Éticos	14
12. Resultados	17
13. Discusión	43
14. Conclusiones	46
15. Bibliografía	49

Agradecimientos

A Dios, quien ha trazado el camino para llevarnos al inicio del fin.

A mi madre, Ma. Antonieta López Estrada, por ser ancla e impulso en mi camino, por apoyarme siempre en la felicidad y en la adversidad. Eres el vivo ejemplo de la persona que aspiro a ser, combinando la ciencia con la humanidad. Eres el amor más grande que he conocido.

A mi padre, Carlos Alberto Aguilar Salinas, quien es, para muchos, un ejemplo de inteligencia y creatividad extraordinarias, combinadas con una dedicación incansable a su trabajo, lo cual ha resultado en innumerables éxitos. Sin embargo, para mí siempre serás el hombre que aspiro a que mis hijos tengan como padre. Te amo y te admiraré siempre.

Al Dr. Calzada, por permitirme ser su alumna y por brindarme la oportunidad de aprender y crecer bajo su guía y sabiduría. Su dedicación y pasión por la enseñanza han sido una fuente constante de inspiración para mí.

A los niños del instituto, quienes se han convertido en mis mejores maestros y en la mayor fuente de inspiración. Su curiosidad, resiliencia y alegría me han enseñado lecciones invaluable. A sus familias, gracias por darnos la oportunidad de aprender de los seres humanos que más aman. Su apoyo y confianza han sido fundamentales en este

1. RESUMEN ESTRUCTURADO

1.1 Introducción: La dislipidemia es altamente prevalente en niños y adolescentes con diabetes mellitus tipo 2 (DM2). Los factores de riesgo destacados para el desarrollo de la misma son: la obesidad, resistencia a la insulina, hipertensión y sedentarismo, que tienden a agruparse en los niños en riesgo.

El patrón de dislipidemia característico en DM2 en adultos incluye hipertrigliceridemia así como hipoalfalipoproteinemia, de manera ocasional se agrega elevación de LDL, sin embargo, existen limitados estudios en la población pediátrica sobre el tema y los factores que se relacionan.

1.2 Planteamiento del problema: La Diabetes Mellitus tipo 2 (DM2) es una enfermedad metabólica crónica cuya prevalencia ha crecido significativamente en la población pediátrica por aumento de obesidad infantil. Los pacientes con DM2 tienen riesgo elevado de desarrollar complicaciones asociadas, entre ellas la dislipidemia, que se manifiesta como alteraciones anormales en los niveles de lípidos sanguíneos, incluyendo colesterol total, LDL, HDL y triglicéridos, está asociada con un mayor riesgo de enfermedades cardiovasculares y otras complicaciones a largo plazo.

Los factores pronósticos pueden incluir características clínicas y demográficas, como edad, género, obesidad, antecedentes familiares, estilo de vida, control glucémico, y tratamiento farmacológico, entre otros. Sin una comprensión clara de estos factores, es difícil identificar a los pacientes con mayor riesgo y tomar medidas para prevenir complicaciones más graves. ¿Cuáles son los factores pronósticos en la presentación de dislipidemia y sus complicaciones en pacientes con Diabetes Mellitus tipo 2 al ingreso y durante su seguimiento en el Instituto Nacional de Pediatría?

1.3 Justificación:

La Diabetes Mellitus tipo 2 (DM2) es una enfermedad crónica con una prevalencia creciente a nivel mundial. Con lo que se podrá aumentar el conocimiento en prevención de complicaciones, comprendiendo los factores pronósticos puede ayudar a identificar a los pacientes con mayor riesgo de desarrollar dislipidemia y sus complicaciones, permitiendo intervenciones tempranas y prevención de problemas más graves.

1.4 Objetivos: El objetivo general es identificar los factores pronósticos en la aparición de dislipidemia así como su relación con la gravedad de la misma en pacientes pediátricos con DM2 al diagnóstico y cómo estos se modifican durante el seguimiento.

Específicos:

- Describir el patrón de dislipidemia en los pacientes con DM2 al diagnóstico y su evolución durante el seguimiento.
- Identificar los factores con asociación a mayor gravedad de la dislipidemia al diagnóstico y durante su evolución
- Correlacionar las características clínicas propias del paciente como edad de diagnóstico, estadio puberal, sexo y los niveles reportados sobre el perfil de lípidos, en pacientes con DM2 a su ingreso y durante su seguimiento.
- Correlacionar las características de la familia como antecedentes heredofamiliares, peso de los padres y los niveles reportados sobre el perfil de lípidos, en pacientes con DM2 a su ingreso y durante su seguimiento.

- Comparar el efecto de las diferentes líneas de tratamiento hipoglucemiante en el control y sobre el perfil de lípidos en el seguimiento de estos pacientes.

Tipo de estudio: Observacional, longitudinal, retrospectivo y comparativo.

1.5 Criterios de inclusión:

- Edad 0 – 18 años
- Datos clínicos de resistencia a la insulina
- Diagnóstico de DM2
- Hallazgos bioquímicos de resistencia a la insulina
- Sin otra causa aparente de hiperglucemia
- Tratamiento y seguimiento por el departamento de Endocrinología del Instituto Nacional de Pediatría

1.6 Criterios de exclusión:

- Ingesta de fármacos que alteren el metabolismo de la glucosa (L-aspar, esteroides)
- Otras enfermedades
- Criterios de eliminación
- Pacientes que de manera inicial se cataloguen con DM2 en quienes ya cuenten manejo con fármacos que alteren el metabolismo de la glucosa (L-aspar, esteroides) o en los que se diagnostique otro tipo de Diabetes (autoinmune, MODY, esteroidea)

1.7 Descripción del estudio:

Se incluirán pacientes atendidos en el Servicio de Endocrinología del Instituto Nacional de Pediatría en el periodo de enero 2014 a marzo 2024 con diagnóstico y datos clínicos de DM2 en quienes se ha descartado otra causa de Diabetes y otro diagnóstico alterno, con y sin presencia de dislipidemia.

Se harán dos grupos (el primero con dislipidemia y el segundo sin dislipidemia), con estudio al diagnóstico y a los 2 años de seguimiento, se analizarán las diferencias clínicas, bioquímicas y de tratamiento entre los grupos y se buscará asociación con tiempo en el desarrollo de complicaciones metabólicas (esteatosis hepática) y engrosamiento de íntima carotídea en los pacientes que presenten dislipidemia.

Se revisarán los expedientes de pacientes de 0 a 18 años con diagnóstico de Diabetes Mellitus tipo 2 desde enero de 2014 hasta marzo de 2024.

1.8 Plan de análisis estadístico

Se describirá la distribución univariada de todas las variables numéricas utilizando pruebas de normalidad. Las comparaciones entre grupos para variables categóricas se realizarán mediante la prueba exacta de Fisher y las variables continuas se compararán mediante la prueba T de Student o análisis de varianza (ANOVA), en caso de tener distribución normal. Para los datos no distribuidos normalmente, se utilizarán pruebas no paramétricas, como la prueba de suma de rangos de Wilcoxon y la prueba de Kruskal-Wallis. Todas las pruebas serán bilaterales y los valores de $p < 0,05$ se considerarán estadísticamente significativos.

Para el pronóstico de las variables independientes, se utilizarán modelos de regresión lineal para las variables de desenlace. En el caso de datos no distribuidos normalmente, se emplearán pruebas no paramétricas, como la prueba de suma de rangos de Wilcoxon y la prueba de Kruskal-Wallis. Todas las pruebas serán bilaterales y los valores de $p < 0,05$ se

considerarán estadísticamente significativos. El análisis se llevará a cabo en el programa estadístico SPSS versión 22.

Resultados

La incidencia de dislipidemia aumenta de un 60% al diagnóstico vs un 92.5% durante el seguimiento. La incidencia es mayor en las mujeres aumentando a partir del estadio Tanner II (14% vs. 86%, $p < 0.001$). El patrón de dislipidemia más frecuente fue la dislipidemia combinada (86.1%), siendo los TG elevados (77%) y el colesterol HDL bajo (36%). Se encontró asociación de hipertrigliceridemia con hipertensión sistólica al diagnóstico ($p < 0.001$). Se encontró una correlación entre hipercolesterolemia y el grado de obesidad de los padres ($p = 0.02$). A mayor tiempo de evolución de la dislipidemia, aumentó la tasa de esteatosis hepática ($p < 0.001$).

Conclusiones

La alta prevalencia de dislipidemia en pacientes con DM2 se asoció con el sexo, estadio puberal y el IMC de los padres. Además, el tiempo de evolución de la dislipidemia aumentó el riesgo de esteatosis hepática.

2. MARCO TEÓRICO Y ANTECEDENTES

2.1. Diabetes Mellitus Tipo 2 en la Población infantil

"La Diabetes Mellitus tipo 2 (DM2) que se caracteriza por hiperglucemia secundaria a resistencia a la insulina así como una secreción insuficiente de insulina"(Azad, K. (1994) *Circulating lipids and glycaemic control in insulin dependent diabetic children*. p2).

"Dentro de la edad pediátrica, la causa más frecuente es de etiología autoinmune, sin embargo, en los últimos años con la pandemia de obesidad se ha notado aumento de alteraciones glucémicas relacionadas (resistencia a la insulina, intolerancia a los carbohidratos, Diabetes Mellitus). El manejo de ambas lleva el fin de disminuir las complicaciones a largo y mediano plazo, así como disminuir el riesgo cardiovascular. La prevalencia de DM2 ha aumentado un 30,5% entre los adolescentes entre 2001 y 2009 y existen informes de que podría cuadruplicarse para 2050 aumentando así la prevalencia de ambas entidades entre la población pediátrica , hasta el momento se ha encontrado una mala respuesta global del tratamiento a las biguanidas, conllevando a una progresión más rápida con dependencia a insulina temprana y un mayor riesgo de complicaciones." (Khan ,MAB. (2019) *Epidemiology of type 2 diabetes global burden of disease and forecasted trends*. p1,3).

2.2. Dislipidemia y su asociación con la Diabetes Mellitus Tipo 2

"La insulina regula el metabolismo de los lípidos y la homeostasis del colesterol, por lo que cualquier alteración de la secreción, función o eliminación de la misma llevará a una alteración en la oxidación de las grasas. La dislipidemia es un trastorno metabólico caracterizado por niveles anormales de lípidos en la sangre, como colesterol total, colesterol LDL, colesterol HDL y triglicéridos, para su diagnóstico se requiere la alteración de uno o más de los componentes. La dislipidemia y los estados hiperglucémicos se encuentran relacionados, ya que ambos aumentan a corto, mediano y largo plazo el riesgo cardiovascular y de manera conjunta se ha notado tendencia a perpetuarse una a la otra. La obesidad, el síndrome metabólico y la hiperglucemia concurrentes empeoran aún más el metabolismo lipídico desregulado en niños y adolescentes con DM2, por lo que hasta el momento el factor que pronostica la mayor incidencia de dislipidemia en este grupo es el descontrol glucémico. Los factores de riesgo destacados para el desarrollo de la dislipidemia en los pacientes con DM2 son la obesidad, resistencia a la insulina, hipertensión y sedentarismo, así como la combinación de estos se ha englobado en el síndrome metabólico, sin embargo se ha descrito el mismo a partir de los 10 años, limitando el poder diagnóstico en menores de esta edad." (Wadi, NM.(2021) *Culturally tailored lifestyle interventions for the prevention and management of type 2 diabetes in adults of Black African ancestry: a systematic review of tailoring methods and their effectiveness*. p 6,7).

"El patrón de dislipidemia característico en DM2 en adultos incluye hipertrigliceridemia así como hipoalfalipoproteinemia, de manera ocasional se agrega elevación de LDL, se ha

traspolado el mismo a la población pediátrica sin embargo existen limitados estudios sobre este. En población puberal y adulta se ha encontrado que tres cuartas partes de los pacientes con DM2 padecen algún tipo de dislipidemia, y a pesar de lograr un adecuado control glucémico, la dislipidemia, podría llegar a mejorar sin embargo, no remite en su totalidad, ya que se considera también juega un papel determinante un proceso inflamatorio en el que debido a las alteraciones en de acción ó función de la insulina se genera sobreproducción hepática e intestinal de lipoproteínas generando hipertrigliceridemia; que de manera secundaria genera destrucción temprana y mal acoplamiento de lipoproteínas de alta densidad, así como generando un cambio conformacional hacia lipoproteínas de baja densidad, con partículas de menor tamaño y más densas." (Lamarche, B. (1999) The small, dense LDL phenotype and the risk of coronary heart disease: epidemiology, pathophysiology and therapeutic aspects. p 2,3)

2.3. Factores Pronósticos para Dislipidemia en la DM2 Pediátrica

"Se deben abordar los factores pronósticos para lo que es fundamental entender las variables que pueden predecir la aparición y evolución de la dislipidemia en pacientes con DM2. Los factores pronósticos pueden clasificarse en: **Factores Clínicos y Demográficos:** Incluyen edad, género, estadio puberal, índice de masa corporal (IMC), obesidad abdominal, antecedentes familiares de dislipidemia o enfermedades cardiovasculares, y presencia de otras comorbilidades. **Control Glucémico:** La resistencia a la insulina y la hiperglucemia están asociadas con dislipidemia, siendo el factor con mayor descripción hasta el momento. El control glucémico deficiente puede predecir un mayor riesgo de alteraciones lipídicas, así como cardiometabólicas. **Estilo de Vida:** Ingesta de alimentos de manera diaria, actividad física, tabaquismo, consumo de sustancias ilícitas. **Tratamiento Farmacológico:** Algunos tratamientos para la DM2 pueden impactar en el perfil de lípidos, lo que puede jugar un papel tanto pronóstico como modulador del riesgo" (Magge, SN. (2012) Prediabetic obese adolescents have a more atherogenic lipoprotein profile compared with normoglycemic obese peers. p 4,10)

2.4. Asociación de dislipidemia con riesgo cardiovascular

"La alteración en el perfil de lípidos con mayor relación con la inflamación ha sido la hipertrigliceridemia, lo que conlleva a perpetuar el efecto periférico de la insulina, como la elevación de ácidos grasos libres perpetuando la resistencia insulínica, existen estudios que señalan que el lograr una cifra normal de triglicéridos favorece de manera directa el control glucémico. De manera inicial la DM2 manifiesta, se produce debido a una deficiencia relativa de insulina relacionado con resistencia a la insulina, lo que genera niveles anormalmente elevados de insulina lo que promueve la lipólisis y aumenta el flujo de ácidos grasos libres hacia la circulación portal. Esto se convierte en un círculo de retroalimentación ya que los ácidos grasos libres elevados tienen la capacidad individual de estimular la secreción de insulina, promoviendo más el hiperinsulinismo explicado anteriormente⁽²⁰⁾, que de mantenerse de manera sostenida, generan una respuesta inadecuada a nivel muscular favoreciendo la resistencia periférica a la insulina, lo que lleva de manera final a la destrucción de las células β y la deficiencia de insulina, generando insulinodependencia temprana. Se ha demostrado que la presencia de hipertrigliceridemia aumenta de manera directa el riesgo cardiovascular, si bien no se conoce el rol que juega de manera directa se debe recordar que cifras de TG >150 mg/dl habla de manera directa de aumento de cifras

de moléculas que están íntimamente relacionadas con la aterogénesis."(Sunil, B.(2020) Dyslipidemia in pediatric type 2 diabetes mellitus.p 2,5)

2.5. Alteración de Colesterol y asociación a engrosamiento de íntima carotídea.

"Se conoce que la molécula que está más relacionada con riesgo cardiovascular por aterogénesis es la lipoproteína de baja densidad y aunque en DM2 no se ha reportado una alta frecuencia en su elevación, existen cambios en la formación de las LDL debido a la hipertrigliceridemia, la resistencia a la insulina y la secreción de la misma alterada que en conjunto generan alteración de la función de la lipoproteinlipasa, llevando a que las moléculas de LDL sean de mayor densidad y de menor tamaño, que se ha referido como patrón B, aumentando su grado de oxidación con la hiperglucemia. Lo que conlleva a en la población pediátrica en quien no se han estudiado de manera detallada los factores de riesgo cardiovasculares la subestimación de la importancia de los niveles de LDL. En los pacientes que presentan hipertrigliceridemia, solo el 25 % tenía un nivel elevado de LDL sin embargo en este momento existen otras moléculas que han demostrado la correlación con la aterogénesis como la apoB que se ha reportado hasta el 37 % con elevación, lo que demuestra que un perfil de lípidos convencional puede infraestimar el riesgo cardiovascular de los pacientes." (Sacks, FM. (2003) Low-density lipoprotein size and cardiovascular disease: A reappraisal. p2,6)

2.6. Objetivos del Tratamiento de la dislipidemia

"Los objetivos óptimos de los niveles de lípidos son LDL-C < 100 mg/dl, HDL-C > 35 mg/dl y TG < 150 mg/dl. En el manejo se debe llevar como primer paso el optimizar el control glucémico con modificaciones en el estilo de vida y la incorporación de terapia de nutrición médica que debe incluir limitación del aporte calórico de las grasas al 25-30 %, las grasas saturadas a < 7 %, el colesterol < 200 mg/día, evitar las grasas trans y apuntar a aproximadamente un 10 % de calorías de grasas monoinsaturadas." (Tehrani, DM. (2016) Discordance of low-density lipoprotein and high-density lipoprotein cholesterol particle versus cholesterol concentration for the prediction of cardiovascular disease in patients with metabolic syndrome and diabetes mellitus. p 2,5).

2.7. Tratamiento farmacológico

"El primer paso así como para el control glucémico ha sido el descenso de peso, disminución de los carbohidratos simples y el aumento de los ácidos grasos en la dieta. Se mantiene como objetivo la disminución de LDL <130 mg/dl, como primer paso el descenso de peso, así como mejoría del control glucémico, sin embargo si 3 meses posterior a lograr el mismo no se logran estas metas se propone inicio de estatinas. Si los triglicéridos son > 400 mg/dl, se ha descrito que existe un aumento del riesgo de pancreatitis ⁽³¹⁾. Adicionando a la optimización del control glucémico, se recomienda iniciar terapia con fibratos, para lograr una meta de < 400 mg/dl."(Powrie, JK. (1993) Effects of chloroquine on the dyslipidemia of non-insulin-dependent diabetes mellitus. p 3,4)

2.8. Importancia del Estudio de Factores Pronósticos

Comprender los factores pronósticos en la presentación de dislipidemia en pacientes con DM2 es crucial para el desarrollo de estrategias preventivas y de tratamiento. Identificar estos factores puede permitir intervenciones tempranas, reduciendo el riesgo de complicaciones a largo plazo y mejorando la calidad de vida de los pacientes pediátricos con DM2.

3. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La Diabetes Mellitus tipo 2 (DM2) es una enfermedad metabólica crónica cuya prevalencia ha crecido significativamente en la población pediátrica debido, en gran parte, al aumento en las tasas de obesidad infantil y la adopción de estilos de vida poco saludables. Uno de los desafíos más grandes para los pacientes con DM2 es el riesgo elevado de desarrollar complicaciones asociadas, entre ellas la dislipidemia, que se manifiesta como alteraciones anormales en los niveles de lípidos sanguíneos, incluyendo colesterol total, LDL, HDL y triglicéridos.

El Instituto Nacional de Pediatría (INP), como principal centro de referencia para el tratamiento de enfermedades pediátricas, recibe un número considerable de niños y adolescentes diagnosticados con DM2. Sin embargo, a pesar de la alta incidencia de dislipidemia en esta población, existen brechas significativas en el conocimiento sobre los factores pronósticos que contribuyen a su aparición y evolución, así como su asociación a las complicaciones metabólicas y cardiovasculares.

La dislipidemia, a su vez, está asociada con un mayor riesgo de enfermedades cardiovasculares y otras complicaciones a largo plazo. Comprender los factores que predicen la dislipidemia y sus complicaciones en pacientes pediátricos con DM2 es crucial para desarrollar estrategias de prevención y tratamiento efectivas.

El problema fundamental es la falta de información detallada y específica sobre qué factores influyen en la presentación de dislipidemia en pacientes pediátricos con DM2, tanto al ingreso como durante el seguimiento. Esta falta de conocimiento limita la capacidad de los profesionales de la salud para diseñar protocolos de tratamiento personalizados y efectivos, y para implementar intervenciones preventivas.

Los factores pronósticos pueden incluir características clínicas y demográficas, como edad, género, obesidad, antecedentes familiares, estilo de vida, control glucémico, y tratamiento farmacológico, entre otros. Sin una comprensión clara de estos factores, es difícil identificar a los pacientes con mayor riesgo y tomar medidas para prevenir complicaciones más graves.

4. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

¿Cuáles son los factores pronósticos en la presentación de dislipidemia y sus complicaciones en pacientes con Diabetes Mellitus tipo 2 al ingreso y durante su seguimiento en el Instituto Nacional de Pediatría?

Esta pregunta orienta la investigación hacia la identificación de características predictivas, con el fin de desarrollar estrategias de prevención y tratamiento personalizadas, reduciendo así el riesgo de complicaciones relacionadas con la dislipidemia en esta población vulnerable.

5. JUSTIFICACIÓN

La Diabetes Mellitus tipo 2 (DM2) es una enfermedad crónica con una prevalencia creciente a nivel mundial, debido a la pandemia de obesidad, siendo una enfermedad crónica que afecta negativamente la calidad de vida y aumenta el riesgo de desenlaces adversos, incluyendo mortalidad; dentro de las complicaciones asociadas se encuentra la dislipidemia, siendo el patrón característico estudiado en adultos hipertrigliceridemia así como hipoalfalipoproteinemia, de manera ocasional se agrega elevación de LDL. Sin embargo, existen limitados estudios en la población pediátrica sobre el tema.

Con lo que se podrá aumentar el conocimiento en prevención de complicaciones, comprendiendo los factores pronósticos puede ayudar a identificar a los pacientes con mayor riesgo de desarrollar dislipidemia y sus complicaciones, permitiendo intervenciones tempranas y prevención de problemas más graves. Desarrollar protocolos de tratamiento más efectivos para esta población pediátrica, aportando conocimiento científico, ya que la literatura sobre DM2 en pediatría es relativamente limitada, especialmente en lo que respecta a la dislipidemia y sus factores pronósticos. Este estudio puede llenar un vacío en el conocimiento y proporcionar información valiosa para otros investigadores y profesionales de la salud.

Con el presente estudio se busca determinar los factores que pronostiquen la presencia de dislipidemia en los pacientes con DM2 desde su ingreso, lo que permitirá instaurar tratamiento preventivo en los grupos en los que se identifiquen factores asociados.

6. HIPÓTESIS

Se espera que los pacientes con diabetes tipo 2 que presenten un patrón de dislipidemia caracterizado por niveles elevados de triglicéridos y bajos niveles de HDL tengan una mayor tasa de esteatosis hepática y de engrosamiento de íntima carotídea. La elección de una estrategia terapéutica que incluya cambios en el estilo de vida, medicamentos y un control glucémico adecuado tendrá un impacto positivo en el perfil de lípidos, enlenteciendo la aparición de esteatosis hepática y engrosamiento de íntima carotídea.

Los pacientes con DM2 que presentan dislipidemia al ingreso al INP podrían mostrar diferencias significativas clínicas y bioquímicas en comparación con aquellos que no tienen dislipidemia. Posterior a 2 años de tratamiento, los pacientes con DM2 y dislipidemia pueden mantener diferencias significativas clínicas y bioquímicas en comparación con los que no tienen dislipidemia.

El objetivo general es identificar los factores que pronostiquen la presentación de dislipidemia así como su relación con la gravedad de la misma en pacientes pediátricos con DM2 al diagnóstico y cómo estos se modifican durante el seguimiento

7.1 Específicos:

- Describir el patrón de dislipidemia en los pacientes con DM2 al diagnóstico y su evolución durante el seguimiento.
- Identificar los factores con asociación a mayor gravedad de la dislipidemia al diagnóstico y durante su evolución
- Correlacionar las características clínicas propias del paciente como edad de diagnóstico, estadio puberal, sexo y los niveles reportados sobre el perfil de lípidos, en pacientes con DM2 a su ingreso y durante su seguimiento.
- Correlacionar las características de la familia como antecedentes heredofamiliares, peso de los padres y los niveles reportados sobre el perfil de lípidos, en pacientes con DM2 a su ingreso y durante su seguimiento.
- Comparar el efecto de las diferentes líneas de tratamiento hipoglucemiante en el control y sobre el perfil de lípidos en el seguimiento de estos pacientes.

8. MATERIALES Y MÉTODOS

Tipo de estudio: Observacional, longitudinal, retrospectivo y comparativo.

Población objetivo: Pacientes pediátricos diagnosticados con DM2

Población elegible

- Pacientes atendidos en el servicio de Endocrinología del Instituto Nacional de Pediatría en el periodo de enero 2014 a marzo 2024
- Criterios de inclusión:
- Edad 0 – 18 años
- Datos clínicos de resistencia a la insulina
- Diagnóstico de DM2
- Hallazgos bioquímicos de resistencia a la insulina
- Sin otra causa aparente de hiperglucemia
- Tratamiento y seguimiento por el departamento de Endocrinología del Instituto Nacional de Pediatría

Criterios de exclusión:

- Ingesta de fármacos que alteren el metabolismo de la glucosa (L-aspar, esteroides)
- Otras enfermedades
- Criterios de eliminación
- Pacientes que de manera inicial se cataloguen con DM2 en quienes ya cuenten manejo con fármacos que alteren el metabolismo de la glucosa (L-aspar, esteroides) o en los que se diagnostique otro tipo de Diabetes (autoinmune, MODY, esteroidea)

DESCRIPCIÓN DE LAS VARIABLES (CUADRO DE VARIABLES).

Nombre	Definición	Tipo de variable	Unidad de medición
Sexo	Condición orgánica, masculina o femenina de acuerdo con características genitales externas	Cualitativa dicotómica	Femenino Masculino
IMC (basal)	Relación entre el peso y la talla al cuadrado al ingreso	Cuantitativa continua	kg/m ²
Peso (basal)	Fuerza gravitacional que actúa sobre un objeto al ingreso	Cuantitativa continua	kilogramos
Talla	Medida de estatura de pie desde la cabeza hasta los pies	Cuantitativa continua	centímetros
Índice C/T alterada diagnóstico (ingreso)	Relación cintura talla >0.5 al momento del diagnóstico	Cualitativa dicotómica	Presencia Ausencia
Historia familiar de DM2 o resistencia a la insulina	Presencia de enfermedad que comprometa el efecto de la insulina	Cualitativa dicotómica	Presencia Ausencia
Historia de familiar Obesidad	Presencia de IMC >30kg/m ² en familiar de primer o segundo grado	Cualitativa dicotómica	Presencia Ausencia
Historia de familiar dislipidemia	Presencia alteración en el metabolismo de lípidos en familiar de primer o segundo grado	Cualitativa dicotómica	Presencia Ausencia
Criterio diagnóstico	Criterio con el que se hace diagnóstico de DM2	Cualitativa Nominal	1- Glucosa >200 mg/dl 2. HB1ac > 6.5% 3. Glucosa ayuno > 126m/dl 4. CTOG Anticuerpos negativos
Estadio puberal mamario	Clasificación de caracteres sexuales secundarios según la clasificación de Tanner	Cualitativa Continua	I- V
Estadio puberal púbico	Clasificación distribución de vello en región genital según la clasificación de Tanner	Cualitativa Continua	I- V

Estadio puberal genital	Clasificación de caracteres sexuales secundarios según la clasificación de Tanner	Cualitativa Continua	I- V
Frecuencia cardiaca	Número de latidos cardiacos por minuto	Cuantitativa dicotómica	Taquicardia Normal
Tensión arterial sistólica	Presión que ejerce la sangre contra la pared de las arterias	Cuantitativa dicotómica	<p90 >p90
Tensión arterial diastólica	Presión que ejerce la sangre contra la pared de las arterias	Cuantitativa dicotómica	<p90 >p90
Resistencia a la insulina	Niveles persistentemente elevados de glucosa en la sangre, como consecuencia de una alteración en la secreción y/o acción de la insulina.	Cualitativa dicotómica	Presencia Ausencia
Control glicémico al diagnóstico	Niveles de Hb1ac <7%	Cualitativa dicotómica	Presencia Ausencia
Control glicémico dos años de seguimiento	Niveles de Hb1ac <7%	Cualitativa dicotómica	Presencia Ausencia
Acantosis Nigricans	Afección cutánea caracterizada por áreas oscuras y aterciopeladas en pliegues y dobleces del cuerpo.	Cualitativa dicotómica	Presencia Ausencia
Obesidad	IMC >p 85 para edad	Cualitativa dicotómica	Presencia Ausencia
Sobrepeso	IMC entre p 75 a 85 para edad	Cualitativa dicotómica	Presencia Ausencia
Normopeso	IMC entre p 25 y 75	Cualitativa dicotómica	Presencia Ausencia
Desnutrición	IMC <p 25	Cualitativa dicotómica	Presencia Ausencia
Pérdida de peso	Disminución de la masa total de un cuerpo del 10% con respecto al peso al diagnóstico	Cualitativa dicotómica	Presencia Ausencia
Aumento de peso	Aumento de la masa total de un cuerpo del 10% con respecto al peso al diagnóstico	Cualitativa dicotómica	Presencia Ausencia

IMC (2 años)	Relación entre el peso y la talla al cuadrado al ingreso (2 años de seguimiento)	Cuantitativa continua	kg/m ²
Peso (2 años)	Fuerza gravitacional que actúa sobre un objeto (2 años de seguimiento)	Cuantitativa continua	kilogramos
Índice C/T alterada diagnóstico (2 años)	Relación cintura talla >0.5 a los 2 años de seguimiento	Cualitativa dicotómica	Presencia Ausencia
Triglicéridos (basal)	Cifra de TG basal con 12 hrs de ayuno	Cuantitativa continua	mg/dl
Colesterol (basal)	Cifra de Colesterol basal con 12 hrs de ayuno	Cuantitativa continua	mg/dl
LDL (basal)	Cifra de LDL basal con 12 hrs de ayuno	Cuantitativa continua	mg/dl
HDL (basal)	Cifra de HDL basal con 12 hrs de ayuno	Cuantitativa continua	mg/dl
Triglicéridos (2 años)	Cifra de TG basal con 12 hrs de ayuno a los 2 años de seguimiento	Cuantitativa continua	mg/dl
Colesterol (2 años)	Cifra de Colesterol basal con 12 hrs de ayuno a los 2 años de seguimiento	Cuantitativa continua	mg/dl
LDL (2 años)	Cifra de LDL basal con 12 hrs de ayuno a los 2 años de seguimiento	Cuantitativa continua	mg/dl
HDL (2 años)	Cifra de HDL basal con 12 hrs de ayuno a los 2 años de seguimiento	Cuantitativa continua	mg/dl
AST (basal)	Cifra de AST basal	Cuantitativa continua	mg/dl
ALT (basal)	Cifra de ALT a los 2 años de seguimiento	Cuantitativa continua	mg/dl
AST (2 años)	Cifra de AST basal	Cuantitativa continua	mg/dl
ALT (2 años)	Cifra de ALT a los 2 años de seguimiento	Cuantitativa continua	mg/dl
HB1ac (basal)	Cifra de HB1ac al diagnóstico	Cuantitativa continua	%

HB1ac (2 años)	Cifra de HB1ac a los 2 años de seguimiento	Cuantitativa continua	%
Glucosa (2 años)	Nivel de glucosa en sangre periférica en ayuno	Cuantitativa continua	mg/dl
Glucosa (basal)	Nivel de glucosa en sangre periférica en ayuno	Cuantitativa continua	mg/dl
Ultrasonido Hepático	Estudio de gabinete, sugestivo de infiltración grasa cuando se reporte aumento de tamaño, aumento de ecogenicidad	Cualitativa dicotómica	Presencia Ausencia
Ultrasonido Carotideo	Estudio de gabinete	Cuantitativa continua	mm
Ultrasonido Carotideo alterado	Estudio de gabinete, sugestivo de aterosclerosis cuando el grosor de la íntima carotídea es >0.5mm	Cualitativa dicotómica	Presencia Ausencia
Manejo con insulina	Empleo de fármaco insulina subcutánea para manejo de Diabetes Mellitus	Cualitativa dicotómica	Presencia Ausencia
Manejo con biguanidas	Empleo de fármaco biguanidas para manejo de Diabetes Mellitus	Cualitativa dicotómica	Presencia Ausencia
Manejo con otro hipoglucemiante	Empleo de fármaco otro hipoglucemiante para manejo de Diabetes Mellitus	Cualitativa dicotómica	Presencia Ausencia
Manejo con estatinas	Empleo de fármaco estatinas para manejo de hipercolesterolemia	Cualitativa dicotómica	Presencia Ausencia
Manejo con fibratos	Empleo de fármaco fibratos para manejo de hipertrigliceridemia	Cualitativa dicotómica	Presencia Ausencia

9. TAMAÑO DE LA MUESTRA Y MUESTREO

En función de la incidencia reportada en la literatura de DM2 en la población pediátrica, así como la incidencia reportada de dislipidemia en la población con DM2 se estimó el tamaño de la muestra para cada uno de los grupos siendo de 41 pacientes por cada grupo para ser significativamente estadístico con un intervalo de confianza del 95%

Selección de muestra

Se llevó a cabo un muestreo no probabilístico, posteriormente por estratos, cada estrato estará determinado por la prevalencia de DM2 en pacientes pediátricos y de dislipidemia en los pacientes con DM2.

Selección consecutiva de población de estudio con criterios de selección, hasta completar el tamaño de muestra.

Cálculo del tamaño de la muestra

El tamaño de la muestra se determinó utilizando la fórmula para calcular el tamaño de la muestra para comparar dos correlaciones :

$$n = 3 + K / (C1-C2)^2$$

En donde:

$$K = (Z\alpha + Z\beta)^2$$

$$\alpha = 0.05 \rightarrow (1.96)$$

$$\beta = 0.20 \rightarrow (0.84)$$

r_1 = coeficiente de correlación esperado en el primer grupo. (0.6)

r_2 = coeficiente de correlación esperado en el segundo grupo. (0.8)

$$C1 = 0.5 \times \ln[(1+r_1)/(1-r_1)]$$

$$C2 = 0.5 \times \ln[(1+r_2)/(1-r_2)]$$

n = Número total de participantes necesarios por grupo

Asumiendo un K de 6.2 para una cola, con significancia de $\alpha = 0.05$ y un poder del 80%, una correlación en el primer grupo de 0.6 y en el segundo de 0.8; y sustituyendo:

$$n = 3 + (6,2 / (0.69315-1.0986)^2) \quad n = 3 + (6,2 / -0,40552) \quad n = 3 + (6.2 / 0,1644)$$

$n = 41$ sujetos en cada grupo.

10. PLAN DE ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Se incluirán pacientes atendidos en el Servicio de Endocrinología del Instituto Nacional de Pediatría en el periodo de enero 2014 a marzo 2024 con diagnóstico y datos clínicos de DM2 en quienes se ha descartado otra causa de Diabetes y otro diagnóstico alterno, con y sin presencia de dislipidemia.

Se harán dos grupos (el primero con dislipidemia y el segundo sin dislipidemia), con estudio al diagnóstico y a los 2 años de seguimiento, se analizarán las diferencias clínicas,

bioquímicas y de tratamiento entre los grupos y se buscará asociación con tiempo en el desarrollo de complicaciones metabólicas (esteatosis hepática) y engrosamiento de íntima carotídea en los pacientes que presenten dislipidemia.

Se revisarán los expedientes de pacientes de 0 a 18 años con diagnóstico de Diabetes Mellitus tipo 2 desde enero de 2014 hasta marzo de 2024.

Se describirá la distribución univariada de todas las variables numéricas utilizando pruebas de normalidad. Las comparaciones entre grupos para variables categóricas se realizarán mediante la prueba exacta de Fisher y las variables continuas se compararán mediante la prueba T de Student o análisis de varianza (ANOVA), en caso de tener distribución normal. Para los datos no distribuidos normalmente, se utilizarán pruebas no paramétricas, como la prueba de suma de rangos de Wilcoxon y la prueba de Kruskal-Wallis. Todas las pruebas serán bilaterales y los valores de $p < 0,05$ se considerarán estadísticamente significativos.

Para el pronóstico de las variables independientes, se utilizarán modelos de regresión lineal para las variables de desenlace. En el caso de datos no distribuidos normalmente, se emplearán pruebas no paramétricas, como la prueba de suma de rangos de Wilcoxon y la prueba de Kruskal-Wallis. Todas las pruebas serán bilaterales y los valores de $p < 0,05$ se considerarán estadísticamente significativos. El análisis se llevará a cabo en el programa estadístico SPSS versión 22.

11. ASPECTOS ÉTICOS

La investigación propuesta se llevará a cabo de acuerdo con las regulaciones establecidas en la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud y la Declaración de Helsinki. No se espera que los participantes corran algún riesgo, por lo que no se requerirá un consentimiento informado firmado. Se garantiza la confidencialidad de los datos personales y sensibles de los pacientes y sus familiares, ya que solo se utilizarán los datos clínicos relevantes correspondientes a las variables mencionadas.

La información obtenida es estrictamente confidencial y utilizada sólo para fines del presente estudio, observando de esta forma los artículos 5º, 6º, 7º y 10º del Código Sanitario y los artículos 7º y 12º del Reglamento Interior del Consejo de Salubridad General de los Estados Unidos Mexicanos.

Se realizó base de datos de los pacientes con apego a los principios éticos, respetando y manejando de forma anónima y confidencial los datos obtenidos, se preservó la exactitud de la información y de los resultados obtenidos, los conocimientos estuvieron fundamentados en bases científicas razonables.

12. RESULTADOS

Descripción de la población.

Se estudiaron 72 pacientes, de los cuales 43 (59.7%) fueron mujeres y 29 hombres (39.3%), como se muestra en la Figura 1. De los 72 pacientes, el 72.2% (52 pacientes) presentaban obesidad, 18% (13 pacientes) sobrepeso y 9% (7 pacientes) se encontraban en rango eutrófico, mostrados en la Figura 2.

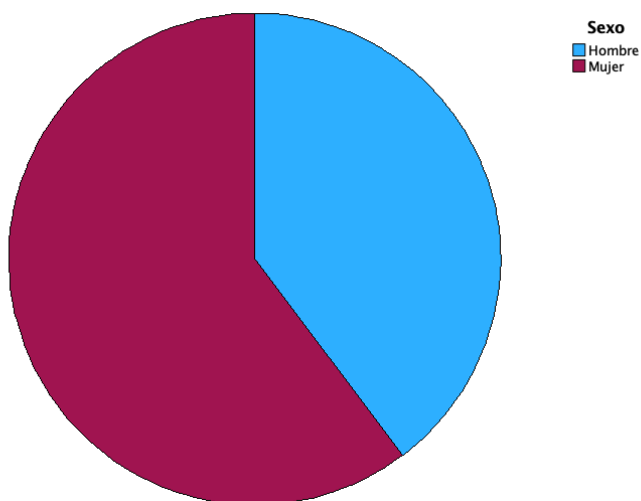


Figura 1. Distribución de la población por sexo al diagnóstico

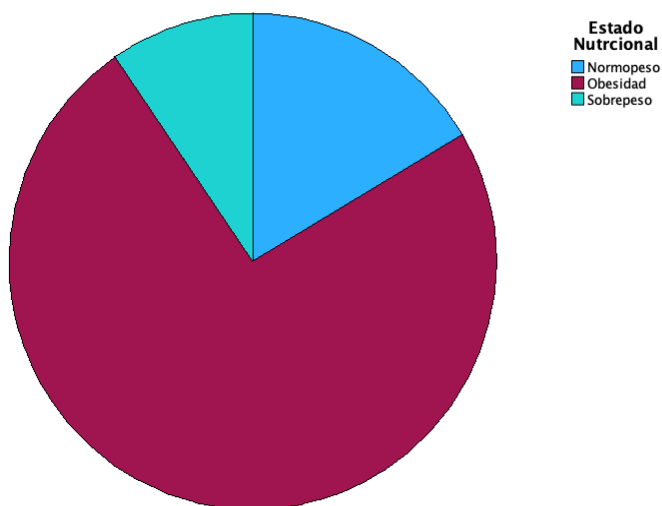


Figura 2. Distribución de la población por estado nutricional en función de percentiles de IMC

Se realizaron dos grupos, el primero con dislipidemia al diagnóstico, 44 pacientes (60%) y 29 pacientes (40%) sin dislipidemia y a los dos años de seguimiento se realizaron los mismos dos grupos con dislipidemia, 66 pacientes (92.7%) y 6 pacientes (7.3%) sin dislipidemia, mostrado en la Tabla 1.

Grupos	Diagnóstico	Seguimiento
Con dislipidemia	43 (60%)	65 (90.2%)
Sin dislipidemia	29 (40%)	7 (9.8%)

Tabla 1. Distribución de los grupos al diagnóstico y durante el seguimiento.

Características de la dislipidemia al diagnóstico y a los 2 años de seguimiento

Se analizó la distribución de los lípidos desde el ingreso y durante el seguimiento a los dos años, en los que destacaba el patrón característico en los pacientes con DM2 con dislipidemia combinada (86.1%), siendo los triglicéridos elevados (77%) y el colesterol HDL bajo (36%) los tipos más comunes; sin embargo, si se reporta elevación de LDL-C y de colesterol total también en estos pacientes, manteniéndose el mismo patrón durante el seguimiento; sin embargo, con aumento del porcentaje de elevación de colesterol total y LDL, mostrado en la Tabla 2.

Dislipidemia	Diagnóstico (N 43)	Seguimiento (N 65)
Triglicéridos >150mg/dl	34 (77%)	52 (80%)
HDL <40mg/dl	16 (36%)	29 (46%)
LDL >100mg/dl	14 (32%)	20 (32%)
Colesterol Total >200mg/dl	10 (22%)	7 (23%)

Tabla 2. Distribución de la dislipidemia al diagnóstico y durante el seguimiento.

Características de la dislipidemia al diagnóstico

En cuanto al perfil de lípidos, se encontraron al diagnóstico 60 % de la población con dislipidemia con un patrón de dislipidemia mixta a expensas de hipertrigliceridemia (TG media de 181 mg/dl) e hipoalfalipoproteinemia (HDL- C 37 mg/dl), así como hipercolesterolemia en menor proporción (media 179 mg/dl) y LDL (media 101 mg/dl). Se muestran las diferencias entre los grupos con y sin dislipidemia en la Figura 3.

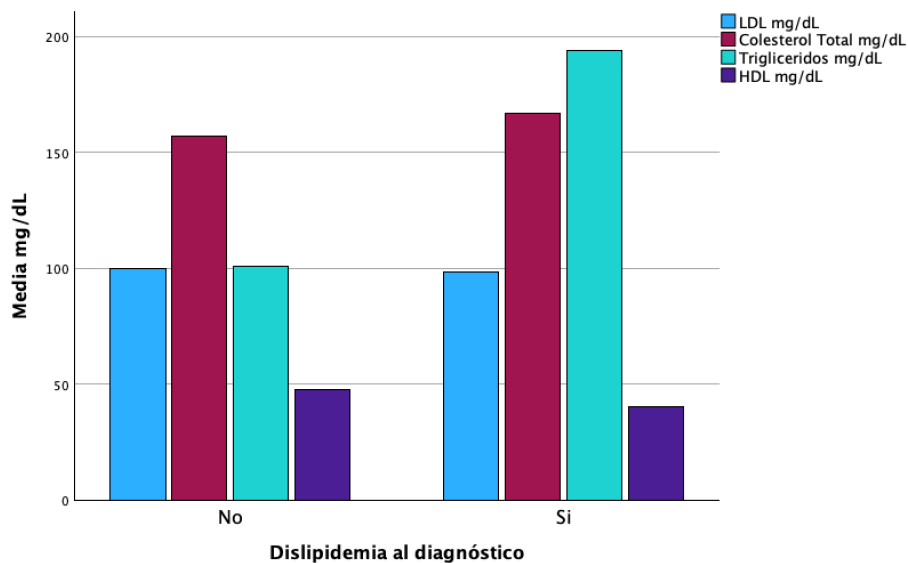


Figura 3. Distribución de los lípidos al diagnóstico en ambos grupos (se muestra media)

Características de los individuos y su relación con la presencia de dislipidemia al diagnóstico

Las características clínicas de pacientes al diagnóstico se muestran en la Tabla 3 en la que se muestra que la incidencia de dislipidemia al momento del diagnóstico fue estadísticamente mayor en las mujeres (72% vs. 28%, $p < 0.001$). Los coeficientes de correlación de Spearman que comparan la dislipidemia al diagnóstico con el sexo femenino y con el Tanner II en las mujeres fueron 0.313 y 0.214 respectivamente ($p = 0.008$). La correlación entre la dislipidemia y la hipertensión sistólica fue fuerte ($\rho = 0.451$; $p < 0.001$).

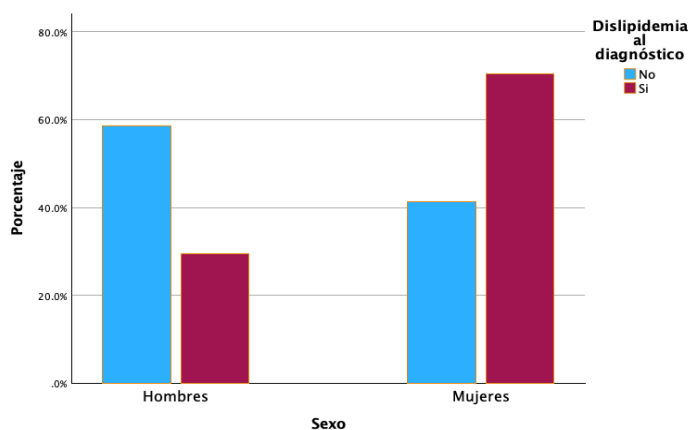


Figura 4. Distribución de los pacientes con dislipidemia al diagnóstico por sexo.

Dentro del grupo femenino se notó aumento estadísticamente significativo en el estadio Tanner II (14% vs. 86%, $p < 0.001$), como se muestra en la Figura 5. La presencia de

dislipidemia fue estadísticamente mayor en los pacientes con hipertensión sistólica al diagnóstico ($p < 0.001$), como se muestra en la Figura 6.

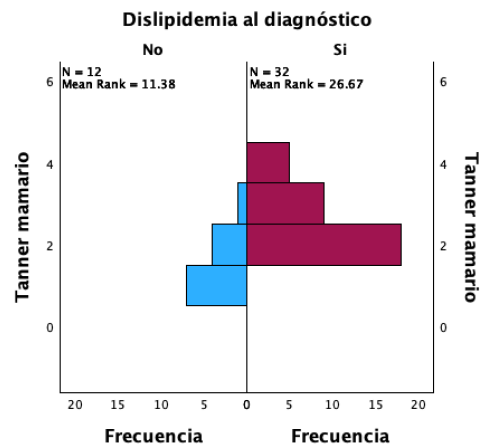


Figura 5. Relación del Tanner en el sexo femenino con la presencia de dislipidemia al diagnóstico, en color azul se muestran las pacientes que no presentarán dislipidemia, en rosa las que si y la relación con la dislipidemia al diagnóstico ($p < 0.001$)

Características de los individuos y su relación con la presencia de dislipidemia al diagnóstico

Variable	Con dislipidemia (diagnóstico) N=44	Sin dislipidemia (diagnóstico) N=29	p chi cuadrada
Sexo femenino (%)	31 (72%)	12 (41%)	$p=0.007^*$
Tanner I	0 (0%)	7 (24%)	$p=0.02$
Tanner II	18 (41%)	4 (13.7%)	$p < 0.001^*$
Tanner III	8 (18%)	1 (3.4%)	$p=0.107$
Tanner IV	11.6(9.3%)	0 (0%)	$p=0.454$
Sexo masculino (%)	12 (28%)	17 (58%)	$p=0.21$
Tanner I	2 (4.6%)	4 (13.7%)	$p=0.076$
Tanner II	3 (6.9%)	3 (10.3%)	$p=0.067$
Tanner III	3 (6.9%)	5 (17.2%)	$p=0.21$
Tanner IV	4 (9.3%)	5 (17.2%)	$p=0.454$
Edad al diagnóstico	13.62 (8.9-17.1)	12.68 (10-17.9)	$p=0.052$
Hipertensión (%)	32 (74.4%)	3 (10.3%)	$p < 0.001^*$
Taquicardia (%)	2 (4.6%)	7 (24.13%)	$p=0.987$
Antecedente Heredofamiliar de DM2 (%)	10 (23.25%)	3 (10.3%)	$p=0.789$
Antecedente Familiar de Obesidad (%)	30 (69%)	17 (58%)	$p=0.041^*$
Obesidad (%)	30 (69%)	22 (75.86%)	$p=0.234$

Sobrepeso (%)	7 (16.27%)	6 (20.6%)	p=0.253
Normopeso (%)	6 (13.95%)	1 (3.4%)	p=0.124
Desnutrición (%)	0 (0%)	0 (0%)	-
ICT (cm)	0.57 (0.34-0.67)	0.55 (0.41-0.61)	p=0.074
ICC (cm)	0.90 (0.78-0.99)	0.88 (0.80-0.92)	p=0.422

Tabla 3: Características clínicas de los pacientes y familia al diagnóstico y su relación con la dislipidemia.

Relación de la Dislipidemia al diagnóstico con la presión arterial sistólica

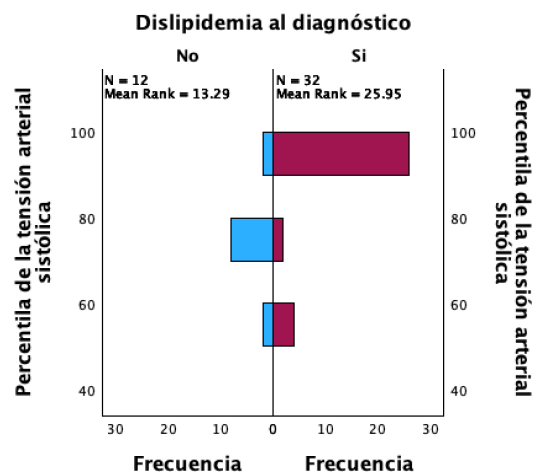


Figura 6: Test de Mann Whitney para correlación de hipertensión arterial sistólica con la presencia de dislipidemia al diagnóstico, en color azul se muestran los pacientes que no presentaron dislipidemia, en rosa las que sí y la relación con la dislipidemia al diagnóstico.(p<0.001)

Variable	Con dislipidemia (diagnóstico) N=44	Sin dislipidemia (diagnóstico) N=29	Test Mann-Whitney U p
Glucosa (mg/dl)	249 (145-500)	229 (110-561)	p=0.305
Hb1Ac (%)	9.30 (6.10-9.26)	9.01 (6-9)	p=0.789
ALT (mg/dl)	12.62 (6-19)	12.41 (4-17)	p=0.630

Tabla 4: Características bioquímicas de los pacientes al diagnóstico y su relación con la dislipidemia.

Las características bioquímicas de pacientes al diagnóstico se muestran en la Tabla 4 sin embargo, no se encontró ninguna asociación estadísticamente significativa con la dislipidemia.

Asociaciones con hipertrigliceridemia al diagnóstico

Se encontró correlación positiva con el estadio II de Tanner en las mujeres y la hipertrigliceridemia ($p < 0.001$), así como la hipertensión arterial sistólica con hipertrigliceridemia, así como hipoalfalipoproteinemia ($p < 0.001$), $p = 0.006$ respectivamente, mediante el análisis bidireccional Friedmann, que es el patrón característico, como se muestra en las Figuras 7 y 8.

Relación de la hipertrigliceridemia con el estadio puberal en las mujeres

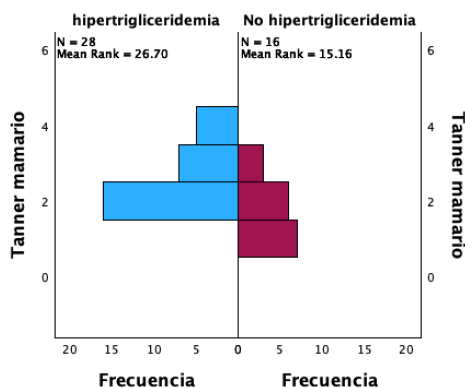


Figura 7: Relación de estadio Tanner en las mujeres con la hipertrigliceridemia, en color azul se muestran las pacientes que presentaron hipertrigliceridemia, en rosa las que no y la relación con el estadio puberal al diagnóstico. ($p < 0.002$)

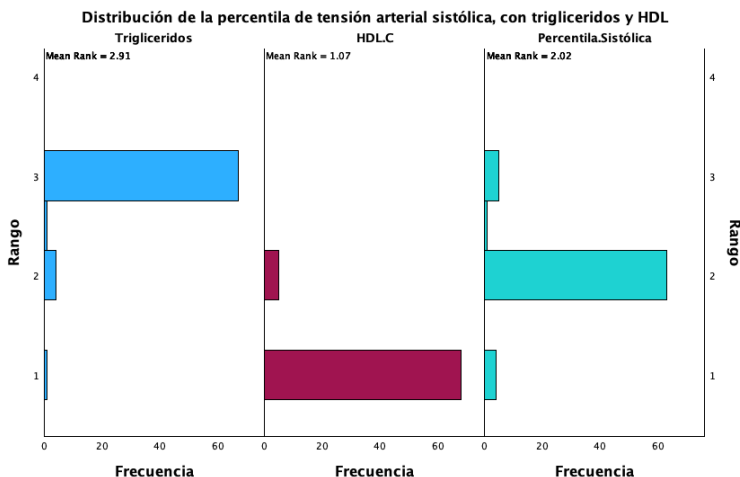


Figura 8: Análisis bidireccional de varianza de la hipertensión arterial sistólica con hipertrigliceridemia e hipoalfalipoproteinemia, donde se observa que a mayor hipertensión arterial sistólica, mayor nivel de triglicéridos y menor de HDL ($p < 0.001$)

Asociaciones con hipercolesterolemia al diagnóstico

Se encontró correlación positiva del sexo masculino con la presencia de hipercolesterolemia y la hipoalfalipoproteinemia al diagnóstico ($p = 0.006$), mostrada en la Figura 9 mediante el test de Cochran. Así como una relación estadísticamente significativa con la obesidad materna con hipercolesterolemia ($p < 0.001$) mediante el análisis bidireccional Friedmann mostrada en la Figura 10.

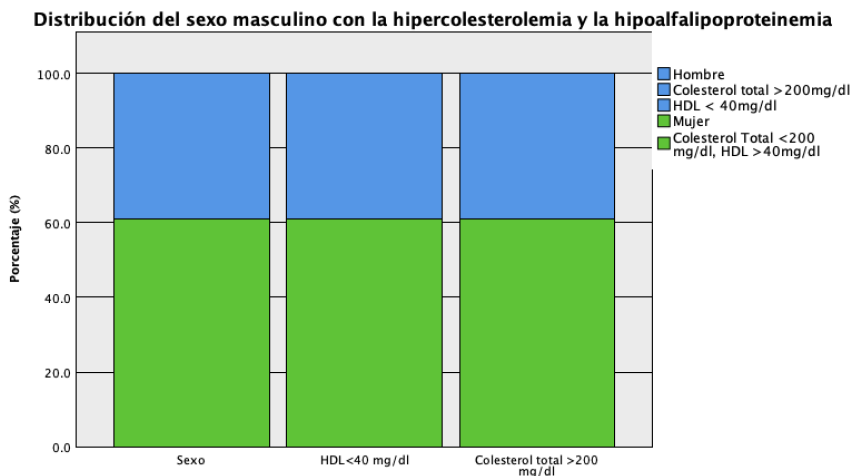


Figura 9: Se muestra una misma distribución en la población del sexo masculino con hipoalfalipoproteinemia e hipercolesterolemia por el test de Cochran, (p=0.006), en azul se muestran los porcentajes que presentaron colesterol >200mg/dl,, HDL <40 mg/dl y sexo masculino y verde los que no los presentaron.

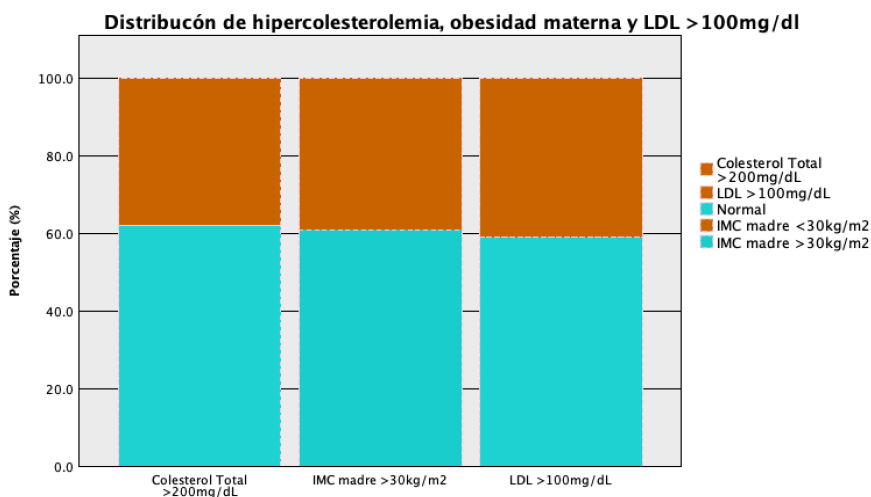


Figura 10: Se muestra una misma distribución en la población de la obesidad materna con hipercolesterolemia por el test de Cochran, (p=<0.001), en azul se muestran los porcentajes que presentaron colesterol >200mg/dl, IMC materno >30kg/m2 y LDL >100 mg/dl y naranja los que no los presentaron.

Características de los individuos y su relación con la presencia de dislipidemia a los 2 años de seguimiento.

El 60% de la población (43 pacientes) persisten con dislipidemia a los 2 años de seguimiento; sin embargo, a los 2 años se agregaron 21 casos más con dislipidemia (65 casos) 90.2%, solo con 7 casos (9.8%) sin dislipidemia Las características clínicas de pacientes a los 2 años de seguimiento se muestran en la Tabla 5.

Se encontró asociación significativamente estadística a los 2 años de seguimiento con el sexo femenino con la presencia de dislipidemia (p=<0.001), ejemplificada en la Figura 11, así como en las mujeres con el estadio puberal Tanner II (p<0.001), así como la presencia de hipertensión a los dos años se asoció con dislipidemia (p=<0.001).

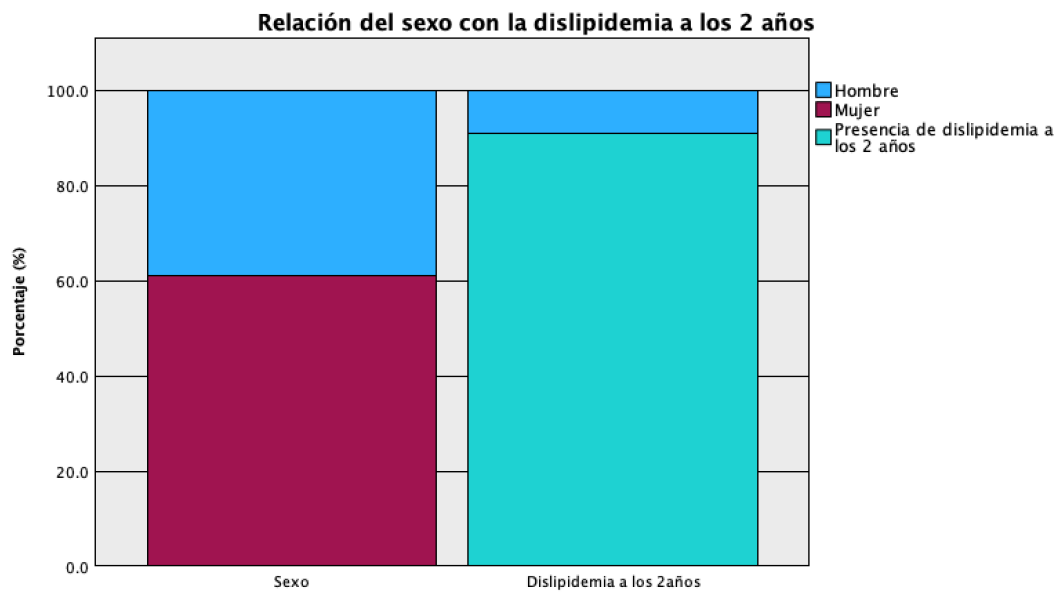


Figura 11. Asociación significativamente estadística a los 2 años de seguimiento con el sexo femenino con la presencia de dislipidemia ($p < 0.001$)

Variable	Con dislipidemia (2 años) N=65	Sin dislipidemia (2 años) N=7	P chi cuadrada
Sexo femenino (%)	41(63%)	3 (42%)	$p < 0.001^*$
Tanner I	5(12.1%)	2 (66%)	$p = 0.312$
Tanner II	22(53.6%)	0(0%)	$p < 0.001^*$
Tanner III	10(24.3%)	0(0%)	$p = 0.023^*$
Tanner IV	4(9.7%)	1(33%)	$p = 0.424$
Sexo masculino (%)	23(14.95%)	5(71%)	$p = 0.341$
Tanner I	2(8.6%)	4(80%)	$p = 0.076$
Tanner II	6(26.0%)	0(0%)	$p = 0.067$
Tanner III	8(34.7%)	0(0%)	$p = 0.21$
Tanner IV	8(34.7%)	1(20%)	$p = 0.454$
Hipertensión (%)	39 (60%)	1 (14.2%)	$p < 0.001^*$
Taquicardia (%)	3 (13.8%)	1 (14.28%)	$p = 0.123$
Antecedente Heredofamiliar de DM2 (%)	15 (23.0%)	2 (28.5%)	$p = 0.342$
Antecedente Familiar de Obesidad (%)	41 (63%)	4 (57%)	$p = 0.327$
Obesidad (%)	42 (64.3%)	3 (42%)	$p = 0.074$
Sobrepeso (%)	10(15.38%)	2 (28%)	$p = 0.233$
Normopeso (%)	13 (20%)	2 (28.5%)	$p = 0.234$

Desnutrición (%)	0 (0%)	0 (0%)	-
ICT (cm)	0.53 (0.41-0.78)	0.55 (0.41-0.66)	p=0.430
ICC (cm)	0.87 (0.79-0.98)	0.85 (0.76-0.92)	p=0.452
Pérdida 10% peso	23 (35.3%)	4 (57%)	p=.378
Ganancia 10% peso	6(9.2%)	0 (0%)	p=234

Tabla 5: Características clínicas de los pacientes y familia al diagnóstico y su relación con la dislipidemia

Variable	Con dislipidemia (2 años) N=65	Sin dislipidemia (2 años) N=7	Test Mann-Whitney U p
Glucosa (mg/dl)	179 (81-478)	154 (74-342)	p=0.235
Hb1Ac (%)	8.0 (5-16.4)	8.0 (6-10)	p=0.232
ALT (mg/dl)	32 (2-198)	31 (4-41)	p=0.315
Tratamiento Metformina	27 (41%)	5 (71%)	p=0.752
Tratamiento Insulina	23 (35%)	0 (0%)	p=0.672
Tratamiento combinado	15 (23%)	2 (28.5%)	p=0.864
Tratamiento estatinas	10 (15.3%)	6 (85%)	p=0.342
Tratamiento fibratos	0 (0%)	3 (42%)	p=0.231

Tabla 6: Características bioquímicas y terapéuticas de los pacientes a los 2 años de seguimiento su relación con la dislipidemia

Las características bioquímicas y del tratamiento de los pacientes a los 2 años de seguimiento se muestran en la Tabla 6 sin embargo no se encontró ninguna asociación estadísticamente significativa con la dislipidemia, así como en la Figura 12.

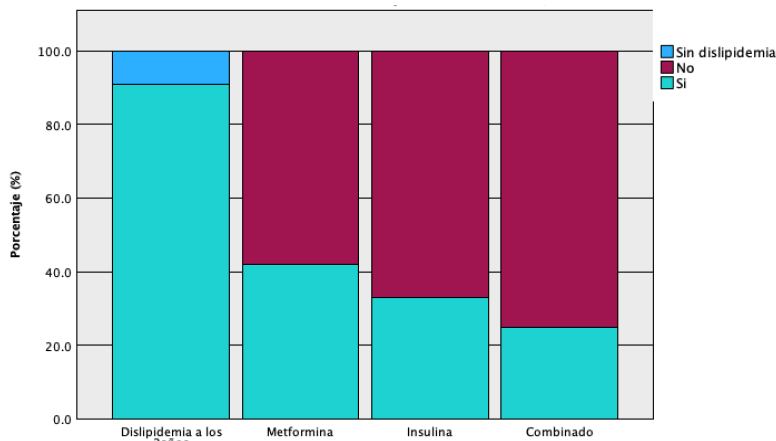


Figura 12 . Tratamiento durante 2 años de seguimiento y su relación con la dislipidemia a los 2 años (p=0.985)

Características de la dislipidemia a los 2 años de seguimiento

En cuanto al perfil de lípidos, se encontraron a los 2 años de seguimiento 90.2% de la población con dislipidemia con un patrón de dislipidemia mixta a expensas de hipertrigliceridemia (TG media de 182 mg/dl) e hipoalfalipoproteinemia (HDL-C 24 mg/dl), con una considerable reducción con respecto al diagnóstico de la media, así como hipercolesterolemia (media 180 mg/dl) y LDL (media 112 mg/dl). Se muestran las diferencias entre los grupos con y sin dislipidemia en la Figura 13.

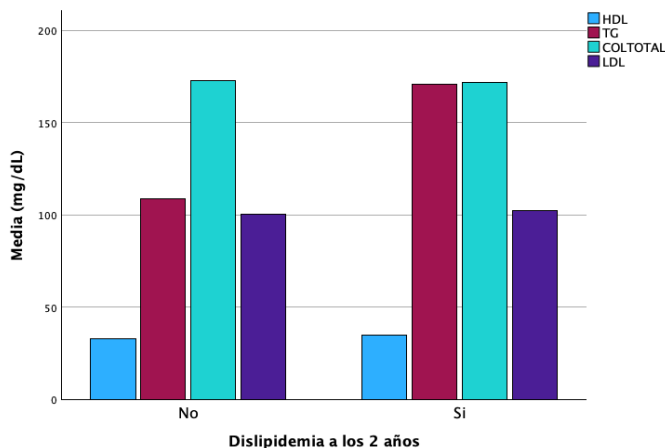


Figura 13. Distribución de los lípidos a los 2 años de seguimiento en ambos grupos (se muestra media)

Asociaciones con hipertrigliceridemia a los 2 años

Se encontró asociación significativamente estadística a los 2 años de seguimiento con el estadio puberal Tanner II ($p < 0.010$), así como la presencia de hipertensión ($p = < 0.001$), así como con índice cintura talla > 0.5 cm con hipertrigliceridemia durante el seguimiento ($p = 0.007$), representado en la Figura 14.

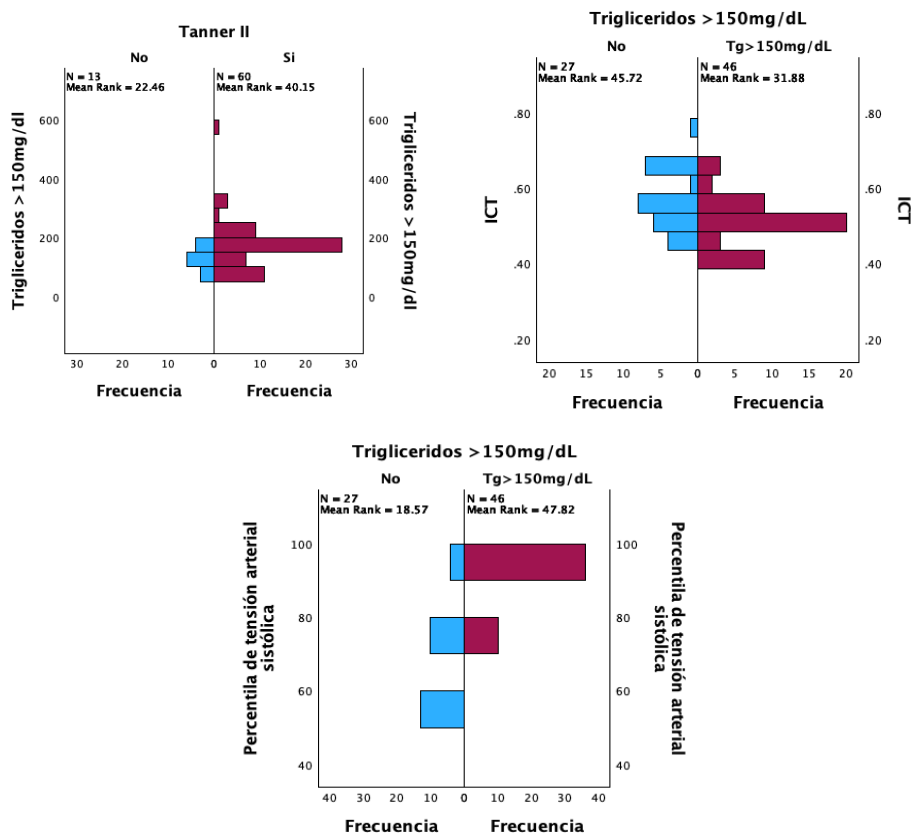


Figura 14. Asociaciones con la hipertrigliceridemia a los 2 años de seguimiento: a) asociación en la población femenina del estadio Tanner II mamario con hipertrigliceridemia. b) Asociación del índice cintura talla >0.5cm con hipertrigliceridemia. c) Asociación de hipertensión arterial sistólica con hipertrigliceridemia.

Asociaciones con hipercolesterolemia a los 2 años.

Se encontró que la asociación con el IMC de la madre se mantuvo significativamente estadística con la hipercolesterolemia a los 2 años de seguimiento ($p < 0.001$), así como niveles > 100 mg/dl de LDL ($p < 0.001$), representados en la Figura 15.

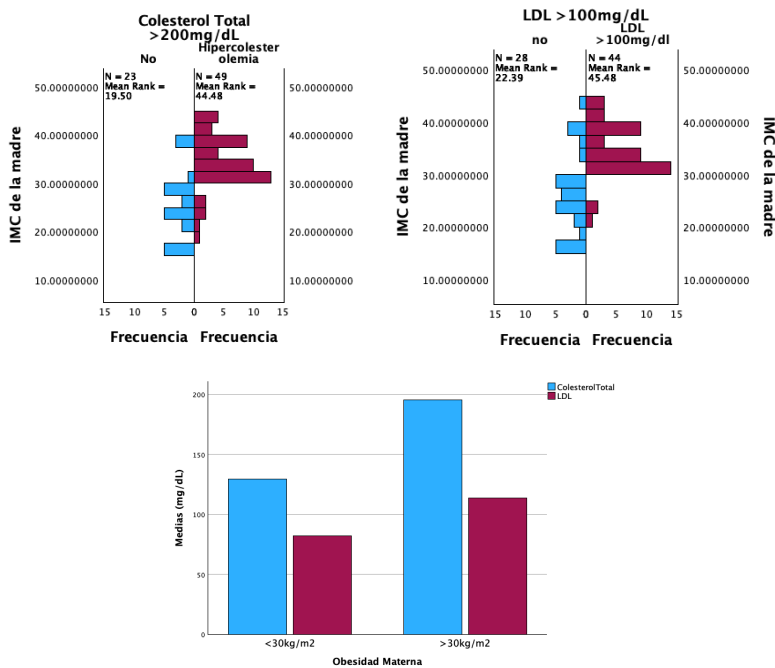


Figura 15. Asociaciones con hipercolesterolemia a los 2 años de seguimiento a) Asociación de la obesidad materna con hipercolesterolemia. b) Asociación de la obesidad materna con LDL >100mg/dl c) Medias de niveles de colesterol total y LDL divididos por la presencia de obesidad materna.

Factores asociados a la persistencia de la dislipidemia

El 60% de la población (43 pacientes) persisten con dislipidemia a los 2 años de seguimiento, mientras el 40% (29 pacientes) no la presentaron. En la Tabla 7 se muestran sus características clínicas.

Se encontró asociación de la persistencia de la dislipidemia con el sexo femenino 72% contra 28% en el sexo masculino ($p=0.007$), como se muestra en la Figura 16, así como el estadio Tanner II en esta población ($p<0.001$). Existe asociación con la hipertensión arterial sistólica con la persistencia de la dislipidemia ($p<0.001$).

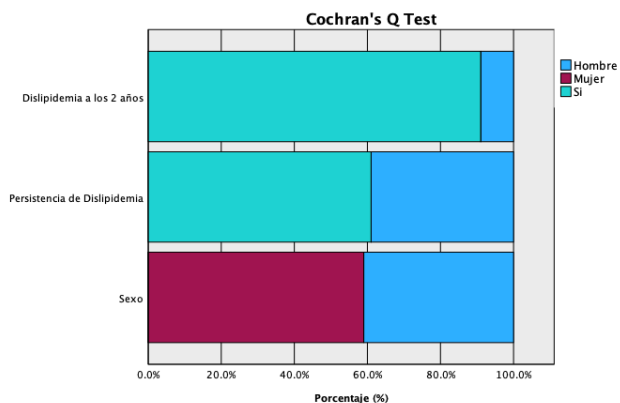


Figura 16. Relación del sexo femenino con la persistencia de la dislipidemia y la dislipidemia a los 2 años de seguimiento..

En la población con persistencia de dislipidemia se encontró correlación significativa con índice cintura- talla alterado $>0.5\text{cm}$ ($p=0.032$).

Variable	Persistencia de dislipidemia N=43 (60%)	Sin dislipidemia N=29 (40%)	P chi cuadrada
Sexo femenino (%)	31 (72%)	12 (41%)	$p=0.007^*$
Tanner I	0 (0%)	7 (24%)	$p=0.312$
Tanner II	18 (41%)	4 (13.7%)	$p<0.001^*$
Tanner III	8 (18%)	1 (3.4%)	$p=0.023$
Tanner IV	11.6(9.3%)	0 (0%)	$p=0.424$
Sexo masculino (%)	12 (28%)	17 (58%)	$p=0.341$
Tanner I	2 (4.6%)	4 (13.7%)	$p=0.076$
Tanner II	3 (6.9%)	3 (10.3%)	$p=0.067$
Tanner III	3 (6.9%)	5 (17.2%)	$p=0.21$
Tanner IV	4 (9.3%)	5 (17.2%)	$p=0.454$
Hipertensión (%)	33 (75%)	6 (20%)	$p<0.001^*$
Taquicardia (%)	0 (0%)	4 (%)	$p=0.123$
Antecedente Heredofamiliar de DM2 (%)	10 (22.7%)	3 (10.3%)	$p=0.268$
Antecedente Familiar de Obesidad (%)	10 (23.25%)	3 (10.3%)	$p=0.278$
Obesidad (%)	24(54%)	23(79%)	$p=0.174$
Sobrepeso (%)	17 (38%)	5 (17.2%)	$p=0.133$
Normopeso (%)	3 (6.8%)	1(3.4%)	$p=0.224$
Desnutrición (%)	0 (0%)	0 (0%)	-
ICT (cm)	0.51 (0.41-0.68)	0.45 (0.41-0.77)	$p=0.032^*$
ICC (cm)	0.79 (0.86-0.98)	0.76 (0.86-0.97)	$p=0.471$
Pérdida 10% peso	7 (15.9%)	0 (0%)	$p=0.025^*$
Ganancia 10% peso	12 (27.2%)	15 (34%)	$p=0.135$

Tabla 7: Características clínicas de los pacientes que persisten con dislipidemia a los 2 años de seguimiento.

Variable	Persistencia de dislipidemia N=43 (60%)	Sin dislipidemia N=29 (40%)	Test Mann-Whitney U p
----------	---	-----------------------------------	--------------------------

Glucosa (mg/dl)	160 (81-438)	202 (74-402)	p=0.235
Hb1Ac (%)	7.71% (6-14.4)	9.01% (7-12)	p=0.232
ALT (mg/dl)	30 (2-189)	20 (4-28)	p=0.309
Tratamiento Metformina	15 (34%)	13 (44%)	p=0.661
Tratamiento Insulina	14 (32%)	1 (3.4%)	p=0.151
Tratamiento combinado	2 (4.5%)	15 (51%)	p=0.033*
Tratamiento estatinas	4 (9.0%)	5 (3.4%)	p=0.344
Tratamiento fibratos	0 (0%)	3 (42%)	-

Tabla 8: Características bioquímicas y terapéuticas de los pacientes con persistencia de la dislipidemia a los 2 años de seguimiento

Las características bioquímicas y del tratamiento de los pacientes con persistencia de la dislipidemia se muestran en la Tabla 8.

Los pacientes que requirieron inicio de manejo combinado con insulina y biguanidas durante el seguimiento de 2 años mostraron mayor persistencia de dislipidemia ($p=0.033$), lo que se muestra en la Figura 17.

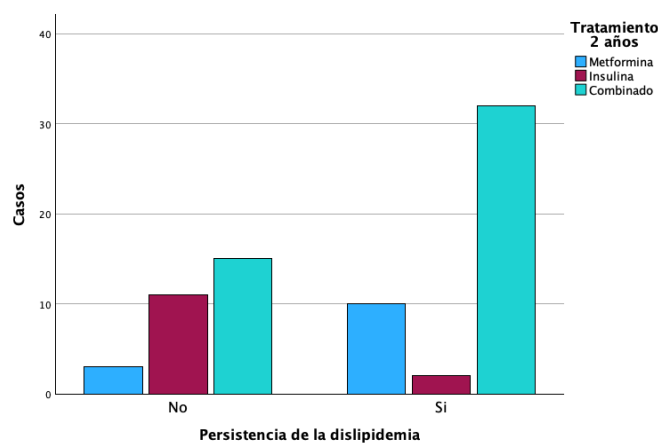


Figura 17. Relación del esquema de tratamiento y su relación con la persistencia de la dislipidemia a los 2 años de seguimiento en la que se demuestra que los pacientes con manejo combinado persistieron más con la dislipidemia ($p=0.003$)

Se realizó la evaluación de las complicaciones (esteatosis hepática y engrosamiento íntima carotídea) en el que se encontró asociación significativa con la persistencia de la dislipidemia y el aumento de la tasa de esteatosis hepática ($p<0.001$), mostrada en la Figura 18.

Complicaciones	Persistencia de dislipidemia N=43 (60%)	Sin dislipidemia N=29 (40%)	Test Mann-Whitney U p
Engrosamiento íntima carotídea	6 (13.95)	5 (17%)	p=0.676
Esteatosis hepática	29 (67.44)	10 (34%)	p=<0.001*

Tabla 9: Complicaciones encontradas en los pacientes que persistieron con dislipidemia.

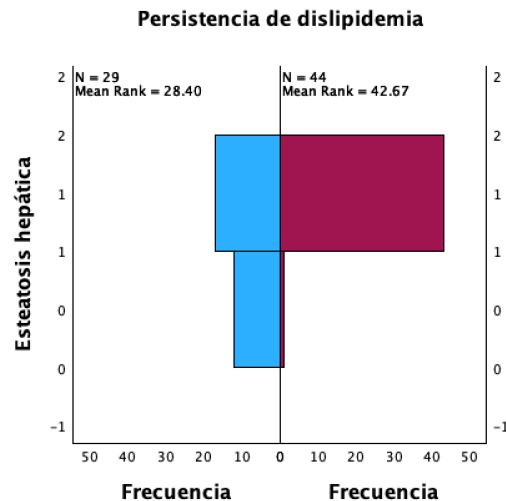


Figura 18. Relación de la persistencia de la dislipidemia con la tasa de esteatosis hepática, en rosa se muestran los pacientes que persistieron con dislipidemia que presentaron esteatosis hepática y en azul los que no la presentaron (p<0.001)

Modelo de Regresión Logística Binaria

La regresión logística binaria es un método utilizado para crear un modelo estadístico que combina variables dependientes con variables independientes, produciendo así un modelo de predicción. Este modelo permite identificar los factores de protección y los factores de riesgo en cada caso.

Objetivo del Modelo

El objetivo principal de este modelo es responder a la pregunta sobre cuáles son los principales factores asociados a la presencia de dislipidemia en el diagnóstico, durante el seguimiento y su persistencia en pacientes con diabetes tipo 2. Como se observó en los resultados previos, hay varios factores del paciente y de su familia que influyen en la aparición de dislipidemia en estos pacientes. El modelo busca analizar la influencia de cada variable en este fenómeno.

Proceso de Construcción del Modelo

Selección y Definición del Modelo: Primero, se seleccionará y definirá el modelo a utilizar.

Descripción de las Variables: Luego, se describirán detalladamente las variables empleadas.

Justificación de la Elección del Modelo: Se justificará la elección del modelo y se identificarán las subpoblaciones del estudio.

Pruebas de Hipótesis: Además, se explicará el uso de diferentes pruebas de hipótesis para determinar si los resultados del modelo son estadísticamente significativos.

Presentación de Resultados: Finalmente, se presentarán los resultados obtenidos.

Aplicación del Modelo

Para entender las características y factores que determinan la presencia de dislipidemia en la población infantil con diabetes tipo 2, se aplicará un modelo de regresión logística binaria general, así como uno para cada subpoblación del estudio (al diagnóstico, a los dos años de seguimiento y la persistencia de la dislipidemia). Este modelo es útil cuando se tiene una variable dependiente dicotómica y un conjunto de variables predictoras que pueden ser cuantitativas o categóricas. En este caso, la variable dependiente es dicotómica, pues mide la presencia de dislipidemia al diagnóstico, al seguimiento y su persistencia (si está presente o no), es decir, determina si la población con diabetes tipo 2 tiene un mayor riesgo de tener dislipidemia.

Estimación de Probabilidades

El modelo permitirá calcular (estimar) la probabilidad de que los pacientes pediátricos con DM2 desarrollen dislipidemia en función de ciertas características clínicas propias y de sus familiares.

Se realizaron 3 modelos en función de las mediciones debido a que en el análisis estadístico se encontraron diferentes variables en distintos momentos que tienen una mayor correlación con la presentación de la dislipidemia.

1. Dislipidemia al diagnóstico
2. Dislipidemia a los 2 años de seguimiento
3. Persistencia de la dislipidemia

Planteamiento del Modelo

De esta forma, el planteamiento del cual se partirá para construir el modelo de regresión logística es:

Variable Dependiente: Presencia de dislipidemia (dicotómica: sí o no).

Variables Independientes: Características clínicas del paciente (sexo, edad al diagnóstico, estadio puberal, índice cintura-estatura, índice cintura-cadera, grado de obesidad, hipertensión arterial sistólica) y características familiares (IMC de la madre)

$$P(\text{Pacientes con DM2 que tengan dislipidemia}) = \frac{e^{\beta_0 + \sum_{i=1}^n \beta_i X_i}}{1 + e^{\beta_0 + \sum_{i=1}^n \beta_i X_i}}$$

en donde :P (Pacientes con DM2 que tengan dislipidemia al diagnóstico) es la probabilidad de que la variable dicotómica Y tome el valor de 1, en el caso de presentar dislipidemia y, toma el valor de 0 si no la presentar en presencia de las variables independientes X.

X es un conjunto de n variables $\{X_1, X_2, X_3, \dots, X_n\}$ que forman parte del modelo.

β_0 = la constante del modelo.

β_i = los coeficientes a ser estimados.

Dividiendo la expresión anterior entre su complemento, es decir, la probabilidad los pacientes con DM2 presentan o no dislipidemia

$$\frac{P(\text{Pacientes con DM2 que presentan dislipidemia})}{P(\text{Pacientes con DM2 que no presentan dislipidemia})} = \frac{P(Y=1/X)}{1-P(Y=1/X)} = e^{\beta_0 + \sum_{i=1}^n \beta_i X_i}$$

Se realiza una transformación logaritmo natural, lo que resulta en:

$$\ln\left(\frac{P(Y=1/X)}{1-P(Y=1/X)}\right) = \beta_0 + \sum_{i=1}^n \beta_i X_i$$

Modelo: (Momio de dislipidemia) = $\beta_0 + B_1 X_1 + B_2 X_2 + B_3 X_3 + \dots + B_n X_n + \epsilon$

Dicho lo anterior, los modelos a estimar quedaron definidos como:

In(Momio de dislipidemia al diagnóstico) = $\beta_0 + B_1(\text{Sexo}) + B_2(\text{Estadio Tanner} \geq II) + B_3(\text{Hipertensión sistólica}) + B_4(\text{Obesidad materna}) + \epsilon$

In(Momio de dislipidemia a los dos años de seguimiento) = $\beta_0 + B_1(\text{Sexo}) + B_2(\text{Estadio Tanner} \geq II) + B_3(\text{Hipertensión sistólica}) + B_4(\text{Obesidad materna}) + \epsilon$

In(Momio de persistencia de la dislipidemia) = $\beta_0 + B_1(\text{Sexo}) + B_2(\text{Tratamiento combinado}) + B_3(\text{Hipertensión sistólica}) + \epsilon$

Donde ϵ es el error aleatorio para cada variable X_i , sigue una distribución binomial con media y varianzas proporcionales al tamaño muestral y a la probabilidad de que los pacientes con DM2 tienen dislipidemia dada la presencia de las variables independientes.

VARIABLES DE LOS MODELOS

Con la ayuda del análisis descriptivo y la revisión de la literatura, se eligieron diversas variables candidatas para incluir en el modelo. Se consideraron factores como el sexo, la edad al diagnóstico, el estadio puberal, el índice cintura-estatura >0.5 cm, el índice cintura-cadera >0.9 cm, el grado de obesidad del paciente al diagnóstico, el IMC de la

madre al diagnóstico, y la presencia de hipertensión arterial sistólica, entre otros en función de la correlación para cada uno de los modelos.

Inicialmente, todas estas variables fueron incluidas en el modelo y, mediante el método de eliminación hacia atrás (backward) presente en el programa SPSS, se realizó una primera selección de variables que quedaron en el modelo final por ser significativas. Una vez obtenido el primer modelo con el mejor ajuste estadístico, se probaron algunas de las variables que SPSS había excluido por su bajo o nulo valor de significancia. Finalmente, tras aplicar diferentes estrategias y pruebas de significancia los modelos quedaron constituidos de la siguiente manera.

Modelos

Las variables incluidas en el modelo hacen referencia tanto a características individuales de los pacientes con diagnóstico de DM2 como a características de su familia.

La variable dependiente utilizada es la que indica la dislipidemia en los pacientes con DM2 al diagnóstico, la cual cuenta con dos categorías: con dislipidemia y sin dislipidemia.

Modelo al diagnóstico

1. **Sexo:** Condición biológica que distingue a las personas de entre 5 a 18 años en hombres y mujeres. Es una variable dicotómica.
2. **Estadio Tanner >II:** Clasificación de caracteres sexuales secundarios según la clasificación de Tanner igual o mayor a II. Es una variable dicotómica.
3. **Hipertensión arterial sistólica:** Percentila de la tensión arterial por encima del percentil 90 para la edad y talla. Es una variable dicotómica.
4. **Obesidad materna:** Medida obtenida de la división del peso de la madre en kg entre la talla de la madre en cm al cuadrado $>30 \text{ kg/m}^2$. Es una variable dicotómica.

Modelo a los 2 años de seguimiento

1. **Estadio Tanner >II:** Clasificación de caracteres sexuales secundarios según la clasificación de Tanner igual o mayor a II. Es una variable dicotómica.
2. **Presentación de dislipidemia al diagnóstico** Presentar uno o más de los siguientes criterios: triglicéridos $>150 \text{ mg/dl}$, colesterol de alta densidad (HDL) $<40 \text{ mg/dl}$, colesterol total $>200 \text{ mg/dl}$ y colesterol de baja densidad (LDL) $>100 \text{ mg/dl}$ al diagnóstico. Es una variable dicotómica.

Persistencia de la dislipidemia

1. **Sexo:** Condición biológica que distingue a las personas de entre 5 a 18 años en hombres y mujeres. Es una variable dicotómica.
2. **Ganancia de peso:** Aumento de al menos el 10% del peso registrado al diagnóstico. Es una variable dicotómica.
3. **Hipertensión arterial sistólica:** Percentila de la tensión arterial por encima del percentil 90 para la edad y talla. Es una variable dicotómica.

4. **Manejo combinado:** Tratamiento en los primeros dos años a base de biguanidas e insulina. Es una variable dicotómica.

JUSTIFICACIÓN DE LOS MODELOS

Para explicar el comportamiento de una variable en función de los valores que toman otras variables mediante un modelo de regresión, generalmente se utiliza un modelo de regresión lineal múltiple. Sin embargo, este modelo no es adecuado cuando la variable dependiente es binaria, como en este análisis, lo que obliga a utilizar un modelo de regresión no lineal, específicamente diseñado para realizar regresiones cuando la variable dependiente es categórica (dicotómica en este caso).

El objetivo principal de este tipo de modelo es estimar la probabilidad de que ocurra cierto evento y determinar qué variables tienen mayor influencia. Esto se logra mediante la influencia en conjunto de las variables sobre las probabilidades de aumento o disminución del evento en cuestión.

Cuantificar la importancia de la relación entre cada una de las variables independientes y la variable dependiente.

Clasificar a los individuos dentro de las categorías de la variable dependiente según la probabilidad de pertenecer a una de ellas, dada la presencia de determinadas variables independientes de acuerdo con las recomendaciones de Hosmer; Lemeshow.

Este modelo estadístico es el más adecuado para la información disponible, ya que permite entender la relación entre una variable dependiente cualitativa (presencia de dislipidemia en pacientes con DM2) y un conjunto de variables explicativas independientes.

Las variables cualitativas dicotómicas se codificaron asignando el valor 0 a la categoría que representa la ausencia del atributo (categoría de referencia) y el valor 1 a la categoría que representa la presencia del atributo.

PRUEBAS DE HIPÓTESIS

Una vez que el modelo sea estimado, el siguiente paso es corroborar, mediante pruebas estadísticas, si tanto los coeficientes de regresión como el modelo en general son estadísticamente significativos.

Para evaluar los coeficientes se utilizó la prueba de significancia de Wald. Esta prueba se utiliza para verificar la coherencia de afirmar un valor concreto de un parámetro en un modelo probabilístico una vez que ya está ajustado. En esencia, el test de Wald evalúa la distancia entre lo observado y lo esperado, con el objetivo final de determinar si la información examinada se aleja significativamente de lo esperado.

La prueba de Wald se basa en la siguiente premisa:

Hipótesis nula (H0). El coeficiente del predictor es igual a cero (no tiene efecto).

Hipótesis alternativa (H1). El coeficiente del predictor no es igual a cero (tiene efecto).

Un valor p menor a 0.05 se puede interpretar como que la hipótesis nula se puede rechazar, interpretando que el factor predictor tiene un efecto significativo sobre la variable dependiente.

AJUSTE DE HOSMER-LEMESHOW.

Como medida adicional de confiabilidad para evaluar el modelo, se utilizó la prueba de bondad de ajuste de Hosmer-Lemeshow.

La función de este test es comprobar si el modelo propuesto puede explicar lo que se observa. La prueba de Hosmer-Lemeshow estudia la distancia entre lo observado y lo esperado.

El valor observado es lo que realmente se tiene en los datos, mientras que el valor esperado es el calculado teóricamente mediante el modelo. La estadística de la prueba sigue una distribución chi-cuadrada (χ^2) con $g-2g-2$ grados de libertad.

Hipótesis de la Prueba de Hosmer-Lemeshow

Hipótesis nula (H_0): El modelo tiene un buen ajuste (es acorde a lo observado).

Hipótesis alternativa (H_a): El modelo no tiene un buen ajuste (no es acorde a lo observado).

Un valor $p > 0.05$ sugiere que no hay una diferencia significativa, lo que indica que el modelo tiene un buen ajuste.

Como conclusión la regla de decisión es: rechazar H_0 es menor a $p=0.05$

Resultados del modelo al diagnóstico

A continuación, se presentan los resultados obtenidos en el modelo de presentación de dislipidemia al diagnóstico.

Observaciones importantes

Análisis Descriptivo: El tamaño de muestra que representa las características sociodemográficas de los pacientes con diabetes mellitus tipo 2, con o sin presencia de dislipidemia al diagnóstico, es de $n = 72$.

Tamaño de la Población: $N = 72$.

Paquetes Estadísticos Utilizados: SPSS/PC y STATA fueron empleados para estimar los modelos.

Presentación de resultados

Los resultados se presentan de la siguiente manera:

Coefficientes B: Se muestran en el modelo estimado.

Cuadros Asociados a Cada Modelo:

Estadística de Wald: En primer lugar, se indica el valor de la estadística de Wald con el que se evalúa la hipótesis nula.

Significancia Estadística: En la siguiente columna se presenta la significancia estadística asociada a la prueba anterior.

Función Exponencial: Finalmente, se muestran los datos resultantes al aplicar la función exponencial a cada coeficiente BiBi. Esto se interpreta como las veces que incrementa el odds ratio de presencia de dislipidemia.

Resultados del modelo de dislipidemia al diagnóstico

El modelo estimado es:

Momio de (Dislipidemia al diagnóstico)= $-4.139 + 2.010$ (Hipertensión al diagnóstico) $+1.435$ (Obesidad materna) $+ 1.967$ (Tanner igual o mayor a II) $+1.568$ (Sexo)

El modelo general explica el 53.6% de la variabilidad total de los datos, lo cual se considera aceptable según el R^2 de Nagelkerke. Se aplicó la prueba de Hosmer-Lemeshow para confirmar el buen ajuste global del modelo, y dicha prueba resultó estadísticamente significativa.

Análisis de las Variables

Casi todas las variables mostraron el signo esperado y los coeficientes fueron altamente significativos al aplicar la prueba de Wald.

Como era de esperar, la hipertensión al momento del diagnóstico se correlaciona positivamente con la presencia de dislipidemia, generando un cambio en el odds ratio de 7.466 con signo positivo. Este hallazgo refuerza la evidencia de que la hipertensión es un factor significativo en el desarrollo de dislipidemia en pacientes pediátricos con diabetes mellitus tipo 2. La gestión eficaz de la hipertensión es crucial para reducir el riesgo de dislipidemia en esta población.

Estas variables resultan significativas debido a la relación entre la pubertad y una disminución en la sensibilidad a la insulina, así como una ganancia de masa grasa, predominantemente en mujeres. Este fenómeno explica teóricamente la significancia del sexo en la presencia de dislipidemia, ya que ser mujer genera un cambio en el odds ratio de 4.796. La pubertad, con sus cambios hormonales y metabólicos, juega un papel importante en la predisposición a la dislipidemia, subrayando la necesidad de intervenciones específicas basadas en el sexo y la etapa de desarrollo.

Como se podría pensar, la obesidad materna condiciona un aumento en la obesidad infantil, incluso sin un diagnóstico previo de dislipidemia o diabetes mellitus tipo 2. Sin embargo, la presencia de obesidad materna solo genera un cambio de 0.834 veces en la probabilidad de

presentar dislipidemia al diagnóstico, por lo que no se considera una asociación fuerte en este contexto. Este resultado indica que, aunque la obesidad materna es un factor de riesgo importante para la obesidad infantil, su impacto directo sobre la dislipidemia es menos significativo cuando se consideran otros factores en el modelo.

En el modelo inicial, el ICT presentó un valor de Wald menor que 1 en el tercer paso, lo que llevó a su eliminación del modelo final. Este resultado sugiere que, aunque el ICT es una medida relevante de riesgo metabólico en otros contextos, no contribuyó significativamente a la predicción de dislipidemia en este análisis específico, como se muestra en la Tabla 10.

Tras la aplicación del modelo, se observa un aumento del porcentaje de predicciones correctas del 60.3% al 82.2%. Este incremento significativo en la precisión del modelo indica que las variables seleccionadas proporcionan una explicación robusta para la presencia de dislipidemia en pacientes pediátricos con diabetes mellitus tipo 2. La mejora en la capacidad predictiva del modelo subraya la importancia de considerar múltiples factores de riesgo para obtener una comprensión más completa y precisa de la dislipidemia en esta población.

Variables	Wald	Sig.	Cambio en MOMIO Exp (B)
^b Hipertensión sistólica al diagnóstico Si (Categoría de referencia) No	9.161	.002	7.466
Obesidad Materna Si (Categoría de referencia) No	3.067	.080	4.200
Tanner >ó = II Si (Categoría de referencia) No	4.714	.030	7.151
Sexo Femenino(Categoría de referencia) Masculino	5.111	.024	4.796
Constante	10.854	<.001	.016
Nagelkerke R Square	0.535926976087872		
-2 Log de la Verosimilitud	61.27491520970309		
b. Hosmer and Lemeshow Test	0.492484651805666		

Tabla 10: Resultados de modelo de regresión logística binaria para la presencia de dislipidemia al diagnóstico.

Resultados del modelo de dislipidemia a los 2 años

A continuación, se presentan los resultados obtenidos en el modelo de dislipidemia a los 2 años de seguimiento.

Observaciones importantes

Análisis Descriptivo: El tamaño de muestra que representa las características sociodemográficas de los pacientes con diabetes mellitus tipo 2 en los que a los 2 años presentaron dislipidemia y los que no las presentaron, $n = 72$.

Tamaño de la Población: $N = 72$.

Paquetes Estadísticos Utilizados: SPSS/PC y STATA fueron empleados para estimar los modelos.

Presentación de resultados

Los resultados se presentan de la siguiente manera:

Coefficientes B: Se muestran en el modelo estimado.

Cuadros Asociados a Cada Modelo:

Estadística de Wald: En primer lugar, se indica el valor de la estadística de Wald con el que se evalúa la hipótesis nula.

Significancia Estadística: En la siguiente columna se presenta la significancia estadística asociada a la prueba anterior.

Función Exponencial: Finalmente, se muestran los datos resultantes al aplicar la función exponencial a cada coeficiente BiBi. Esto se interpreta como las veces que incrementa el odds ratio de presencia de dislipidemia.

Observaciones previas al Análisis de Resultados

Es importante destacar un punto antes de analizar los resultados. Como se puede observar en los cuadros, no se incluyen las variables de "Obesidad del paciente", "Glucosa" y "Hemoglobina glucosilada <7%" como índice de control glucémico. Aunque estas variables son fundamentales según el análisis descriptivo y la literatura, y se consideran uno de los principales factores que influyen en la presencia de dislipidemia, no resultaron estadísticamente significativas en el modelo general ni en ninguno de los modelos aplicados.

El modelo estimado es:

Momio de (Dislipidemia a los 2 años) $= -21.203 + 23.601(\text{Tanner} \geq \text{II}) + 18.805$
(Dislipidemia al diagnóstico)

Resultados del modelo de dislipidemia a los 2 años

El modelo general explica el 76% de la variabilidad total de los datos, lo cual se considera aceptable según el R^2 de Nagelkerke. Se aplicó la prueba de Hosmer-Lemeshow para confirmar el buen ajuste global del modelo, y dicha prueba resultó estadísticamente significativa.

Análisis de las Variables

Al iniciar el análisis, se encontró que ninguna de las dos variables presentó coeficientes altamente significativos al aplicar la prueba de Wald. Asimismo, no se encontró una adecuada significancia estadística, a pesar de que teóricamente estas variables podrían influir en la presentación de la dislipidemia a los 2 años.

Este resultado sugiere que otros factores no incluidos en este modelo podrían estar jugando un papel importante en la explicación de la dislipidemia a los 2 años, puede deberse a que el 90.2% de la población presentaba dislipidemia a los 2 años de seguimiento, haciendo que las diferencias con el grupo sin dislipidemia no fueran significativas. El modelo se muestra en la Tabla 11.

Variables en la ecuación

		Wald	Sig.	Exp(B)
a	Tanner > 0 = 2	.000	.999	1.777E+10
	Dislipidemia al diagnóstico	.000	.998	146861349
	Constant	.000	.999	.000
a. Hosmer and Lemeshow		0.999862465867227		
Nagelkerke R Square		0.763874244665484		
-2 Log de verosimilitud		13.768127246120976		

Tabla 11: Resultados de modelo de regresión logística binaria para la presencia de dislipidemia a los 2 años de seguimiento

Resultados del modelo de persistencia de la dislipidemia

A continuación, se presentan los resultados obtenidos en el modelo de persistencia de la dislipidemia.

Observaciones importantes

Análisis Descriptivo: El tamaño de muestra que representa las características sociodemográficas de los pacientes con diabetes mellitus tipo 2 en los que persiste y no la dislipidemia es de $n = 72$.

Tamaño de la Población: $N = 72$.

Paquetes Estadísticos Utilizados: SPSS/PC y STATA fueron empleados para estimar los modelos.

Presentación de resultados

Los resultados se presentan de la siguiente manera:

Coefficientes B: Se muestran en el modelo estimado.

Cuadros Asociados a Cada Modelo:

Estadística de Wald: En primer lugar, se indica el valor de la estadística de Wald con el que se evalúa la hipótesis nula.

Significancia Estadística: En la siguiente columna se presenta la significancia estadística asociada a la prueba anterior.

Función Exponencial: Finalmente, se muestran los datos resultantes al aplicar la función exponencial a cada coeficiente BiBi. Esto se interpreta como las veces que incrementa el odds ratio de presencia de dislipidemia.

Observaciones previas al Análisis de Resultados

Es importante destacar un punto antes de analizar los resultados. Como se puede observar en los cuadros, no se incluyen las variables de "Obesidad del paciente", "Glucosa" y "Hemoglobina glucosilada <7%" como índice de control glucémico. Aunque estas variables son fundamentales según el análisis descriptivo y la literatura, y se consideran uno de los principales factores que influyen en la presencia de dislipidemia, no resultaron estadísticamente significativas en el modelo general ni en ninguno de los modelos aplicados.

El modelo estimado es:

Momio de (Persistencia de dislipidemia) = -1.635 + 3.413 (Hipertensión al diagnóstico) + 22.90 (Pérdida de peso) + 1.967 (Tratamiento combinado) + 1.328 (Sexo)

Resultados del modelo de persistencia de dislipidemia

El modelo general explica el 61.3% de la variabilidad total de los datos, lo cual se considera aceptable según el R² de Nagelkerke. Se aplicó la prueba de Hosmer-Lemeshow para confirmar el buen ajuste global del modelo, y dicha prueba resultó estadísticamente significativa.

Análisis de las Variables

Casi todas las variables mostraron el signo esperado y los coeficientes fueron altamente significativos al aplicar la prueba de Wald.

Como era de esperar, la hipertensión al momento del diagnóstico y durante el seguimiento genera un aumento significativo en la persistencia de la dislipidemia. Esto se refleja en un cambio en el odds ratio de 30.346, lo que indica una fuerte correlación entre la hipertensión y la dislipidemia. Esta relación se ve potenciada a medida que la hipertensión persiste, debido a la interrelación que existe entre las alteraciones del metabolismo de los lípidos. La hipertensión no solo contribuye a la aparición inicial de la dislipidemia, sino que también juega un papel crucial en su persistencia a lo largo del tiempo. Esta observación subraya la importancia de un manejo riguroso de la hipertensión en pacientes pediátricos con diabetes mellitus tipo 2 para mitigar el riesgo de dislipidemia continua.

En los modelos previos se demostró que el sexo influye indicando una mayor probabilidad de dislipidemia en mujeres comparado con hombres, sin embargo, este cambio no se consideró estadísticamente significativo para la persistencia de la dislipidemia dentro del modelo. Esto sugiere que, aunque el sexo puede jugar un papel en la aparición inicial de la dislipidemia, no es un factor determinante para su persistencia a lo largo del tiempo.

El requerimiento de manejo con insulina y biguanidas influye en el odds ratio, con un valor de 0.094, lo que indica una adecuada significancia estadística. Esto sugiere que, ante el descontrol glucémico, este grupo de pacientes requirió un manejo más agresivo. Es posible que el uso de insulina y biguanidas, aunque inicialmente efectivo para controlar la glucosa en sangre, no haya sido suficiente para evitar la persistencia de la dislipidemia en algunos casos.

La necesidad de este tipo de tratamiento puede ser un indicador de una mayor afección a la célula beta que pueda predecir a corto plazo una insulino-dependencia temprana.

Se observó que la ganancia de peso no produjo un cambio significativo en el odds ratio para la persistencia, probablemente la ganancia de peso actúe de manera indirecta.

La falta de significancia estadística de la ganancia de peso podría deberse a varias razones. Por ejemplo, la variabilidad individual en la respuesta al aumento de peso, la composición corporal (más allá del peso total) y la distribución del tejido adiposo podrían influir en la relación entre el peso y la dislipidemia, como se muestra en la Tabla 12.

Tras la aplicación del modelo, se observa un aumento del porcentaje de predicciones correctas del 60.3% al 83.6%.

	Wald	Sig.	Cambio de MOMIO Exp (B)
^a Sexo	3.343	.067	3.772
Femenino			
Masculino			
Hipertension sistolica a los 2 años	15.566	<.001	30.346
Si (categoria de referencia)			
No			
Tratamiento Combinado	5.938	.015	.094
Si (categoria de referencia)			
No			
Ganancia de >10% de peso	.357	.100	.875
Si (categoria de referencia)			
No			
Constant	5.517	.019	.195
a. Nagelkerke R Square		0.613098460943311	
-2 Log de la verosimilitud		54.03178025806798	
Hosmer and Lemeshow Test		0.984411841017595	

Resultados del modelo de regresión logística binaria para la persistencia de dislipidemia.

Tabla 12:

13. DISCUSIÓN

La Asociación Estadounidense de Diabetes (ADA) y la Academia Estadounidense de Pediatría (AAP) han recomendado la detección de dislipidemia en pacientes pediátricos con diabetes tipo 2 de una vez que se establece el control glucémico o después de 3 meses después del inicio de la medicación y cada año a partir de entonces; sin embargo, la ISPAD sí recomienda la búsqueda intencionada al diagnóstico con el mismo esquema posterior, ya que existe una alta prevalencia de coexistir y esto aumenta el riesgo cardiovascular del paciente.

En nuestra población, desde el diagnóstico, se observa un aumento en la incidencia de dislipidemia en estos pacientes. Lo llamativo es que está no guarda una relación con el control glucémico, lo que resalta la importancia de determinar qué otros factores pueden influir en la presencia o ausencia de dislipidemia.

En cuanto a la distribución de los niveles de lípidos, se encontró el mismo patrón descrito en la bibliografía, predominando la dislipidemia combinada (hipertrigliceridemia e hipoalfalipoproteinemia) debido a que los pacientes con diabetes tipo 2 tienden a tener concentraciones más bajas de HDL-C, asociado a la obesidad y la hipertrigliceridemia.²⁵

El estudio MESA identificó que el número de partículas de HDL y de LDL es lo que se encuentra con mayor relación a malos desenlaces cardiovasculares, siendo infravalorado el riesgo cardiovascular en estos pacientes, la literatura no reporta la asociación de hipercolesterolemia con esta patología. Lo que se menciona es un cambio conformacional en las lipoproteínas de baja densidad, generando un patrón más aterogénico. Tanto en el diagnóstico como en el seguimiento, se encontró un porcentaje considerable de pacientes con hipercolesterolemia, siendo constante durante el seguimiento, lo que aumenta de manera exponencial el riesgo cardiovascular.

Tanto al diagnóstico, como a los 2 años de seguimiento, y en la persistencia de la dislipidemia, la prevalencia fue mayor en la población femenina, encontrando una mayor relación con el estadio puberal, ya que ningún paciente en estadio I (considerado prepuberal) presentó dislipidemia. En particular, la pubertad se asocia con una marcada disminución de la sensibilidad a la insulina en jóvenes sanos.

Hay un nadir en la sensibilidad a la insulina a mediados de la pubertad y luego se recupera al finalizar la pubertad. Sin embargo, existe evidencia de que la resistencia a la insulina no se resuelve en los jóvenes obesos al llegar a la pubertad y puede resultar en un mayor riesgo cardio metabólico.

Como se ha descrito en múltiples publicaciones, existe una asociación entre la obesidad central, dislipidemia, la hipertensión y las alteraciones en el metabolismo de los carbohidratos, todas ellas englobadas en el síndrome metabólico. Esto explica la estrecha relación entre la Diabetes Mellitus tipo 2 y la presentación de dislipidemia con la hipertensión arterial sistólica, en ambos sexos e independientemente del tiempo de evolución de la enfermedad.

La asociación entre los triglicéridos circulantes elevados y la hipertensión arterial ha sido bien establecida por numerosos estudios epidemiológicos, estudios previos han demostrado

que el metabolismo anormal de los glicolípidos podría estar asociado con el desarrollo de hipertensión, encontrándose una relación bidireccional con la hipertrigliceridemia ya reportada en la población adulta, ya que la resistencia a la insulina desempeña un papel fundamental en la patogénesis de la hipertensión, así que se supone este hallazgo en nuestros resultados es esperado; sin embargo, el factor que promueve la hipertensión sistólica probablemente sea la hipertrigliceridemia.

La deposición de tejido adiposo ha revelado que la circunferencia de la cintura es el mejor marcador antropométrico de la acumulación de tejido adiposo visceral que se ha relacionado de manera estrecha con alteración con el metabolismo de las grasas, siendo este significativo en nuestro grupo a los 2 años de seguimiento y no al diagnóstico, por lo que se podría inferir este es tiempo dependiente.

La obesidad materna durante el embarazo se asocia con enfermedades cardiovasculares y tasa de mortalidad en la descendencia, así como aumento de la tasa de diabetes como ha sido reportada en 2019 por Lahti-Pulkkinen et al en un estudio en el que demostraron que los hijos de madres obesas ($IMC \geq 30 \text{ kg/m}^2$) y con sobrepeso ($IMC 25-29,9 \text{ kg/m}^2$) tuvieron un mayor riesgo de diabetes tipo 2 en comparación con madres con IMC normal, (HR 3,48 (IC 95%: 2,33, 5,06) y HR 1,39 (1,06, 1,83) respectivamente), Así como en nuestro estudio el IMC materno $\geq 30 \text{ kg/m}^2$ guarda una relación directa desde el diagnóstico con la dislipidemia y de manera más directa con la hipercolesterolemia desde el diagnóstico, así como en el seguimiento, así como prediciendo la persistencia de la dislipidemia a lo largo de los años.

No se encontró asociación con el esquema de tratamiento hipoglucemiante en los primeros 2 años con la presencia de la dislipidemia en el seguimiento, siendo esto concordante con el estudio TODAY en el que se concluyó que sólo un mejor control glucémico y la pérdida de peso se han asociado con una mejora en los niveles de lípidos. Sin embargo, los pacientes que requirieron manejo combinado (insulina y biguanidas) tuvieron aumento en la persistencia de la dislipidemia. Lo que se explicaría por la dificultad de lograr un buen control de la enfermedad como factor predictor de la persistencia de la dislipidemia.

En cuanto al manejo de la hipercolesterolemia se deben ser estrictos con las metas de LDL $<100 \text{ mg/dl}$, optimizando el control glucémico, de persistir con cifras $>130 \text{ mg/dl}$ se debe iniciar con estatinas en pacientes mayores de 8 años.²⁵ Sin embargo, en nuestra población a pesar de la persistencia de la dislipidemia sobre todo hipercolesterolemia el 25% de los pacientes que contaban con indicación para uso de estatina de alta potencia a altas dosis no lo tuvo.

Como se mencionó previamente, el paciente que vive con diabetes tipo 2, con obesidad y metabólicamente enfermo, engloba un alto riesgo cardiovascular, lo que agrava el riesgo de morbilidad y mortalidad en la edad adulta. En el presente estudio, en los 2 años de seguimiento no se encontró mayor tasa de engrosamiento de íntima carotídea; sin embargo, sí existió aumento de la tasa de esteatosis hepática en los pacientes que persistieron con dislipidemia en el seguimiento.

En cuanto a los modelos de regresión logística binaria, se encontró que las características previamente descritas aumentan hasta un 20% el factor pronóstico de la presentación de dislipidemia al momento del diagnóstico. Este hallazgo es significativo ya que confirma la

relevancia de ciertos factores clínicos y sociodemográficos en la predisposición a la dislipidemia en pacientes con Diabetes Mellitus tipo 2.

Factores Significativos al diagnóstico:

Hipertensión Arterial Sistólica: La hipertensión se correlaciona positivamente con la presencia de dislipidemia, como era de esperar. Este resultado respalda la literatura existente que sugiere una estrecha relación entre la hipertensión y las alteraciones lipídicas. La hipertensión al diagnóstico aumenta considerablemente el riesgo de dislipidemia, lo que sugiere que los pacientes con hipertensión deben ser monitoreados rigurosamente para detectar y manejar la dislipidemia.

Estadio Puberal y Sexo: La pubertad y el sexo resultaron ser variables significativas. La disminución de la sensibilidad a la insulina y la ganancia de masa grasa durante la pubertad, especialmente en mujeres, explican la alta prevalencia de dislipidemia en este grupo. Ser mujer aumenta significativamente la probabilidad de desarrollar dislipidemia, lo que subraya la necesidad de estrategias específicas de intervención basadas en el sexo y la etapa puberal.

La comparación entre los modelos de regresión logística binaria ha revelado que, aunque algunas variables teóricas no mostraron significancia estadística, factores como la hipertensión y el estadio puberal son consistentemente importantes para la persistencia de la dislipidemia. La eliminación de variables no significativas mejoró el ajuste del modelo y su capacidad predictiva. Sin embargo, las diferencias entre los modelos sugieren la necesidad de estudios adicionales con muestras más grandes y una consideración más amplia de factores potenciales para comprender mejor los determinantes de la dislipidemia en pacientes pediátricos con diabetes mellitus tipo 2.

Discusión sobre las Diferencias entre los Modelos de Regresión Logística Binaria

Los modelos de regresión proporcionan una visión detallada de los factores que influyen tanto en el diagnóstico como en la persistencia de la dislipidemia. La hipertensión al diagnóstico y el sexo son factores comunes en ambos modelos, mientras que la obesidad materna y la maduración puberal son importantes para el diagnóstico, y la ganancia de peso así como el tratamiento combinado son cruciales para la persistencia. Estas diferencias y similitudes resaltan la complejidad de la dislipidemia y la necesidad de enfoques personalizados en su manejo, considerando tanto los factores clínicos como los contextos individuales de los pacientes. La atención a estos detalles puede mejorar significativamente la prevención, el diagnóstico temprano y el tratamiento efectivo de la dislipidemia, conduciendo a mejores resultados de salud a largo plazo.

Futuras Investigaciones

Se recomienda realizar estudios adicionales con n de mayor tamaño, multicéntricos, en población latina y un seguimiento a más largo plazo para la validación de los hallazgos y proporcionar una comprensión más completa de los factores que influyen en la dislipidemia en pacientes pediátricos con DM2.

Las limitaciones de este estudio se relacionan con el diseño retrospectivo y falta de un grupo control con obesidad sin diagnóstico de Diabetes Mellitus tipo 2 y determinar las diferencias entre estos.

Debido a que en el análisis descriptivo no se encontraron las mismas variables asociadas a la dislipidemia a los 2 años de seguimiento y a la persistencia de la misma no se consideró realizar el mismo modelo para estos dos escenarios. Se sabe que, en el caso de la DM2, el momento del debut no marca el inicio de los cambios metabólicos. Por esta razón, se investigaron las diferencias en el tiempo de seguimiento y su relación con la presencia de la dislipidemia.

El análisis en dos momentos permite evaluar cómo cambian los factores influyentes en la dislipidemia con el tiempo y cómo los cambios metabólicos pueden afectar la persistencia de la dislipidemia, sin embargo, la falta de datos longitudinales más allá de los dos años de seguimiento limita la capacidad de observar cambios a largo plazo en la presencia de dislipidemia.

14. CONCLUSIONES

Identificación de Factores Predictivos en el Diagnóstico de Dislipidemia: El análisis de regresión ha revelado que la hipertensión al diagnóstico, la obesidad materna, la maduración puberal (Tanner igual o mayor a II) y el sexo son factores predictivos significativos en el diagnóstico de dislipidemia. La hipertensión al diagnóstico emerge como el factor más fuerte, lo que subraya la importancia de monitorear y controlar la presión arterial en poblaciones en riesgo. La obesidad materna y la maduración puberal también destacan como factores importantes, sugiriendo que tanto los antecedentes familiares como los cambios hormonales y metabólicos durante la pubertad deben ser considerados en las evaluaciones de riesgo de dislipidemia.

Persistencia de la Dislipidemia y sus Factores Determinantes: Los resultados del modelo de regresión para la persistencia indicaron que la hipertensión al diagnóstico, la pérdida de peso, el tratamiento combinado y el sexo son factores predictores importantes. El tratamiento combinado también es un factor significativo, lo que podría indicar que muchos de los pacientes al momento del diagnóstico ya cuentan con alteración en la secreción de la célula beta lo que podría predecir la insulinodependencia temprana.

Incidencia de Dislipidemia en Población con DM2: Se observó una incidencia significativamente mayor de dislipidemia la población con DM2, lo cual se asoció al sexo femenino y al inicio de la pubertad.

Indicando que las mujeres adolescentes con DM2 tienen un mayor riesgo de presentar y desarrollar dislipidemia, lo que sugiere la necesidad de un monitoreo y manejo oportuno en estas pacientes.

Correlación entre Hipertensión Arterial y Dislipidemia: La hipertensión arterial sistólica tuvo una relación positiva directa con la dislipidemia, de manera específica con la hipertrigliceridemia, que ya se ha explicado guardan una relación bilateral generando un bucle de interrelación que empeora a lo largo del tiempo. Este hallazgo resalta la importancia del control de la presión arterial como una medida preventiva clave para reducir

el riesgo de dislipidemia, así como se debe interpretar que existe alta probabilidad de que si el paciente ya presenta alteración de la tensión arterial se debe realizar búsqueda intencionada de la hipertrigliceridemia.

Asociación entre Obesidad Parental y Dislipidemia: La obesidad de los padres se asoció directamente con la presencia de dislipidemia, influyendo específicamente en los niveles de hipercolesterolemia. Este resultado enfatiza la relevancia de los antecedentes familiares en la evaluación del riesgo de dislipidemia y la importancia de estrategias preventivas dirigidas a familias con historial de obesidad.

Impacto de la Obesidad del Paciente en la Dislipidemia: Aunque la obesidad general del paciente no mostró una relación significativa con la presentación de la dislipidemia, la obesidad abdominal sí tuvo un impacto notable durante el seguimiento. Este hallazgo sugiere que la distribución de la grasa corporal, más que la obesidad general, es un factor crítico en el desarrollo y la persistencia de la dislipidemia, destacando la necesidad de evaluar y manejar la obesidad abdominal específicamente.

Evolución de la Dislipidemia y Complicaciones Asociadas.

A mayor tiempo de evolución de la dislipidemia, se observó un aumento en la tasa de esteatosis hepática. Sin embargo, no se encontró una relación significativa con el engrosamiento de la íntima carotídea, lo que indica que otros factores pueden estar involucrados en el desarrollo de esta complicación vascular, se ha supuesto que esta puede estar más en relación a la larga evolución de ambas entidades.

Implicaciones Clínicas y de Salud Pública.

La identificación de la hipertensión al diagnóstico como un predictor tanto para el diagnóstico como para la persistencia de la dislipidemia subraya la necesidad de intervenciones tempranas y efectivas para el control de la presión arterial. Además, la importancia de la obesidad materna y la maduración puberal en el diagnóstico de dislipidemia sugiere que las estrategias de prevención deben incluir evaluaciones de antecedentes familiares y monitoreo durante sobre todo en la pubertad siendo una etapa de alto riesgo por los cambios hormonales explicados.

Diferencias de Sexo en la Dislipidemia: La influencia del sexo en ambos modelos de regresión indica que existen diferencias significativas entre hombres y mujeres en el riesgo de desarrollar y mantener la dislipidemia. Las diferencias hormonales, metabólicas y de estilo de vida entre los sexos pueden contribuir a estas variaciones, por lo que los programas de tratamiento deben ser adaptados en función del sexo, medio ambiente y estadio puberal.

15. Bibliografía

1. Azad K, Parkin JM, Court S, Laker MF, Alberti KG. Circulating lipids and glycaemic control in insulin dependent diabetic children. *Arch Dis Child* [Internet]. 1994;71(2):108–13. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1136/adc.71.2.108>
2. Khan MAB, Hashim MJ, King JK, Govender RD, Mustafa H, Al Kaabi J. Epidemiology of type 2 diabetes – global burden of disease and forecasted trends. *J Epidemiol Glob Health* [Internet]. 2019;10(1):107. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.2991/jegh.k.191028.001>
3. National Diabetes Statistics Report, 2020. 2020
4. Wadi NM, Asantewa-Ampaduh S, Rivas C, Goff LM. Culturally tailored lifestyle interventions for the prevention and management of type 2 diabetes in adults of Black African ancestry: a systematic review of tailoring methods and their effectiveness. *Public Health Nutr* [Internet]. 2021;1–15. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1017/s1368980021003682>
5. Berglund L, Brunzell JD, Goldberg AC, Goldberg IJ, Sacks F, Murad MH, et al. Evaluation and treatment of hypertriglyceridemia: An endocrine society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab* [Internet]. 2012;97(9):2969–89. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1210/jc.2011-3213>
6. Stan S, Levy E, Delvin EE, Hanley JA, Lamarche B, O’Loughlin J, et al. Distribution of LDL particle size in a population-based sample of children and adolescents and relationship with other cardiovascular risk factors. *Clin Chem* [Internet]. 2005;51(7):1192–200. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1373/clinchem.2004.046771>

7. Lamarche B, Lemieux I, Després JP. The small, dense LDL phenotype and the risk of coronary heart disease: epidemiology, patho-physiology and therapeutic aspects. *Diabetes Metab*. 1999;25(3):199–211.
8. Hida Y, Imamura T, Kinugawa K. Impact of pemafibrate therapy on reducing small dense low-density-lipoprotein-cholesterol levels in patients with hypertriglyceridemia. *J Clin Med* [Internet]. 2023;12(21):6915. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.3390/jcm12216915>
9. Estruch R, Ros E, Salas-Salvadó J, Covas M-I, Corella D, Arós F, et al. Primary prevention of cardiovascular disease with a Mediterranean diet. *N Engl J Med* [Internet]. 2013;368(14):1279–90. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1056/nejmoa1200303>
10. Wolffenbuttel BHR, Leurs PB, Sels JPJE, Rondas-Colbers GJWM, Menheere PPCA, Kruseman ACN. Improved blood glucose control by insulin therapy in Type 2 diabetic patients has no effect on lipoprotein(a) levels. *Diabet Med* [Internet]. 1993;10(5):427–30. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1111/j.1464-5491.1993.tb00093.x>
11. Slyper AH, Zvereva S, Schechtman G, Hoffmann RG, Mueller RA, Walker JA. Insulin resistance is not a major determinant of low-density lipoprotein particle size. *Metabolism* [Internet]. 1997;46(11):1275–80. Disponible en: [http://dx.doi.org/10.1016/s0026-0495\(97\)90230-4](http://dx.doi.org/10.1016/s0026-0495(97)90230-4)
12. Powrie JK, Shojaee-Moradie F, Watts GF, Smith GD, Sönksen PH, Jones RH. Effects of chloroquine on the dyslipidemia of non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Metabolism* [Internet]. 1993;42(4):415–9. Disponible en: [http://dx.doi.org/10.1016/0026-0495\(93\)90096-7](http://dx.doi.org/10.1016/0026-0495(93)90096-7)
13. Han JC, Lawlor DA, Kimm SYS. Childhood obesity. *Lancet* [Internet]. 2010;375(9727):1737–48. Disponible en: [http://dx.doi.org/10.1016/s0140-6736\(10\)60171-7](http://dx.doi.org/10.1016/s0140-6736(10)60171-7)
14. Jover A, Corbella E, Muñoz A, Millán J, Pintó X, Mangas A, et al. Hernández-Mijares A: Prevalencia del síndrome metabólico y de sus componentes en pacientes con síndrome coronario agudo. *Rev Esp Cardiol*. 2011;64:579–86.
15. Kahn SE. The importance of β -cell failure in the development and progression of type 2 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab* [Internet]. 2001;86(9):4047–58. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1210/jcem.86.9.7713>
16. Rubiés-Prat J, Ordóñez-Llanos J, Martín S, Blanco-Vaca F, Molina L, Goday A, et al. Low-density lipoprotein particle size, triglyceride-rich lipoproteins, and glucose tolerance in non-diabetic men with essential hypertension. *Clin Exp Hypertens* [Internet]. 2001;23(6):489–500. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1081/ceh-100104240>
17. Choi CU, Seo HS, Lee EM, Shin SY, Choi U-J, Na JO, et al. Statins do not decrease small, dense low-density lipoprotein. *Tex Heart Inst J*. 2010;37(4):421–8.
18. Liu P-Y, Hornbuckle LM, Panton LB, Kim J-S, Ilich JZ. Evidence for the association between abdominal fat and cardiovascular risk factors in overweight and obese African American women. *J Am Coll Nutr* [Internet]. 2012;31(2):126–32. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1080/07315724.2012.10720018>
19. Magge SN, Prasad D, Koren D, Gallagher PR, Mohler ER III, Stettler N, et al. Prediabetic obese adolescents have a more atherogenic lipoprotein profile compared with normoglycemic

- obese peers. *J Pediatr* [Internet]. 2012;161(5):881–6. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jpeds.2012.04.006>
- 20.** Sacks FM, Campos H. Low-density lipoprotein size and cardiovascular disease: A reappraisal. *J Clin Endocrinol Metab* [Internet]. 2003;88(10):4525–32. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1210/jc.2003-030636>
- 21.** Morton RE, Zilversmit DB. Inter-relationship of lipids transferred by the lipid-transfer protein isolated from human lipoprotein-deficient plasma. *J Biol Chem* [Internet]. 1983;258(19):11751–7. Disponible en: [http://dx.doi.org/10.1016/s0021-9258\(17\)44293-1](http://dx.doi.org/10.1016/s0021-9258(17)44293-1)
- 22.** Öngen B, Kalkan Uçar S, Levent E, Azarsız E, Koloğlu T, Çoker M, et al. Lipoprotein-associated phospholipase A2: a new marker to determine cardiovascular risk in hypercholesterolemic dyslipidaemic children. *Ann Clin Biochem* [Internet]. 2017;54(5):539–47. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1177/0004563216671338>
- 23.** Ogden CL. Prevalence of high body mass index in US children and adolescents, 2007–2008. *JAMA* [Internet]. 2010;303(3):242. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1001/jama.2009.2012>
- 24.** Gaziano JM. Fifth phase of the epidemiologic transition: The age of obesity and inactivity. *JAMA* [Internet]. 2010;303(3):275. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1001/jama.2009.2025>
- 25.** Sunil B, Ashraf AP. Dyslipidemia in pediatric type 2 diabetes mellitus. *Curr Diab Rep* [Internet]. 2020;20(10). Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1007/s11892-020-01336-6>
- 26.** Sofi F, Macchi C, Abbate R, Gensini GF, Casini A. Mediterranean diet and health. *Biofactors* [Internet]. 2013;39(4):335–42. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1002/biof.1096>
- 27.** NCEP Expert Panel on Blood Cholesterol Levels in Children and Adolescents. National cholesterol education program (NCEP): Highlights of the report of the expert panel on blood cholesterol levels in children and adolescents. *Pediatrics* [Internet]. 1992;89(3):495–501. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1542/peds.89.3.495>
- 28.** Ginsberg HN, Tuck C. Diabetes and dyslipidemia. *Heart Fail Monit*. 2001;2(1):14–20.
- 29.** Tehrani DM, Zhao Y, Blaha MJ, Mora S, Mackey RH, Michos ED, et al. Discordance of low-density lipoprotein and high-density lipoprotein cholesterol particle versus cholesterol concentration for the prediction of cardiovascular disease in patients with metabolic syndrome and diabetes mellitus (from the multi-ethnic study of atherosclerosis [MESA]). *Am J Cardiol* [Internet]. 2016;117(12):1921–7. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.amjcard.2016.03.040>
- 30.** Moon YSK, Kashyap ML. Pharmacologic treatment of type 2 diabetic dyslipidemia. *Pharmacotherapy* [Internet]. 2004;24(12):1692–713. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1592/phco.24.12.1692.52340>
- 31.** Pelham JH, Hanks L, Aslibekyan S, Dowla S, Ashraf AP. Higher hemoglobin A1C and atherogenic lipoprotein profiles in children and adolescents with type 2 diabetes mellitus. *J Clin Transl Endocrinol* [Internet]. 2019;15:30–4. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jcte.2018.11.006>
- 32.** Lozano P, Henrikson NB, Morrison CC, Dunn J, Nguyen M, Blasi P, et al. Lipid Screening in Childhood for Detection of Multifactorial Dyslipidemia: A Systematic Evidence Review for the

U.S. Preventive Services Task Force. En: Agency for Healthcare Research and Quality (US). Rockville (MD); 2016.

- 33.** McCallum Z, Wake M, Gerner B, Baur LA, Gibbons K, Gold L, et al. Outcome data from the LEAP (Live, Eat and Play) trial: a randomized controlled trial of a primary care intervention for childhood overweight/mild obesity. *Int J Obes (Lond)* [Internet]. 2007;31(4):630–6. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1038/sj.ijo.0803509>
- 34.** Kershner AK, Daniels SR, Imperatore G, Palla SL, Pettitt DB, Pettitt DJ, et al. Lipid abnormalities are prevalent in youth with type 1 and type 2 diabetes: The search for diabetes in youth study. *J Pediatr* [Internet]. 2006;149(3):314–9. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jpeds.2006.04.065>

CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES

	1- 10 Julio 2024	10 -15 Julio 2024	15 -20 Julio 2024	15 -31 Julio 2024
Recopilación de datos	x			
Elaboración de base de datos	x	x		
Análisis estadístico			x	x
Resultados				x