



# Diabetes Tipo 2 en niños y jóvenes

Dra. Leticia M. García Morales  
Jefa del Departamento de Endocrinología  
Hospital Infantil de México Federico Gómez



6° CURSO DE ACTUALIZACION  
SOCIEDADEXICANA DE ENDOCRINOLOGIA PEDIATRICA



*La Diabetes Mellitus: Una  
Amenaza Mundial  
1995-2025*

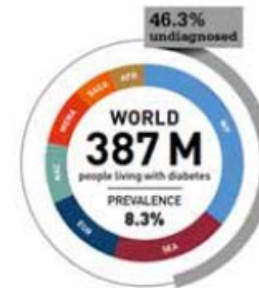
La prevalencia de diabetes  
aumentará en 35%


**135.3 a 299.7 millones**

**Predicciones**

- ✓ **Personas más jóvenes**
- ✓ **Más países en desarrollo**
- ✓ **Minorías en países industrializados**

# DATOS DE IDF



- En 2014 , 387 millones de personas vivían con DM en el mundo.
- En los próximos 20 años  cerca de 592 millones.
- Alrededor de 316 millones con alteración en la tolerancia a la glucosa que viven con muy alto riesgo de desarrollar la enfermedad.
- 2035 alrededor de 1 billón de personas vivirán con diabetes o con muy alto riesgo de desarrollarla

77% de las personas con DM viven en países de bajos y medios ingresos y las desventajas sociales , en cualquier país del mundo hace más vulnerable a estas poblaciones.



## *Diabetes Mellitus en México*

- ▶ 5.29% Buen control
- ▶ 38.4% Pobre control
- ▶ 56.2% muy pobre control
  
- ▶ Insuf. Renal 18%
- ▶ 5/10 fallecen por complicaciones
- ▶ Entre 2006-2011; 500,000 fallecimientos por DM
- ▶ **Prevalencia de DM aumentó 30% entre 2006-2012**

## *Paso transgeneracional de la obesidad y sus comorbilidades*



Diabetes tipo 2



Obesidad Infantil  
S. M



Obesidad materna

- *Las pasadas dos décadas se ha observado un importante incremento en la prevalencia de DM2 en niños y adolescentes.*
- *La instalación temprana de la enfermedad , se ha asociado además a mayor movilidad y mortalidad*
- *Esta enfermedad está siendo un grave disruptor durante los años de mayor productividad, llevando a altos costos en cuidado de la salud e inproductividad en la vida adulta*

Primeros 10 países: Territorios en número de personas con diabetes (20-79 años), 2011 y 2009

PAIS/ TERRITORIO	2011 MILLONES	COUNTRY /TERRITORY	2009 MILLONES
1 China	90,0	1 China	89,7
2 India	41,3	2 India	39,2
3 Estados Unidos de América	23,7	3 Estados Unidos de América	29,6
4 La Federación de Rusia	12,6	4 Brasil	19,6
5 Brasil	12,4	5 Bangladesh	16,8
6 Japón	10,7	6 México	16,4
7 México	10,3	7 La Federación de Rusia	14,1
8 Bangladesh	8,4	8 Egipto	12,4
9 Egipto	7,3	9 Indonesia	11,8
10 Indonesia	7,3	10 Pakistán	11,4

Políticas públicas  
Mostrar tendencias  
Costos en prevención y tratamiento



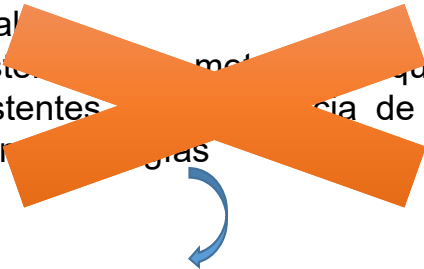
Chen L, Magliano DJ, Zimmet PZ (2011) The worldwide epidemiology of type 2 diabetes mellitus—present and future perspectives. Nat Rev Endocrinol 8:228–236  
 Zimmet P, Alberti KG, Shaw J (2001) Global and societal implications of the diabetes epidemic. Nature 414:782–787  
 Botero D, Wolfsdorf JI (2005) Diabetes mellitus in children and adolescents. Arch Med Res 36:281–290

D'Adamo E, Caprio S (2011) Type 2 diabetes in youth: epidemiology and pathophysiology. Diabetes Care 34(suppl 2):S161–S165  
 Pinhas-Hamiel O, Zeitler P (2007) Acute and chronic complications of type 2 diabetes mellitus in children and adolescents. Lancet 369:1823–1831

## Global trends in the incidence and prevalence of type 2 diabetes in children and adolescents: a systematic review and evaluation of methodological approaches

S. Fazeli Farsani • M. P. van der Aa • M. M. J. van der Vorst •  
C. A. J. Knibbe • A. de Boer

Objetivo inicial  
•Revisión sistemática de la literatura que compilara los estudios existentes sobre la incidencia de DM en niños y jóvenes, sus causas y consecuencias



PubMed, Cochrane, Scopus, EMBASE y Web of Science. (hasta feb del 2013)

Inclusion/exclusion criterion	Study attributes/characteristics of groups studied
<b>Inclusion criteria</b>	
Study design	Population-based observational studies
Age	Children (0–9 years <sup>a</sup> ) and/or adolescents (10–19 years <sup>a</sup> )
Population	General population
Outcome	Incidence/prevalence of type 2 diabetes
<b>Exclusion criteria</b>	
Language	Language other than English, German and Dutch
Age	Study population of adults only
Restricted groups	Study population restricted to a group of people (e.g. obese children)

<sup>a</sup>Based on WHO definition

Se excluyeron estudios:  
No poblacionales (v.g en obesos)  
Que describieran incidencia o  
conurrencia de DM2 con otras  
enfermedades

2 diferentes autores:

- Índices de respuesta de la población
- Índices de asertividad del DX (Medico VS otro personal de salud)
- Las pruebas Dx realizadas tanto para el Dx de DM como para diferenciar el tipo de DM
- Calidad de los denominadores para calcular incidencia /prevalencia
- Tamaño de la muestra( representatividad)

Por la heterogeneidad no se pudo realizar metanálisis.

145 estudios potencialmente relevantes

37 cumplieron criterios de inclusión

Variaciones en incidencia y prevalencia se relacionaron a:

- Edad de la población de estudio
- Tiempo en que se realizaron
- Regiones geográficas
- Etnicidad.
- Asertividad diagnóstica

Fig. 1 Flowchart of search results. DSR, Database of Systematic Reviews

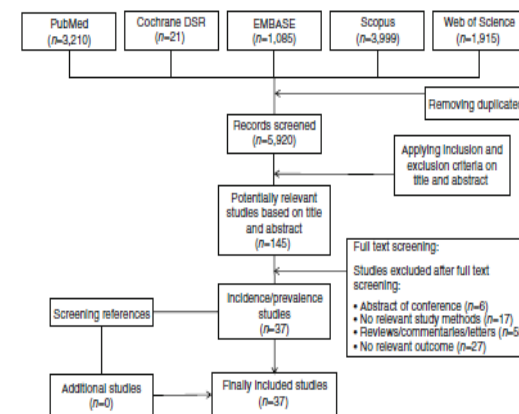


Table 3 (continued)

First author, year (by region)	Country	Calendar time	Study design and denominator used	Diagnosis of type 2 diabetes	Limitations
Smith, 2007 [45]	USA, Chicago	1 January 1994 to 31 December 2003	<p>populations for youths <math>\leq 19</math> years were used</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– Prevalence: sum of the population estimates for 1995–1997, divided by 3</li> <li>– Incidence: 1997 population estimate minus the prevalent cases in 2001</li> </ul> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Population-based incidence study (CCDR)<sup>a</sup></li> <li>• Denominator: from census data</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Differentiation between type 1 and 2: based on BMI, presence of acanthosis nigricans, age, insulin resistance, elevated C-peptide and insulin, family history, auto-antibodies. Type of diabetes was reported by healthcare provider</li> <li>• Guidelines: ADA</li> <li>• Excluded cases: American Indian youths who received services solely from non-IHS providers</li> <li>• Measurement of diabetes: from medical records and interviews</li> <li>• Differentiation between type 1 and 2: physician diagnosis based on clinical judgement, and history of using glucose-lowering medications, BMI, signs of polycystic ovary syndrome or acanthosis nigricans. Type of diabetes was reported by healthcare provider</li> <li>• Guidelines: not specified</li> <li>• Excluded cases: secondary cases of diabetes (e.g. due to cystic fibrosis, Prader-Willi syndrome or steroid use)</li> </ul>	<p>Representativeness: of American Indians in MT and WY who used IHS services</p> <p>Denominator: no limitation</p> <p>Case ascertainment: 85%</p> <p>Response rate: not applicable</p> <p>Test of diabetes: not optimal</p> <p>Misclassification of type 2 diabetes: yes (underestimation of asymptomatic cases)</p> <p>Representativeness: of Chicago children and adolescents</p> <p>Denominator: not optimal (inaccurate because of undercount of minorities in the used US census)</p>
SEARCH study (Bell 2009, Dabelea 2009, Lawrence 2009, Liu 2009, Mayer-Davis 2009, Liese 2006, Dabelea 2007) [19–25]	USA	2001 (prevalence), 2002–2005 (incidence)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Observational multicentre population-based study<sup>b</sup></li> <li>• Denominator: <ul style="list-style-type: none"> <li>– 2001: four geographically based sites<sup>c</sup> which used non-military non-institutionalised 2000 census.</li> <li>– 2002 and beyond: geographically based centres were using projections of population changes based on 2000 census to estimate denominator of incidence</li> </ul> </li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Measurement of diabetes: diagnosed by physicians, or self-report of parents or children about the physician diagnosis of diabetes, questionnaire on medical history, a brief physical examination, blood tests (C-peptide, insulin, etc.)</li> <li>• Differentiation between type 1 and 2: based on anthropometry criteria, presence of acanthosis nigricans, C-peptide, auto-antibodies. Type of diabetes was reported by healthcare provider</li> <li>• Guidelines: based on recommendation of ADA expert committee</li> <li>• Excluded cases: cases of gestational diabetes, participants older than 20 years in the index year, non-residents of the study area, active duty military or institutionalised members, cases with maturity-onset of the young, hybrid, other types, or missing type were excluded</li> </ul>	<p>Case ascertainment: 93% (for incidence study), 92% (for prevalence study)</p> <p>Response rate: not applicable</p> <p>Test of diabetes: optimal</p> <p>Misclassification of type 2 diabetes: yes (underestimation of asymptomatic cases)</p> <p>Representativeness: of US children and adolescents</p> <p>Denominator: no limitation</p>

<sup>a</sup> Cases of type 2 diabetes were reported by paediatricians, physicians, paediatric endocrinologists, endocrinologist, diabetes educators and nurses<sup>b</sup> Cases of insulin-treated diabetes obtained from the National Diabetes Supply Scheme<sup>c</sup> Cases of type 2 diabetes were reported from Princess Margaret Hospital Diabetes Unit (the only tertiary referral hospital for diabetic children in WA)

Table 3 (continued)

First author, year (by region)	Country	Calendar time	Study design and denominator used	Diagnosis of type 2 diabetes	Limitations
Thunander, 2008 [43]	Sweden, Kronoberg	1998–2001	<ul style="list-style-type: none"> <li>Data obtained retrospectively from paediatric departments</li> <li>Denominator: from regional and national authorities</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Measurement of diabetes: blood tests (FPG, C-peptide)</li> <li>Differentiation between type 1 and 2: based on levels of C-peptide, auto-antibodies (not all children were checked). Type of diabetes was reported by healthcare provider</li> <li>Guidelines: WHO/ADA</li> <li>Excluded cases: cases with unconfirmed diagnosis of diabetes after extra testing</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Representativeness: not clear</li> <li>Denominator: no limitation</li> <li>Case ascertainment: not specified</li> <li>Response rate: not applicable</li> <li>Test of diabetes: optimal</li> <li>Misclassification of type 2 diabetes: yes (underestimation of asymptomatic cases, lack of appropriate tests for classification of all cases)</li> <li>Representativeness: not clear</li> <li>Denominator: no limitation</li> </ul>
Uckun-Kitapci, 2004 [18]	Turkey, Ankara	Not specified	<ul style="list-style-type: none"> <li>Cross-sectional population-based study in six randomly selected schools</li> <li>Denominator: not specified</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Measurement of diabetes: Standardised physical examination, blood tests (FPG, OGTT, and HbA<sub>1c</sub>)</li> <li>Differentiation between type 1 and 2: not specified. Type of diabetes was reported by healthcare provider</li> <li>Guidelines: ADA</li> <li>Excluded cases: three cases as they were over 19 years of age, other ethnicities than white</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Case ascertainment: not applicable</li> <li>Response rate: 86.9%</li> <li>Misclassification of type 2 diabetes: yes (not excluding other types [e.g. MODY])</li> <li>Test of diabetes: optimal</li> <li>Representativeness: of Ankara school children (12–18 years old)</li> <li>Denominator: not specified</li> <li>Case ascertainment: 75%</li> <li>Response rate: not applicable</li> <li>Test of diabetes: optimal</li> <li>Misclassification of type 2 diabetes: yes (underestimation of asymptomatic cases)</li> <li>Representativeness: of UK children</li> <li>Denominator: no limitation</li> </ul>
Ethiham, 2004 [27]	UK	2000	<ul style="list-style-type: none"> <li>Cross-sectional postal questionnaire survey of paediatric diabetes centres in the UK<sup>b</sup></li> <li>Denominator: from the Office of National Statistics for mid-year 2000</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Measurement of diabetes: physical examination, blood tests (insulin, C-peptide, lipid profile)</li> <li>Differentiation between type 1 and 2: based on BMI, family history, presence of acanthosis nigricans, mised insulin and C-peptide, abnormal lipid profile, auto-antibodies. Type of diabetes was reported by healthcare provider</li> <li>Guidelines: WHO</li> <li>Excluded cases: Not specified</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Case ascertainment: not specified</li> <li>Response rate: not applicable</li> <li>Test of diabetes: not clearly specified</li> <li>Misclassification of type 2 diabetes: yes (underestimation of asymptomatic cases)</li> <li>Representativeness: not clear</li> <li>Denominator: not specified</li> </ul>
Ethiham, 2001 [28]	UK, Birmingham	2000	<ul style="list-style-type: none"> <li>Hospital-based study by the Paediatric Diabetes Subgroup of the Pan-Birmingham Diabetes Advisory Group</li> <li>Denominator: not specified</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Measurement of diabetes: blood tests (C-peptide, insulin)</li> <li>Differentiation between type 1 and 2: not clearly specified but they checked for the presence of acanthosis nigricans and elevated levels of insulin and C-peptide. Type of diabetes was reported by healthcare provider</li> <li>Guidelines: not specified</li> <li>Excluded cases: not specified</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Case ascertainment: not specified</li> <li>Response rate: not applicable</li> <li>Test of diabetes: not clearly specified</li> <li>Misclassification of type 2 diabetes: yes (underestimation of asymptomatic cases)</li> <li>Representativeness: not clear</li> <li>Denominator: not specified</li> </ul>
Felbower, 2003 [29]	UK, Leeds	2000	<ul style="list-style-type: none"> <li>Hospital-based cross-sectional study<sup>d</sup></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Measurement of diabetes: demographic detail and clinical information</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Case ascertainment: not specified</li> <li>Response rate: not applicable</li> </ul>

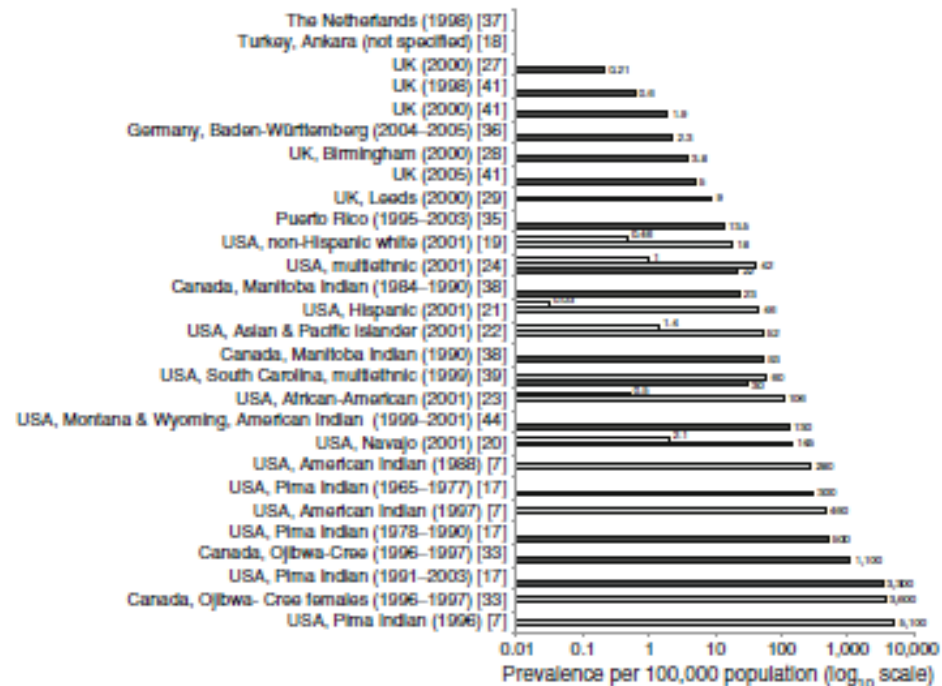
Incidenias: 0-330 por 100,000 personas /año  
 Prevalencias: 0-5,300 por 100,000

Variación metodológica para los índices de respuesta: 60-90%  
 Índice de asertividad( pruebas diagnósticas y criterios para DX de DM tipo2): 53-99%

**Fig. 2** Overview of the reported incidences of type 2 diabetes per 100,000 person-years (because of considerable variations in the observed rates, incidence data are graphed on a base 10 logarithmic scale). The incidence rates were calculated for male/female populations. White bars represent children (0-9 years), grey bars represent adolescents (10-19 years) and black bars represent children and adolescents (0-19 years)



**Fig. 3** Overview of the reported prevalences of type 2 diabetes per 100,000 children and/or adolescents (because of considerable variations in the observed rates, prevalence data are graphed on a base 10 logarithmic scale). The prevalence rates were calculated for male/female populations, except for the prevalence rate of 3,600 per 100,000 which was for Ojibwa-Cree females. White bars represent children (0–9 years), grey bars represent adolescents (10–19 years) and black bars represent children and adolescents (0–19 years)



*La incidencia y prevalencia mundial de DM2 en niños y adolescentes varia de manera importante en los distintos países, grupos étnicos y étnicos y esto puede ser explicado por variaciones en características de las poblaciones y diferencias metodológicas entre los distintos estudios publicados.*

Australia, Canada y Japón:

Casi se ha duplicado la prevalencia de DM tipo2

7.5 casos /100,000 habitantes (1975-1980)

13.9/100,000 hab (1991-1995)



ISPAD: USA y Europa: < 10-40 % de DM nuevos tienen DM2

Nativos americanos 76%

Hong Kong 37%

Taiwan 50%

Japón 60%

México: Población de 1-14 años : 27.5 %

Población de 15-29años: 24.9 %



HOSPITAL INFANTIL de MÉXICO  
FEDERICO GÓMEZ  
Instituto Nacional de Salud

La Clínica de Atención al niño diabético del HIMFG se fundó en 1997

Hasta 2005 : 300 niños con diabetes mellitus  
90% DM tipo 1  
El resto DM tipo 2 y diabetes secundarias

MAYO 2015

Tipo de diabetes	n= 309	%	Promedio de Hb A1c (%)
DM tipo 1(Ac +)	160	51.9	9.65
<b>DM tipo 2 (Ac -)</b>	<b>82</b>	<b>26.2</b>	<b>8.4</b>
DM secundaria	25	8.1	7.29
<b>DM 1.5 (Ac+, RI)</b>	<b>13</b>	<b>4.2</b>	<b>8.68</b>
<b>DM a determinar</b>	<b>28</b>	<b>9.09</b>	<b>8.85</b>
Otros (Mody, neonatal)	1	0.32	6.9

43.39%

# AAP 2013.

ADA y Soc. de Endocrinología Pediátrica

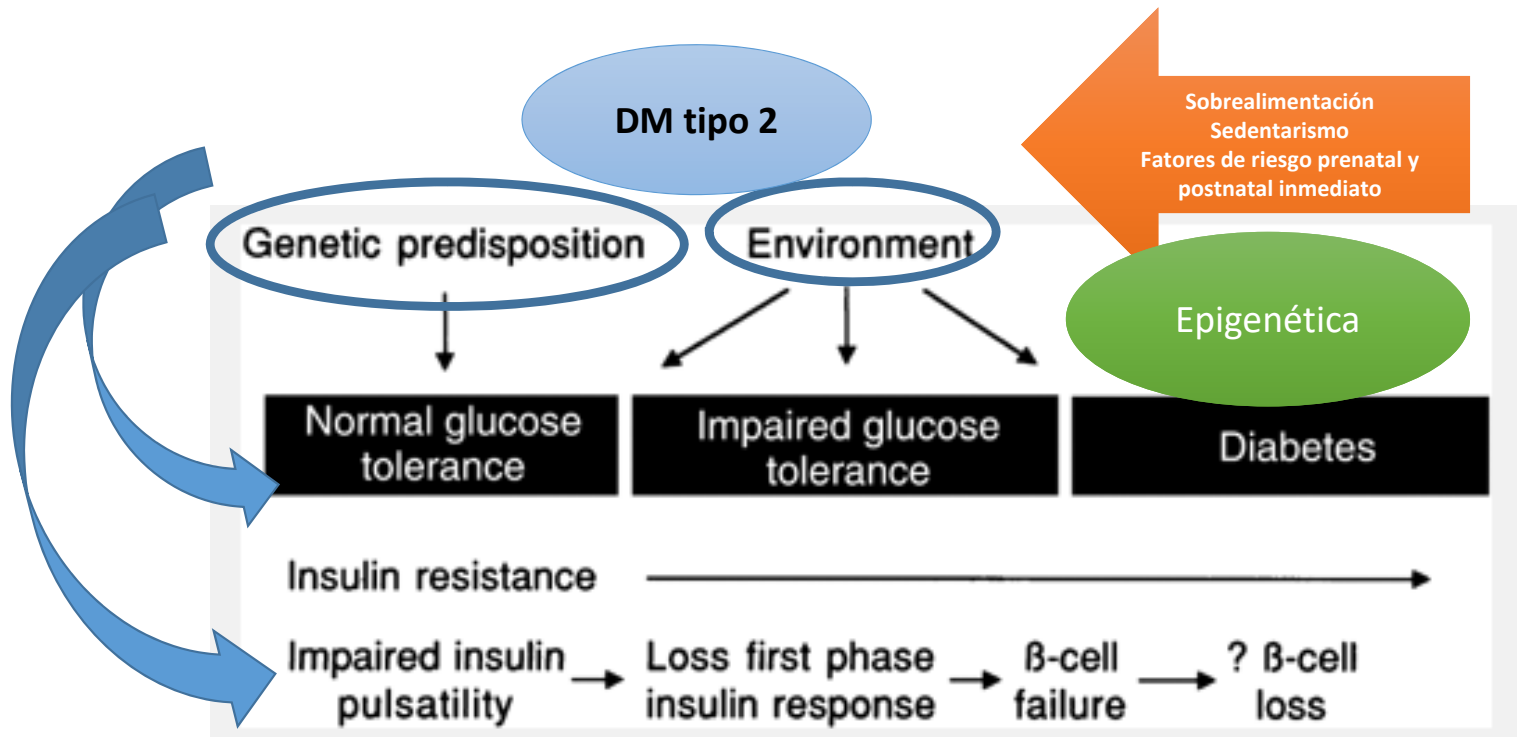
- DM tipo 2 es responsable de entre un 8-45% del total de nuevos casos de DM infantil en USA (TODAY)
- Representación desproporcionada en minorías étnicas.
- Mayor frecuencia entre 10-19 años
- Constituye una amenaza en diversas comunidades
- Involucro de pediatras en el diagnóstico temprano.

“

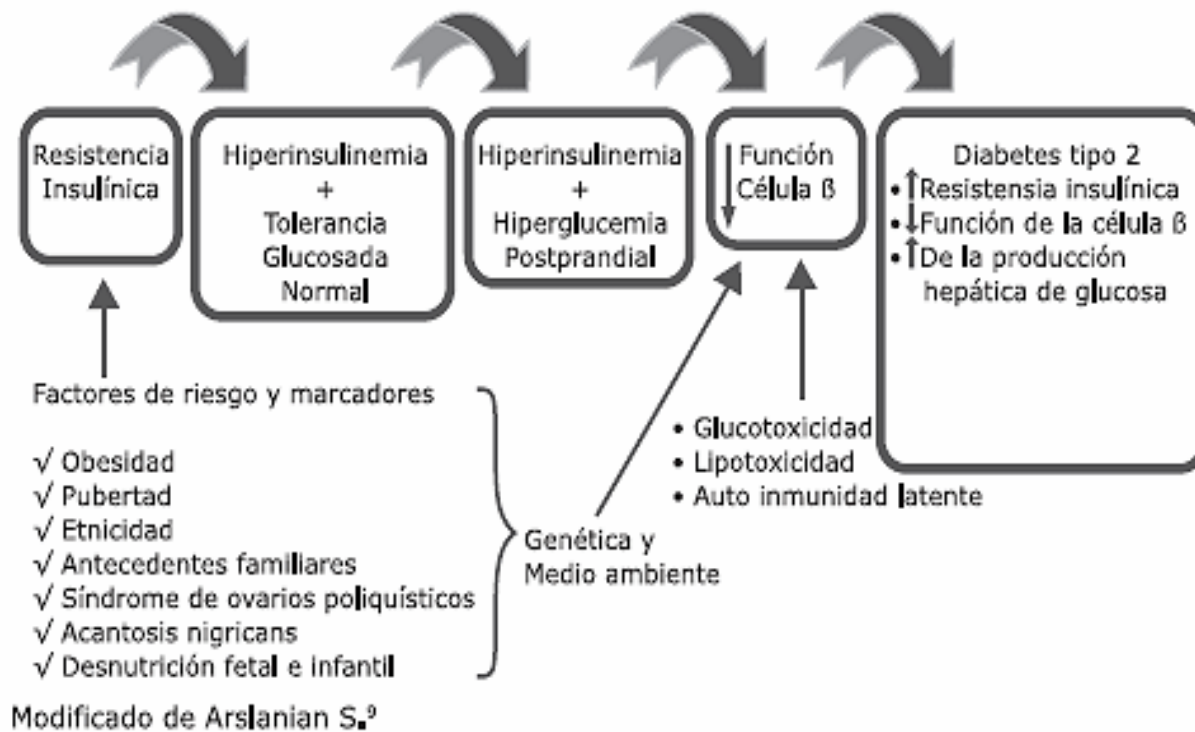
# Fisiopatología

”

DM 2 es una enfermedad caracterizada por insulinoresistencia que requiere la presencia de disfunción de la célula  $\beta$



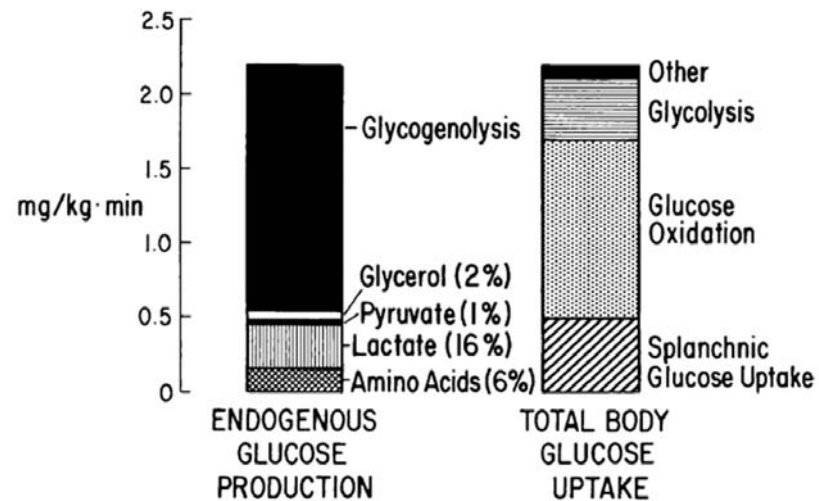
**Figura 2 . Fisiopatología propuesta para la diabetes tipo 2**



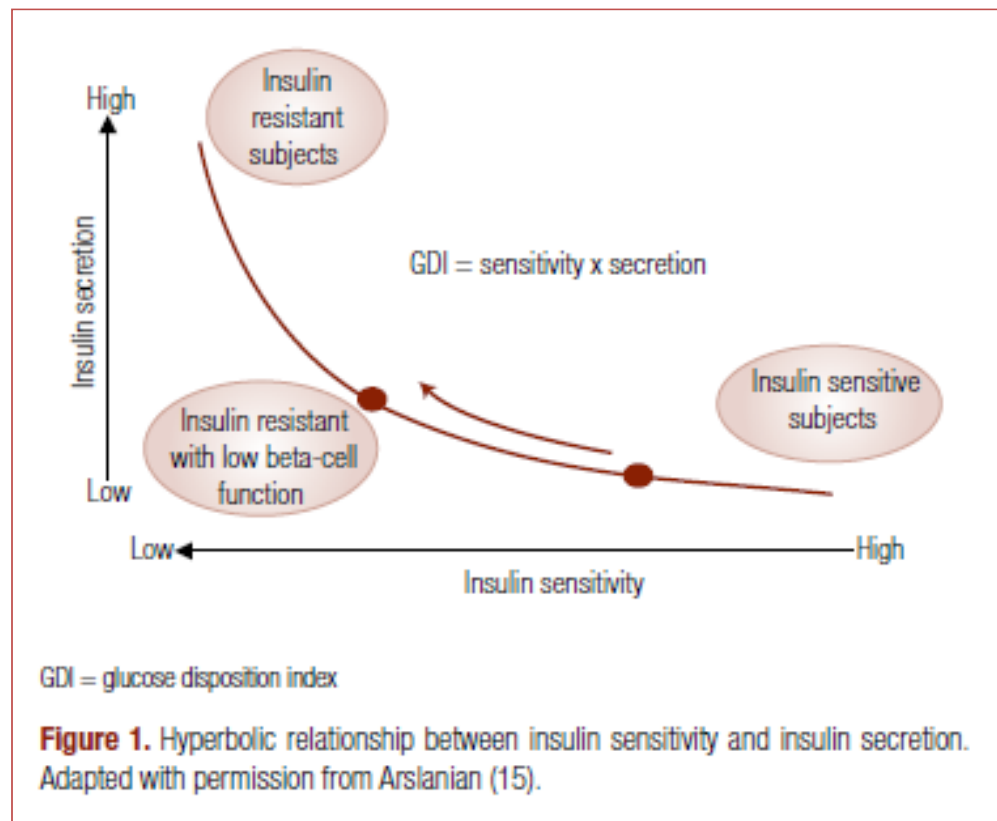
([http://www.scielo.org.ve/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1690-31102012000400004](http://www.scielo.org.ve/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1690-31102012000400004))

# Control de glucemia en ayuno

- A. Secreción de insulina.
- B. Captación tisular de glucosa:
  - 1. Periférica (músculo).
  - 2. Esplácica (hígado e intestino).
- C. Supresión de PHG:
  - 1. Disminución en FFA disponibles.
  - 2. Disminución en glucagon.
- D. Vía de la administración de la glucosa



De Fronzo. Pathogenesis of type 2 diabetes mellitus. Med Clin N Am 88 (2004) 787–835

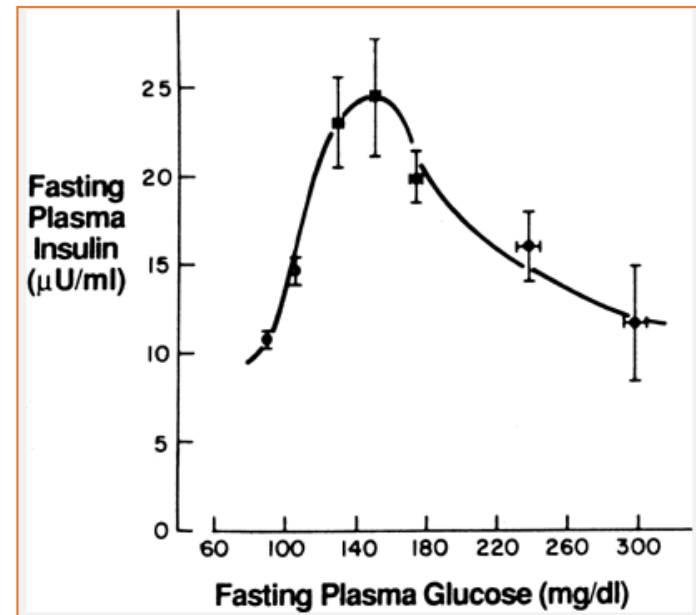


Tfayll, et al. *Arq Bras Endocrinol Metab* 2009;53(2):165-174.

- En condiciones normales, el principal estímulo para la secreción de insulina es la glucosa plasmática

La exposición crónica de la célula beta a niveles mayores de glucosa (paciente obeso c/s síndrome metabólico)

- ◆ Glucotoxicidad
- ◆ Disminuye la expresión de genes tan importantes como el gen que codifica a la insulina

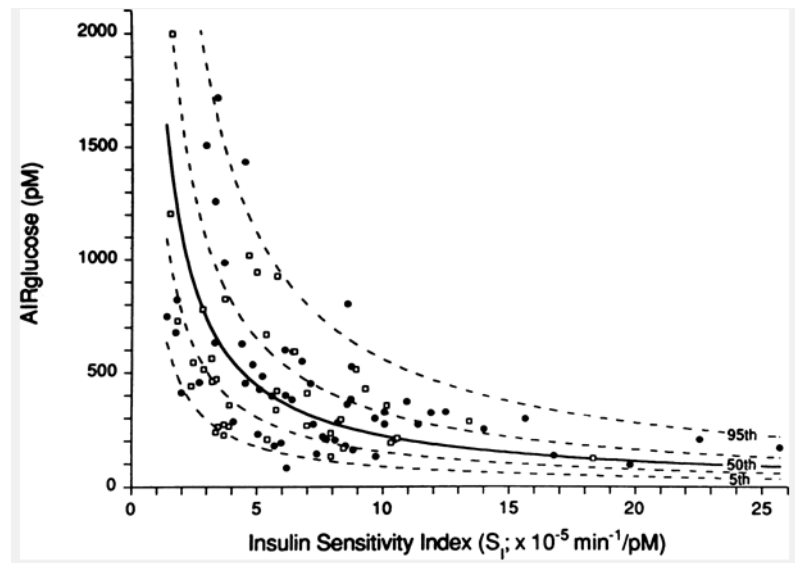


# Función normal de célula $\beta$

$\uparrow$ Glucosa  $\rightarrow$   $\uparrow$  secreción de  
insulina

Efectos de insulina:  
Inhiben glucogénesis hepática y  
renal  
Estimulan captación de glucosa  
(músculo)

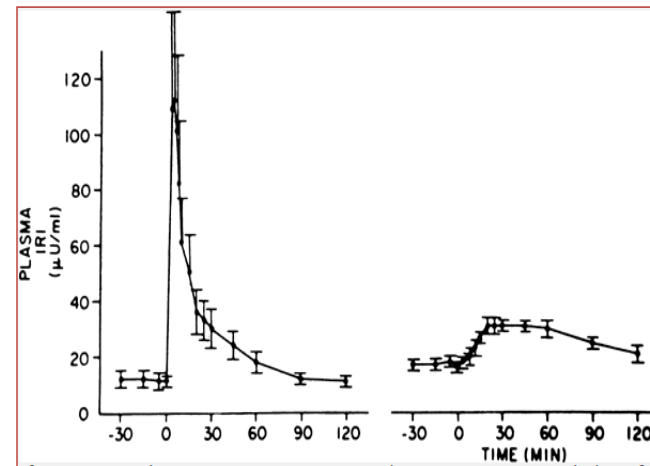
Cantidad de insulina se acopla a  
"sensibilidad" individual para  
mantener glucosa



Kahn, et al. Joselin's Diabetes Mellitus, 14ª ed, 2006.

## *Función normal de célula $\beta$*

- ▶ IV: primera y segunda fase
- ▶ VO: mismas fases pero mas discretas
  - ▶ 1ª: 30 minutos
    - ▶ Hace una “preparación” de los tejidos sensibles
  - ▶ 2ª : 1 a 2 horas
- ▶ Patrón de secreción oscilatorio
  - ▶ Pérdida: 1a datos de disfunción



# Homeostasis de glucosa en DM2

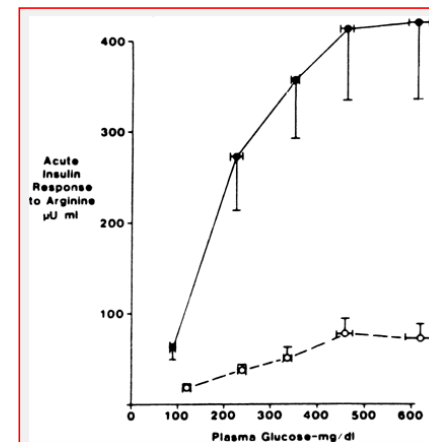
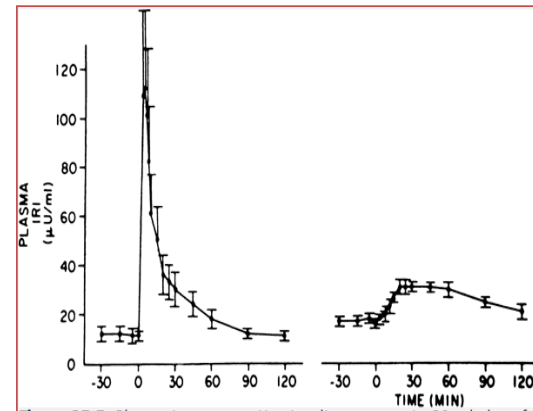
- *Tres alteraciones cardinales:*
  - *Secreción defectuosa de insulina.*
  - *Resistencia a la acción de la insulina.*
  - *Alteraciones en la captación esplácnica de glucosa.*

- ▶ La secreción de INS es defectuosa en todos los grupos étnicos con DM2.
- ▶ La RI está presente desde etapas muy tempranas previas a la alteración en el metabolismo de CHOS y ésta aparece cuando la célula  $\beta$  falla en compensar.
- ▶ Población normo-tolerante a glucosa: 20-25% tiene RI.

## Función de célula $\beta$ en DM

### Mala respuesta a la glucosa

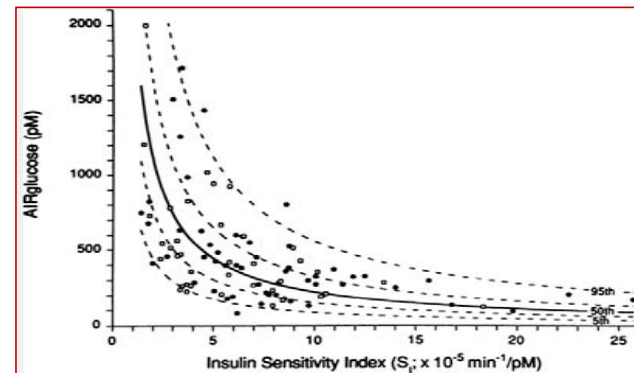
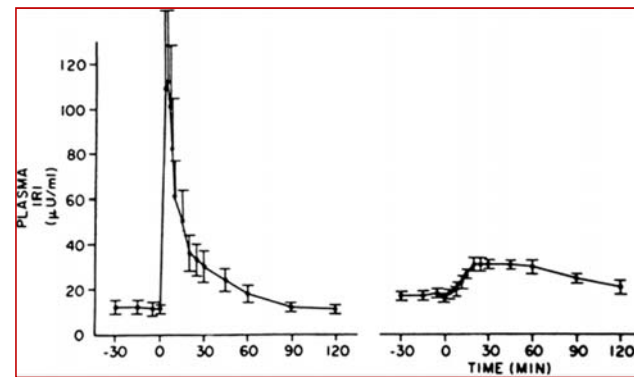
- Pérdida de la primera fase de secreción de insulina
- Se observa en pacientes desde fase de IGT (115mg/dl) y es lo que resulta en hiperglucemias postprandiales
- Mejoría de la glucemia “restablece” 1ª fase (glucotoxicidad)
- También hay falla de potenciación de otros estímulos



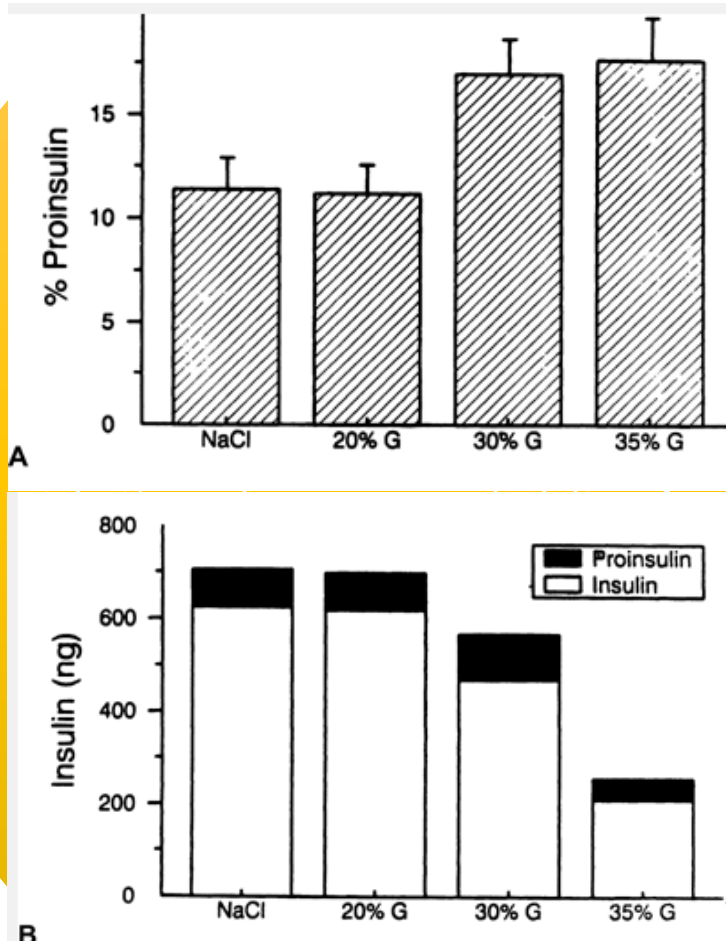
Kahn, et al. Joselin's Diabetes Mellitus, 14ª ed, 2006.

# Función de célula $\beta$ en DM

- En prediabetes
  - Hiperglucemia e hiperinsulinismo
    - Falla en 1ª fase: hiperglucemia postprandial
    - Aumenta la producción de insulina en respuesta a la hiperglucemia postprandial



Kahn, et al. Joselin's Diabetes Mellitus, 14ª ed, 2006.

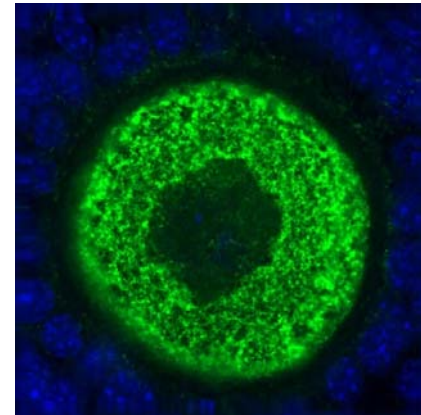


### Incremento de Proinsulina/insulina

- Proinsulina mucho mas ↑ en DM2
- Parece presentarse con hiperglucemia y empeora con el descontrol
- Secreción excesiva de insulina por hiperglucemia crónica
- Altas demandas de insulina → secreción de gránulos “inmaduros” ricos en proinsulina
- Hipermovilización de gránulos

## *Masa de células $\beta$ VS disfunción en DM2*

- Estudio difícil  $\rightarrow$  biopsias
- > estudios  $\rightarrow$  autopsias
- Parece haber una masa ligeramente  $\downarrow$ 
  - Cuando??
  - Antes o después de inicio de hiperglucemia??
- UKPDS  $\rightarrow$  pérdida de la “reserva” pancreática con el tiempo a pesar de buen control y tipo de tratamiento



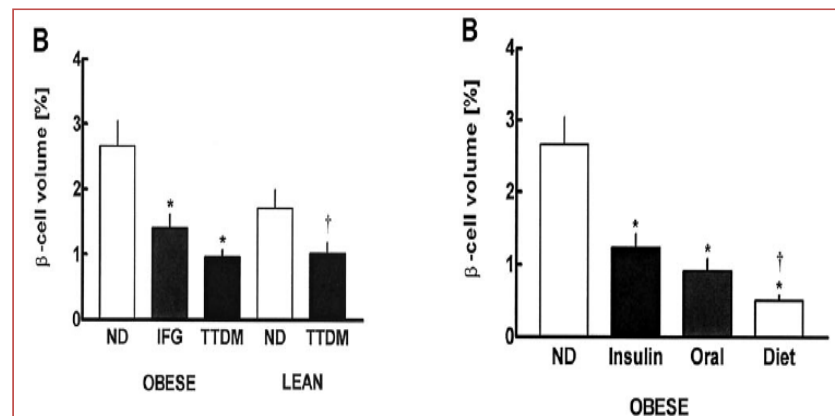
# Masa de células $\beta$ en DM2

## ☐ Volumen pancreático

- No diferencias entre sanos y DM2 con o sin obesidad (30-40ml)
- Obesos sin DM2  $\rightarrow$  doble (80ml)

## ☐ Páncreas en obesidad

- Aumento proporcional de masa  $\beta$  a IMC
- 2.6% de células  $\beta$  vs 1.7% en DM



Bonner-Weir, et al. *Diabetes* 2008;57:2899-2904.  
Kahn, et al. *Joselin's Diabetes Mellitus*, 14<sup>a</sup> ed, 2006.

# ¿ ↓ masa o función de la cel β?

- Algunos estudios han demostrado ↓ 40-60% del volumen de células β en DM2

**TABLE 3**  
The five patient groups (lean nondiabetic, lean type 2 diabetic, obese nondiabetic, obese IFG, and obese type 2 diabetic subjects) demonstrating β-cell and islet characteristics

	Lean		Obese		
	Nondiabetic subjects	Type 2 diabetic subjects	Nondiabetic subjects	IFG	Type 2 diabetic subjects
Relative β-cell volume/islet (% of islet)	52.0 ± 4.1	38.0 ± 3.9*	45.4 ± 2.7	43.7 ± 3.4	37.0 ± 2.3†
Islet density (islets/mm <sup>2</sup> )	3.1 ± 0.2	3.0 ± 0.3	3.5 ± 0.3	2.8 ± 0.2‡	2.6 ± 0.2†
Mean islet size (μm <sup>2</sup> )	7,140 ± 795	6,807 ± 526	7,187 ± 571	7,131 ± 695	7,846 ± 648
Apoptosis/islet (cells/islet)	0.07 ± 0.03	0.47 ± 0.19§	0.20 ± 0.7	—	0.31 ± 0.15
Ki67/islet (cells/islet)	0.04 ± 0.02	0.033 ± 0.01	0.06 ± 0.02	—	0.03 ± 0.01

Data are means ± SE. \**P* < 0.01 for lean nondiabetic vs. type 2 diabetic subjects; †*P* < 0.05 for obese nondiabetic vs. type 2 diabetic subjects; ‡*P* < 0.05 for obese nondiabetic vs. IFG subjects; §*P* < 0.05 for lean nondiabetic vs. type 2 diabetic subjects.

Butler AE, et al. *Diabetes* 2003;;52:102-110.  
Kahn, et al. *Joselin's Diabetes Mellitus*, 14<sup>a</sup> ed, 2006.

## *Masa de células $\beta$ en DM2*

- Pérdida de células totales y funcionales
- Teoría
  - Balance entre generación y apoptosis
  - En obesidad aumento importante
  - DM  $\rightarrow$  pacientes que no tienen este crecimiento compensador por obesidad

## MECANISMOS DE ACCION

- Efectos antiinflamatorios son mediados por represión de la transcripción génica
- Efectos adversos mediados predominantemente por transactivación (diabetes, glaucoma), aunque otros por transrepresión (supresión del eje hipotálamo-hipófisi-adrenal)
- Algunos efectos adversos son mediados por ambos mecanismos (transrepresión y transactivación) (Osteoporosis)

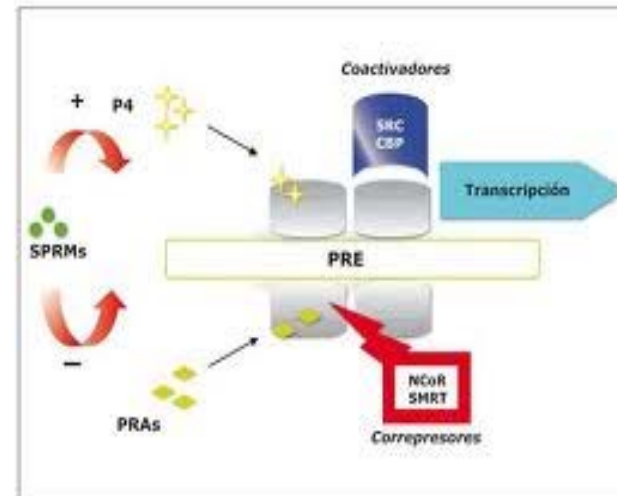
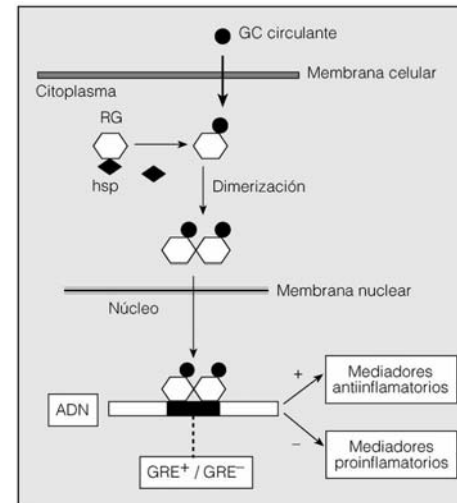


Figura 1. Mecanismo de acción de los PRAs y los SPRMs.

Clinical Science 1999; 96:513-523

## DISMINUCION EN LA SECRECION DE INSULINA

### Pancreatic $\beta$ Cells Are Important Targets for the Diabetogenic Effects of Glucocorticoids

Franck Delaunay,<sup>\*†</sup> Akhtar Khan,<sup>‡</sup> Antonio Cintra,<sup>§</sup> Behrouz Davani,<sup>\*‡</sup> Zong-Chao Ling,<sup>‡</sup> Arne Andersson,<sup>‡</sup> Claes-Göran Östenson,<sup>‡</sup> Jan-Åke Gustafsson,<sup>\*</sup> Suad Efendic,<sup>‡</sup> and Sam Okret<sup>\*</sup>

<sup>\*</sup>Department of Medical Nutrition, Karolinska Institute, Huddinge University Hospital, S-141 86 Huddinge, Sweden; <sup>‡</sup>Department of Molecular Medicine, Karolinska Hospital, S-171 76 Stockholm, Sweden; <sup>§</sup>Department of Neurosciences, Karolinska Institute, S-171 77 Stockholm, Sweden; and <sup>†</sup>Department of Medical Cell Biology, Uppsala University, Biomedicum, S-751 23 Uppsala, Sweden

- La sobreexpresión del GR, causa disminución en la tolerancia a la glucosa por disminución en la secreción de insulina.
- Efecto inhibitorio de la producción de insulina inducida por glucosa
- Sub o sobre regulación de genes involucrados en la secreción de I mediada por G

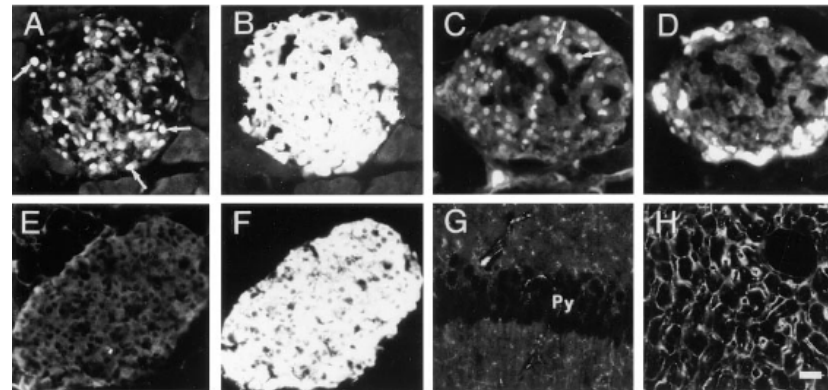
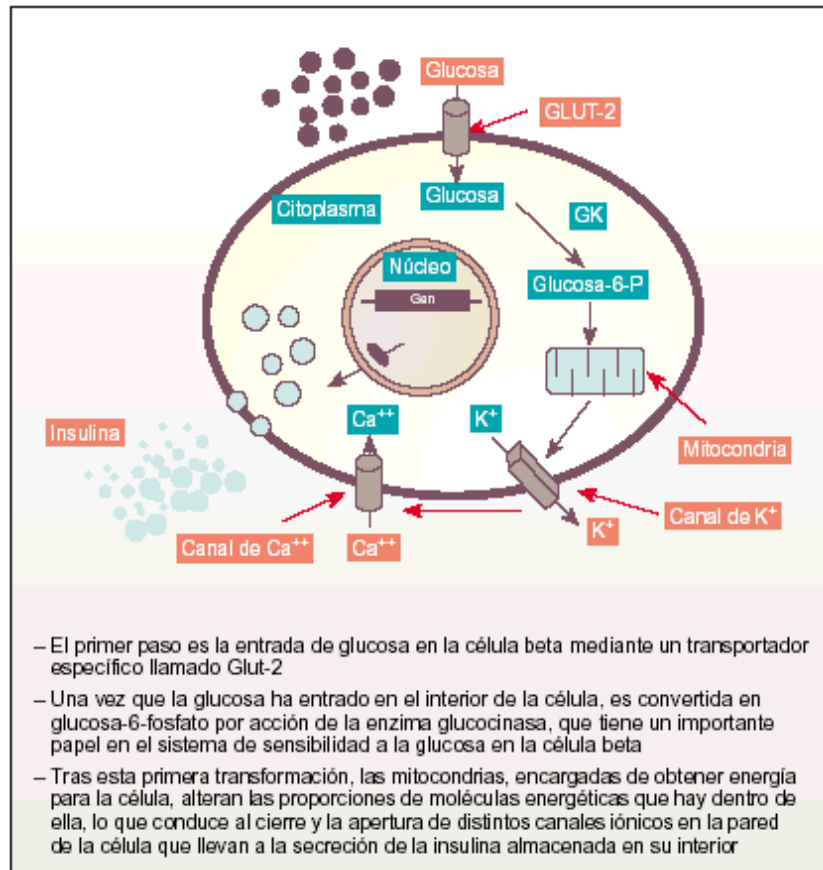


Figure 3. Immunocytochemical analysis of RIP1-GR transgenic mice. (A and C) Two different transgenic islets stained for rat GR. Arrows, Nuclear staining of expressing  $\beta$  cells. (B) Same islet as in A, stained for insulin. (D) Same islet as in C, stained for glucagon. (E) Control islet stained for rat GR. (F) Control islet stained for insulin. (G) Pyramidal neurons (Py) of CA1 area from a transgenic mouse brain stained for rat GR. (H) Hepatocytes from a transgenic mouse liver stained for rat GR. Magnification bar, 25  $\mu$ m.

## MECANISMOS AUN NO DEL TODO CLAROS

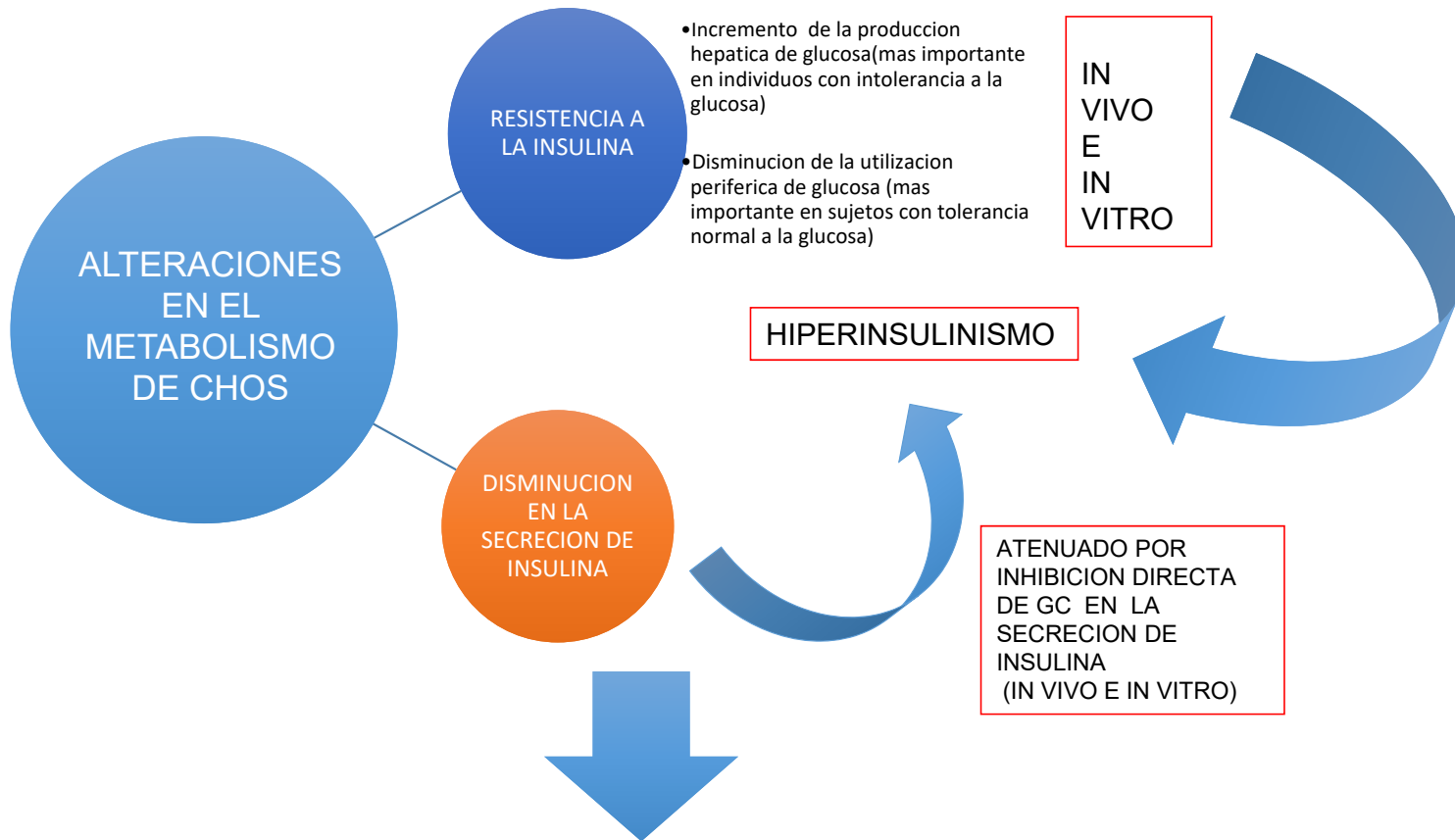


### DISMINUCION DE LA SECRECION DE INSULINA POR DEXAMETASONA (IN VITRO)

- Disminución de la estabilidad de GLUT-2
- Aumento en la actividad de glucosa-6-fosfatasa
- > expresión de NPY
- > Expresión del receptor alfa-adrenérgico



ASEGURAR FLUJO DE GLUCOSA AL CEREBRO EN STRESS?



DE ESTE EQUILIBRIO DEPENDERÁ LA RESPUESTA DE CADA INDIVIDUO A GC



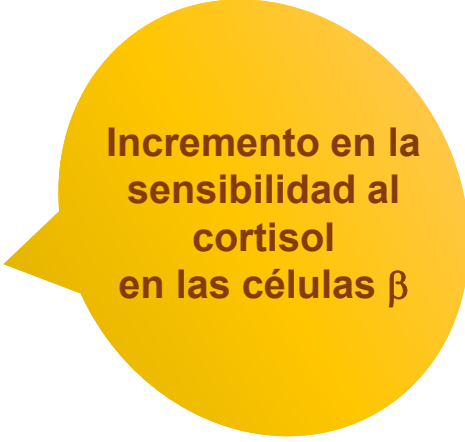
Se ha reportado que el 20% de sujetos sanos tienen una disminución importante en la secreción de insulina mediada por glucosa, pero mantienen tolerancia a la glucosa casi normal, asociada a aumento en la sensibilidad a la insulina

Muchos individuos con baja respuesta de insulina a glucosa desarrollan alteración de la tolerancia a la glucosa después de un curso corto de GC, asociado a su incapacidad para incrementar la secreción de insulina en respuesta a la hiperglucemia.

26% de la descendencia sana de pac con NIDDD, pero con alteración de cortisol en una CTOG desarrollan intolerancia a la glucosa entre 1 a 7 años VS 3% de los que tienen cortisol normal en CTOG

#### FACTORES QUE AFECTAN LA SENSIBILIDAD A GC DE LA CEL BETA:

- Disponibilidad intracelular de la hormona
- Expresión del RG (Actividad transcripcional)
- Estructura de los Elementos respondedores en los genes blanco de RG
- Interacción del RG con otros factores de transcripción.



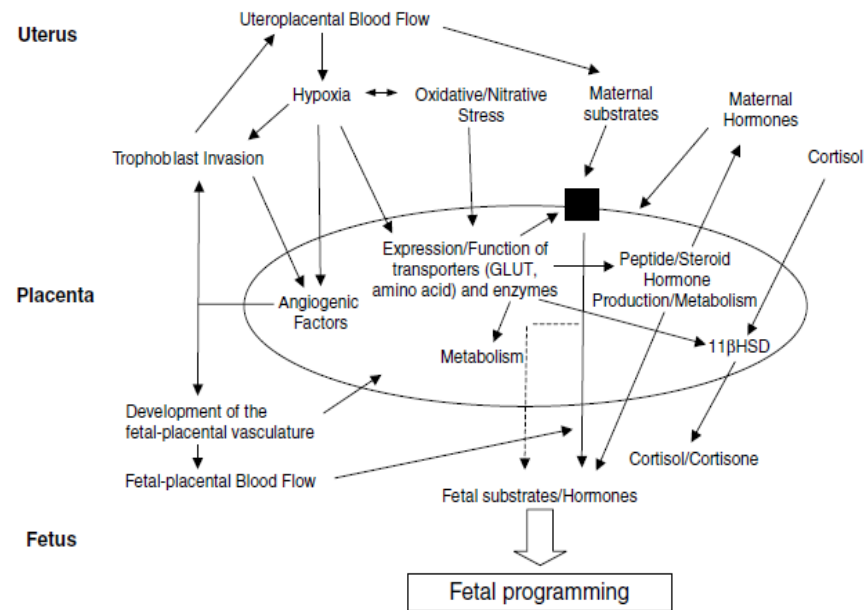
**Incremento en la sensibilidad al cortisol en las células  $\beta$**

Pigeon JS, Efendic C-G, Ostenson L: Insulin-stimulated glucose-uptake is enhanced in sedentary and endurance-trained low insulin responders. Am J Physiol 1995;268: E1046-E1050  
Wajngot A, Giacca A, Grill V. The diabetogenic effects of glucocorticoids are more pronounced in low-dose- than in high-insulin responders. Proc Natl Acad, 1992;89:6035-6039

La adaptación del feto a condiciones de mala nutrición in utero involucra la interacción de factores genéticos y medio-ambientales (Programación fetal)



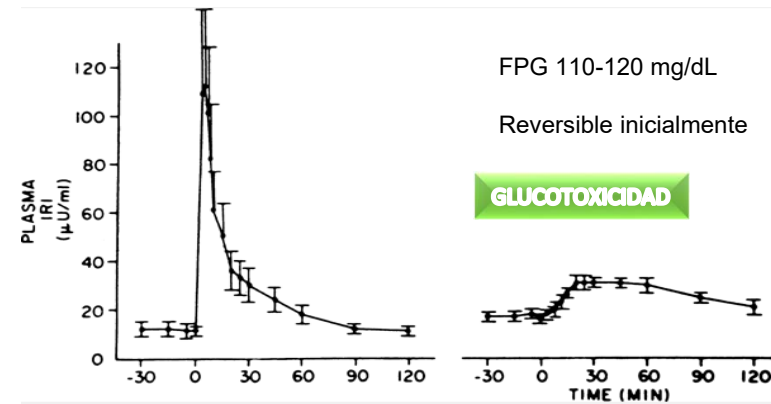
*Epigenética*



Adair LS. Size at birth predicts age at menarche. *Pediatrics* 2001; 107: E59.

## Glucotoxicidad

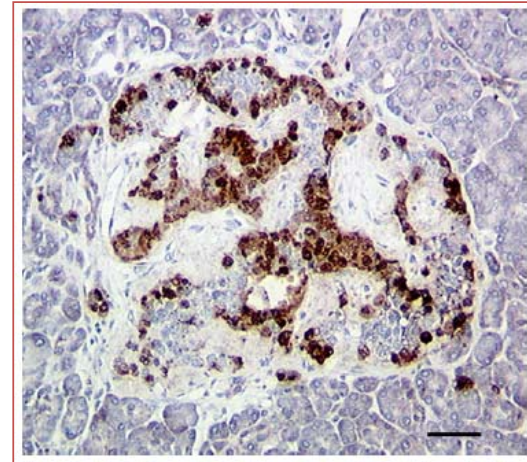
- Hiperglucemia leve 150 – 160 mg/dl en fase inicial de DM2: producción casi normal de INS.
- Mayor a 160 mg/dl: franca insulinopenia.
- FPG 200-220 mg/dl: respuesta de INS abolida.



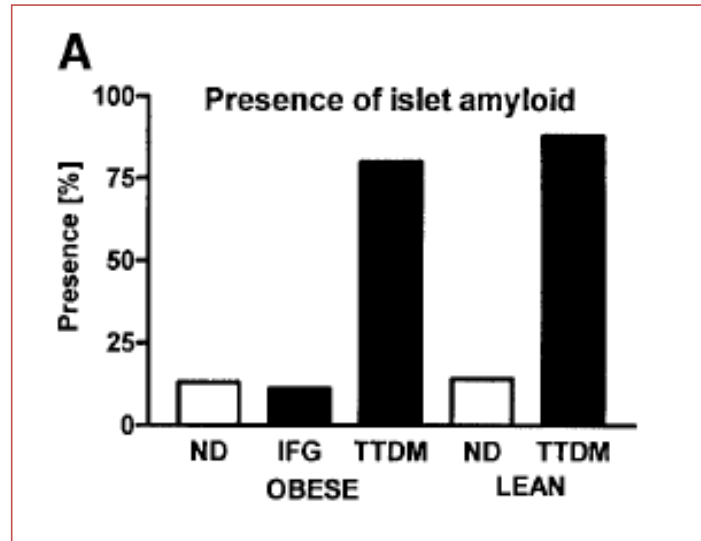
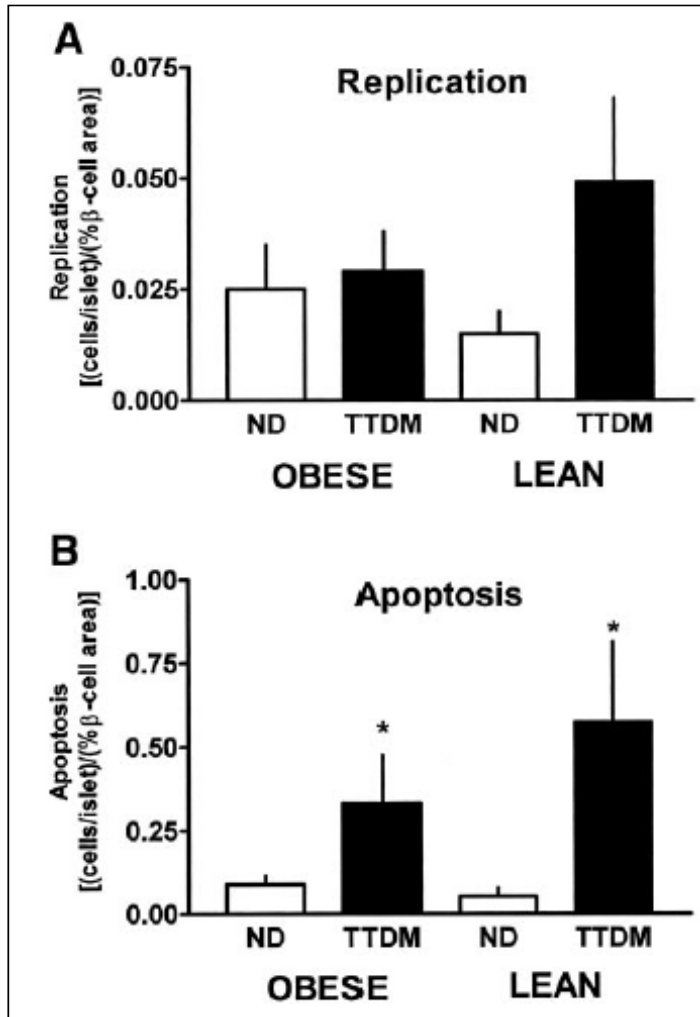
- ▶ Buen control glucémico restaura secreción normal de INS.
- ▶ Ratas sanas expuestas a hiperglucemia sostenida
  - ▶ Inhibición de secreción hasta en 75%.

# *Amiloide pancreático*

- ▶ Amiloide se secreta con insulina de manera normal
- ▶ Amiloidogénesis y depósito
  - ▶ alteración en función celular que lleva a su depósito
  - ▶ Fibrillas de amiloide inducen apoptosis (efectos citotóxicos)
    - ▶ Daño oxidativo, peroxidación lipídica, reducción de potencial transmembrana mitocondrial y alteración de Ca intracelular
- ▶ Pb fenómeno secundario, no causal



Bonner-Weir, et al. *Diabetes* 2008;57:2899-2904.  
Kahn, et al. *Joselin's Diabetes Mellitus*, 14<sup>a</sup> ed, 2006.



Butler AE, et al. *Diabetes* 2003;;52:102-110.

## *Lipotoxicidad de célula $\beta$*

- DM2: Ambiente rico en FFA y triglicéridos
- Células incubadas en ambientes con FFA
  - Baja secreción de insulina inducida x glucosa
  - ↓ síntesis de proinsulina
  - Apoptosis acelerada
- Mecanismos:
  - ↓ de PDX1
  - ↓ de piruvato deshidrogenasa e inhibición de glucolisis

## *Mecanismos de disfunción celular*

- Alteración en transcripción de insulina
- Hiperglucemia crónica da alteración en la transcripción de proinsulina
  - ↓ de la activación de PDX-1
  - ↓ de activador 3b1
  - ↑ de C/EBP $\beta$  (inhibidor de transcripción)

## Mecanismos de disfunción celular

### Glucotoxicidad

Disfunción del tejido por un ambiente hiperglucémico

Efecto **directo** de glucosa sobre metabolismo célula  $\beta$

Mejoría de secreción insulínica con control de DM

### Agotamiento

Hipersecreción de insulina en respuesta a hiperglucemia crónica

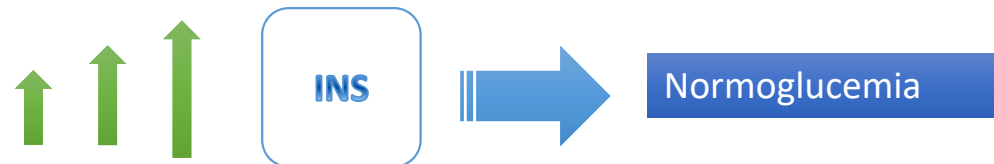
Efecto **indirecto**

Pruebas con diazóxido o somatostatina previenen secreción de insulina por debajo de un nivel "crítico"

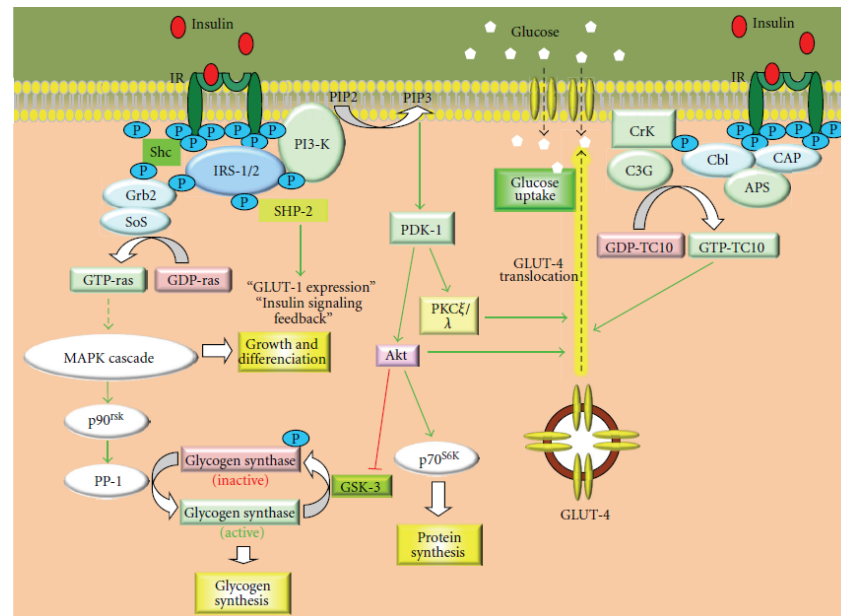
### Mecanismos:

1. Alteración de transporte de glucosa a célula  $\beta$
2. Alteración en enzimas glucolíticas
3. Alteración en sensibilidad de canal ATP-dependiente
4. ↓ de canales de Ca dependientes de voltaje
5. ↑ de fosfatasas

## RESISTENCIA A LA INSULINA



A nivel celular:  
Inadecuada señalización de la insulina a partir de la unión al receptor, hasta los sustratos finales de la acción de la insulina, que involucra múltiples procesos metabólicos y mitogénicos de la función celular.



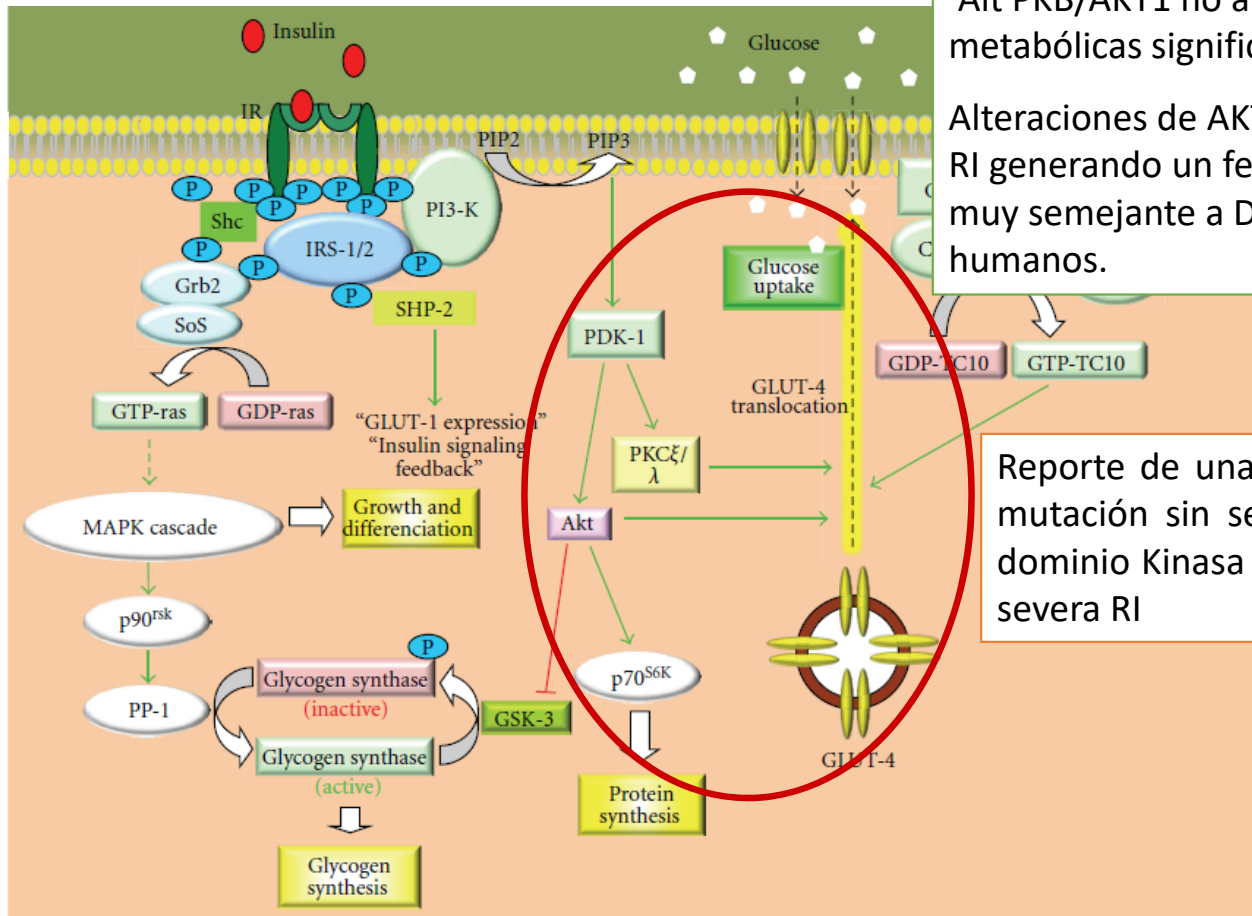
## *Mecanismos propuestos en el desarrollo de RI*

1. Exceso de ácidos grasos libres
2. Inflamación
3. Estrés oxidativo
4. Alteraciones en la expresión génica

- Disfunción de PKB (AKT)
- Mutaciones en IRS
- Hiperfosforilación en residuos de serina de IRS
- Disfunción de proteínas Foxo
- Disfunción de PI3K
- Disfunción de PKC
- Inhibición de la transcripción del gen de RI
- Disfunción mitocondrial
- Citocinas inflamatorias



# PKB



Ratones KO para PKB :  
 Alt PKB/AKT1 no alteraciones metabólicas significativas.  
 Alteraciones de AKT2 causan RI generando un fenotipo final muy semejante a DM2 en humanos.

Reporte de una familia con mutación sin sentido en el dominio Kinasa de Akt2 con severa RI



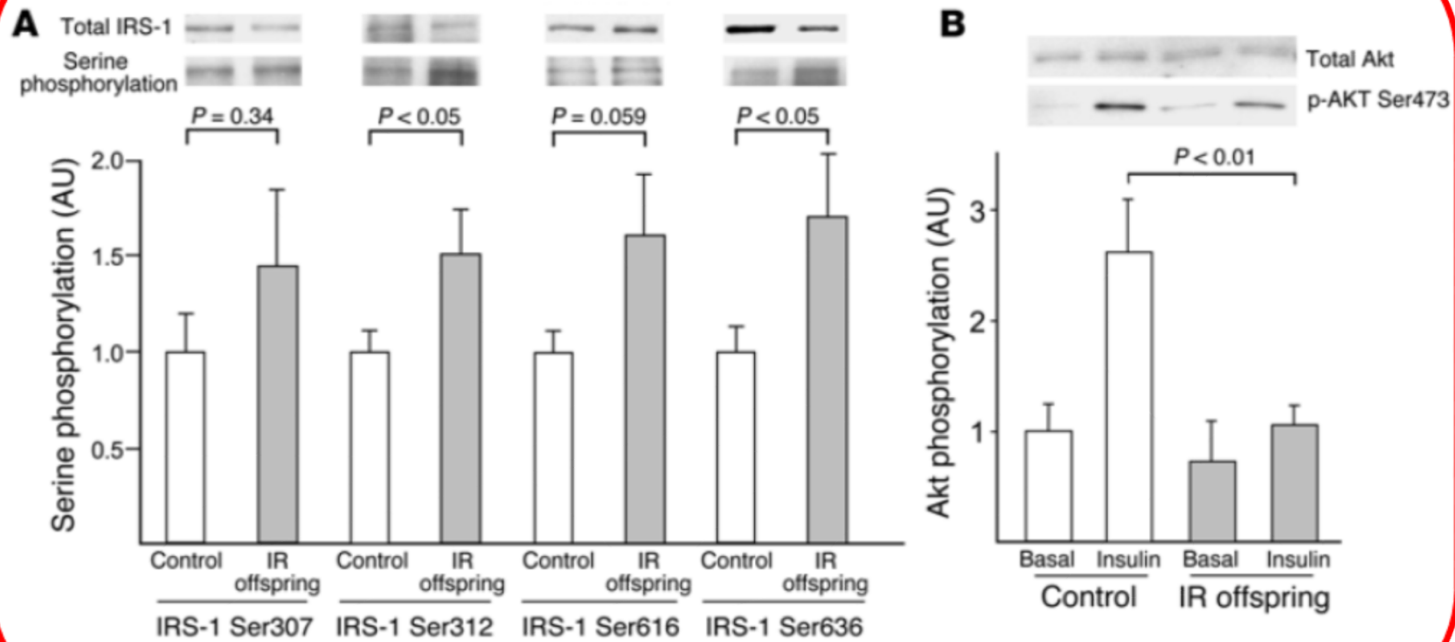
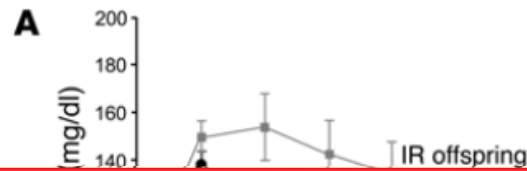




Reduce  
IRS

Research article

Increased  
insulin resistance

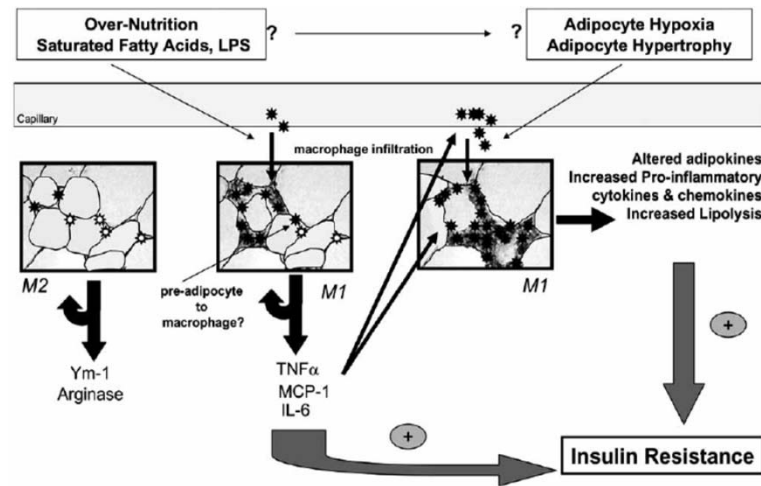
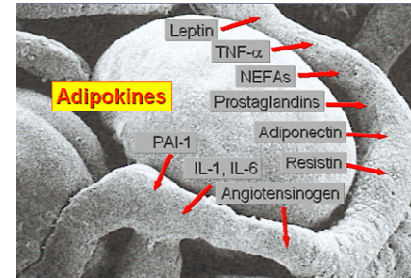


ance test in control subjects ( $n = 6$ ) and IR offspring ( $n = 8$ ).  $P = 0.0009$  for the comparison of the areas under the curve for insulin concentration of control subjects and IR offspring.

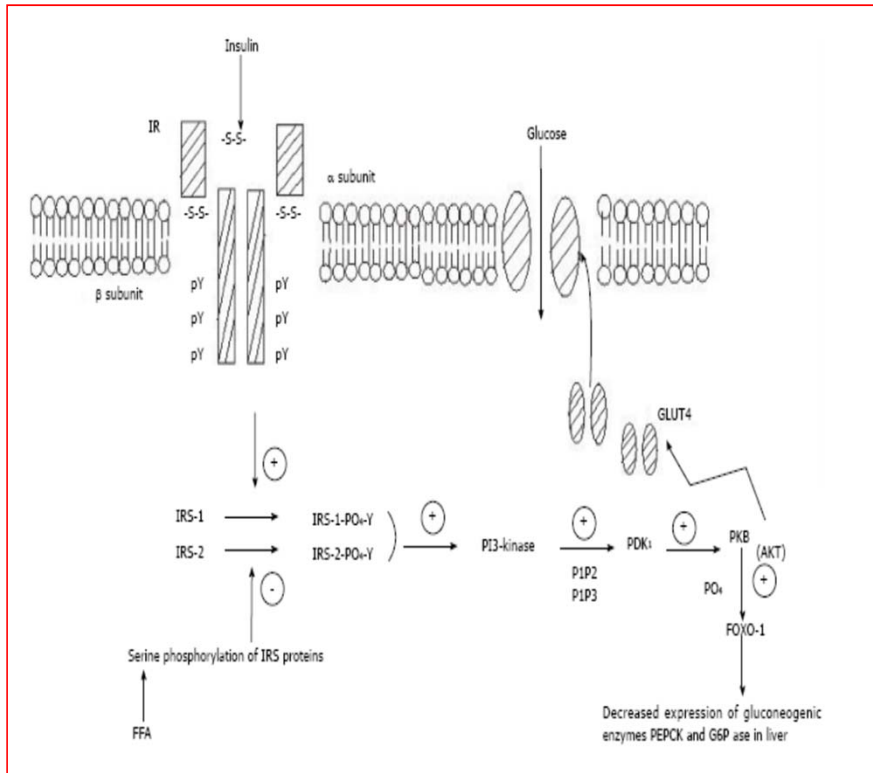
*Invest. 115:3587–3593 (2005).*

**Table 1 Causes of insulin receptor substrate-1 serine phosphorylation**

mTOR  
 p70S6 kinase  
 Amino acids  
 Hyperinsulinemia  
 JNK  
 Stress  
 Hyperlipidemia  
 Inflammation  
 IKK  
 Inflammation  
 TNF- $\alpha$   
 Obesity  
 Inflammation  
 Mitochondrial dysfunction  
 PKC $\theta$   
 Hyperglycemia  
 Diacylglycerol  
 Inflammation



# FOXO

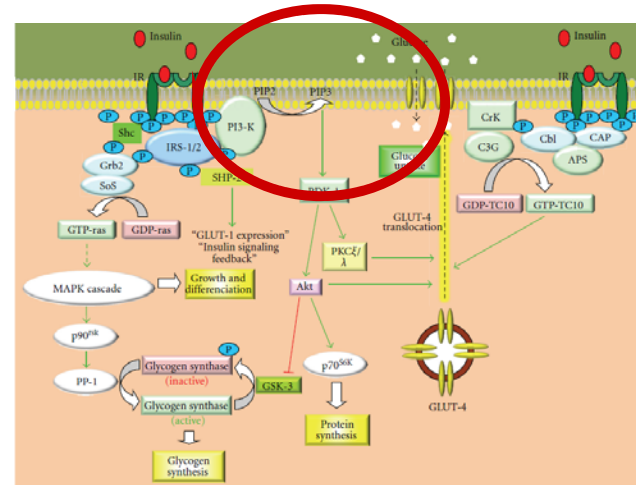
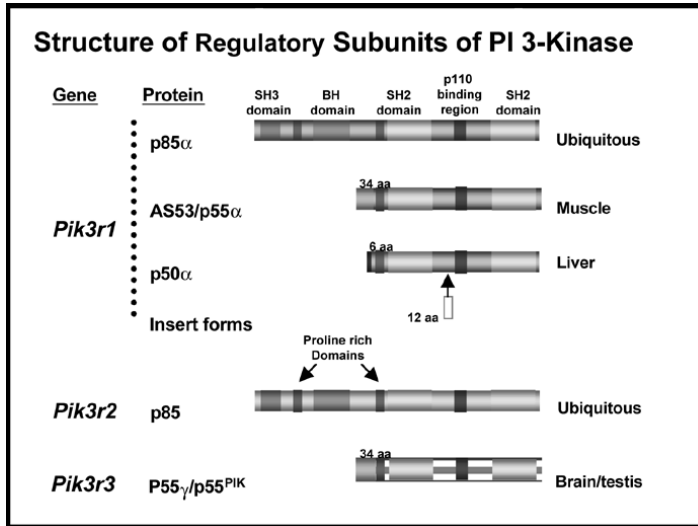


**Pérdida de inhibición de PEPCK y G6Pasa**

Proteínas Foxo críticamente involucradas en la expresión de genes gluconeogénicos dependientes de Insulina

Foxo-1 es fosforilado de manera dependiente de insulina por Akt

Reducción de actividad de Akt-2 disminuye la fosforilación de proteína Foxo, permitiendo su entrada al núcleo y la transcripción y activación de PEPCK y G6Pasa.



Balance entre monómero p85 y el heterodimero P85/p110 $\alpha$

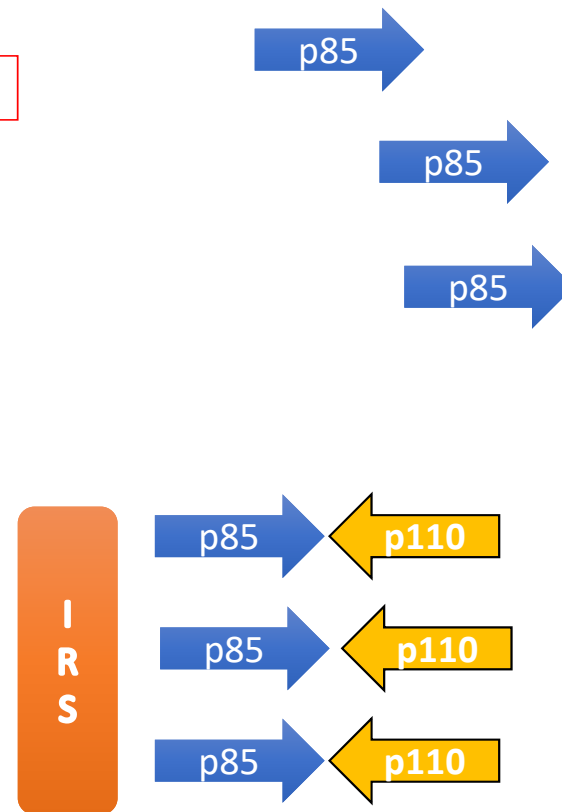
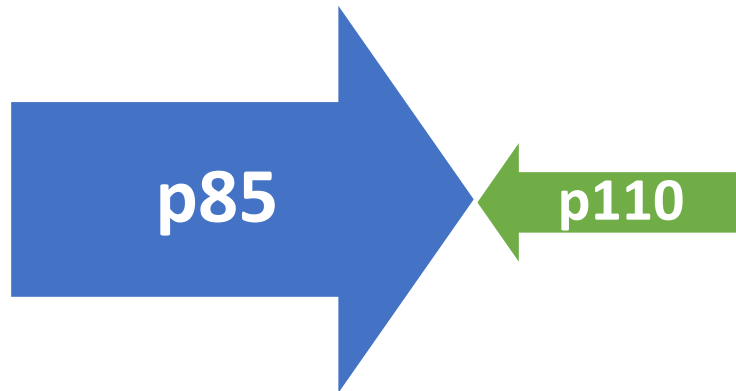
RESPONSABLE DE ACTIVIDAD DE PI3K

Compiten por el sitio de unión con IRS

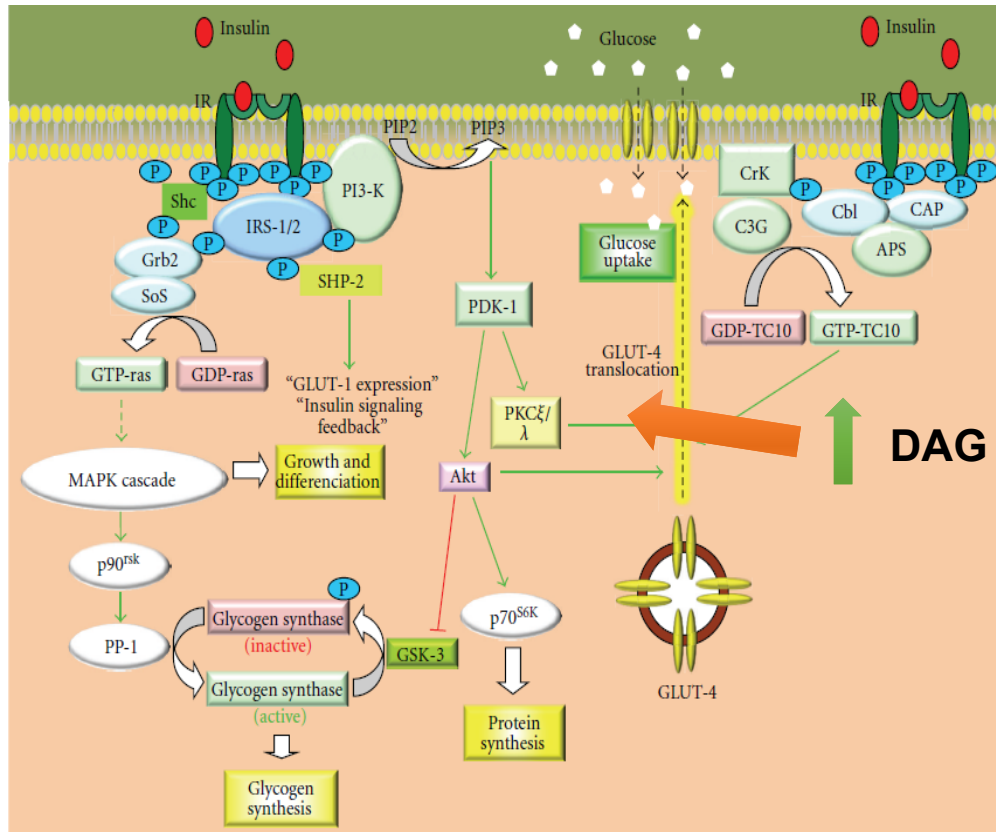


*Desequilibrio entre subunidades de PI3K*

DM2 , Obesidad, sobrealimentación aguda



## Efecto de ácidos grasos libres y PKC



Aumento intramiocelular de Acyl-CoA y DAG



Cascada de ser-treo cinasa



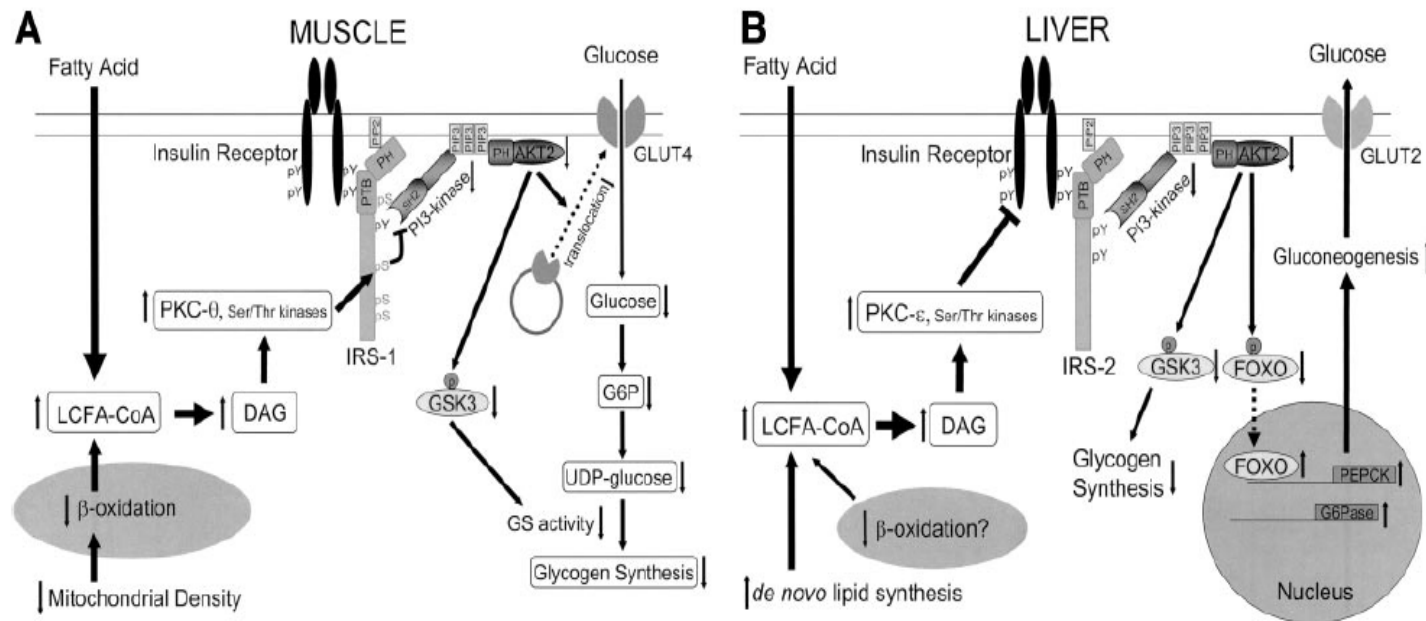
Fosforilación Ser-treo de IRS-1

DAG AUMENTA EN MUSCULO DURANTE INFUSION DE LIPIDOS O INGESTA ALTA DE GRASA  
 ACTIVA nPKC →

Se ha sugerido que la captación de glucosa más que el metabolismo intracelular de la misma es el paso limitante para la RI inducida por ácidos grasos

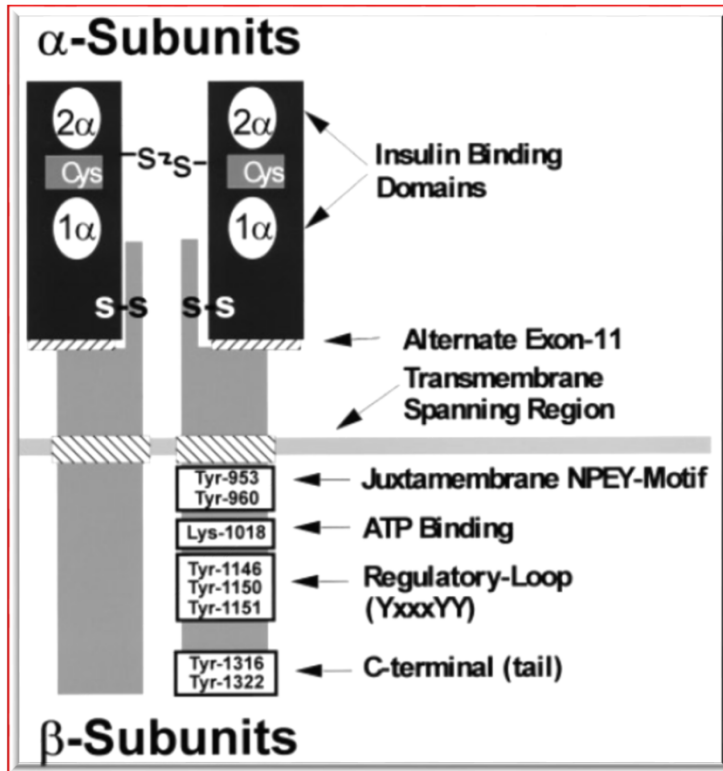


Alt en vías IRS/PI3K  
Disminución del reclutamiento de GLUT4 a la membrana celular



FFA causa fosforilación de PKCε independiente de PDK-1  
Inhibe la transcripción del gen del receptor de insulina

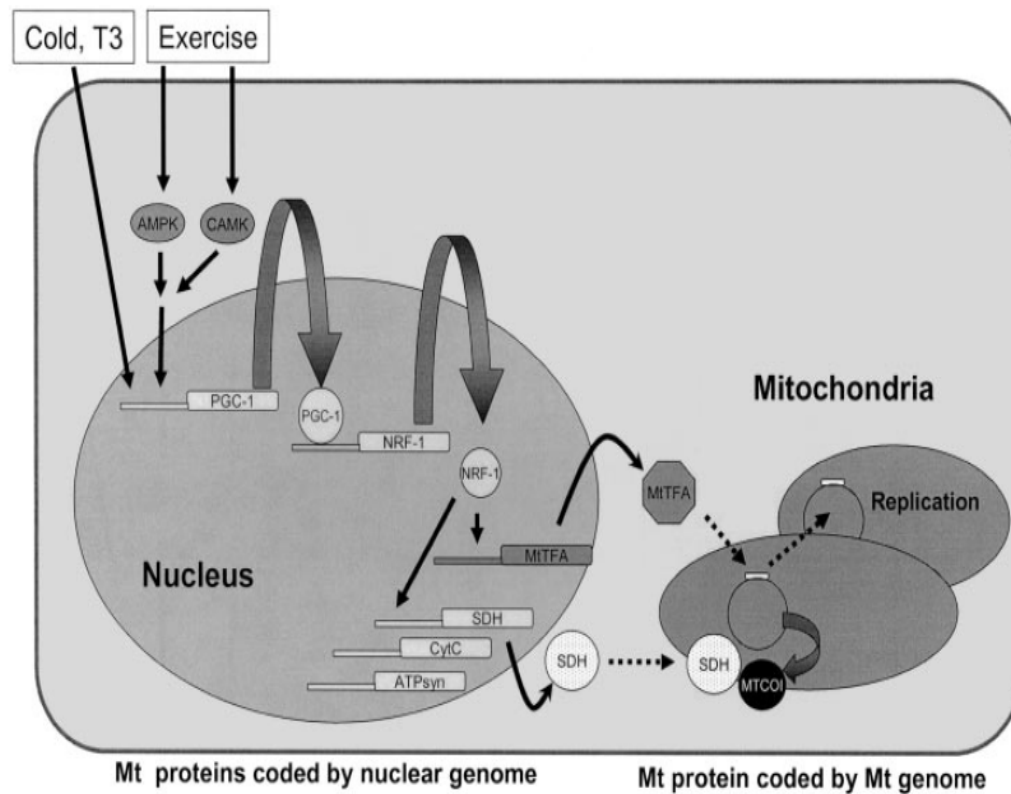
## INHIBICION DE LA TRANSCRIPCION DEL GEN DEL RI



HMGA-1 (HMG1-Y) Afecta la expresión del IR en células y tejidos de sujetos con RI y DM2

Se ha sugerido que PKC $\epsilon$  fosforila a HMGA1, inhibiendo así su movilización a la región promotora del gen del IR

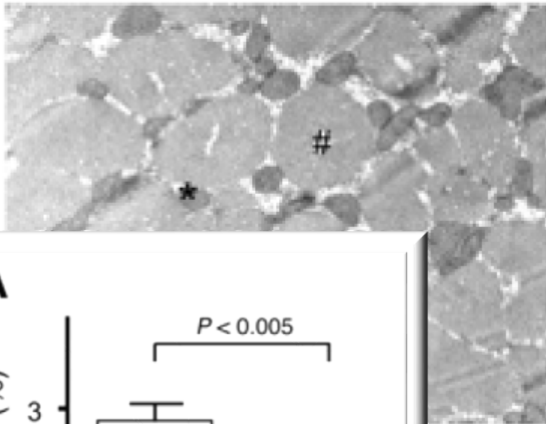
# PGC ( $PPAR\gamma$ )



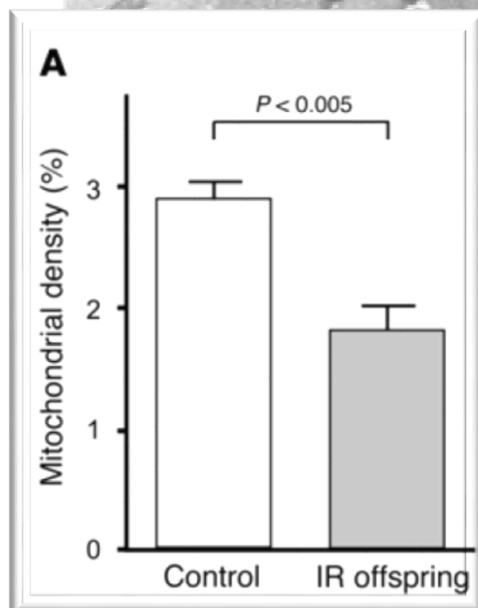
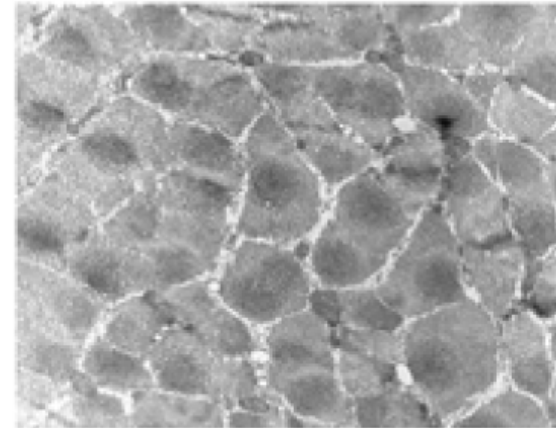
Spiegelman et al:  
Poderosamente  
induce la  
expresión del gen  
de GLUT4

## Disfunción mitocondrial

Control



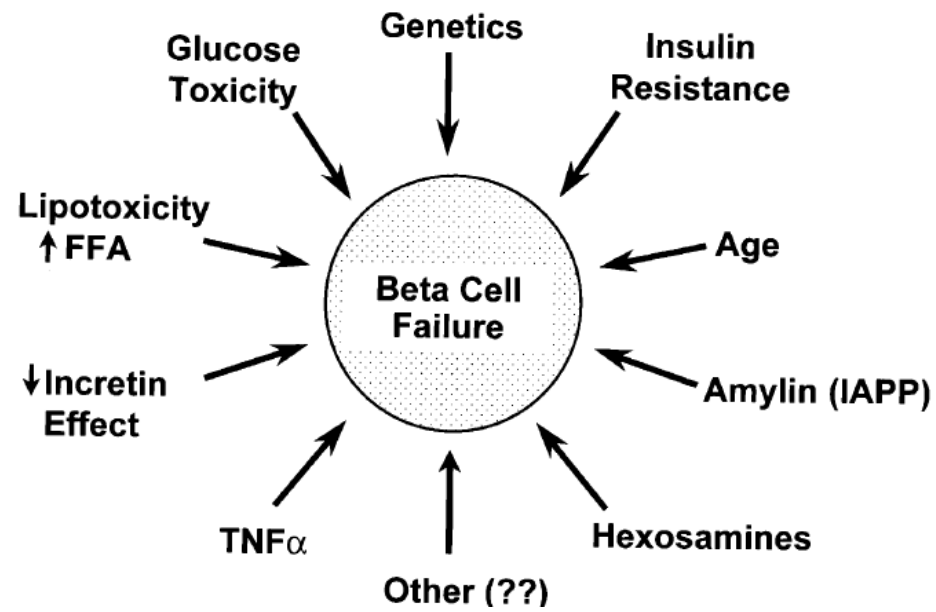
IR offspring



- 38% reducción de densidad mitocondrial
- 60% aumento de contenido lipídico intramiocelular
- 50% aumento en la fosforilación de serina de IRS-1

*J. Clin. Invest.* **115:3587–3593 (2005).**





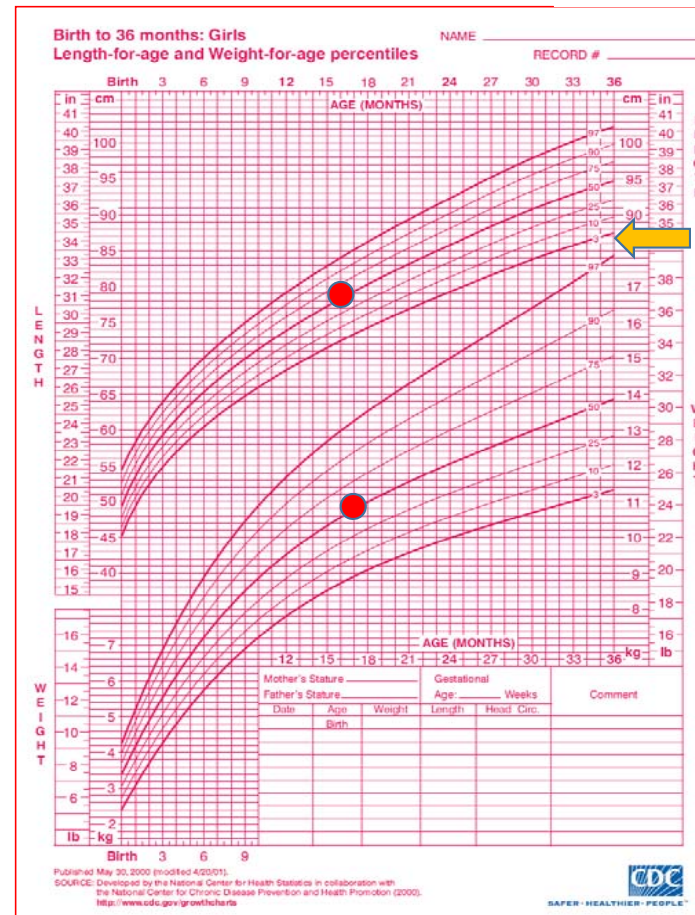
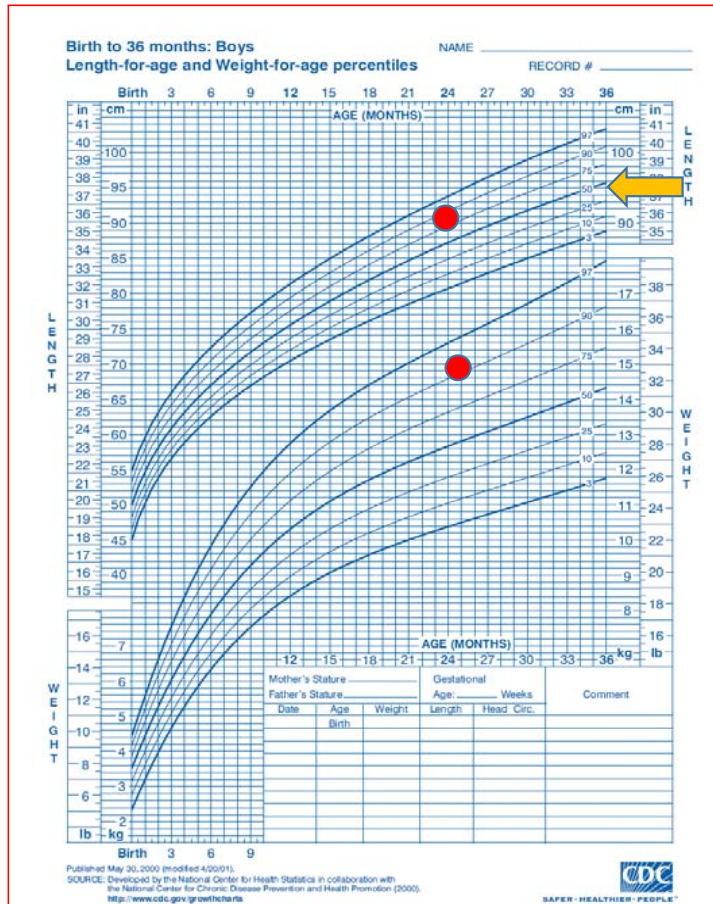
# Diagnóstico ADA, AAP.

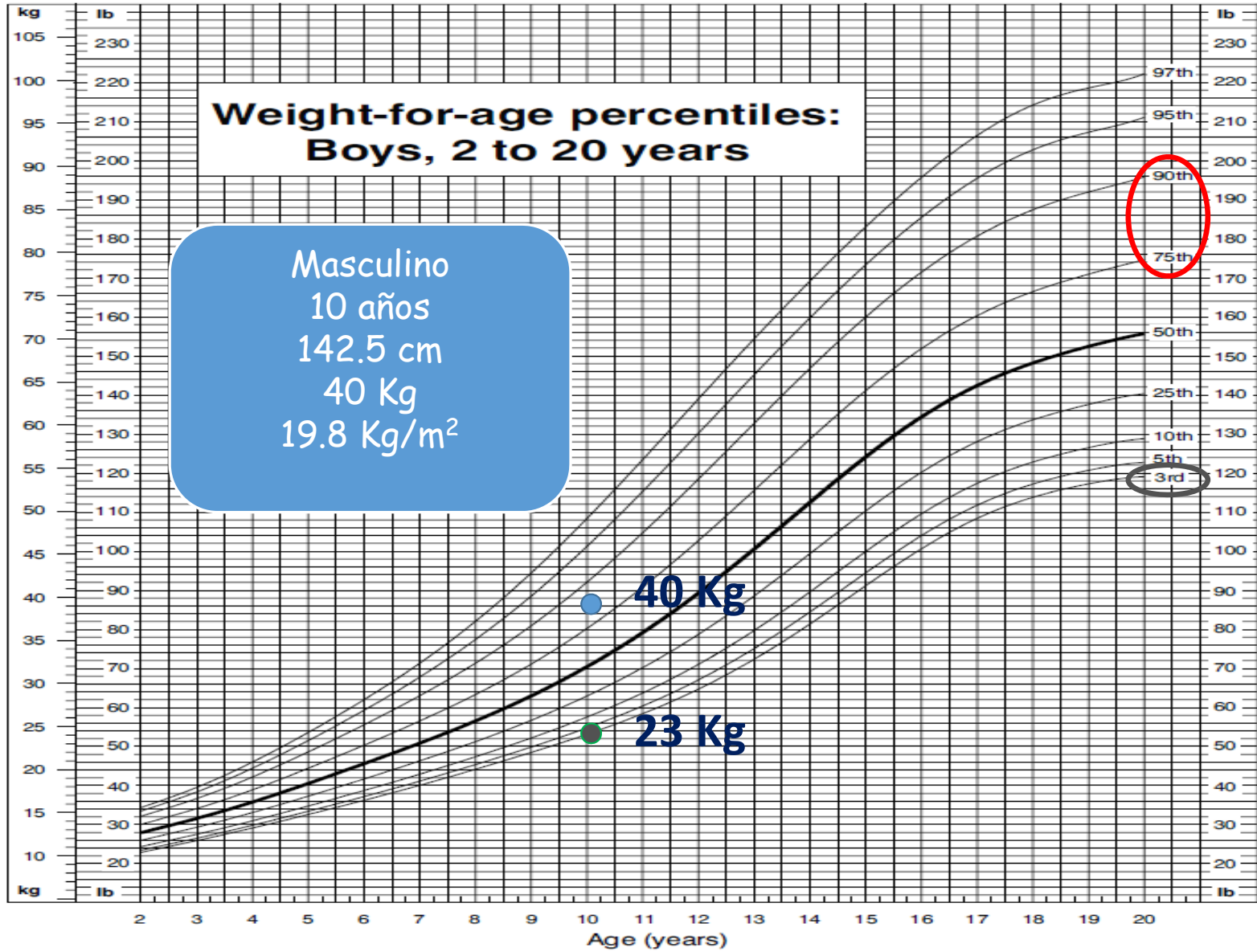


Considere la posibilidad de diagnosticar DM tipo 2 en las siguientes circunstancias:

- Sobrepeso u obesidad
- Fuertes antecedentes familiares de DM2 (padres o abuelos), diabetes gestacional.
- Capacidad notable de secreción de insulina residual al momento del diagnóstico de hiperglucemia (concentraciones normales o elevadas de insulina y/o péptido C), incluso cuando el paciente se encuentre en cetoacidosis
- Aparición súbita de la enfermedad
- Datos de resistencia a la insulina (AN , EOP, HOMA IR elevado, dislipidemia, etc)
- Anticuerpo negativos
- Mayor riesgo de dislipidemia e HTA que en pacientes con DM1

# CONCORDANCIA PESO/TALLA/TBF







$$IMC = \frac{PESO}{ALTURA^2}$$

O, LO QUE ES IGUAL, DIVIDIR TU PESO ENTRE LO QUE RESULTA DE MULTIPLICAR TU ALTURA POR TU ALTURA

$$IMC = \frac{PESO}{ALTURA \times ALTURA}$$



## *Diagnóstico*

- La detección de prediabetes es la clave para restaurar la tolerancia a la glucose
- Modificaciones del estilo de vida y/o uso de medicamentos han demostrado ser efectivos en revertir el estado de prediabetes.
- Las recomendaciones de la ADA establecen iniciar el escrutinio usando Glucosa de ayuno o CTOG cada dos años en niños con riesgo a partir a de los 10 años o del inicio de la pubertad.

## *Detección de intolerancia a la glucosa*

- Glucosa de ayuno :

Más práctica.

Una sola muestra de sangre

Menos sensible que CTOG

No puede identificar individuos con intolerancia a la glucosa ( $\geq 140$  mg/dl por carga de glucosa)

MAYOR PREDICTOR DE DM2  
EN JOVENES

HbA1c > 6.5%  
Criterios convencionales  
de glucemia  
Curva de tolerancia oral a  
la glucosa.

Weiss R, Taksali SE, Tamborlane WV, Burgert TS, Savoye M, Caprio S. Predictors of changes in glucose tolerance status in obese youth. *Diabetes Care*. 2005;28:902-909.

Screening Obese Children and Adolescents for Prediabetes and/or Type 2 Diabetes in Pediatric Practices: A Validation Study  
 Preneet C. Brar, MD1, Lisa Mengwall, BA1, Bonita H. Franklin1, and Arthur H. Fierman, MD1  
 Clinical Pediatrics 2014, Vol. 53(8) 771 –776

Brar et al

**Table 1.** Clinical Features of the Study Population According to Oral Glucose Tolerance Test (OGTT) Results (n = 149).<sup>a</sup>

	Normal, n = 125	Prediabetes, <sup>b</sup> n = 21	Diabetes, <sup>b</sup> n = 3
Age (years)	13.8 ± 3.1	13.0 ± 3.7	13.5 ± 0.1
Sex (%) M/F	38.4/61.6	33.3/66.7	33.3/66.7
Race/Ethnicity: H/W/B/A/O	74/2/8/7/9	5/1/5/1/4/19	33/0/0/67/0
BMI Z score	2.3 ± 0.5	2.1 ± 0.7	2.1 ± 0.5
Fasting glucose (mg/dL)	85.4 ± 7	100.4 ± 10	143.3 ± 60
2-Hour glucose (mg/dL)	98.0 ± 20	131.3 ± 29	266.3 ± 84
Fasting insulin (μIU/mL)	16.8 ± 12	23.2 ± 17	51.5 ± 40
2-hour insulin (μIU/mL)	74.1 ± 61	127.1 ± 108	290 ± 1
HbA1c	5.6 ± 0.3	5.9 ± 0.5	7.3 ± 0.9
HOMA-IR	3.6 ± 2.6	5.8 ± 4.5	13.1 ± 8.8

Abbreviations: M, male; F, female; A, African-American; H, Hispanic; W, white; B, black; O, other; BMI, body mass index; HbA1c, glycated hemoglobin; HOMA-IR, Homeostatic Model of Assessment for insulin resistance.

<sup>a</sup>Values represent mean ± standard deviation, except as otherwise noted.

<sup>b</sup>Prediabetes is defined as fasting plasma glucose (FPG) ≥100 mg/dL and/or 2-hour OGTT glucose 140 to 199 mg/dL; diabetes is defined as FPG ≥126 mg/dL and/or 2-hour OGTT glucose ≥200 mg/dL.

**Table 2.** Screening Tests to Predict Prediabetes/T2DM.<sup>a</sup>

	OGTT Diagnosis		Total
	Prediabetes or T2DM	Normal Glucose Tolerance	
<b>HbA1c</b>			
Positive <sup>b</sup>	18	53	18/24
Negative <sup>c</sup>	6	72	78
Total	24	125	149
<b>HOMA-IR</b>			
Positive <sup>b</sup>	13	42	13/18
Negative <sup>c</sup>	5	65	70
Total	18	107	125
<b>FPG</b>			
Positive <sup>b</sup>	18	0	18/24
Negative <sup>c</sup>	6	125	131
Total	24	125	149
<b>HbA1c and HOMA-IR in combination</b>			
Either or both positive <sup>b</sup>	21	77	21/23
Both negative <sup>c</sup>	1	38	39
Total	23	115	137
<b>HbA1c and fasting glucose in combination</b>			
Either or both positive <sup>b</sup>	23	53	23/24
Both negative <sup>c</sup>	1	72	73
Total	24	125	149

ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2014 Compendium

Type 2 diabetes in the child and adolescent

- Pruebas clínicas para detectar disglucemia deben realizarse en jóvenes obesos con comorbilidades como NAFLD , hipertrigliceridemia, e hipertensión.
- Para diagnóstico de DM2 usar los criterios de la ADA
- GA, Glucosa de 2 hrs postcarga, HbA1c
- La realización de anticuerpos debe considerarse en todos los pac. con Dx de DM tipo2 ( por la alta frecuencia de autoinmunidad en casos “típicos de DM tipo2)
- **En niños prepúberes es poco probable el dx de DM tipo aun si son obesos??**
- La realización de anticuerpos debe considerarse en todo paciente obeso con cuadro clínico “típico” de DM tipo1.

Al momento del diagnóstico deben buscarse:

- Complicaciones clínicamente relevantes.
- Determinar triglicéridos y enzimas hepáticas.
- Índice albumina/creatinina urinarios
- Apnea obstructiva del sueño.
- Embarazo
- Depresión.

# Tratamiento inicial

1. Cambios en estilo de vida
2. Tratamiento farmacológico: Metformina , insulina, solas o combinadas.
3. Tratamiento inicial dependerá de síntomas
4. Pac. metabólicamente estable ( $HbA1c < 9$ ) y sin síntomas deben iniciar con Metformina sola. ( $> 10$  años )
  - 500mg/día por 7 d y valorar incrementos semanales por 3-4 semanas hasta llegar a la dosis máxima de 1000 mg dos veces al día.
5. Pac. que no están metabólicamente estables requieren insulina:
  - Una vez al día NPH u otra insulina basal (0.25-0.5 U/kg)
  - Puede iniciarse al mismo tiempo Metformina, a menos que haya acidosis
  - La transición a monoterapia con MTF puede realizarse 2 a 6 sem. después.

# Tratamiento con insulina

## Iniciar Insulina

- Si hay dudas entre DM1 y DM2
- Glucemia > 250 mg/dl
- HbA1C >9%

- ❑ Restauración más rápida de control glucémico
- ❑ Probable mejoría de la reserva pancreática



# Tratamiento subsecuente

El objetivo inicial del tratamiento es obtener una HbA1c <6.5%

- Automonitoreo regular
- Frecuencia de acuerdo al control glucémico

Si no se obtiene la meta en 3-4 meses con monoterapia con Metformina se debe considerar el inicio de insulina basal

Si aún así no se logran metas (insulina > 1.2 U/kg) debe considerarse el uso de insulina rápida.

Muy limitados estudios sobre el uso de otros agentes farmacológicos.



# Abordaje y manejo de complicaciones

- Microalbuminuria elevada debe confirmarse 2-3 veces →  
Iniciar inhibidor de ECA y dosificar c/3 meses
- Monitorizar la TA. (si HTA confirmar en 2 días subsecuentes)
- Disminución de peso, disminución de ingesta de sal y aumento de actividad física .
  - Bloqueador de receptor de AT
  - Bloqueador de canales de Ca
  - Diurético
- Monitoreo estricto de perfil lipídico.



### Characteristics of individuals with youth-onset T2D

- Youth-onset T2D occurs most often during the second decade of life, with a median age of diagnosis of 13.5 yr. This coincides with the peak of physiologic pubertal insulin resistance, which may lead to onset of overt diabetes in previously compensated adolescents. Accordingly, the median age of onset is 1 yr later in boys than girls (8, 35).
- Youth-onset T2D rarely occurs prior to puberty (8, 35).
- Youth with T2D come from families with a high prevalence of T2D in first and second degree relatives (35, 36).
- Youth-onset T2D occurs in all races, but at a much greater prevalence in those of non-White European descent, e.g., those of Black African descent, native North American, Hispanic (especially Mexican)-American, Asian, South Asian (Indian Peninsula), and Native Pacific islanders. The SEARCH for Diabetes in Youth population-based study found the proportion of physician diagnosed T2D among 10–19 yr olds to vary greatly by ethnicity in the USA: 6% for non-Hispanic Whites, 22% for Hispanics, 33% for Blacks, 40% for Asians/Pacific Islanders, and 76% for Native Americans (8).
- In Hong Kong, 90% of youth-onset diabetes is T2D (10), in Taiwan 50% (11) and nearly 60% in Japan.
- In the USA and Europe, nearly all youth with T2D have body mass index (BMI) above 85th percentile for age and sex (35). However, this is not true in Asia. In Japan, 15% of children with T2D are not obese (17, 37). In Asian Indian urban children, half of those with T2D had normal weight (<120% ideal for height) (12), and half of Taiwanese children with T2D were not obese (11).

# Caso clínico

PACIENTE MASCULINO: APN

EDAD: 8 años, 5 meses

PA: Fue ingresado en una institución por CAD

1 semana previa polidipsia y poliuria, aunque se refiere que por lo menos el último año “tomaba mucha agua”

AHF: Madre con sobrepeso , trastornos menstruales e hirsutismo

Padre sano . Peso normal. Ambos desconocen si presentan alteraciones de glucosa o dislipidemia, niegan HTA. Un hermano de 4 años, obeso.

Abuelos paternos y tía paterna con DM tipo 2

Bisabuelos maternos, ambos con DM tipo2

# Caso clínico.

APNP. Producto de la gesta I, de embarazo referido como normoevolutivo, con aumento de peso materno de 20 Kg. No se realizó escrutinio para DM. Cursó con circular de cordón y SFA. Taquicardia fetal. Obtenido a las 36 SDG por cesárea. Se desconoce APGAR. PAN: 3,100Kg. TAN 51 cm. Requirió casco cefálico por probable TTRN. Periodo neonatal sin complicaciones.

DPM: Normal. Regular aprovechamiento escolar.

ALIMENTACION EN PRIMER AÑO DE VIDA:

Seno materno por 7 meses , siempre complementado con fórmula.

Ablactado a los 4 meses con frutas. Dieta familiar al año.

Se refiere que fue “muy gordito “ hasta los 6 años.

# Caso Clínico

APP: Amigdalitis de repetición hasta hace un año.  
Lo refieren como muy tímido y muy miedoso  
INMUNIZACIONES: Completas

## ALIMENTACION PREVIA AL DX.

Ingesta diaria de pan dulce, cereal con azúcar y galletas.

Proteína animal en todos los tiempos, pero su porción de carne de la comida es de 120 grs.

No ingiere vegetales , al menos que estos estén molidos

Fruta: 1-2 porciones al día.

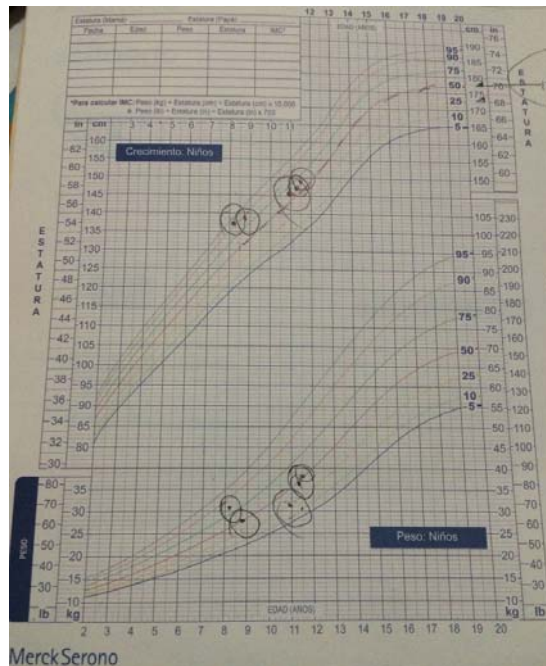
Frituras (Takis) 1/7

No ingiere bebidas endulzadas.

SEDENTARIO.

HORAS FRENTE A PANTALLA : 2/DIA

# Exploración Física



Cabeza sin alteraciones. Amígdalas hipertróficas ++  
AN en cuello y línea submamaria.  
Cardiopulmonar sin alteraciones  
Abdomen sin megalias. Rodete de grasa en abdomen medio.  
Tanner 1

# Laboratorio inicial

- HbA1C: 5.0 %
- Colesterol total
- 132 mg/dl
- c-HDL 38 mg/dl
- c-LDL 74 mg/dl
- Triglicéridos: 106 mg/dl
- Peptido C: 0,63
- Anticuerpos antiislotes: 0.20 (negativos)
- Anticuerpos AntiGAD: 0.5 mg (negativos)

# Manejo

Inicialmente se maneja con insulina NPH e insulina rápida, 3 veces al día, con lo que presentó múltiples hipoglucemias. Dieta de 1800 cal en tercios.

Posteriormente se cambió a insulina premezclada sin buena evolución

Después de dos años se cambió a dos dosis de insulina NPH

En 2015 presenta un nuevo cuadro de CAD asociado a IVAS y probable descontrol de control (falta de monitoreo postprandial ) Se reporta una HbA1C de 11.1 %. Peptido C de 0.28 ng/ml.

# Conclusiones

