



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

**“FACTORES ASOCIADOS AL DIAGNÓSTICO DE DIABETES MELLITUS TIPO  
2 CON LOS AGREGADOS OLIGOMÉRICOS DEL POLIPÉPTIDO AMILOIDE  
DEL ISLOTE PARA EL PRONÓSTICO DE COMPLICACIONES CRÓNICAS EN  
NIÑOS Y ADOLESCENTES”**

**TESIS**

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

**PRESENTA**

**DRA. MARÍA BELÉN MOSQUERA ANDRADE**

**TUTOR DE TESIS**

**DRA. NELLY ALTAMIRANO BUSTAMANTE**

**COTUTOR DE TESIS**

**DRA. MYRIAM MARLENNE ALTAMIRANO BUSTAMANTE**

**TUTOR METODOLÓGICO**

**DR. ALEJANDRO GABRIEL GONZÁLEZ GARAY**

**CIUDAD DE MÉXICO 2022**





Universidad Nacional  
Autónoma de México



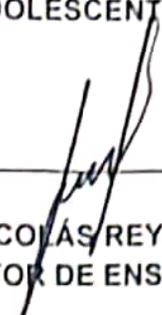
**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

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

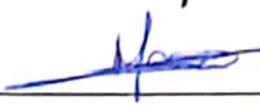
El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición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

"FACTORES ASOCIADOS AL DIAGNÓSTICO DE DIABETES MELLITUS TIPO 2 CON  
LOS AGREGADOS OLIGOMÉRICOS DEL POLIPÉPTIDO AMILOIDE DEL ISLOTE  
PARA EL PRONÓSTICO DE COMPLICACIONES CRÓNICAS EN NIÑOS Y  
ADOLESCENTES"



---

DR. JOSÉ NICOLÁS REYNÉS MANZUR  
DIRECTOR DE ENSEÑANZA



---

DR. MANUEL ENRIQUE FLORES LANDERO  
JEFE DEPARTAMENTO DE PRE Y POSTGRADO



---

DRA. NELLY F. ALTAMIRANO BUSTAMANTE  
TUTOR DE TESIS



---

DRA. MYRIAM M. ALTAMIRANO BUSTAMANTE  
COTUTOR DE TESIS



---

DR. ALEJANDRO GABRIEL GONZÁLEZ GARAY  
COTUTOR DE TESIS

**Mi sueño**  
**“Curar la diabetes mellitus y**  
**... prevenir sus complicaciones crónicas**  
**que no debieran presentarse,**  
**menos en la niñez”**

**Carlos Robles Valdés, junio 2021**

**Agradecemos el apoyo a por CONACYT proyecto salud -2010-2-151942,**  
**Cátedras CONACYT 2138.ICYTDF2010.**

---

<b>INDICE</b>	<b>2</b>
<b>RESUMEN</b>	<b>3</b>
<b>MARCO TEÓRICO</b>	<b>4</b>
<b>DIABETES MELLITUS TIPO 2</b>	<b>5</b>
<b>DM 2 COMO ENFERMEDAD CONFORMACIONAL</b>	<b>6</b>
<b>RIAÑO COMO BIOMARCADOR DE FALLA DE CÉLULA BETA</b>	<b>8</b>
<b>PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA</b>	<b>9</b>
<b>JUSTIFICACIÓN</b>	<b>10</b>
<b>PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN</b>	<b>11</b>
<b>HIPÓTESIS</b>	<b>12</b>
<b>OBJETIVOS</b>	<b>13</b>
<b>DISEÑO DE ESTUDIO</b>	<b>14</b>
<b>POBLACIÓN OBJETIVO Y ELEGIBLE</b>	<b>15</b>
<b>CRITERIOS DE SELECCIÓN</b>	<b>16</b>
<b>RECURSOS MATERIALES</b>	<b>17</b>
<b>DEFINICIÓN OPERACIONAL DE LAS VARIABLES</b>	<b>18</b>
<b>DISEÑO GENERAL DEL ESTUDIO</b>	<b>20</b>
<b>TAMAÑO DE LA MUESTRA</b>	<b>21</b>
<b>ANÁLISIS ESTADÍSTICO</b>	<b>22</b>
<b>CONSIDERACIONES ÉTICAS</b>	<b>25</b>
<b>RESULTADOS</b>	<b>26</b>
<b>DISCUSION</b>	<b>31</b>
<b>CONCLUSIONES</b>	<b>34</b>
<b>REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS</b>	<b>35</b>
<b>ANEXO 1 TABLAS</b>	<b>42</b>
<b>ANEXO 2 FIGURAS</b>	<b>49</b>
<b>ANEXO 3 HOJA DE CAPTURA</b>	<b>56</b>

---

## RESUMEN

**Introducción:** El diagnóstico de diabetes mellitus tipo 2 (DM2), se realiza de manera tardía, cuando la masa de células beta del páncreas es menor del 60% acompañado de depósitos oligoméricos del polipéptido amiloide del islote [RIAO (Real hIAPP Amyloid Oligomers)] que emergen como biomarcadores tempranos de falla de la célula  $\beta$ ; sin embargo, hasta el momento no se han identificado qué factores están asociados con su formación al diagnóstico de la DM2 en aras de poder pronosticar el desarrollo de complicaciones crónicas en pacientes pediátricos. con DM.

**Objetivo:** Identificar la asociación de factores con el valor sérico de RIAO  $<3.0$  al diagnóstico de la DM2 como pronóstico para el desarrollo de complicaciones crónicas en niños y adolescentes.

**Tipo de estudio:** Cohorte histórica, observacional, analítico, longitudinal, retrolectivo.

**Material y métodos:** Se revisaron los expedientes de pacientes con DM2 con determinación de RIAO. Se registraron los factores clínicos, bioquímicos, asociados con complicaciones crónicas, atendidos en las Clínicas de Diabetes del Instituto Nacional de Pediatría, Hospital de Pediatría del CMNXII y/o Hospital Infantil de México "Federico Gómez" de 2013 a 2020.

**Análisis estadístico:** Calculamos medidas de tendencia central y dispersión de acuerdo con la distribución de los datos. Posteriormente se analizaron la asociación entre los diferentes factores con el valor de RIAO mediante el cálculo de razón de momios e intervalo de confianza al 95% y mediante análisis de regresión logística analizamos su probabilidad de presentar el desenlace utilizando el programa STATA v15.1.

**Resultados:** Presentamos 31 pacientes con RIAO de 2.21  $\mu\text{g/ml}$  (1.01 a 6.25) en quienes conocíamos el valor tanto al diagnóstico como simultáneo con la determinación de RIAO de: peso, talla, IMZ, glucosa, HbA1c, perfil de lípidos, AST, ALT, creatinina, ácido úrico y microalbuminuria. Dividimos a los pacientes de acuerdo con el valor de RIAO en dos grupos: RIAO menor de 3.02  $\mu\text{g/ml}$  y RIAO mayor o igual de 3.02  $\mu\text{g/ml}$ . Por análisis de múltiples vías observamos que los pacientes del grupo de RIAO menor de 3.02  $\mu\text{g/ml}$  tenían un mayor IMC, menor colesterol de HDL, mayor elevación de enzimas hepáticas y de ácido úrico frente al grupo de niños con DM2 con RIAO  $< 3.02 \mu\text{g/ml}$  al diagnóstico y persistía durante la evolución.

**Conclusiones:** Se confirma el papel de RIAO como biomarcador de falla de célula beta y emerge como biomarcador pronóstico al demostrar que RIAO menor de 3.02  $\mu\text{g/ml}$  es capaz de identificar pacientes de DM2 con factores de alto riesgo cardiovascular. Este estudio debe realizarse en población general para que tenga validez externa y corroborar el punto de corte en la población general.

## MARCO TEÓRICO

Por la transición epidemiológica en menos de una década, se ha reportado que en México se incrementó la prevalencia de obesidad, sobretodo en niños de 5-11 años a un 26 % y en adolescentes hasta el 32%, (Ensanut 2018). Así mismo, se ha observado, que entre 1980 a 2014 se ha cuadruplicado el número casos con Diabetes Mellitus tipo 2 (DM2) a nivel mundial, con un total de 422 millones de enfermos (American Diabetes Association 2012).

Actualmente, México ocupa el 9º lugar de los países con mayor concentración de personas con DM2 y se estima que para el 2025 ocupará el 7º lugar contando hasta con 12 millones de paciente, lo cual repercute en los elevados costos de su atención; ya que para el 2014 se reportó un gasto de 612 mil millones de dólares, por lo cual se estima que para el 2025 tendremos un gasto de hasta 735 mil millones de dólares para el tratamiento y atención de complicaciones crónicas (Glovaci et al., 2019).

Las complicaciones crónicas de la DM2 más frecuentes son las macroangiopatías (19.9%) entre las cuales figuran: infarto agudo al miocardio, insuficiencia cardiaca, arritmias, accidente vascular cerebral, isquemia intestinal y amputaciones no traumáticas; seguidas de microangiopatías (15.4%) entre las cuales se encuentran la insuficiencia renal crónica terminal, la neuropatía periférica y autonómica; así como, el desarrollo de tumores malignos (12.9%) como el cáncer de mama y de colon (Aburawi et al., 2016) (Campos, 2012).

Lamentablemente, el diagnóstico de DM2, se realiza de manera tardía, cuando la masa de células beta del páncreas ya presenta una reducción de hasta un 60% acompañado de depósitos del polipéptido pancreático amiloidedel islote humano (hIAPP) (o amilina) la cual sustituye a las células endocrinas en el islote Langerhans, con lo cual se reduce su reserva funcional.

Estos depósitos de amilina se ha demostrado su presencia hasta en el 90% de las autopsias de personas con DM 2, llegándose a considerar como una característica patológica de la enfermedad (Kahn, 2003) (Fernández, 2014) (Stefan et al., 2017).

Así mismo, varios estudios han reportado que los agregados pre-fibrilares del polipéptido amiloide de los islotes humanos (hIAPP) son un indicador del estado diabetogénico, lo cual produce citotoxicidad, falla progresiva y muerte de las células  $\beta$ , razón por la que se considera la DM2 como una enfermedad conformacional (Carrell & Lomas, 1997) (Janson et al., 1999) (Lorenzo et al., 1994) (Kayed et al., 2003) (Bucciantini et al., 2004) (Bucciantini et al., 2002) (Höppener & Lips, 2006) (Syed & Khan, 2011) (Rhodes, 2005).

Estos resultados concuerdan con los hallazgos reportados por nuestro grupo de investigación, en los cuales observamos que pacientes pediátricos con obesidad y con DM tipo1 o tipo 2 se produce citotoxicidad de las neuronas del cerebelo con el depósito de fibrillas del polipéptido amiloide, concluyendo que el hIAPP pueden funcionar como biomarcadores tempranos de falla de la célula  $\beta$  (N. F. Altamirano-Bustamante et al., 2020a).

Dado que el depósito de amiloide del hIAPP en el islote puede ser un evento temprano en la patogenia de la DM2 y este se asocia con una reducción en la liberación de insulina antes de la aparición de hiperglucemia, puede estar relacionado con la progresión de la disfunción, desdiferenciación y muerte de la célula  $\beta$  durante el curso clínico de la DM2; por lo cual decidimos realizar el presente estudio, con la finalidad de analizar la asociación entre diferentes factores clínicos, bioquímicos y farmacológicos al diagnóstico de la DM2 con una concentración de RIAO como biomarcadores pronósticos de complicaciones crónicas en niños y adolescentes en hospitales de tercer nivel de la Ciudad de México en el periodo de 2013 al 2020.

## **DIABETES MELLITUS TIPO 2**

La DM2 es un trastorno metabólico caracterizado por una regulación anormal de la glucosa, inicia con resistencia a la insulina en los tejidos diana (Kahn, 2003). La

DM2 se manifiesta clínicamente cuando los islotes pancreáticos ya no pueden satisfacer la alta demanda de insulina que plantean los tejidos periféricos resistentes, después de haberse visto obligadas a aumentar considerablemente la liberación de insulina durante un período prolongado por disfunción progresiva y reducción de más del 50% en el número de células  $\beta$  (Fernández, 2014) (Engin & Engin, 2021).

El mantenimiento de concentraciones séricas de glucosa dentro de límites estrechos a pesar de grandes variaciones en la tasa de entrada de glucosa (por ejemplo comidas) y en la utilización (por ejemplo ejercicio) requiere de un complejo sistema de regulación. La falla para regular la liberación de insulina en respuesta a los valores de glucosa, altera la producción hepática de glucosa (Junker et al., 1977).

La contribución relativa y orden en que estos cambios se desarrollan son materia de controversia y en vista de la naturaleza heterogénea de la DM2 es probable que la contribución y el tiempo difieran grandemente entre individuos. Hasta que no se desarrolle un método sensible y específico para cuantificar la masa de célula  $\beta$  in vivo no es posible conocer la pérdida de masa de células  $\beta$  al momento del diagnóstico de la DM2. Desde un punto de vista pragmático es razonable predecir que la pérdida de función de células  $\beta$  precede a la pérdida de masa (Costes et al., 2013b).

## **DIABETES MELLITUS TIPO 2 COMO ENFERMEDAD CONFORMACIONAL**

Las enfermedades conformacionales (EC), agrupadas y denominadas por Carrell (Carrell & Lomas, 1997), son enfermedades catastróficas debido a su complejidad clínica, así como a sus altos costos económicos y sociales (Mendre & Mouillac, 2010) (Nam et al., 2010) (Sandefur & Schnell, 2011). Las EC tienen una base fisiopatológica común que es una alteración a nivel de las proteínas funcionales, ya sea en su tamaño, forma, plegamiento o conformación, que conlleva a la formación

de fibras (Carrell & Lomas, 2002) (Christmanson et al., 1993) (Clark et al., 1987) (Clark & Nilsson, 2004) (Fernandez-Busquets et al., 2008) (Höppener et al., 2000) (Höppener & Lips, 2006) (Lin & Liu, 2006) (Gow & Sharma, 2003). Al ocurrir un plegamiento anómalo, se produce un proceso biológico disfuncional que condiciona una enfermedad, ya sea por citotoxicidad aumentada o por deficiencia de proteínas funcionales (Carrell & Lomas, 1997) (Fernandez-Busquets et al., 2008) (Lin & Liu, 2006) (Kajava et al., 2010). Se consideran EC las enfermedades cardiovasculares; el cáncer; las enfermedades neurodegenerativas: Parkinson, enfermedad de Alzheimer (Rahimi et al., 2008); enfermedades crónicas (Diabetes mellitus tipo 2), Amiloidosis relacionadas con hemodiálisis (Soto, 2001) y amiloidosis prostática (Pepys et al., 2001).

Dentro de la función normal de la célula  $\beta$ , el factor de transcripción NKX2.2 parece ser una proteína reguladora maestra esencial para la adquisición y mantenimiento de la identidad monohormonal de célula, activando directamente genes críticos y reprimiendo activamente genes de otras líneas celulares endocrinas, esta proteína condiciona un correcto funcionamiento de la célula beta que secreta insulina como prohormona, la proinsulina plegada se transporta desde el retículo endoplasmático al aparato de Golgi, ingresa a las vesículas secretoras donde se escinde en insulina y péptido C (Engin & Engin, 2021), regulando el mantenimiento de concentraciones séricas de glucosa dentro de límites estrechos, a pesar de grandes variaciones en la tasas de entrada y de utilización de glucosa (Figura1.). El polipéptido amiloide del islote humano (hIAPP), también conocido como amilina, es un péptido de 37 residuos que se produce en las células  $\beta$  del páncreas y es sintetizado, procesado y secretado junto con la insulina (Höppener et al., 2000) (Höppener & Lips, 2006) (Hoppener et al., 1993). Cuando el factor de transcripción NKX2.2 está ausente, condiciona una desdiferenciación de la célula beta, provoca disfunción con pérdida de la capacidad de secreción de insulina y la adquisición de mayor capacidad para sintetizar polipéptido pancreático.

## Plegamiento de proteínas en DM2

El hIAPP presenta alteración en su estructura terciaria y presenta errores en el plegamiento [plegamiento anómalo de estructuras no nativas (NN)]. Las estructuras no nativas interactúan entre sí y forman oligómeros citotóxicos solubles intra o extra celulares del polipéptido pancreático que eventualmente pueden formar fibras amiloides (Carrell & Lomas, 2002) (Christmanson et al., 1993). Cambios en el ambiente químico (pH aumentado y calcio disminuido) o las concentraciones elevadas de glucosa y de zinc o de proteoglicanos o heparán sulfato favorecen la formación de láminas  $\beta$ -cruzadas (Goldsbury et al., 2000) (P. Westermark et al., 1990), y la consecuente formación de fibras amiloides, dando lugar a su depósito tisular y causar muerte celular inmediata o la acumulación de fibras pequeñas puede afectar la función (Carrell & Lomas, 1997) (Carrell & Lomas, 2002) (Christmanson et al., 1993) (Clark et al., 1987) (Clark & Nilsson, 2004) (Fernandez-Busquets et al., 2008) (Höppener et al., 2000) (Höppener & Lips, 2006) (Lin & Liu, 2006) (Kajava et al., 2010) (Shay et al., 2016) (Talchai et al., 2012). (Figura 2.)

La lámina  $\beta$ -cruzada es la estructura que se forma al exponerse las regiones hidrofóbicas del hIAPP formando oligómeros solubles que se mantienen estables en la agregación y oligomerización que comienza a partir de hexámeros (Sun et al., 2019) y pueden coagregarse con varias proteínas. El proceso de agregación-oligomerización-fibrilización es activo especialmente en los agregados pre-fibrilares (Kayed et al., 2003) (Bucciantini et al., 2004) (Bucciantini et al., 2002) dan lugar a su depósito tisular y al acúmulo de fibras pequeñas (Syed & Khan, 2011) que producen citotoxicidad y falla progresiva de la célula  $\beta$  (Höppener & Lips, 2006) (Syed & Khan, 2011) (Rhodes, 2005) (Janson et al., 1999) (Lorenzo et al., 1994), lo que explica el atrincheramiento y depósito de agregados proteicos en diversos órganos provocando daño tisular y por ende disfunción orgánica (Carrell & Lomas, 1997) (Fernandez-Busquets et al., 2008) (Lin & Liu, 2006) (Kajava et al., 2010) (Yerbury et al., 2005).

En la DM2 la formación de fibras puede comenzar intracelularmente por la agregación del hIAPP en el lisosoma. Una vez que se forman estos agregados amiloides (oligómeros, protofilamentos, fibrillas) originadas tanto dentro como fuera de la célula  $\beta$ , dan el estímulo requerido para facilitar la acumulación rápida de oligómeros amiloides, e inducir citotoxicidad en el exterior de la célula  $\beta$  por la destrucción de la membrana plasmática lo que resulta eventualmente en la formación de fibras amiloides visibles in vivo (Xiang et al., 2006)

Los agregados prefibrilares u oligómeros, son factores diabetogénicos que producen citotoxicidad, insuficiencia progresiva de las células  $\beta$  conduciendo a la aparición, progresión y comorbilidades de la DM (M. M. Altamirano-Bustamante et al., 2019).

(Figura 3.).

### **RIAO COMO BIOMARCADOR DE FALLA DE CÉLULA BETA**

En estudios previos, nuestro grupo de investigación logró caracterizar y determinar un valor de agregados oligoméricos del polipéptido amiloide del islote [RIAO (Real hIAPP Amyloid Oligomers)] de 3.02  $\mu\text{g/ml}$  en suero de 39 niños con DM2 como punto de corte óptimo para determinar daño a la célula beta, con sensibilidad = 0.78 [IC95%: 0.61, 0.95]; especificidad = 0.75 [IC95%: 0.54, 0.96]; razón de verosimilitud positiva = 3.13 [IC95%: 1.30, 7.51]; razón de verosimilitud negativa = 0.29 [IC95%: 0.13, 0.66]; sin embargo, no se ha reportado evidencia de que estos hallazgos se relacionen con otros factores al momento del diagnóstico de DM2, con la finalidad de predecir el desarrollo de complicaciones crónicas en estos pacientes, motivo por el cual se pretende llevar a cabo el presente proyecto (N. F. Altamirano-Bustamante et al., 2020a). (Figura. 4 )

## **PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA**

En la última década se ha observado un incremento en la prevalencia global de obesidad infantil en México; reportándose un aumento del 18.6% al 26% en niños de 5-11 años, mientras que en adolescentes la prevalencia es del 32% (Ensanut 2018), la cual se conoce que presenta una elevada fuerza de asociación con el desarrollo de Diabetes Mellitus tipo 2, considerado un problema de salud a nivel mundial, ya que la Federación Internacional de Diabetes estima que el número de pacientes con esta patología aumente de 366 millones a 552 millones para el año 2030. Se estima que para el año 2025, existirán en México aproximadamente 12 millones de personas con DM2 y un porcentaje de ellos habrán iniciado en la etapa pediátrica, requiriendo un gasto del sector salud mayor a 612 mil millones de dólares para atender a la patología y sus complicaciones asociadas.

La DM2 desde el punto de vista proteómico; es una enfermedad compleja, debido a que al disfuncionar el islote pancreático, se incrementa la generación de formas nativas de polipéptido parcialmente degradadas y la formación de polipéptidos que tienen errores en su plegamiento los cuales se depositan en las células  $\beta$  y forman un compuesto amiloide, el cual favorece la apoptosis y el daño tisular, resultando en la incapacidad de liberación de insulina en adecuadas concentraciones; por lo que la identificación de este depósito amiloide ha sido considerado como un indicador temprano de la DM2; sin embargo, actualmente esto se reconoce cuando ya existe daño en al menos el 50% de las células  $\beta$  del islote.

Actualmente son bien conocidos que existen diferentes factores clínicos, bioquímicos y endocrinos que se asocian con el desarrollo y complicaciones de la DM2; sin embargo, estos no han sido relacionados con la presencia del depósito amiloide, por lo cual pretendemos llevar a cabo el presente estudio, en el cual nos permitiría identificar que factores se asocian con el daño a las células  $\beta$  medido a través de la concentración sérica de agregados oligoméricos del polipéptido amiloide del islote [RIAO (Real hIAPP Amyloid Oligomers)] y por lo tanto predecir el desarrollo de complicaciones crónicas en los pacientes con DM2 de reciente diagnóstico, para generar estrategias terapéuticas tempranas en estos pacientes.

## **JUSTIFICACIÓN**

Con los resultados del presente estudio nos permitiría identificar tempranamente a los pacientes con mayor riesgo de daño a las células  $\beta$ , por lo que se podrían implementar opciones terapéuticas más agresivas para mejorar o alargar la temporalidad de manifestación de las complicaciones crónicas de pacientes diagnosticados con DM2 y generar recomendaciones terapéuticas estandarizadas con las cuales se disminuya la frecuencia de internamientos y costos de atención hospitalaria, lo cual se vería reflejado en la reducción de gastos e incremento en la calidad de vida y atención sanitaria.

## **PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN**

1) ¿Cuáles son los factores clínicos que se asocian con una concentración de RIAO  $<3.02 \mu\text{g/ml}$  como biomarcador pronóstico de complicaciones crónicas en niños y adolescentes con Diabetes Mellitus tipo 2 al diagnóstico en hospitales de tercer nivel de la Ciudad de México en periodo de 2013 al 2020?

2) ¿Cuáles son los factores bioquímicos que se asocian con una concentración de RIAO  $<3.02 \mu\text{g/ml}$  como biomarcador pronóstico de complicaciones crónicas en niños y adolescentes con Diabetes Mellitus tipo 2 al diagnóstico en hospitales de tercer nivel de la Ciudad de México en periodo de 2013 al 2020?

3) ¿Cuáles son los factores terapéuticos que se asocian con una concentración de RIAO  $<3.02 \mu\text{g/ml}$  como biomarcador pronóstico de complicaciones crónicas en niños y adolescentes con Diabetes Mellitus tipo 2 en hospitales de tercer nivel de la Ciudad de México en periodo de 2013 al 2020?

4) ¿Cuál es la asociación entre una concentración de RIAO  $<3.02 \mu\text{g/ml}$  como biomarcador pronóstico y el desarrollo de complicaciones crónicas en niños y adolescentes con Diabetes Mellitus tipo 2 en hospitales de tercer nivel de la Ciudad de México en periodo de 2013 al 2020?

5) ¿Cuál es la asociación entre el tiempo de la evolución de Dm2 y la concentración de RIAO  $<3.02 \mu\text{g/ml}$  como biomarcador pronóstico y el desarrollo de complicaciones crónicas en niños y adolescentes con Diabetes Mellitus tipo 2 en hospitales de tercer nivel de la Ciudad de México en periodo de 2013 al 2020?

## HIPÓTESIS

- 1) Los factores clínicos que se asocian con una concentración de RIAO  $<3.02 \mu\text{g/ml}$  como biomarcador pronóstico en niños y adolescentes con Diabetes Mellitus tipo 2 al diagnóstico en hospitales de tercer nivel de la Ciudad de México en periodo de 2013 al 2020 serán: la relación cintura/talla, acantosis, edad al diagnóstico.
  
- 2) Los factores bioquímicos que se asocian con una concentración de RIAO  $<3.02 \mu\text{g/ml}$  como biomarcador pronóstico en niños y adolescentes con Diabetes Mellitus tipo 2 al diagnóstico en hospitales de tercer nivel de la Ciudad de México en periodo de 2013 al 2020 serán: concentración de glucosa, Hba1c y de triglicéridos.
  
- 3) Los factores terapéuticos que se asocian con una concentración de RIAO  $<3.02 \mu\text{g/ml}$  como biomarcador pronóstico en niños y adolescentes con Diabetes Mellitus tipo 2 en hospitales de tercer nivel de la Ciudad de México en periodo de 2013 al 2020 serán: no realizar ejercicio, tratamiento con insulina.
  
- 4) Existirá asociación positiva entre una concentración de RIAO  $<3.02 \mu\text{g/ml}$  como biomarcador pronóstico y el desarrollo de complicaciones crónicas (microalbuminuria positiva) en niños y adolescentes con Diabetes Mellitus tipo 2 en hospitales de tercer nivel de la Ciudad de México en periodo de 2013 al 2020.
  
- 5) El tiempo de la evolución de DM2 tiene una correlación positiva entre la concentración de RIAO  $<3.02 \mu\text{g/ml}$  como biomarcador pronóstico y el desarrollo de complicaciones crónicas en niños y adolescentes con Diabetes Mellitus tipo 2 en hospitales de tercer nivel de la Ciudad de México en periodo de 2013 al 2020.

## **OBJETIVO GENERAL**

Identificar la asociación de factores clínicos-bioquímicos-terapéuticos al diagnóstico de la DM2 con el valor sérico de RIAO, como pronóstico para el desarrollo de complicaciones crónicas en niños y adolescentes atendidos en hospitales de tercer nivel de la Ciudad de México en el periodo comprendido del 2013 al 2020.

### **Específicos**

1) Identificar la asociación de los factores clínicos (peso, sexo, talla baja, relación cintura-talla) con una concentración de RIAO  $<3.02 \mu\text{g/ml}$  y analizar si podría ser biomarcador pronóstico en niños y adolescentes con Diabetes Mellitus tipo 2 al diagnóstico en hospitales de tercer nivel de la Ciudad de México en el periodo comprendido del 2013 al 2020.

2) Identificar la asociación de los factores bioquímicos (concentración de glucosa, hemoglobina glucosilada, colesterol, triglicéridos, ácido úrico, ALT y AST) con una concentración de RIAO  $<3.02 \mu\text{g/ml}$  y analizar si podría ser biomarcador en niños y adolescentes con Diabetes Mellitus tipo 2 al diagnóstico en hospitales de tercer nivel de la Ciudad de México en el periodo comprendido del 2013 al 2020.

3) Identificar la asociación de los factores terapéuticos (tratamiento con insulina) con una concentración de RIAO  $<3.02 \mu\text{g/ml}$  y analizar si podría ser biomarcador en niños y adolescentes con Diabetes Mellitus tipo 2 al diagnóstico en hospitales de tercer nivel de la Ciudad de México en el periodo comprendido del 2013 al 2020.

4) Analizar la asociación entre la concentración de RIAO  $<3.02 \mu\text{g/ml}$  como biomarcador pronóstico y el desarrollo de complicaciones crónicas en niños y adolescentes con Diabetes Mellitus tipo 2 en hospitales de tercer nivel de la Ciudad de México en periodo de 2013 al 2020.

5) Analizar el tiempo de la evolución de DM2 y la concentración de RIAO  $<3.02$   $\mu\text{g/ml}$  como biomarcador pronóstico y el desarrollo de complicaciones crónicas en niños y adolescentes con Diabetes Mellitus tipo 2 en hospitales de tercer nivel de la Ciudad de México en periodo de 2013 al 2020.

## **DISEÑO DE ESTUDIO: COHORTE HISTÓRICA**

1. Por intervención: observacional
2. Por temporalidad: prospectiva
3. Por seguimiento: longitudinal
4. Por fuente de datos: ambilectiva
5. Tipo de análisis: Comparativo
6. Por tipo de muestra: heterodémica
7. Muestreo: no probabilístico
8. Asignación: no aplica
9. Tipo de comparación: Histórica
10. Medición: ciego

## **POBLACIÓN OBJETIVO**

Pacientes de 6 a 18 años con diagnóstico de DM2 atendidos en los hospitales pediátricos de tercer nivel de la Ciudad de México en el periodo comprendido del 2013 al 2020.

### **Población elegible**

Pacientes pediátricos de 6 a 18 años con diagnóstico de DM2 atendidos en la Clínica de Diabetes del Instituto Nacional de Pediatría o del Hospital de Pediatría del Centro Médico Nacional Siglo XXI o del Hospital Infantil de México con determinación en suero por inmunoensayo del valor de RIAO (Real hIAPP Amyloid Oligomers) en el período comprendido del 2013 al 2020.

## **CRITERIOS DE SELECCIÓN**

### **Criterios de Inclusión**

- Expedientes de niños y adolescentes de cualquier sexo
- Edad  $\leq$  18 años
- IMC  $\geq$  centila 85 para edad y sexo
- Diagnóstico de DM2 (de acuerdo con los criterios de la ADA: glucosa en ayunas  $\geq$  126 mg/dL o por curva de tolerancia oral a la glucosa con glucemia a las 2 h post carga  $\geq$  200 mg/dL y/o HbA1c  $\geq$  6.5%, péptido C estimulado  $\geq$  3, autoanticuerpos contra islote negativos) en diferentes tiempos de evolución.
- Que cuenten con la medición en suero por inmunoensayo (Elisa indirecto) del valor de RIAO.
- Expediente que cuente con el 80% de la información deseada al momento del diagnóstico.

### **Criterios de Exclusión**

- Expedientes de pacientes con antecedentes de otras enfermedades: Cáncer, Enfermedades del Sistema Nervioso Central, VIH, Hepatitis B y C, infecciones graves en los últimos 6 meses.
- Pacientes que reciban tratamientos con fármacos anticonvulsivantes, quimioterápicos, antidepresivos, glucocosteroides, anticuerpos monoclonales.
- Abuso de alcohol o drogas estimulantes.
- Embarazo

### **Criterios de Eliminación**

- Expedientes de pacientes que no se cuente con seguimiento en la Clínica de Diabetes de su respectivo Hospital de Atención.

## **RECURSOS**

### **Recursos materiales**

- Expedientes físicos de los pacientes que cumplan con los criterios de inclusión
- Computadora
- Gráficas de curvas de crecimiento por edad y sexo CDC.
- Lápices, bolígrafos, papel bond, computadora portatil, tableta electrónica, impresora, libros y artículos relacionados con DM 2.

### ***Recursos humanos***

- Médico adscrito al servicio de Endocrinología Pediátrica del Instituto Nacional de Pediatría quien diseñó, planeó el proyecto y quien participará en el análisis, discusión y redacción del manuscrito.
- Doctor en ciencias quien diseñó, planeó, realizó la determinación de RIAO, y quien participará en el análisis, discusión y redacción del manuscrito.
- Médico residente del Servicio de Endocrinología Pediátrica quien participa en la revisión de los expedientes, realizará la base de datos de los pacientes que cumplan los criterios de inclusión, participará en el análisis, discusión de resultados y redacción del manuscrito.
- Metodólogo y bioestadísta quien llevará a cabo la planeación y el análisis estadístico de los resultados del proyecto de investigación.

## DEFINICION OPERACIONAL DE LAS VARIABLES

Variable	Definición	Categoría	Escala	Unidad de medición
Formas de plegamiento anómalas (no nativas) del IAPP	Presencia de las formas de plegamiento anómalas	Cuantitativa continua	ELISA Indirecto	µg/ml
Evolución de DM 2	Tiempo desde el diagnóstico de la enfermedad	Cuantitativa	Discreta	Años cumplidos en meses
Tensión sistólica	Valor de presión arterial sistólica	Cuantitativa	Continua baumanómetro	mm/Hg
Centila Tensión sistólica	Centila presión arterial sistólica de acuerdo con sexo, edad y talla	Cuantitativa	Continua	mm/Hg
Tensión diastólica	Valor de presión arterial diastólica	Cuantitativa	Continua baumanómetro	mm/Hg
Centila Tensión diastólica	Centila presión arterial diastólica de acuerdo con sexo, edad y talla	Cuantitativa	Continua	centila
Tanner femenino	Estadío de Tanner mamario	Cualitativa	Ordinal	1= Estadio I 2= Estadio II 3= Estadio III 4= Estadio IV 5= Estadio V
Acanthis nigricans	Presencia de placa elevada, hiperpigmentada anfractuosa con hiperqueratosis, en piel del cuello, axila, región inguinal	Cualitativa	Dicotómica, Exploración física	0= No 1= Si
Tanner masculino	Estadío de Tanner genital	Cualitativa	Ordinal Exploración física	1= Estadio I 2= Estadio II 3= Estadio III 4= Estadio IV 5= Estadio V
Cintura/talla	Cociente entre diámetro de cintura y talla de pie	Cuantitativa	Continua	valor
HbA1c	Hemoglobina glucosilada	Cuantitativa	Continua	Porcentaje
Sexo	Característica de los sujetos asociada a los sexo cromosomas	Cualitativa	Nominal, Dicotómica	1= Femenino 2= Masculino
Edad	Tiempo transcurrido desde el nacimiento hasta el día de interés	Cuantitativa	Discreta	Años cumplidos con meses
IMC	Valor obtenido de dividir el peso entre el cuadrado de la talla	Cuantitativa	Continua	Kg/m <sup>2</sup>
Z IMC	Se calcula dividiendo la resta del valor antropométrico real menos la mediana entre la desviación estándar	Cuantitativa	Continua Se calcula dividiendo la resta del valor antropométrico real menos la mediana entre la desviación estándar	Desviación estándar

			APP Growth Chart utilizando datos OMS >=2 años	
Glucemia	Valores de glucosa en sangre	Cuantitativa	Continua, Cromatografía	mg/dl
Dislipidemia	Presencia de hipertrigliceridemia, hipercolesterolemia o hpoalfacolesterolemia	Cualitativa	Dicotómica, Colorimétrico de punto final	0= No 1= Si
Colesterol total	Valores de colesterol total en sangre	Cuantitativa	Continua, Enzimático, Colorimétrico de punto final	mg/dl
Colesterol HDL	Valores de colesterol HDL en sangre	Cuantitativa	Continua, Colorimétrico de punto final	mg/dl
Colesterol LDL	Valores de colesterol LDL en sangre	Cuantitativa	Continua, Colorimétrico de punto final	mg/dl
insulina	Valor de insulina en ayunas	Cuantitativa	Continua,	mUI/mL
HOMA	Valor obtenido de multiplicar glucosa por insulina en ayunas /405	Cuantitativa	Continua	Porcentaje
Péptido C	Valor de insulina en ayunas	Cuantitativa	Continua,	ng/mL
ALT	Valores de aspartato aminotransferasa en sangre	Cuantitativa,	Continua, Enzimático, Colorimétrico de punto final	IU/L
AST	Valores de alanino aminotransferasa en sangre	Cuantitativa	Continua Enzimático, Colorimétrico de punto final	IU/L
Microalbuminuria	Valores de albúmina en orina 24 horas	Cuantitativa	Continua, Enzimático, Colorimétrico de punto final	mcg/min
Ejercicio	Cualquier movimiento corporal producido por los músculos esqueléticos que exija gasto de energía.	Cualitativa	Dicotómica Mediante interrogatorio, si realiza o no, basados en criterios de la OMS (60 min o más al por día)	No realiza: <3 veces por semana  Sí realiza:>3 veces por semana
Intensidad ejercicio	La velocidad a la que se realiza la actividad, o la magnitud del esfuerzo requerido para realizar un ejercicio o actividad	cualitativa	Dicotómico Dicotómica Mediante interrogatorio, si realiza o no, basados en criterios de la OMS.	Actividad Moderada (aprox 3-6 MET) acelera de forma perceptible el ritmo cardiaco (caminar, bailar) Actividad Intensa (aprox > 6 MET) Requiere gran esfuerzo. Provoca respiración rápida y aumento sustancial de la frecuencia cardíaca (correr, nadar rápido)
Tratamiento con insulina	Requiere para el control glucémico de administración de insulina exógena.	Cualitativa	Dicotómica Mediante interrogatorio, si se aplica insulina	No: no se aplica insula  Sí : Se aplica insulina basal y/o prandial
Dosis de insulina basal	Insulina acción ultralenta	cuantitativa	continua	UI/Kg/día
Dosis de insulina prandial	Insulina acción ultrarápida	cuantitativa	continua	UI/Kg/día

## DISEÑO GENERAL DEL ESTUDIO

- Se identificarán los expedientes de los pacientes con diagnóstico de DM2 quienes tengan medición en suero por inmunoensayo (Elisa indirecto) del valor de RIAO, atendidos en las Clínicas de Diabetes del Instituto Nacional de Pediatría, Hospital de Pediatría del CMNXII y/o Hospital Infantil de México “Federico Gómez” entre enero del 2013 a enero 2020.
- Se hará revisión de los expedientes y aquellos que cumplan con los criterios de selección se le recabarán los siguientes datos: género, edad, peso IMC, evolución , tratamiento, fondo de ojo, presión arterial, resultados de laboratorio (ALT, Insulina, Péptido C ayunas, glucosa, HbA1C, triglicéridos, colesterol total, Colesterol HDL, colesterol LDL, Colesterol no HDL, HOMA calculado, ácido úrico, microalbuminuria de 24 horas), se calculará puntuación Z de talla e IMC y centilas de TA sistólica y diastólica.
- Toda la información será registrada en una hoja de captura de datos y posteriormente serán vaciadas en una base de datos Excel
- Posteriormente se analizarán los datos registrados en el programa estadístico STATA v15.1

## **TAMAÑO DE MUESTRA**

Se analizarán de forma consecutiva no probabilística a todos los expedientes que cumplan con los criterios de inclusión en los expedientes de la Clínica de Diabetes del Instituto Nacional de Pediatría, del Hospital de Pediatría del Centro Médico Nacional Siglo XXI y del Hospital Infantil de México desde el año 2013 a 2020.

## **ANÁLISIS ESTADÍSTICO**

Se realizará un análisis descriptivo por medio de medidas de tendencia central y dispersión para conocer la distribución de los datos; para las variables cualitativas se obtendrá frecuencias y proporciones, mientras que para las variables cuantitativas se obtendrá media y desviación estándar en caso de que éstas cuenten con distribución normal, ya que en caso contrario se calculará la mediana con intervalo intercuartilar.

Posteriormente se analizará la asociación entre los valores de RIAO con la presencia de cada uno de los desenlaces mediante el cálculo de razón de momios e intervalo de confianza al 95% de manera individual y entre grupos la comparación por U.Mann Whitney, Ji cuadrada y posteriormente, mediante un análisis de regresión logística, regresión lineal simple y anova de múltiples vías se analizará la asociación de las variables significativas con la finalidad de calcular la probabilidad de presentar el desenlace y así crear el modelo matemático para determinar los coeficientes de regresión parcial e integrarlos en un modelo general de probabilidad consideramos  $p$  significativa  $< 0.05$ , utilizando el programa STATA v15.1.

## **CONSIDERACIONES ÉTICAS**

De acuerdo con el Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud, este estudio corresponde a un estudio de riesgo mínimo.

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

Este proyecto esta anidado al estudio titulado “Biomarcadores tempranos de falla de célula beta en niños y adolescentes con obesidad, diabetes mellitus y prediabetes” aprobado en el INP con el número 091/2013 y aprobado por Comisión de Ética en Investigación del IMSS.

## **RESULTADOS**

### **ASOCIACIÓN DE RIAO CON FACTORES AL DIAGNÓSTICO**

Presentamos 31 pacientes con RIAO de 2.21 µg/ml (1.01 a 6.25) en quienes conocíamos el valor tanto al diagnóstico como simultáneo con la determinación de RIAO de: peso, talla, IMZ, glucosa, HbA1c, perfil de lípidos, AST, ALT, creatinina, ácido úrico y microalbuminuria. Tabla 1.

#### **RIAO dicotómico**

Dividimos a los pacientes de acuerdo con el valor de RIAO en dos grupos: RIAO menor de 3.02 µg/ml y RIAO mayor o igual de 3.02 µg/mL

El grupo de RIAO < 3.02 µg/ml, estaba constituido por 17 pacientes, 65% mujeres con Z talla de -0.21 d.e (-3.23-1.3), Z de IMC 1.96 d.e. (0.99-2.7), glucosa 294 mg/dl (73-410) y HbA1c de 6.1% (5.4-13).

El grupo RIAO ≥3.02 µg/ml formado por 14 pacientes, 57% hombres con Z talla de 0.89 d.e. (-0.23-1.3), Z de IMC 1.15 d,e (-0.65-2.25), glucosa 149 mg/dL (90-700) y HbA1c de 6.1% (5.4-13).

Encontramos diferencias significativas en z de peso [OR 30.9 (IC 95% 1.04 a 919.6), p= 0.04] y en Z IMC [OR12.2 (IC 95% 0.35 a 157.4), p= 0.05] Tabla 3.

#### **Concentración sérica de RIAO**

Al analizar el comportamiento de las variables clínicas y bioquímicas al diagnóstico de la DM2 con el valor determinado por ELISA de RIAO encontramos asociación significativa con Z de peso (p =0.028), Z de IMC (0.006), control glucémico (0.000), colesterol total y colesterol de HDL (0.000), ácido úrico (p= 0.001), enzimas hepáticas (ALT y AST) así como, con TSH y T4 libre. Tabla 3.

#### **Factores Asociados con RIAO al diagnóstico**

Las principales comorbilidades al diagnóstico de DM2 asociadas con el valor de RIAO (Tabla 4) fueron:

- a. Insuficiencia renal
  - a. Creatinina: Por cada mg que aumente la creatinina sérica aumenta 5.5 µg/ml [C95% (3.1-8.0)] la concentración de RIAO.

- b. Obesidad: Por cada desviación estándar que aumente la z de IMC aumenta 1.26 µg/ml [C95% (0.4-2.2) ] la concentración de RIAO.
- c. Glucotoxicidad: Descontrol glucémico:
  - a. Hiperglucemia: Por cada 100 mg/dL que aumente la concentración de glucosa aumenta 0.8 µg/ml [C95% (0,5 a 1)] la concentración de RIAO.
  - b. Hemoglobina glucosilada: Por cada unidad que aumente la concentración de HbA1c aumenta 0.34 µg/ml [C95% (0,20 a 0,47)] la concentración de RIAO.
- d. Hiperuricemia:
  - a. : Por cada mg que aumente la concentración de ácido úrico aumenta 0.53 µg/ml [C95% 0,27 a 0,78 )] la concentración de RIAO.
- e. Lipotoxicidad:
  - a. Hipercolesterolemia Por cada 100 mg que aumente el colesterol total aumenta 0.15 µg/ml [C95% 0,08 a 0,2)] la concentración de RIAO.
  - b. Hipoalfalipoproteinemia: Por cada 10 mg que aumente colesterol de HDL aumenta 0.7 µg/ml [C95% 0,5 a 0,92)] la concentración de RIAO.
- f. Esteatosis Hepática:
  - a. Por cada 10 UI que aumente la concentración de ALT aumenta 0.5 µg/ml [C95% 0,16 a 0,85)] la concentración de RIAO.
- g. Estado tiroideo:
  - a. Por cada UI que aumente la concentración de TSH aumenta 1.15 µg/ml [IC95% 0,59 a 1,71)] la concentración de RIAO.
  - b. Por cada unidad que aumente la concentración de T4 libre aumenta 2.37 µg/ml [IC95% 0,38 a 4,34)] la concentración de RIAO.

## **ASOCIACIÓN DE RIAO CON FACTORES CLÍNICOS Y BIOQUÍMICOS DURANTE EL SEGUIMIENTO**

De 17 pacientes con DM2 de la Clínica de Diabetes del INP en quienes determinamos RIAO, conocemos la evolución desde el momento del diagnóstico y durante el seguimiento de por lo menos un año post determinación de RIAO [34 meses (12-96) ] hasta el momento actual o alta por mayoría de edad. Tenemos resultados pre y post RIAO, de 2 a 6 determinaciones al año de: peso, talla, IMZ, glucosa, HbA1c, perfil de lípidos, AST, ALT, creatinina, ácido úrico y de microalbuminuria.

Observamos que a partir de la visita 6 (evolución de 24 a 36 meses) se observa cambios en el comportamiento con tendencia a mejorar en las z de peso y de IMC, disminución de ácido úrico e incremento de colesterol de HDL (Figuras 5 a 9).

### **RIAO dicotómico como Biomarcador pronóstico**

Por análisis de múltiples vías observamos que los pacientes del grupo de RIAO menor de 3.02  $\mu\text{g/ml}$  tenían un mayor IMC que el grupo de RIAO  $\geq$  de 3.02  $\geq$ [1.32 d.e (0.2-2.72) vs 0.52 d.e (-1.77 a 2.25),  $p = 0.03$ ], menor colesterol de HDL [40.5 mg/dL (22-66) vs 46 mg/dL (30-62),  $p= 0.025$ ], mayor elevación de enzimas hepáticas [ALT 50.9 UI/mL (14-127) vs 23.8 UI/mL (10-134),  $p= 0.004$ ] y de ácido úrico [7.0 mg/dL (3.5-9.4) vs 4.4 mg/dL (3-6),  $p=0.001$ ] (Tablas 5).

Describimos el comportamiento de la distribución de estos factores estadísticamente significativos por medio de histogramas y visualmente está clara la diferencia de la forma de distribución entre el grupo de niños con DM2 con RIAO  $\geq$  3.02  $\mu\text{g/ml}$  frente al grupo de niños con DM2 con RIAO < 3.02  $\mu\text{g/ml}$  (Figuras 10-13).

Los principales factores durante la evolución de la DM2 en orden decreciente asociados con mayor riesgo de RIAO < 3.02  $\mu\text{g/ml}$  (Tabla 6) son:

- a. Esteatosis Hepática: Por cada unidad que aumente la concentración de ALT aumenta 23,5 [IC95%(7,61 a 39,5)] el riesgo de tener concentración de RIAO < 3.02  $\mu\text{g/ml}$ .

- a. Por cada unidad que aumente la concentración de AST aumenta 12,5 [IC95%(4,08 a 20,99)] el riesgo de tener concentración de RIAO < 3.02 µg/ml.
- b. Lipotoxicidad:
  - a. Hipoalfa: Por cada mg que aumente la concentración de HDL disminuye [IC95%(9,02 (-16,8 a -1,25))] el riesgo de tener concentración de RIAO < 3.02 µg/ml.
- c. Hiperuricemia:
  - a. Por cada mg que aumente la concentración de ácido úrico aumenta 2,08 [IC95%(0,83 a 3,32)] el riesgo de tener concentración de RIAO < 3.02 µg/ml.
- d. Obesidad:
  - a. Por cada desviación estándar que aumente la z de IMC aumenta 1,1 [IC95%(0,37 a 1,85)] el riesgo de tener concentración de RIAO < 3.02 µg/ml

### **RIAO y evolución**

Analizamos el valor de RIAO de cada paciente por análisis de ANOVA de múltiples vías y encontramos diferencias significativas con Z de peso ( $p= 0.03$ ), zIMC ( $p= 0.012$ ), colesterol HDL ( $p= 0.01$ ), ácido úrico ( $p= 0.04$ ) y limítrofe con enzimas hepáticas (tabla 7).

Las principales comorbilidades de la DM2 asociadas con el valor de RIAO (Tabla 6) fueron:

- a. Dislipidemia
  - a. HDL: Por cada mg que aumente el colesterol de HDL aumenta 2.75 µg/ml [IC95%(0.52 a 4.99)] la concentración de RIAO.
- b. Hiperuricemia: Por cada mg que aumente ácido úrico disminuye 0.43 µg/ml [IC95%(-0.86 a -0.007)] la concentración de RIAO.
- c. Obesidad: Por cada desviación estándar que aumente la z de IMC disminuye 0.29 µg/ml [IC95%(-0.52 a -0.06)] la concentración de RIAO.



## DISCUSIÓN

La prevalencia de diabetes mellitus tipo 2 en la población pediátrica está en aumento a nivel mundial, paralelo a la epidemia de obesidad y conlleva a alto riesgo de complicaciones crónicas en la transición a la vida adulta, el 60.1 % desarrollará por lo menos una complicación y dos o más el 28.4%: hipertensión arterial (67.5%), dislipidemia (51.6%), así como complicaciones microangiopáticas (nefropatía 54.8%, neuropatía 32.45 % y retinopatía 13.7%) (Shah et al., 2020)

En la literatura, los biomarcadores más estudiados en población pediátrica de falla de célula beta son citocinas proinflamatorias, estrés oxidativo y los relacionados con disfunción endotelial, pero son marcadores de baja intensidad, ya que su elevación tiene un diagnóstico diferencial amplio (N. F. Altamirano-Bustamante et al., 2020 ). La resistencia a la insulina que progresa más rápidamente en DM2 de inicio en etapas pediátricas, inducen elevación de metabolitos como ácidos grasos libres, LDL mínimamente modificada, glucosa y polipéptido amiloide del islote, que son impulsores de inflamación de bajo grado y provocan falla de la célula beta, lo que condiciona mal control metabólico y aumenta el riesgo de complicaciones crónicas más agresivas y a edades más tempranas (Kataria et al., 2019).

El islote en la diabetes tipo 2 (DM2) se caracteriza por un déficit de células B, aumento de la apoptosis y depósitos de amiloide extracelular derivados del polipéptido amiloide de los islotes (IAPP). (Butler et al., 2003), (Rahier et al., 2008).

En DM2 de inicio en el niño o adolescente, la resistencia a la insulina aumentaría la carga ya alta de IAPP, que puede exceder el umbral de plegamiento y eliminación de proteínas, saturando el sistema ubiquitina / proteasoma y autofagia / lisosomal lo que compromete la capacidad de proteger a la célula beta de la formación de oligómeros IAPP tóxicos (Costes et al., 2013)(Raleigh et al., 2017; Per Westermark et al., 2011). La acumulación de agregados oligoméricos naturales o reales (no sintéticos) del polipéptido amiloide de los islotes humanos (hIAPP) llamados RIAO

compromete la función y la viabilidad celular, lo que conduciría a una pérdida progresiva de la función y el número de las células, es decir RIAO emerge como un biomarcador de falla de célula beta ((M. M. Altamirano-Bustamante et al., 2019 ). (N. F. Altamirano-Bustamante et al., 2020 ).

En este estudio, confirmamos que RIAO menor de 3.02  $\mu\text{g/ml}$  se relacionó con el control glucémico al diagnóstico de la DM2, observamos que por cada 100 mg/dl que aumente la glucosa se incrementa 0.8  $\mu\text{g/ml}$  el valor de RIAO ( $p$  0.000) lo que confirma su posibilidad de marcador de daño de célula beta. Encontramos asociación con variables bioquímicas, consideradas como factor de riesgo cardiovascular, considerados criterios diagnósticos de síndrome metabólico (Tagi V.M. et al., 2020) como son obesidad e hipoalfalipoproteinemia y dos elementos adicionales (Bussler S et al., 2017).

Fuimos capaces en un pequeña muestra de 17 pacientes, de corroborar que RIAO < 3.02  $\mu\text{g/ml}$  puede identificar niños y adolescentes de alto riesgo desde el diagnóstico y predecir que durante la evolución persistirá el síndrome metabólico. Es decir, RIAO menor de < 3.02  $\mu\text{g/ml}$  puede predecir el desarrollo de microangiopatía al identificara a los niños y adolescentes con alto riesgo de insuficiencia de las células  $\beta$  y de otras comorbilidades, como la dislipidemia, obesidad, hiperuricemia y EHNA. RIAO no se asoció con microangiopatía en particular nefropatía, ya que ninguno de los pacientes presentaba ni retinopatía ni neuropatía diabética.

RIAO pueden sustituir una gran variedad de estudios de laboratorio, y como se demuestra en esta tesis, un pequeño cúmulo de estudios (clínicos como la Z de peso y la Z de IMC; bioquímicos como la hemoglobina glucosilada, colesterol de HDL, ácido úrico, ALT y AST, entre otras), pueden generar un diagnóstico oportuno y un pronóstico real del riesgo de complicaciones crónicas macrovasculares.

El desafío es encontrar una molécula blanco que sirviera simultáneamente como biomarcador de falla temprana de la célula beta y como diana terapéutica. Este estudio presenta los avances en biomarcadores de falla de la célula  $\beta$  para que se tenga un panorama científico del tema incluyendo las novedades como el biomarcador RIAO que puede ser la respuesta a este reto, si se confirman los hallazgos del estudio en población abierta.

Lo anterior tiene una gran relevancia ya que podría abatir la carga económica de la DM, que es una enfermedad catastrófica para la familia y para las instituciones de salud y favorecer el tamizado en la población abierta, para realizar una medicina preventiva eficaz.

## CONCLUSIONES

Se identificó la asociación de RIAO con factores clínicos al diagnóstico de la DM2. A mayor Z de peso y Z de IMC aumenta significativamente el valor de RIAO 1.38  $\mu\text{g/ml}$  ( $p= 0.03$ ).

El descontrol glucémico que evidencia mayor daño a la célula beta, medido tanto por glucosa en ayunas como por HbA1c se asocian con RIAO más alto [ Glucemia (OR=1.0; IC95% 0.98 a 1.02), HbA1C (OR=0.61; IC95% 0.35 a 1.06)].

La presencia de Síndrome metabólico al diagnóstico de la DM2 (obesidad, hipoalbuminemia, hiperuricemia, esteatosis hepática no alcohólica) aumenta 12.2 veces más el riesgo de tener un RIAO menor de 3.02  $\mu\text{g/ml}$  y predice que mantendrán el mismo comportamiento durante la evolución de la DM2.

Concluimos que RIAO menor de 3.02  $\mu\text{g/ml}$  identifica al momento del diagnóstico de la DM2 al paciente de alto riesgo para el desarrollo de complicaciones crónicas macroangiopáticas en niños y adolescentes atendidos en hospitales de tercer nivel de la Ciudad de México en el periodo comprendido del 2013 al 2020.

La principal debilidad de nuestro estudio fue la pérdida de seguimiento de 1 a 6 años en el 45% de los pacientes, sin embargo, al demostrar, que RIAO es capaz de identificar pacientes de alto riesgo de síndrome metabólico, se refuerza el papel de RIAO como biomarcador de daño de célula beta y emerge la posibilidad como biomarcador pronóstico de complicaciones crónicas macrovasculares para lograr la toma de decisiones terapéuticas, además eventualmente podría ser una molécula blanco y generar tratamientos novedosos.

Este estudio requerirá llevarlo a cabo en la población general para que tenga validez externa y corroborar el punto de corte en la población general, ya que se demostró que RIAO menor de 3.02  $\mu\text{g/ml}$  es capaz de identificar pacientes de DM2 con factores de alto riesgo.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Aburawi, E. H., Alkaabi, J., Zoubeidi, T., Shehab, A., Lessan, N., Al Essa, A., Yasin, J., Saadi, H., & Soud, A. K. (2016). Subclinical inflammation and endothelial dysfunction in young patients with diabetes: A study from United Arab Emirates. *PLoS ONE*, *11*(7), 1–12.  
<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0159808>
- Altamirano-Bustamante, M. M., Altamirano-Bustamante, N. F., Larralde-Laborde, M., Lara-Martínez, R., Leyva-García, E., Garrido-Magaña, E., Rojas, G., Jiménez-García, L. F., Revilla-Monsalve, C., Altamirano, P., & Calzada-León, R. (2019). Unpacking the aggregation-oligomerization-fibrillization process of naturally-occurring hIAPP amyloid oligomers isolated directly from sera of children with obesity or diabetes mellitus. *Sci Rep*, *9*(1), 18465.  
<https://dx.doi.org/10.1038/s41598-019-54570-8>
- Altamirano-Bustamante, N. F., Garrido-Magaña, E., Morán, E., Calderón, A., Pasten-Hidalgo, K., Castillo-Rodríguez, R. A., Rojas, G., Lara-Martínez, R., Leyva-García, E., Larralde-Laborde, M., Domínguez, G., Murata, C., Margarita-Vazquez, Y., Payro, R., Barbosa, M., Valderrama, A., Montesinos, H., Domínguez-Camacho, A., García-Olmos, V. H., ... Altamirano-Bustamante, M. M. (2020a). Protein-conformational diseases in childhood: Naturally-occurring hIAPP amyloid-oligomers and early  $\beta$ -cell damage in obesity and diabetes. *PLoS ONE*, *15*(8 August). <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0237667>
- Altamirano-Bustamante, N. F., Garrido-Magaña, E., Morán, E., Calderón, A., Pasten-Hidalgo, K., Castillo-Rodríguez, R. A., Rojas, G., Lara-Martínez, R., Leyva-García, E., Larralde-Laborde, M., Domínguez, G., Murata, C., Margarita-Vazquez, Y., Payro, R., Barbosa, M., Valderrama, A., Montesinos, H., Domínguez-Camacho, A., García-Olmos, V. H., ... Altamirano-Bustamante, M. M. (2020b). Protein-conformational diseases in childhood: Naturally-occurring hIAPP amyloid-oligomers and early  $\beta$ -cell damage in obesity and diabetes. *PLoS ONE*, *15*(8 August). <https://doi.org/10.1371/JOURNAL.PONE.0237667>
- Bucciantini, M., Calloni, G., Chiti, F., Formigli, L., Nosi, D., Dobson, C. M., &

- Stefani, M. (2004). Prefibrillar amyloid protein aggregates share common features of cytotoxicity. *Journal of Biological Chemistry*, 279(30), 31374–31382. <https://doi.org/10.1074/jbc.M400348200>
- Bucciantini, M., Giannoni, E., Chiti, F., Baroni, F., Taddei, N., Ramponi, G., Dobson, C. M., & Stefani, M. (2002). Inherent toxicity of aggregates implies a common mechanism for protein misfolding diseases. *Nature*, 416(6880), 507–511. <https://doi.org/10.1038/416507a>
- Butler, A. E., Janson, J., Bonner-weir, S., Ritzel, R., Rizza, R. a, & Butler, P. C. (2003). Humans With Type 2 Diabetes. *Diabetes*, 52(January), 102–110. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12502499>
- Campos, C. (2012). Chronic hyperglycemia and glucose toxicity: Pathology and clinical sequelae. *Postgraduate Medicine*, 124(6), 90–97. <https://doi.org/10.3810/pgm.2012.11.2615>
- Carrell, R. W., & Lomas, D. A. (1997). Conformational disease. In *Lancet* (Vol. 350, Issue 9071, pp. 134–138). Elsevier B.V. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(97\)02073-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(97)02073-4)
- Carrell, R. W., & Lomas, D. A. (2002). Alpha 1 -Antitrypsin Deficiency — A Model for Conformational Diseases. *New England Journal of Medicine*, 346(1), 45–53. <https://doi.org/10.1056/nejmra010772>
- Christmanson, L., Betsholtz, C., Leckström, A., Engström, U., Cortie, C., Johnson, K. H., Adrian, T. E., & Westermark, P. (1993). Islet amyloid polypeptide in the rabbit and European hare: studies on its relationship to amyloidogenesis. *Diabetologia*, 36(3), 183–188. <https://doi.org/10.1007/BF00399947>
- Clark, A., Lewis, C. E., Willis, A. C., Cooper, G. J. S., Morris, J. F., Reid, K. B. M., & Turner, R. C. (1987). ISLET AMYLOID FORMED FROM DIABETES-ASSOCIATED PEPTIDE MAY BE PATHOGENIC IN TYPE-2 DIABETES. *The Lancet*, 330(8553), 231–234. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(87\)90825-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(87)90825-7)
- Clark, A., & Nilsson, M. R. (2004). Islet amyloid: A complication of islet dysfunction or an aetiological factor in Type 2 diabetes? In *Diabetologia* (Vol. 47, Issue 2, pp. 157–169). Diabetologia. <https://doi.org/10.1007/s00125-003-1304-4>
- Costes, S., Langen, R., Gurlo, T., Matveyenko, A. V., & Butler, P. C. (2013a).  $\beta$ -

- Cell failure in type 2 diabetes: A case of asking too much of too few? In *Diabetes* (Vol. 62, Issue 2, pp. 327–335). Diabetes.  
<https://doi.org/10.2337/db12-1326>
- Costes, S., Langen, R., Gurlo, T., Matveyenko, A. V., & Butler, P. C. (2013b). beta-Cell Failure in Type 2 Diabetes: A Case of Asking Too Much of Too Few? *DIABETES*, 62(2), 327–335. <https://doi.org/10.2337/db12-1326>
- Engin, A. B., & Engin, A. (2021). Protein Kinases Signaling in Pancreatic Beta-cells Death and Type 2 Diabetes. In *Advances in Experimental Medicine and Biology* (Vol. 1275, pp. 195–227). Springer. [https://doi.org/10.1007/978-3-030-49844-3\\_8](https://doi.org/10.1007/978-3-030-49844-3_8)
- Fernandez-Busquets, X., de Groot, N., Fernandez, D., & Ventura, S. (2008). Recent Structural and Computational Insights into Conformational Diseases. *Current Medicinal Chemistry*, 15(13), 1336–1349.  
<https://doi.org/10.2174/092986708784534938>
- Fernández, M. S. (2014). Human IAPP amyloidogenic properties and pancreatic  $\beta$ -cell death. In *Cell Calcium* (Vol. 56, Issue 5, pp. 416–427). Churchill Livingstone. <https://doi.org/10.1016/j.ceca.2014.08.011>
- Glovaci, D., Fan, W., & Wong, N. D. (2019). Epidemiology of Diabetes Mellitus and Cardiovascular Disease. In *Current Cardiology Reports* (Vol. 21, Issue 4). Current Medicine Group LLC 1. <https://doi.org/10.1007/s11886-019-1107-y>
- Goldsbury, C., Goldie, K., Pellaud, J., Seelig, J., Frey, P., Müller, S. A., Kistler, J., Cooper, G. J. S., & Aebi, U. (2000). Amyloid fibril formation from full-length and fragments of amylin. *Journal of Structural Biology*, 130(2–3), 352–362.  
<https://doi.org/10.1006/jsbi.2000.4268>
- Gow, A., & Sharma, R. (2003). The Unfolded Protein Response in Protein Aggregating Diseases. *NeuroMolecular Medicine*, 4(1–2), 73–94.  
<https://doi.org/10.1385/NMM:4:1-2:73>
- Höppener, J. W. M., Ahrén, B., & Lips, C. J. M. (2000). Islet Amyloid and Type 2 Diabetes Mellitus. *New England Journal of Medicine*, 343(6), 411–419.  
<https://doi.org/10.1056/nejm200008103430607>
- Höppener, J. W. M., & Lips, C. J. M. (2006). Role of islet amyloid in type 2 diabetes

- mellitus. *Int J Biochem Cell Biol*, 38(5–6), 726–736.  
<https://pesquisa.bvsalud.org/portal/resource/en/mdl-16459127>
- Hoppener, J. W. M., Oosterwijk, C., Verbeek, S. J., Van Hulst, K., Visser, H. J., Hofhuis, F., Berends, M., Jansz, H. S., & Lips, C. J. M. (1993). IAPP/amylin transgenic mice as an in vivo model system for type-2 diabetes mellitus? *Biochemical Society Transactions*, 21(1). <https://doi.org/10.1042/bst021028s>
- Janson, J., Ashley, R. H., Harrison, D., McIntyre, S., & Butler, P. C. (1999). The mechanism of islet amyloid polypeptide toxicity is membrane disruption by intermediate-sized toxic amyloid particles. *Diabetes*, 48(3), 491–498.  
<https://doi.org/10.2337/diabetes.48.3.491>
- Junker, K., Egeberg, J., Kromann, H., & Nerup, J. (1977). An autopsy study of the islets of Langerhans in acute-onset juvenile diabetes mellitus. *Acta Pathologica et Microbiologica Scandinavica - Section A Pathology*, 85(5), 699–706. <https://doi.org/10.1111/j.1699-0463.1977.tb00461.x>
- Kahn, S. E. (2003). The relative contributions of insulin resistance and beta-cell dysfunction to the pathophysiology of Type 2 diabetes. In *Diabetologia* (Vol. 46, Issue 1, pp. 3–19). Springer Verlag. <https://doi.org/10.1007/s00125-002-1009-0>
- Kajava, A. V., Baxa, U., & Steven, A. C. (2010).  $\beta$  arcades: recurring motifs in naturally occurring and disease-related amyloid fibrils. *The FASEB Journal*, 24(5), 1311–1319. <https://doi.org/10.1096/fj.09-145979>
- Kataria, Y., Ellervik, C., & Mandrup-Poulsen, T. (2019). Treatment of type 2 diabetes by targeting interleukin-1: a meta-analysis of 2921 patients. *Seminars in Immunopathology*, 41(4), 413–425. <https://doi.org/10.1007/S00281-019-00743-6>
- Kayed, R., Head, E., Thompson, J. L., McIntire, T. M., Milton, S. C., Cotman, C. W., & Glabe, C. G. (2003). Common structure of soluble amyloid oligomers implies common mechanism of pathogenesis. *Science*, 300(5618), 486–489. <https://doi.org/10.1126/science.1079469>
- Lin, J.-C., & Liu, H.-L. (2006). Protein Conformational Diseases: From Mechanisms to Drug Designs. *Current Drug Discovery Technologies*, 3(2), 145–153.

- <https://doi.org/10.2174/157016306778108866>
- Lorenzo, A., Razzaboni, B., Weir, G. C., & Yankner, B. A. (1994). Pancreatic islet cell toxicity of amylin associated with type-2 diabetes mellitus. *Nature*, 368(6473), 756–760. <https://doi.org/10.1038/368756a0>
- Mendre, C., & Mouillac, B. (2010). Pharmacological chaperones: A potential therapeutic treatment for conformational diseases. In *Medecine/Sciences* (Vol. 26, Issues 6–7, pp. 627–635). Editions EDK. <https://doi.org/10.1051/medsci/2010266-7627>
- Nam, H. B., Kouza, M., Zung, H., & Li, M. S. (2010). Relationship between population of the fibril-prone conformation in the monomeric state and oligomer formation times of peptides: Insights from all-atom simulations. *Journal of Chemical Physics*, 132(16). <https://doi.org/10.1063/1.3415372>
- Pepys, M. B., Kelly, J. W., Lindquist, S., & Dobson, C. M. (2001). Pathogenesis, diagnosis and treatment of systemic amyloidosis. *Philosophical Transactions of the Royal Society B: Biological Sciences*, 356(1406), 203–211. <https://doi.org/10.1098/rstb.2000.0766>
- Rahier, J., Guiot, Y., Goebbels, R. M., Sempoux, C., & Henquin, J. C. (2008). Pancreatic  $\beta$ -cell mass in European subjects with type 2 diabetes. *Diabetes, Obesity and Metabolism*, 10(SUPPL. 4), 32–42. <https://doi.org/10.1111/j.1463-1326.2008.00969.x>
- Rahimi, F., Shanmugam, A., & Bitan, G. (2008). Structure – Function Relationships of Pre-Fibrillar Protein Assemblies in Alzheimers Disease and Related Disorders. *Current Alzheimer Research*, 5(3), 319–341. <https://doi.org/10.2174/156720508784533358>
- Raleigh, D., Zhang, X., Hastoy, B., & Clark, A. (2017). The  $\beta$ -cell assassin: IAPP cytotoxicity. *Journal of Molecular Endocrinology*, 59(3), R121–R140. <https://doi.org/10.1530/JME-17-0105>
- Rhodes, C. J. (2005). Type 2 diabetes - A matter of  $\beta$ -cell life and death? In *Science* (Vol. 307, Issue 5708, pp. 380–384). Science. <https://doi.org/10.1126/science.1104345>
- Sandefur, C. I., & Schnell, S. (2011). A model of threshold behavior reveals rescue

- mechanisms of bystander proteins in conformational diseases. *Biophysical Journal*, 100(8), 1864–1873. <https://doi.org/10.1016/j.bpj.2011.03.006>
- Shah, R., McKay, S. V., Levitt Katz, L. E., El Ghormli, L., Anderson, B. J., Casey, T. L., Higgins, L., Izquierdo, R., Wauters, A. D., & Chang, N. (2020). Adherence to multiple medications in the TODAY (Treatment Options for type 2 Diabetes in Adolescents and Youth) cohort: Effect of additional medications on adherence to primary diabetes medication. *Journal of Pediatric Endocrinology and Metabolism*, 33(2), 191–198. <https://doi.org/10.1515/jpem-2019-0315>
- Shay, J. W., Homma, N., Zhou, R., Naseer, M. I., Chaudhary, A. G., Al-Qahtani, M., Hirokawa, N., Goudarzi, M., Fornace, A. J., Baeesa, S., Hussain, D., Bangash, M., Alghamdi, F., Schulten, H.-J., Carracedo, A., Khan, I., Qashqari, H., Madkhali, N., Saka, M., ... Alqahtani, M. H. (2016). Abstracts from the 3rd International Genomic Medicine Conference (3rd IGMC 2015) : Jeddah, Kingdom of Saudi Arabia. 30 November - 3 December 2015. *BMC Genomics*, 17 Suppl 6(S6), 487. <https://doi.org/10.1186/s12864-016-2858-0>
- Soto, C. (2001). Protein misfolding and disease; protein refolding and therapy. In *FEBS Letters* (Vol. 498, Issues 2–3, pp. 204–207). FEBS Lett. [https://doi.org/10.1016/S0014-5793\(01\)02486-3](https://doi.org/10.1016/S0014-5793(01)02486-3)
- Stefan, N., Schick, F., & Häring, H. U. (2017). Causes, Characteristics, and Consequences of Metabolically Unhealthy Normal Weight in Humans. In *Cell Metabolism* (Vol. 26, Issue 2, pp. 292–300). Cell Press. <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2017.07.008>
- Sun, Y., Kakinen, A., Xing, Y., Faridi, P., Nandakumar, A., Purcell, A. W., Davis, T. P., Ke, P. C., & Ding, F. (2019). Amyloid Self-Assembly of hIAPP8-20 via the Accumulation of Helical Oligomers,  $\alpha$ -Helix to  $\beta$ -Sheet Transition, and Formation of  $\beta$ -Barrel Intermediates. *Small*, 15(18). <https://doi.org/10.1002/smll.201805166>
- Syed, I. A. A., & Khan, W. A. (2011). Glycated haemoglobin - a marker and predictor of cardiovascular disease. In *Journal of the Pakistan Medical Association* (Vol. 61, Issue 7, pp. 690–695). Pakistan Medical Association.
- Talchai, C., Xuan, S., Lin, H. V., Sussel, L., & Accili, D. (2012). Pancreatic  $\beta$  cell

- dedifferentiation as a mechanism of diabetic  $\beta$  cell failure. *Cell*, 150(6), 1223–1234. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2012.07.029>
- Westermarck, P., Engstrom, U., Johnson, K. H., Westermarck, G. T., & Betsholtz, C. (1990). Islet amyloid polypeptide: Pinpointing amino acid residues linked to amyloid fibril formation. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 87(13), 5036–5040. <https://doi.org/10.1073/pnas.87.13.5036>
- Westermarck, Per, Andersson, A., & Westermarck, G. T. (2011). Islet amyloid polypeptide, islet amyloid, and diabetes mellitus. *Physiol Rev.*, 91(3), 795–826. <https://doi.org/10.1152/physrev.00042.2009>
- Xiang, A. H., Wang, C., Peters, R. K., Trigo, E., Kjos, S. L., & Buchanan, T. A. (2006). Coordinate changes in plasma glucose and pancreatic  $\beta$ -cell function in Latino women at high risk for type 2 diabetes. *Diabetes*, 55(4), 1074–1079. <https://doi.org/10.2337/diabetes.55.04.06.db05-1109>
- Yerbury, J. J., Stewart, E. M., Wyatt, A. R., & Wilson, M. R. (2005). Quality control of protein folding in extracellular space. In *EMBO Reports* (Vol. 6, Issue 12, pp. 1131–1136). EMBO Rep. <https://doi.org/10.1038/sj.embor.7400586>
- (2021). Long-Term Complications in Youth-Onset Type 2 Diabetes. *New England Journal of Medicine*, 385(5), 416–426. <https://doi.org/10.1056/nejmoa2100165>

## ANEXO 1

Tabla1.

VARIABLE	MEDIANA (Min - Max) n = 31
Z Peso	1,45 (-0,33 a 3,49)
Z Talla	0,40 (-3,36 a 1,98)
Z IMC	1,56 (-0,65 a 2,7)
Frecuencia (%)	
Hombres	14 (0.45)
Mujeres	17 (0.54)
Oligómero (µg/ml)	2,77 (1,01 a 6,25)
Glucosa (mg/dl)	250 (73 a 700)
HbA1C (%)	6,8 (5,4 a 13)
Colesterol (mg/dl)	161 (118 a 260)
Triglicéridos (mg/dl)	107,5 (38 a 669)
HDL (mg/dl)	44 (22,9 a 56)
VLDL (mg/dl)	19,4 (7,6 a 133,8)
LDL (mg/dl)	99,8 (13,3 a 162,2)
ALT (UI/ml)	28,5 (14 a 80)
GGT (UI/ml)	21,5 (1 a 63)
TSH (uU/ml)	2,1 (1,14 a 4,02)
T4L (uU/ml)	1,1 (0 a 1,4)
Ácido úrico (mg/dl)	5,2 (3,5 a 7,7)
Creatinina (mg/dl)	0,46 (0,3 a 0,69)
Microalbuminuria (mcg/min)	0,73 (0,26 a 6,87)
Péptido C (ng/ml)	3,4 (0,7 a 19,5)

**Tabla 1. Asociación de RIAO con factores al diagnóstico**

**Presentamos una Cohorte de 31** pacientes con RIAO de 2.77 µg/ml (1.01 a 6.25) en quienes conocíamos el valor tanto al diagnóstico como simultáneo con la determinación de RIAO de: peso, talla, IMZ, glucosa, HbA1c, perfil de lípidos, AST, ALT, creatinina, ácido úrico y microalbuminuria.

**Tabla 2.**

VARIABLE	RIAO < 3.02 µg/ml mediana (min - max) n = 17	RIAO > 3.02 µg/ml mediana (min - max) n = 14	p
Hombres/Mujer n/%)	6 (35%)/11 (65%)	8 (57%)/6 (43%)	0,28
Z peso	2,15 (1,33 a 3,49)	0,73 (-0,33 a 1,84)	0,13
Z talla	0,89 (-0,28 a 1,3)	-0,21 (-3,36 a 1,98)	0,13
Z imc	1,96 (0,99 a 2,7)	1,15 (-0,65 a 2,25)	0,012*
Glucosa (mg/dl)	294 (73 a 410)	149,4 (90 a 700)	0,35
HbA1C (%)	6,1 (5,4 a 13)	7,4 (5,7 a 8,9)	0,47
Colesterol (mg/dl)	170 (118 a 260)	148 (125 a 237)	0,31
Triglicéridos (mg/dl)	118 (46 a 669)	66 (38 a 200)	1,00
VLDL (mg/dl)	21,5 (9,2 a 133,8)	15 (7,6 a 37)	0,81
HDL (mg/dl)	36,65 (22,9 a 49,5)	44,7 (33 a 56)	0,81
LDL(mg/dl)	102,6 (13,3 a 162,2)	79 (66,4 a 129,4)	0,42
AST (UI/ml)	-	-	
ALT (UI/ml)	36 (14 a 80)	26,5 (16 a 35)	0,59
GGT (UI/ml)	16 (1 a 63)	26,5 (8 a 30)	0,52
Creatinina (mg/dl)	0,44 (0,3 a 0,69)	0,47 (0,44 a 0,55)	0,76
Microalbuminuria (mcg/min)	0,75 (0,43 a 6,87)	0,49 (0,26 a 0,73)	0,54
TSH (uU/ml)	2,1 (1,14 a 3,18)	2,01 (1,51 a 4,02)	0,70
T4L (uU/ml)	1,25 (1,1 a 1,4)	1,02 (0 a 1,2)	0,81
Péptido C (ng/ml)	3,4 (0,9 a 19,5)	3,2 (0,7 a 13,4)	0,70

**Tabla 2.** Dividimos a los pacientes de acuerdo con el valor de RIAO en dos grupos: RIAO menor de 3.02 µg/ml y RIAO mayor o igual de 3.02 µg/mL en quienes conocíamos el valor tanto al diagnóstico como simultáneo con la determinación de RIAO de las variables peso, talla, IMZ, glucosa, HbA1c, perfil de lípidos, AST, ALT, creatinina, ácido úrico y microalbuminuria.

**Tabla 3.**

<b>VARIABLE</b>	<b>OR (IC95%) n = 31</b>	<b>p</b>
Z peso	30,9 (1,04 a 919,6)	0,04*
Z IMC	12,2 (0,95 a 157,4)	0,05*
Glucosa (mg/dl)	1,00 (0,99 a 1,00)	0,78
HbA1C (%)	1,06 (0,67 a 1,68)	0,80
Colesterol (mg/dl)	1,01 (0,98 a 1,03)	0,39
Triglicéridos (mg/dl)	1,00 (0,99 a 1,01)	0,28
HDL (mg/dl)	0,88 (0,76 a 1,02)	0,10
VLDL (mg/dl)	1,03 (0,97 a 1,09)	0,29
LDL (mg/dl)	1,00 (0,97 a 1,03)	0,84
GGT (UI/ml)	1,00 (0,92 a 1,08)	0,92
TSH (uU/ml)	0,61 (0,12 a 2,96)	0,54
T4L (uU/ml)	>10	0,19
Creatinina (mg/dl)	8,30 (0,00 a 161776)	0,67
Microalbuminuria (mcg/min)	10,57 (0,001 a 61939)	0,59
Péptido c (ng/ml)	1,02 (0,82 a 1,27)	0,84

**Tabla 3.** Encontramos diferencias significativas en z de peso [OR 30.9 (IC 95% 1.04 a 919.6), p= 0.04]] y en Z IMC [OR12.2 (IC 95% 0.35 a 157.4), p= 0.05)].

**Tabla 4.**

<b>VARIABLE</b>	<b>COEFICIENTE (IC95%) N = 31</b>	<b>P</b>
Z peso	1,03 (0,12 a 1,94)	0,028*
Z talla	0,12 (-1,33 a 1,58)	0,86
Z IMC	1,26 (0,41 a 2,12)	0,006*
Glucosa (mg/dl)	0,008 (0,005 a 0,01)	0,000*
Hba1c (%)	0,34 (0,20 a 0,47)	0,000*
Colesterol (mg/dl)	0,015 (0,008 a 0,02)	0,000*
Triglicéridos (mg/dl)	0,005 (-0,0006 a 0,012)	0,07
HDL (mg/dl)	0,071 (0,05 a 0,092)	0,000*
VLDL (mg/dl)	0,028 (-0,005 a 0,06)	0,09
LDL (mg/dl)	0,028 (-0,005 a 0,062)	0,09
ALT (mg/dl)	0,05 (0,016 a 0,085)	0,007*
GGT (UI/ml)	0,07 (0,01 a 0,13)	0,026*
Ácido úrico (mg/dl)	0,53 (0,27 a 0,78)	0,001*
Creatinina (mg/dl)	5,57 (3,11 a 8,03)	0,000*
Microalbuminuria (mcg/min)	0,33 (-0,67 a 1,33)	0,44
TSH (uu/ml)	1,15 (0,59 a 1,71)	0,001*
T4L(uu/ml)	2,37 (0,38 a 4,34)	0,025*
Péptido C (ng/ml)	0,19 (-0,24 a 0,40)	0,07

**Tabla 4.** Principales comorbilidades al diagnóstico de DM2 asociadas con el valor de RIAO

**Tabla 5.**

VARIABLE	RIAO < 3.02 µg/ml mediana (min - max) n = 9	RIAO > 3.02 µg/ml mediana (min - max) n = 8	p
Z peso	1,43 (-3,32 a 3,53)	0,43 (-1,04 a 1,84)	0,05*
Z talla	-0,12 (-4,96 a 1,71)	-0,03 (-3,39 a 2,04)	0,53
Z imc	1,32 (0,2 a 2,72)	0,52 (-1,77 a 2,25)	0,003*
Delta Z	-0,56 (-5,2 a 0,31)	-0,22 (-5,61 a 1,93)	0,40
Glucosa (mg/dl)	178,3 (73 a 598)	181,3 (85 a 700)	0,77
HbA1C (%)	7,40 (5,2 a 19)	8,14 (5,3 a 16,4)	0,38
Colesterol (mg/dl)	181,5 (110 a 310)	171,4 (104 a 312)	0,46
Triglicéridos (mg/dl)	237,6 (38 a 930)	135,4 (35 a 537)	0,13
HDL (mg/dl)	40,35 (22,9 a 66,2)	46,2 (30,5 a 63,4)	0,023*
VLDL (mg/dl)	47,7 (7,6 a 186)	27,6 (7 a 107)	0,12
LDL (mg/dl)	92,7 (13,3 a 162,2)	96,3 (41 a 191)	0,97
ALT (mg/dl)	50,9 (14 a 127)	23,8 (10 a 134)	0,004*
AST (mg/dl)	37,54 (17 a 97)	25 (14 a 127)	0,004*
GGT (ui/ml)	32,9 (1 a 81)	19,5 (7,4 a 37)	0,16
Ácido úrico (mg/dl)	7,02 (3,5 a 9,4)	4,41 (3 a 6)	0,001*
Creatinina (mg/dl)	0,56 (0,3 a 0,85)	0,50 (0,24 a 0,76)	0,24
Microalbuminuria (mcg/min)	1,17 (0,14 a 6,87)	1,73 (0,1 a 12,2)	0,96
TSH (uu/ml)	3,16 (0,09 a 12,3)	2,40 (0,92 a 5,4)	0,19
T4L (uu/ml)	1,31 (0,9 a 2,7)	1,13 (0 a 1,41)	0,28
Péptido C (ng/ml)	5,55 (0,4 a 19,5)	2,78 (0,6 a 13,4)	0,15
Insulina	83,12 (7,41 a >300)	14,6 (5,29 a 29,6)	0,32

**Tabla 5:** De 17 pacientes con DM2 de la Clínica de Diabetes del INP con evolución de [34 meses (12-96) ] hasta el momento actual o alta por mayoría de edad. Con resultados pre y post RIAO, de 2 a 6 determinaciones al año.

Por análisis de múltiples vías observamos que los pacientes del grupo de RIAO menor de 3.02 µg/ml tenían un mayor IMC que el grupo de RIAO ≥ de 3.02 [1.32 d.e (0.2-2.72) vs 0.52 d.e (-1.77 a 2.25), p = 0.03], menor colesterol de HDL [40.5 mg/dL (22-66) vs 46 mg/dL (30-62), p= 0.025], mayor elevación de enzimas hepáticas [ALT 50.9 UI/mL (14-127) vs 23.8 UI/mL (10-134), p= 0.004] y de ácido úrico [7.0 mg/dL (3.5-9.4) vs 4.4 mg/dL (3-6), p=0.001]

**Tabla 6.**

VARIABLE	Coefficiente (IC95%) n = 17	P
Z peso	1,18 (-0,015 a 2,37)	0,05*
Z talla	0,49 (-1,04 a 2,03)	0,53
Z IMC	1,11 (0,37 a 1,85)	0,003*
Delta Z	-0,33 (-1,13 a 0,45)	0,40
Glucosa (mg/dl)	11,95 (-68,27 a 92,1)	0,77
HbA1C (%)	-0,98 (-3,19 a 1,21)	0,38
Colesterol (mg/dl)	14,04 (-23,1 a 51,2)	0,45
Triglicéridos (mg/dl)	113,01 (-34,3 a 260,3)	0,13
HDL (mg/dl)	-9,02 (-16,8 a -1,25)	0,023*
VLDL (mg/dl)	23,12 (-6, a a 52,4)	0,12
LDL (mg/dl)	0,63 (-33,8 a 35,08)	0,97
ALT (mg/dl)	23,5 (7,61 a 39,5)	0,004*
AST (mg/dl)	12,5 (4,08 a 20,99)	0,004*
GGT (ui/ml)	9,90 (-4,10 a 23,91)	0,16
Ácido úrico (mg/dl)	2,08 (0,83 a 3,32)	0,001*
Creatinina (mg/dl)	0,7 (-0,05 a 0,19)	0,24
Microalbuminuria (mcg/min)	-0,04 (-2,02 a 1,93)	0,96
TSH (uU/ml)	0,76 (-0,38 a 1,90)	0,19
T4L (uU/ml)	0,17 (-0,14 a 0,49)	0,28
Péptido C (ng/ml)	4,50 (-1,61 a 10,61)	0,15
Insulina	76,33 (-73,7 a 226,4)	0,32

**Tabla 6:** Los principales factores durante la evolución de la DM2 en orden decreciente asociados con mayor riesgo de RIAO < 3.02 µg/ml.

**Tabla 7.**

<b>VARIABLE</b>	<b>Coefficiente (IC95%) n = 17</b>	<b>p</b>
Z peso	-0,36 (-0,70 a -0,02)	0,03*
Z talla	-0,21 (-0,64 a 0,22)	0,34
Z IMC	-0,29 (-0,52 a -0,06)	0,012*
Delta z	0,04 (-0,19 a 0,27)	0,72
Glucosa (mg/dl)	-4,98 (-29,3 a 19,4)	0,68
HbA1C (%)	0,31 (-0,34 a 0,96)	0,35
Colesterol (mg/dl)	-1,65 (-12,6 a 9,36)	0,76
Triglicéridos (mg/dl)	-30,5 (-73,9 a 12,9)	0,17
HDL (mg/dl)	2,75 (0,52 a 4,99)	0,01*
VLDL (mg/dl)	-6,18 (-14,8 a 2,48)	0,16
LDL (mg/dl)	1,82 (-8,16 a 11,8)	0,72
ALT (mg/dl)	-5,3 (-10,8 a 0,19)	0,06
AST (mg/dl)	-2,28 (-4,85 a 0,28)	0,08
GGT (ul/ml)	-2,17 (-6,74 a 2,40)	0,35
Ácido úrico (mg/dl)	-0,43 (-0,86 a -0,007)	0,04*
Creatinina (mg/dl)	-0,014 (-0,05 a 0,02)	0,45
Microalbuminuria (mcg/min)	-0,07 (-0,66 a 0,51)	0,80
TSH (uU/ml)	-0,16 (-0,52 a 0,18)	0,35
T4L (uU/ml)	-0,06 (-0,15 a 0,01)	0,11
Péptido C (ng/ml)	-1,49 (-3,42 a 0,44)	0,13
Insulina	-21,6 (-65,0 a 21,7)	0,33

**Tabla 7:** Analizamos el valor de RIAO de cada paciente por análisis de ANOVA de múltiples vías y encontramos diferencias significativas con Z de peso ( $p= 0.03$ ), zIMC ( $p= 0.012$ ), colesterol HDL ( $p= 0.01$ ), ácido úrico ( $p= 0.04$ ) y limítrofe con enzimas hepáticas.

## ANEXO 2 FIGURAS

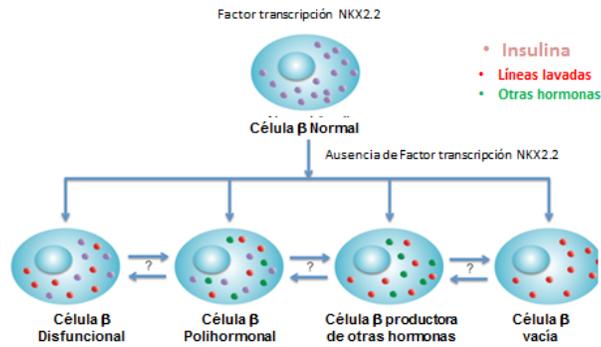


Fig 2.Mecanismo de NKX2.2 sobre la desdiferenciación de la célula beta adulta: disfunción con menor producción de insulina (disfuncional), mayor producción de polipéptido pancreático (polihormonal), o pérdida de capacidad secretora (VcB). Se ignora si estas poblaciones se originan independientemente o son capaces de interconvertirse. Tomado de Domínguez G. Pancreatic  $\beta$  cell identity requires continual repression of non- $\beta$  cell programs. Clin Investigation 2017; 127 (1): 244-259.

**Figura 1 .** Dentro de la función normal de la célula  $\beta$ , el factor de transcripción NKX2.2 es una proteína reguladora maestra cuando está ausente condiciona una desdiferenciación de la célula beta, además provoca disfunción con pérdida de la capacidad de secreción de insulina adquiere la capacidad para sintetizar otras hormonas como el polipéptido pancreático que provoca la acumulación de las placas amiloideas ( $\beta A$ ) con la pérdida de identidad de las células beta más que la muerte, es la responsable de la pérdida de la masa de células beta reportada durante la progresión de la DM2 tomado de Domínguez G., et al 2017



Figure 4. Proposed mechanism on protein aggregation in neurodegenerative diseases. The proteins lose their native state by conformational factors such as aging, aggregation, etc., which produce proteinosis collapsed by increasing protein aggregation and decreasing the capacity for proteolysis. Misfolded proteins will aggregate and form cytotoxic oligomers leading to cell aggregation or heteroaggregation and finally the formation of fibrils. The process is dynamic, the oligomeric species become a multi-target molecule for early diagnosis and treatment and the challenge is to stain and stabilize them.

**Figura 2** Se observa el daño en la célula beta en donde se da un proceso de agregación y acumulación de proteínas mal plegadas con formación de fibras amiloideas que puede comenzar intracelularmente por la agregación del polipéptido amiloide del islote (biomarcador amiloide) en el lisosoma e inducir citotoxicidad del exterior de la célula  $\beta$  por la destrucción de la membrana plasmática y resulta eventualmente en la formación de amiloideas visibles in vivo . Tomado de Altamirano B.N., et al 2020.

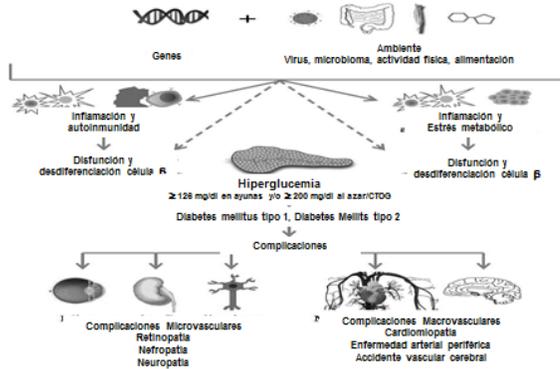
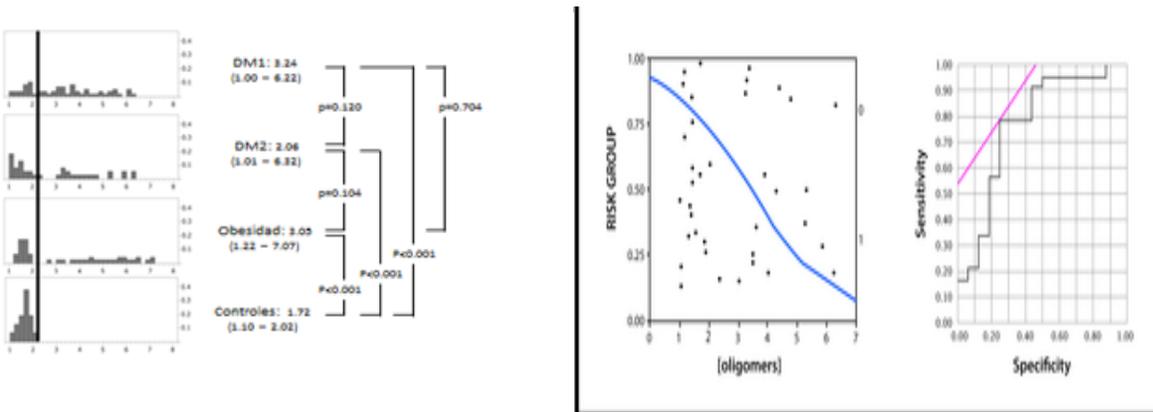


Fig 1. Factores genéticos y ambientales que provocan inflamación, estrés metabólico e inducen disfunción, desdiferenciación y muerte de célula B en DM tipo 1 y tipo 2. CITO: 2 horas en curva de tolerancia oral a la glucosa. Tomado de Skyler SJ et al. Differentiation of Diabetes by Pathophysiology, Natural History, and Prognosis. Diabetes 2017; 66 (2): 241-255

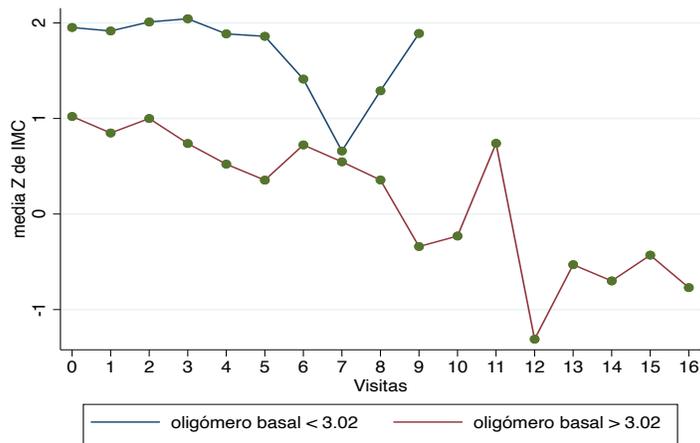
**Figura 3.** Los factores de riesgo genéticos y ambientales afectan la inflamación, la autoinmunidad y el estrés metabólico. Estos estados afectan la masa y / o función de las células B, de manera que los niveles de insulina finalmente no pueden responder suficientemente a las demandas de insulina, lo que conduce a niveles de hiperglucemia suficientes para diagnosticar diabetes. En algunos casos, los factores de riesgo genéticos y ambientales y las interacciones gen-ambiente pueden afectar directamente la masa y / o función de las células b. Independientemente de la fisiopatología de la diabetes, los niveles crónicos de glucosa en sangre altos se asocian con complicaciones microvasculares y macrovasculares que aumentan la morbilidad y la mortalidad de las personas con diabetes. Este modelo posiciona la destrucción y / o disfunción de las células B como el factor común necesario para todas las formas de diabetes. Tomado de Skyler SJ., et al 2017.



**Figura 4.**

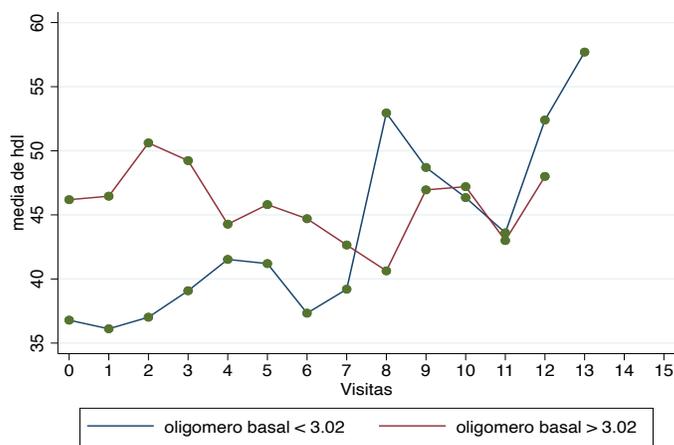
Se realizó una regresión logística de RIAO con los valores bioquímicos en donde se observó que los pacientes del primer conglomerado presentaron un valor más alto, mientras que en los conglomerados 2,3 y 4, presentaron un valor más bajo, se analizaron estas variables en una curva de ROC para determinar el punto de corte de una escala continua en el que se alcanza la sensibilidad y especificidad más alta, se determinó el punto de corte de RIAO menor de 3.02 para determinar daño a la célula beta con una sensibilidad del 78% y especificidad del 75% con un intervalo de confianza del 95%, tomado de (Altamirano, B.N et al. 2020).

**Figura 5. Comportamiento de la Z de peso y RIAO dicotómico.**



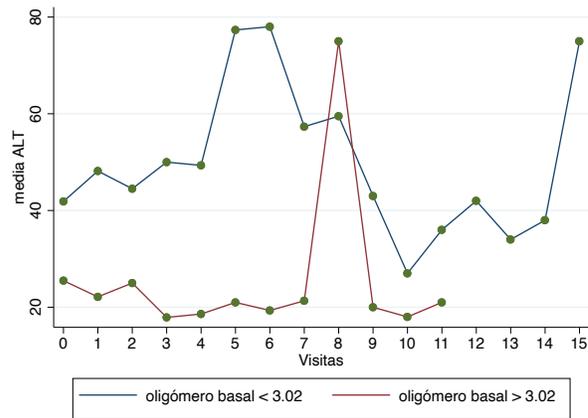
**Figura 5.** Observamos que a partir de la visita 6 (evolución de 24 a 36 meses) se observa cambios en el comportamiento con tendencia a mejorar en las Z de IMC, e por lo tanto incremento de RIAO.

**Figura 6. Comportamiento del colesterol HDL y RIAO dicotómico**



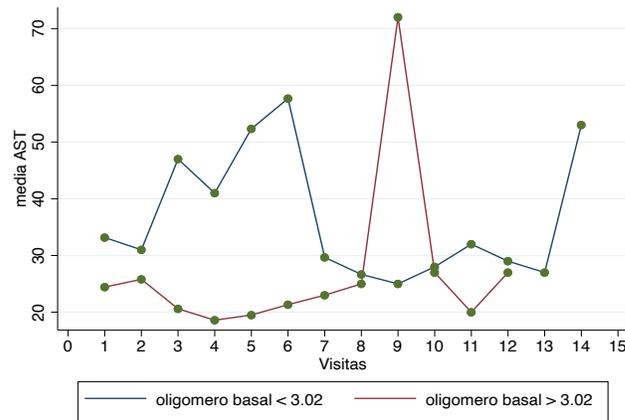
**Figura 6.** Observamos que a partir de la visita 6 (evolución de 24 a 36 meses) se observa cambios en el comportamiento con tendencia a mejorar el valor sérico de colesterol HDL y aumento de RIAO

**Figura 7. Comportamiento de ALT (enzima hepática) y RIAO dicotómico**



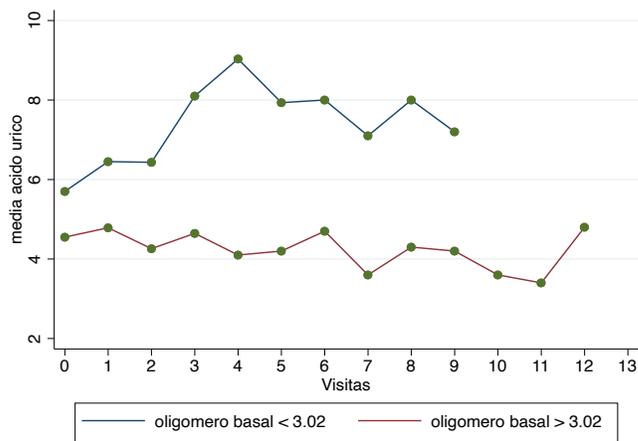
**Figura 7.** Observamos que a partir de la visita 6 (evolución de 24 a 36 meses) se observa cambios en el comportamiento con tendencia a mejorar el valor sérico disminución de ácido úrico e incremento de RIAO

**Figura 8. Comportamiento de AST (enzima hepática) y RIAO dicotómico**



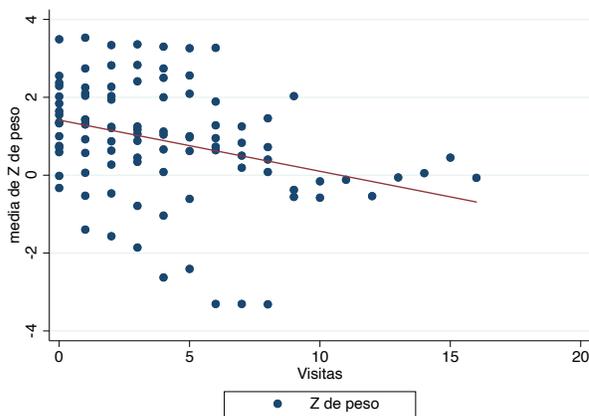
**Figura 8.** Observamos que a partir de la visita 6 (evolución de 24 a 36 meses) se observa cambios en el comportamiento con tendencia a mejorar el valor sérico disminución de AST e incremento de RIAO

**Figura 9. Comportamiento de ácido úrico y RIAO dicotómico**



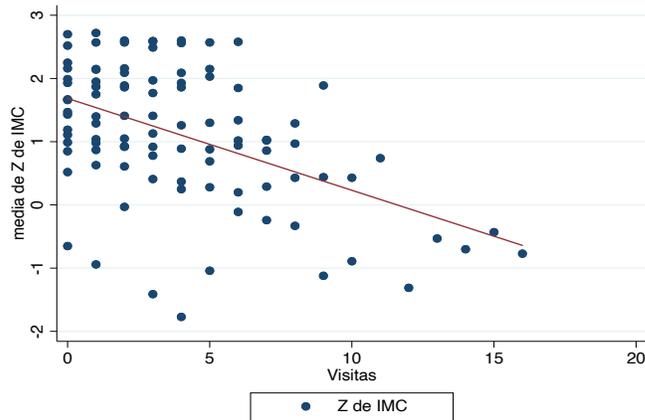
**Figura 9.** Observamos que a partir de la visita 6 (evolución de 24 a 36 meses) se observa cambios en el comportamiento con tendencia a mejorar el valor sérico disminución de ácido úrico e incremento de RIAO

**Figura 10. Comportamiento de Z del peso durante la evolución**



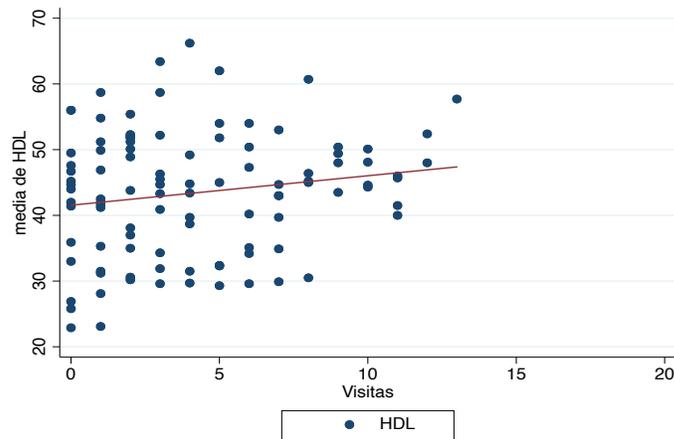
**Figura 10.** Describimos el comportamiento de la distribución de Z de peso estadísticamente significativo por medio de histogramas y visualmente está clara la diferencia de la forma de distribución entre el grupo de niños con DM2 con RIAO  $\geq 3.02$   $\mu\text{g/ml}$  frente al grupo de niños con DM2 con RIAO  $< 3.02$   $\mu\text{g/ml}$ .

**Figura 11. Comportamiento de la Z IMC durante la evolución**



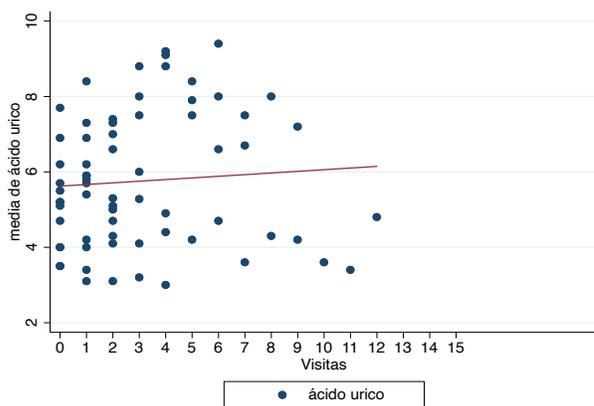
**Figura 11.** Describimos el comportamiento de la distribución de la Z de IMC estadísticamente significativo por medio de histogramas se observa la diferencia de la forma de distribución entre el grupo de niños con DM2 con RIAO  $\geq 3.02 \mu\text{g/ml}$  frente al grupo de niños con DM2 con RIAO  $< 3.02 \mu\text{g/ml}$ .

**Figura 12. Comportamiento del colesterol de HDL y evolución**



**Figura 12.** Describimos el comportamiento de la distribución del valor sérico de colesterol HDL por medio de histogramas y visualmente está clara la diferencia de la forma de distribución entre el grupo de niños con DM2 con RIAO  $\geq 3.02 \mu\text{g/ml}$  y niños con DM2 con RIAO  $< 3.02 \mu\text{g/ml}$ .

**Figura 13. Comportamiento del ácido úrico y evolución**



**Figura 13.** Describimos el comportamiento de la distribución del valor sérico de ácido úrico estadísticamente significativo por medio de histogramas y visualmente está clara la diferencia de la forma de distribución entre el grupo de niños con DM2 con RIAO  $\geq 3.02 \mu\text{g/ml}$  frente al grupo de niños con DM2 con RIAO  $< 3.02 \mu\text{g/ml}$ .

**ANEXO 3 HOJA DE CAPTURA**

**“FACTORES ASOCIADOS AL DIAGNÓSTICO DE DIABETES MELLITUS TIPO 2 CON  
LOS AGREGADOS OLIGOMÉRICOS DEL POLIPEPTIDO AMILOIDE DEL ISLOTE  
PARA EL PRONÓSTICO DE COMPLICACIONES CRÓNICAS EN NIÑOS Y  
ADOLESCENTES”**

NOMBRE \_\_\_\_\_ SEXO \_\_\_\_\_  
 REGISTRO \_\_\_\_\_ CODIGO \_\_\_\_\_ FECHA \_\_\_\_\_  
 NACIMIENTO \_\_\_\_\_ DX:CAD\_\_\_ coma hiperosmolar\_\_\_  
 hiperglucemia\_\_\_  
 Curva de tolerancia oral a la glucosa glucosa/insulina  
 0 \_\_\_\_\_,30 \_\_\_\_\_,120 \_\_\_\_\_ Péptido C: 0 \_\_\_\_\_ 120 \_\_\_\_\_

	Al diagnóstico DM2	Al estudio de RIAO	Datos al seguimiento
FECHA			
Valor de H1APP	----		-----
EDAD			
Tiempo evolución			
Talla			
ztalla			
IMC			
Z IMC			
Cintura			
Centila cintura			
Cintura/talla			
TA Sistólica			
Centila TAS			
TA diastólica			
Centila TAD			
Tanner M/G			
Fondo de ojo			
Glucosa en ayunas			
Insulina ayunas			
HOMA			
Péptido C ayunas			
HbA1c (%)			
Triglicéridos			
Colesterol total			
Colesterol HDL			
Col no HDL			
Col LDL			
Col VLDL			
ALT			
Acido úrico			
Microalbuminuria en orina			
Cal alimentación			
Ejercicio/tipo			
Tx Insulina			
Dosis insulina U/kgdía			
Tx metformina			
Dosis metformina			