



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO
FACULTAD DE MEDICINA**

**INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
DELEGACIÓN SUR DE LA CIUDAD DE MÉXICO
U.M.A.E HOSPITAL DE ESPECIALIDADES
CENTRO MÉDICO NACIONAL SIGLO XXI**

**TÍTULO: “UTILIDAD DE LAS CONCENTRACIONES DE PÉPTIDO C
PARA LA DIFERENCIACIÓN DIAGNÓSTICA DE PACIENTES CON
DIABETES MODY, TIPO 1 Y 2”**

**PROTOCOLO DE INVESTIGACIÓN
QUE PARA OBTENER EL TÍTULO EN LA ESPECIALIDAD DE:**

MEDICINA INTERNA

P R E S E N T A:

DR. RICARDO ALEMAN CONTRERAS

TUTORES:

**DR. ALDO FERREIRA HERMOSILLO
DRA. MAURA ESTELA NOYOLA GARCÍA**



CIUDAD DE MÉXICO, FEBRERO 2017



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

HOJA DE DATOS

Tutor Principal: Dr Aldo Ferreira Hermosillo.

Médico Adscrito al Servicio de Endocrinología

Hospital de Especialidades, CMN SXXI, “Dr Bernardo Sepulveda”

Teléfono: 56276900 ext. 21551

Correo electrónico: aldo.nagisa@gmail.com

Co-Tutor: Dra Maura Estela Noyola García.

Médico Adscrito al Servicio de Medicina Interna

Hospital de Especialidades, CMN SXXI, “Dr Bernardo Sepulveda”

Teléfono: 56276900 ext. 21051

Correo electrónico: mnoyola.g@gmail.com

Alumno: Dr. Ricardo Alemán Contreras

Médico Residente del cuarto año de la especialidad Medicina Interna

Hospital de Especialidades, CMN SXXI, “Dr Bernardo Sepulveda”

teléfono: 55 5965 0487

Correo electrónico: ricardo_red@hotmail.com

IN MEMORIAM

**JOHANN ALEMAN SUAREZ
EMIGDIO DANNY BUENABAD SANCHEZ**

“Pues a sus ángeles mandará cerca de ti,
Que te guarden en todos tus caminos”

“En las manos te llevarán,
Para que tu pie no tropiece en piedra”

Salmos 91:11-12

“Ahora bien, la fe es la certeza de lo que se espera y
la convicción de lo que no se ve”

9Hebreos 11:1

AGRADECIMIENTOS

Le doy gracias a Dios por haberme acompañado y guiado a lo largo de mi vida, todas las bendiciones recibidas, por ser mi fortaleza en los momentos de debilidad, por brindarme día a día aprendizaje. Gracias por brindarme luz y paz en mi corazón.

Agradezco todo el apoyo y el gran amor invaluable de mi mamá, Rocío Contreras Pérez, todas sus palabras sabias, llenas de buenos deseos quien me enseñó que el principal obstáculo en la vida es uno mismo, ayudándome a crecer y creer en un mejor mañana, de igual forma quiero agradecer profundamente a mis hermanos por estar siempre conmigo, siendo un apoyo incondicional. También hago alusión a mis pequeños sobrinos que llenan de alegría mi espíritu cada vez que convivo con ellos logran sacar el niño que traigo dentro. ¡Los quiero mucho a todos!

Quiero hacer mención especial y agradecer sinceramente a mi tutor de tesis, Dr Aldo Ferreira Hermsillo por su generosidad al brindarme esta valiosa oportunidad de realizar este protocolo de investigación bajo su dirección, apoyo, confianza y disponibilidad, para mí es gratificante poder reconocer su enriquecimiento científico en esta etapa de formación académica por lo que le estaré eternamente agradecido, su paciencia y constancia en el trabajo lo hacen ser genuino e indispensable a la institución que pertenecemos, gracias por todas sus enseñanzas y humildad que usted nos muestra en esta profesión. De igual forma externo agradecimiento a la Dra Maura Estela Noyola García por su asesoría, mostrando durante este trabajo siempre cordialidad y accesibilidad, siendo parte fundamental en nuestro estudio.

A todos mis amigos de la carrera aquellos que están presentes y aquellos que nos cuidan desde el cielo, compañeros de residencia por confiar en mí y hacer ameno esta última fase de residencia médica, a los derivados e integrales, siendo todos grandes personas, excelentes médicos.

Sin olvidar a una persona especial en mi vida, Perla Guadalupe Hernández Salcedo tan llena de pasión innata por la Diabetes, de quien aprendí que la Diabetes es un profundo mar de secretos, admirando su inteligencia, dedicación y valentía de continuar adelante, le doy las gracias por los buenos momentos compartidos.

A todos los compañeros de Laboratorio clínico de nuestra UMAE CMN SXXI así como a los que laboran en el área de laboratorio de la Unidad de Investigación Médica en Epidemiología Clínica por su calidad de trabajo y asesoría técnica.

Quiero recordar que gracias a la actitud, así como colaboración y participación de todos los pacientes de las dos clínicas de Diabetes de nuestro Hospital de Especialidades “Dr Bernardo Sepulveda” Centro Médico Nacional Siglo XXI, IMSS fue llevado a cabo este protocolo de estudio, quienes mostraron dadivosidad, paciencia, adornadas de simpatía manifestada por una sonrisa con la finalidad de cultivar este proceso de investigación.

DEDICATORIAS

Esta tesis es dedicada a mi familia, principalmente a mi madre, Rocío Contreras Pérez por todo su amor y apoyo emocional, enseñándome a encarar las adversidades sin perder nunca la dignidad ni desfallecer en el intento, es a ella a quien le debo mis valores, principios, perseverancia, así como mis fuerzas para conseguir mis metas.

A mis hermanos, Ramsés Alemán y Rachel Alemán por la confianza que han tenido en mí, haciéndome recordar que los sueños uno mismo puede hacerlos realidad, a cada uno de mis sobrinos quienes han sido un motivo de inspiración y felicidad. Todas mis Tías y Tíos, así como primos por apoyarme en cada momento.

Con mucho cariño para dos ángeles que siempre me cuidan desde el cielo, Johann Alemán y Danny Buenabab, quienes me han mostrado siempre luz ante la más inmensa oscuridad, extrañándolos desde aquí, pero sé que algún día me darán gustosamente la bienvenida y me recibirán con un fuerte abrazo, simplemente es una separación entre dos mundos diferentes.

Con alegría y respeto a mis amigos Gilberto Herrera, Jessica Bocardo, Nancy Garibay, Beatriz Ariza y Cesar Bravo, gracias a cada uno de ellos por sus palabras de aliento, su ayuda oportuna y eficaz en los momentos más difíciles de mi vida, por todos sus consejos para seguir siendo mejor persona.

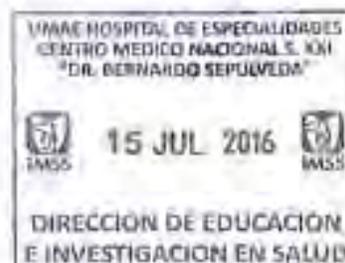
“La dicha de la vida consiste en tener siempre algo que hacer, alguien a quien amar y alguna cosa que esperar”.

Thomas Chalmer

LISTA DE ABREVIATURAS

ADA: Asociación Americana de Diabetes
ANOVA: Análisis de la varianza con un factor
Anti-GAD 65: Anticuerpos contra la descarboxilasa del ácido glutámico isotipo 65
Anti-IA2: Anticuerpos contra tirosina fosfatasa
AUC: Área bajo la curva
c-HDL: Colesterol asociado a lipoproteínas de alta densidad
c-LDL: Colesterol asociado a lipoproteínas de baja densidad
CC: Circunferencia de la cintura
CMN: Centro Médico Nacional
CTLA-4: Antígeno 4 asociado a linfocito T citotóxico
DASP: Diabetes Autoantibody Standardization Program
DE: Desviación estándar
DM: Diabetes mellitus
DM1: Diabetes mellitus tipo 1
DM2: Diabetes mellitus tipo 2
ELISA (Enzyme Linked-Immunesorbent Assay)
ENSANUT: Encuesta Nacional de Salud y Nutrición 2012
FRCV: Factores de riesgo cardiovascular
GLUT: Glucose transporter facilitators or carriers
GKC: Glucocinasa
HbA1c: Hemoglobina glucosilada
HLA: Antígeno leucocitario humano
HNF1A: Gen nuclear hepatocitario 1A
IAA: Autoanticuerpos contra insulina
IC: Intervalos de confianza
ICA: Autoanticuerpos contra islote celular
ICC: Índice de cintura cadera
IDF: International Diabetes Federation
IMC: Índice de masa corporal
IMSS: Instituto Mexicano del Seguro Social
LADA: Latent Autoimmune Diabetes of the Adult
MODY Maturity Onset Diabetes of the Young
NAC: Norteamérica, Centroamérica y el Caribe
NS: no significativo
OMS: Organización Mundial de la Salud
OR, Odds Ratio
PAD: presión arterial diastólica
PAS: presión arterial sistólica
PCR: proteína C reactiva
PTPN22: Protein tyrosine phosphatase, non-receptor type 22
RI: Rangos intercuartílicos
ROC: Receiver Operating Characteristic
SPSS: Statistical Package for the Social Sciences
STATA: Data Analysis and Statistical Software
TAG: triglicéridos
UMAE: Unidad Médica de Alta Especialidad
VNTR: Variaciones en el número de repeticiones en tándem
VPN: Valor predictivo negativo
VPP: Valor predictivo positivo
WC: perímetro de cintura
WHtR: índice cintura/talla
ZnT8: autoanticuerpos contra transportador de zinc-8

HOJA DE RECOLECCIÓN DE FIRMAS



DOCTORA

DIANA GRACIELA MENEZ DIAZ

JEFE DE LA DIVISION DE EDUCACION EN SALUD
UMAЕ HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CMN SIGLO XXI

DOCTORA

MARIA EUGENIA GALVÁN PLATA

PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE MEDICINA INTERNA
UMAЕ HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CMN SIGLO XXI

DOCTOR

ALDO FERREIRA HERMOSILLO

MEDICO ADSCRITO AL SERVICIO DE ENDOCRINOLOGIA
UMAЕ HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CMN SIGLO XXI

INDICE

TEMA		PAGINA
1	RESUMEN	10
2	MARCO TEÓRICO	12
	EPIDEMIOLOGÍA DE LA DIABETES MELLITUS	
	DIABETES MELLITUS TIPO 1 (DM1)	
	DIABETES MELLITUS TIPO 2 (DM2)	
	DIABETES TIPO <i>MATURITY ONSET DIABETES OF THE YOUNG</i> (MODY)	
	PROBLEMÁTICA DE LA CLASIFICACIÓN DE DM.	
	UTILIDAD DEL PÉPTIDO C PARA EL DIAGNÓSTICO DE DM	
3	PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	23
4	JUSTIFICACIÓN	24
5	PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN	24
6	HIPÓTESIS	25
7	OBJETIVO	25
8	MATERIAL Y MÉTODOS	25
9	CRITERIOS DE SELECCIÓN	26
10	TAMAÑO DE LA MUESTRA Y TIEMPO A DESARROLLAR	27
11	ANÁLISIS ESTADÍSTICO	27
12	DEFINICIÓN DE VARIABLES	28
13	ASPECTOS ÉTICOS	29
14	RESULTADOS	31
15	DISCUSIÓN	40
16	CONCLUSIONES	46
17	REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	47
18	ANEXO 1. CONSENTIMIENTO INFORMADO	51
19	ANEXO 2. HOJA DE RECOLECCION DE DATOS	53

1) Resumen

Introducción: De acuerdo a la Asociación Americana de Diabetes, la diabetes se puede clasificar como diabetes tipo 2 (la cual representa el 80% de la prevalencia a nivel mundial), tipo 1 (la cual representa el 10% de la población de pacientes con DM1), diabetes gestacional y otros tipos de diabetes (donde se agrupan las diabetes secundarias por ejemplo a alteraciones pancreáticas o a medicamentos). Si bien esta clasificación es práctica para su uso clínico, no permite identificar adecuadamente otros tipos de diabetes como las formas monogénicas o las formas de autoinmunidad latente (LADA). Así, hasta 10% de los pacientes diagnosticados como DM1 o DM2, son en realidad pacientes con diabetes tipo MODY (Maturity Onset Diabetes of the Young).

La importancia de identificar adecuadamente a estos pacientes radica en que su tratamiento es únicamente con sulfonilureas debido a su carácter autosómico dominante, la identificación de un caso nos obliga al escrutinio en otros miembros de la familia (y de esta forma ejercer acciones terapéuticas tempranas). Una forma de hacer el escrutinio diagnóstico es determinar la presencia de autoanticuerpos, lo cual nos orientaría a una diabetes autoinmune (tipo 1 o LADA). Los anticuerpos más comúnmente identificados son los anti-GAD65; sin embargo, su determinación es costosa y hasta el 5% de la población puede tener los anticuerpos positivos sin desarrollar autoinmunidad. Es por esto que se han propuesto otras formas para realizar el diagnóstico adecuado en el paciente joven como la cuantificación del péptido C, proteína que se co-secreta con la insulina y traduce la existencia de reserva pancreática.

Objetivos: Determinar la utilidad de la concentración de péptido C para la diferenciación diagnóstica de pacientes con MODY, tipo 1 y tipo 2.

Pacientes, material y métodos: Se realizó un estudio transversal analítico donde se incluyeron a los pacientes de la clínica de diabetes tipo 1 y tipo 2 de los servicios de Endocrinología y Medicina Interna del Hospital de Especialidades "Dr Bernardo Sepulveda" CMN Siglo XXI, se determinaron sus concentraciones de péptido C en ayuno y en una muestra aleatoria, también se evaluó la concentración de anticuerpos Anti-GAD65 así como de Anti-IA2, se registraron variables antropométricas y bioquímicas para su correlación con las concentraciones de péptido C.

Análisis estadístico: Las variables cuantitativas se describieron utilizando medidas de tendencia central y de dispersión, acorde a la distribución de los datos se estableció la normalidad en estas variables mediante la prueba de Shapiro Wilks. Las variables cualitativas se describieron utilizando frecuencias y porcentajes. Se valoró asociación entre las variables cualitativas utilizando prueba de chi cuadrada, en tanto que para las variables cuantitativas se utilizó ANOVA por ser más de dos grupos, siendo evaluadas las diferencias entre los grupos de diabetes, así como la correlación entre variables utilizando prueba de Spearman y/o Pearson, considerando la $p < 0.05$ como estadísticamente significativa. Para el análisis estadístico se utilizó el paquete estadístico SPSS versión 20 y STATA versión 11.

Resultados: Se incluyeron un total de 100 pacientes; 38% fueron clasificados con diagnóstico de Diabetes Mellitus tipo 1, 49% con diagnóstico de Diabetes Mellitus tipo 2, 13% con tipo MODY. Del total de la muestra 58% de los pacientes correspondieron al género femenino. El total de la población obtuvo una mediana para la edad de 42 años con diferencia significativa entre la población DM 2 y DM 1, estos últimos con una mediana de 27 años. Se observó diferencias significativas en el perímetro de cintura entre la población con DM 1 y DM 2 (mediana de 88 cm vs 105 cm) así como entre la población DM 2 y MODY (105 cm vs 91 cm). La medición de péptido C en ayuno fue diferente entre la población con DM 1 y DM 2 (mediana de 0.2ng/ml vs 2.4ng/ml, respectivamente) y también hubo diferencia entre DM 2 y MODY (1.14ng/ml), lo cual no se vio reflejado en la comparación entre DM 1 y MODY por falta del tamaño de la muestra. Mediante una Curva ROC se definió que el punto de corte de péptido C en ayuno de 0.95 ng/ml con área bajo la curva de 0.88, es útil para la diferenciación diagnóstica entre Diabetes Mellitus tipo 1 y Diabetes

Mellitus tipo 2 con una sensibilidad del 82% y Especificidad del 77%. El péptido C aleatorio solo mostró diferencia significativa entre la población con DM 1 y DM 2; sin embargo, al correlacionarlo con péptido C en ayuno, se obtuvo una correlación moderada en los pacientes con DM 2 ($p=0.798$); en tanto que en la población DM 1 y MODY fue buena ($p=0.93.9$ y 0.999 , respectivamente), lo que sugiere que puede ser utilizado también para la diferenciación diagnóstica. La determinación de autoanticuerpos anti-GAD 65 se tomó solo en 79 pacientes de la población total, y se observó diferencia significativa en la positivización al comparar DM 1 (37%) y DM 2 (5%), en este último el porcentaje es esperado, ya que hasta un 5% de la población general presenta anti-GAD 65 positivos, por lo que ninguno de los DM2 está mal clasificado. En cuanto a la población MODY el 50% (2/4) presentó anticuerpos positivos, por lo que fueron re-clasificados a DM 1 en concordancia por su autoinmunidad, así como características clínicas y bioquímicas. Tomando en cuenta la reclasificación, se obtuvo que los autoanticuerpos anti-GAD65 tienen una sensibilidad del 41%, especificidad del 100%, VPP: 100%, VPN: 71% y certeza diagnóstica del 73%. Por otra parte, los anticuerpos Anti-IA2 fueron determinados en 77 pacientes y se encontró que el 19% fueron positivos exclusivamente en los pacientes con DM 1, alcanzando una sensibilidad del 19%, especificidad del 100%, VPP: 100%, VPN 69% y certeza diagnóstica: 87%.

Conclusión: La determinación del péptido C en ayuno es útil para la diferenciación diagnóstica entre DM 1 y DM 2. En la población estudiada, el punto de corte de 0.95 ng/ml tuvo una sensibilidad de 82% y especificidad del 77% para dicha diferenciación. Se requieren más estudios para determinar un punto de corte del péptido C útil para diferenciar a los pacientes tipo MODY.

Palabras claves: Péptido C en ayuno y aleatorio, Diferenciación diagnóstica, DM 1, DM 2, MODY, Anticuerpos Anti-GAD 65, Anticuerpos Anti-IA2.

2) Marco Teórico

Epidemiología de la diabetes mellitus

De acuerdo al atlas de la International Diabetes Federation (IDF) para el año 2010 la prevalencia global de diabetes mellitus (DM) era de 6.6%, lo cual equivalía a 285 millones de personas diagnosticadas; tomando en cuenta esos datos, se esperaba que para el año 2030 la prevalencia global de DM se incrementaría a 7.8%, lo cual equivaldría a 438 millones de personas ¹. Tomando en cuenta los datos generados por la Encuesta Nacional de Salud y Nutrición 2006, para el año 2010 México ocupaba el 10º lugar a nivel mundial en cuanto a prevalencia de DM, con 6.8 millones de personas diagnosticadas y para el 2030 se esperaba una incremento a 11.9 millones de personas, por lo que incrementaría al 7º lugar ^{2, 3}. Sin embargo, el atlas de la IDF 2013 observó una panorámica preocupante, ya que para este año ya se encontraban diagnosticados 382 millones de personas, por lo que la expectativa para el año 2035 se modificó a 592 millones a nivel mundial ⁴. Este mismo atlas considera que existen 27.7%, 25% y 29.4% de personas sin diagnóstico, dependiendo de si se encuentran en países con ingresos económicos altos, medios o bajos, respectivamente ⁴.

Este mismo atlas reporta que en la zona de Norteamérica, Centroamérica y el Caribe (NAC), se observa un incremento en la incidencia de diabetes tipo 1, existiendo hasta ese momento para dicha región 108,600 pacientes de entre 0 y 14 años, lo cual representa una incidencia de 16.7 casos por cada 100,00 personas ⁴. Además, reporta una prevalencia de pacientes menores de 20 años con diabetes mellitus tipo 2 (DM2) de hasta 21%, lo cual implica que la incidencia se incrementó de 0.29 pacientes/1000 personas en 2001 a 0.36 pacientes/1000 personas en 2009; mientras que la prevalencia de personas diagnosticadas de 20 a 79 años se reportó del 9.6% ⁴.

En nuestro país, de acuerdo a la Encuesta Nacional de Salud y Nutrición 2012 (ENSANUT 2012), la prevalencia de personas diagnosticadas con DM2 mayores de 20 años es del 9.1% ⁵. Existen pocos estudios sobre la incidencia de DM1; sin embargo, en una publicación reciente, Gómez-Díaz y cols. reportaron la incidencia de DM1 en niños atendidos en el Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS) entre los años 2000 a 2010. De acuerdo a los datos recabados por la Dirección de Prestaciones Médicas del IMSS, el número de casos nuevos en menores de 19 años, se incrementó significativamente de 3.4 a 6.2 por 100,000 personas (p <0.001) ⁶.

Clasificación actual de la DM

De acuerdo a la Asociación Americana de Diabetes (ADA, por sus siglas en inglés), la DM se clasifica como tipo 1 (anteriormente llamada insulino dependiente), diabetes tipo 2 (anteriormente llamada no-insulino dependiente), diabetes gestacional y otros tipos de diabetes, donde se incluyen diabetes secundarias a endocrinopatías, fármacos, procesos inflamatorios o infecciosos pancreáticos, etc ⁷. Con los avances en las técnicas diagnósticas, esta clasificación es insuficiente, ya que existen por ejemplo, pacientes con características fenotípicas de DM1 pero cuya edad de inicio de la autoinmunidad es tardía (llamados pacientes con autoinmunidad latente, Latent Autoimmune Diabetes of the Adult ⁸) o bien pacientes con defectos monogénicos que presentan características similares a DM2 pero se presentan en pacientes jóvenes (llamada diabetes de la madurez de inicio en el joven, Maturity Onset Diabetes of the Young) ⁹.

Es por esto que se ha propuesto clasificar a la DM de acuerdo a su mecanismo fisiopatológico en diabetes con componente insulino deficiente (en donde se incluirían DM1, LADA, síndromes poliglandulares autoinmunes, diabetes fulminante y diabetes “africana”) y con componente insulino deficiente/resistente (la cual se divide en diabetes con componente poligénico, como DM2 o diabetes

gestacional y monogénico, como las diversas formas de MODY)¹⁰. Sin embargo, esta clasificación no considera DM secundaria a otras enfermedades o uso de medicamentos⁷. Está claro que no existe hasta el momento una clasificación que abarque la amplia gama de enfermedades caracterizadas por el fenotipo de la hiperglucemia.

Diabetes mellitus tipo 1 (DM 1)

La DM1 es una enfermedad causada por la destrucción de células beta del páncreas la cual puede desarrollarse a cualquier edad (desde neonatal hasta la 6ª década de la vida)¹¹. El comité de la Asociación Americana de Diabetes (ADA) ha recomendado clasificar la diabetes mellitus tipo 1 en inmunomediada (1a) e idiopática (1b)¹². La DM1a, constituye el 5-10% de las personas que viven con diabetes y se diagnostica por la presencia de 1 o más autoanticuerpos: autoanticuerpos contra islote celular (ICA), autoanticuerpos contra insulina (IAA), anticuerpos contra la descarboxilasa del ácido glutámico isotipo 65 (GAD65), contra fosfatasas de tirosina (anticuerpos anti-insulinoma IA-2 y IA-2b) y autoanticuerpos contra transportador de zinc-8 (ZnT8)¹¹. DM1a Dichos autoanticuerpos aparecen entre las 6 a 8 semanas de edad y la enfermedad se desarrolla después de las 16 semanas de edad. Los autoanticuerpos contra insulina son los primeros en elevarse y duran hasta 3 años elevados por lo que predicen el desarrollo temprano de DM1a, en cambio los anti-GAD65 son más frecuentemente encontrados en adultos¹³. Entre familiares de primer grado la presencia de 2 o más autoanticuerpos indica un riesgo >90% en 10 años, mientras que 1 solo autoanticuerpo tiene un riesgo de <20% en 10 años¹⁴. Algunos pacientes pueden perder expresión de todos los autoanticuerpos al momento del diagnóstico por la progresión de la enfermedad; por lo que su diagnóstico se realiza al encontrar alelos específicos del antígeno leucocitario humano (HLA) asociados a diabetes tipo 1a, ausencia de resistencia a la insulina, desarrollo de cetoacidosis y pérdida de la secreción del péptido C¹¹. El HLA está codificado en el cromosoma 6p21 y su función es presentar péptidos a linfocitos T. Hasta 40% de

los individuos con DM1a son portadores de la combinación de haplotipos DQ2/DR3 y DQ8/DR4¹⁵. Otros factores genéticos involucrados en el desarrollo de DM1a son variaciones en el número de repeticiones en tándem (VNTR) del gen de la insulina, polimorfismos en el antígeno 4 asociado a linfocito T citotóxico (CTLA-4) o bien polimorfismos de PTPN22¹⁵.

Diabetes mellitus tipo 2 (DM 2)

Esta enfermedad poligénica está caracterizada por insulino resistencia y posteriormente insulino deficiencia. Si bien comúnmente se asocia a obesidad y síndrome metabólico, 15% de la población no obesa también puede padecerla⁷.

Su principal mecanismo fisiopatológico es la generación de gluco-lipotoxicidad causada por una dieta alta en carbohidratos simples y grasas; así como por la generación de ácidos grasos libres y citocinas proinflamatorias en las personas con aumento del tejido adiposo. Se ha propuesto dos mecanismos por los cuales estas sustancias generan resistencia a la insulina:

- Ciclo de Randle. Propone que el incremento en las concentraciones de ácidos grasos libres atraviesa por difusión pasiva la membrana celular, lo cual lleva a incremento en la concentración de acetil coA intracelular, inhibición de la enzima piruvato deshidrogenasa con aumento concomitante de piruvato y citrato y esto a su vez genera inhibición de la fosfofructocinasa. Debido a esta inhibición incrementan las concentraciones de glucosa-6-fosfato y se genera inhibición de la glucocinasa, lo que se traduce en que la glucosa cesa su fosforilación. Debido a que la célula capta que existe un incremento en la glucosa intracelular, inhibe la traslocación de GLUT4, con lo cual disminuye la captación de glucosa sanguínea¹⁶.
- Mecanismo alternativo. Se acopla a la teoría anterior y sugiere que una vez ingresados los ácidos grasos libres a la célula, son transformados en diferentes productos como ceramidas, acetil coA y diacilglicerol. Estos compuesto aumentan la actividad de la proteína cinasa C y esto genera

fosforilación a nivel de serinas y treoninas del receptor de insulina, lo que genera inhibición de la vía de la fosfatidilinositol-3-cinasa y por lo tanto la traslocación de GLUT4, con la consecuencia de inhibirse el transporte de glucosa en músculo y tejido adiposo ¹⁶.

De forma compensatoria, las células beta incrementan la secreción de insulina para contrarrestar la resistencia y finalmente se genera falla en su secreción. Existen a su vez dos hipótesis de por qué se genera falla en la secreción de insulina: por un lado, la hiperglucemia crónica depleta los gránulos de secreción de insulina y por el otro los incrementos crónicos de la concentración de ácidos grasos libres disminuyen la conversión de proinsulina a insulina, disminuyendo su secreción. Estos dos mecanismos han sido agrupados bajo el término de glucolipototoxicidad.

Diabetes tipo *Maturity Onset Diabetes of the Young* (MODY)

MODY se define como un trastorno heterogéneo causado por mutaciones monogénicas heterocigotas en uno de al menos 6 genes diferentes involucrados en la función de las células beta ¹⁷. Nuevas mutaciones de genes y subgrupos de MODY se han identificado desde su primera caracterización por Tattersall en 1974 ¹⁸. Este autor en su artículo titulado “Mild familial diabetes with dominant inheritance” describió tres familias con una forma de herencia autosómica dominante tratadas con sulfonilureas 40 años después del diagnóstico inicial. En las tres familias, las características clínicas fueron similares y carecían de complicaciones graves en el largo curso clínico de su enfermedad: cada caso índice tuvo un fuerte historial familiar de diabetes fenotípicamente similar, sólo uno requirió tratamiento con insulina, 2 con presencia de retinopatía y ninguno sin proteinuria ¹⁹.

El inicio de este tipo de diabetes puede ser durante la infancia, la adolescencia o en la edad adulta, aunque por lo general se produce en el grupo de edad menor a

25 años. Los síntomas se manifiestan lentamente, sin presentarse obesidad ni cetosis en la mayoría de los casos. Por lo general, no existe ninguna evidencia de autoinmunidad de las células beta. Además, las personas con MODY no poseen otra característica de la diabetes mellitus tipo 2, como hipertensión arterial sistémica o niveles anormales de lípidos en la sangre ²⁰. La importancia de su diagnóstico radica en que MODY puede ser tratado incluso sin la administración exógena de insulina en la mayoría de los casos, únicamente con hipoglucemiantes orales dependiendo de la mutación genética (American Diabetes Asociación, 2012) ²¹.

La prevalencia exacta de MODY se desconoce, ya que la clasificación errónea como diabetes tipo 1 o tipo 2 subestima su prevalencia. Sin embargo, se encontró que del 2 al 5% de los casos de diabetes mellitus tipo 2 son realmente tipo MODY y el 10% de los pacientes originalmente clasificados con diabetes mellitus tipo 1 ¹⁸. Según Guja y cols. la frecuencia estimada para MODY es de aproximadamente el 1-2% del total de casos de diabetes en los países desarrollados ²².

En Europa se estima que la prevalencia es de 108 casos por millón. Estudios llevado a cabo en los registros de diabetes infantil de Noruega, Polonia y Alemania, estiman que la prevalencia mínima de diabetes monogénica es de 3.1 /100 000 en los niños noruegos, 4.2-4.6 / 100 000 en niños polacos, 2.39 / 100 000 en niños alemanes y 2.1 / 100 000 en niños Americanos ²³. Entre los diferentes subtipos de MODY, las formas más frecuentes son MODY2 (causado por la mutación del gen de la glucocinasa, GKC) y MODY3 (causada por la mutación del gen nuclear hepatocitario 1A, HNF1A) ²⁴.

Problemática de la clasificación de DM.

Antes del año 1980, la DM 1 era la única forma de diabetes considera prevalente en los niños y adolescentes ²⁵; sin embargo, informes recientes muestran una creciente prevalencia de la DM 2 en niños y adolescentes de todo el mundo²⁶

asociadas al incremento en la prevalencia de sobrepeso y obesidad en dicha población. Esta situación ha generado dificultad en la adecuada clasificación del paciente que tiene diagnóstico de DM, ya que bien puede tratarse de un paciente con obesidad desde la infancia que genere resistencia a la insulina (lo cual nos orientaría al diagnóstico de DM 2) o bien un paciente con autoinmunidad que debido a la sobreinsulinización y a una dieta poco adecuada desarrolle obesidad (lo cual nos orienta a un paciente con DM 1 al que se agrega síndrome metabólico) ²⁷. Por si esto fuera poco, también existen pacientes sin datos de resistencia a la insulina, que debutan con hiperglucemia resistente al tratamiento con insulina, a diferentes edades (lo cual nos orienta al diagnóstico de MODY).

Por lo tanto, si bien la edad y el índice de masa corporal (IMC) son las herramientas clínicas más ampliamente utilizadas para guiar el tipo de DM en un paciente, pueden ser interpretados erróneamente. Esto tendría como consecuencia el inicio incorrecto de tratamientos, por ejemplo, con hipoglucemiantes orales en un paciente con DM1 o bien dosis altas de insulina en un paciente que puede responder a la combinación con hipoglucemiantes orales, como en DM2 o MODY. Es bien sabido que los primeros 5 años de tratamiento son esenciales para evitar el desarrollo de “memoria metabólica” y complicaciones microvasculares, por lo que el diagnóstico adecuado es esencial ²⁸.

Una forma de diferenciar entre pacientes con o sin autoinmunidad es la determinación de autoanticuerpos o la búsqueda de haplotipos relacionados, por ejemplo en HLA. Sin embargo, la detección de un solo autoanticuerpo es insuficiente y a pesar de poder realizarse todos los tipos de autoanticuerpos relacionados, existe la posibilidad de no detectarse a nivel sanguíneo (por ejemplo en un paciente con DM1b) ¹⁵. Además, es una técnica costosa ya que la determinación de antiGAD65, el anticuerpo más comúnmente asociado a DM1, mediante técnica de ELISA (Enzyme Linked-ImmunoSorbent Assay) en un laboratorio de investigación, tiene un costo aproximado de \$650.00 pesos por paciente; mientras que en un laboratorio privado su costo es de \$1,500.00 pesos

por paciente. Así mismo, no todos los laboratorios clínicos tienen la posibilidad de realizar la detección de haplotipos de riesgo de HLA y no es la única alteración genética relacionada con autoinmunidad pancreática (por ejemplo, también hay mutaciones en el gen de la insulina, CTLA-4 o PTPN22).

Es por esto que han surgido otras formas de realizar el diagnóstico adecuado, como son la determinación de péptido C. El péptido C no es más que la cadena C de la proinsulina, que es escindido y secretado en cantidades equimolares una vez que esta hormona sale de las vesículas secretorias.

Utilidad del péptido C para el diagnóstico de DM

De 1998 al 2001 se realizó un estudio prospectivo en Kronoberg, Suecia; en donde se evaluó la utilidad del péptido C para la clasificación del tipo de DM. Si bien se encontró que el péptido C no era ideal para la clasificación, si era un mejor discriminador en comparación a la edad y el IMC para identificar aquellos pacientes con al menos un anticuerpo positivo (anti-GAD y/o ICA). De hecho, se encontró mediante una curva ROC (tomando como parámetro la adecuada evaluación del paciente), que los valores más altos de área bajo la curva (AUC) los obtuvieron el péptido C, seguido por la edad y el IMC (AUC de 0.78, 0.68 y 0.66, respectivamente) ²⁹.

Otro estudio entre enero 2001 y diciembre 2012 que incluyó 5 hospitales de Corea, incluyó a 223 pacientes diabéticos, encontró que con niveles de péptido C menor a 0.6 ng/ml se excluía el diagnóstico de DM 2, mientras que niveles de péptido C mayor a 3.0 ng/ml hacían poco probable el diagnóstico de DM 1 (**Figura 1**). Estos resultados sugieren que la concentración de péptido C sérico en ayuno es útil para la clasificación del tipo de DM en el momento del diagnóstico, por lo general con niveles de péptido C elevados en pacientes con DM 2 a diferencia de los pacientes con DM 1 ³⁰.

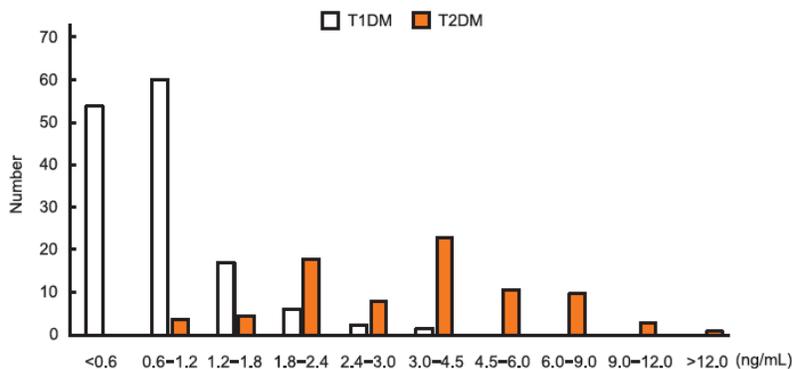


Figura 1. Distribución sérica de las concentraciones de péptido C en pacientes con Diabetes Mellitus tipo 1 y 2 ³⁰

Por su parte, Katz y cols. en el 2007 estudiaron por 12 meses a 175 pacientes, identificando que las concentraciones de péptido C en ayuno de 0.85 ng/ml tienen 83% de sensibilidad y 89% de especificidad para distinguir a la población pediátrica con DM 1 en comparación con la población con DM 2 (Figura 2) ²⁹.

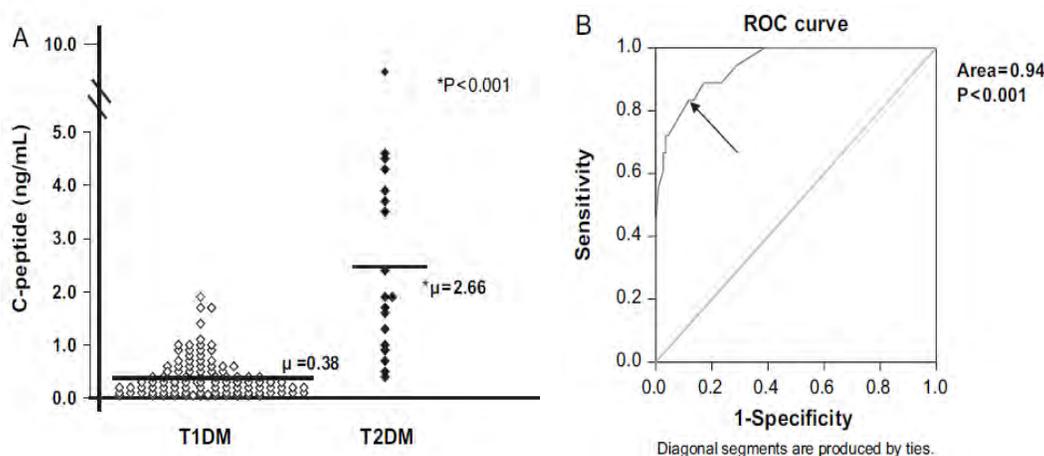


Figura 2. A.- Concentraciones de péptido C en ayuno en pacientes con DM 1 y DM 2.
B.- Curva ROC (Receiver-operator characteristic) del péptido C ²⁹.

Recientemente un estudio de cohorte realizado en Suecia incluyó 2734 pacientes niños y adolescentes en el lapso de tiempo de 2005-2009 e informó que la determinación de péptido C sérico de manera aleatoria al momento del diagnóstico puede ayudar a clasificar el tipo de DM. En este estudio se demostró que los

pacientes clasificados como DM 2 tenían la concentración de péptido C más alta (1.83 ± 1.23 nmol/L) seguidos por los pacientes con MODY (1.04 ± 0.71 nmol/L) y finalmente los pacientes con DM 1 (0.28 ± 0.25 nmol/L). Además, el valor predictivo del péptido C $>$ de 1.0 nmol/L para la clasificación de DM 2 o MODY, era de 0.46 [intervalo de confianza, IC 0.37-0.58], lo que refleja la función residual de las células beta para la secreción de insulina³¹. De todos los pacientes clasificados con DM 1, el 44% tenía un valor de péptido C por debajo de 0.2 nmol/L y sólo 2% tenían un valor ≥ 1.0 nmol/L. Esto está en contraste con DM 2 y MODY en quienes 63% tenían concentraciones de péptido C ≥ 1.0 nmol/L (**Figura 3**). Tomando en cuenta estos parámetros, se estimó que un paciente con concentraciones de péptido C < 0.2 nmol/L al momento del diagnóstico tenía una probabilidad de 1/1037 de ser DM2 o MODY; mientras que si el valor de péptido C es ≥ 1.0 nmol/L, la posibilidad aumenta al 46%. Finalmente, las concentraciones de péptido C para establecer el diagnóstico tuvieron la razón de momios más fuerte (OR, Odds Ratio) de 6.6 (IC95% 3.7-11.8), seguido por la edad con un OR de 1.3 (IC95% 1.1-1.4) y las concentraciones de glucosa sérica con OR de 0.8 (IC95% 0.7-1.0). En ese estudio la hemoglobina glucosilada (HbA1c) no mostró diferencia significativa en el OR para diagnóstico, entre los distintos tipos de diabetes³¹.

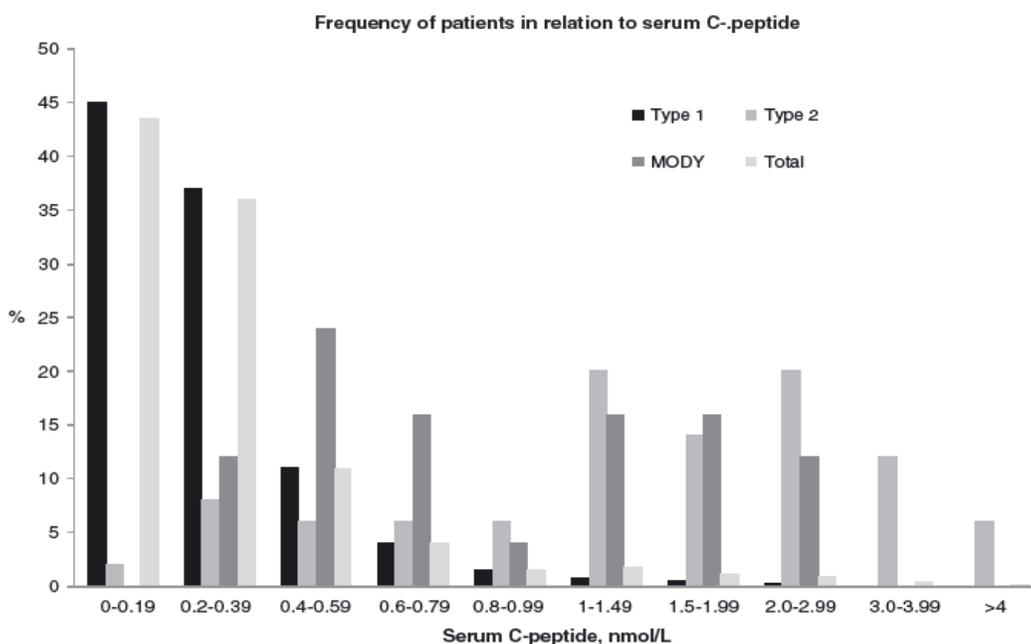


Figura 3. Distribución sérica del péptido C en niños con diferentes tipos de diabetes clasificada ³¹.

Es así que debido a la dificultad para establecer el diagnóstico tomando únicamente parámetros clínicos, existe la necesidad de utilizar otros recursos bioquímicos que permitan la adecuada diferenciación, sobretodo de los pacientes con DM1, DM2 y MODY por lo diferente de su tratamiento. El péptido C podría ser una herramienta útil, ya que los pacientes con DM1 muestran niveles deficientes de péptido C dentro de 2 o 3 años después del diagnóstico, mientras que en la DM2 y en MODY los niveles persisten detectables³². Además, existe la ventaja de su amplia disponibilidad comercial, bajo costo (es más económico que la determinación de anticuerpos) y fácil disponibilidad ^{33, 34}.

3) Planteamiento del problema

Se ha encontrado que el 10% de los pacientes con diagnóstico de DM1 en realidad son pacientes con MODY. De igual forma, 2 a 5% de los pacientes con DM2 pertenecen a esta entidad. La importancia de la adecuada clasificación radica en que permite brindar el tratamiento indicado con sulfonilureas, evita la insulinización temprana con lo cual contribuye a mantener la funcionalidad de las células beta pancreáticas y con esto disminuye el riesgo de complicaciones microangiopáticas. Además, detectar a un paciente con MODY nos permitiría diagnosticar de forma oportuna a otros miembros de la familia debido a que se trata de una enfermedad autosómica dominante.

Se ha observado que las características clínicas como edad o IMC son inadecuadas para la clasificación correcta del tipo de DM, por lo que estudios recientes han sugerido que la cuantificación de las concentraciones de péptido C sérico en ayuno o en una muestra aleatoria son herramientas útiles y poco costosas.

En nuestro medio, la cuantificación de autoanticuerpos se realiza únicamente en laboratorios de investigación debido a su alto costo; mientras que la determinación de péptido C se realiza de forma rutinaria en hospitales de tercer nivel. Si bien existe amplia información en la literatura donde se ha evaluado que la concentración de péptido C permite diferenciar entre los diferentes tipos de diabetes, no existe información sobre la utilidad o puntos de corte establecidos en nuestra población.

4) Justificación

La clínica de Diabetes Mellitus tipo 1 a cargo del servicio de Endocrinología del Hospital de Especialidades CMN SXXI, cuenta con una población de 200 pacientes diagnosticados como DM 1. En la actualidad, algunos de estos pacientes que utilizaban dosis elevadas de insulina sin control glucémico adecuado, han sido re-clasificados como pacientes con MODY y han tenido respuestas adecuadas al manejo con sulfonilureas.

De la misma forma, la clínica de diabetes tipo 2 a cargo del servicio de Medicina Interna, cuenta con una población estimada de 170 pacientes inicialmente diagnosticados como DM 2, algunos de los cuales no logran metas de tratamiento a pesar del manejo adecuado con insulina.

Si bien la detección de autoanticuerpos Anti-GAD 65 así como de Anti-IA2 pudiese orientar al diagnóstico entre diabetes autoinmune o diabetes tipo 2, no nos permite diferenciar a los pacientes con diabetes tipo MODY. Además, debido a su costo elevado, no se realiza la detección de forma rutinaria de autoanticuerpos en nuestra unidad. Sin embargo, la determinación de péptido C sí se realiza de forma rutinaria y pudiese constituir una herramienta adecuada, poco costosa para la diferenciación entre los tipos de DM.

5) Pregunta de investigación

¿Cuál es la utilidad del péptido C para la diferenciación diagnóstica entre diabetes tipo MODY, tipo 1 y 2?

6) Hipótesis

La concentración de péptido C >0.6 ng/ml y <1 ng/ml es útil para la diferenciación diagnóstica entre diabetes tipo MODY, tipo 1 y 2.

7) Objetivo General

Evaluar la utilidad del péptido C para la diferenciación diagnóstica entre diabetes tipo MODY, tipo 1 y tipo 2 en pacientes de la clínica de Diabetes Mellitus tipo 1 y tipo 2 de los servicios de Endocrinología y Medicina Interna de nuestro hospital.

8) Material y Métodos

Tipo de estudio: Transversal, analítico

Universo de trabajo: Pacientes de la consulta externa del servicio de Endocrinología y Medicina Interna del Hospital de Especialidades, CMN SXXI con diagnóstico de Diabetes Mellitus Tipo 1 y/o 2.

Lugar donde se desarrollará el estudio: UMAE, Hospital de Especialidades, CMN SXXI

Descripción general del estudio: Se capturaron pacientes en seguimiento por la consulta externa del servicio de Endocrinología y Medicina Interna del Hospital de Especialidades, CMN SXXI con diagnóstico de DM 1 o 2, así como tipo MODY. De manera inicial se solicitó laboratorios con la finalidad de valorar las concentraciones séricas de péptido C y se realizó determinación de anticuerpos anti-GAD 65 así como anticuerpos Anti-IA2 para identificar aquellos pacientes con autoinmunidad; además se utilizó la información del expediente clínico para registrar variables clínicas y bioquímicas de relevancia. La determinación de péptido C se realizó en una muestra tomada en el momento de la consulta (aleatoria) y se solicitó durante las pruebas de rutina durante el seguimiento del paciente (ayuno). La determinación de los anticuerpos se realizó mediante un kit

comercial por técnica de ELISA en el laboratorio de la Unidad de Investigación Médica en Epidemiología Clínica.

Una vez obtenidas dichas concentraciones, se procedió a realizar curvas ROC (Receiver Operating Characteristic) y de esta forma se estableció el mejor punto de corte que permitió la diferenciación entre estas entidades. Finalmente se realizó análisis de correlación con la finalidad de determinar si existen parámetros que pudieron interferir con su concentración o interpretación diagnóstica (ejemplo: IMC).

9) Criterios de Inclusión

- Pacientes en seguimiento regular en la consulta externa de la clínica de DM1 o DM2 de esta unidad
- Pacientes de 18 a 70 años.
- Ambos géneros
- Pacientes con diagnóstico previo de DM1, DM2 o bien pacientes de reciente diagnóstico
- Pacientes con antecedentes heredo-familiares de DM en primera y segunda línea

Criterios de Exclusión

- Pacientes con otras formas de DM: secundaria a endocrinopatías, por fármacos o por procesos inflamatorios, quirúrgicos o infecciosos en páncreas
- Pacientes que no firmen la carta de consentimiento informado

Criterios de eliminación

- Pacientes con muestra insuficiente para la determinación de péptido C

10) Cálculo del tamaño de la muestra

Se realizó muestreo no probabilístico de los pacientes que cumplieron con los criterios de inclusión y de no inclusión en el periodo de tiempo establecido, una vez recabados los datos se calculó el poder del estudio, considerándose mayor al 80%.

Tiempo a desarrollarse

Se dió seguimiento a los pacientes por 6 meses reclutando pacientes con espacio mínimo de 1 mes siendo un total de 6 meses en el periodo comprendido del 1 de Enero del 2016 al 1 de Junio de 2016.

11) Análisis estadístico

Las variables cuantitativas se describieron utilizando medidas de tendencia central y de dispersión, acorde a la distribución de los datos. Se estableció la normalidad en estas variables mediante la prueba de Shapiro Wilks. Las variables cualitativas se describieron utilizando frecuencias y porcentajes. Se valoró asociación entre las variables cualitativas utilizando prueba de chi cuadrada, en tanto que para las variables cuantitativas se utilizó ANOVA por ser más de dos grupos, siendo evaluadas las diferencias entre los grupos de diabetes. Se valoró la correlación entre variables cuantitativas utilizando la prueba de Spearman y/o Pearson. Se considero $p < 0.05$ como estadísticamente significativa. Para el análisis estadístico se utilizó el paquete estadístico SPSS versión 20 y STATA versión 11.

12) Definición de variables

Al tratarse de un estudio transversal analítico, no existen las variables dependientes o independientes.

Nombre de la variable	Tipo de variable	Escala de medición	Definición conceptual	Definición Operacional	Unidad de medición
Variables demográficas					
Edad	Cuantitativa Continua	Continua	Tiempo transcurrido a partir del nacimiento de un individuo	Número de años cumplidos desde la fecha de nacimiento hasta el momento del estudio	Años
Sexo	Cualitativa	Dicotomica	Taxón que agrupa a especies que comparten ciertos caracteres	Sexo consignado en la hoja de registro	0=mujer 1= hombre
Peso	Cuantitativa Continua	Razón	Fuerza con la que la Tierra atrae un cuerpo	Cuantificación total en Kilogramos registrado por la misma persona en la misma báscula calibrada durante las evaluaciones en consulta	kilogramo (kg)
Talla	Cuantitativa Continua	Razón	Longitud de una persona medida de los pies a la cabeza	Altura registrada utilizando el mismo estadiómetro para todos los pacientes, en la primera evaluación y registrado en la hoja correspondiente	metros (m)
Índice de masa Corporal (IMC)	Cuantitativa	Continua	Representa la relación entre masa corporal (peso) y la talla de un individuo lo cual correlaciona con el porcentaje de grasa corporal que posee el cuerpo.	Se determinará el peso del paciente y se dividirá entre la talla al cuadrado.	kg/m ²
Perímetro de Cintura	Cuantitativa Continua	Razón	Medida del punto medio entre la última costilla falsa y la línea imaginaria entre las apófisis espinosas anterosuperiores	Perímetro consignado en la hoja de registro, utilizando la misma cinta flexible, durante la evaluación en la consulta	Centímetros (cm)
Perímetro de Cadera	Cuantitativa continua	Razón	Medida del perímetro abdominal tomando como referencia las espinas ilíacas anterosuperiores	Perímetro consignado en la hoja de registro, utilizando la misma cinta flexible, durante la evaluación en la consulta	Centímetros (cm)
Índice cintura cadera (ICC)	Cuantitativa continua	Razón	Medida de asociación entre el perímetro de la cintura y el perímetro de cadera de un individuo	Relación del perímetro de cintura en cm entre el perímetro de cadera en cm, consignada en la hoja de registro.	Adimensional
Índice cintura talla (WHtR)	Cuantitativa continua	Razón	Medida de asociación entre el perímetro de la cintura y la talla de un individuo.	Relación del perímetro de cintura en cm entre la altura en cm, consignada en la hoja e registro.	Adimensional

Variables de laboratorio					
Peptido C	Cuantitativa	Continua	El péptido C es escindido en el procesamiento de la proinsulina a insulina por lo que no forma parte de esta última.	Se mide la concentración de péptido C en la sangre para saber si las células beta del páncreas producen insulina.	ng/ml
Anticuerpos Anti-GAD 65	Cuantitativa	Continua	Los anti-GAD 65 son anticuerpos específicos contra la enzima glutamato decarboxilasa,	Constituyen un marcador de diabetes mellitus autoinmune, detectado mediante ELISA	(U/ml)
Anti-IA2	Cuantitativa	Continua	Son anticuerpos dirigidos contra la tirosina fosfatasa pancreática IA-2	Constituyen un marcador de diabetes mellitus autoinmune, detectado mediante ELISA	U/ml
Depuración de Creatinina	Cuantitativa	Continua	La fórmula para calcular el aclaramiento es: $UCr (mg/dl) \times Vu (ml) \times 1,73 / SCr (mg/dl) \times 1440 \times S$, con lo que se obtiene la filtración glomerular en mililitros/minuto	Magnitud que se obtendrá del reporte de laboratorio	ml/min
Glucosa	Cuantitativa	Continua	Concentración de glucosa en el suero del paciente	Magnitud obtenida del reporte de química sanguínea	mg/dl
Col-LDL	Cuantitativa continua	Continua	Concentración de colesterol LDL calculado mediante fórmula de Friedewald	$c-LDL = \text{colesterol total} - (c-HDL + \text{triglicéridos}/5)$	mg/dl
Colesterol	Cuantitativa	Continua	Concentración de colesterol en el suero del paciente	Magnitud obtenida del reporte del perfil de lípidos	mg/dL
Trigliceridos	Cuantitativa	Continua	Concentración de triglicéridos en el suero del paciente	Magnitud obtenida del reporte del perfil de lípidos	mg/dL
Hemoglobina Glucosilada (HbA1c)	Cuantitativa	Continua	Es la más abundante de los componentes menores de la hemoglobina, formada por la condensación de la glucosa en la porción N-terminal de la cadena beta de la hemoglobina	Determinación mediante inmunoanálisis con inhibición turbidimétrica.	Porcentaje (%)

13) Aspectos éticos

- o **Riesgo de la investigación:** Según la Ley general de Salud en materia de la investigación para la salud el presente estudio no confirió algún tipo de riesgo a los participantes (Artículo 17).
- o **Contribuciones y beneficios del estudio para los participantes y la sociedad en su conjunto:** Los pacientes no se beneficiaron de forma directa de este estudio. La utilidad del estudio radicó en demostrar un valor de cohorte de

péptido C que permitió hacer diferenciación diagnóstica en nuestra población de los diferentes tipos de diabetes, así como reclasificación de los casos diagnosticados incorrectamente.

o **Confidencialidad:** Los datos del participante y la información relacionada con su privacidad fueron adecuadamente codificados durante la realización de la base de datos y no se utilizó con ningún otro fin más que la identificación del expediente (Artículo 21 Fracción VIII de la Ley General de Salud).

o **Condiciones en las que se solicitó el consentimiento informado:** La carta de consentimiento informado fue otorgada previo a la inclusión del participante al estudio durante su seguimiento en la consulta externa. Este mismo fue expedido por los investigadores principales y colaboradores. Se explicó al participante sobre la libertad de retirar su consentimiento en cualquier momento de la investigación (Artículo 21, Fracciones I-VII de la Ley General de Salud). Ver **ANEXO 1**.

o **Forma de selección de participantes:** Se incluyeron a los pacientes de la consulta externa que cumplieron con los criterios de inclusión y exclusión.

o **Financiamiento:** La determinación sérica de autoanticuerpos anti-GAD 65 se realizó mediante ELISA en el laboratorio de la Unidad de Investigación Médica en Epidemiología Clínica, Hospital de Especialidades CMN SXXI del IMSS. El resto de los insumos fue apoyado por la misma institución ya que cuenta con los recursos humanos, materiales y logísticos por el cual se llevó a cabo el proyecto.

14) Resultados

Se realizó un estudio transversal analítico con los pacientes de la consulta externa del servicio de Endocrinología y Medicina Interna del Hospital de Especialidades, “Dr. Bernardo Sepúlveda” Centro Médico Nacional SXXI, IMSS con diagnóstico de Diabetes Mellitus Tipo 1 y/o 2, así como tipo MODY. Se incluyeron un total de 100 pacientes en el protocolo de estudio: 38% clasificados con diagnóstico de DM 1, 49% con DM 2 y 13% MODY. Del total de la muestra, 58% de los pacientes correspondieron al género femenino. El total de la población obtuvo una mediana para la edad de 42 años, observando diferencia significativa entre la población con DM 2 y DM 1 así como entre los pacientes con DM 2 y MODY (**Tabla 1**); mientras que no se encontró diferencia entre los pacientes con MODY y DM 1. Respecto a las medidas antropométricas, se encontró que el perímetro de cintura era mayor en los pacientes con DM2, en comparación con los que tienen DM 1 ó MODY. El índice cintura-cadera al igual que el índice cintura-talla (WHtR) fue diferente entre la población con DM 1 y DM 2 así como entre MODY y DM 2, sin evidenciarse diferencias entre los pacientes con DM1 y MODY. No se observó diferencias significativas en la determinación de los perímetros de cadera, por lo que no lo consideramos un marcador útil para fines de clasificación de diabetes. Respecto al IMC, en el caso de los pacientes con DM 1 se observó una mediana de 24.4 kg/m² en comparación con los DM 2 con mediana de 29 kg/m², observándose que la población con DM 1 se mantiene en rango de normalidad mientras que los pacientes con DM 2 tienen sobrepeso. No se observaron diferencias significativas entre los grupos en peso ni talla.

Respecto a los parámetros bioquímicos, se observó que la determinación de glucosa en ayuno en la población MODY es mayor en comparación a la población con DM 1 y DM 2, mientras que al comparar DM 1 y DM 2 no existió diferencia significativa. La medición de péptido C en ayuno, tuvo diferencia significativa entre la población con DM 1 y DM 2 (medianas de 0.2 ng/ml y 2.4 ng/ml, respectivamente), así como entre DM 2 y MODY (1.14 ng/ml). A pesar de estas

diferencias, la concentración de péptido C no fue estadísticamente diferente entre los pacientes con DM 1 y MODY. Por otra parte, el péptido C aleatorio solo mostró diferencia entre la población con DM 1 y DM 2.

La determinación de autoanticuerpos anti-GAD 65 se realizó únicamente en 79 pacientes de la población total; sin embargo, se demostró diferencia significativa en la positivización al comparar a los pacientes con DM 1 (37%) y DM 2 (5%) considerando que el 5% de la población general presentara anti-GAD 65 positivo por lo que ninguno de los DM 2 está mal clasificado. En cuanto a la población con MODY, el 50% (2/4) presentó anticuerpos positivos, por lo que fueron re-clasificados como paciente con DM 1, en concordancia con sus características clínicas y bioquímicas. Al comparar la población MODY con la DM 1 y DM 2 en la determinación de Anti-GAD 65, no se observó diferencia significativa. Adicionalmente, se realizó estudios de autoanticuerpos Anti-IA2 en 77 pacientes, resultando positivos para el 19% de la población. Estos anticuerpos fueron exclusivos de los pacientes con DM 1. La concentración de HbA1, colesterol total, triglicéridos, c-LDL, c-HDL y proteínas en orina de 24hrs no fue diferente entre cada población comparada (**Tabla 1**). En cuanto a la depuración de creatinina, únicamente se observaron diferencias significativas entre los pacientes con DM 1 y DM 2.

Tabla 1. Resultados (Comparación de variables antropométricas, clínicas y bioquímicas entre DM1, DM 2 y MODY)

	Población total	DM1 (n = 38)	DM2 (n = 49)	MODY (n= 13)	P		
					DM2 vs. DM1	DM2 vs. MODY	DM1 vs. MODY
Edad, años (mediana, RI)	42 (28-62)	27 (23-35)	60 (46-71)	37 (25-52)	<0.001	<0.001	NS
Sexo femenino,%	58	66	53	54	NS	NS	NS
Peso, kg (mediana, RI)	68 (60-80)	65 (58.1-71)	75 (60-83)	69 (64.9-73.4)	NS	NS	NS
Mujeres	64.7 (57-72.7)	63 (57-68.2)	66.8 (55.8-80.1)	68 (64.8-70)	NS	NS	NS
Hombres	75 (66.4-83.3)	69.6 (62.2-80.9)	79 (70-89)	72 (67-78.7)	NS	NS	NS
Talla, m (mediana, RI)	1.60 (1.54-1.66)	1.62 (1.59-1.67)	1.60 (1.52-1.66)	1.60 (1.54-1.71)	NS	NS	NS
IMC, kg/m² (mediana, RI)	26.9 (23.2-29.9)	24.4 (22.2-28.5)	29 (24.9-31.7)	26.4 (24.7-27.8)	0.012	NS	NS
Cintura, cm (mediana, RI)	94 (85-108)	88 (79-94)	105 (92-114)	91 (77-101)	<0.001	0.012	NS
Mujeres	92 (84-108)	85 (77-94)	107 (90-113)	91 (82-112)	<0.001	NS	NS
Hombres	100 (88-108)	90 (80-102)	105 (94-116)	85 (70-96)	0.008	0.010	NS
Cadera, cm (mediana, RI)	99.5 (92-107)	97 (90-103)	102 (93-110)	98 (85-109)	NS	NS	NS
ICC, media ± DE	0.95 ± 0.09	0.89 ± 0.07	1.0 ± 0.08	0.92 ± 0.07	<0.001	0.020	NS
Mujeres	0.93 ± 0.09	0.87 ± 0.07	0.98 ± 0.09	0.93 ± 0.07	<0.001	NS	NS
Hombres	0.98 ± 0.07	0.94 ± 0.07	1.02 ± 0.05	0.91 ± 0.07	0.002	0.004	NS
WHTR (mediana, RI)	0.59 (0.52-0.66)	0.54 (0.49-0.59)	0.64 (0.58-0.71)	0.54 (0.46-0.60)	<0.001	0.014	NS
Mujeres	0.59 (0.52-0.68)	0.53 (0.48-0.58)	0.66 (0.60-0.74)	0.57 (0.50-0.72)	<0.001	NS	NS
Hombres	0.6 (0.52-0.64)	0.55 (0.49-0.62)	0.62 (0.55-0.67)	0.48 (0.42-0.55)	NS	0.025	NS
Glucosa en ayuno, mg/dl (mediana, RI)	140 (103-187)	138 (81-188)	135 (115-176)	185 (116-268)	NS	0.04	0.028
HbA1c, % (mediana, RI)	8.8 (7.3-10.4)	8.8 (7.6-10.1)	8.25 (6.7-10.2)	9.8 (7.8-12.1)	NS	NS	NS
Colesterol, mg/dl (mediana, RI)	185 (156-216)	188 (144-223)	181 (161-211)	207 (163-222)	NS	NS	NS
Triglicéridos, mg/dl (mediana, RI)	147 (117-221)	133 (89-198)	164 (120-234)	156 (132-280)	NS	NS	NS
c-LDL, mg/dl (mediana, RI)	101 (79-127)	110 (79-133)	99 (76-123)	96 (85-147)	NS	NS	NS
c-HDL, mg/dl (mediana, RI)	45 (35-56)	45 (39-61)	45 (34-56)	41 (33-52)	NS	NS	NS
Mujeres	49 (41-60)	52 (43-64)	49 (42-60)	40 (31-57)	NS	NS	NS
Hombres	39(34-52)	39 (34-52)	39 (30-51)	41 (33-55)	NS	NS	NS
Proteínas en orina de 24 h, g/24 h	0.2 (0.1-0.3)	0.39 (0.1-0.3)	0.77 (0.1-0.55)	0.20 (0.07-0.55)	NS	NS	NS
Depuración de creatinina, ml/24 h (mediana, RI)	85.5 (56.8-110.8)	90.9 (71.5-139.5)	77.3 (54.4-94.2)	102 (62.1-125.6)	0.038	NS	NS
Péptido C en ayuno, ng/ml (mediana, RI)	1.52 (0.42-2.73)	0.2 (0.01-0.85)	2.4 (1.3-3.6)	1.14 (0.80-1.83)	<0.001	0.028	NS
Péptido C aleatorio, ng/ml (mediana, RI)	3.0 (1.0-5.0)	1.0 (0.0-2.0)	4 (2.0-6.0)	1.0 (0.5-2.0)	0.002	NS	NS
Anti-GAD65, positivo (n=79)	14%	37% (10/27)	5% (2/43)	50% (2/4)	0.001	NS	NS
Anti-IA2, positivo (n=77)	5%	19% (5/27)	0%	0%	0.007	NS	NS

En donde IMC: índice de masa corporal, ICC: índice cintura/cadera, WHTR: índice cintura/talla, c-HDL: colesterol HDL, c-LDL: colesterol LDL, HbA1c: Hemoglobina glucosilada. Los datos con distribución no paramétrica se representan como medianas con rango intercuartílicos 25-75% (RI) y con distribución paramétrica como medias ± desviación estándar (DE) Anti-GAD65: autoanticuerpos contra la glutamato Descarboxilasa, Anti-IA2: Anticuerpos contra tirosina fosfatasa pancreática IA-2, NS: No significativo.

En cuanto al análisis de correlación nos basamos en los siguientes valores acorde a la interpretación del coeficiente de correlación³⁵ (**Tabla 2**).

Tabla 2. Interpretación del coeficiente de correlación ³⁵	
Correlation Coefficient Value	Direction and Strength of Correlation
-1.0	Perfectly negative
-0.8	Strongly negative
-0.5	Moderately negative
-0.2	Weakly negative
0.0	No association
+0.2	Weakly positive
+0.5	Moderately positive
+0.8	Strongly positive
+1.0	Perfectly positive

Note.—The sign of the correlation coefficient (ie, positive or negative) defines the direction of the relationship. The absolute value indicates the strength of the correlation.

Se demostró una correlación entre la determinación de péptido C en ayuno y péptido C aleatorio, siendo moderada en los pacientes con DM 2 ($r = 0.798$, $\rho < 0.001$), en tanto que en la población DM 1 y MODY fue buena ($r = 0.939$, $\rho < 0.001$ y $r = 0.999$, $\rho = 0.033$ respectivamente), siguiendo una secuencia lineal tal como se ilustra en la **Figura 4**.

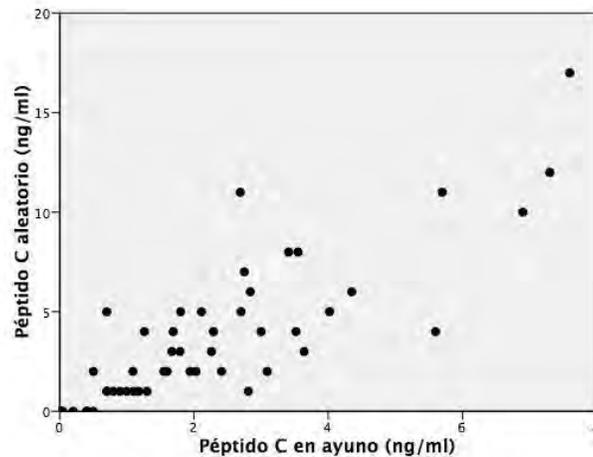


Figura 4. Comparación del péptido C en ayuno y aleatorio en la población general.

Se observó correlación moderada entre el péptido C en ayuno y triglicéridos en los pacientes con DM 2, siendo no significativo en el resto de las poblaciones. De igual forma se observó correlación moderada con la cintura ($r=0.506$, $p= <0.001$) para los pacientes con DM 2 (**Figura 5**), así como correlación moderada con peso en los pacientes con DM 1 y DM 2 y correlación baja con IMC en los pacientes con DM 1 y DM 2 (**Figura 6**). Además, existió una correlación baja con el WHtR en los pacientes con DM 2, no observando diferencia significativa en los DM 1 y MODY. En este estudio no se evidenció correlación significativa con la edad, c-HDL, HbA1c o niveles de antiGAD 65 en los tres grupos de estudio, tal como se observa en la **Tabla 3**.

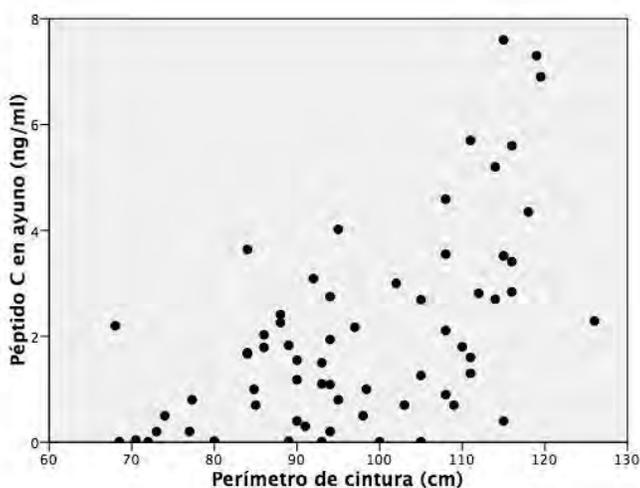


Figura 5. Comparación del péptido C en ayuno y perímetro de cintura en los DM 2.

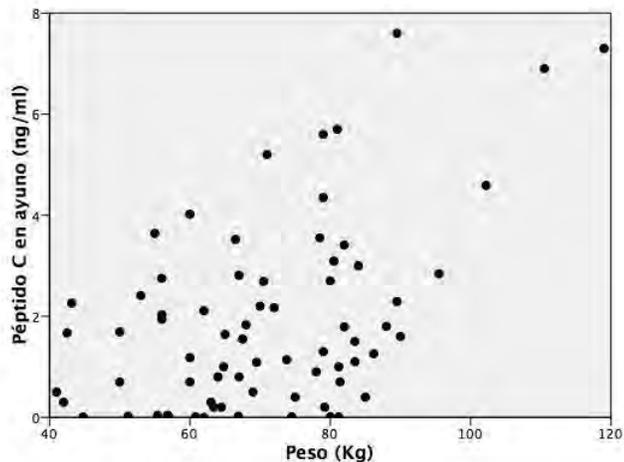


Figura 6. Comparación del péptido C en ayuno y peso en la población general.

Se encontró correlación baja del IMC y TAG en los pacientes con DM 1, siendo no significativo en el resto de la población estudiada, en tanto que la correlación entre la HbA1c y colesterol total fue moderada solo en los pacientes con DM 1.

La correlación entre TAG e IMC fue moderada en la población MODY ($r=0.713$, $\rho=0.009$) mientras que en los pacientes con DM 2 la asociación fue baja ($r=0.306$, $\rho= <0.033$) y no significativa en pacientes con DM 1. En estos pacientes, se encontró correlación moderada al comparar con el Péptido C aleatorio ($r=0.616$, $\rho= 0.044$), en tanto que el peso y cintura fue baja solo en los pacientes con DM 2.

Como dato adicional, se observó que entre menor peso mayor concentración de colesterol HDL en la población con DM 2 (**Figura 7**) y MODY; este incremento también se observaba en forma inversamente proporcional a la disminución de IMC y perímetro de cintura en los pacientes con DM 2. En los pacientes con DM 1 y DM 2, se demostró una correlación moderada entre el peso en relación al perímetro de cintura y cadera ($r=0.684$, $r=0.688$ respectivamente, $p <0.001$); en tanto que la correlación entre el peso e ICC así como WHtR fue baja en la población general, al igual que al compararlo con péptido C aleatorio en población con DM 2. Cabe mencionar que la correlación entre el IMC y cintura fue moderada

en la población general, así como entre cada grupo observado: DM 1 ($r= 0.774$) DM 2 ($r= 0.772$) y MODY ($r= 0.651$); al compararlo con la cadera solo se obtuvo correlación moderada en población DM 1 ($r= 0.734$) y DM 2 ($r= 0.749$), en tanto que para el WHtR fue moderada y en el ICC fue baja en la población general; sin observarse correlación con péptido C aleatorio en los tres grupos. Finalmente, se observó correlación baja entre perímetro de cintura y péptido C aleatorio en los pacientes con DM2, con correlación muy buena de estas dos variables en los pacientes con MODY. Al comparar péptido C aleatorio con WHtR se documentó asociación buena en los MODY, con ausencia de correlación significativa en la población DM 1 y DM 2.

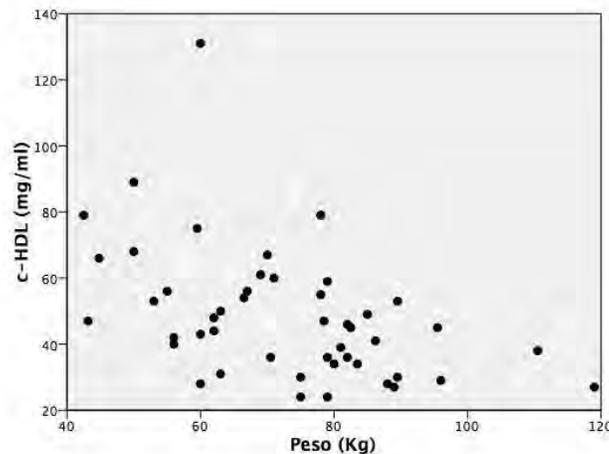


Figura 7. Comparación de C-HDL y peso en la población DM 2.

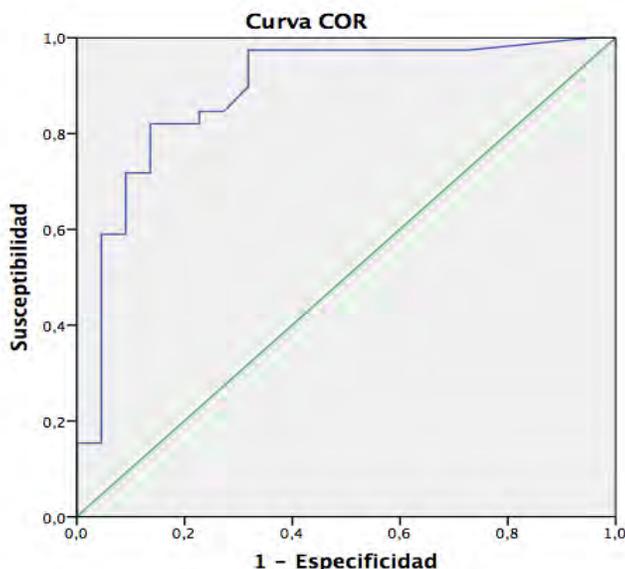
Tabla 3. Análisis de correlaciones (población general y por grupos)

Parámetro	Población general		DM2		DM1		MODY	
	Correlación (rho)	p						
Péptido C (ayuno)								
Vs. Peso	0.494	<0.001	0.499	0.001	0.524	0.012	NS	NS
Vs. IMC	0.429	<0.001	0.380	0.017	0.454	0.034	NS	NS
Vs. cintura	0.581	<0.001	0.506	0.001	NS	NS	NS	NS
Vs. ICC	0.443	<0.001	NS	NS	NS	NS	0.818	0.013
Vs. WHtR	0.482	<0.001	0.332	0.039	NS	NS	NS	NS
Vs. péptido C aleatorio	0.839	<0.001	0.798	<0.001	0.939	<0.001	0.999	0.033
Vs TAG	0.451	<0.001	0.507	0.001	NS	NS	NS	NS
Vs HDL	-0.282	0.020	-0.326	0.049	NS	NS	NS	NS
HDL vs peso	-0.354	<0.001	-0.472	0.001	NS	NS	-0.713	0.014
Vs. IMC	-0.283	0.006	-0.405	0.005	NS	NS	NS	NS
Vs. Cintura	-0.232	0.027	-0.394	0.006	NS	NS	NS	NS
Peso vs. cintura	0.684	<0.001	0.684	<0.001	0.804	<0.001	NS	NS
Vs. cadera	0.625	<0.001	0.608	<0.001	0.688	<0.001	NS	NS
Vs. ICC	0.331	0.001	NS	NS	0.441	0.008	NS	NS
VS. WHtR	0.413	<0.001	0.287	0.046	0.524	0.001	NS	NS
Vs. Péptido c aleatorio	0.398	0.001	0.384	0.008	NS	NS	NS	NS
IMC vs. cintura	0.758	<0.001	0.772	<0.001	0.774	<0.001	0.651	0.041
Vs. cadera	0.730	<0.001	0.749	<0.001	0.734	<0.001	NS	NS
Vs. ICC	0.334	0.001	NS	NS	0.362	0.033	NS	NS
Vs. WHtR	0.680	<0.001	0.693	<0.001	0.562	<0.001	0.723	0.018
Cintura vs. péptido c aleatorio	0.429	<0.001	0.334	0.022	NS	NS	0.997	<0.001

IMC: índice de masa corporal, ICC: índice cintura/cadera, WHtR: índice cintura/talla, c-HDL: colesterol HDL, c-LDL: colesterol LDL, HbA1c: Hemoglobina glucosilada. Los datos con distribución no paramétrica se representan como medianas con rango intercuartílicos 25-75% (RI) y con distribución paramétrica como medias \pm desviación estándar (DE) Anti-GAD65: autoanticuerpos contra la glutamato Descarboxilasa, Anti-IA2: Anticuerpos contra tirosina fosfatasa pancreática IA-2, NS: No significativo.

Utilizando una Curva ROC (Receiver Operating Characteristic) se definió que el punto de corte de péptido C en ayuno de 0.95 ng/ml es útil para la diferenciación diagnóstica entre Diabetes Mellitus tipo 1 y Diabetes Mellitus tipo 2 con una

sensibilidad del 82% y Especificidad del 77%. Este punto de corte se eligió utilizando el Índice de Youden (sensibilidad + especificidad – 1). (**Figura 8**)



Los segmentos diagonales son producidos por los empates.

Figura 8. Curva ROC de péptido C en Ayuno para diferenciación diagnóstica de Diabetes Mellitus Tipo 1 y tipo 2. Se obtuvo el mejor punto de corte 0.95 ng/ml con una sensibilidad del 82% y Especificidad del 77% con el Índice de Youden. Área bajo la curva de 0.88.

Mediante una tabla de 2x2, se determinó que los anticuerpos antiGAD65 para diagnóstico de DM1, tienen una sensibilidad del 37%, especificidad del 91%, valor predictivo positivo (VPP): 71%, valor predictivo negativo (VPN): 72%, falsos positivos: 8% y certeza diagnóstica del 79%. De igual forma los Anticuerpos Anti-IA2 para diagnóstico de DM 1 tienen una sensibilidad del 19%, especificidad del 100%, VPP: 100%, VPN 69% y certeza diagnóstica en 87%

Una vez que los pacientes con MODY fueron reclasificados por su positividad de anticuerpos anti-GAD 65 y en concordancia con sus características clínicas y bioquímicas con los de la población con DM 1, se optimizó el rendimiento diagnóstico para la detección de Diabetes Mellitus tipo 1, observando una sensibilidad del 41%, especificidad del 100%, VPP: 100%, VPN: 71% y certeza diagnóstica del 73%.

15) Discusión

En el presente estudio se demostró que existen diferencias significativas entre la concentración de péptido C en ayuno de los pacientes con DM1 y DM 2 (medianas de 0.2 ng/ml vs. 2.4 ng/ml, $p < 0.001$) y entre DM 2 y MODY (mediana de 1.14 ng/ml, $p = 0.028$). Con respecto a los pacientes con DM1 y DM 2, mediante una curva ROC se determinó que el punto de corte de péptido C en ayuno de 0.95 ng/ml tiene una adecuada capacidad discriminadora. Con respecto a la población MODY, a pesar de una diferencia evidente entre la mediana de concentración de péptido C en comparación con los pacientes con DM 1, ésta no fue significativa. De igual forma no se pudo obtener un punto de corte discriminatorio entre DM2 y MODY mediante la curva ROC. Esta falta de diferencias significativas, quizá esté en relación con el escaso número de muestra de esta población, por lo que se requieren más estudios al respecto.

Desde el año 1998 hasta el 2001, existió un gran interés en estudiar si el péptido C es un marcador útil en la diferenciación diagnóstica del tipo de diabetes. En Kronoberg, se realizó un estudio prospectivo en donde se demostró que el péptido C era un mejor discriminador en comparación a la edad y el IMC para identificar aquellos pacientes con al menos un anticuerpo positivo (anti-GAD y/o ICA), es decir DM 1. De hecho, en este estudio se observó que los valores más altos de área bajo la curva (curva ROC), los tuvo la determinación de péptido C en ayuno, seguido por la edad y el IMC (AUC de 0.78, 0.68 y 0.66, respectivamente) ²⁹. En nuestro estudio, se obtuvo un mejor número de área bajo la curva (AUC 0.88), por lo cual se considera un buen estudio en cuanto a su capacidad diagnóstica discriminadora.

Otro estudio realizado en Corea desde enero 2001 a diciembre 2012 que incluyó 5 hospitales y un total de 223 pacientes diabéticos, encontró que los niveles de péptido C menor a 0.6 ng/ml excluían el diagnóstico de DM 2, mientras que los niveles de péptido C mayores a 3.0 ng/ml hacían poco probable el diagnóstico de

DM 1. Estos resultados sugirieron que la concentración sérica de péptido C en ayuno es útil para la clasificación del tipo de DM en el momento del diagnóstico, por lo general con niveles de péptido C elevados en pacientes con DM2 a diferencia de los pacientes con DM1³⁰. De igual forma, Katz y cols. en el 2007 estudiaron por 12 meses a 175 pacientes, identificando que las concentraciones de péptido C en ayuno de 0.85 ng/ml tienen 83% de sensibilidad y 89% de especificidad para distinguir a la población pediátrica con DM 1 en comparación con la población con DM 2²⁹. En nuestro estudio, el punto de corte de 0.95 ng/ml tiene una sensibilidad del 82% y especificidad del 77%. Es importante considerar que en nuestro país, este tipo de estudios no habían sido realizados.

Por otra parte, recientemente un estudio de cohorte llevado a cabo en Suecia que incluyó 2734 pacientes en el lapso de tiempo de 2005-2009, informó que la determinación de péptido C sérico de manera aleatoria al momento del diagnóstico puede ayudar a clasificar el tipo de DM. En este estudio se demostró que los pacientes clasificados como DM 2 tenían la concentración de péptido C más alta (1.83 ± 1.23 nmol/L) seguidos por los pacientes con MODY (1.04 ± 0.71 nmol/L) y finalmente los pacientes con DM 1 (0.28 ± 0.25 nmol/L). Además, el valor predictivo del péptido C $>$ de 1.0 nmol/L para la clasificación de DM en tipo 2 o MODY, era de 0.46 (intervalo de confianza, IC 0.37-0.58)³¹. En nuestro protocolo de estudio se observó muy buena correlación entre el péptido C en ayuno con el aleatorio en la población general ($\rho = 0.839$, $p < 0.001$), así como entre DM 1 y DM 2, lo que nos sugiere que también puede ser utilizado para la clasificación entre dichas poblaciones con la principal ventaja de evitar retrasos y haciendo más ágil la adecuada diferenciación diagnóstica en aquellos pacientes que acuden por primera vez a la consulta externa, al prescindirse del ayuno para la determinación de péptido C sérico. Otros autores como Berger y cols., en un estudio que incluyó 371 pacientes con DM1 y 732 con DM2, observaron que las concentraciones de péptido C aleatorio no fueron diferentes, a diferencia de las concentraciones de péptido C en ayuno. Aún faltan estudios para aclarar la utilidad de la determinación aleatoria del péptido C, pero de acuerdo a lo observado en nuestro

estudio, es probable que en muchas situaciones clínicas una medida al azar oriente al tipo de diabetes, con niveles altos excluyendo DM 1, así mismo con niveles bajos haciendo poco probable DM 2 y confirmando la deficiencia severa de insulina, no se encontraron niveles séricos de péptido C que diferencien adecuadamente a la población MODY, probablemente en relación a que el tamaño de la muestra fue menor en este grupo; sin embargo, si se observó una diferencia significativa entre los pacientes con DM 1 y DM 2. En pacientes con resultados dudosos, algunos autores proponen que una medición de ayuno o bien posterior a la estimulación con glucagón podría incrementar el poder diagnóstico; sin embargo, esto aumentaría los costos y en muchos países como el nuestro, el glucagón es difícil de conseguir^{38, 39}.

Yuji Tajiri y colaboradores en el Hospital Fukuoka Medical Association, realizaron un estudio sobre la circunferencia de la cintura (CC) en la población japonesa con DM 2 en el periodo de tiempo abril 2005 y diciembre 2006 donde incluyeron un total de 200 pacientes (DM2: 106 hombres, 94 mujeres, edad media 61 años) en dicho estudio la principal correlación a investigar fue la asociación de varios factores de riesgo cardiovascular (FRCV) para predecir futuras enfermedades cardiovasculares tomando como principal variable la circunferencia de la cintura. En dicho estudio, se observó asociación estadísticamente significativa con la medición de la CC y un incremento de los FRCV en las enfermedades cardiovasculares en los pacientes masculinos, siendo no observado en pacientes de sexo femenino. La curva ROC para la predicción de los FRCV en el sexo masculino fue de 0.732 en comparación a los pacientes de sexo femenino (0.571). También se encontró correlación moderada positiva con el péptido C sérico en ayuno en hombres $r= 0.636$ $p= <0.01$, en tanto que fue baja en las mujeres con $r= 0.324$ $p= <0.01$, así como una correlación positiva con la proteína C reactiva (PCR), con los triglicéridos, presión arterial sistólica y diastólica (PAS y PAD) y negativa con el c-HDL en los hombres, mientras que fue correlacionada negativamente con la HbA1c y la glucosa en ayuno en pacientes de sexo femenino. Lo que se concluyó en este estudio es que la CC puede ser un

marcador útil para predecir futuros eventos cardiovasculares al menos en los pacientes masculinos, pero no en las mujeres con DM 2⁴⁰. En nuestro protocolo de investigación también se encontraron correlaciones positivas entre la medición del perímetro de cintura con péptido C en ayuno siendo moderada en los DM 2 en ambos sexos con $r=0.506$ $p=0.001$ y no significativa entre DM 1 y MODY, esto nos traduce que la misma medición de péptido C puede ser un marcador bioquímico útil en predecir algún tipo de evento cardiovascular en los DM 2; de igual forma, en nuestro estudio se observó correlación negativa entre c-HDL y péptido C en ayuno en los DM 2, siendo no incluido PCR ni medición de PAS y PAD.

Otro estudio interesante que avala la vinculación de los niveles de péptido C y síndrome metabólico como predictor de riesgo cardiovascular fue llevado a cabo en Eslovaquia por Haban et al., quienes incluyeron un total de 29 pacientes (21 mujeres posmenopáusicas y 8 hombres) con DM 2 (duración media de 14.6 años, 95% IC 11.9 a 17.3 años), mayores de 50 años, con el objetivo de vincular los niveles de Péptido C sérico en ayuno con otros factores de riesgo cardiovascular. En este estudio, el valor del péptido C fue de 0.627 nmol / L (IC del 95%: 0,464-0,789 nmol / L) y se encontraron correlaciones estadísticamente significativas entre el péptido C y los triglicéridos (TAG; $r= 0,474$; $p= 0,009$), c-HDL (inverso; $r= -0,567$, $p= 0,001$) y varias relaciones con el índice aterogénico (Colesterol Total / c-HDL: $r = 0,599$; $p = 0,0006$) o TAG / c-HDL ($r = 0,587$; $p = 0,0008$). El péptido C también se correlacionó con el IMC ($r = 0,519$; $p = 0,004$) y la leptina ($r = 0,492$; $p = 0,007$). Así, este estudio sugiere que niveles séricos elevados de péptido C constituyen un dato clínico importante para predecir riesgo cardiovascular asociado con el síndrome metabólico⁴¹. En nuestro estudio observamos correlación moderada de TAG tanto en la población general como en los DM 2 ($r= 0.507$, $p=0.001$) siendo no significativa en los pacientes con DM 1 y MODY, para el IMC se encontró correlación baja en los pacientes con DM 2 ($r=0.380$, $p=0.017$) al igual que en DM 1 ($r= 0.454$, $p=0.034$); además se observó correlación negativa con c-HDL en los DM 2; con lo anterior, consideramos que la determinación sérica de péptido C en ayuno puede ser también aplicada como una

herramienta eficaz en la predicción de enfermedades cardiovasculares en los pacientes con DM 2, requiriéndose medidas de prevención primaria y tratamiento oportuno en dicha población.

Se ha reportado que la prevalencia de autoanticuerpos frente a las células de los islotes pancreáticos en los pacientes con Diabetes Mellitus tipo 1, tales como glutamato descarboxilasa (Anti-GAD65) oscila entre un 65 a 80%, mientras que la determinación de anticuerpos contra la tirosina fosfatasa (Anti-IA-2) oscila entre 65 a 80% de los pacientes³⁶, El DASP (sus siglas en inglés; Diabetes Autoantibody Standardization Program) ha llevado a cabo diferentes umbrales para la sensibilidad y la especificidad así como la normalización de referencia para el diagnóstico de DM 1. En el año 2000, tanto los Anti-GAD65 como los Anti-IA2 demostraron tener una alta sensibilidad (80 y 58%) y especificidad (90 y 100%, respectivamente)³⁷. En nuestro estudio, se observó una menor sensibilidad con una mayor especificidad diagnóstica, para los Anti-GAD 65 se obtuvo una sensibilidad del 41% y especificidad del 100% (incluyendo a los paciente reclasificados). De igual forma se determinó la presencia de Anticuerpos Anti-IA2 encontrando una sensibilidad: 19% con una especificidad: 100%, por lo que la ausencia de estos anticuerpos descarta diagnóstico de DM 1. Al correlacionar el péptido C en ayuno con la determinación de los anticuerpos, se observó una correlación negativa baja en la población general, la cual no fue significativa al dividirse por cada grupo. Sin embargo, es necesario enfatizar en que la determinación de anticuerpos es costosa y solamente se realiza en algunas unidades de investigación, por lo que proponemos la determinación de péptido C sérico como una herramienta diagnóstica poco costosa, fácil de realizar y que podría ser utilizada en hospitales de primer y/o segundo nivel de atención.

Acorde a la Encuesta Nacional de Salud y Nutrición 2012, la prevalencia de personas diagnosticadas con DM 2 mayores de 20 años es del 9.1%⁵. En este protocolo de estudio se observó que los pacientes con DM 1 son más jóvenes que los pacientes con DM2, sin embargo la edad no es un marcador clínico de

diferenciación diagnóstica. Es de vital importancia realizar una adecuada clasificación de los distintos tipos de diabetes; sin embargo, es difícil hacer esta diferenciación basándose sólo en las características clínicas, sobre todo entre los pacientes jóvenes, por lo que se plantea que en aquellos pacientes con DM mal controlada a pesar de un adecuado tratamiento con insulina, antecedentes heredofamiliares con patrón de herencia autosómico dominante con al menos 2 generaciones afectadas y anticuerpos negativos se siga llevando a cabo la medición de concentración sérica de péptido C en ayuno ya que se podría tratar de un tipo MODY. Cabe señalar que en nuestro estudio se observó que ambas poblaciones tanto MODY como DM 1 tienen un comportamiento homogéneo al contar con características clínicas, antropométricas y bioquímicas semejantes entre sí, diferenciando a estos últimos la presencia de autoinmunidad.

Como resultado secundario se observó una correlación negativa baja entre las siguientes medidas antropométricas: peso, IMC y cintura en relación a la medición de c-HDL en la población general, entre menor sea el peso o el perímetro de cintura, mayores serán las cifras de HDL, aclarando que es una correlación baja y que hasta el momento no había sido documentada en la literatura.

Se propone que este protocolo de estudio deberá continuar con extensión de determinación de péptido C sérico en ayuno y aleatorio para clasificar DM 1, DM 2 y tipo MODY e inclusive re-clasificar a aquellos con clasificación incorrecta.

16) Conclusiones

- El péptido C en ayuno es útil para la diferenciación de Diabetes Mellitus tipo 1 y Diabetes Mellitus tipo 2 en la población mexicana, siendo el mejor punto de corte; 0.95 ng/ml con una sensibilidad del 82% y Especificidad del 77%.
- No se pudo obtener un punto de corte de niveles de péptido C que nos permitiera diferenciar a la población MODY, ya que hace falta mayor tamaño de la muestra; sin embargo, se observó una mediana de péptido C de 1.14 ng/ml (0.80-1.83), la cual podría utilizarse a futuro como punto de referencia por lo que se requieren más estudios para determinar un punto de corte del péptido C útil para diferenciar a los pacientes tipo MODY entre los DM 1 y DM 2.
- Se logró re-clasificar a dos pacientes tipo MODY con diagnóstico actual de DM 1 por positividad de anticuerpos en concordancia a características clínicas y bioquímicas correspondientes.
- La determinación de péptido C en ayuno en comparación con la medición de péptido C aleatorio sugiere que este último puede orientar la diferenciación diagnóstica entre DM 1 y DM 2 con una sola toma.
- En la evaluación de los anticuerpos Anti-GAD 65 se obtuvo una sensibilidad del 41%, especificidad del 100%, en tanto que los anticuerpos Anti-IA2 se encontró una sensibilidad: 19% con una especificidad: 100%, siendo este exclusivo de la población DM 1 por lo que la ausencia de estos anticuerpos descarta el diagnóstico.

17) Referencias bibliográficas

1. Unwin N, Gan D, Whiting D. The IDF Diabetes Atlas: providing evidence, raising awareness and promoting action. *Diabetes research and clinical practice*. 2010; **87**(1): 2-3.
2. Villalpando S, Shamah-Levy T, Rojas R, Aguilar-Salinas CA. Trends for type 2 diabetes and other cardiovascular risk factors in Mexico from 1993-2006. *Salud publica de Mexico*. 2010; **52 Suppl 1**: S72-9.
3. Villalpando S, de la Cruz V, Rojas R, Shamah-Levy T, Avila MA, Gaona B, et al. Prevalence and distribution of type 2 diabetes mellitus in Mexican adult population: a probabilistic survey. *Salud publica de Mexico*. 2010; **52 Suppl 1**: S19-26.
4. Hirst M. Diabetes in 2013. The new figures. *Diabetes research and clinical practice*. 2013; **102**(3): 265.
5. Perez-Escamilla R, Villalpando S, Shamah-Levy T, Mendez-Gomez Humaran I. Household food insecurity, diabetes and hypertension among Mexican adults: results from Ensanut 2012. *Salud publica de Mexico*. 2014; **56 Suppl 1**: s62-70.
6. Gomez-Diaz RA, Garibay-Nieto N, Wachter-Rodarte N, Aguilar-Salinas CA. Epidemiology of type 1 diabetes in Latin America. *Current diabetes reviews*. 2014; **10**(2): 75-85.
7. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes care*. 2014; **37 Suppl 1**: S81-90.
8. Pollak F, Vasquez T. [Latent autoimmune diabetes in adults]. *Revista medica de Chile*. 2012; **140**(11): 1476-81.
9. Tallapragada DS, Bhaskar S, Chandak GR. New insights from monogenic diabetes for "common" type 2 diabetes. *Frontiers in genetics*. 2015; **6**: 251.
10. Thomas CC, Philipson LH. Update on diabetes classification. *The Medical clinics of North America*. 2015; **99**(1): 1-16.
11. Kronenberg H MS, Polonsky K, Larsen P. *Kronenberg and Williams Textbook of Endocrinology*. Philadelphia: Saunders Elsevier; 2008.

12. Association AD. Standards of Medical Care in Diabetes. Diabetes Care. 2015; **Volume 38**,.
13. Vardi P ZA, Matthews JH y cols. Concentration of insulin autoantibodies at onset of type I diabetes: inverse log-linear correlation with age. Diabetes Care. 1988: 736-9.
14. Verge CF GR, Kawasaki E y cols. Prediction of type I diabetes in first-degree relatives using a combination of insulin, GAD, and ICA512bdc/IA-2 autoantibodies. Diabetes. 1996: 926-33.
15. Ferreira-Hermosillo A, Molina-Ayala MA. [Autoimmune diseases in type 1A diabetes mellitus]. Revista medica de Chile. 2015; **143**(8): 1042-9.
16. Lann D, LeRoith D. Insulin resistance as the underlying cause for the metabolic syndrome. The Medical clinics of North America. 2007; **91**(6): 1063-77, viii.
17. Winter WE. Newly defined genetic diabetes syndromes: maturity onset diabetes of the young. Reviews in endocrine & metabolic disorders. 2003; **4**(1): 43-51.
18. Nyunt O, Wu JY, McGown IN, Harris M, Huynh T, Leong GM, et al. Investigating maturity onset diabetes of the young. The Clinical biochemist Reviews / Australian Association of Clinical Biochemists. 2009; **30**(2): 67-74.
19. Siddiqui K, Musambil M, Nazir N. Maturity onset diabetes of the young (MODY)--history, first case reports and recent advances. Gene. 2015; **555**(1): 66-71.
20. Fajans SS, Bell GI. MODY: history, genetics, pathophysiology, and clinical decision making. Diabetes care. 2011; **34**(8): 1878-84.
21. Standards of medical care in diabetes--2012. Diabetes care. 2012; **35 Suppl 1**: S11-63.
22. Guja CG, L; Gagniuc, P; Ionescu-Tirgoviste, C. Landscape of monogenic diabetes in the third millenium. Proc Rom Acad Series B. 2013; **15**(3): 217-32.
23. Colclough K, Saint-Martin C, Timsit J, Ellard S, Bellanne-Chantelot C. Clinical utility gene card for: Maturity-onset diabetes of the young. European journal of human genetics : EJHG. 2014; **22**(9).

24. Giuffrida FM, Reis AF. Genetic and clinical characteristics of maturity-onset diabetes of the young. *Diabetes, obesity & metabolism*. 2005; **7**(4): 318-26.
25. Daneman D. Type 1 diabetes. *Lancet*. 2006; **367**(9513): 847-58.
26. Gungor N, Hannon T, Libman I, Bacha F, Arslanian S. Type 2 diabetes mellitus in youth: the complete picture to date. *Pediatric clinics of North America*. 2005; **52**(6): 1579-609.
27. Ferreira Hermosillo A, Vargas Ortega G, Gonzalez Virla B, Mercado Atri M, Molina Ayala M. [Prevalence of metabolic syndrome (MS) in patients with type 1 diabetes (DM1)]. *Gaceta medica de Mexico*. 2012; **148**(2): 137-43.
28. Zhang E, Wu Y. Metabolic memory: mechanisms and implications for diabetic vasculopathies. *Science China Life sciences*. 2014; **57**(8): 845-51.
29. Katz LE, Jawad AF, Ganesh J, Abraham M, Murphy K, Lipman TH. Fasting c-peptide and insulin-like growth factor-binding protein-1 levels help to distinguish childhood type 1 and type 2 diabetes at diagnosis. *Pediatric diabetes*. 2007; **8**(2): 53-9.
30. Cho MJ, Kim MS, Kim CJ, Kim EY, Kim JD, Kim EY, et al. Fasting serum C-peptide is useful for initial classification of diabetes mellitus in children and adolescents. *Annals of pediatric endocrinology & metabolism*. 2014; **19**(2): 80-5.
31. Ludvigsson J, Carlsson A, Forsander G, Ivarsson S, Kockum I, Lernmark A, et al. C-peptide in the classification of diabetes in children and adolescents. *Pediatric diabetes*. 2012; **13**(1): 45-50.
32. Hattersley A, Bruining J, Shield J, Njolstad P, Donaghue K. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2006-2007. The diagnosis and management of monogenic diabetes in children. *Pediatric diabetes*. 2006; **7**(6): 352-60.
33. Thunander M, Torn C, Petersson C, Ossiansson B, Fornander J, Landin-Olsson M. Levels of C-peptide, body mass index and age, and their usefulness in classification of diabetes in relation to autoimmunity, in adults with newly diagnosed diabetes in Kronoberg, Sweden. *European journal of endocrinology / European Federation of Endocrine Societies*. 2012; **166**(6): 1021-9.
34. Palmer JP, Fleming GA, Greenbaum CJ, Herold KC, Jansa LD, Kolb H, et al. C-peptide is the appropriate outcome measure for type 1 diabetes clinical trials

to preserve beta-cell function: report of an ADA workshop, 21-22 October 2001. *Diabetes*. 2004; **53**(1): 250-64.

35. Kelly H. Zou, Correlation and Simple Linear Regression. *Statistical Concepts Series*. 2003; **227** (3): 617-22.

36. S. R. Merger. The broad clinical phenotype of Type 1 diabetes at Presentation. Review article, *DIABETICMedicine*. 30, 170–178 (2013)

37. Catherine Pihoker, Autoantibodies in Diabetes. *DIABETES*, Vol. 54, Supplement 2, December 2005, pp 52-61

38. A. G. Jones, The clinical utility of C-peptide measurement in the care of patients with diabetes. Review Article. *DIABETICMedicine*. 30, 803–817 (2013)

39. Berger B, Stenstrom G, Sundkvist G. Random C-peptide in the classification of diabetes. *Scand J Clin Lab Invest* 2000; 60: 687–693.

40. Yuji Tajiri. Attenuated metabolic effect of waist measurement in Japanese female patients with type 2 diabetes mellitus. *diabetes research and clinical practice* 82 (2008) 66–72.

41. Peter Haban, Robert Simoncic. Role of fasting serum C -peptide as a predictor of cardiovascular risk associated with the metabolic X-syndrome. *Med Sci Monit, Clinical Research*, 2002; 8(3): 175-179.

18) Anexo 1. CONSENTIMIENTO INFORMADO



INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
UNIDAD DE EDUCACIÓN, INVESTIGACIÓN
Y POLÍTICAS DE SALUD
COORDINACIÓN DE INVESTIGACIÓN EN SALUD

CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO (ADULTOS)

CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA PARTICIPACIÓN EN PROTOCOLOS DE INVESTIGACIÓN

Nombre del estudio:	“UTILIDAD DE LAS CONCENTRACIONES DE PÉPTIDO C PARA LA DIFERENCIACIÓN DIAGNÓSTICA DE PACIENTES CON DIABETES MODY, TIPO 1 Y 2”.
Patrocinador externo (si aplica):	
Lugar y fecha:	Avenida Cuauhtémoc 330 Colonia Doctores, Delegación Cuauhtémoc, México D.F. C. P. 06720
Número de registro:	
Justificación y objetivo del estudio:	<p>En la actualidad se ha demostrado que algunos de los pacientes diagnosticados como tipo 1 o tipo 2 que utilizan dosis elevadas de insulina sin obtener control glucémico son en realidad otro tipo de diabetes llamado MODY. Estos pacientes tienen respuestas adecuadas a medicamentos orales (tomados), como la glibenclamida. Existen algunos estudios en sangre que pueden valorar si el diagnóstico de tipo 1 o tipo 2 es correcto, llamados anticuerpos anti-GAD65, sin embargo su costo es elevado y en algunos casos pueden ser positivos a pesar de no tener diabetes 1. Otro estudio útil es la determinación de péptido C, la cual se realiza de forma normal en el hospital y es poco costoso.</p> <p>El objetivo del este estudio es evaluar si el péptido C sirve para diferenciar entre los distintos tipos de diabetes (MODY, tipo 1 y tipo 2) en pacientes de la clínica de diabetes tipo 1 y tipo 2 de los servicios de Endocrinología y Medicina Interna de nuestro hospital y verificar si su diagnóstico es el adecuado.</p>
Procedimientos:	<p>Su participación en este estudio consistirá en la determinación en sangre de péptido C en una muestra de sangre (5 ml) tomada en ayuno así como al momento de la consulta (aleatoria) procesándose en el Laboratorio de nuestra Unidad Médica de Alta Especialidad así como también se determinará la presencia de anticuerpos Anti-GAD 65 mediante un kit comercial por técnica de ELISA en el laboratorio de la Unidad de Investigación Médica en Endocrinología Experimental, una vez obtenidas las concentraciones analizará un punto de corte que permita la diferenciación entre estas entidades y se correlacionaran con su peso, talla, perímetro de cintura y cadera.</p>
Posibles riesgos y molestias:	La toma de muestra puede ocasionar dolor en el sitio de punción o hematoma (moretón).
Posibles beneficios que recibirá al participar en el estudio:	Los resultados de dicha investigación pueden ser útiles en clasificar o re-clasificar su tipo de Diabetes Mellitus optimizando su tratamiento actual, de igual forma evitar y/o disminuir complicaciones crónicas propias de la enfermedad.
Información sobre resultados y alternativas de tratamiento:	Al analizar sus resultados junto con el resto de los demás pacientes nos permitirá obtener información valiosa para clasificar o re-clasificar su Diabetes, de esta forma brindar el mejor esquema de tratamiento para usted. La información que tomemos de su expediente será estrictamente confidencial y usted tendrá conocimiento de los resultados que se obtengan en el análisis final de los datos.
Participación o retiro:	Su participación en este estudio de investigación es estrictamente voluntaria. Usted puede decidir participar o no o bien retirarse del estudio en cualquier momento sin penalidad. Si usted decide no participar su atención en el instituto seguirá de manera habitual sin ninguna restricción al tratamiento.

Privacidad y confidencialidad:	Los datos de su enfermedad será manejados de forma confidencial y codificados para el análisis final, de tal forma que se mantenga la privacidad de los mismos.
En caso de colección de material biológico (si aplica):	
<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<p>No autoriza que se tome la muestra.</p> <p>Si autorizo que se tome la muestra solo para este estudio.</p> <p>Si autorizo que se tome la muestra para este estudio y estudios futuros.</p>
Disponibilidad de tratamiento médico en derechohabientes (si aplica):	Si aplica
Beneficios al término del estudio:	Al finalizar el estudio tendremos conocimiento sobre las determinaciones de peptido C como herramienta diagnóstica en la clasificación del tipo de Diabetes, siendo un recurso accesible, económico y fácil de interpretar ajustado a nuestra población, ofreciendo mejor plan terapéutico con disminución de complicaciones.
En caso de dudas o aclaraciones relacionadas con el estudio podrá dirigirse a:	
Investigador Responsable:	Dr Aldo Ferreira Hermosillo. Médico Adscrito al Servicio de Endocrinología, Hospital de Especialidades, CMN SXXI, Av. Cuauhtemoc 330, 4to piso, México D.F., CP. 06700, teléfono: 56276900 ext. 21551, correo electrónico: aldo.nagisa@gmail.com
Colaboradores:	<p>Dra Maura Estela Noyola García. Médico Adscrito al Servicio de Medicina Interna, Hospital de Especialidades, CMN SXXI, Av. Cuauhtemoc 330, 4to piso, México D.F., CP. 06700, teléfono: 56276900 ext. 21051, correo electrónico: mnoyola.g@gmail.com</p> <p>Dr. Ricardo Alemán Contreras, residente del tercer año de la especialidad Medicina Interna, Hospital de Especialidades, CMN SXXI, Av. Cuauhtemoc 330, 4to piso, México D.F., CP. 06700, teléfono: 55 5965 0487, correo electrónico: ricardo_red@hotmail.com</p>
En caso de dudas o aclaraciones sobre sus derechos como participante podrá dirigirse a:	Comisión de Ética de Investigación de la CNIC del IMSS: Avenida Cuauhtémoc 330 4° piso Bloque "B" de la Unidad de Congresos, Colonia Doctores. México, D.F., CP 06720. Teléfono (55) 56 27 69 00 extensión 21230, Correo electrónico: comision.etica@imss.gob.mx
<hr style="width: 30%; margin: 0 auto;"/> <p>Nombre y firma del sujeto</p> <p>Testigo 1</p> <hr style="width: 30%; margin: 0 auto;"/> <p>Nombre, dirección, relación y firma</p>	<hr style="width: 30%; margin: 0 auto;"/> <p>Nombre y firma de quien obtiene el consentimiento</p> <p>Testigo 2</p> <hr style="width: 30%; margin: 0 auto;"/> <p>Nombre, dirección, relación y firma</p>
Clave: 2810-009-013	

19) Anexo 2. HOJA DE RECOLECCIÓN DE DATOS

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
CENTRO MEDICO NACIONAL SXXI
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES



Hoja de Registro Pacientes con Diabetes Mellitus Tipo 1, 2 y MODY

Nombre:
Numero de afiliación:
Edad:
Dirección:
Teléfono:
Correo electrónico:

Sexo:

FECHA:

- ¿Diagnóstico actual?
a) DM 1 b) DM 2 c) MODY
¿Tiempo de diagnóstico? _____
¿Tratamiento actual? _____

Antecedentes Heredo--- Familiares de Diabetes Mellitus 1
(si) (no)

Antecedentes Heredo--- Familiares de Diabetes Mellitus 2
(si) (no)

Antecedentes Heredo--- Familiares de MODY
(si) (no)

Obesidad
(si) (no)

Dislipidemias
(si) (no)

Otras:

Péptido C en ayuno	
Péptido C aleatoria	
Anticuerpos Anti-GAD 65	
Depuración de creatinina	
Glucosa en ayuno	
Colesterol Total	
LDL	
Triglicéridos	
HbA1c	

Peso	
Talla	
IMC	
Perímetro de Cintura	
Perímetro de Cadera	
Índice Cintura-Cadera	
Índice Cintura-Talla	