



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

“Grosor de la íntima-media de la carótida en pacientes con Diabetes Mellitus”

TESIS

PARA OBTENER EL TÍTULO DE SUB ESPECIALISTA EN
ENDOCRINOLOGÍA PEDIÁTRICA

PRESENTA:

DRA. CYNTHIA BUENO CASTRO

TUTOR DE TESIS:

DRA. NELLY ALTAMIRANO BUSTAMANTE

CO-TUTOR DE TESIS

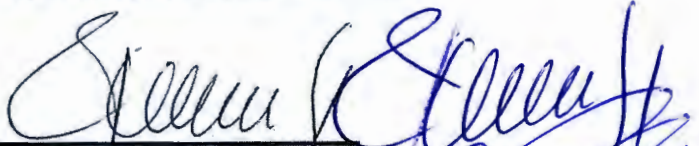
DRA. SARA A. SOLORZANO MORALES

DR. SILVESTRE GARCÍA DE LA PUENTE

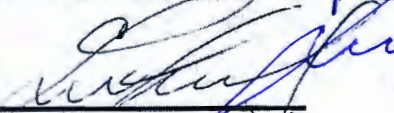
DR. CHIHARU MURATA

México, D.F. Marzo del 2014.


**"GROSOR DE LA ÍNTIMA-MEDIA DE LA CARÓTIDA EN
PACIENTES CON DIABETES MELLITUS"**



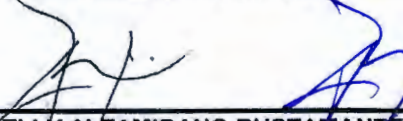
DRA. ROSAURA ROSAS VARGAS
DIRECTORA DE ENSEÑANZA



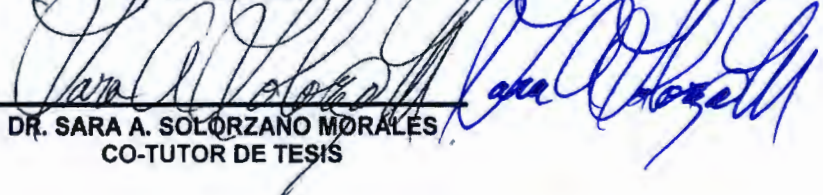
DR. LUIS MARTIN GARRIDO GARCÍA
JEFE DEL DEPARTAMENTO DE PRE Y POSGRADO



DR. CARLOS ROBLES VALDES
PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE ENDOCRINOLOGÍA PEDIÁTRICA



DRA. NELLY ALTAMIRANO BUSTAMANTE
TUTOR DE TESIS



DR. SARA A. SOLORZANO MORALES
CO-TUTOR DE TESIS



DR. SILVESTRE GARCIA DE LA PUENTE
CO-TUTOR DE TESIS



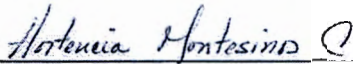
DR. CHIHARU MURATA
CO-TUTOR DE TESIS



INVESTIGADORES ASOCIADOS



T.R. MARTHA ALICIA AVILES HERNÁNDEZ



MC HORTENCIA MONTESINOS CORREA



A.F. ALEJANDRO VALDERRAMA HERNÁNDEZ

Agradecemos el apoyo a CONACYT con el número 067886

de Fondo Institucional 2006

INDICE

INDICE	3
1. RESUMEN	5
2. INTRODUCCIÓN	6
3. ANTECEDENTES	7
3.1 Diabetes y obesidad	7
3.1.1 Impacto económico	9
3.1.2 Morbimortalidad	9
3.2 Mecanismos implicados en la macroangiopatía	10
3.3 Disfunción endotelial	11
3.4 Marcadores bioquímicos de disfunción endotelial	13
3.5 Medición y evaluación de disfunción endotelial	14
3.6 Grosor íntima media de la carótida	16
4. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	19
5. JUSTIFICACION	19
6. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN	20
7. OBJETIVOS	20
7.1 Primario	20
7.2 Secundarios	20
8. HIPÓTESIS	20
9. MATERIAL Y METODOS	20
10. POBLACIÓN	20
10.1 Objetivo	20
10.2 Elegible	20
11. CRITERIOS DE INCLUSION	21
12. CRITERIOS DE EXCLUSION	21
13. UBICACIÓN DEL ESTUDIO	21

14. VARIABLES	21
15. DEFINICIONES OPERACIONALES	22
16. PROCEDIMIENTO	22
17. ANALISIS ESTADÍSTICO	22
18. TAMAÑO DE MUESTRA	23
19. CONSIDERACIONES ETICAS	24
20. FACTIBILIDAD	24
21. RESULTADOS	25
22. DISCUSIÓN	27
23. CONCLUSIONES	28
24. BIBLIOGRAFIA	29
25. ANEXOS	38
Anexo A Cuadros y graficas de resultados	38
Anexo B Protocolo para la medición de las capas íntima y muscular de las arterias carótidas	56
Anexo C Cuadro de variables	57
Anexo D Carta de consentimiento informado	61
Anexo E Carta de asentimiento informado	64
Anexo F Cronograma de actividades	71

1. RESUMEN

Antecedentes. La diabetes mellitus (DM) es un factor de riesgo importante relacionado a eventos cardiovasculares. La medición del grosor combinado íntima-media de la carótida (GIMC) por ultrasonido, ha demostrado alta efectividad para la detección temprana de aterosclerosis.

Objetivos. Comparar las mediciones de GIMC de los pacientes con DM contra controles sanos y establecer la asociación entre el nivel de control metabólico y GIMC.

Criterios de selección. Pacientes con DM tipo 1, cualquier género, menores de 18 años. Para los controles se incluyeron pacientes sanos de ambos sexos, menores de 18 años de edad, sin antecedentes personales de obesidad los cuales corresponden al estudio del Dr. García de la Puente.

Descripción del estudio. Ambispectivo, transversal, observacional y analítico.

Tamaño de muestra. Se pretende incluir a todos los pacientes activos de la Clínica de Diabetes del Servicio de Endocrinología del INP. Con fines de tesis se reportaron los primeros 70 niños en cada uno de los grupos de acuerdo con la clasificación de Cohen.

Análisis estadístico. Las informaciones de variables cuantitativas se resumieron en su medida de tendencia central y de dispersión. Con respecto a la distribución del GIMC del grupo de niños con diabetes mellitus y de control, se reportó la media muestral como estimador puntual, combinada con el estimador por intervalo. La comparación del GIMC se realizó por medio de *t* de Student, y posteriormente por medio del modelo de regresión lineal múltiple para ajustar a los efectos de las variables que presentaron la asociación estadística. Las asociaciones entre las variables de potenciales factores de riesgo/protección se determinaron por medio de modelos de regresión lineal simple y múltiple, para reportar la asociación cruda y ajustada. El resultado de pruebas estadísticas se consideró significativo con el criterio de $\alpha < 0.05$. El poder estadístico ($1-\beta$) se mantendrá al nivel de $p > 0.8$. El nivel de intervalo de confianza se estableció como 95%.

Resultados. Se incluyeron 70 pacientes en el grupo con (DM) y 69 niños y adolescentes sanos en el grupo control. La proporción del sexo femenino en el grupo DM fue de 52% (37/70) y en el grupo control de 49% (34/69). La media de edad en meses del grupo con DM fue 23.9 meses mayor que la del grupo control y esta diferencia fue estadísticamente significativa ($P < 0.001$). El GIMC del grupo con DM fue significativamente mayor comparados con el grupo control (0.56mm [0.12] vs. 0.46mm [0.05], $P < 0.001$). Ninguna de las variables auxológicas, clínicas y bioquímicas presentó asociación estadísticamente significativa con el GIMC en ambos grupos.

Discusión. El GIMC es, comparado con controles pareados por edad y sexo, significativamente mayor en el grupo de pacientes con DM tipo 1. No encontramos correlación del GIMC con el control metabólico medido por hemoglobina glucosilada ($p=0.21$) ni con el perfil de lípidos, colesterol total ($p=0.11$), colesterol HDL ($p=0.36$), colesterol LDL ($p=0.07$), colesterol VLDL ($p=0.90$), triglicéridos ($p=0.70$).

2. INTRODUCCIÓN

La diabetes mellitus (DM) es un grupo de enfermedades metabólicas que se caracteriza por la presencia de hiperglucemia como resultado de un defecto en la secreción de insulina, o en la acción de la insulina o en ambas, su impacto radica en la pérdida de calidad de vida y de productividad de las personas afectadas, por la magnitud y gravedad de las complicaciones micro o macroangiopáticas:

La DM es la principal causa de muerte o de incapacidad por eventos coronarios de mayor gravedad en la vida adulta⁽¹⁾. Estudios post mortem demuestran que la aterosclerosis en pacientes jóvenes se asocia con hiperlipidemia y con un estado prediabético, por lo tanto, las personas que presentan DM en la infancia tienen un riesgo especialmente elevado de desarrollar eventos cardiovasculares a futuro

La macroangiopatía aparece con relativa frecuencia en pacientes con DM, las evidencias actuales revelan que la génesis de la aterosclerosis ocurre en etapas iniciales de la vida, siendo la disfunción endotelial precursora de aterosclerosis. El endotelio representa así, el primer punto de referencia cuando hablamos de enfermedades cardiovasculares. Su función se altera en respuesta a los factores de riesgo y esta alteración favorece la aparición de elementos que llevan al deterioro vascular y a las primeras lesiones de la aterosclerosis⁽²⁻⁴⁾.

La función endotelial se puede medir en la actualidad de manera no invasiva, lo que permite identificar precozmente a los pacientes que tienen un mayor riesgo de tener complicaciones cardiovasculares y asimismo evaluar el resultado de las medidas terapéuticas. El ultrasonido es un método seguro, no invasivo, estandarizado, fácil, barato y disponible en nuestro medio, para detectar cambios estructurales y funcionales en la pared arterial.⁽⁵⁾

La medición del grosor íntima-media de la carótida (GIMC) ha demostrado alta efectividad para la detección temprana de aterosclerosis ya que inicialmente se aumenta el grosor de las arterias. Este método tiene una buena correlación con la medición histológica especialmente en la pared posterior de la carótida primitiva⁽⁶⁾. Diversos estudios han mostrado que entre mayor sea el grosor de la medición de la íntima media, mayor es la correlación con factores de riesgo cardiovascular⁽⁷⁾. Existe evidencia, cada vez más creciente, de que el incremento del grosor íntima-media de la carótida es un precursor de aterosclerosis⁽⁸⁾.

Dado que la diabetes mellitus, aumenta 2 a 4 veces más el riesgo para desarrollar enfermedad aterosclerótica, esta complicación macroangiopática, no es evidente clínicamente en los niños, por lo que son necesarias evaluaciones de la estructura y función endotelial para detectar alteraciones de la misma en un estadio preclínico^(3;8).

3. ANTECEDENTES

3.1 Diabetes y obesidad

La Diabetes Mellitus (DM) es una enfermedad metabólica que se caracteriza por la presencia de hiperglucemia como resultado de un defecto en la secreción y/o acción de la insulina o ambas. Existen varios tipos de DM en la población pediátrica siendo las más representativas la DM tipo 1 (DM1) y la cada vez más frecuente DM tipo 2 (DM2). La DM1 es una enfermedad autoinmune que se hace clínicamente evidente cuando se ha destruido más del 80% de células beta de los islotes pancreáticos. La DM 2 en los niños y adolescentes se asocia con obesidad y dentro de los mecanismos fisiopatológicos sobresale la resistencia a la insulina asociada con la obesidad⁽⁹⁾, (figura 1).

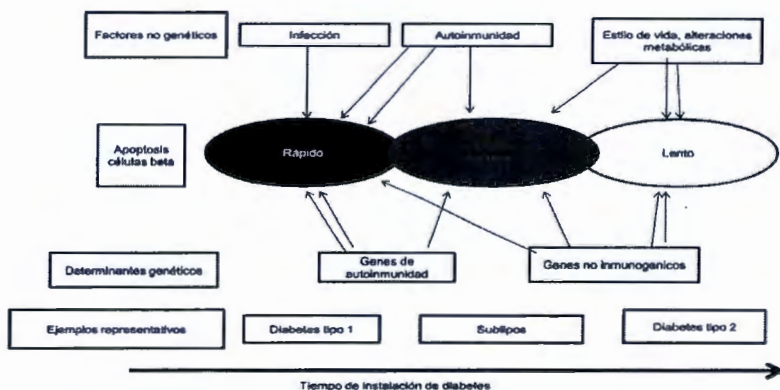


Figura 1 Fisiopatología integral de la diabetes mellitus. Destáquese el papel de la autoinmunidad para DM1 y el estilo de vida para la DM 2. S.C. Lee, S. Pervaiz/The International Journal of Biochemistry & Cell Biology 39 (2007) 487-504

La DM es un problema de salud pública, por la magnitud y gravedad de sus complicaciones e involucra a todas las clases sociales. La diabetes mellitus y la obesidad son epidemias gemelas relacionadas entre sí. La prevalencia de ambas está creciendo en forma alarmante y es probable que, si no se toman medidas apropiadas, hasta 400 millones de personas sufran de diabetes en los próximos 20 años. Gran parte de este aumento en la prevalencia de diabetes es directamente imputable a la epidemia de obesidad⁽¹⁰⁾.

En 1994 se predecía una cifra de 239 millones de diabéticos para el año 2010, cifra que fue rebasada tres años antes ya que en el 2007 se contaba con 246 millones de diabéticos en todo el mundo como consecuencia en gran medida de la obesidad. La Organización Mundial de la Salud (OMS) calcula que, en estos momentos hay 1600 millones de personas con sobrepeso y al menos 400 millones con obesidad⁽¹¹⁾. Las perspectivas para el futuro se antojan aún más sombrías pues se prevé que en el 2015 habrá más de 700 millones de obesos y que en el

2025 padecerán diabetes en el mundo 380 millones de personas. Esta cifra excede la población africana actual (figura 2).⁽¹²⁾

1995			2025		
	Millones			Millones	
1°	India	19	1°	India	57
2°	China	16	2°	China	38
3°	U.S.	14	3°	U.S.	22
4°	Rusia	9	4°	Pakistán	15
5°	Japón	8	5°	Indonesia	12
6°	Brasil	5	6°	Rusia	12
7°	Indonesia	5	7°	México	12
8°	Pakistán	4	8°	Brasil	12
9°	México	4	9°	Egipto	9
10°	Ucrania	4	10°	Japón	9
Total en el mundo 135			Total en el mundo 300		

Figura 2. Panorama Mundial DM2. King H, Aubert R, Herman W. Global Burden of Diabetes, 1996-2025. Diabetes Care 1996; 21(8) pp 1414-1431

Cada año, otros siete millones de personas sufren de DM, es decir, cada 10 segundos aparecen dos nuevos pacientes, lo que enciende todas las alarmas es que las cifras de incidencia y prevalencia de la diabetes de la Federación Internacional de Diabetes (IDF) se refieren exclusivamente al grupo de 20 a 79 años. Es bien conocido que el mundo está envejeciendo y que la senescencia incrementa de manera natural el riesgo de diabetes⁽¹³⁾. Además de la población senescente, las cifras de DM en la infancia y en la adolescencia están creciendo de manera preocupante. La consecuencia más clara del aumento de niños con DM es su futuro como adultos y sus complicaciones, pues necesitarán una asistencia prolongada de los sistemas nacionales de atención sanitaria.

La mayor influencia del aumento de casos de DM en los adolescentes proviene del aumento significativo en el estilo de vida con alta ingesta de grasas saturadas y de hidratos de carbono simples asociada con disminución de la actividad física, que ha impulsado la epidemia creciente de obesidad infantil⁽¹⁴⁾. En el mundo se calcula que 22 millones de niños menores de 5 años presentan sobrepeso. La cifra de niños estadounidenses con sobrepeso se ha duplicado y la de adolescentes se ha triplicado desde 1980⁽¹⁵⁾. En Estados Unidos se ha comprobado que hasta un 45% de los niños con DM recién diagnosticada presenta el tipo 2 y la mayoría manifiesta sobrepeso u obesidad en el momento del diagnóstico⁽¹⁶⁾. El análisis del Grupo Internacional de trabajo sobre obesidad (IOTF) puso de relieve que el sobrepeso afecta a uno de cada 10 niños en el mundo⁽¹⁷⁾. En Europa, la tasa duplica esta cifra y en Norte América la triplica. En México, en menos de una década la tasa de obesidad se ha duplicado y 1 de cada adolescente tiene obesidad. Sin embargo, la DM1 sigue siendo, por el momento, la forma

predominante de diabetes en la infancia. Según los cálculos, cada año alrededor de 70,000 niños menores de 14 años son diagnosticados con DM1 en el mundo.

3.1.1 Impacto económico

Como todas las grandes epidemias, la DM acarrea una enorme carga para la economía mundial. La Federación Internacional de Diabetes (FDI) calcula que los gastos sanitarios para tratar y prevenir la diabetes y sus complicaciones ascienden a 232 millones de dólares en el mundo y que esta cifra previsiblemente crecerá hasta los 302,500 millones de dólares en el 2025. La mayor parte de este gasto (aproximadamente dos tercios) se invierte en las complicaciones de la diabetes⁽¹⁸⁾. En nuestro medio evidenciamos que el coste de tener un paciente con DM1 en la familia es un gasto catastrófico. El valor económico, así como personal y humanitario, del tratamiento de la diabetes es evidente⁽¹⁹⁾.

3.1.2 Morbi-mortalidad

Como el control glucémico se deteriora con el tiempo, los pacientes con DM corren más riesgo de presentar complicaciones microvasculares (retinopatía, nefropatía, neuropatía) y macrovasculares (enfermedad coronaria, enfermedad cerebrovascular y arterial periférica). Solo una minoría de los pacientes con DM muere por una causa relacionada exclusivamente con el trastorno, como la hiperglucemia o la cetoacidosis diabética. La mayoría perece por las complicaciones crónicas, como enfermedades cardiovasculares e insuficiencia renal⁽²⁰⁾.

La enfermedad cardiovascular es la principal causa de muerte en los pacientes con DM, representando el 80% de las muertes frente a un 30% en la población general. De hecho, la DM aumenta el riesgo de enfermedad coronaria por un factor de 2 a 4. Además el pronóstico de los pacientes coronarios es mucho peor en los pacientes diabéticos que en los normoglucémicos. En general, la expectativa de vida es entre 7 y 10 años inferior a la de los sujetos no diabéticos^(3;21). Por todo ello, la enfermedad cardiovascular en la DM es más prevalente y agresiva que en la población general. La frecuente coexistencia con otros factores de riesgo cardiovascular, tales como, la hipertensión arterial y dislipidemias, solo explican una parte de este riesgo cardiovascular aumentado⁽²²⁾.

La patología cardiovascular en la DM forma parte de la macroangiopatía diabética, término que se refiere a la afección de las arterias de mediano y gran calibre, provocadas por el resultado de una combinación de alteraciones específicas de la DM, y de la aceleración del proceso de arterioesclerosis común a todos los individuos. Las principales manifestaciones clínicas de la aterosclerosis son: la cardiopatía isquémica, los accidentes cerebro vasculares y la insuficiencia arterial periférica.

Las características de las lesiones arterioescleróticas en los pacientes diabéticos son: un desarrollo más rápido y precoz de la enfermedad, afección más

generalizada y grave, mayor frecuencia de placas ateroscleróticas inestables, incidencia similar en ambos sexos y mayor presencia de isquemia-necrosis silente o con menor expresividad clínica⁽²³⁾. Existen diversos mecanismos involucrados en este proceso.

3.2 Mecanismos implicados en macroangiopatía diabética

A) Disfunción endotelial (DE).

Es el evento inicial de la aterosclerosis y es el precursor de diversas alteraciones en la pared vascular como el vaso espasmo y la trombosis. Precede a la aterosclerosis y las personas con diabetes tienen una función endotelial alterada en forma más temprana y acelerada^(24,25).

B) Estado inflamatorio crónico

La micro inflamación crónica es un fenómeno clave en la fisiopatología de la aterosclerosis y en la aterotrombosis. El estrés oxidativo aumentado y los productos de glicosilación avanzados (AGEs) a través de la estimulación de su receptor favorecen el desarrollo de un estado inflamatorio crónico⁽²⁶⁻²⁸⁾.

C) Estado protrombótico

La diabetes mellitus predispone a anomalías en los sistemas de coagulación y fibrinólisis y de la funcionalidad plaquetaria que favorecen el proceso trombótico. Los niveles circulantes de fibrinógeno y factor VII están aumentados en los pacientes con diabetes e individuos con resistencia a la insulina, lo que favorece la trombosis y dificulta la lisis del coágulo una vez que está formado. La antitrombina III presenta una actividad disminuida, debido a la glicosilación no enzimática. Asimismo, en la diabetes tipo 2 la adhesividad al endotelio vascular y la agregabilidad plaquetaria están aumentadas. Los cambios descritos anteriormente favorecen el desarrollo de trombosis a nivel micro y macrovascular^(29,30).

D) Remodelado arterial

En el paciente diabético el estrechamiento arterial a nivel coronario se ha implicado como un mecanismo potencial, junto con la hiperplasia de la capa íntima, en la oclusión arterial. Estudios utilizando ultrasonografía intravascular han demostrado que en diabéticos de larga duración el diámetro exterior de una lesión coronaria es menor que en secciones de arterias coronarias libres de lesión, a diferencia de lo que ocurre en pacientes no diabéticos. Este remodelado resulta en una disminución del tamaño arterial lo que favorecería la oclusión coronaria. Asimismo, en arterias pequeñas de resistencia (diámetro: 100-300 μm) se ha demostrado un remodelado hipertrófico hacia el área luminal, con aumento del cociente media-luz y del contenido de colágeno. Estos cambios en las arteriolas de resistencia pueden contribuir al daño vascular a nivel de órganos diana de la diabetes mellitus.

3.3 Disfunción endotelial

Hace ya aproximadamente 25 años que no se considera al endotelio vascular como solo el recubrimiento pasivo interpuesto entre la sangre y el árbol vascular, sino como el órgano más extenso del organismo humano, con un peso aproximado de 1800 gramos y una superficie alrededor de 1500 metros cuadrados, el cual cumple disímiles e importantes funciones tales como:

- Mantener una superficie no trombogénica, lo que permite a la sangre circular libremente por el interior de los vasos sanguíneos.
- Mantenimiento de tono vascular, y por tanto, de la presión arterial, mediante la liberación de sustancias vasodilatadoras y vasoconstrictoras.
- Renovación de la arquitectura vascular (angiogénesis).
- Regulación de la composición de la matriz sub endotelial
- Control del crecimiento y migración de la fibra muscular lisa vascular subyacente.
- Control de la permeabilidad a sustancias y células durante la respuesta inflamatoria.

En 1980 Furchgott y Zawadzki descubrieron la existencia de un factor con capacidad vaso relajante, derivado del endotelio, que luego se identificó como el óxido nítrico (ON). Esta sustancia, que se considera en la actualidad una de las más importantes producidas por la célula endotelial, se forma por medio de la conversión metabólica de la L-arginina en la L-citrulina, reacción que es catalizada por la enzima óxido nítrico sintetasa endotelial (eNOS) y constituye el compuesto vasodilatador natural más importante del organismo. Otra sustancia producida por las células endoteliales es la prostaciclina 2 (PGI₂), que provoca relajación de músculo liso vascular.

El endotelio también sintetiza moléculas vasoconstrictoras, como la angiotensina II, la endotelina 1 y el tromboxano A₂, que se oponen a la acción vaso relajante del óxido nítrico y promueven tanto la agregación plaquetaria como la proliferación de las células musculares lisas. Además el endotelio produce, entre otros tantos elementos, trombomodulina, activador tisular del plasminógeno y glucosaminoglucanos del tipo heparán sulfato, factor de necrosis tumoral alfa, interleucina 1 y factor tisular⁽³¹⁾. Es por ello que se considera en la actualidad al endotelio como un órgano perteneciente al sistema neuroendocrino difuso, cuyas células ejercen funciones vasodilatadoras y vasoconstrictoras, anticoagulante y pro coagulantes, inmunes y autoinmunes, autocrinas, paracrinas y endocrinas lo que contribuye a convertirlo en el órgano más versátil del organismo.

De forma general se puede definir la disfunción endotelial como la serie de alteraciones que afectan la síntesis, liberación, difusión o la degradación de los factores que se sintetizan por el endotelio. En otra definición, se reconoce a la disfunción endotelial (DE) como la pérdida de la capacidad del endotelio de modular las funciones fisiológicas del lecho vascular. Los mecanismos responsables de estas alteraciones pueden originarse tanto por cambios en los

receptores como de las señales intracelulares de transducción, o, incluso por modificaciones en la respuesta de las células diana a los factores producidos por las células endoteliales. La DE no es homogénea en sus características ni en su distribución, estos aspectos varían en dependencia de la enfermedad que esté presente, así como del lecho vascular afectado (figura 3) ^(32;33).

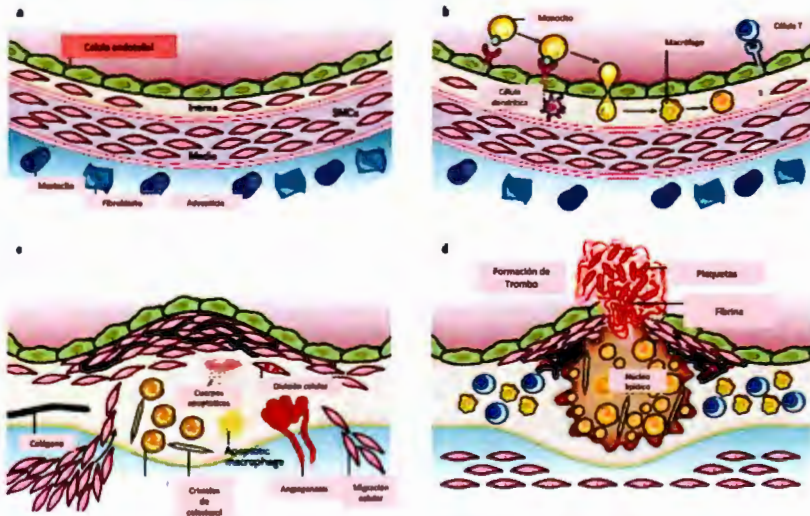


Figura 3. Etapas en el desarrollo de las lesiones ateroscleróticas, Libby P. Nature 2011; 478:317

Disfunción endotelial y diabetes mellitus

En la DM los mecanismos por lo que existe disfunción endotelial no son bien conocidos, es muy probable que se deba a una menor biodisponibilidad de óxido nítrico debido al aumento del estrés oxidativo secundario a la hiperglucemia prolongada ^(34;35).

Existen estudios en los cuales se observa como la hiperglucemia suprime la vasodilatación dependiente del endotelio probablemente a través de un incremento en la formación de radicales libres. La fuente de estos radicales puede incluir una variedad de mecanismos como la auto oxidación y la glucosilación no enzimática de proteínas debido a la exposición de hiperglucemia. Se conoce que la hiperglucemia crónica se asocia con un aumento de la formación de productos avanzados de la glicosilación (PAGES) y una hiperactividad del complejo aldosa-reductasa-proteína quinasa C, lo cual provoca, por mecanismos complejos, un incremento en el estrés oxidativo, fenómeno íntimamente ligado a la aparición de DE en los individuos que padecen DM ^(36;37).

En el caso específico de la DM 1, se conoce que la hiperglucemia juega un papel fundamental en la aparición de la DE, por lo que se ha encontrado una importante asociación de esta con el mal control metabólico y el tiempo de evolución prolongado en este tipo de diabetes^(13,38).

Se ha observado en diversas investigaciones disfunción endotelial en los pacientes con DM1 con nefropatía diabética^(39,40), y en ellos, la presencia de gran cantidad de marcadores de DE (como la proteína C reactiva, inhibidor del activador tisular de plasminógeno PAI-1). Aunque en estos trabajos se ha demostrado que la disfunción endotelial es un evento tardío en el curso de la DM1, también se ha comprobado que su presencia en los sujetos afectados por esta enfermedad significa un elevado riesgo para desarrollar micro y macroangiopatía^(41,42).

A diferencia de lo que sucede en la DM1, la DE es un evento temprano en el curso de la DM2, incluso, existen evidencias de que los marcadores de DE están elevados en los pacientes años antes de que la enfermedad se manifieste clínicamente. En la DM2 se sabe que, además de la hiperglucemia, también influyen en la aparición de DE la resistencia al insulina (RI) y el hiperinsulinismo resultante^(40,42,42,43).

3.4 Marcadores Bioquímicos de Disfunción Endotelial en la Diabetes Mellitus

Se ha demostrado que en la DM está afectada tanto la síntesis de ON, como su biodisponibilidad,⁽⁴⁴⁾ así como la respuesta relajante del endotelio a este gas, cuestión última que ha sido demostrada por medio de la utilización de diferentes pruebas o investigaciones destinadas a estudiar la relajación dependiente del endotelio⁽⁴⁵⁻⁴⁷⁾.

Con base en algunas evidencias experimentales de las que se dispone, se ha podido postular que la Hemoglobina glucosilada no es solo un evaluador del grado de control metabólico, sino que también puede participar en la génesis de la DE. Una hemoglobina glucosilada elevada circulando libremente en el plasma, puede inducir la disminución de la relajación mediada por ON mediante la generación de radicales superóxido^(44,48).

Otro marcador de DE que se ha precisado que se encuentra elevado en los individuos diabéticos, es la endotelina-1. Se considera que su aumento en estos sujetos se relaciona con la aparición de la hipertensión y la aterosclerosis más precoz y severa, que generalmente acompaña a la DM, sobre todo a la DM 2.

La hiperhomocisteinemia, la cual desde hace ya algún tiempo se relaciona con un aumento del riesgo cardiovascular, es más prevalente y parece conferir todavía mayor riesgo aterogénico en los sujetos con DM 2. También se encuentra elevada la homocisteína en los pacientes con diabetes tipo 1 que tienen una neuropatía diabética avanzada. Se ha planteado que la hiperinsulinemia suprime la expresión de cistationina-beta-sintetasa, enzima que interviene en la degradación de la

homocisteína, lo cual provoca, consecuentemente, el aumento plasmático de la homocisteína, que produce un aumento del estrés oxidativo y de la DE por mecanismos complejos^(49;50).

Los niveles disminuidos de adiponectina también han sido señalados como marcadores de DE. La adiponectina participa en la regulación de la sensibilidad a la insulina, mejorándola a través de dos mecanismos fundamentales: por un lado, disminuye la síntesis de ácidos grasos libres, y por otro, mejora la captación de glucosa por los adipocitos y células musculares, además tiene acciones antiinflamatorias y antiaterogénicas, tales como: inhibe la activación del factor de necrosis kappa, la oxidación de las lipoproteínas de baja densidad (LDL), la proliferación de las células musculo vasculares lisas y la expresión de moléculas de adhesión al endotelio vascular, e incrementa la producción de ON⁽⁵¹⁻⁵³⁾.

Dislipidemia asociada a DM y DE

La dislipidemia diabética se caracteriza por hipertrigliceridemia moderada, lipoproteínas de alta densidad (HDL) disminuidas y presencia de lipoproteínas de colesterol de baja densidad (LDL) pequeñas y densas, que son muy aterogénicas, y si bien el colesterol total generalmente es normal, elevaciones de su concentración sanguínea que no tiene repercusión clínica en el sujeto no diabético, sí incrementan el riesgo cardiovascular de 2 a 3 veces en el paciente con DM.

Se considera en la actualidad a la hipertrigliceridemia como un predictor de enfermedad cardiovascular, y la elevación en el plasma de las lipoproteínas ricas en triglicéridos en los sujetos diabéticos, se ha relacionado con la gravedad de la aterosclerosis coronaria, que con frecuencia se aprecia en estos pacientes. Asimismo, ya se conoce que las alteraciones lipoproteicas dependientes de triglicéridos, no siempre evidentes en ayuno, se encuentran magnificadas en el estado postprandial, y que se relacionan también con la aparición de la DE y la cardiopatía isquémica^(42;54). Varios son los fenómenos que intervienen en la aparición de la dislipidemia postprandial diabética: un incremento de la síntesis hepática de colesterol de muy baja densidad (VLDL) debido a una mayor disponibilidad de ácidos grasos como consecuencia de un aumento de la lipólisis y a una mayor actividad de la lipasa hepática, y también una disminución de su degradación como consecuencia de la reducción de la actividad de la lipoproteinlipasa. Por otro lado, también se producen alteraciones en el metabolismo de las lipoproteínas, que contribuyen a crear un estado proaterogénico: un aumento de la síntesis hepática de apoproteína B100, la aparición de lipoproteínas ricas en triglicéridos con presencia de abundante apoproteína E, lo cual determina una mayor captación de estas lipoproteínas por el macrófago, modificaciones en la apoproteína A1 de la HDL, lo cual lo torna menos eficaz para retirar el colesterol de los tejidos, la aparición de LDL pequeñas y densas y un aumento en el aclaramiento plasmático de las HDL.

3.5 Medición y evaluación de la disfunción endotelial

Una forma de medir y evaluar la DE, lo constituye la búsqueda de marcadores bioquímicos que hablen a favor de su presencia como:

- Moléculas de adhesión celular (MAC): son proteínas de superficie que actúan como moléculas de adhesión de los leucocitos circulantes al endotelio y entre ellas se encuentran las VCAM-1, ICAM.1, E-selectina y la P-selectina. Las dos primeras pertenecen a la superfamilia de las inmunoglobulinas, mientras que las dos últimas a la familia de las selectinas. A diferencia de las 2 primeras, las cuales no solo se expresan en las células endoteliales, la E-selectina se expresa exclusivamente en las células endoteliales activadas por la presencia de proteína C reactiva y citocinas inflamatorias, como la IL-1 y el FNT alfa. La ICAM-1 es una molécula constitutiva, es decir, que en condiciones normales está presente, aunque en concentraciones menos elevadas que en los estado patológicos que se asocian con la presencia de DE. Por el contrario, la VCAM-1 y la E-selectina son moléculas inducibles por la DE, lo cual significa que su expresión se hace manifiesta en la superficie luminal de la membrana de las células endoteliales que tienen un dominio extracelular, una región transmembranal y un corto extremo intracitoplasmático. Su dominio extracelular puede ser liberado al torrente sanguíneo, luego sufrir una proteólisis, apareciendo así las forma circulantes o solubles. Los niveles circulantes se correlacionan bien con la expresión a nivel celular y reflejan el grado de activación e inflamación endoteliales, por lo que se consideran en la actualidad marcadores emergentes de aterosclerosis⁽⁵⁵⁾.
- Marcadores de inflamación: entre ellos se encuentran, la proteína C reactiva (PCR), el factor de necrosis tumoral alfa (TNF-alfa), la Interleucina-1 y la Interleucina-6. La PCR es una globulina que habitualmente no se encuentra en el plasma, pero su síntesis puede ser estimulada por la infección/inflamación (reactante de fase aguda). Tiene la capacidad de activar el sistema de complemento, modular la función fagocítica de las células inflamatorias, y promover la síntesis de MAC y factores quimiotácticos y titulares, que activan el sistema de la coagulación. Se les considera un marcador de aterosclerosis y DE. Por su parte, los otros 3 marcadores son liberados en la pared celular por el macrófago activado, y estimulan la síntesis y liberación de los reactantes de fase aguda y de otras citocinas⁽⁵³⁾.

Existen otras pruebas para medir la DE in vivo, algunas de las cuales son invasivas, que tienen como principio la identificación de la respuesta vasodilatadora como respuesta a un estímulo. Entre ellas se encuentran:

- Arteriografía con administración intra-arterial de acetilcolina. Considerada el estándar de oro de este grupo de pruebas para el estudio de la DE o el método de referencia. Mediante ella se determina la respuesta vascular ante la administración de acetilcolina, por medio de una angiografía coronaria cuantitativa, lo que permite evaluar la función endotelial de los vasos epicárdicos de conductancia, mientras que para evaluar la función de los vasos de resistencia, se usa el Doppler intracoronario. Pueden utilizarse para su realización otras sustancias vaso relajantes como adenosina, papaverina,

metacolina o carbacol. Constituye una prueba invasiva y costosa, que requiera para su realización de la presencia de personal especializado. En los sujetos normales se produce una vasodilatación arterial, mientras que si existe aterosclerosis o presencia de factores que alteran la biología endotelial (como en la DM), ocurre una respuesta paradójica tras la infusión de acetilcolina, debido a la existencia de una disminución de la disponibilidad de ON.

- Plestimografía del antebrazo. Mediante ella se cuantifica la variación del flujo sanguíneo en el antebrazo o la función endotelial de las arteriolas, luego de la infusión intrabraquial de vasodilatadores como acetilcolina, metacolina o sustancia P. A nivel braquial, la infusión de acetilcolina produce vasodilatación en los individuos sin DE, mientras que en los sujetos con DE, provoca el efecto contrario. La magnitud de la vasodilatación refleja la cantidad de ON liberado.
- Dilatación arterial-flujo dependiente estudiada por ultrasonido (DMF). Constituye en la actualidad el método no invasivo de referencia para evaluar la DE. Se puede realizar tanto en la arteria braquial como en la humeral, femoral, o poplítea y se hace uso de la ultrasonografía de alta resolución para medir la dilatación arterial mediada por flujo. Se ha demostrado una buena correlación entre esta prueba no invasiva con las invasivas⁽⁵⁶⁾. Se realiza aplicando un periodo de isquemia en la zona arterial por 5 minutos, posteriormente se libera y de la vasodilatación post isquemia de la arteria es responsable el ON liberado por el endotelio sometido a la presión de rozamiento (shear stress) de la corriente sanguínea, y su magnitud expresa el estado funcional endotelial. Este método de evaluación de la DE es incruento y de bajo costo, y tiene adecuada sensibilidad y especificidad⁽⁵⁷⁻⁵⁹⁾.
- Determinación del grosor íntima-media de la carótida. Estudio ultrasonográfico no invasivo que mide indirectamente el grado de disfunción endotelial ya que permite evaluar la acumulación de lípidos en la interfase íntima-media⁽⁶⁰⁾.

3.6 Grosor íntima-media de la carótida (GIMC)

Las alteraciones vasculares silentes preceden por décadas a los eventos cardiovasculares los cuales reflejan la enfermedad aterosclerótica avanzada. Estas anomalías primarias en la pared arterial pueden ser visualizadas con ultrasonografía, y desde 1990 se ha utilizado como una herramienta poderosa para la evaluación de aterosclerosis subclínica.

Esta técnica no invasiva es uno de los mejores métodos para la detección de los estadios tempranos de la enfermedad aterosclerótica debido a que es un método disponible que ha demostrado una excelente visualización y mejor resolución que otras técnicas como la resonancia magnética⁽⁶¹⁾. El grosor íntima-media de la carótida (GIMC) además tiene una correlación histológica⁽¹³⁾.

La medición del GIMC ha demostrado alta efectividad para la detección de aterosclerosis, incluso se ha demostrado que a mayor grosor, mayor es la

correlación con factores de riesgo cardiovascular como la edad, sobrepeso, dislipidemia, hipertensión, diabetes mellitus ^(60,62).

El GIMC ha sido ampliamente utilizado para evaluar la enfermedad aterosclerótica temprana y subclínica en adultos y niños con factores de riesgo conocidos para enfermedad cardiovascular. Un incremento en el grosor íntima media de la carótida ha sido demostrado en pacientes con hipercolesterolemia ⁽⁶³⁻⁶⁵⁾, obesidad ⁽⁶⁶⁾, diabetes mellitus tipo 1 ^(6;18,45;67;68) y síndrome metabólico ⁽⁶⁹⁾.

A pesar de que el GIMC varía con la edad, sexo y raza en los adultos, estudios realizados en niños y adolescentes no han demostrado diferencias estadísticamente significativas entre estos parámetros. Se han realizado cohortes y estudios en población sana y se han elaborado tablas con valores de referencia para cada grupo de edad ^(70;71). De igual manera se han llevado a cabo diversas investigaciones donde se evalúa el GIMC en pacientes con DM. (cuadro 1).

Cuadro 1. Publicaciones donde se evalúa GIMC en niños.

GIMC (mm)*	Autores	Pacientes	Características de la muestras
0.54 (0.52-0.56)	Tonstad et al, 1996	90	Niños y adolescentes de ambos sexos: 61 varones y 29 mujeres de 10 a 19 años de edad con antecedentes de hipercolesterolemia familiar (HF).
0.50 (0.47-0.52)	Tonstad et al, 1996	30	Niños y adolescentes sanos de ambos sexos, de 10 a 19 años de edad.
0.53 +- 0.10	Jarvisalo et al, 2001	16	Niños de ambos sexos con hipercolesterolemia familiar (media 11 años)
0.50 +- 0.09	Jarvisalo et al, 2001	44	Niños con diabetes tipo 1 (media 11 años)
0.44 +- 0.05	Jarvisalo et al, 2001	28	Niños normales de ambos sexos (media 11 años)
0.50 (0.43-0.64)	Tounian et al, 2001	27	Niños normales de ambos sexos: 16 varones y 11 mujeres de 6 a 17 años (media 12 años)
0.49 (0.42-0.64)	Tounian et al, 2001	48	Niños obesos de ambos sexos: 20 varones y 28 mujeres de 4 a 16 años (media de 12 años)
0.6 +- 0.20	Reinehr y Wunsch 2004	45	Niños obesos de 5 a 13 años (media 10 años)
0.55 (0.54-0.57)	Iannuzzi et al, 2004	100	Niños obesos de ambos sexos, de 6 a 14 años de edad
0.48 (0.46-0.51)	Iannuzzi et al, 2004	47	Niños normales de ambos sexos, de 6 a 14 años de edad
0.49 +- 0.95	Wiegman et al, 2004	201	Niños y adolescentes de ambos sexos, de 8 a 18 años de edad con antecedentes familiares de hipercolesterolemia
0.47 +- 0.04	Wiegman et al, 2004	80	Niños y adolescentes sanos de ambos sexos de 8 a 18 años de edad
0.49 +- 0.18	Fleta et, al 2005	23	Niños y adolescentes sanos de ambos sexos 6 varones y 17 mujeres de 9 a 17 años (media 13 años)

Al respecto de ello en México, Rábago y colaboradores en el 2007 compararon el GIMC en pacientes hispanos con DM1 con controles sanos pareados por edad, sexo, estatura e índice de masa corporal. Un total de 52 pacientes con DM 1 y 47 controles sanos fueron incluidos. Un grosor íntima media carótideo significativamente mayor fue encontrado en los pacientes con DM1 (0.463 ± 0.04 contra 0.441 ± 0.04 mm $P=0.001$), concluyendo que el proceso de aterosclerosis está instalado en los pacientes con DM1 y es susceptible de medición. En estos pacientes también se encontraron niveles de colesterol LDL aumentados, lo cual también se considera un factor de riesgo para el incremento en el GIMC⁽⁷²⁾.

En el Instituto Nacional de Pediatría el Dr. García de la Puente demostró un incremento en el GIMC en niños entre 2 y 17 años con hiperlipidemia independientemente de su causa comparado con controles sin este padecimiento (Datos no publicados).

Cómo medir el grosor íntima-media de carótida

Las guías de la Sociedad Americana de Cardiología (Consenso Mannheim)⁽⁶¹⁾ y de la American Heart Association (AHA)⁽⁷³⁾ establecen como debe realizarse la determinación del GIMC. (Ver anexo 1).

4. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La diabetes mellitus es un factor de riesgo bien establecido para el desarrollo de aterosclerosis temprana y acelerada, la cual es precursora de eventos cardiovasculares adversos en la etapa adulta. Esta complicación vascular de la diabetes aparece con relativa frecuencia, particularmente en DM tipo 2 o en el paciente con DM tipo 1 con mal control metabólico. La aterosclerosis no es evidente clínicamente en los niños por lo que se han utilizado técnicas de imagen para detectar alteraciones en un estadio preclínico y así poder implementar estrategias terapéuticas más dirigidas e intensas. Dentro de estos marcadores tempranos se reconoce cada vez más la importancia de medir el grosor de la íntima-media de la carótida ya que es una herramienta que correlaciona ampliamente con la presencia de aterosclerosis. Existen pocos estudios en la literatura y algunos aislados en México.

5. JUSTIFICACION

Este estudio pretende iniciar el estudio de la presencia de macroangiopatía en niños y adolescentes con DM involucrando diferentes áreas del conocimiento: endocrinología, cardiología y radiología e imagen. Este estudio nos permitirá, por un lado, aumentar la sensibilidad en la detección de la macroangiopatía diabética en etapa subclínica de la disfunción endotelial y, por el otro, utilizar para su evaluación un procedimiento disponible, estandarizado, sin riesgo para el paciente, de bajo costo, y con personal técnico especializado, que nos permita determinar de forma más objetiva su extensión de forma cuantitativa lo que hace totalmente factible el estudio y representa una ventana de oportunidad para investigar un área poco explorada y que por tanto generaría un conocimiento novedoso.

Si bien se ha demostrado que el grosor de la íntima-media de la carótida está aumentado en pacientes con diabetes mellitus, existen pocos estudios en niños y en especial en etapas tempranas de la diabetes. Una vez identificados los pacientes con macroangiopatía, tendremos evidencias para intensificar adherencia terapéutica desde temprana edad, como el control de la glicemia y de la hiperlipidemia para prevenir la aterosclerosis y por consiguiente la enfermedad cardiovascular en el adulto. Se ha demostrado que las estatinas, además de disminuir el colesterol total, colesterol LDL y triglicéridos tienen efectos antiinflamatorios que disminuyen los procesos arterioescleróticos, este tratamiento ha demostrado su efectividad y seguridad, sin embargo para administrarlas por tiempos prolongados se necesitaría tener un marcador temprano de arterioesclerosis que nos ayude en el tratamiento como es el grosor de la íntima-media de la carótida.

Se decide realizar este estudio para analizar cómo es el comportamiento de nuestros pacientes, compararlos con los datos de la literatura y con ello plantear un abordaje diagnóstico y terapéutico temprano que permita a estos pacientes expresar su máximo potencial para llegar a ser adultos plenos y productivos.

6. PREGUNTA CENTRAL DE INVESTIGACIÓN

- ¿Cuál es la distribución del grosor de la íntima media de la carótida en niños con diabetes mellitus comparado con controles sanos?

PREGUNTAS SECUNDARIAS

- ¿Hay asociación entre el nivel de control metabólico y el grosor de la íntima media de la carótida?
- ¿Cuáles son los factores asociados con el grosor de la íntima media de la carótida?

7. OBJETIVOS

7.1 Objetivo primario

- Comparar las mediciones del grosor de la íntima media de la carótida de los pacientes con DM versus controles sanos.

7.2 Objetivos secundarios

- Describir la distribución de la medición del grosor de la íntima media de la carótida en niños con diabetes mellitus.
- Describir si hay asociación entre el nivel de control metabólico y el grosor de la íntima media de la carótida.
- Identificar los factores asociados con el grosor de la íntima media de la carótida en los pacientes con DM

8. HIPÓTESIS

- El grosor de la íntima media de la carótida será mayor en los pacientes con diabetes mellitus que en los controles.

9. MATERIAL Y MÉTODO

Tipo de estudio

- Ambispectivo, observacional, transversal y analítico

10. POBLACIÓN

10.1 Población objetivo

- Pacientes con diabetes mellitus

10.2 Población elegible

- Pacientes con DM, atendidos en la Clínica de Diabetes del Servicio de Endocrinología del Instituto Nacional de Pediatría en el período del 15 de diciembre de 2013 al 14 de diciembre de 2015.

11. CRITERIOS DE INCLUSIÓN

- Cualquier género.
- Menores de 18 años
- Pacientes cuyos padres acepten, mediante firma de consentimiento informado su participación en el estudio.
- Pacientes con edad ≥ 12 años que acepten participar en el estudio, mediante la firma de asentimiento informado

Controles

- Pacientes de cualquier género
- Menores de 18 años
- Con niveles de colesterol sérico igual o menor de 170 mg/dL.
- Niños y adolescentes sin patología sistémica actual o previa
- Sin antecedente personal de obesidad
- Que acepten participar en el estudio
- Los controles fueron aportados del estudio realizado por el Dr. García de la Puente en el INP (datos no publicados)

12. CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

- Dislipidemia primaria
- Pacientes bajo tratamiento con prednisona o ciclosporina.
- Diabetes secundaria a fibrosis quística o pancreatitis
- Hipotiroidismo clínico o bioquímico
- Los controles que tuvieran hipertensión arterial, o insuficiencia renal estadios III a V

13. UBICACIÓN DEL ESTUDIO

- Servicios de Consulta Externa de Endocrinología y Radiología e Imagen del Instituto Nacional de Pediatría.

14. VARIABLES (EN ANEXO 2 SE DESCRIBEN CON MAYOR AMPLITUD)

Variable dependiente: Grosor de la íntima-media de la carótida.

Variables independientes (EN ANEXO 2 SE DESCRIBEN)

15. DEFINICIONES OPERACIONALES

a. *Control metabólico adecuado*: El grado de control metabólico se basa en la determinación de la Hemoglobina glucosilada (HbA1C) de acuerdo a los criterios de la Asociación Americana de Diabetes (ADA)^(74;75).

	Buen control	Regular Control	Mal Control
HbA1C	<8%	8-10%	>10 %

16. PROCEDIMIENTO

En el caso de los pacientes con DM se realizó la búsqueda en archivo clínico y en la base de datos del Servicio de Endocrinología del INP a los pacientes con Diabetes mellitus tipo 1 diagnosticados según los criterios de la Asociación Americana de Diabetes (ADA)⁽⁷⁶⁾, y se anotaron las variables referidas en el anexo 2.

Al acudir los pacientes a su consulta al Servicio de Endocrinología fueron invitados a participar en el estudio, aquéllos que aceptaron y firmaron el consentimiento informado (y en caso de mayores de 12 años el asentimiento informado) fueron citados al servicio de Radiología e Imagen del INP para la realización del ultrasonido, dicha cita coincidió con alguna visita al INP (ya sea al acudir a otro servicio o bien a toma de productos en laboratorio clínico).

Las mediciones ecográficas fueron llevadas a cabo por un investigador asociado del Servicio de Radiología e Imagen del Instituto Nacional de Pediatría quien no conocía los antecedentes ni diagnósticos de los pacientes. La medición del grosor de la íntima media de carótida se realizó según las recomendaciones del consenso en medición del grosor íntima-media de la carótida, realizado en Mannheim 2004 y actualizado el año 2006. (Ver anexo 1). Se utilizó un equipo Logic 9 de General electric Medical system con transductor multifrecuencia de 12 a 14 MHz con software Lenux propio del equipo de General electric

Para los controles se parearon por edad y sexo a los niños y adolescentes de la base del Dr. García de la Puente. Simultánea con la invitación a los pacientes se les solicitó invitaran a familiares o amigos sin diabetes mellitus a participar.

17. ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Las informaciones de variables cuantitativas se resumieron en su medida de tendencia central y de dispersión. Si la distribución observada de estas variables fue compatible con el modelo normal se reportaron la media y desviación estándar; en caso contrario, se reportaron la mediana y amplitud intercuartil. La evaluación de la compatibilidad con el modelo normal de la distribución de variables cuantitativas se llevó a cabo por medio de la construcción del gráfico de

cuantiles de distribución normal y la prueba de bondad de ajuste de Shapiro-Wilk. Con respecto a la distribución del grosor de la íntima media de la carótida del grupo de niños con diabetes mellitus y de control, se reportó la media muestral como estimador puntual, combinada con el estimador por intervalo. La comparación del grosor de la íntima-media de la carótida entre los pacientes con DM y controles sanos se realizó primeramente por medio de *t* de Student, y posteriormente por medio del modelo de regresión lineal múltiple para ajustar a los efectos de las variables que presentaron la asociación estadística. Para la selección del modelo se empleó el procedimiento automático de Stepwise del programa estadístico, basado en la comparación de los valores de AIC (AkaikeInformationCriteria) en busca del valor más bajo, combinando con los criterios teóricos. Las asociaciones entre las variables de potenciales factores de riesgo/protección se determinaron por medio de modelos de regresión lineal simple y múltiple, para reportar la asociación cruda y ajustada. El peso de la asociación fue evaluado para interpretar los coeficientes de regresión. Al integrar las variables cualitativas en el modelo lineal, éstas fueron convertidas en variables dummy. El resultado de pruebas estadísticas se consideró significativo con el criterio de $\alpha < 0.05$. El poder estadístico ($1 - \beta$) se mantuvo al nivel de $p > 0.8$. El nivel de intervalo de confianza se estableció como 95%. Para analizar los datos se utilizaron los paquetes estadísticos comerciales SPSS20 de IBM PureSystems y JMP10 de SAS Institute.

18. TAMAÑO DE LA MUESTRA

Se desea incluir a toda la población de pacientes con DM1, alrededor de 180 pacientes. En el presente estudio, como parte de la primera evaluación y con fines de tesis, se requieren 70 niños en cada uno de los grupos para detectar el tamaño de efecto mediano de acuerdo con la clasificación de Cohen⁽⁸⁶⁾; con la potencia de 0.8 en la prueba estadística que se utiliza para el objetivo primario, el cual es comparar el grosor íntima-media de la carótida. Se recurrió a la clasificación de Cohen, debido al hecho de que en la literatura hay controversia con respecto a la diferencia de esta medición entre los pacientes con diabetes tipo 1 y los niños sanos^{(77) (72)}, y no contamos con datos que nos permitan estimar la diferencia entre las dos poblaciones.

La fórmula empleada es la siguiente⁽⁸⁷⁾:

Donde,

$$n = \frac{2\sigma^2(Z_{1-\alpha/2} + Z_{1-\beta})^2}{\delta^*{}^2}$$

σ : varianza; $Z_{1-\alpha/2}$: valor de Z para la α ; $Z_{1-\beta}$: valor de Z para el poder estadístico; δ^* : tamaño de efecto de interés.

Al establecer $\alpha = 0.05$ en la prueba estadística de dos colas y el poder estadístico como $1 - \beta = 0.8$, δ^* correspondiente a la magnitud intermedia de acuerdo con la clasificación de Cohen es 0.5, y en este cálculo la varianza se despeja y se convierte en 1, las literales de la fórmula se sustituyen como la siguiente expresión:

$$n = \frac{2(1.96 + 0.84)^2}{(0.5)^2}$$

$$n = 62.7 \approx 63$$

19. CONSIDERACIONES ETICAS

La Diabetes Mellitus es un problema de salud pública nacional y mundial. El enfoque actual es lograr la normo glucemia siempre, y evitar las complicaciones crónicas, lo que implica incorporar y analizar sistemáticamente la función visual, renal y nerviosa para detectar de manera oportuna macroangiopatía, pero también debe valorarse la presencia de macroangiopatía, medida a través del mejor indicador analizado hasta la fecha: el grosor íntima-media de la carótida, es por ello que la elaboración de este estudio desde las tres perspectivas éticas es indispensable. Desde el punto de vista utilitario al detectar alteraciones en forma temprana se puede evitar la progresión, desde el punto de vista deontológico es nuestro deber ofrecer atención de alta eficiencia y desde el punto de vista aretológico vigilamos uno de los bienes fundamentales de la persona que es su vida y su calidad de vida. El grupo de trabajo se comprometió a mantener la confidencialidad de los datos, los cuales serán ocupados con fines de investigación. Es una investigación catalogada en base al artículo 17 de la Ley General de Salud sobre consideraciones éticas en humanos como riesgo menor.

Este proyecto se evaluó y aprobó ante la comisión Nacional de Bioética con clave de registro número **CONBIOETICA09CEI02420130507** y ante la comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios número **13CEI09003094**. Así mismo recibió la aprobación del comité de Investigación bajo el registro **010/2014**.

20. FACTIBILIDAD

Recursos materiales

- Ultrasonógrafo Logic 9 marca General Electric Systems con transductor lineal de 9 – 14MHz de alta resolución con software Lenux propio del equipo de General Electric.
- Autoanalizador: determinación de glucosa

Recursos humanos

- Médico radiólogo Dra. Sara Alejandra Solorzano Morales (con clave 10369), técnica radióloga Martha Alicia Avilés Hernández (clave 2549), quienes realizarán las determinaciones del grosor íntima-media de la carótida.
- Médico residente de quinto año de la especialidad de Endocrinología Pediátrica quien anotará los datos en las hojas de recolección destinadas al estudio.
- Médico Endocrinóloga Peditra quien supervisará la revisión de los expedientes clínicos.

21. RESULTADOS PRELIMINARES

Se incluyeron 70 pacientes (52% mujeres) con diagnóstico de DM1, con una edad promedio actual de 12.7 (6-17) años, con tiempo de evolución de 42 (4-119) meses y en regular control metabólico [HbA1c 9.45% (5.9-15.2)]. Las características de los pacientes se muestran en el cuadro 2.

Patología asociada al momento del diagnóstico

Microangiopatía: Encontramos 8 (11.4%) pacientes, cinco (7.1%) con microalbuminuria positiva [(20.8-50.9 µg/min)] y tres (4.3%) con neuropatía periférica.

Tiroiditis autoinmune: En el 22.9 % de los pacientes, tratados con levotiroxina sódica. Clínica y bioquímicamente eutiroideos.

Sobrepeso: De acuerdo con los parámetros de la OMS 13 (18.5%) pacientes y con obesidad en 7(10%) pacientes.

Dislipidemia: La prevalencia fue alta con 51 (72.3%) pacientes, en orden descendente hipoalfalipoproteinemia (37.3%), seguida de la presencia de colesterol LDL alto (31.4%) y la combinación de colesterol LDL alto mas hipertrigliceridemia cuadro 3

Síndrome metabólico: En base a los criterios de la IDF (Federación Internacional de Diabetes) tenían síndrome metabólico 13(18.6%).

Control glucémico: De acuerdo con el nivel de hemoglobina glucosilada dividimos a los pacientes en tres grupos: buen control (HbA1c < 8%), regular control (HbA1c 8-10%) y mal control metabólico (HbA1c > 10%), las niñas tendían a tener peor control metabólico pero sin significancia estadística (p = 0.10).

Grosor íntima media de carótida (GIMC)

Se compararon 70 pacientes con Diabetes Mellitus tipo 1 (DM1) y 69 niños y adolescentes sanos. La proporción del sexo femenino en el grupo con DM1 fue de 52% (37/70) y en el grupo control de 49% (34/69). La media de edad en meses del grupo con DM fue 23.9 meses mayor que la del grupo control con significancia estadística (P<0.001).

Para poder comparar el GIMC realizamos ajuste estadístico por edad. La distribución del GIMC en ambos grupos se presenta en el cuadro 4 y figura 4. El GIMC del grupo con DM1 fue significativamente mayor comparado con el grupo control (0.56mm [0.12] vs. 0.46mm [0.05], P<0.001) (figuras 5-6).

La asociación de las variables auxológicas, clínicas y metabólicas con el GIMC en ambos grupos se resumen en el cuadro 5. Ninguna de las variables presentó asociación estadísticamente significativa figuras 7-12. El GIMC no correlacionó

con el tiempo de evolución ($p=0.61$) hemoglobina glucosilada ($p=0.21$) ni con el perfil de lípidos [CT ($p=0.16$), HDL ($p=0.25$), LDL ($p=0.22$) y triglicéridos ($p=0.72$)], figura 13.

Para corroborar estos hallazgos pareamos los grupos por edad y sexo analizando el GIMC, en este momento, fue posible en 44 pacientes del grupo con DM1 y 44 controles, cuadro 6. La distribución del GIMC en ambos grupos se presenta en el cuadro 7. El GIMC fue significativamente mayor en los pacientes con DM1 comparados con el grupo control (0.56mm [0.11] vs. 0.46mm [0.05], $P<0.001$) figura 14.

No encontramos correlación ni asociación estadísticamente significativa del grosor íntima media de la carótida con ninguna de las variables estudiadas en ambos grupos, cuadro 8.

Observamos que los pacientes con DM1 tienen colesterol total más alto que el grupo control [170.64 ± 42.94 vs 150.57 ± 16.08 ($p=0.005$)] asociado con colesterol HDL significativamente mayor [51.14 vs 40.92 ($p=<0.001$)], cuadro 6.

22. DISCUSIÓN

El reto del milenio para los profesionales de salud que atienden a niños y adolescentes con diabetes mellitus, es la prevención y manejo de las comorbilidades cardiovasculares⁽⁷⁸⁾. La hiperglucemia desencadena disfunción endotelial y el aumento del grosor de la pared arterial, lo que da como resultado complicaciones microvasculares y macrovasculares, que se relacionan con altas tasas de morbilidad^(79;80).

En los últimos años se ha demostrado que en el control metabólico estricto, no necesariamente disminuye la incidencia de enfermedad cardiovascular, por lo que se requieren nuevos enfoques diagnósticos. Esta tesis es una respuesta al desafío de encontrar nuevos métodos diagnósticos que nos permitan identificar, estratificar y tratar los riesgos cardiovasculares, en niños y adolescentes con DM en forma temprana y oportuna.

Los pacientes con DM presentan aumento del grosor de las arterias lo cual produce cambios funcionales y estructurales en los grandes vasos junto con la disfunción endotelial son hallazgos tempranos de aterosclerosis, antes que se produzca un síndrome coronario^(81;82). Estos estudios generalmente se han realizado en pacientes adultos, y es el primero en nuestro medio.

Nuestro estudio tiene una población mayor que los estudios recientes reportados en niños⁽⁸³⁾ con 70 pacientes y 69 controles sanos pareados por edad y sexo. Demostramos que el GIMC es mayor en los pacientes con DM en relación al grupo control.

El aumento en el GIMC aunado a la disfunción endotelial condiciona disfunción diastólica del ventrículo izquierdo, que es un precedente de las enfermedades cardiovasculares, especialmente de la aterosclerosis. Por lo tanto el hallazgo temprano de GIMC aumentado puede prevenir la disfunción diastólica y mayores complicaciones cardiovasculares al establecer el tratamiento oportuno con fármacos hipolipemiantes y otros en desarrollo para prevenir los eventos clínicos cardiovasculares en pacientes con diabetes⁽⁸⁴⁾. Por lo que podemos concluir que aunado a un control metabólico estricto, se requiere prevenir la disfunción endotelial y el engrosamiento de la pared arterial.

Nuestro trabajo abre una ventana de oportunidad para un diagnóstico temprano y un tratamiento oportuno de nuestros niños y adolescentes con diabetes mellitus para garantizar que nuestros pacientes alcancen la expresión de su máximo potencial como ser humano.

23. CONCLUSIONES

- En nuestro estudio encontramos que el grosor íntima-media de la carótida es, comparado con controles pareados por edad y sexo, significativamente mayor en el grupo de pacientes con DM tipo 1.
- No logramos identificar ningún factor asociado con mayor GIMC estadísticamente significativo.
- No encontramos correlación del GIMC con el control metabólico medido por hemoglobina glucosilada ($p=0.21$).
- El GIMC no correlacionó con el perfil de lípidos, colesterol total ($p=0.16$), colesterol HDL ($p=0.25$), colesterol LDL ($p=0.22$), colesterol VLDL ($p=0.90$), triglicéridos ($p=0.72$).
- Es imperativo extender este estudio a toda la población para corroborar estos hallazgos y analizar en búsqueda de factores de riesgo y eventualmente correlacionarlos con otros métodos diagnósticos de función endotelial y cardiovascular.
- El hallazgo de mayor GIMC corrobora la posibilidad de diagnóstico temprano de aterosclerosis en la fase preclínica lo que obliga a incluirlo en el modelo de atención del niño y adolescente con DM1.

24. BIBLIOGRAFIA

- (1) Bugiardini R. Endothelial function and the prediction of CVD in diabetes. *Curr Diab Rep* 2006 Feb;6(1):17-21.
- (2) Jarvisalo MJ, Lehtimäki T, Raitakari OT. Determinants of arterial nitrate-mediated dilatation in children: role of oxidized low-density lipoprotein, endothelial function, and carotid intima-media thickness. *Circulation* 2004 Jun 15;109(23):2885-9.
- (3) Poredos P, Kek LA, Poredos P, Visnovic PA. Endothelial dysfunction predictor of structural changes of arterial wall in type I diabetes. *Int Angiol* 2006 Sep;25(3):280-6.
- (4) Parildar H, Gulmez O, Cigerli O, Dogruk UA, Erdal R, Guvener DN. Carotid Artery Intima Media Thickness and HsCRP; Predictors for Atherosclerosis in Prediabetic Patients?. *Pak J Med Sci* 2013 Apr;29(2):495-9.
- (5) Urbina EM, Williams RV, Alpert BS, Collins RT, Daniels SR, Hayman L, et al. Noninvasive assessment of subclinical atherosclerosis in children and adolescents: recommendations for standard assessment for clinical research: a scientific statement from the American Heart Association. *Hypertension* 2009 Nov;54(5):919-50.
- (6) Singh TP, Groehn H, Kazmers A. Vascular function and carotid intimal-medial thickness in children with insulin-dependent diabetes mellitus. *J Am Coll Cardiol* 2003 Feb 19;41(4):661-5.
- (7) Jarvisalo MJ, Raitakari M, Toikka JO, Putto-Laurila A, Rontu R, Laine S, et al. Endothelial dysfunction and increased arterial intima-media thickness in children with type 1 diabetes. *Circulation* 2004 Apr 13;109(14):1750-5.
- (8) Calkin AC, Allen TJ. Diabetes mellitus-associated atherosclerosis: mechanisms involved and potential for pharmacological intervention. *Am J Cardiovasc Drugs* 2006;6(1):15-40.
- (9) Type 2 diabetes in children and adolescents. *American Diabetes Association. Diabetes Care* 2000 Mar;23(3):381-9.
- (10) Caterson ID, Hubbard V, Bray GA, Grunstein R, Hansen BC, Hong Y, et al. Prevention Conference VII: Obesity, a worldwide epidemic related to heart disease and stroke: Group III: worldwide comorbidities of obesity. *Circulation* 2004 Nov 2;110(18):e476-e483.

- (11) Seidell JC. Obesity, insulin resistance and diabetes--a worldwide epidemic. *Br J Nutr* 2000 Mar;83 Suppl 1:S5-S8.
- (12) Cote AT, Harris KC, Panagiotopoulos C, Sandor GG, Devlin AM. Childhood obesity and cardiovascular dysfunction. *J Am Coll Cardiol* 2013 Oct 8;62(15):1309-19.
- (13) El Samahy MH, Matter RM, Youssef OI, Shams El Din El Telbany MA, Kamal NA. Relation between carotid intima media thickness and oxidative stress markers in type 1 diabetic children and adolescents. *J Diabetes Metab Disord* 2013;12(1):50.
- (14) Daousi C, Casson IF, Gill GV, MacFarlane IA, Wilding JP, Pinkney JH. Prevalence of obesity in type 2 diabetes in secondary care: association with cardiovascular risk factors. *Postgrad Med J* 2006 Apr;82(966):280-4.
- (15) Daniels J. Obesity: America's epidemic. *Am J Nurs* 2006 Jan;106(1):40-9, quiz.
- (16) Anderson JW, Kendall CW, Jenkins DJ. Importance of weight management in type 2 diabetes: review with meta-analysis of clinical studies. *J Am Coll Nutr* 2003 Oct;22(5):331-9.
- (17) Hedley AA, Ogden CL, Johnson CL, Carroll MD, Curtin LR, Flegal KM. Prevalence of overweight and obesity among US children, adolescents, and adults, 1999-2002. *JAMA* 2004 Jun 16;291(23):2847-50.
- (18) Virdis A, Neves MF, Duranti E, Bernini G, Taddei S. Microvascular endothelial dysfunction in obesity and hypertension. *Curr Pharm Des* 2013;19(13):2382-9.
- (19) Elmer PJ, Brown JB, Nichols GA, Oster G. Effects of weight gain on medical care costs. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2004 Nov;28(11):1365-73.
- (20) Arnaiz P, Barja S, Villarroel L, Dominguez A, Godoy I, Castillo O, et al. [Subclinical atherosclerosis and metabolic syndrome in children]. *Nutr Hosp* 2013 Sep;28(5):1587-93.
- (21) Herouvi D, Karanasios E, Karayianni C, Karavanaki K. Cardiovascular disease in childhood: the role of obesity. *Eur J Pediatr* 2013 Jun;172(6):721-32.

- (22) Alpsyoy S, Akyuz A, Akkoyun DC, Naibantoglu B, Topcu B, Tulubas F, et al. Is Overweight a Risk of Early Atherosclerosis in Childhood?. *Angiology* 2013 Feb 11.
- (23) Truong UT, Maahs DM, Daniels SR. Cardiovascular disease in children and adolescents with diabetes: where are we, and where are we going? *Diabetes Technol Ther* 2012 Jun;14 Suppl 1:S11-S21.
- (24) Babar GS, Zidan H, Widlansky ME, Das E, Hoffmann RG, Daoud M, et al. Impaired endothelial function in preadolescent children with type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2011 Mar;34(3):681-5.
- (25) Breda L, Di MD, Giannini C, Gaspari S, Nozzi M, Scarinci A, et al. Relationship between inflammatory markers, oxidant-antioxidant status and intima-media thickness in prepubertal children with juvenile idiopathic arthritis. *Clin Res Cardiol* 2013 Jan;102(1):63-71.
- (26) Bachmayer C, Kemmer A, Ehrmann N, Hasenberg T, Lammert A, Hammes HP. Adipokines and endothelial dysfunction in obesity WHO degrees III. *Microvasc Res* 2013 May 3.
- (27) Deanfield JE, Halcox JP, Rabelink TJ. Endothelial Function and Dysfunction. *Circulation* 2007 Mar 13;115(10):1285-95.
- (28) Jarvisalo MJ, Lehtimaki T, Raitakari OT. Determinants of arterial nitrate-mediated dilatation in children: role of oxidized low-density lipoprotein, endothelial function, and carotid intima-media thickness. *Circulation* 2004 Jun 15;109(23):2885-9.
- (29) Malyszko J, Malyszko JS, Brzosko S, Wolczynski S, Mysliwiec M. Markers of endothelial cell activation/injury: CD146 and thrombomodulin are related to adiponectin in kidney allograft recipients. *Am J Nephrol* 2005 May;25(3):203-10.
- (30) Mishra M, Kumar H, Bajpai S, Singh RK, Tripathi K. Level of serum IL-12 and its correlation with endothelial dysfunction, insulin resistance, proinflammatory cytokines and lipid profile in newly diagnosed type 2 diabetes. *Diabetes Res Clin Pract* 2011 Nov;94(2):255-61.
- (31) STRONG JP, McGILL HC, Jr. The natural history of coronary atherosclerosis. *Am J Pathol* 1962 Jan;40:37-49.
- (32) Ding H, Triggle CR. Endothelial cell dysfunction and the vascular complications associated with type 2 diabetes: assessing the health of the endothelium. *Vasc Health Risk Manag* 2005;1(1):55-71.

- (33) Erkocoglu M, Ozon ZA, Gocmen R, Alikasifoglu A, Gonc N, Kandemir N. Carotid intima media thickness in adolescents with increased risk for atherosclerosis. *Turk J Pediatr* 2013 Sep;55(5):510-8.
- (34) Ozkul A, Ayhan M, Yenisey C, Akyol A, Guney E, Ergin FA. The role of oxidative stress and endothelial injury in diabetic neuropathy and neuropathic pain. *Neuro Endocrinol Lett* 2010;31(2):261-4.
- (35) Yoda K, Inaba M, Hamamoto K, Yoda M, Tsuda A, Mori K, et al. Association between glycemic control and morning blood pressure surge with vascular endothelial dysfunction in type 2 diabetic patients. *Diabetes Care* 2014 Mar;37(3):644-50.
- (36) Gomez JM, Vila R, Catalina P, Soler J, Badimon L, Sahun M. The markers of inflammation and endothelial dysfunction in correlation with glycated haemoglobin are present in type 2 diabetes mellitus patients but not in their relatives. *Glycoconj J* 2008 Aug;25(6):573-9.
- (37) Tan KC, Chow WS, Ai VH, Metz C, Bucala R, Lam KS. Advanced glycation end products and endothelial dysfunction in type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2002 Jun;25(6):1055-9.
- (38) DiMeglio LA, Tosh A, Saha C, Estes M, Mund J, Mead LE, et al. Endothelial abnormalities in adolescents with type 1 diabetes: a biomarker for vascular sequelae?. *J Pediatr* 2010 Oct;157(4):540-6.
- (39) Ladeia AM, Ladeia-Frota C, Pinho L, Stefanelli E, Adan L. Endothelial dysfunction is correlated with microalbuminuria in children with short-duration type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2005 Aug;28(8):2048-50.
- (40) Turenkov IN, Voronkov AV, Slietsans AA. [Role of endothelial dysfunction in the development of vascular complications of diabetes]. *Patol Fiziol Eksp Ter* 2013 Apr;(2):80-4.
- (41) Sahakyan K, Klein BE, Lee KE, Tsai MY, Klein R. Inflammatory and endothelial dysfunction markers and proteinuria in persons with type 1 diabetes mellitus. *Eur J Endocrinol* 2010 Jun;162(6):1101-5.
- (42) Badulescu O, Badescu C, Ciocoiu M, Badescu M. Interleukin-1-beta and dyslipidemic syndrome as major risk factors for thrombotic complications in type 2 diabetes mellitus. *Mediators Inflamm* 2013;2013:169420.
- (43) Zatalia SR, Sanusi H. The role of antioxidants in the pathophysiology, complications, and management of diabetes mellitus. *Acta Med Indones* 2013 Apr;45(2):141-7.

- (44) Madhu SV. Endothelial dysfunction and diabetes. *J Assoc Physicians India* 2010 Aug;58:475-6.
- (45) Jarvisalo MJ, Raitakari M, Toikka JO, Putto-Laurila A, Rontu R, Laine S, et al. Endothelial dysfunction and increased arterial intima-media thickness in children with type 1 diabetes. *Circulation* 2004 Apr 13;109(14):1750-5.
- (46) Jarvisalo MJ, Raitakari OT. Ultrasound assessment of endothelial function in children. *Vasc Health Risk Manag* 2005;1(3):227-33.
- (47) Tolwiska J, Glowinska B, Urban M. [Ultrasonographic evaluation of atherosclerotic changes in carotid and brachial arteries in children with type 1 diabetes]. *Endokrynol Diabetol Chor Przemiany Materii Wieku Rozw* 2004;10(1):21-8.
- (48) Lorbeer R, Empen K, Dorr M, Arndt M, Schipf S, Nauck M, et al. Association between glycosylated haemoglobin A(1c) and endothelial function in an adult non-diabetic population. *Atherosclerosis* 2011 Aug;217(2):358-63.
- (49) Cheng Z, Yang X, Wang H. Hyperhomocysteinemia and Endothelial Dysfunction. *Curr Hypertens Rev* 2009 May 1;5(2):158-65.
- (50) Cheng Z, Jiang X, Kruger WD, Pratico D, Gupta S, Mallilankaraman K, et al. Hyperhomocysteinemia impairs endothelium-derived hyperpolarizing factor-mediated vasorelaxation in transgenic cystathionine beta synthase-deficient mice. *Blood* 2011 Aug 18;118(7):1998-2006.
- (51) Lee S, Zhang H, Chen J, Dellsperger KC, Hill MA, Zhang C. Adiponectin abates diabetes-induced endothelial dysfunction by suppressing oxidative stress, adhesion molecules, and inflammation in type 2 diabetic mice. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2012 Jul;303(1):H106-H115.
- (52) Yan TT, Li Q, Zhang XH, Wu WK, Sun J, Li L, et al. Homocysteine impaired endothelial function through compromised vascular endothelial growth factor/Akt/endothelial nitric oxide synthase signalling. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 2010 Nov;37(11):1071-7.
- (53) Zhang H, Park Y, Zhang C. Coronary and aortic endothelial function affected by feedback between adiponectin and tumor necrosis factor alpha in type 2 diabetic mice. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2010 Nov;30(11):2156-63.

- (54) Toda N, Okamura T. Obesity impairs vasodilatation and blood flow increase mediated by endothelial nitric oxide: an overview. *J Clin Pharmacol* 2013 Dec;53(12):1228-39.
- (55) Glowinska B, Urban M, Peczynska J, Szczepanska-Kostro J. [Selected adhesion molecules: sICAM-1 and sVCAM-1 as markers of endothelial dysfunction in diabetic children and adolescence]. *Pol Merkur Lekarski* 2003 Mar;14(81):205-9.
- (56) Celermajer DS, Sorensen KE, Gooch VM, Spiegelhalter DJ, Miller OI, Sullivan ID, et al. Non-invasive detection of endothelial dysfunction in children and adults at risk of atherosclerosis. *Lancet* 1992 Nov 7;340(8828):1111-5.
- (57) Bots ML, Westerink J, Rabelink TJ, de Koning EJ. Assessment of flow-mediated vasodilatation (FMD) of the brachial artery: effects of technical aspects of the FMD measurement on the FMD response. *Eur Heart J* 2005 Feb;26(4):363-8.
- (58) Corretti M. Brachial artery reactivity: clinical tool or research toy?. *J Am Soc Echocardiogr* 2004 Jun;17(6):693-6.
- (59) Corretti MC, Anderson TJ, Benjamin EJ, Celermajer D, Charbonneau F, Creager MA, et al. Guidelines for the ultrasound assessment of endothelial-dependent flow-mediated vasodilation of the brachial artery: a report of the International Brachial Artery Reactivity Task Force. *J Am Coll Cardiol* 2002 Jan 16;39(2):257-65.
- (60) Reinehr T, Wunsch R. Intima media thickness-related risk factors in childhood obesity. *Int J Pediatr Obes* 2011 Sep;6 Suppl 1:46-52.
- (61) Touboul PJ, Hennerici MG, Meairs S, Adams H, Amarenco P, Bornstein N, et al. Mannheim carotid intima-media thickness consensus (2004-2006). An update on behalf of the Advisory Board of the 3rd and 4th Watching the Risk Symposium, 13th and 15th European Stroke Conferences, Mannheim, Germany, 2004, and Brussels, Belgium, 2006. *Cerebrovasc Dis* 2007;23(1):75-80.
- (62) Jarvisalo MJ, Putto-Laurila A, Jartti L, Lehtimaki T, Solakivi T, Ronnema T, et al. Carotid artery intima-media thickness in children with type 1 diabetes. *Diabetes* 2002 Feb;51(2):493-8.
- (63) Kusters DM, Wiegman A, Kastelein JJ, Hutten BA. Carotid intima-media thickness in children with familial hypercholesterolemia. *Circ Res* 2014 Jan 17;114(2):307-10.

- (64) De MM, Iannuzzi A, Salvato A, Pauciullo P, Gentile M, Iannuzzo G, et al. Impaired endothelium-dependent vascular reactivity in patients with familial combined hyperlipidaemia. *Heart* 2007 Jan;93(1):78-81.
- (65) Garcia-de-la-Puente S, Arredondo-Garcia JL, Gutierrez-Castrellon P, Bojorquez-Ochoa A, Maya ER, Perez-Martinez MP. Efficacy of simvastatin in children with hyperlipidemia secondary to kidney disorders. *Pediatr Nephrol* 2009 Jun;24(6):1205-10.
- (66) Meyer AA, Kundt G, Steiner M, Schuff-Werner P, Kienast W. Impaired flow-mediated vasodilation, carotid artery intima-media thickening, and elevated endothelial plasma markers in obese children: the impact of cardiovascular risk factors. *Pediatrics* 2006 May;117(5):1560-7.
- (67) Jarvisalo MJ, Raitakari M, Toikka JO, Putto-Laurila A, Rontu R, Laine S, et al. Endothelial dysfunction and increased arterial intima-media thickness in children with type 1 diabetes. *Circulation* 2004 Apr 13;109(14):1750-5.
- (68) Jarvisalo MJ, Putto-Laurila A, Jartti L, Lehtimäki T, Solakivi T, Ronnema T, et al. Carotid artery intima-media thickness in children with type 1 diabetes. *Diabetes* 2002 Feb;51(2):493-8.
- (69) Iannuzzi A, Licenziati MR, Acampora C, Renis M, Agrusta M, Romano L, et al. Carotid artery stiffness in obese children with the metabolic syndrome. *Am J Cardiol* 2006 Feb 15;97(4):528-31.
- (70) Jourdan C, Wuhl E, Litwin M, Fahr K, Trelewicz J, Jobs K, et al. Normative values for intima-media thickness and distensibility of large arteries in healthy adolescents. *J Hypertens* 2005 Sep;23(9):1707-15.
- (71) Doyon A, Kracht D, Bayazit AK, Deveci M, Duzova A, Krmar RT, et al. Carotid artery intima-media thickness and distensibility in children and adolescents: reference values and role of body dimensions. *Hypertension* 2013 Sep;62(3):550-6.
- (72) Rabago RR, Gomez-Diaz RA, Tanus HJ, Avelar Garnica FJ, Ramirez SE, Nishimura ME, et al. Carotid intima-media thickness in pediatric type 1 diabetic patients. *Diabetes Care* 2007 Oct;30(10):2599-602.
- (73) Urbina EM, Williams RV, Alpert BS, Collins RT, Daniels SR, Hayman L, et al. Noninvasive assessment of subclinical atherosclerosis in children and adolescents: recommendations for standard assessment for clinical research: a scientific statement from the American Heart Association. *Hypertension* 2009 Nov;54(5):919-50.

- (74) Standards of medical care in diabetes—2011. *Diabetes Care* 2011 Jan;34 Suppl 1:S11-S61.
- (75) Sacks DB, Arnold M, Bakris GL, Bruns DE, Horvath AR, Kirkman MS, et al. Guidelines and recommendations for laboratory analysis in the diagnosis and management of diabetes mellitus. *Diabetes Care* 2011 Jun;34(6):e61-e99.
- (76) Inzucchi SE. Clinical practice. Diagnosis of diabetes. *N Engl J Med* 2012 Aug 9;367(6):542-50.
- (77) Babar GS, Zidan H, Widlansky ME, Das E, Hoffmann RG, Daoud M, et al. Impaired endothelial function in preadolescent children with type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2011 Mar;34(3):681-5.
- (78) Donaghue KC, Chiarelli F, Trotta D, Allgrove J, Dahl-Jorgensen K. Microvascular and macrovascular complications associated with diabetes in children and adolescents. *Pediatr Diabetes* 2009 Sep;10 Suppl 12:195-203.
- (79) Cameron JD, Cruickshank JK. Glucose, insulin, diabetes and mechanisms of arterial dysfunction. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 2007 Jul;34(7):677-82.
- (80) Theilade S, Lajer M, Jorsal A, Tarnow L, Parving HH, Rossing P. Arterial stiffness and endothelial dysfunction independently and synergistically predict cardiovascular and renal outcome in patients with type 1 diabetes. *Diabet Med* 2012 Aug;29(8):990-4.
- (81) Heilman K, Zilmer M, Zilmer K, Lintrop M, Kampus P, Kals J, et al. Arterial stiffness, carotid artery intima-media thickness and plasma myeloperoxidase level in children with type 1 diabetes. *Diabetes Res Clin Pract* 2009 May;84(2):168-73.
- (82) Wadwa RP, Urbina EM, Anderson AM, Hamman RF, Dolan LM, Rodriguez BL, et al. Measures of arterial stiffness in youth with type 1 and type 2 diabetes: the SEARCH for diabetes in youth study. *Diabetes Care* 2010 Apr;33(4):881-6.
- (83) Ciftel M, Ertug H, Parlak M, Akcurin G, Kardelen F. Investigation of endothelial dysfunction and arterial stiffness in children with type 1 diabetes mellitus and the association with diastolic dysfunction. *Diab Vasc Dis Res* 2014 Jan;11(1):19-25.
- (84) Haller MJ, Stein JM, Shuster JJ, Theriaque D, Samyn MM, Pepine C, et al. Pediatric Atorvastatin in Diabetes Trial (PADIT): a pilot study to determine the effect of atorvastatin on arterial stiffness and

endothelial function in children with type 1 diabetes mellitus. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2009 Jan;22(1):65-8.

- (85) Tamir I, Heiss G, Glueck CJ, Christensen B, Kwiterovich P, Rifkind BM. Lipid and lipoprotein distributions in white children ages 6-19 yr. The Lipid Research Clinics Program Prevalence Study. *J Chronic Dis* 1981;34(1):27-39.
- (86) Cohen, J. *Statistical Power Analysis for the Behavioral Sciences*, 2nd ed. Hillsdale, NJ: Lawrence Earlbaum Associates: 1988. p25
- (87) Julious, SA. *Sample Sizes for Clinical Trials*, Chapman & Hall/CRC: Boca Raton; 2010. pp.45-49

25.ANEXOS

ANEXO A. CUADROS Y GRAFICAS DE RESULTADOS

Cuadro 2. Características de los grupos de estudio

	Grupo con DM (n=70)	Grupo control (n=69)	P
Casos de sexo femenino [n (%)]	37 (53%)	34 (49%)	0.673
Edad [mes]	157.9 (36.6)	134.1 (40.4)	<0.001
Duración de DM [mes]	47.6 (37.9)	————	————
IMC [kg/m ²]	20.0 (3.4)	19.4 (4.0)	0.355
Presión arterial sistólica [mmHg]	102.8 (9.3)	100.2 (9.7)	0.118
Presión arterial diastólica [mmHg]	67.1 (7.4)	66.5 (6.4)	0.615
Colesterol total [mg/dL]	175.8 (50.0)	148.5 (16.9)	<0.001
Colesterol LDL [mg/dL]	98.5 (29.0)	90.3 (14.4)	0.036
Colesterol HDL [mg/dL]	50.5 (11.6)	40.3 (9.5)	<0.001
Triglicéridos [mg/dL]	113.4 (97.0)	90.6 (33.3)	0.067
HbA1c [%]	9.4 (2.2)	————	————
GIMC [mm]	0.56 (0.12)	0.46 (0.05)	<0.001

Los valores presentados son media (desviación estándar) salvo casos de sexo femenino mostrado en número de casos y porcentaje.

Cuadro 3. Distribución de dislipidemia en pacientes con DM1

TIPO DE DISLIPIDEMIA	PACIENTES	PORCENTAJE
Hipoalfalipoproteinemia	19	37.25%
Colesterol LDL alto	16	31.37%
CoI LDL alto mas hipertrigliceridemia	5	9.80%
Hipercolesterolemia	3	5.88%
Hipertrigliceridemia	2	3.92%
CoI LDL alto e hipoalfalipoproteinemia	3	5.88%
Hipercolesterolemia e hipertrigliceridemia	3	5.88%

Cuadro 4. Distribución del GIMC en ambos grupos

	Grupo DM	Grupo control
Media (DE)	0.56 (0.12)	0.46 (0.05)
Mediana (AIC)	0.55 (0.20)	0.45 (0.07)
Mínimo, máximo	0.35, 0.85	0.38, 0.60

DE: desviación estándar, AIC: amplitud intercuartil

Cuadro 5. Asociación de variables somatométricas y bioquímicas con el GIMC en ambos grupos.

Variables	Grupo DM		Grupo control	
	Coefficiente de regresión (EE)	P	Coefficiente de regresión (EE)	P
Casos de sexo femenino	-0.0123 (0.0283)	0.652	-0.0094 (0.0122)	0.448
Edad [mes]	0.0003 (0.0004)	0.485	0.0003 (0.0002)	0.097
Duración de DM [mes]	0.0002 (0.0004)	0.607	-----	-----
IMC [kg/m ²]	0.0052 (0.0041)	0.211	-0.0010 (0.0016)	0.511
Presión arterial sistólica [mmHg]	-0.0019 (0.0015)	0.220	0.00003 (0.0006)	0.959
Presión arterial diastólica [mmHg]	-0.0005 (0.0019)	0.800	0.0015 (0.0009)	0.119
Colesterol total [mg/dL]	0.0004 (0.0003)	0.169	0.00003 (0.0004)	0.922
Colesterol LDL [mg/dL]	0.0006 (0.0005)	0.225	0.0004 (0.0004)	0.316
Colesterol HDL [mg/dL]	-0.0014 (0.0012)	0.250	-0.0004 (0.0006)	0.562
Triglicéridos [mg/dL]	-0.00005 (0.0004)	0.720	-0.00008 (0.0002)	0.652
HbA1c [%]	-0.0078 (0.0063)	0.217	-----	-----

Cuadro 6. Características de los grupos de estudio pareados por edad y sexo.

	Grupo con DM (n=44)	Grupo control (n=44)	P
Casos de sexo femenino [n (%)]	19 (43%)	19 (43%)	0.065
Edad [mes]	147.43 (40.64)	143.45 (41.40)	0.064
Duración de DM [mes]	44.93 (36.18)	-----	-----
IMC [kg/m ²]	19.51 (3.14)	19.51 (3.70)	0.998
Presión arterial sistólica [mmHg]	102.89 (8.84)	100.48 (9.20)	0.214
Presión arterial diastólica [mmHg]	66.95 (7.25)	67.05 (6.49)	0.950
Colesterol total [mg/dL]	170.64 (42.94)	150.57 (16.08)	0.005
Colesterol LDL [mg/dL]	95.27 (28.02)	91.73 (14.21)	0.457
Colesterol HDL [mg/dL]	51.14 (12.02)	40.92 (9.03)	<0.001
Triglicéridos [mg/dL]	107.61 (92.86)	90.55 (34.33)	0.258
Colesterol VLDL [mg/dL]	20.27 (17.95)	18.19 (6.86)	0.230
HbA1c [%]	9.09 (2.21)	-----	-----
GIMC [mm]	0.562 (0.110)	0.465 (0.05)	<0.001

Los valores presentados son media (desviación estándar), salvo casos de sexo femenino mostrado en número de casos y porcentaje.

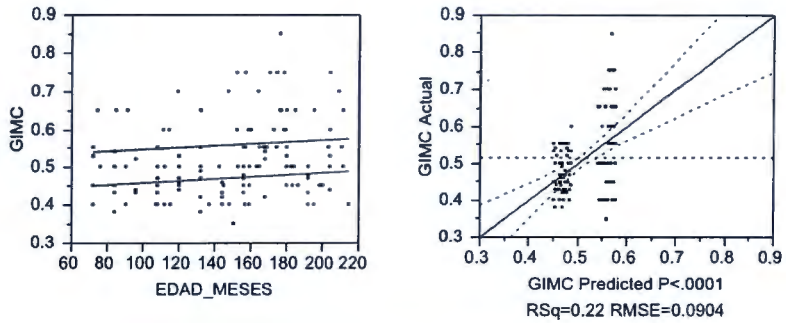
Cuadro 7. Distribución del GIMC en ambos grupos pareados por edad y sexo

	Grupo DM	Grupo control
Media (DE)	0.56 (0.11)	0.46 (0.05)
Mediana (AIC)	0.55 (0.20)	0.45 (0.07)
Mínimo, máximo	0.40, 0.75	0.38, 0.60

DE: desviación estándar; AIC: amplitud intercuartil

Cuadro 8. Asociación de variables somatométricas y bioquímicas con el GIMC en ambos grupos.

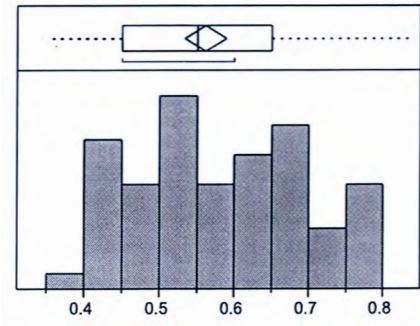
Variables	Grupo DM		Grupo control	
	Coefficiente de regresión (EE)	P	Coefficiente de regresión (EE)	P
Casos de sexo femenino	-0.0123 (0.0283)	0.652	-0.0094 (0.0122)	0.448
Edad [mes]	0.0002 (0.0004)	0.584	0.0004 (0.0002)	0.037
Duración de DM [mes]	0.0001 (0.0004)	0.758	-----	-----
IMC [kg/m ²]	-0.0037 (0.0054)	0.493	-0.0009 (0.0023)	0.674
Presión arterial sistólica [mmHg]	-0.0025 (0.0018)	0.190	0.00009 (0.0009)	0.317
Presión arterial diastólica [mmHg]	-0.0005 (0.0023)	0.818	0.0028 (0.0013)	0.306
Colesterol total [mg/dL]	-0.0006 (0.0003)	0.113	-0.0002 (0.0005)	0.585
Colesterol LDL [mg/dL]	-0.0010 (0.0005)	0.078	0.0002 (0.0006)	0.696
Colesterol HDL [mg/dL]	-0.0012 (0.0013)	0.367	-0.0008 (0.0009)	0.359
Triglicéridos [mg/dL]	-0.00005 (0.0001)	0.706	-0.00008 (0.0002)	0.840
HbA1c [%]	-0.0078 (0.0063)	0.217	-----	-----
Colesterol VLDL [mg/dl]	-0.0001 (0.0009)	0.902	-0.0002 (0.0012)	0.836



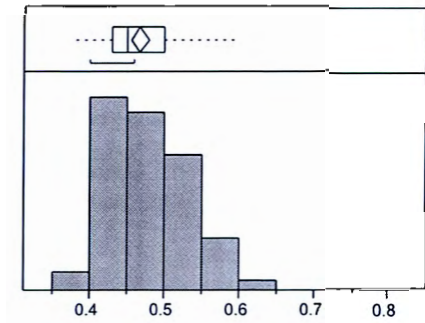
Parameter Estimates

Term	Estimate	Std Error	t Ratio	Prob> t
Intercept	0.4762018	0.030285	15.72	<.0001*
EDAD_MESES	0.0002617	0.000201	1.30	0.1944
GRUPO[0]	-0.043896	0.008036	-5.46	<.0001*

Figura 4. GIMC en ambos grupos ajustados por edad ($p=0.194$) y GIMC ($p<0.001$)



Grupo DM1



Grupo control

Figura 5. Distribución de GIMC en grupo con DM y control

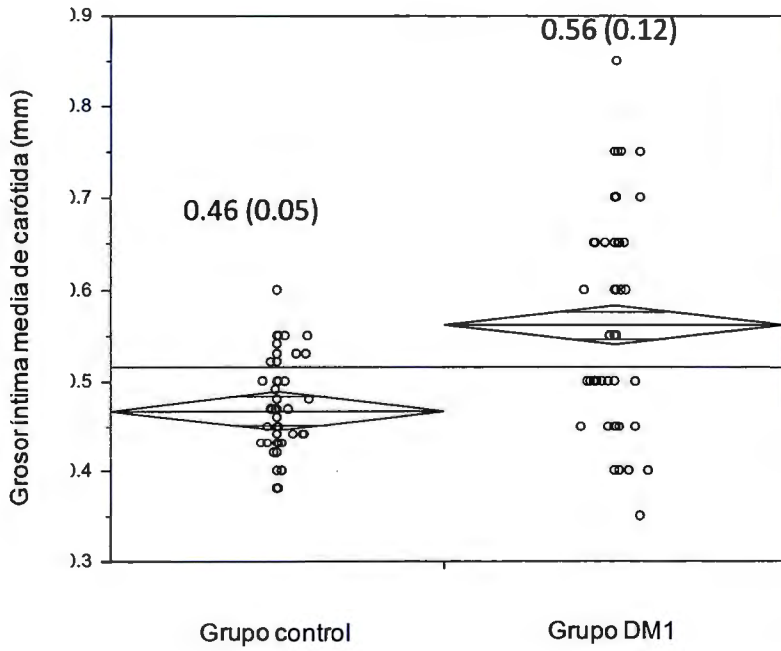


Figura 6. Comparación de GIMC en grupos de estudio ($p < 0.001$)

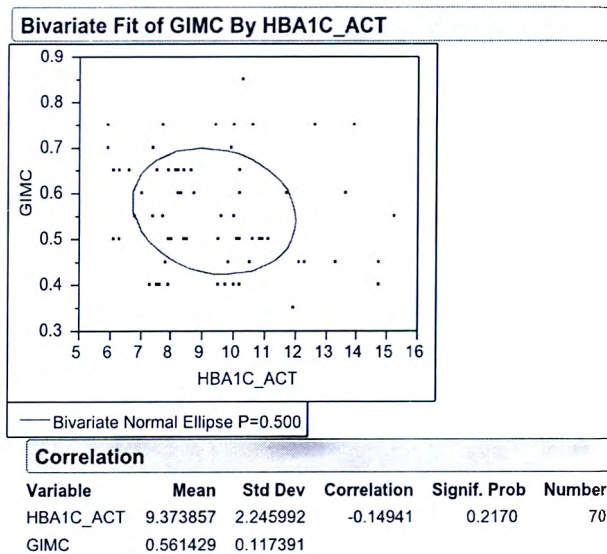
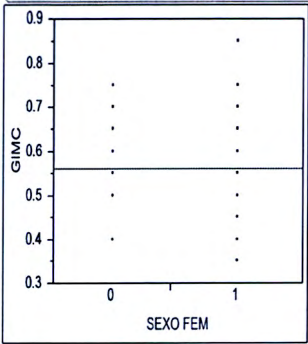


Figura 7. Correlación de GIMC con HbA1c ($p=0.21$) en pacientes con DM1

Oneway Analysis of GIMC By SEXO FEM



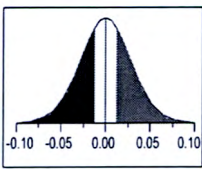
Excluded Rows 79

t Test

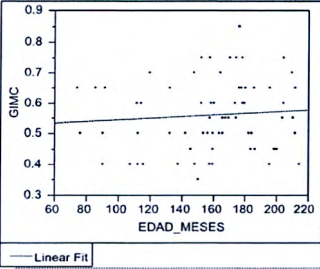
1-0

Assuming unequal variances

Difference	-0.01278	t Ratio	-0.45741
Std Err Dif	0.02793	DF	67.40519
Upper CL Dif	0.04297	Prob > t	0.6489
Lower CL Dif	-0.06852	Prob > t	0.6756
Confidence	0.95	Prob < t	0.3244



Bivariate Fit of GIMC By EDAD_MESES



Linear Fit

$GIMC = 0.5184622 + 0.000272 * EDAD_MESES$

Summary of Fit

RSquare	0.007205
RSquare Adj	-0.0074
Root Mean Square Error	0.117824
Mean of Response	0.561429
Observations (or Sum Wgts)	70

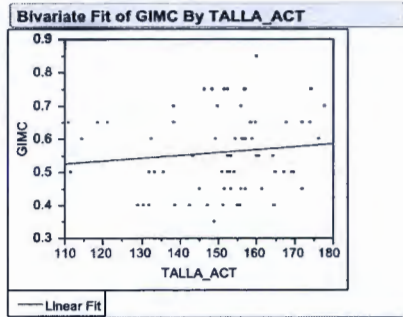
Analysis of Variance

Source	DF	Squares	Mean Square	F Ratio
Model	1	0.00685045	0.006850	0.4935
Error	68	0.94400669	0.013882	Prob > F
C. Total	69	0.95085714		0.4848

Parameter Estimates

Term	Estimate	Std Error	t Ratio	Prob> t
Intercept	0.5184622	0.062765	8.26	< 0.0001*
EDAD_MESES	0.000272	0.000387	0.70	0.4848

Figura 8. Correlación de sexo (p=0.32) y edad (p=0.48) con GIMC en pacientes con DM1



Linear Fit

$$\text{GIMC} = 0.4327104 + 0.0008538 \cdot \text{TALLA_ACT}$$

Summary of Fit

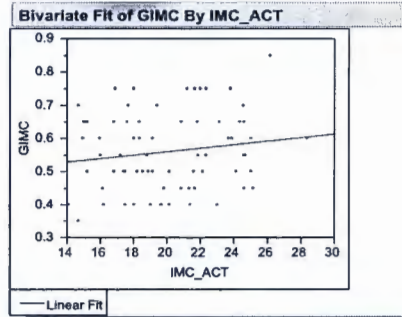
RSquare	0.012102
RSquare Adj	-0.00243
Root Mean Square Error	0.117533
Mean of Response	0.561429
Observations (or Sum Wgts)	70

Analysis of Variance

Sum of				
Source	DF	Squares	Mean Square	F Ratio
Model	1	0.01150762	0.011508	0.8330
Error	68	0.93934953	0.013814	Prob > F
C. Total	69	0.95085714		0.3646

Parameter Estimates

Term	Estimate	Std Error	t Ratio	Prob> t
Intercept	0.4327104	0.141726	3.05	0.0032*
TALLA_ACT	0.0008538	0.000935	0.91	0.3646



Linear Fit

$$\text{GIMC} = 0.4569903 + 0.0052186 \cdot \text{IMC_ACT}$$

Summary of Fit

RSquare	0.022857
RSquare Adj	0.008487
Root Mean Square Error	0.116891
Mean of Response	0.561429
Observations (or Sum Wgts)	70

Analysis of Variance

Sum of				
Source	DF	Squares	Mean Square	F Ratio
Model	1	0.02173380	0.021734	1.5906
Error	68	0.92912334	0.013664	Prob > F
C. Total	69	0.95085714		0.2115

Parameter Estimates

Term	Estimate	Std Error	t Ratio	Prob> t
Intercept	0.4569903	0.083979	5.44	<.0001*
IMC_ACT	0.0052186	0.004138	1.26	0.2115

Figura 9. Correlación de talla (p=0.36) e IMC (p=0.21) con GIMC en pacientes con DM1

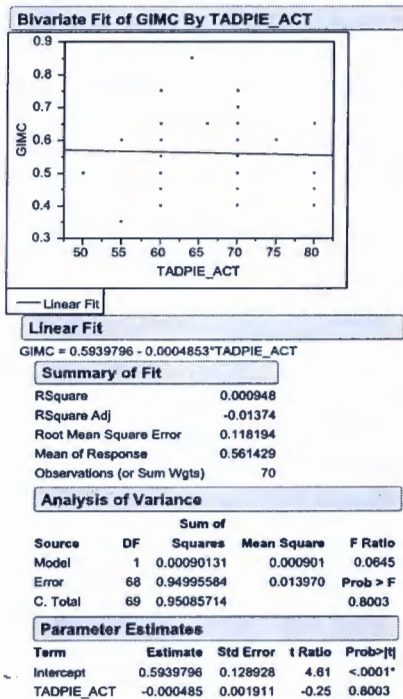
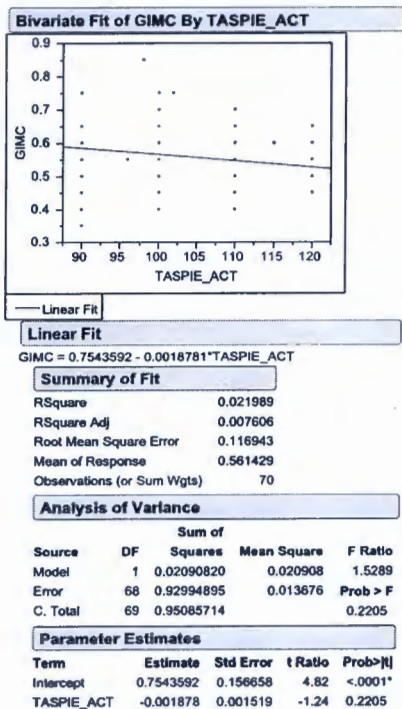
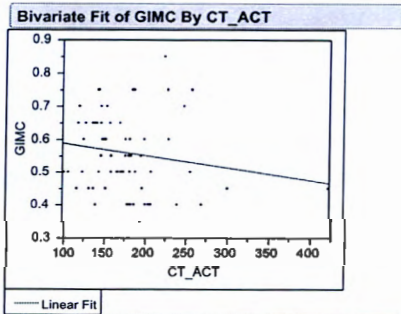


Figura 10. Correlación de TAS (p=0.23) y TAD (p=0.80) con GIMC en pacientes con DM1



Linear Fit

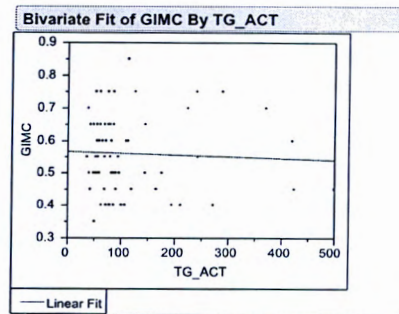
Linear Fit

GIMC = 0.6294459 - 0.0003868*CT_ACT

Summary of Fit	
RSquare	0.027588
RSquare Adj	0.013288
Root Mean Square Error	0.116608
Mean of Response	0.561429
Observations (or Sum Wgts)	70

Analysis of Variance				
		Sum of		
Source	DF	Squares	Mean Square	F Ratio
Model	1	0.02623266	0.026233	1.9292
Error	68	0.92462448	0.013597	Prob > F
C. Total	69	0.95085714		0.1694

Parameter Estimates				
Term	Estimate	Std Error	t Ratio	Prob> t
Intercept	0.6294459	0.050914	12.36	<.0001*
CT_ACT	-0.000387	0.000279	-1.39	0.1694



Linear Fit

Linear Fit

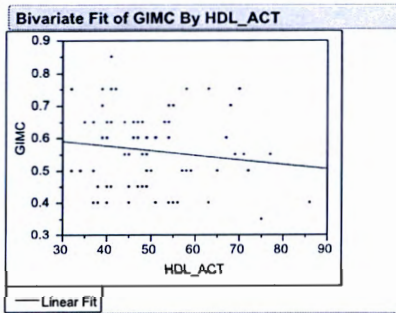
GIMC = 0.5673963 - 5.2639e-5*TG_ACT

Summary of Fit	
RSquare	0.00189
RSquare Adj	-0.01279
Root Mean Square Error	0.118139
Mean of Response	0.561429
Observations (or Sum Wgts)	70

Analysis of Variance				
		Sum of		
Source	DF	Squares	Mean Square	F Ratio
Model	1	0.00179746	0.001797	0.1288
Error	68	0.94905968	0.013957	Prob > F
C. Total	69	0.95085714		0.7208

Parameter Estimates				
Term	Estimate	Std Error	t Ratio	Prob> t
Intercept	0.5673963	0.021815	26.01	<.0001*
TG_ACT	-5.264e-5	0.000147	-0.36	0.7208

Figura11. Correlación de CT (p=0.16) y TG (p=0.72) con GIMC en pacientes con DM1



Linear Fit

Linear Fit

$$\text{GIMC} = 0.6323996 - 0.0014062 \cdot \text{HDL_ACT}$$

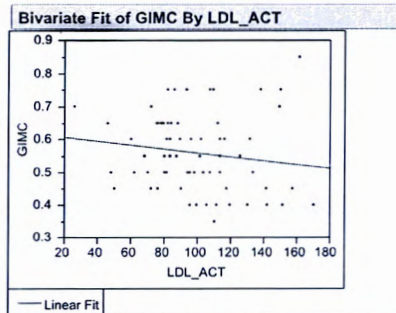
Summary of Fit	
RSquare	0.019413
RSquare Adj	0.004992
Root Mean Square Error	0.117097
Mean of Response	0.561429
Observations (or Sum Wgts)	70

Analysis of Variance

Sum of				
Source	DF	Squares	Mean Square	F Ratio
Model	1	0.01845889	0.018459	1.3462
Error	68	0.93239826	0.013712	Prob > F
C. Total	69	0.95085714		0.2500

Parameter Estimates

Term	Estimate	Std Error	t Ratio	Prob> t
Intercept	0.6323996	0.062749	10.08	<.0001*
HDL_ACT	-0.001406	0.001212	-1.16	0.2500



Linear Fit

Linear Fit

$$\text{GIMC} = 0.6198863 - 0.0005935 \cdot \text{LDL_ACT}$$

Summary of Fit	
RSquare	0.021502
RSquare Adj	0.007112
Root Mean Square Error	0.116972
Mean of Response	0.561429
Observations (or Sum Wgts)	70

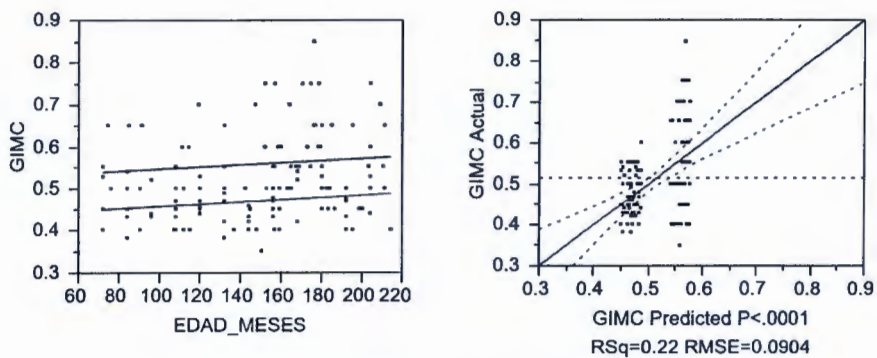
Analysis of Variance

Sum of				
Source	DF	Squares	Mean Square	F Ratio
Model	1	0.02044537	0.020445	1.4943
Error	68	0.93041177	0.013683	Prob > F
C. Total	69	0.95085714		0.2258

Parameter Estimates

Term	Estimate	Std Error	t Ratio	Prob> t
Intercept	0.6198863	0.049824	12.44	<.0001*
LDL_ACT	-0.000593	0.000486	-1.22	0.2258

Figura 12. Correlación de HDL ($p=0.25$) y LDL ($p=0.22$) con GIMC en pacientes con DM1



Parameter Estimates

Term	Estimate	Std Error	t Ratio	Prob> t
Intercept	0.4762018	0.030285	15.72	<.0001*
EDAD_MESES	0.0002617	0.000201	1.30	0.1944
GRUPO[0]	-0.043896	0.008036	-5.46	<.0001*

Figura 13. GIMC en ambos grupos ajustados por edad ($p=0.194$) y GIMC ($p<0.001$)

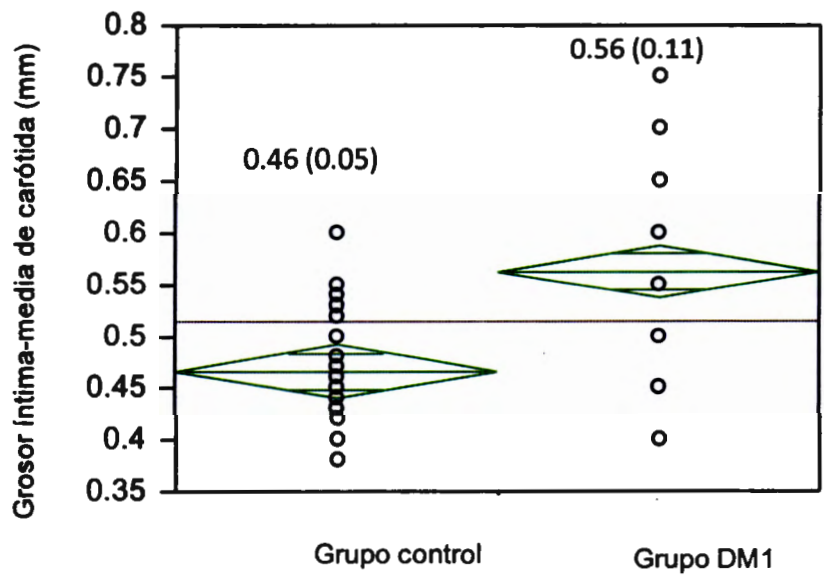


Figura 14. Comparación de GIMC en grupos de estudio pareados por edad y sexo.

ANEXO B. PROTOCOLO DE MEDICIÓN DE LAS CAPAS ÍNTIMA Y MUSCULAR DE LAS ARTERIAS CARÓTIDAS

La medición de las capas íntima y muscular de las arterias carótidas se efectuó empleando un equipo Logic 9 de General electric Medical system con transductor multifrecuencia de 12 a 14 MHz con software Lenux propio del equipo de General Electric.

Los pacientes estuvieron en decúbito supino con desviación lateral del cuello y la cabeza en extensión a fin de facilitar el acceso en cada lado. Se midió la distancia entre la interfase de la luz con la íntima a la interfase de la muscular con la serosa, de la arteria carótida primitiva en ambos lados del paciente, a una distancia de 1 cm del bulbo carotídeo.

Esta técnica se ha estandarizado en el servicio de radiología.

ANEXO C. CUADRO DE VARIABLES

Nombre de la Variable	Tipo de variable	Unidad de medición/ Categorías	Definición conceptual
Edad	Númerica continua	Años	Duración de la vida de un individuo desde su nacimiento medida en unidad de tiempo. Localizada en la impresión del adesógrafo, donde se especifica la fecha de nacimiento.
Diabetes Mellitus tipo 1	Cualitativa nominal	DM tipo 1=1;	Enfermedad crónica que se caracteriza por una destrucción de las células beta de los islotes pancreáticos y un déficit absoluto de insulina.
Diabetes Mellitus tipo 2	Cualitativa nominal	DM tipo 2=2	Enfermedad crónica poligénica que se caracteriza por resistencia a la insulina, aumento de la producción hepática de glucosa y progresiva disminución de la sensibilidad de la insulina en respuesta a la estimulación glucémica.
Edad al diagnóstico de DM	Cuantitativa continua	Años	Duración de la vida de un individuo desde su nacimiento hasta el momento de diagnóstico de la DM medida en unidad de tiempo. Localizada en el expediente clínico.
Sexo	Cualitativa nominal dicotómica	1=femenino 0=masculino	Condición biológica masculina o femenina. Especificada en la impresión del adesógrafo.
Evolución	Cuantitativa continua	Años	Tiempo que ha transcurrido desde el diagnóstico de DM a la fecha del estudio.
Peso	Cuantitativa continua	Kilogramos	Medida de la masa de un objeto o persona. Se anota en la hoja de paciente diabético del expediente clínico.
Centila de peso	Cuantitativa continua	Porcentaje	Valor determinado de la variable peso dentro de un porcentaje. Se utilizan las tablas del Center for Disease Control (CDC).
Puntuación Z de peso	Cuantitativa continua	Abierta	Cantidad derivada de la substracción de la media de la población de un score de una muestra y dividida por la diferencia de la desviación estándar de esa población. Se efectúa su cálculo a través del programa growth charts en base a la CDC.
Talla	Cuantitativa continua	Centímetros	Medida de la estatura de un individuo. Localizada en el expediente clínico.
Centila de talla	Cuantitativa continua	Porcentaje	Valor determinado de la variable talla dentro de un porcentaje. Se utilizan las tablas del CDC
Puntuación Z de talla	Cuantitativa continua	Abierta	Cantidad derivada de la substracción de la media de la población de un score de una muestra y dividida por la diferencia de la desviación estándar de esa población. Se efectúa su cálculo a través del programa growth charts en base a la CDC.
Uso de insulina	Cualitativa nominal dicotómica	0= sin insulina; 1= con insulina	Uso de la hormona sintética utilizada en el manejo de la diabetes mellitus.
Tipos de insulinas	Cualitativa nominal	Ultralenta+ultrarrápida=1; intermedia +ultrarrápida=2	Indica el tipo de insulina que utiliza el paciente.

Dosis de insulina	Cuantitativa continua	U/kg/día	Cantidad de unidades de insulina que utiliza cada paciente dividida entre el peso en kilogramos del mismo.
Hemoglobina glucosilada	Cuantitativa continua	Porcentaje	Producida por la cetoaminación entre la glucosa y el extremo amino terminal de los aminoácidos de ambas cadenas β de la molécula de la hemoglobina, la glucosilación de la hemoglobina depende de la concentración de la glucosa sanguínea. Esta reacción no es reversible se relaciona con la vida media de los eritrocitos así la hemoglobina glucosilada refleja el estado de la glucemia en las últimas 8 a 12 semanas, valores de hemoglobina glucosilada normal según los criterios de la ADA.
Control metabólico medición	Cualitativa nominal dicotómica	Inadecuado=1; Adecuado=0	Parámetro que define si el paciente se encuentra dentro de las metas terapéuticas establecidas. En base al valor de HbA1c que se considera parámetro de control metabólico en los pacientes con DM se clasificarán de acuerdo a lo establecido en las guías de la ADA. <ul style="list-style-type: none"> • HbA1c <7% buen control • HbA1c 7.5-10% regular • HbA1c 10-13% malo • HbA1c >13% peor control
Número total de determinaciones del promedio anual de HbA1c	Cuantitativa discreta	Número de veces	Número de determinaciones de promedio anual de HbA1c.
Número de medición de HbA1c con control adecuado	Cuantitativa discreta	Número de veces	Ocasiones en las que se obtuvo un buen control metabólico en base a la HbA1c.
% de control adecuado	Cuantitativa continua	Porcentaje	(número de mediciones de HbA1c con control adecuado)/(número total de determinaciones del promedio anual de HbA1c)*100
Colesterol total	Cuantitativa continua	mg/dL	Lípido que se encuentra en los tejidos corporales y en el plasma sanguíneo de los vertebrados en donde puede medirse.
Hipercolesterolemia	Cualitativa nominal dicotómica	Si=1; No=0	Condición en la que existe un aumento del valor de colesterol considerado como normal. Se considerará hipercolesterolemia al valor mayor de la centíla 95 para edad y sexo de acuerdo al Estudio de Lipid Research Clinic Pediatric ⁽⁸⁵⁾ . <p>Hombres</p> 5 a 9 años <ul style="list-style-type: none"> • > 186 10-14 años <ul style="list-style-type: none"> • >201 15-19 años <ul style="list-style-type: none"> • >191 <p>Mujeres</p> 5 a 9 años <ul style="list-style-type: none"> • >197 10-14 años

			<ul style="list-style-type: none"> • >205 15-19 años <ul style="list-style-type: none"> • >208
Colesterol LDL	Cuantitativa continua	mg/dL	Fracción del colesterol total que es de baja densidad.
Hipercolesterolemia LDL	Cuantitativa continua	Si=1; No=0	<p>Condición en la que existe un aumento del valor de colesterol LDL considerado como normal. Se considerará hipercolesterolemia LDL al valor mayor de la centila 95 para edad y sexo de acuerdo al Estudio de Lipid Research Clinic Pediatric.</p> <p>Hombres</p> 5 a 9 años <ul style="list-style-type: none"> • >129 10-14 años <ul style="list-style-type: none"> • >133 15-19 años <ul style="list-style-type: none"> • >130 <p>Mujeres</p> 5-9 años <ul style="list-style-type: none"> • >140 10-14 años <ul style="list-style-type: none"> • >136 15-19 años <ul style="list-style-type: none"> • >137
Colesterol HDL	Cuantitativa continua	mg/dL	Fracción del colesterol total que es de alta densidad.
Hipoalfalipoproteinemia	Cuantitativa continua	Si=1; No=0	<p>Condición en la que existe una disminución del valor de colesterol HDL considerado como normal. Se considerará hipoalfalipoproteinemia al valor menor de la centila 5 para edad y sexo de acuerdo al Estudio de Lipid Research Clinic pediatric.</p> <p>Hombres</p> 5-9 años <ul style="list-style-type: none"> • <38 10-14 años <ul style="list-style-type: none"> • <37 15-19 años <ul style="list-style-type: none"> • <30 <p>Mujeres</p> 5-9 años <ul style="list-style-type: none"> • <36 10-14 años <ul style="list-style-type: none"> • <37 15-19 años <ul style="list-style-type: none"> • <35
Triglicéridos	Cuantitativa continua	mg/dL	Tipo de lípidos formados por una molécula de glicerol esterificado con tres ácidos grasos. Son medibles en plasma.
Hipertigliceridemia	Cualitativa nominal dicotómica	Si=1; No=0	<p>Condición en la que existe un aumento del valor de triglicéridos considerado como normal. Se considerará hipertigliceridemia al valor mayor de la centila 95 para edad y sexo de acuerdo al Estudio de Lipid Research Pediatric.</p> <p>Hombres</p> 5 - 9 años <ul style="list-style-type: none"> • >85

			10-14 años <ul style="list-style-type: none"> • >111 15-19 años <ul style="list-style-type: none"> • >143 Mujeres 5 a 9 años <ul style="list-style-type: none"> • > 120 10-14 años <ul style="list-style-type: none"> • >120 15-19 años <ul style="list-style-type: none"> • >126
Acido úrico	Cuantitativa continua	mg/dL	El ácido úrico es un químico creado cuando el cuerpo descompone sustancias llamadas purinas. Es medible en plasma.
Hiperuricemia	Cualitativa nominal dicotómica	Si=1; No=0	Condición en la que el ácido úrico se encuentra por valores arriba de 4.5 mg/dl.
Micro albuminuria	Cuantitativa continua	mg/dL	Elevaciones persistentes de albúmina en orina mayores de 30 mg/día.
Retinopatía diabética	Cualitativa nominal	Si= 1; No= 0	Complicación microvascular de la diabetes mellitus, se presenta como una división entre retinopatía proliferativa y no proliferativa, en general la retinopatía progresa desde un estado de falta de retinopatía, hasta enfermedad no proliferativa leve, moderada, grave y muy grave hasta que finalmente pasa a un estadio de retinopatía proliferativa.
Grosor intima media carótida	Cuantitativa continua	Milímetros	Distancia medida entre la capa íntima y media de la arteria carótida común a 1 cm de la bifurcación carotídea.



CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO

Título del Estudio: GROSOR INTIMA-MEDIA DE LA CARÓTIDA EN PACIENTES CON DIABETES MELLITUS

México, D.F a ____ de _____ 2013.

La Investigadora Responsable del proyecto la Dra. _____ del Servicio de Endocrinología de este Instituto les invita para que su hijo(a) _____ participe en un estudio de investigación. Es necesario que usted y su hijo(a) decida si participará o no en el estudio. Le solicitamos lea detenidamente la siguiente información y haga preguntas acerca de cualquier duda al respecto.

¿Cuál es el propósito del estudio?

Este estudio está diseñado para conocer si existe engrosamiento en la arteria carótida (arteria de gran tamaño que se encuentra en el cuello) ya que esto se ha relacionado con la probabilidad de desarrollar aterosclerosis (depósito de grasa en las arterias del cuerpo) lo cual lleva a problemas cardiovasculares (infartos) a edades tempranas. La diabetes mellitus es una enfermedad que se asocia a una aterosclerosis más rápida.

¿Tiene que estar mi hijo(a) en este estudio obligatoriamente?

No, la participación de su hijo (a) en este estudio es totalmente voluntaria. Si ustedes toman la decisión de que su hijo(a) no participe, la atención que se le otorgue en un futuro o actualmente en esta Institución no se modificará.

¿Por qué fue elegido su hijo(a) para participar en este estudio?

Porque actualmente es paciente con diagnóstico de diabetes mellitus atendido en la consulta externa del servicio de Endocrinología Pediátrica del Instituto Nacional de Pediatría (INP).

¿Cuáles son las actividades que se llevarán a cabo en este estudio?

Al aceptar participar se le pedirá a usted y a su hijo (a) acudir al servicio de Radiología que se encuentra ubicado en el primer piso del INP para la realización del ultrasonido de cuello, deberá acudir en ayuno de 8 horas. Será programado para el estudio el mismo día que tenga consulta en el servicio de Endocrinología o bien cuando tenga cita en algún otro servicio para evitarle gastos extras y que tenga que acudir en varias ocasiones al Instituto Nacional de Pediatría.

¿Cuáles son los beneficios por la participación de su hijo(a) en el estudio?

Este estudio busca conocer si existen datos que indiquen que está comenzando la arterioesclerosis (engrosamiento de las arterias), el conocer estos datos nos permitirán diagnosticar y prevenir en forma temprana complicaciones secundarias a la arterioesclerosis.

¿Quién paga por el estudio?

Todos los procedimientos relacionados con el estudio serán sin costo para usted o su familia. Y ustedes no recibirán alguna compensación económica por la participación de su hijo(a) en el estudio.

¿Cuáles son los riesgos de su hijo (a) si participa en este estudio?

El ultrasonido no causa dolor, únicamente la molestia de estar acostado con el cuello inclinado hacia los lados.

¿Qué sucederá con la información de su hijo(a)?

Toda la información que se tenga de su hijo(a) será manejada de manera confidencial por lo que los datos personales de su hijo(a) no se darán a conocer. Le aseguramos que el investigador responsable mantendrá la información registrada en una base de datos y no la compartirá. Al terminar el estudio se le informará sobre los resultados que se anexarán al expediente. Si se detecta alguna alteración se le plantearán las alternativas terapéuticas disponibles y se iniciará el seguimiento.

¿Con quién puede platicar sobre el estudio?

La investigadora responsable del proyecto en el Instituto Nacional de Pediatría es la Dra. Nelly F. Altamirano Bustamante del Servicio de Endocrinología, en caso de cualquier duda la puede localizar en el teléfono: 10840900 extensión 1823, de lunes a viernes de 9:00 a 13:00 horas, o bien puede comunicarse con la Dra. Cynthia Bueno Castro residente de la especialidad de endocrinología pediátrica al teléfono 551822 3132 en cualquier horario.

Si tienen dudas o preguntas sobre sus derechos al participar en un estudio de investigación, pueden comunicarse con la Dra. Matilde Ruiz García, Presidenta del Comité de Ética, al teléfono 10840999 ext. 1581 en días y horas hábiles.

Firma del sujeto bajo investigación o representante legal.

He leído y entiendo la información anotada en el presente consentimiento. Me han dado la oportunidad de hacer preguntas y he recibido respuestas satisfactorias a las mismas. Acepto que mi hijo (a) participe en este estudio.

Nombre del participante.

Fecha

Nombre completo del Padre o tutor y firma

Fecha

Nombre y firma de la persona que conduce
La revisión del consentimiento

Fecha

Nombre, dirección y firma de Testigo 1

Fecha

Relación que tiene con el voluntario

Nombre, dirección y firma de Testigo 2

Fecha

Relación que tiene con el voluntario

Recibí copia de este consentimiento

Fecha



ANEXO E: CARTA DE ASENTIMIENTO INFORMADO

CARTA DE ASENTIMIENTO INFORMADO

Título del Estudio: GROSOR INTIMA-MEDIA DE LA CARÓTIDA EN PACIENTES CON DIABETES MELLITUS

México, D.F a ____ de _____ 2013.

La Investigadora Responsable del proyecto la Dra. _____ del Servicio de Endocrinología de este Instituto te invita para que participes en un estudio de investigación. Es necesario que tus padres y tú decidan si participarán o no en el estudio. Te pedimos que leas detenidamente la siguiente información y hagas preguntas acerca de cualquier duda al respecto.

¿Cuál es el propósito del estudio?

Este estudio está diseñado para conocer si existe engrosamiento en la arteria carótida (arteria de gran tamaño que se encuentra en el cuello) ya que esto se ha relacionado con la probabilidad de desarrollar aterosclerosis (depósito de grasa en las arterias del cuerpo) lo cual posteriormente lleva a problemas cardiovasculares (infartos) a edades tempranas.

¿Es necesario participar en este estudio?

No, tu participación en este estudio es totalmente voluntaria, aun cuando tus padres hayan aceptado, si decides no participar la atención que recibes en esta Institución no se modificará.

¿Por qué fuiste elegido para participar en este estudio?

Porque actualmente eres paciente con diagnóstico de diabetes mellitus atendido en la consulta externa del servicio de Endocrinología Pediátrica del Instituto Nacional de Pediatría (INP).

¿En qué consiste el estudio?

Si aceptas participar se te pedirá que acudas con tus padres al servicio de Radiología que se encuentra ubicado en el primer piso del INP para la realización del ultrasonido, acudirás en ayuno de 8 horas. Serás programado para el estudio el mismo día que tengas consulta en el servicio de Endocrinología o bien cuando tengas cita en algún otro servicio.

¿Cuáles son los beneficios por participar en el estudio?

Este estudio busca conocer si existen datos que indiquen que está comenzando la arterioesclerosis (engrosamiento de las arterias), el conocer estos datos nos permitirán diagnosticar y prevenir en forma temprana complicaciones secundarias a la arterioesclerosis.

¿Quién paga por el estudio?

Todos los procedimientos relacionados con el estudio serán sin costo para ti o tu familia. Y no se te dará alguna compensación económica por tu participación en el estudio.

¿Cuáles son los riesgos por participar en este estudio?

El ultrasonido no causa dolor, únicamente la molestia de estar acostado con el cuello inclinado hacia los lados.

¿Qué sucederá con mi información?

Toda la información que se tenga será manejada de manera confidencial por lo que tus datos personales no se darán a conocer. El investigador responsable mantendrá la información registrada en una base de datos y no la compartirá. Al terminar el estudio se te informará sobre los resultados que se anexarán al expediente. Si se detecta alguna alteración se te plantearán junto con tus padres las alternativas terapéuticas disponibles y se iniciará el seguimiento.

Firma del sujeto bajo investigación o representante legal

He leído y entiendo la información anotada en el presente consentimiento. Me han dado la oportunidad de hacer preguntas y he recibido respuestas satisfactorias a las mismas. Acepto participar en este estudio.

Nombre del participante.

Fecha

Nombre y firma de la persona que conduce
La revisión del consentimiento

Fecha

Nombre, dirección y firma de Testigo

Fecha

Relación que tiene con el voluntario

Nombre, dirección y firma de Testigo

Fecha

Relación que tiene con el voluntario

Recibí copia de este consentimiento

Nombre y firma

Fecha



INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRÍA
Carta de Consentimiento Padres niños y adolescentes sanos

**Título del Estudio: GROSOR INTIMA-MEDIA DE LA CARÓTIDA EN PACIENTES CON
DIABETES MELLITUS**

México D.F. a _____ del mes _____ del año _____.

La Investigadora Responsable del proyecto la Dra. _____ del Servicio de Endocrinología de este Instituto les invita para que su hijo(a) _____ participe en un estudio de investigación

¿Cuál es el propósito del estudio?

Este estudio está diseñado para conocer si existe engrosamiento en la arteria carótida (arteria de gran tamaño que se encuentra en el cuello) ya que esto se ha relacionado con la probabilidad de desarrollar aterosclerosis (depósito de grasa en las arterias del cuerpo) lo cual posteriormente lleva a problemas cardiovasculares (infartos) a edades tempranas.

¿Tiene que estar su hijo(a) en este estudio?

No, la participación en este estudio es totalmente voluntaria. Si ustedes toman la decisión de que su hijo(a) no participe, la atención que se le otorgue en un futuro o actualmente en esta Institución no se modificará.

¿Por qué fue elegido su hijo(a) para participar en este estudio?

Porque actualmente es un niño sano, no tiene antecedentes de obesidad o diabetes y su peso y talla son normales.

¿Cuáles son las actividades que se llevarán a cabo en este estudio?

Si Uds. aceptan que su hijo(a) participe en el estudio, entonces se le dará una cita al servicio de Endocrinología, a la cual su hijo deberá acudir en ayuno de 10 horas. Durante la consulta a su hijo (a) se le realizará una exploración física completa, además de realizarles a Uds. Un interrogatorio sobre antecedentes clínicos de su hijo(a). Posteriormente se procederá a tomar una muestra de sangre de una vena del brazo 10 ml, lo cual corresponde aproximadamente 2 cucharaditas. Después de la toma de muestra se llevará a ustedes y a su hijo (a) al servicio de Radiología e Imagen del Instituto para que se le realice un ultrasonido de las venas del cuello. El ultrasonido es un método de imagen inofensivo y con riesgos nulos. El tiempo requerido para el estudio será no mayor de 30 minutos.

¿Cuáles son los beneficios por la participación de su hijo(a) en el estudio?

La participación en este estudio no le brindarán algún beneficio a su hijo (a) en vista que los médicos ya le han comentado que es sano, se le informará sobre cuál es la dieta más adecuada para mantenerse en su peso ideal y qué tipo de actividad física que debe realizar su hijo de acuerdo a su edad.

¿Quién paga por el estudio?

Todos los procedimientos relacionados con el estudio serán sin costo para usted o su familia. Y ustedes no recibirán alguna compensación económica por la participación de su hijo(a) en el estudio.

¿Cuáles son los riesgos de su hijo (a) si participa en este estudio?

La única molestia para su hijo (a) será la toma de la muestra sanguínea por lo que presentará dolor o malestar al momento del piquete, sudoración fría, sentirse mareado (a), también es posible que presente un moretón en el sitio donde se insertó la aguja. Pero para evitarlo le aseguramos que la persona que tomará la muestra tiene amplia experiencia por lo que es poco probable que tenga algún problema. El ultrasonido no causa dolor, únicamente la molestia de estar acostado con el cuello inclinado hacia los lados.

¿Qué sucederá con la información de su hijo(a)?

Toda la información que se tenga de su hijo(a) será manejada de manera confidencial por lo que los datos personales de su hijo(a) no se darán a conocer. Le aseguramos que el investigador responsable mantendrá la información registrada en una base de datos y no la compartirá. Si se detecta alguna alteración en la revisión clínica se les informará y orientará para la atención de su hijo a donde corresponda, quedando claro que no es obligación del Instituto su atención. Sus resultados se entregarán por escrito personalmente o por correo de acuerdo con su preferencia .

¿Con quién puede platicar sobre el estudio?

La investigadora responsable del proyecto en el Instituto Nacional de Pediatría es la Dra. Nelly F. Altamirano Bustamante del Servicio de Endocrinología, en caso de cualquier duda la puede localizar en el teléfono: 10840900 extensión 1823, de lunes a viernes de 9:00 a 13:00 horas, o bien puede comunicarse con la Dra. Cynthia Bueno Castro residente de la especialidad de endocrinología pediátrica al teléfono 551822 3132 en cualquier horario. Si tienen dudas o preguntas sobre sus derechos al participar en un estudio de investigación, pueden comunicarse con la Dra. Matilde Ruiz García, Presidenta del Comité de Ética, al teléfono 10840999 ext. 1581 en días y horas hábiles.

Acepto y autorizo que mi hijo(a) participe en este estudio:

Nombre del participante.

Fecha

Nombre completo del Padre o tutor y firma

Fecha

Nombre completo de la madre o tutor y firma

Fecha

Nombre y firma de la persona que conduce
La revisión del consentimiento

Fecha

Nombre, dirección y firma de Testigo 1

Fecha

Relación que tiene con el voluntario

Nombre, dirección y firma de Testigo 2

Fecha

Relación que tiene con el voluntario

Recibí copia de este consentimiento

Fecha



INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRÍA
Carta de Asentimiento de niños y adolescentes sanos

**Título del Estudio: GROSOR INTIMA-MEDIA DE LA CARÓTIDA EN PACIENTES CON
DIABETES MELLITUS**

México D.F. a _____ del mes _____ del año _____.

La Investigadora Responsable del proyecto la Dra. _____ del Servicio de Endocrinología de este Instituto les invita para que su hijo(a) _____ participe en un estudio de investigación.

¿Cuál es el propósito del estudio?

Este estudio está diseñado para conocer si existe engrosamiento en la arteria carótida (arteria de gran tamaño que se encuentra en el cuello) ya que esto se ha relacionado con la probabilidad de desarrollar aterosclerosis (depósito de grasa en las arterias del cuerpo) lo cual lleva a problemas cardiovasculares (infartos) a edades tempranas.

¿Es necesario participar en este estudio?

No, tu participación en este estudio es totalmente voluntaria, aun cuando tus padres hayan aceptado, si decides no participar, la atención que recibes en esta Institución no se modificará.

¿Por qué fuiste elegido para participar en este estudio?

Porque actualmente eres un paciente sano con peso y talla normal y no tienes diagnóstico de diabetes mellitus.

¿En qué consiste el estudio?

Si aceptas participar en este estudio, deberás acudir acompañado de tus padres a una cita al servicio de Endocrinología, en ayuno de 10 horas. Durante la consulta se te realizará exploración física completa, además de un interrogatorio a tus padres sobre tus antecedentes clínicos. Posteriormente se te tomará una muestra de sangre de una vena del brazo de aproximadamente 10 ml, lo cual corresponde aproximadamente a 2 cucharaditas. Después de la toma de muestra se te llevará al servicio de Radiología e Imagen del Instituto para que se te realice un ultrasonido de las venas de tu cuello. El ultrasonido es un método de imagen inofensivo y con riesgos nulos. El tiempo requerido para el estudio será no mayor de 30 minutos.

¿Cuáles son los beneficios por participar en el estudio?

La participación en este estudio no tendrá algún beneficio directo para ti, en vista que los médicos tratantes te han informado que eres sano. Se te informara sobre cuál es la dieta más adecuada y la actividad física para mantenerte con tu peso ideal.

¿Quién paga por el estudio?

Todos los procedimientos relacionados con el estudio serán sin costo para tu o tu familia. Y no se te dará alguna compensación económica por tu participación en el estudio.

¿Cuáles son los riesgos por participar en este estudio?

La única molestia será la toma de la muestra sanguínea, la cual consiste en dolor o malestar al momento del piquete, así como sudoración fría o sentirte mareado (a). También es posible que se presente un moretón en el sitio donde se insertó la aguja. Pero para evitarlo te aseguramos que la persona que tomará la muestra tiene amplia experiencia por lo que es poco probable que tenga algún problema. El ultrasonido no causa dolor, únicamente la molestia de estar acostado con el cuello inclinado hacia los lados.

¿Qué sucederá con mi información? Toda la información que se tenga será manejada de manera confidencial por lo que tus datos personales no se darán a conocer. El investigador responsable mantendrá la información registrada en una base de datos y no la compartirá. Si se detecta alguna alteración en la revisión clínica se te informará junto con tus padres y los orientaremos para su atención a donde corresponda, quedando claro que no es obligación del Instituto su atención. Tus resultados se entregarán por escrito personalmente o por correo de acuerdo con la preferencia de tus padres

Firma del sujeto bajo investigación o representante legal

He leído y entiendo la información anotada en el presente consentimiento. Me han dado la oportunidad de hacer preguntas y he recibido respuestas satisfactorias a las mismas. Acepto participar en este estudio.

_____	_____
Nombre del participante.	Fecha
_____	_____
Nombre y firma de la persona que conduce La revisión del consentimiento	Fecha
_____	_____
Nombre, dirección y firma de Testigo	Fecha
_____	_____
Relación que tiene con el voluntario	Fecha
_____	_____
Nombre, dirección y firma de Testigo	Fecha
_____	_____
Relación que tiene con el voluntario	Fecha
_____	_____
Recibí copia de este consentimiento	Fecha
_____	_____
Nombre y firma	Fecha

ANEXO F. CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES

	MAYO- OCTUBRE 2013	NOVIEMBRE 2013- ENERO2014	FEBRER 2014	MARZO 2014	MAYO 2014 – AGOSTO 2015	SEPTIEMBRE 2015
Elaboración de la pregunta de investigación y de protocolo						
Presentación y revisión de protocolo ante comité de investigación						
Presentación y revisión de protocolo ante comité académico						
Captación de los pacientes en la consulta externa de endocrinología.						
Realización de estudios de ultrasonido						
Análisis de resultados primera etapa (para efectos de tesis)						
Divulgación de resultados primera etapa (para efectos de tesis)						
Análisis y captura de resultados etapa final.						
Divulgación y publicación de resultados etapa final.						