



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 1 CON LOS AGREGADOS OLIGOMÉRICOS DEL POLIPÉPTIDO
AMILOIDE DEL ISLOTE (RIAO) PARA EL PRONÓSTICO DE
COMPLICACIONES CRÓNICAS”**

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

PRESENTA

DRA. MÓNICA JANETH CASTILLO URÍAS

TUTOR DE TESIS

DRA. NELLY ALTAMIRANO BUSTAMANTE

COTUTOR DE TESIS

DRA. MYRIAM MARLENNE ALTAMIRANO BUSTAMANTE

TUTOR METODOLOGICO

DR. ALEJANDRO GABRIEL GONZÁLEZ GARAY



CIUDAD DE MÉXICO 2022



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

“FACTORES ASOCIADOS AL DIAGNÓSTICO DE DIABETES MELLITUS TIPO 1 CON LOS
AGREGADOS OLIGOMÉRICOS DEL POLIPÉPTIDO AMILOIDE DEL ISLOTE (RIAO)
PARA EL PRONÓSTICO DE COMPLICACIONES CRÓNICAS”

DR. LUIS XOCHIHUA DÍAZ
DIRECTOR DE ENSEÑANZA

Vg

DRA. ROSA VALENTINA VEGA RANGEL
ENCARGADA DEL DEPARTAMENTO DE PRE Y POSTGRADO

Receido

DR. RAÚL CALZADA LEÓN
PROFESOR TITULAR DEL CURSO

R

DRA. NELLY F. ALTAMIRANO BUSTAMANTE
TUTOR DE TESIS

Nelly Altamirano 13

DRA. MYRIAM M. ALTAMIRANO BUSTAMANTE
COTUTOR DE TESIS

M

DR. ALEJANDRO GABRIEL GONZÁLEZ GARAY
TUTOR METODOLÓGICO

AGRADECIMIENTOS:

A mis padres por impulsarme para cumplir mis sueños

A mis hermanos por su apoyo incondicional.

A mis compañeros residentes por los momentos vividos

A mis maestros por su apoyo y su conocimiento

A la Dra. Nelly por creer en mí, enseñarme a amar la endocrinología y la diabetes

A mis niños por recordarme las cosas bonitas de la vida.

A todos los quiero mucho.

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

INDICE	1
RESUMEN	2
MARCO TEÓRICO	3
DIABETES MELLITUS TIPO 1	5
DM 1 COMO ENFERMEDAD CONFORMACIONAL	8
RIA0 COMO BIOMARCADOR DE FALLA DE CÉLULA BETA	9
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	11
JUSTIFICACIÓN	12
PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN	13
HIPÓTESIS	14
OBJETIVOS	15
DISEÑO DE ESTUDIO	16
POBLACIÓN OBJETIVO Y ELEGIBLE	17
CRITERIOS DE SELECCIÓN	17
RECURSOS MATERIALES	19
DEFINICIÓN OPERACIONAL DE LAS VARIABLES	20
DISEÑO GENERAL DEL ESTUDIO	21
TAMAÑO DE LA MUESTRA	24
ANÁLISIS ESTADÍSTICO	24
CONSIDERACIONES ÉTICAS	25
RESULTADOS	26
DISCUSION	32
CONCLUSIONES	35
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	36
ANEXO 1 GRAFICAS	42
ANEXO 2 FIGURAS	43

RESUMEN

Introducción: En estudios previos, demostramos asociación de RIAO con síndrome metabólico en pacientes pediátricos con DM2. Por ello decidimos efectuar este estudio para buscar asociación entre RIAO y factores al diagnóstico con el desarrollo de complicaciones crónicas en pacientes pediátricos con DM1.

Objetivo: Analizar la asociación de RIAO con el desarrollo de complicaciones crónicas en niños y adolescentes con DM1.

Material y métodos: Se revisaron los expedientes de pacientes con DM1 con determinación de RIAO. Se registraron los factores clínicos, bioquímicos, asociados con complicaciones crónicas, atendidos en la Clínica de Diabetes del Instituto Nacional de Pediatría, de 2013 a 2022.

Análisis estadístico: Calculamos medidas de tendencia central y dispersión de acuerdo con la distribución de los datos. Posteriormente se analizó 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: Incluimos 58 pacientes a quienes se les hizo determinación de RIAO. De forma inicial encontramos asociación con los niveles de colesterol altos, -en al menos una determinación-, con los niveles de RIAO $> 3.02 \mu\text{g}/\text{MI}$ [OR (IC95%) 0.64 (0.43 A 0.94), $p = 0.02$] Sin embargo, esta asociación se pierde al ajustar la comparación del colesterol total. [OR (IC95%) -3.038 (-8.84 A 2.76), $p = 0.305$]

Conclusiones: En pacientes con DM1 existe un daño a la células β el páncreas que condiciona pérdida de la secreción de insulina; por lo que pudimos observar en este estudio, es que también condiciona una disminución en la producción y depósito de polipéptido amiloide del islote humano, ya que no existió una modificación en su concentración ni por la presencia de factores de riesgo ni por complicaciones crónicas por lo que no tiene valor pronostico en DM1

MARCO TEÓRICO

La Diabetes Mellitus tipo 1 (DM1) es una de las enfermedades crónicas más frecuentes en la población pediátrica que se asocia con el desarrollo de complicaciones que repercute en su calidad de vida y que incrementa su mortalidad.

México ocupa el décimo lugar mundial de casos prevalentes de niños y adolescentes con DM1 y su incidencia incrementa cada año alrededor de 3-5%.¹

En menos de una década existe un incremento acelerado en la prevalencia de obesidad, tanto en niños de 5-11 años (26 %) como en adolescentes (32%)² . Es por ello, que uno de cada 3 pacientes al diagnóstico de la DM1 tiene sobrepeso/obesidad asociada con resistencia a la insulina.³ La consecuencia última es el desarrollo de síndrome metabólico⁴ con una prevalencia estimada entre 8-45% dependiendo de la definición y de la cohorte estudiada.⁵

En la literatura, la presencia de síndrome metabólico es un factor predictor de complicaciones microvasculares y macrovasculares en pacientes con DM1 independiente de la edad, el sexo, la duración de la diabetes y el control glucémico.⁶⁻⁹

Hasta donde es nuestro conocimiento, no existe un factor predictor que por sí solo identifique al paciente con DM1 de alto riesgo para desarrollar complicaciones micro y macrovasculares durante la etapa pediátrica.

Recientemente, nuestro grupo de investigación logró aislar, caracterizar usando una amalgama de metodologías que van desde la fisicoquímica de proteínas hasta la proteómica a los oligómeros del polipéptido amiloide del islote [RIAO (Real hIAPP Amyloid Oligomers)]. Los RIAO fueron determinados en 60 niños con DM1 y se demostró que son biomarcadores tempranos de falla de la célula beta. Este resultado extienden el horizonte epistémico y surgen nuevos desafíos como la búsqueda de evidencia de asociación de RIAO con otros factores al momento del

diagnóstico de DM1, con la finalidad de predecir el desarrollo de complicaciones crónicas, particularmente su asociación con macroangiopatía diabética (síndrome metabólico e hipercolesterolemia), motivo por el cual se realiza el presente estudio cuyos resultados se presentan en esta tesis.^{10,11}

DIABETES MELLITUS TIPO 1

Es un trastorno metabólico crónico caracterizado por deficiencia de insulina que surge por destrucción autoinmune de las células β productoras de insulina, que condiciona una alteración en el metabolismo de carbohidratos, lípidos y proteínas, condicionando dependencia de insulina exógena de por vida, con un riesgo mayor de desarrollar complicaciones crónicas con pérdida de la calidad y duración de vida.¹²⁻¹⁵

La patogenia de la DM1 implica una interacción compleja de factores genéticos de susceptibilidad con factores ambientales como disparadores de la inmunidad adaptativa aberrante; sin embargo, estudios recientes han reforzado la idea de que la célula β contribuye activamente en la aparición y progresión de la enfermedad.^{12,16}

En varios estudios clínicos se demuestra la evidencia de que el estrés, la disfunción y la apoptosis de la célula β son predictores de la DM1, pero también contribuyen en la patogenia de la enfermedad, por lo que existen diversos biomarcadores que proporcionan información de la función, masa y falla de células β .^{12,17,18}

El depósito de polipéptido amiloide de islote humano agregado (hIAPP) en el páncreas juega un papel en la fisiopatología de la DM2, ya que produce citotoxicidad, falla progresiva y muerte de las células β , sin embargo, se desconoce su papel en la DM1.^{19,20}

El IAPP es un autoantígeno presente en la DM1, que contiene varios epítomos que activan a los linfocitos T, además tiene efectos pro inflamatorios que inducen la

liberación de citocinas que intervienen en la regulación de la inmunidad innata. Aunque el conocimiento actual del papel de IAPP en la DM1 es limitado, la evidencia sugiere que el IAPP podría jugar un papel inmunomodulador en la progresión de la enfermedad.^{18,19,21,22}

MARCADORES AL DIAGNÓSTICO DE LA DM1 Y EL DESARROLLO DE

COMPLICACIONES CRÓNICAS

Los pacientes pediátricos mexicanos con DM1 presentan complicaciones a edad cada vez más temprana, con progresión acelerada durante la pubertad, con alta tasa de morbimortalidad.²³⁻²⁵

La hiperglucemia en pacientes con DM1 es el principal factor de riesgo para el desarrollo de microangiopatía (retinopatía, nefropatía, neuropatía) como de macroangiopatía (cardiopatía isquémica, enfermedad cerebrovascular, enfermedad vascular periférica).²⁶

Existen diferentes marcadores tanto al diagnóstico - inicio temprano, historia familiar de complicaciones diabéticas, índice de masa corporal (IMC) elevado- como en su seguimiento duración prolongada de la diabetes, mal control glucémico, hipertensión arterial, tabaquismo, dislipidemia²⁷, que nos permiten detectar las complicaciones mucho antes de que presenten síntomas, lo que nos da la oportunidad de intensificar el tratamiento para enlentecer su progresión con un control metabólico adecuado.^{28,29}

COMPLICACIONES MICROVASCULARES

RETINOPATÍA DIABÉTICA

Es la causa más frecuente de ceguera no congénita, aunque su prevalencia es baja durante la infancia (9%), incrementa durante la vida adulta, estimándose que hasta el 98% presenta algún signo de retinopatía entre los 15 a 20 años posterior a su diagnóstico.²⁹

En los niños de la Clínica de Diabetes del Servicio iniciamos la búsqueda de retinopatía desde el diagnóstico de la DM1, para detectar alteraciones de refracción, atrofia óptica y catarata en los primeros 2-3 años de evolución. Diferente de lo reportado en la literatura que sugieren se realice valoración de fondo de ojo semestral o anual a partir de los 11 años de edad o de dos años de evolución; o en niños con 9 años o evolución de 5 años^{30,31}

NEFROPATÍA DIABÉTICA

La nefropatía diabética es la principal causa de insuficiencia renal crónica terminal, que afecta a 30-40% de los pacientes con DM1. ⁶

La microalbuminuria detecta la elevación en la excreción urinaria de albúmina en 24 horas mayor o igual de 20 µg / minuto se presenta entre el 60-85% y predice el riesgo de presentar proteinuria manifiesta, que se asocia con hipertensión arterial, así como incremento en la prevalencia de enfermedad cardiovascular en niños y adolescentes con DM1. ^{26,29}

La nefropatía debe buscarse anualmente desde los 11 años, o con 2 años de duración de DM1, en forma anual a través del Índice albuminuria/creatininuria, albuminuria de la primera orina de la mañana o albuminuria en 24 horas. ³⁰

NEUROPATÍA DIABÉTICA

La neuropatía diabética puede afectar tanto al sistema nervioso periférico como autonómico y generalmente se presenta en forma subclínica en el 10% de los adolescentes con DM1. Es poco frecuente en la edad pediátrica. Se recomienda buscar signos clínicos de neuropatía en cada visita a la clínica de diabetes, especialmente cuando existe mal control metabólico, mediante anamnesis y examen físico. El uso de pruebas confirmatorias, por el momento, sólo está indicado para confirmar los hallazgos encontrados clínicamente o con fines experimentales. ^{28,30,32}

COMPLICACIONES MACROVASCULARES

Los pacientes con DM1 tienen 10 veces mayor riesgo de desarrollar enfermedad cardiovascular en comparación con una población no diabética de la misma edad, siendo los eventos cardiovasculares la principal causa de mortalidad.^{5,7}

Existen diversos factores de riesgo para desarrollar enfermedad cardiovascular (ECV) en pacientes con DM1 en los que se incluyen marcadores bioquímicos (HbA1c, dislipidemia y microalbuminuria), características antropométricas (IMC, índice cintura-talla), hipertensión arterial, incremento del grosor de la íntima-media carotídea, antecedentes familiares de ECV.³³⁻³⁵

El colesterol juega un papel importante en la iniciación y progresión de la aterosclerosis por lo que se ha indicado como factor predictor de aterosclerosis independiente, por lo que se sugiere monitorizar de forma temprano la presencia de dislipidemia. El objetivo fundamental es mantener las concentraciones de colesterol ligado a las lipoproteínas de baja densidad (LDL) por debajo de 100 mg/dl y si existe un evento previo o en pacientes de alto riesgo LDL < 70 mg/dL. En aquellos niños con niveles normales, la determinación debe repetirse cada 5 años. Los pacientes con LDL > 130 mg/dl de manera persistente, deben optimizar el control metabólico, restringir la ingesta de grasas saturadas, realizar ejercicio físico regular y, valorar de acuerdo con respuesta, tratamiento farmacológico.^{29,34,35}

La prevalencia de DM1 asociado con síndrome metabólico se denomina “doble diabetes” y se acompaña con un incremento en la incidencia de complicaciones macrovasculares. Algunos factores de riesgo conocidos para su presentación son: antecedentes familiares de DM2, aumento del IMC, obesidad central, mayor requerimiento de insulina, dislipidemia con hipoalfalipoproteinemia y/o hipertrigliceridemia, edad de diagnóstico mayor y tabaquismo.^{6,36}

LA DIABETES CON ENFERMEDAD CONFORMACIONAL.

Las enfermedades conformacionales ^{11,37} 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 ³⁸⁻⁴⁰. Al ocurrir un plegamiento anómalo, se produce un proceso biológico disfuncional que provoca una enfermedad, ya sea por citotoxicidad aumentada o por deficiencia de proteínas funcionales.^{41,42}

La diabetes mellitus se considera una enfermedad conformacional, donde el polipéptido amiloide del islote humano (hIAPP) presenta una alteración en su estructura terciaria y errores en el plegamiento que condiciona la formación de fibras amiloides y su depósito en las células beta, que provoca citotoxicidad, y destrucción de la membrana plasmática que eventualmente resulta en la formación de amiloides visibles in vivo. ^{11,20}

Dentro de la patogénesis de la diabetes mellitus, el factor de transcripción NKX2.2 es una proteína reguladora esencial para la adquisición y mantenimiento de la identidad mono hormonal de célula beta, activando directamente genes críticos y reprimiendo activamente genes de otras líneas celulares endócrinas. Cuando está ausente condiciona desdiferenciación de la célula beta que provoca disfunción con pérdida de la capacidad de secreción de insulina y adquisición para sintetizar otras hormonas como el polipéptido pancreático generando el acúmulo de placas amiloideas, depósito de fibras amiloide en la célula beta que provoca citotoxicidad.
42-4

PLEGAMIENTO DE PROTEÍNAS EN DIABETES

El plegamiento proteínico juega un papel decisivo en la biología celular, existe una estrecha relación entre la estructura y la función de las proteínas. Cuando una proteína se pliega de manera no nativa, tiene a agregarse y eventualmente a formar fibras amiloides. Aunque hay proteínas que fibrilan más pronto que otras,

en teoría todas las proteínas podrían ser capaces de ser llevadas y permanecer en conformaciones ricas en láminas β si se encuentran en condiciones adecuadas, ya que la capacidad de formar fibras no depende del estado nativo sino de la naturaleza del esqueleto de la proteína.³⁷

El polipéptido amiloide del islote humano (hIAPP), también conocido como amilina, es un péptido de 37 residuos que se produce en las células β del páncreas y es sintetizado, procesado y secretado junto con la insulina.⁴⁵ 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 extracelulares del polipéptido pancreático que eventualmente pueden formar fibras amiloides.^{44,46} 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 β -cruzadas, 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.^{41,46}

BIOMARCADORES DE DAÑO TEMPRANO A LA CÉLULA B

Los biomarcadores serológicos que evalúan la autoinmunidad pancreática que permiten obtener mayor conocimiento de los mecanismos que lleva a la disfunción, daño y apoptosis de la célula beta, que nos permitan desarrollar tratamientos para prevenirla, revertirla o enlentecerla.

Hay cinco tipos de autoanticuerpos primarios de los islotes: autoanticuerpos contra la insulina (IAA), autoanticuerpos contra el antígeno asociado a insulinoma-2 (IA-2), autoanticuerpos contra descarboxilasa del ácido glutámico (GAD), autoanticuerpos contra el transportador de zinc 8 (ZnT8) y anticuerpos de células de

los islotes (ICA). Estos anticuerpos se relacionan con daño a la célula β y sirve para predecir el desarrollo de la diabetes tipo 1, sin embargo no aportan información sobre el momento de su aparición ni sobre la progresión de la enfermedad.^{15,47} A diferencia de las células T auto reactivas que se consideran causales en la muerte de células beta y progresión de la enfermedad.²²

La autoinmunidad en la diabetes tipo 1 se produce a partir de interacciones afines entre las células T y las células B que conducen a la formación de auto anticuerpos dirigidos a islotes. Sin embargo, se desconoce el evento desencadenante, pero la aparición del primer auto anticuerpo dirigido a islotes refleja la presentación de auto antígenos por las células dendríticas y las respuestas posteriores de CD4 + específico de auto antígeno y células T CD8 +.^{15,22}

La evidencia sugiere que las células T reconocen preferentemente después de la traducción, péptidos modificados de células β , lo que sugiere que la pérdida de tolerancia a los auto antígenos de las células β podría resultar de cambios en las proteínas que ocurren en respuesta a estrés dentro de la célula β .^{15,22}

Estudios recientes indican que el IAPP es un auto antígeno, en sus formas precursoras contiene varios epítopes que desencadena una amplia respuesta inmune que activa a las células T CD4 y CD8, y las convierte en células T auto reactivas provoca la pérdida de la tolerancia a auto antígenos en la célula β y que conduce a la destrucción progresiva de beta células.^{15,19,22,48}

El IAPP también tiene un efecto pro inflamatorio que induce la liberación de citocinas proinflamatorias como la interleucina-1 beta (IL1B) y factor de necrosis tumoral alfa (TNF), los cuales son conocido por inducir la disfunción y la muerte de las células beta.^{18,19,21}

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Si bien México es un país de baja incidencia de DM1, los costos de su atención hospitalaria son altos, debido a la gran demanda de atención médica que se incrementa logarítmicamente por el desarrollo de complicaciones crónicas que generan pérdida de años de vida económicamente activa y de la esperanza de vida; es decir, en algún momento de su vida el 100% de los niños y adolescentes con DM1 presentarán ceguera, el 65% insuficiencia renal crónica terminal que requiere tratamiento sustitutivo con diálisis, hemodiálisis o trasplante renal y el riesgo de infartos de miocardio o de amputación no traumática de miembros inferiores o de accidentes vasculares cerebrales aumenta 4-6 veces comparados con población general.

Existen diferentes factores clínicos, bioquímicos y endocrinos al diagnóstico de la DM1 que se asocian con el desarrollo de complicaciones crónicas micro y macroangiopáticas; sin embargo, estos no se han estudiado su relación con la presencia del depósito amiloide, por lo cual pretendemos llevar a cabo el presente estudio, con la finalidad de identificar si existen factores al diagnóstico que se asocien con el daño a las células β medido a través de la concentración sérica de agregados oligoméricos del polipéptido amiloide del islote [RIO (Real hIAPP Amyloid Oligomers)] y por lo tanto con el desarrollo de complicaciones crónicas, macroangiopatía, síndrome metabólico e hipercolesterolemia, en los pacientes con DM1 de reciente diagnóstico, con lo cual se generarían estrategias terapéuticas tempranas y efectivas.

JUSTIFICACIÓN

La DM1 desde el punto de vista proteómico; es una enfermedad compleja, debido a que al disfuncional el islote pancreático, se incrementa la generación de formas nativas de polipéptido amiloide de islote parcialmente degradadas y la formación de oligómeros citotóxicos los cuales se depositan en las células β y forman un compuesto amiloide, el cual favorece la apoptosis y el daño tisular, siendo un evento crucial al momento del diagnóstico de la DM1, sin embargo, se desconoce que factores al diagnóstico pueden estar relacionados con el desarrollo complicaciones crónicas motivo por el cual se pretende analizar en este proyecto.

Los resultados del presente estudio permitirán identificar tempranamente a los pacientes con mayor riesgo de daño a las células β al momento de diagnóstico de DM1 y el riesgo de desarrollar complicaciones crónicas, en particular macroangiopatía asociada con síndrome metabólico e hipercolesterolemia, para así implementar opciones terapéuticas más agresivas con las cuales se evite o prolongue la temporalidad de las complicaciones crónicas de pacientes con diagnóstico reciente de DM1 y así generar recomendaciones nuevas con las cuales se disminuya la frecuencia de hospitalizaciones y costos de atención sanitaria reflejándose en una mejor la calidad de vida y atención sanitaria de los pacientes.

PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

- 1) ¿Cuál es la asociación del nivel de RIAO al momento del diagnóstico con el desarrollo de complicaciones crónicas en niños y adolescentes con DM1 atendidos en la Clínica de Diabetes del Servicio de Endocrinología del Instituto Nacional de Pediatría en el periodo de 2013 al 2022?
- 2) ¿Cuál es la asociación del nivel de RIAO al momento del diagnóstico con el desarrollo de síndrome metabólico en niños y adolescentes con DM1 atendidos en la Clínica de Diabetes del Servicio de Endocrinología del Instituto Nacional de Pediatría en el periodo de 2013 al 2022?
- 3) ¿Cuál es la asociación del nivel de RIAO al momento del diagnóstico con el desarrollo de hipercolesterolemia en niños y adolescentes con DM1 atendidos en la Clínica de Diabetes del Servicio de endocrinología del Instituto Nacional de Pediatría en el periodo 2013 al 2022?

HIPÓTESIS

- 1) Existirá asociación entre el nivel de RIAO al momento del diagnóstico con el desarrollo de complicaciones crónicas en niños y adolescentes con DM1 atendidos en la Clínica de Diabetes del Servicio de Endocrinología del Instituto Nacional de Pediatría en el periodo de 2013 al 2022
- 2) Existirá asociación entre el nivel de RIAO al momento del diagnóstico con el desarrollo de síndrome metabólico en niños y adolescentes con DMI1 atendidos en la Clínica de Diabetes del Servicio de Endocrinología del Instituto Nacional de Pediatría en el periodo de 2013 al 2022
- 3) Existirá asociación entre el nivel de RIAO al momento del diagnóstico con el desarrollo de hipercolesterolemia en niños y adolescentes con DMI1 atendidos en la Clínica de Diabetes del Servicio de endocrinología del Instituto Nacional de Pediatría en el periodo 2013 al 2022

OBJETIVO GENERAL

Analizar la asociación del nivel de RIAO al momento del diagnóstico con el desarrollo de complicaciones crónicas, síndrome metabólico e hipercolesterolemia en niños y adolescentes con DM1 atendidos en la Clínica de Diabetes del Servicio de endocrinología del Instituto Nacional de Pediatría en el periodo de 2013 al 2022.

ESPECIFICOS

- 1) Identificar la asociación de síndrome metabólico (obesidad central, hipoalfacolesterolemia, hipertrigliceridemia) con el nivel de RIAO en niños y adolescentes con Diabetes Mellitus tipo 1 al diagnóstico atendido en la Clínica de Diabetes del Servicio de endocrinología del Instituto Nacional de Pediatría en el periodo de 2013 al 2022.
- 2) Analizar el nivel de RIAO con el desarrollo de hipercolesterolemia en niños y adolescentes con Diabetes Mellitus tipo 1 atendidos en la Clínica de Diabetes del Servicio de endocrinología del Instituto Nacional de Pediatría en el periodo de 2013 al 2022.

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: abierto

POBLACIÓN OBJETIVO

Pacientes de 6 a 18 años con diagnóstico de DM1 atendidos en la Clínica de Diabetes de un hospital de tercer nivel en la Ciudad de México.

Población elegible

Pacientes pediátricos de 6 a 18 años con diagnóstico de DM1 atendidos en la Clínica de Diabetes del atendidos en la Clínica de Diabetes del Servicio de endocrinología del Instituto Nacional de Pediatría con determinación en suero por inmunoensayo del valor de RIAO (Real hIAPP Amyloid Oligomers) en el período comprendido del 2013 al 2022.

CRITERIOS DE SELECCIÓN

Criterios de Inclusión

- Expedientes de niños y adolescentes de cualquier sexo
- Edad \leq 18 años
- Diagnóstico de DM1 (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 200mg/dL y/o
HbA1c \geq 6.5%, péptido C estimulado $<$ 1, auto anticuerpos
contra descarboxilasa del ácido glutámico (GAD-65) positivo
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 y durante la evolución.

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,
glucocorticoides, 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 del Servicio de endocrinología del Instituto Nacional de Pediatría en el período de 2013 al 2022.

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 portátil, tableta electrónica, impresora, libros y artículos relacionados con DM 1.

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 bioestadística quien llevará a cabo la planeación y el análisis estadístico de los resultados del proyecto de investigación.

DEFINICIÓN 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 1	Tiempo desde el diagnóstico de la enfermedad	Cuantitativa Continua	Expediente clínico	Años cumplidos en meses
Tensión sistólica	Valor de presión arterial sistólica	Cuantitativa Continua	Baumanómetro(Welch allyn)	mm/Hg
Centila Tensión sistólica	Centila presión arterial sistólica de acuerdo con sexo, edad y talla	Cuantitativa Continua	Baumanómetro(Welch allyn)	mm/Hg
Tensión diastólica	Valor de presión arterial diastólica	Cuantitativa Continua	Baumanómetro(Welch allyn)	mm/Hg
Centila Tensión diastólica	Centila presión arterial diastólica de acuerdo con sexo, edad y talla	Cuantitativa Continua	Baumanómetro(Welch allyn)	centila
Tanner femenino	Estadio de Tanner mamario	Cualitativa Ordinal	Exploración físico	1= Estadio I 2= Estadio II 3= Estadio III 4= Estadio IV 5= Estadio V
Acantosis nigricans	Presencia de placa elevada, hiperpigmentada anfractuosa con hiperqueratosis, en piel del cuello, axila, región inguinal	Cualitativa Nominal Dicotómica	Exploración física	0= No 1= Si
Tanner masculino	Estadio 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	Cinta métrica	valor
HbA1c	Hemoglobina glucosilada	Cuantitativa Continua	Colorimétrico de punto final	Porcentaje
Sexo	Característica de los sujetos asociada a los sexo cromosomas	Cualitativa Nominal Dicotómica	Exploración física	1= Femenino 2= Masculino
Edad	Tiempo transcurrido desde el nacimiento hasta el día de interés	Cuantitativa Continua	Expediente clínico	Años cumplidos con meses
IMC	Valor obtenido de dividir el peso entre el cuadrado de la talla	Cuantitativa Continua	Expediente clínico	Kg/m2
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 APP Growth Chart utilizando datos OMS >=2 años	Desviación estándar
Glucemia	Valores de glucosa en sangre	Cuantitativa Continua	Cromatografía	mg/dl
Dislipidemia	Presencia de hipertrigliceridemia, hipercolesterolemia o hipoalfacolesterolemia	Cualitativa Nominal Dicotómica	Colorimétrico de punto final	0= No 1= Si
Colesterol total	Valores de colesterol total en sangre	Cuantitativa Continua	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	Cuantitativa	Inmunoensayo de	mUI/mL

	ayunas	Continua	quimioluminiscencia	
HOMA	Valor obtenido de multiplicar glucosa por insulina en ayunas /405	Cuantitativa Continua	Mediante la formula	Porcentaje
Péptido C	Valor de insulina en ayunas	Cuantitativa Continua	Inmunoensayo de quimioluminiscencia	ng/mL
ALT	Valores de aspartato aminotransferasa en sangre	Cuantitativa Continua	Colorimétrico de punto final	IU/L
AST	Valores de alanino aminotransferasa en sangre	Cuantitativa Continua	Colorimétrico de punto final	IU/L
Grosor íntima carotídea	Valores del grosor íntima carotídea por ultrasonido	Cualitativa Nominal Dicotómica	Ultrasonido	0=normal 1=Incrementada
Microalbuminuria	Valores de albúmina en orina 24 horas	Cuantitativa Continua	Colorimétrico de punto final	mcg/min

DISEÑO GENERAL DEL ESTUDIO

Se identificaron los expedientes de los pacientes con diagnóstico de DM1 quienes tengan medición en suero por inmunoensayo (Elisa indirecto) del valor de RIAO, atendidos en la Clínica de Diabetes del Servicio de endocrinología del Instituto Nacional de Pediatría en el periodo de 2013 al 2022.

- Se revisaron de los expedientes y aquellos que cumplieron con los criterios de selección se recabaron los siguientes datos: género, edad, peso IMC, evolución, 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.
- Para el diagnóstico de síndrome metabólico consideramos los criterios de la Federación Internacional para Diabetes en población pediátrica (obesidad central, hipoalfalipoproteinemia, hipertrigliceridemia, hipertensión arterial, alteración de metabolismo de carbohidratos)
- Toda la información fue registrada en una hoja de captura de datos y posteriormente serán vaciadas en una base de datos Excel
- Posteriormente se analizaron los datos registrados en el programa estadístico STATA v15.1

TAMAÑO DE MUESTRA

Se analizó de forma consecutiva no probabilística a todos los expedientes que cumplieron con los criterios de inclusión en los expedientes de la Clínica de Diabetes atendidos en la Clínica de Diabetes del Servicio de endocrinología del Instituto Nacional de Pediatría en el periodo de 2013 al 2022.

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Se realizó un análisis descriptivo por medio de medidas de tendencia central y dispersión para conocer la distribución de los datos; para las variables cualitativas se obtuvieron frecuencias y proporciones, mientras que para las variables cuantitativas se obtuvieron media y desviación estándar en caso de que éstas contarán con distribución normal, ya que en caso contrario se calcularon la mediana con intervalo intercuartilar. Posteriormente los participantes se analizaron en 2 grupos de acuerdo a la presencia de síndrome metabólico y se compararon sus características mediante prueba T de Student.

Así mismo, se obtuvo la frecuencia de complicaciones crónicas desarrolladas en los participantes durante su evolución y se relacionó con el nivel de RIAO al momento del diagnóstico de DM1.

Se analizó la asociación entre los valores de RIAO con el desarrollo de complicaciones crónicas, síndrome metabólico e hipercolesterolemia mediante el cálculo de razón de momios e intervalo de confianza al 95% y posteriormente se generó un modelo de regresión logística, considerando un nivel de significancia < 0.05 , y 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

En este estudio se reportan 58 pacientes con una mediana de edad 113 meses (32-204), de los cuales 51.7% fueron masculinos y 48.6% son femeninos. El 43.10% presento síndrome metabólico de los cuales el 60% presento niveles de RIAO > 3.02µg/ml y el 40% niveles de RIAO < 3.02µg/ml.

Variable	Unidad de medición	No Sx Metabólico N= 33 Media sd	Sx Metabólico N= 25	P
Edad al diagnóstico DM1	Meses	104.25/49.60	115.53/38.63	0.33
RIAO	µg/ml	3.39/1.70	3.19/1.25	0.608
Sexo				
Hombres		17(53.12%)	13(50%)	0.81
Mujeres		15 (46.8%)	13(50%)	
Peso	Kg	39.7/6.36	47.47/9.13	0.000*
Z Peso		-0.62/1.78	0.09/0.42	0.035*
Talla	Cm	140.7/8.02	147.78/7.48	0.001*
Z Talla		-0.53/1.33	-0.56/1.37	0.933
IMC	k/m2	17.82/1.22	22.09/4.58	0.000*
Z IMC		0.025/1.16	0.84/1.32	0.017*
Centila de IMC		44.16/13.23	64.9/10.39	0.000*
Glucosa dx	mg/dl	244.06/138.9	258.46/152.33	0.711
Glucosa	mg/dl	233.04/100.27	228.64/107.45	0.873
HbGlu	%	9.42/6.06	9.85/1.85	0.705
Colesterol total	mg/dl	160.09/23.90	185.38/28.52	0.000*
Triglicéridos	mg/dl	74.05/27.57	144.56/68.15	0.000*
Ácido úrico	mg/dl	4.20/3.71	4.39/1.13	0.785
LDL	mg/dl	95.37/16.32	108.65/19.64	0.008*
HDL	mg/dl	50.79/13.11	47.49/6.67	0.221*
VLDL	mg/dl	16.65/6.08	28.78/13.28	0.000*
AST	UI/L	18.75/4.56	30.40/15.6	0.001*
MALB	mccg/dl	0.54/0.95	0.54/0.58	1.00

TSH	μU/ml	3.74/7.97	2.74/1.45	0.491
T3T	ng/dl	124.82/17.86	119.67/21.45	0.332
T3L	pg/ml	3.92/0.74	4.058/1.28	0.628
T4T	ng/dl	7.93/1.17	7.75/1.29	0.584
T4L	ng/dl	1.53/0.16	1.16/0.80	0.028*
AcPO	UI/ml	98.68/24.4	77.73/34.301	0.012*
Ac TGB	UI/ml	20.33/11.53	1.25/1.47	0.000*
Ac GAD	UI/ml	581.4/1942.7	77.42/242.74	0.155
Péptido c	ng/dl	0.53/0.43	0.82/0.93	0.151
Grosor íntima	mm	0.04/0.009	0.049/0.013	0.004*
Estado tiroideo				
Sano		31(96.8%)	16(61.53%)	0.000*
Tiroiditis Autoinmune		1(3.12%)	10(38.46%)	0.000*

Tabla 1. Comparación de factores clínicos, bioquímicos y grosor íntima carotídeo de acuerdo con la presencia de Síndrome metabólico en niños y adolescentes con DM1. Estadístico de prueba = T de Student; * p = 0.05

ASOCIACIÓN DE RIAO CON COMPLICACIONES CRÓNICAS

La prevalencia de complicaciones crónicas fue alta (84.5%).

En orden decreciente durante el seguimiento los pacientes desarrollaron las siguientes complicaciones crónicas: dislipidemia presente en el 77.5% que fue la complicación más prevalente, seguida de hipercolesterolemia en el 62%, hipertrigliceridemia 43% e hipoalfalipoproteinemia 39.6%, aterosclerosis en el 37.9%, obesidad 25.8%, nefropatía grado II 25.8% , tiroiditis autoinmune 18.9% y esteatosis hepática 12%. No encontramos asociación significativa entre el número de complicaciones y los niveles de RIAO.

Complicaciones (n)	Participantes (n)	Porcentaje	RIAO mediana (mínimo-máximo)
0	9	15.5%	3.12µg/ml (1.27-5.43)
1	7	12%	1.97µg/ml (1.08-6.01)
2	11	18.96%	3.25µg/ml (1-5.38)
3	13	22.4%	3.73µg/ml (1.65-6.18)
≥4	19	32.7%	3.24µg/ml (1.35-5.43)

Tabla 2. Número de complicaciones crónicas durante el seguimiento en niños y adolescentes con DM1

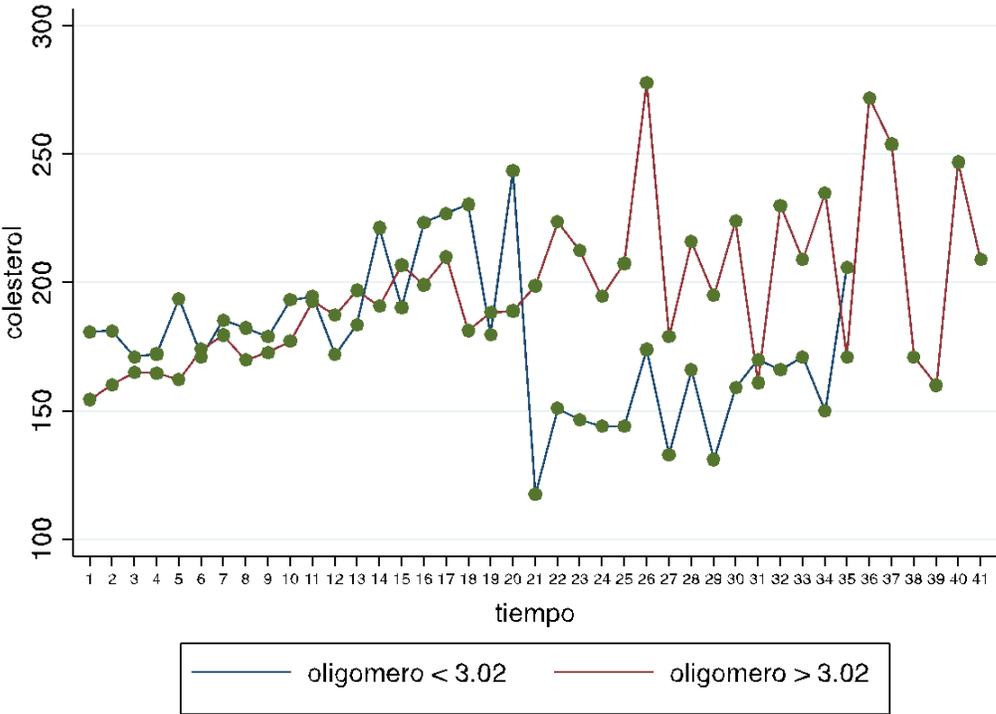
Al analizar por regresión logística la asociación entre RIAO y complicaciones crónicas durante el seguimiento sólo encontramos asociación con hipercolesterolemia (p= 0.02) (tabla 3)

	OR (IC95%)	P
Sx. METABOLICO	0.96 (0.68 a 1.37)	0.85
NEFROPATIA	1.15 (0.80 a 1.65)	0.44
RESISTENCIA INSULINA	0.66 (0.32 a 1.37)	0.26
HAS	0.80 (0.42 a 1.55)	0.52
DISLIPIDEMIA	0.70 (0.70 a 1.06)	0.46
HIPERCOLESTEROLEMIA	0.64 (0.43 a 0.94)	0.02*
HIPERTRIGLICERIDEMIA	1.19 (0.84 a 1.70)	0.31
HIPOALFA	0.94 (0.66 a 1.33)	0.73
OBESIDAD	0.94 (0.64 a 1.38)	0.78
CT > 0.5	1.11 (0.77 a 1.59)	0.55
HIPERURICEMIA	1.38 (0.83 a 2.28)	0.20
ALT > 22/25	0.89 (0.59 a 1.33)	0.57

ESTEATOSIS HEPATICA	1.10 (0.78 a 1.56)	0.57
----------------------------	--------------------	------

Tabla 3. Asociación entre RIAO y complicaciones crónicas durante el seguimiento. Estadística de prueba: Regresión logística.

Sin embargo, al analizar su seguimiento, se perdió su significancia estadística (-3.038; IC95% -8.84,8 a 2.76; P = 0.305)



ASOCIACIÓN DE RIAO CON FACTORES AL DIAGNÓSTICO

Subdividimos a los pacientes de acuerdo con la presencia de síndrome metabólico (SM) al diagnóstico de la DM1 en dos grupos: con SM (n=25) y sin SM (N=33) La edad de los pacientes en los dos grupos fue similar [115.53 ± 38.63 meses Versus 104.25 ± 49.60 meses], respectivamente. No encontramos asociación de síndrome metabólico con RIAO. Sin embargo los pacientes con síndrome metabólico tenían mayor Z IMC (p= 0.017), Colesterol total (p= 0.000), triglicéridos (p= 0.000), colesterol LDL (0.008), colesterol VLDL (p= 0.001), AST (p=0.001),

microalbuminuria (p= 0.001), grosor íntima carotideo (0.004) y menor T4libre (p = 0.028).

En suma la prevalencia de complicaciones crónicas más alta: nefropatía grado II (57.6 % vs 15.6 %, p= 0.000), aterosclerosis (76.9 % vs 6.25%, p= 0.000), dislipidemia (100% vs 59.3 %, p= 0.000) y obesidad (42.3 vs 12.5%, p= 0.009). (Tabla 5).

Variable	No Sx Metabólico N= 33 Frecuencia %	Sx Metabólico N= 25	P
Complicaciones			
Retinopatía	-	-	-
Nefropatía			
Grado I	27(84.3%)	11(42.3%)	0.000*
Grado II	5(15.62%)	15(57.69%)	0.000*
Grado III	-	-	-
Esteatosis			
SIN Esteatosis	18(85.7%)	13(59%)	0.021*
Leve	2(19.04%)	2(9%)	0.282
Moderada	1 (9.5%)	6(27.2%)	0.077
Severa			-
Aterosclerosis	2(6.25%)	20(76.9%)	0.000*
Hipertensión arterial	1(3.1%)	4(15.38%)	0.095
Resistencia a la insulina	-	4(15.38%)	-
Dislipidemia	19(59.37%)	25(100%)	0.000*
Hipercolesterolemia	11(34.37%)	25 (96.15%)	0.000*
Hipertrigliceridemia	8(25%)	17(65.38%)	0.002*
Hipoalfalipoproteinemi	9(28.1%)	14(53.84%)	0.052
a			

Obesidad	4(12.5%)	11(42.30%)	0.009*
----------	----------	------------	--------

Tabla 5. Prevalencia de complicaciones crónicas de acuerdo con la presencia de síndrome metabólico. Estadístico de prueba = chi cuadrada; * p = 0.05

DISCUSIÓN

El análisis transfuncional de medicina proteómica translacional que realiza nuestro grupo de investigación, explora la diabetes mellitus como enfermedad conformacional, en el cual el plegamiento del IAPP juega un rol fundamental y cambia los paradigmas diagnósticos y terapéuticos de la DM (Altamirano Bustamante 2020 y 2021).

Recientemente, hemos demostrado que los oligómeros citotóxicos del Péptido amiloide del islote (RIAO) son biomarcadores tempranos de falla de la célula beta tanto en Diabetes mellitus tipo 1 como en tipo 2 y potencialmente pueden sustituir a múltiples biomarcadores del proceso inflamatorio y del estrés oxidativo (*referencias calderon 2021, Altamirano bustamante 2020 y Altamirano bustamante 2021*).

En la literatura existen pocos biomarcadores para la detección temprana de complicaciones en diabetes durante la edad pediátrica siendo el más específico la microalbuminuria, seguido de otros con menor evidencia como el péptico C, HbAc1, IMC , grosor intima carotidea.^{27,28,54,55}

En este estudio pionero enfrentamos el desafío de identificar asociaciones de RIAO con otros factores al momento del diagnóstico de DM1, con la finalidad de predecir el desarrollo de complicaciones crónicas, particularmente su asociación con macroangiopatía diabética (síndrome metabólico e hipercolesterolemia). En primer lugar investigamos el papel de RIAO como biomarcador pronóstico del desarrollo de complicaciones que se traduce en número de años de vida perdidos permanece sin cambio en las ultimas 4 décadas y es de 18 años para un niño diagnosticado a los 10 años con DM1.⁴⁹⁻⁵¹

La prevalencia de síndrome metabólico en pacientes con DM1 se ha ido incrementando, asociado a la epidemia mundial de obesidad, que conlleva a un aumento en la incidencia de complicaciones crónicas a edad más tempranas y que repercute en su calidad de vida y que incrementa su mortalidad.^{52,53}

En nuestra población de estudio 1 de cada 4 pacientes presento obesidad con síndrome metabólico al diagnóstico, durante su seguimiento todos presentaron dislipidemia de los cuales 76,9% aterosclerosis, 57.69% nefropatía grado II, 36.2% esteatosis hepática.

La mayoría de pacientes con dislipidemia desarrollo aterosclerosis durante su seguimiento y la mitad nefropatía, por lo que manejar la dislipidemia como una complicación crónica nos obligara a dar un manejo intensivo que nos permita prevenir el desarrollo de otras complicaciones.

En estudios previos, nuestro grupo de investigación logró corroborar RIAO como biomarcador para la detección temprana de complicaciones crónicas en pacientes pediátricos con DM2, donde se evidencio que el $RIA O < 3.02 \mu g/ml$ al diagnóstico puede identificar niños y adolescentes con alto riesgo de insuficiencia de las células β , y predecir el desarrollo de macroangiopatía.

En el estudio presente, a pesar de la alta prevalencia de complicaciones (84.5%), solo el 40% presento niveles de $RIA O < 3.02 \mu g/ml$, que no se asociaron al desarrollo de complicaciones. Sin embargo por regresión logística logramos identificar una asociación entre el RIAO con hipercolesterolemia pero al realizar el análisis de ANOVA de múltiples vías y no encontramos diferencias significativas. Este resultado es punta de lanza para profundizar en los diferentes mecanismos moleculares y celulares de la DM1, se evidencia en primer lugar, la pérdida de la secreción de insulina que se co-secreta con el polipéptido amiloide del islote humano, y por lo tanto también influye en la concentración del IAPP que impide que sea un biomarcador pronóstico de complicaciones de manera directa. Por lo que sugerimos realizar en próximos estudios la toma de muestra del RIAO al diagnóstico cuando todavía pueda estar presente cierta función las células β y valorar si su concentración puede identificar a los pacientes con más factores de riesgo para desarrollar complicaciones crónicas de forma temprana.

Un resultado relevante es la asociación de RIAO con hipercolesterolemia ($p= 0.02$) (tabla 3), que comprueba nuevamente, que RIAO disminuye en pacientes con hipercolesterolemia. El colesterol es un regulador de la agregación del IAPP y protege la función celular. Por lo tanto, el hecho de que existan niveles elevados de colesterol es una prueba tangible de niveles elevados de RIAO en una etapa de la DM1.

Lo precedente abre nuevos horizontes epistémicos sobre los contrarreguladores de la agregación proteica, ya que niveles elevados de colesterol disminuyen hasta 7 veces la agregación de las proteínas amiloides. De alguna manera podemos decir que la hipercolesterolemia es una respuesta celular a la formación de oligómeros citotóxicos.²³

CONCLUSIÓN:

Los niveles séricos de RIAO en DM1 presenta asociación con hipercolesterolemia y no hay asociación para el desarrollo de complicaciones crónicas, síndrome metabólico, ni microalbuminuria. Sugerimos que puede deberse a la diferencia en la fisiopatología con DM2, ya que en la población estudiada el daño temprano a la célula beta del páncreas condiciona alteración en la producción de RIAO desde el inicio de la enfermedad.

Todos los pacientes que presentaron Síndrome metabólico (obesidad central, hipoalfalipoproteinemia, hipertrigliceridemia, alteración del metabolismo de carbohidratos e hipertensión arterial) al diagnóstico de la DM1 desarrollaron complicaciones crónicas.

La dislipidemia como una complicación crónica de la diabetes nos obliga a dar un manejo más intensivo para prevenir el desarrollo de otras complicaciones crónicas.

Concluimos que RIAO menor de $3.02\mu\text{g/ml}$ no fue capaz de identificar al paciente de alto riesgo 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.

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.

Bibliografía

1. 463 DE PERSONAS VIVEN CON DIABETES millones ATLAS DE LA DIABETES DE LA FID.
2. Romero-Martínez M, Barrientos-Gutiérrez T, Cuevas-Nasu L, et al. Metodología de la Encuesta Nacional de Salud y Nutrición 2021. *Salud Publica Mex.* 2021;63(6, Nov-Dic):813-818. doi:10.21149/13348
3. Barquera S, Flores M, Olaiz-Fernández G, et al. Dyslipidemias and obesity in Mexico. *Salud Publica Mex.* 2007;49(S3):338-347.
4. Grundy SM, Cleeman JI, Daniels SR, et al. Diagnosis and management of the metabolic syndrome: an American Heart Association/National Heart, Lung, and Blood Institute Scientific Statement. *Circulation.* 2005;112(17):2735-2752. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.105.169404
5. Gingras V, Leroux C, Fortin A, Legault L, Rabasa-Lhoret R. Predictors of cardiovascular risk among patients with type 1 diabetes: A critical analysis of the metabolic syndrome and its components. *Diabetes Metab.* 2017;43(3):217-222. doi:10.1016/j.diabet.2016.10.007
6. Kilpatrick ES, Rigby AS, Atkin SL. Insulin resistance, the metabolic syndrome, and complication risk in type 1 diabetes: “double diabetes” in the Diabetes Control and Complications Trial. *Diabetes Care.* 2007;30(3):707-712. doi:10.2337/DC06-1982
7. Pambianco G, Costacou T, Orchard TJ. The prediction of major outcomes of type 1 diabetes: a 12-year prospective evaluation of three separate definitions of the metabolic syndrome and their components and estimated glucose disposal rate: the Pittsburgh Epidemiology of Diabetes Complications Study experience. *Diabetes Care.* 2007;30(5):1248-1254. doi:10.2337/DC06-2053
8. Molleston JP, Mellman W, Narkewicz MR, et al. Autoantibodies and autoimmune disease during treatment of children with chronic hepatitis C. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2013;56(3):304-310. doi:10.1097/MPG.0b013e3182774cae
9. Chillarón JJ, Sales MP, Sagarra E, et al. Complicaciones crónicas en la

diabetes mellitus tipo 1. Análisis de una cohorte de 291 pacientes con un tiempo medio de evolución de 15 años. *Rev Clin Esp.* 2012;212(8):375-382. doi:10.1016/j.rce.2012.04.016

10. NF A-B, E G-M, E M, et al. Protein-conformational diseases in childhood: Naturally-occurring hIAPP amyloid-oligomers and early β -cell damage in obesity and diabetes. *PLoS One.* 2020;15(8). doi:10.1371/JOURNAL.PONE.0237667
11. Altamirano-Bustamante NF, Garrido-Magaña E, Morán E, et al. Protein-conformational diseases in childhood: Naturally-occurring hIAPP amyloid-oligomers and early β -cell damage in obesity and diabetes. *PLoS One.* 2020;15(8). doi:10.1371/JOURNAL.PONE.0237667
12. EK S, RG M, C E-M. The role of beta-cell dysfunction in early type 1 diabetes. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes.* 2020;27(4):215-224. doi:10.1097/MED.0000000000000548
13. EO B, PJ C. [Immune markers of type-I diabetes mellitus in children with diabetes in their first-degree relatives. Part I]. *Przeegl Lek.* 2003;60(9):580-584. Accessed October 9, 2021. <https://pubmed-ncbi-nlm-nih-gov.pbidi.unam.mx:2443/15065337/>
14. G B, PJ T, Brawerman G, Thompson PJ. No Title. *Biomolecules.* 2020;10(12):1-20. doi:10.3390/BIOM10121681
15. Katsarou A, Gudbjörnsdottir S, Rawshani A, et al. Type 1 diabetes mellitus. *Nat Rev Dis Prim.* 2017;3. doi:10.1038/NRDP.2017.16
16. Primavera M, Giannini C, Chiarelli F, M P, C G, F C. Prediction and Prevention of Type 1 Diabetes. 2020;11. doi:10.3389/FENDO.2020.00248
17. Brawerman G, Thompson PJ. Beta Cell Therapies for Preventing Type 1 Diabetes: From Bench to Bedside. *Biomolecules.* 2020;10(12):1-20. doi:10.3390/BIOM10121681
18. JF P, J L, A C, et al. High plasma levels of islet amyloid polypeptide in young with new-onset of type 1 diabetes mellitus. *PLoS One.* 2014;9(3). doi:10.1371/JOURNAL.PONE.0093053
19. Denroche HC, Verchere CB. IAPP and type 1 diabetes: Implications for

- immunity, metabolism and islet transplants. *J Mol Endocrinol*. 2018;60(2):R57-R75. doi:10.1530/JME-17-0138
20. Calderón-Hernández MF, Altamirano-Bustamante NF, Revilla-Monsalve C, Mosquera-Andrade MB, Altamirano-Bustamante MM. What can we learn from β -cell failure biomarker application in diabetes in childhood? A systematic review. *World J Diabetes*. 2021;12(8):1325-1362. doi:10.4239/WJD.V12.I8.1325
 21. T D, TA W, RL B, et al. Pathogenic CD4 T cells in type 1 diabetes recognize epitopes formed by peptide fusion. *Science*. 2016;351(6274):711-714. doi:10.1126/SCIENCE.AAD2791
 22. Yang J, Chow IT, Sosinowski T, et al. Autoreactive T cells specific for insulin B:11-23 recognize a low-affinity peptide register in human subjects with autoimmune diabetes. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2014;111(41):14840-14845. doi:10.1073/PNAS.1416864111
 23. TESIUNAM - Vista completa del registro. Accessed June 20, 2022. https://tesiunam.dgb.unam.mx/F/8N2FAGQULJM86GHF9QYUQIT3FEAJK1JUDH7MUBXE7S5BCBMK23-06254?func=full-set-set&set_number=305457&set_entry=000020&format=999
 24. Kostraba JN, Dorman JS, Orchard TJ, et al. Contribution of diabetes duration before puberty to development of microvascular complications in IDDM subjects. *Diabetes Care*. 1989;12(10):686-693. doi:10.2337/DIACARE.12.10.686doi:10.4274/jcrpe.v3i2.16
 26. d'Annunzio G, Beccaria A, Pistorio A, et al. Predictors of renal complications in pediatric patients with type 1 diabetes mellitus: A prospective cohort study. *J Diabetes Complications*. 2018;32(10):955-960. doi:10.1016/j.jdiacomp.2018.02.007
 27. Demirel F, Tepe D, Kara Ö, Esen I. Microvascular complications in adolescents with type 1 diabetes mellitus. *JCRPE J Clin Res Pediatr Endocrinol*. 2013;5(3):145-149. doi:10.4274/Jcrpe.994
 28. Machado Echeverria MK, Freire MV, Pérez M del L, Montano Lotito A. Complicaciones microvasculares en niños con diabetes mellitus tipo I TT -

Microvascular complications in children with type I diabetes mellitus. *Arch pediatr Urug.* 2013;84(supl.1):S34-S41.

http://www.sup.org.uy/revistas/adp84s1/web/pdf/adp84s1_machado-complicaciones.pdf

29. Rubio Cabezas O, Argente Oliver J. Diabetes mellitus en niños y adolescentes: complicaciones crónicas y enfermedades asociadas. *An Pediatría.* 2007;66(3):282-289. doi:10.1157/13099691
30. Cho YH, Craig ME, Donaghue KC. *Puberty as an Accelerator for Diabetes Complications.* Vol 15.; 2014:18-26. doi:10.1111/pedi.12112
31. Graves LE, Pryke AF, Cho YH, et al. Sight-threatening retinopathy in nine adolescents with early onset type 1 diabetes. *Pediatr Diabetes.* 2021;22(8):1129-1134. doi:10.1111/PEDI.13265
32. d'Annunzio G, Beccaria A, Pistorio A, et al. Predictors of renal complications in pediatric patients with type 1 diabetes mellitus: A prospective cohort study. *J Diabetes Complicat.* 2018;32(10):955-960. doi:10.1136/vr.k3565
33. Fusaro MFGS, Zanini JLSS, Silva IN. Increased carotid intima-media thickness in Brazilian adolescents with type 1 diabetes mellitus. *Diabetol Metab Syndr.* 2016;8(1):1-8. doi:10.1186/S13098-016-0190-0
34. Obermannova B, Petruzelkova L, Sulakova T, Sumnik Z. HbA1c but not diabetes duration predicts increased arterial stiffness in adolescents with poorly controlled type 1 diabetes. *Pediatr Diabetes.* 2017;18(4):304-310. doi:10.1111/PEDI.12385
35. Palomo Atancea E, Giralt Muinaa P, Ballester Herreraa MJ, Ruiz Canob R, León Martinc A, Giralt Muina J. [Prevalence of obesity and cardiovascular risk factors in a group of paediatric patients with type 1 diabetes]. *An Pediatr (Barc).* 2013;78(6):382-388. doi:10.1016/J.ANPEDI.2012.11.011
36. Ferreira Hermosillo A, Vargas Ortega G, González Virla B, Mercado Atri M, Ayala MM. Prevalencia del síndrome metabólico (SM) en pacientes con diabetes mellitus de tipo 1 (DM1) artículo original correspondencia. *del Seguro Soc.* 2012;148:137-180.
37. RW C, DA L. Conformational disease. *Lancet (London, England).*

- 1997;350(9071):134-138. doi:10.1016/S0140-6736(97)02073-4
38. Clark A, Nilsson MR. Islet amyloid: a complication of islet dysfunction or an aetiological factor in Type 2 diabetes? *Diabetologia*. 2004;47(2):157-169. doi:10.1007/S00125-003-1304-4
 39. Gow A, Sharma R. The unfolded protein response in protein aggregating diseases. *Neuromolecular Med*. 2003;4(1-2):73-94. doi:10.1385/NMM:4:1-2:73
 40. Betsholtz C, Christmanson L, Gebre-Medhin S, Westermark P. Islet amyloid polypeptide--hen or egg in type 2 diabetes pathogenesis? *Acta Oncol*. 1993;32(2):149-154. doi:10.3109/02841869309083904
 41. Kajava A V., Baxa U, Steven AC. Beta arcades: recurring motifs in naturally occurring and disease-related amyloid fibrils. *FASEB J*. 2010;24(5):1311-1319. doi:10.1096/FJ.09-145979
 42. X F-B, NS de G, D F, S V. Recent structural and computational insights into conformational diseases. *Curr Med Chem*. 2008;15(13):1336-1349. doi:10.2174/092986708784534938
 43. Engin AB, Engin A. Protein Kinases Signaling in Pancreatic Beta-cells Death and Type 2 Diabetes. *Adv Exp Med Biol*. 2021;1275:195-227. doi:10.1007/978-3-030-49844-3_8
 44. JW H, B A, CJ L. Islet amyloid and type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med*. 2000;343(6):411-419. doi:10.1056/NEJM200008103430607
 45. Goldsbury C, Goldie K, Pellaud J, et al. Amyloid fibril formation from full-length and fragments of amylin. *J Struct Biol*. 2000;130(2-3):352-362. doi:10.1006/JSBI.2000.4268
 46. C B, L C, S G-M, P W. Islet amyloid polypeptide--hen or egg in type 2 diabetes pathogenesis? *Acta Oncol*. 1993;32(2):149-154. doi:10.3109/02841869309083904
 47. NY K, AAP S, NS A, YT C, O E, AKK T. Tools for Bioimaging Pancreatic β Cells in Diabetes. *Trends Mol Med*. 2019;25(8):708-722. doi:10.1016/J.MOLMED.2019.05.004
 48. T D, RL B, N R, et al. Islet amyloid polypeptide is a target antigen for

- diabetogenic CD4+ T cells. *Diabetes*. 2011;60(9):2325-2330.
doi:10.2337/DB11-0288
49. Narayan KMV, Boyle JP, Thompson TJ, Sorensen SW, Williamson DF. Lifetime risk for diabetes mellitus in the United States. *JAMA*. 2003;290(14):1884-1890. doi:10.1001/JAMA.290.14.1884
 50. Skrivarhaug T, Bangstad HJ, Stene LC, Sandvik L, Hanssen KF, Joner G. Long-term mortality in a nationwide cohort of childhood-onset type 1 diabetic patients in Norway. *Diabetologia*. 2006;49(2):298-305. doi:10.1007/S00125-005-0082-6
 51. Laing SP, Swerdlow AJ, Slater SD, et al. Mortality from heart disease in a cohort of 23,000 patients with insulin-treated diabetes. *Diabetologia*. 2003;46(6):760-765. doi:10.1007/S00125-003-1116-6
 52. Yayici Köken Ö, Kara C, Can Yilmaz G, Aydin HM. Prevalence of Obesity and Metabolic Syndrome in Children with Type 1 Diabetes: A Comparative Assessment Based on Criteria Established by the International Diabetes Federation, World Health Organisation and National Cholesterol Education Program. *J Clin Res Pediatr Endocrinol*. 2020;12(1):55-62.
doi:10.4274/jcrpe.galenos.2019.2019.0048
 53. Bulum T, Duvnjak L. Insulin resistance in patients with type 1 diabetes: relationship with metabolic and inflammatory parameters. *Acta Clin Croat*. 2013;52(1):43-51. <https://pesquisa.bvsalud.org/portal/resource/es/mdl-23837272>
 54. Metwalley KA, Farghaly HS, Gabri MF, et al. Midkine: Utility as a predictor of early diabetic nephropathy in children with type 1 diabetes mellitus. *JCRPE J Clin Res Pediatr Endocrinol*. 2021;13(3):293-299.
doi:10.4274/jcrpe.galenos.2021.2020.0303
 55. Fusaro MMFGS, Zanini JLSSJ, Silva IN. Increased carotid intima-media thickness in Brazilian adolescents with type 1 diabetes mellitus. *Diabetol Metab Syndr*. 2016;8(1):1-8. doi:10.1186/s13098-016-0190-0

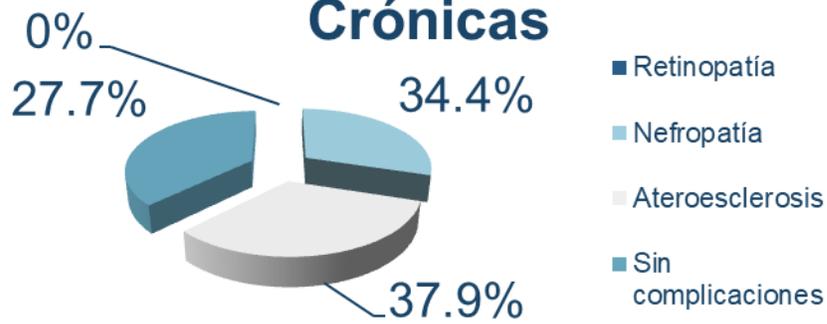
ANEXO 1

Sexo

■ Femenino ■ Masculino



Complicaciones Crónicas



ANEXO 2

Factores asociados a complicaciones crónicas

