



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO

**INSTITUTO DE SEGURIDAD SOCIAL AL
SERVICIO DE LOS TRABAJADORES DEL
ESTADO
HOSPITAL REGIONAL "1° DE OCTUBRE"**

**"PERFIL METABÓLICO ACORDE A LA
CLASIFICACIÓN DE AHLQVIST EN LOS
PACIENTES CON ARTRITIS REUMATOIDE
QUE PRESENTAN METABOLISMO DE LOS
CARBOHIDRATOS ALTERADO"**

**TRABAJO DE INVESTIGACIÓN QUE PRESENTA:
ESTEFANÍA ALCÁNTARA ALONSO**

**PARA OBTENER EL TÍTULO DE ESPECIALISTA EN
REUMATOLOGÍA**

**ASESOR DE TESIS:
DRA. SANDRA MIRIAM CARRILLO VÁZQUEZ**

NO. DE REGISTRO DE PROTOCOLO:

268.2023

CIUDAD UNIVERSITARIA, CD.MX. 2023





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.

DEDICATORIAS

A Dios por darme fortaleza en todos los momentos difíciles que nunca hubiera imaginado superar, por regalarme a mi maravillosa familia, hermanos de residencia y amigos que me alientan y apoyan incondicionalmente. Por acompañarme en las decisiones que tomo como médico y por sensibilizarme ante las necesidades y sufrimiento de mis pacientes.

A mi familia por apoyarme incondicionalmente, por estar alentándome en cada momento difícil, simplemente por regalarme su amor en cada día de mi vida.

AGRADECIMIENTOS

A la Dra Sandra Carrillo quien me brindó la oportunidad de estar en una de las mejores escuelas de reumatología, por impulsarnos a ser mejores médicos y personas, por darnos herramientas para sobresalir en un medio de alta competencia académica.

A mis médicos adscritos y compañeros de residencia con los que fue un placer trabajar y en cada uno de ellos encontré a nuevos amigos para toda la vida.

ÍNDICE

Resumen	7
I.Introducción	9
II.Marco teórico y antecedentes	9
2.1.Marco teórico	9
2.2.Antecedentes.....	13
III. Planteamiento del problema	14
3.1. Pregunta de investigación	15
IV. Justificación	15
V. Hipótesis	15
VI.Objetivo general	16
VII.Objetivos específicos	16
VIII.Metodología	16
8.1.Tipo de estudio.....	16
8.2.Población de estudio.....	16
8.3.Muestra.....	19
8.4.Tipo de muestreo y estrategia de reclutamiento.....	19
8.5.Variables.....	20
8.6.Mediciones e instrumentos de medición.....	21
8.7.Análisis estadístico de los datos.....	23
IX.Implicaciones éticas	23
X.Resultados	23
XI.Discusión	26
XII.Conclusiones	29
XIII.Limitaciones del estudio	29
XIV.Perspectivas	29
XV.Bibliografía	30
Índice de tablas	34
Tabla 1. Características demográficas y clínicas de los pacientes con artritis reumatoide que presentaron glucosa alterada en ayuno.....	34
Tabla 2. Características clínicas asociadas a la artritis reumatoide.....	35
Tabla 3. Diferencias en los factores de riesgo convencionales entre los subtipos de diabetes.....	36

Tabla 4. Diferencias clínicas asociadas a la artritis reumatoide entre los subtipos de diabetes.....	37
Tabla 5. Asociación de los factores de riesgo convencionales y las características clínicas de AR con los niveles de HbA1c.....	38
Índice de gráficos	39
Gráfico 1. Perfil metabólico acorde a la clasificación de Ahlqvist de los pacientes con artritis reumatoide que presentaron un metabolismo de la glucosa alterado.....	39
Anexos	40

RESUMEN

Antecedentes: La artritis reumatoide es una enfermedad autoinmune que se ha asociado a un elevado riesgo cardiovascular y a un incremento en la incidencia y prevalencia de otras enfermedades metabólicas como la Diabetes Mellitus (DM). Se ha reportado la presencia de alteraciones del metabolismo de la glucosa hasta en el 35% de los pacientes con AR, cuya progresión a la aparición de diabetes podría estar influenciada por características clínicas y bioquímicas propias de la artritis. Se han identificado distintos factores de riesgo tanto convencionales como obesidad e hiperinsulinemia como asociados a la propia artritis reumatoide, en los que se incluyen la actividad de la enfermedad y el tratamiento con glucocorticoides, sin embargo, existe heterogeneidad en los resultados de los diferentes estudios lo que puede indicar que existen diferentes mecanismos que participan en el desarrollo de la diabetes. En el 2018 Ahlqvist y cols realizaron una nueva clasificación de la diabetes basada en el análisis de conglomerados de 6 variables medidas comúnmente que son la edad al diagnóstico, el nivel de HbA1c, el índice HOMA 2 IR, HOMA 2 B, IMC y presencia de GADA, con el objetivo de proporcionar una herramienta para identificar en el momento del diagnóstico a los pacientes con mayor riesgo de complicaciones e individualizar el tratamiento. Dicha clasificación presenta un trasfondo fisiopatológico. El empleo de esta clasificación nos podrá permitir caracterizar mejor a aquellos pacientes con artritis reumatoide que presenten un metabolismo de los carbohidratos alterado y con ello implementar mejores estrategias terapéuticas para evitar la aparición de la diabetes.

Objetivo: Reconocer el perfil metabólico que presentan los pacientes con artritis reumatoide con metabolismo de los carbohidratos alterado acorde a la clasificación de Ahlqvist.

Metodología: Se llevó a cabo un estudio de tipo observacional, retrospectivo, transversal, descriptivo. Se reclutaron a pacientes de la consulta externa del servicio de reumatología del Hospital Regional 1° de Octubre que presentaron el diagnóstico de artritis reumatoide y un metabolismo de los carbohidratos alterado. Se clasificaron a los pacientes en conglomerados.

Resultados: Ninguno de los pacientes clasificó en SIDD, mientras que fue muy similar

el porcentaje de los otros 3 subtipos con 33.3% para MARD, 29.6% para MORD y 27.2% para SIRD, lo que nos habla de la complejidad y heterogeneidad de los procesos etiológicos involucrados en el descontrol glucémico de los pacientes con AR. Conclusiones: Los pacientes con AR y metabolismo de los carbohidratos alterado presentaron un porcentaje similar de los subtipos de diabetes asociados a obesidad, resistencia a la insulina y mayor edad al momento del diagnóstico, sin embargo ninguno presentó el subtipo SIDD que se caracteriza por una deficiencia severa de insulina.

I. INTRODUCCIÓN

La artritis reumatoide (AR) es una enfermedad inflamatoria crónica autoinmune en la cual múltiples tipos de células inmunes y vías de señalización funcionan inadecuadamente provocando un proceso de reparación tisular mal adaptativo que conduce a daño orgánico predominantemente en articulaciones, con la subsecuente presencia de sinovitis, destrucción del cartílago, hueso y tendones, además de un compromiso multisistémico^{1,2}.

Esta enfermedad autoinmune se ha asociado a un elevado riesgo cardiovascular³ y a un incremento en la incidencia y prevalencia de otras enfermedades metabólicas como la Diabetes Mellitus (DM).

I. MARCO TEÓRICO Y ANTECEDENTES

1.1 Marco teórico

Se ha reportado que los pacientes con AR presentan una tasa de incidencia de enfermedad cardiovascular a 3 años de seguimiento del 9% en comparación con 4.3% que presenta la población general, con un Hazard ratio (HR) de 2.16 (95% CI 1.28–3.63, $P=0.004$) mostrando un riesgo equiparable al que presentan los pacientes diabéticos con un HR de 2.04 (95% CI 1.12–3.67, $P=0.019$)³.

En México, los pacientes con artritis reumatoide presentan una alta prevalencia de alteraciones metabólicas como sobrepeso en un 44.9%, obesidad en el 31.6%, dislipidemia en el 27.1%⁴, síndrome metabólico acorde a los criterios de NCEP/ATP-III (por sus siglas en inglés, National Cholesterol Education Program / Adult Treatment Panel III) en el 33.3%⁵ y DM en el 12.4%⁴. En el estudio de Parra Salcedo y cols se reportó que el 18% de los pacientes con AR temprana presentan síndrome metabólico al momento del diagnóstico acorde a los criterios de la AHA/NHLBI (por sus siglas en inglés, American Heart Association/National Heart, Lung and Blood Institute), el cual fue asociado a una actividad alta de la enfermedad medida por DAS 28 y a un IMC basal elevado⁶.

Mientras que en otros países se ha reportado la presencia de alteraciones del

metabolismo de la glucosa hasta en el 35% de los pacientes con AR⁷, cuya progresión a la aparición de diabetes podría estar influenciada por características clínicas y bioquímicas propias de la artritis.

Un metabolismo de la glucosa alterado se define como la presencia de glucosa en ayuno de 100 a 125 mg/dL ó glucosa de 140 a 199 mg/dL a las 2 h después de la carga de 75 g de glucosa anhidra durante la curva de tolerancia ó una determinación de hemoglobina glucosilada de 5.7 a 6.4%, es decir lo presentan los pacientes que no cumplen los criterios de DM pero cursan con niveles elevados de glucosa, siendo la resistencia a la insulina una de las principales causas²⁰.

Hasta la fecha se desconoce cuáles son los principales factores que contribuyen a la aparición de alteraciones en el metabolismo de la glucosa en los pacientes con artritis reumatoide.

En el estudio realizado por Solomon y cols, se ha reportado una mayor tasa de incidencia de diabetes mellitus en pacientes con AR (8.6 por 1,000 personas-año (95% IC 8.5 – 8.7)) en comparación con sujetos sin enfermedades reumáticas (5.8 (95% IC 5.8–5.8)), con un hazard ratio (HR) de 1.5 (95% IC 1.4–1.5) ajustado a variables como la edad, género, número de medicamentos, número de visitas médicas, tratamiento con glucocorticoides tópicos y sistémicos, inmunosupresores e índice de comorbilidades, sin embargo en este trabajo no se determinó la contribución que tiene cada una de estas variables para el riesgo de desarrollar diabetes mellitus⁸.

En otro trabajo se reportó el desarrollo de DM en el 7.1% de los pacientes con AR en un año de seguimiento, siendo los principales factores de riesgo para desarrollarla el pobre control de la enfermedad medido por DAS 28-VSG elevado (OR = 33.59, 95% IC: 6.95–162.21, $p < 0.0001$), glucosa alterada en ayuno definida por un valor de 100 a 125 mg/dL (OR = 30.55, 95% IC 6.53–142.76, $p < 0.0001$) y presión arterial elevada (OR 6.83, 95% IC 2.18–21.34, $p = 0.001$), ajustados al nivel de proteína C reactiva, progresión radiográfica y tratamiento con glucocorticoide⁹.

Sin embargo, existe controversia al respecto debido a que en otros estudios como el realizado por Dubreuil y cols el riesgo general de diabetes entre las personas con AR

fue solo un 12 % más alto que el de las personas sin AR de la misma edad y sexo, y este mayor riesgo se anuló después de realizar el ajuste con otros factores de riesgo convencionales para DM como el índice de masa corporal, tabaquismo y el consumo de alcohol¹³. Esta menor prevalencia reportada incluso podría tener una explicación en el efecto que tiene la hiperglucemia sobre la modulación del sistema inmune¹⁴.

En el estudio de Hoes y cols, reportaron que los pacientes con AR establecida con más de 2 años de diagnóstico y en tratamiento actual y crónico (>3 meses) con glucocorticoides presentan una sensibilidad a la insulina y parámetros de la función beta como el índice de HOMA 2 B similares a los pacientes sin tratamiento con glucocorticoide, sin embargo, una alta dosis acumulada si presentó asociación con la aparición de DM⁷.

Por otro lado, en el estudio realizado por Muller y cols, en los pacientes con AR temprana (diagnóstico menor de un año) el género masculino, una alta actividad de la enfermedad y una masa magra apendicular baja se asociaron con la presencia de RI, análisis en el que no se incluyeron otras variables como el tratamiento con glucocorticoide¹⁵.

En el estudio de Gallagher, et.al. se determinó la presencia de resistencia a la insulina (RI) en pacientes con AR con el índice HOMA-IR >2.6. Los pacientes con RI presentaron una mediana de articulaciones inflamadas mayor que los pacientes sin RI ($P = 0.0176$). Los pacientes con AR presentaron una menor expresión del transportador de glucosa dependiente de insulina GLUT 4 en la capa de revestimiento del tejido sinovial en comparación con los pacientes con diagnóstico de otra patología articular como osteoartritis. Además, se reportó una asociación positiva entre el puntaje de articulaciones inflamadas en combinación con el índice de masa corporal y el índice de HOMA IR¹¹.

El estado de inflamación crónica que presentan los pacientes con AR afecta el metabolismo de la glucosa, como lo observado en pacientes con obesidad, donde la inflamación debida a la activación de la vía IKK β /NF κ B y producción de TNF- α entre otras citocinas, altera la señalización de la insulina en los adipocitos debido principalmente a cambios en la transcripción y expresión del receptor, del sustrato del

receptor de insulina 1 y de la expresión del transportador de glucosa GLUT4¹⁰.

Además de la presencia de mediadores inflamatorios existen otros mecanismos que podrían contribuir al desarrollo de resistencia a la insulina (RI) y de trastornos del metabolismo de la glucosa en los pacientes con AR como la presencia de obesidad, el tratamiento farmacológico que reciben y la inactividad física secundaria al dolor crónico y rigidez articular que presentan¹².

La heterogeneidad de los resultados en los diferentes estudios así como las diferencias que se observan en el riesgo de presentar diabetes tanto en diferentes poblaciones con AR como entre distintas enfermedades autoinmunes, como la artritis psoriásica con un HR más alto que AR (1.50, 95% IC 1.10, 2.06), las cuales tienen en común la presencia de inflamación crónica, pueden indicar que existen diferentes mecanismos que participan en el desarrollo de la diabetes¹³ y que además en los distintos estudios no existe metodológicamente una distinción entre los diferentes tipos de diabetes.

Por otro lado, existen estudios que reportan la contribución que tiene la AR sobre el control de la diabetes y el desarrollo de complicaciones microvasculares asociadas a la misma. En el trabajo realizado por Bartels, et.al., reportaron que los pacientes con AR y DM presentaron mayor riesgo de enfermedad cardiovascular con 28% más casos de insuficiencia cardíaca crónica, 15% más enfermedad isquémica cardíaca, 11% más eventos vasculares cerebrales o ataques isquémicos transitorios e hiperlipidemia en comparación con los pacientes con DM sin AR. Los pacientes con AR y DM presentaron mayor porcentaje de complicaciones microvasculares con 19% más probabilidad de ser diagnosticados con enfermedad renal crónica, 32% más prevalencia de enfermedad vascular periférica, 77% más de úlceras en extremidades pélvicas y mayor requerimiento de amputación¹⁶. La única complicación no asociada en diabéticos con AR e incluso con un riesgo más bajo de presentarla ha sido la retinopatía diabética con una razón de riesgo ajustada de 0.72 (95% CI 0.67, 0.77)^{16,17}.

En general un peor pronóstico se observó en ambas patologías, ya que se reportó un mayor número de hospitalizaciones, mayor requerimiento de cirugías ortopédicas e historia de uso de dispositivos ortopédicos en los pacientes con DM y AR en

comparación con los pacientes con DM aislada¹⁶.

Es por ello que una identificación temprana de las alteraciones metabólicas y factores que contribuyen al desarrollo de diabetes en los pacientes con artritis reumatoide nos permitirá llevar a cabo mejores estrategias de tratamiento para controlar dichas alteraciones metabólicas como la obesidad y la resistencia a la insulina y evitar el desarrollo de la enfermedad, así como de las complicaciones microvasculares asociadas.

La DM es una enfermedad heterogénea que en la actualidad se clasifica en Diabetes tipo 1 acorde a la presencia de anticuerpos anti células beta pancreáticas, diabetes tipo 2 ante la presencia de descontrol de un único metabolito que es la glucosa, diabetes autoinmune latente del adulto (LADA, por sus siglas en inglés Latent Autoimmune Diabetes in Adults) ante la presencia de anticuerpos anti glutamato descarboxilasa (GADA, por sus siglas en inglés Glutamic Acid Decarboxylase Antibody) y diabetes monogénica MODY (por sus siglas en inglés Maturity-Onset Diabetes of Youth) donde un único defecto genético interfiere con la producción, secreción o acción de la insulina¹⁸.

Cada subtipo de diabetes presenta un mecanismo fisiopatológico, características clínicas, tratamiento y pronóstico distintos, sin embargo, en la práctica clínica existe dificultad para llevar a cabo una adecuada identificación y clasificación, por lo que se han buscado nuevas estrategias para su clasificación.

1.2 Antecedentes

En el 2018 Ahlqvist y cols realizaron una nueva clasificación de la diabetes basada en el análisis de conglomerados de 6 variables medidas comúnmente que son la edad al diagnóstico, el nivel de HbA1c, el índice HOMA 2 IR, HOMA 2 B, IMC y presencia de GADA, con el objetivo de proporcionar una herramienta para identificar en el momento del diagnóstico a los pacientes con mayor riesgo de complicaciones e individualizar el tratamiento¹⁸.

Al conglomerado 1 se le denominó SAID (por sus siglas en inglés Severe Autoimmune Diabetes) el cual se caracteriza por una edad temprana al momento del diagnóstico, bajo índice de masa corporal (IMC), pobre control metabólico (mayor porcentaje de HbA1c), deficiencia de insulina y GADA positivos. En la clasificación convencional, este grupo correspondería a los pacientes con Diabetes tipo 1 y LADA.

El conglomerado 2 se caracteriza por una deficiencia severa de insulina, se le denominó SIDD (por sus siglas en inglés Severe Insulin-Deficient Diabetes) el cual presenta una edad temprana al momento del diagnóstico, bajo IMC, pobre control metabólico, baja secreción de insulina identificada por un índice de HOMA 2B (Homeostatic Model Assessment 2B) bajo y GADA negativos.

El conglomerado 3 se caracteriza por resistencia a la insulina severa, se le denominó SIRD (por sus siglas en inglés Severe Insulin Resistant Diabetes) el cual presenta resistencia a la insulina identificada por un índice HOMA 2 IR alto y un IMC elevado. Al conglomerado 4 se le denominó MOD (por sus siglas en inglés Mild Obesity-Related Diabetes) el cual se caracteriza por la presencia de obesidad (identificada por un elevado IMC) sin presencia de resistencia a la insulina.

Y al conglomerado 5 se le denominó MARD (por sus siglas en inglés Mild Age-Related Diabetes) el cual se caracteriza por una mayor edad al momento del diagnóstico y presencia de alteraciones metabólicas moderadas¹⁸.

El conglomerado 3 es el que se asoció a mayor riesgo de complicaciones renales, mientras que en el conglomerado 2 se observó mayor prevalencia de retinopatía¹⁸.

Dicha clasificación presenta un trasfondo fisiopatológico, por lo que clasificar al paciente en algún conglomerado nos ayuda a identificar las principales causas que provocan la presencia de niveles elevados de glucosa.

II. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Existe discrepancia en la literatura médica sobre la asociación entre AR y la presencia

de diabetes, así como los factores de riesgo que contribuyen a la misma. La clasificación de Ahlqvist tiene un trasfondo fisiopatológico. Hasta el momento no se ha caracterizado a los pacientes con artritis reumatoide con esta clasificación y no se han tomado en cuenta las características clínicas y bioquímicas propias de la enfermedad que contribuyen a la presencia de un metabolismo de los carbohidratos alterado.

2.1 PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

¿Existe correlación entre los niveles de triglicéridos, colesterol total, HDL, LDL e índice triglicéridos /HDL y los marcadores bioquímicos de severidad, falla orgánica y mortalidad en los pacientes con infección por SARS-COV2?

III. JUSTIFICACIÓN

En México, los pacientes con artritis reumatoide presentan una alta prevalencia de enfermedades metabólicas como sobrepeso en un 44.9%, obesidad en el 31.6%, dislipidemia en el 27.1%, síndrome metabólico acorde a los criterios de NCEP/ATP-III en el 33.3% y diabetes en el 12.4%. Incluso en otras poblaciones se ha reportado una prevalencia del 35% de la presencia de un metabolismo anormal de la glucosa pudiendo estar acelerado su progreso por factores clínicos y bioquímicos relacionados a la artritis reumatoide como el tratamiento con glucocorticoides o la actividad de la enfermedad, sin embargo, en nuestra institución se desconocen los factores que contribuyen a la aparición de dichos trastornos metabólicos.

IV. HIPÓTESIS

Los pacientes con artritis reumatoide que presentan un metabolismo de los carbohidratos alterado presentan con mayor frecuencia un perfil metabólico tipo 3 o SIRD acorde a la clasificación de Ahlqvist.

V. OBJETIVO GENERAL

Reconocer el perfil metabólico que presentan los pacientes con artritis reumatoide con metabolismo de los carbohidratos alterado acorde a la clasificación de Ahlqvist

VI. OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Determinar la frecuencia de factores de riesgo convencionales asociados a un metabolismo de los carbohidratos alterado como: antecedente heredofamiliar de diabetes, historia de síndrome de ovario poliquístico, historia de diabetes gestacional, historia de infección por VIH, VHC o VHB.
- Registrar el promedio de IMC, glucosa en ayuno, insulina en ayuno, niveles de péptido c, HOMA 2 IR, HOMA 2 B, triglicéridos, colesterol total, HDL y LDL que presentan los pacientes
- Describir las características clínicas (tiempo en remisión, DAS 28, fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (FARME) convencionales empleados, FARME biológicos empleados, FARME de moléculas pequeñas empleados, empleo de glucocorticoide) y bioquímicas (proteína C reactiva (PCR), velocidad de sedimentación globular (VSG), factor reumatoide, nivel de anticuerpos anti péptido cíclico citrulinado (anti CCP)) asociadas a la artritis reumatoide que presentan los pacientes con un metabolismo de los carbohidratos alterado

VII. METODOLOGÍA

7.1 Tipo de estudio

Se llevó a cabo un estudio de tipo observacional, prospectivo, transversal, descriptivo.

7.2 Población de estudio

Dado que la unidad de estudio fueron los perfiles metabólicos en pacientes con artritis reumatoide, la población de estudio fueron los pacientes de la consulta externa del

servicio de reumatología del Hospital Regional 1° de Octubre ISSSTE.

Criterios de inclusión:

-Hombres y mujeres

-Mayores de 18 años

-Pacientes con diagnóstico de artritis reumatoide acorde a los criterios de clasificación de ACR (por sus siglas en inglés, American College of Rheumatology) / EULAR (por sus siglas en inglés, European League Against Rheumatism) 2010¹⁹ que consiste en:

*Pacientes con sinovitis clínica en al menos 1 articulación que no pueda explicarse por otra enfermedad y obtenga ≥ 6 ptos acorde a lo siguiente:

A. Articulaciones afectadas

1 articulación grande	0
2-10 articulaciones grandes	1
1-3 articulaciones pequeñas (con o sin afectación de articulaciones grandes)	2
4-10 articulaciones pequeñas (con o sin afectación de articulaciones grandes)	3
>10 articulaciones pequeñas (al menos 1 articulación pequeña)	5

B. Serología (al menos se requiere 1 prueba positiva)

Factor reumatoide negativo y anticuerpos anti péptido Citrulinado negativo	0
Factor reumatoide positivo bajo o anticuerpos anti péptido citrulinado positivo bajo	2
Factor reumatoide positivo alto o anticuerpos anti péptido citrulinado positivo alto	3

C. Reactantes de fase aguda (al menos se requiere 1 prueba positiva)

Proteína C reactiva normal y Velocidad de sedimentación Globular normal	0
Proteína C reactiva anormal o Velocidad de sedimentación	

globular anormal 1

D. Duración de los síntomas

<6 semanas 0

≥ 6 semanas 1

-Pacientes con metabolismo de los carbohidratos alterado acorde a los criterios de la ADA 2022²⁰:

*Glucosa en ayuno de 100 a 125 mg/dL ó

*Glucosa de 140 a 199 mg/dL a las 2 h después de la carga de 75 g de glucosa anhidra durante la curva de tolerancia ó

*Determinación de hemoglobina glucosilada de 5.7 a 6.4%

Criterios de exclusión:

-Pacientes con diagnóstico de diabetes acorde a los criterios de la ADA 2022²⁰:

* Se realiza en un paciente con síntomas clásicos de hiperglucemia o crisis hiperglucémica más una glucosa plasmática al azar ≥ 200 mg/dL o con 2 de las siguientes pruebas positivas o con una sola prueba positiva repetida en 2 ocasiones continuas:

*Glucosa en ayuno mayor o igual a 126 mg/dL ó

*Glucosa mayor o igual de 200 mg/dL a las 2 h después de la carga de 75 g de glucosa anhidra durante la curva de tolerancia ó

*Determinación de hemoglobina glucosilada $\geq 6.5\%$

-Pacientes en tratamiento con hipoglucemiantes orales o insulina

Criterios de eliminación:

-No cuenten con información completa en el expediente clínico

-No tengan consentimiento informado firmado

7.3 Muestra

Para estimar el tamaño de muestra de la prevalencia de un evento para un grupo se utilizó la siguiente fórmula²¹:

p_0 = Con base en el estudio de Hoes JN et.al.7, la proporción esperada es de 35%.

d = precisión (igual a la 1/2 de la amplitud del IC)

Z_{α} = confianza $(1-\alpha)$

$q_0 = 1-p_0 = 1- 0.35 = 0.65$

$d^2=0.05^2=0.0025$

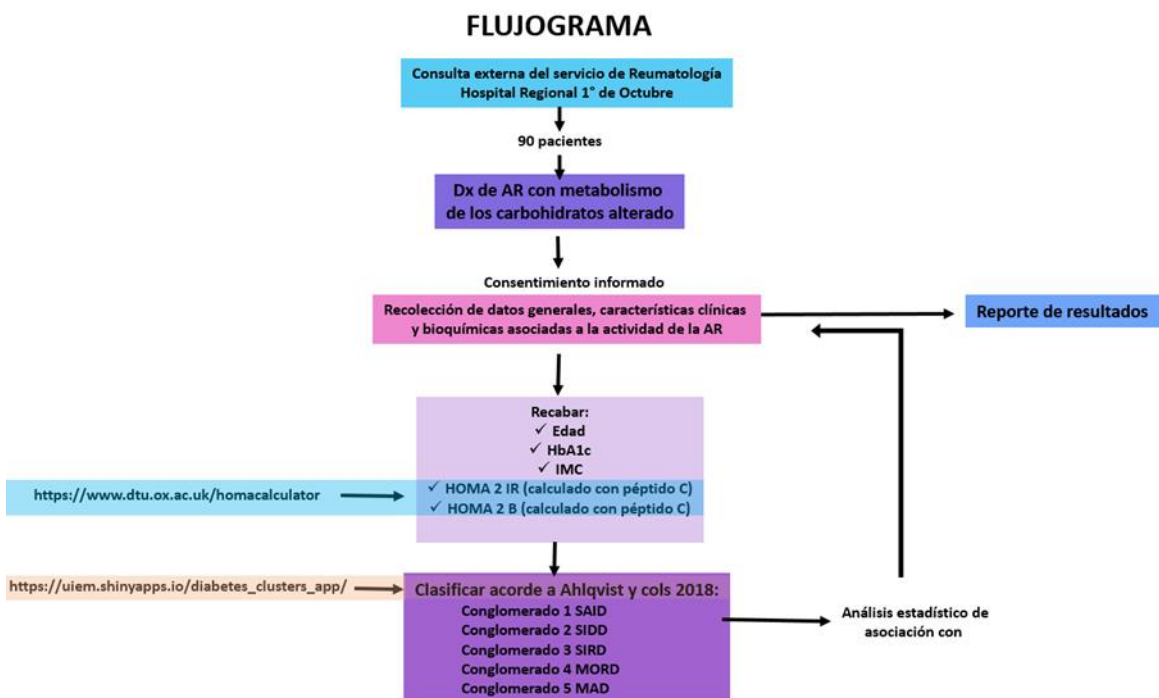
$Z_{\alpha} = 1-0.05 = 0.95$

$Z_{\alpha^2} = 0.9025$

TAMAÑO DE MUESTRA: 82 + 10% de las probables pérdidas = 90 pacientes

7.4 Tipo de muestreo y estrategias de reclutamiento

Muestreo no probabilístico de tipo intencional.



7.5 Variables

Nombre variable	Definición	Tipo de variable	Unidad de medida
Edad	Edad de diagnóstico de la presencia de metabolismo de la glucosa alterado	Dependiente, cuantitativa	Años
Índice de masa corporal	Índice antropométrico que se obtiene de la división del peso del sujeto en kilogramos (kg) entre el cuadrado de su talla en metros (m ²)	Dependiente, cuantitativa	Kg / m ²
HbA1c	Prueba que refleja los valores medios de glucosa en sangre de los 2-3 meses anteriores	Dependiente, cuantitativa	%
Péptido C	Cadena de 31 aminoácidos que forma parte de la proinsulina, se libera a la circulación sanguínea durante el proceso de formación de la insulina	Dependiente, cuantitativa	ng / mL
Insulina en ayuno	Hormona polipeptídica secretada por las células β del páncreas, posee un papel central en la regulación energética y el metabolismo de la glucosa, nivel sérico posterior a 8 horas de ayuno	Dependiente, cuantitativa	mU/mL
Glucosa en ayuno	Nivel de glucosa en sangre posterior a 8 horas de ayuno	Dependiente, cuantitativa	mg/dl
HOMA 2- B	Modelo homeostático que estima la función de la célula beta pancreática como porcentaje de un valor de referencia de la población normal	Dependiente, cuantitativa	Números decimales
HOMA 2- IR	Modelo homeostático que estima la resistencia a la insulina como porcentaje de un valor de referencia de la población normal	Dependiente, cuantitativa	Números decimales
Fenotipo metabólico acorde a la clasificación de Ahlqvist y cols, 2018	Nueva clasificación de la diabetes basada en el análisis de conglomerados de 6 variables medidas comúnmente que son la edad al diagnóstico, el nivel de HbA1c, el índice HOMA 2 IR, HOMA 2 B, IMC y presencia de GADA	Dependiente, categórica	Conglomerado 1 SAID Conglomerado 2 SIDD Conglomerado 3 SIRD Conglomerado 4 MORD Conglomerado 5 MAD
Tiempo de remisión de AR	DAS 28 <2.6	Independiente, Cuantitativa	Días
FARME convencional	Fármaco modificador de la enfermedad en los que se incluyen: -Metotrexate -Lefunomida -Sulfasalazina	Independiente, categórica	Número de fármacos empleados al mismo tiempo: -Monoterapia -Doble terapia -Triple terapia
FARME biológico	Fármaco modificador de la enfermedad en los que se incluyen: -Adalimumab -Infliximab -Etarnecept -Golimumab -Certolizumab pegol -Tocilizumab -Abatacept -Rituximab	Independiente, Cualitativa dicotómica	SI / NO

FARME de moléculas pequeñas	Fármaco modificador de la enfermedad en los que se incluyen: -Baricitinib	Independiente, Cualitativa dicotómica	SI / NO
Dosis diaria de glucocorticoide actual	Dosis de corticoide por día, equivalente de prednisona	Independiente, ordinal	Dosis en mg / día -0 -Baja: <7.5 -Media: 7.5-30 -Alta >30
Dosis acumulada de glucocorticoide	Se calcula como la suma de todos los periodos en tratamiento con diferentes dosis. La dosis de cada periodo se calcula como la dosis diaria de corticoides (mg/día) por la duración de cada periodo (días)	Independiente, cuantitativa	mg
PCR	Reactante de fase aguda	Independiente, cuantitativa	mg /L
VSG corregida por hemoglobina	Prueba que consiste en medir la velocidad con la que sedimentan los glóbulos rojos en un periodo determinado de tiempo, la cual se encuentra elevada durante el proceso inflamatorio	Independiente, cuantitativa	mm
Factor reumatoide	Autoanticuerpo del tipo IgM producido contra la porción Fc de la inmunoglobulina G	Independiente, cuantitativa	IU/mL
Anticuerpos anti CCP	Autoanticuerpos que se unen a epítomos que contienen citrulina	Independiente, cuantitativa	IU/mL

7.6 Mediciones e instrumentos de medición

Se invitó a los pacientes con diagnóstico de artritis reumatoide que contaron además con metabolismo de los carbohidratos alterado, de la consulta externa del servicio de reumatología del Hospital Regional 1º de Octubre que acudieron durante el periodo de abril de 2023 a septiembre de 2023 a participar en el protocolo de estudio. El investigador asociado entregó el consentimiento informado (ANEXO 1) a cada participante. Una vez que el participante otorgó su consentimiento por escrito, durante la consulta médica se procedió a recolectar las características demográficas, los datos clínicos y bioquímicos de los pacientes en los que se incluyeron: tiempo de evolución de la AR, tiempo en remisión de la AR, empleo de FARME convencional, biológico o de moléculas pequeñas, tratamiento con glucocorticoide y cálculo de dosis acumulada. Se registró peso, talla e IMC. Se recolectaron los datos bioquímicos de insulina en ayuno, glucosa en ayuno, HbA1C, triglicéridos, colesterol total, lipoproteínas de alta densidad (HDL), lipoproteínas de baja densidad (LDL), péptido C, PCR, VSG, factor reumatoide y anti CCP.

Los datos recolectados de cada paciente fueron registrados en el programa Excel

(ANEXO 2). Se realizaron los cálculos de índice de HOMA 2-B e índice de HOMA 2-IR empleando el programa de la Universidad de Oxford HOMA calculator disponible en <https://www.dtu.ox.ac.uk/homacalculator>. Posteriormente se clasificaron acorde al subtipo de diabetes que presentaron según lo descrito por Ahlqvist con el empleo de una herramienta interactiva vía web creada por el grupo de investigadores mexicanos de Bello Chavolla y cols mediante el paquete de R Shiny que facilita el uso de estos modelos y nos proporciona la probabilidad de pertenecer a un determinado grupo, el cual ha sido validado en la población mexicana para su empleo en la práctica clínica y protocolos de investigación²², disponible en https://uiem.shinyapps.io/diabetes_clusters_app/.

7.7 Análisis estadístico de los datos

Para la realización de la estadística descriptiva, se calculó la frecuencia de cada conglomerado en el que clasifican los pacientes. Se realizó la prueba de Shapiro-Wilks a cada una de las variables estudiadas para determinar si la distribución de los datos fue normal, posteriormente se utilizaron las medidas de tendencia central media (para las variables con distribución paramétrica) y mediana (para variables con distribución no paramétrica) para describir a las variables cualitativas como IMC, glucosa en ayuno, insulina en ayuno, niveles de péptido c, HOMA 2 IR, HOMA 2 B, triglicéridos, colesterol total, HDL, LDL, PCR, VSG, factor reumatoide, nivel de anti CCP, dosis acumulada de glucocorticoide, DAS 28 y el tiempo en remisión de la AR que presentan los pacientes. Se calculó la frecuencia de factores de riesgo como antecedente heredofamiliar de diabetes, historia de síndrome de ovario poliquístico, historia de diabetes gestacional, historia de infección por VIH, VHC o VHB y FARME convencionales, biológicos y de moléculas pequeñas empleados. Se realizó un análisis de regresión lineal para determinar la asociación de cada variable con el nivel de HbA1c. El análisis de datos estadístico se realizó en la base de datos SPSS versión ²⁶.

VIII. IMPLICACIONES ÉTICAS

Investigación con riesgo mínimo: Según lo descrito en el artículo 17 del Reglamento

de la Ley General de Salud en materia de investigación para la salud: “Estudios prospectivos que emplean el riesgo de datos a través de procedimientos comunes en exámenes físicos o psicológicos de diagnósticos o tratamiento rutinarios, entre los que se consideran: pesar al sujeto, pruebas de agudeza auditiva; electrocardiograma, termografía, colección de excretas y secreciones externas, obtención de placenta durante el parto, colección de líquido amniótico al romperse las membranas, obtención de saliva, dientes deciduales y dientes permanentes extraídos por indicación terapéutica, placa dental y cálculos removidos por procedimiento profilácticos no invasores, corte de pelo y uñas sin causar desfiguración, extracción de sangre por punción venosa en adultos en buen estado de salud, con frecuencia máxima de dos veces a la semana y volumen máximo de 450 mL en dos meses, excepto durante el embarazo, ejercicio moderado en voluntarios sanos, pruebas psicológicas a individuos o grupos en los que no se manipulará la conducta del sujeto, investigación con medicamentos de uso común, amplio margen terapéutico, autorizados para su venta, empleando las indicaciones, dosis y vías de administración establecidas y que no sean los medicamentos de investigación que se definen en el artículo 65 de este Reglamento, entre otros”²³.

IX. RESULTADOS

9.1 CARACTERÍSTICAS DEMOGRÁFICAS DE LOS SUJETOS DE ESTUDIO

Se reclutaron a 81 pacientes con artritis reumatoide quienes presentaron glucosa alterada en dos determinaciones en ayuno o con hemoglobina glucosilada en rangos de prediabetes acorde a los criterios de la ADA más una determinación de glucosa alterada en ayuno. En la tabla 1 se muestran las características demográficas de los pacientes estudiados. La edad promedio fue de 59 años, el 74% fueron mujeres. La principal comorbilidad que presentaron fue el sobrepeso y obesidad con el 38.3% y el 43.2% respectivamente. Menos del 10% cursaron con otras comorbilidades como antecedente de infecciones crónicas, osteoporosis, enfermedad pulmonar intersticial o cáncer, 10 pacientes (12.34%) cursaron con otras comorbilidades como escleritis (1), uveítis (1), pericarditis (1), hepatitis autoinmune (1), cirrosis hepática de etiología indeterminada (1), hipertiroidismo (2), nódulo pulmonar (2) y síndrome de Sheehan

(1).

9.2 FACTORES DE RIESGO CONVENCIONALES PARA PRESENTAR DESCONTROL DE LA GLUCOSA

El 75% de los pacientes presentó antecedentes heredofamiliares de diabetes, de los cuales el 35.7% tenían 2 o más familiares de primer grado con la enfermedad. Menos del 30% realizaba actividad física constante (30 min, 5 veces por semana). Sólo el 6.2% era fumador activo, sin embargo el 39.5% tenía antecedente de tabaquismo. El 16.2% de las mujeres presentó antecedente de síndrome de ovario poliquístico y menos del 3% de diabetes gestacional como factores que se asocian a prediabetes. El promedio de IMC fue de 29.3 Kg/m² y el 87.7% presentó un índice cintura cadera anormal con una media de 0.92 (± 0.52). El 51.9% (42 pacientes) presentaron hipertrigliceridemia, mientras que el 50.6% (41 pacientes) cursaron con hipercolesterolemia. El 34.6% (28 pacientes) presentaron dislipidemia mixta. El promedio de glucosa en ayuno fue de 105 mg/Dl. El 67.9% de los pacientes cursaron con insulina plasmática en ayuno >10 mg/dL. El péptido C es un parámetro bioquímico que nos ayuda a medir la reserva secretora de insulina de las células beta pancreáticas, en ayuno los niveles normales van de 0.9 a 1.8 ng/mL²⁴, los pacientes presentaron una media de 3.0 ng/mL, lo cual es indicativo de resistencia a la insulina. Por otro lado, índices como HOMA 2 IR son empleados en la práctica clínica para medir la sensibilidad a la insulina, siendo este último evaluado y empleado en varios estudios tanto de investigación básica como clínica con una buena correlación con el clamp hiperinsulinémico euglicémico ($r=0.69$, $p<0.0001$) considerado como estándar de oro²⁵. El 34.6% de los pacientes presentaron un índice mayor a 2.6, punto de corte indicativo de resistencia a la insulina determinado para la población mexicana²⁶.

9.3 CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS ASOCIADAS A LA ARTRITIS REUMATOIDE

Por otro lado, se llevó a cabo la determinación de factores clínicos asociados a la propia artritis que pudieran influir en la alteración del metabolismo de los carbohidratos (Tabla 2). El tiempo promedio de años de diagnóstico de la AR fue de 16.3. El 25.9%

se mantuvo con remisión de la enfermedad durante los últimos 3 años, presentando al menos 1 reactivación en el 61.7% de los pacientes. Sólo el 35.8% cursó los 36 meses sin elevación del nivel de PCR >0.5 mg/dL y el 46.9% tuvo tratamiento con glucocorticoide, con una dosis acumulada promedio de 2600 mg (equivalentes en prednisona). El 79% tuvo tratamiento con FARME convencional, 50.6% con metotrexate, 28.4% con leflunomida y el 4.9% con sulfasalazina. Sólo el 6.2% tuvieron tratamiento con doble FARME convencional. El 75.3% de los pacientes se encontraban en tratamiento con FARME biológico siendo los de mayor porcentaje los anti TNF con 53.1%, tocilizumab en el 27.2%, rituximab en el 21% y abatacept en el 12.3%. Sólo 1 paciente recibía tratamiento con FARME sintético dirigido a un blanco específico.

9.4 PERFIL METABÓLICO ACORDE A LA CLASIFICACIÓN DE AHLQVIST

Al final se determinó cual es la frecuencia de los distintos perfiles metabólicos propuestos por Ahlqvist y cols que presentan nuestros sujetos de estudio. El perfil más frecuente fue MARD con un 33.3%, el cual se caracteriza por que los sujetos tienen mayor edad al momento del diagnóstico y presentan alteraciones metabólicas moderadas, después le sigue el subtipo MORD con un 29.6%, el cual se caracteriza por la presencia de obesidad sin resistencia a la insulina severa y por último el subtipo SIRD con un 27.2%, donde los pacientes cursan con severa resistencia a la insulina. Ningún paciente se clasificó con el subtipo SIDD, el cual se caracteriza por presentar una deficiencia severa de insulina (Gráfico 1).

Posteriormente, se identificó si había diferencias en las características metabólicas entre los distintos subtipos de diabetes. Como era esperado, los pacientes del grupo SIRD presentaron mayor nivel de insulina en ayuno, péptido C y en los índices HOMA 2-B y HOMA 2-IR en comparación con los grupos MARD y MORD, sin embargo también el grupo SIRD presentó mayor IMC y circunferencia de cintura lo que nos habla que la mayor resistencia a la insulina va de la mano con un mayor grado de obesidad (Tabla 3). En cuanto a las características clínicas propias de la AR, no se encontró diferencia de ninguna de ellas entre los grupos, incluyendo la dosis

acumulada y el tiempo de tratamiento con glucocorticoide, la actividad de la enfermedad, el nivel de PCR, factor reumatoide o anti CCP, ni con el número de FARME biológicos empleados o el tiempo de evolución de la AR (Tabla 4).

Por último, se realizaron regresiones lineales para determinar cuál es la contribución que tiene cada variable en el nivel de HbA1c (Tabla 5).

X. DISCUSIÓN

Existe discrepancia en la literatura a cerca del incremento en el riesgo de presentar diabetes en los pacientes con AR. Mientras que en algunos estudios se reporta que los pacientes con AR tienen 1.5 veces más riesgo de desarrollar diabetes mellitus⁸ en comparación con la población general, en otros estudios no se observa un incremento en el riesgo^{13,29}. Sin embargo, se ha reportado la presencia de alteraciones del metabolismo de la glucosa hasta en el 35% de los pacientes⁷, asociada a la presencia de resistencia a la insulina y disfunción de las células beta pancreáticas, así como a factores propios de la AR como el uso de glucocorticoide y actividad persistente de la enfermedad^{7,11,15}, sin ser consistentes estos resultados dependiendo de las poblaciones estudiadas y sin poder dilucidar cuáles son los principales factores que contribuyen a dicho descontrol glucémico.

Existe una nueva clasificación de la diabetes propuesta por Ahlqvist y cols en el 2018 basada en los mecanismos fisiopatológicos que predominan en cada paciente, que tiene como objetivo mejorar la elección del tratamiento y obtener un mejor pronóstico para estos pacientes. Este modelo propone que la diabetes es causada por múltiples mecanismos que confluyen en un mismo tiempo pero con predominancia de alguno de ellos. En el subtipo MARD los pacientes se caracterizan por presentar alteraciones metabólicas moderadas y una mayor edad al momento del diagnóstico, en MORD cursan con obesidad sin presentar resistencia a la insulina severa, en SIRD cursan con resistencia a la insulina severa, presentando un índice de HOMA 2-IR y HOMA 2-B elevados, IMC elevado pero con bajos niveles de HbA1c; y en SIDD cursan con deficiencia de insulina severa. Debido a que esta clasificación nos ayuda a determinar cuáles son los factores que predominantemente contribuyen a dicha alteración

metabólica, en nuestro trabajo se clasificó a cada uno de nuestros pacientes con glucosa alterada en ayuno en alguno de los subtipos. Ninguno de los pacientes clasificó en SIDD, mientras que fue muy similar el porcentaje de los otros 3 subtipos con 33.3%, 29.6% y 27.2% respectivamente, lo que nos habla de la complejidad y heterogeneidad de los procesos etiológicos involucrados en el descontrol glucémico de los pacientes con AR.

En una corte sueca de pacientes diagnosticados *de novo* con diabetes, detectados en la población general, se reportó una prevalencia del 39% para el subtipo MARD, 22% para MORD, 15% para SIRD y 18% para SIDD²⁷, porcentajes similares a los observados en nuestra población de pacientes con AR a excepción del porcentaje de pacientes con el subtipo SIRD que fue mayor en nuestra población. Esta prevalencia también ha sido similar en otros estudios realizados en población asiática y en no hispanos de raza blanca y negra²⁸.

El subtipo más común en los pacientes con AR fue el de MARD, que se caracteriza por que los pacientes tienen mayor edad al momento del diagnóstico del trastorno metabólico. La edad promedio de nuestros pacientes fue de 59 años. Su y cols reportaron que los pacientes con AR de mayor edad presentaron mayor riesgo de desarrollar diabetes en comparación con los pacientes más jóvenes, reportando que a los 5 años de haber sido diagnosticados con AR el 2.1% de los pacientes menores de 40 años, el 7.1% de los pacientes entre 40-59 años y el 10.9% de los pacientes con 60 o más años de edad desarrollaron diabetes³⁰.

Para determinar la contribución por separado de cada factor de riesgo se dividieron en factores de riesgo convencionales como el antecedente heredofamiliar, la presencia de obesidad y dislipidemia; y en factores asociados a la artritis reumatoide como el tratamiento con glucocorticoide y la inflamación crónica que se traduce en actividad persistente de la enfermedad. Se realizó una regresión lineal ajustada por edad y género. Se observó que el principal factor que contribuye a la elevación del valor de HbA1c es el índice de masa corporal de manera positiva en conjunto con el nivel de triglicéridos, el colesterol HDL y el no realizar actividad física regular; mientras que de los factores asociados a la enfermedad de base se asociaron el número de reactivaciones de la enfermedad registradas en los últimos 3 años y el tratamiento con

tocilizumab de manera positiva, mientras que factores como el antecedente heredofamiliar de diabetes, el tiempo de tratamiento y la dosis acumulada de glucocorticoide y el nivel de PCR actual como elevado en los últimos 3 años, no presentaron asociación. Lo anterior concuerda con lo reportado por Dubreuil y cols quienes observaron que uno de los principales factores asociados con la incidencia de diabetes en pacientes con AR fue la obesidad, sin embargo el tabaquismo y el consumo de alcohol también contribuyeron a este riesgo¹³, siendo que en nuestro estudio ni el antecedente de tabaquismo ni el índice tabáquico contribuyeron a dicho riesgo. Su y cols reportaron que la dislipidemia y la hipertensión arterial presentan un HR de 2.42 y de 4.21 respectivamente ajustados por edad, género y tratamiento con glucocorticoides para presentar DM en los pacientes con AR³⁰, coincidiendo que en nuestra población el único factor que se asoció fue la hipertrigliceridemia.

En cuanto a los factores asociados a la AR como la actividad de la enfermedad, el tratamiento con glucocorticoides y tanto los niveles de PCR así como el tiempo con este marcador de inflamación elevado no se asociaron con los valores séricos elevados de HbA1c. Estos resultados son distintos a lo reportado por Hoes y cols quienes reportaron que la dosis acumulada de esteroide si presentó asociación con la presencia de resistencia a la insulina en los pacientes con AR establecida con más de 2 años de diagnóstico y en tratamiento actual y crónico (>3 meses) con glucocorticoides⁷. Ruscitti P y cols reportaron que en población italiana los principales factores de riesgo para desarrollar diabetes fueron el pobre control de la enfermedad, la presencia de glucosa alterada en ayuno definida por un valor de 100 a 125 mg/dL y presión arterial elevada, ajustados al nivel de proteína C reactiva, progresión radiográfica y tratamiento con glucocorticoide⁹.

Lo anterior nos indica que en nuestra población son los factores de riesgo convencionales los que más pueden contribuir a dicho riesgo más que los factores asociados a la artritis reumatoide.

XI. CONCLUSIONES

Los pacientes con AR y metabolismo de los carbohidratos alterado presentaron un porcentaje similar de los subtipos de diabetes asociados a obesidad, resistencia a la insulina y mayor edad al momento del diagnóstico, sin embargo ninguno presentó el subtipo SIDD que se caracteriza por una deficiencia severa de insulina.

Los factores de riesgo convencionales que se asociaron con un mayor nivel de HbA1c fueron la obesidad, la dislipidemia y la menor actividad física, mientras que sólo el número de reactivaciones registradas en los últimos 3 años y el tratamiento con tocilizumab fueron las únicas variables de la artritis reumatoide que se asociaron con el descontrol glucémico.

XII. LIMITACIONES

-No se realizó detección de anticuerpos anti GADA por lo que no se pudo realizar la determinación del porcentaje de pacientes con el subtipo SAID.

-La información acerca del antecedente heredofamiliar de diabetes, el número de familiares de primer grado con la enfermedad y la realización de una actividad física regular depende de la información otorgada por el paciente, la cual tiene riesgo de un sesgo por omisión.

-Sólo se tomaron en cuenta los 3 años previos a la presentación del descontrol glucémico para valorar el tiempo en remisión de la AR, el número de brotes, la dosis acumulada de glucocorticoide y el tiempo con PCR elevada.

XIII. PERSPECTIVAS

-Dar un seguimiento a largo plazo para determinar la incidencia de diabetes.

-Ver el efecto de la modificación de los factores de riesgo convencionales como obesidad, dislipidemia e hipertensión en dicha incidencia.

XIV. BIBLIOGRAFÍA

1. McInnes I, Schett G. The Pathogenesis of Rheumatoid Arthritis. *N Engl J Med* 2011;365:2205-19. doi:10.1056/nejmra1004965.
2. Weyand CM, Goronzy JJ. The immunology of rheumatoid arthritis. *Nat Immunol.* 2021 Jan;22(1):10-18. doi: 10.1038/s41590-020-00816-x. Epub 2020 Nov 30. PMID: 33257900; PMCID: PMC8557973.
3. Peters MJ, van Halm VP, Voskuyl AE, Smulders YM, Boers M, Lems WF, Visser M, Stehouwer CD, Dekker JM, Nijpels G, Heine R, Dijkmans BA, Nurmohamed MT. Does rheumatoid arthritis equal diabetes mellitus as an independent risk factor for cardiovascular disease? A prospective study. *Arthritis Rheum.* 2009 Nov 15;61(11):1571-9. doi: 10.1002/art.24836. PMID: 19877093.
4. Galarza-Delgado DA, Azpiri-Lopez JR, Colunga-Pedraza IJ, Cárdenas-de la Garza JA, Vera-Pineda R, Wah-Suárez M, Arvizu-Rivera RI, Martínez-Moreno A, Ramos-Cázares RE, Torres-Quintanilla FJ, Valdovinos-Bañuelos A, Esquivel-Valerio JA, Garza-Elizondo MA. Prevalence of comorbidities in Mexican mestizo patients with rheumatoid arthritis. *Rheumatol Int.* 2017 Sep;37(9):1507-1511. doi: 10.1007/s00296-017-3769-3. Epub 2017 Jul 5. PMID: 28681250.
5. García-Chagollán M, Hernández-Martínez SE, Rojas-Romero AE, Muñoz-Valle JF, Sigala-Arellano R, Cerpa-Cruz S, Morales-Núñez JJ, Lomelí-Nieto JA, Macedo Ojeda G, Hernández-Bello J. Metabolic syndrome in rheumatoid arthritis patients: Relationship among its clinical components. *J Clin Lab Anal.* 2021 Mar;35(3):e23666. doi: 10.1002/jcla.23666. Epub 2020 Nov 24. PMID: 33231330; PMCID: PMC7957969.
6. Parra-Salcedo F, Contreras-Yáñez I, Elías-López D, Aguilar-Salinas CA, Pascual-Ramos V. Prevalence, incidence and characteristics of the metabolic syndrome (MetS) in a cohort of Mexican Mestizo early rheumatoid arthritis patients treated with conventional disease modifying anti-rheumatic drugs: the complex relationship between MetS and disease activity. *Arthritis Res Ther.* 2015 Feb 20;17(1):34. doi: 10.1186/s13075-015-0549-x. PMID: 25889060; PMCID: PMC4362822.
7. Hoes JN, van der Goes MC, van Raalte DH, van der Zijl NJ, den Uyl D, Lems WF, Lafeber FP, Jacobs JW, Welsing PM, Diamant M, Bijlsma JW. Glucose tolerance, insulin sensitivity and β -cell function in patients with rheumatoid arthritis treated with

or without low-to-medium dose glucocorticoids. *Ann Rheum Dis.* 2011 Nov;70(11):1887-94. doi: 10.1136/ard.2011.151464. Epub 2011 Sep 10. PMID: 21908880.

8. Solomon DH, Love TJ, Canning C, Schneeweiss S. Risk of diabetes among patients with rheumatoid arthritis, psoriatic arthritis and psoriasis. *Ann Rheum Dis.* 2010 Dec;69(12):2114-7. doi: 10.1136/ard.2009.125476.

9. Ruscitti P, Ursini F, Cipriani P, Liakouli V, Carubbi F, Berardicurti O, De Sarro G, Giacomelli R. Poor clinical response in rheumatoid arthritis is the main risk factor for diabetes development in the short-term: A 1-year, single-centre, longitudinal study. *PLoS One.* 2017 Jul 12;12(7):e0181203. doi: 10.1371/journal.pone.0181203. PMID: 28704564; PMCID: PMC5507528.

10. Lee BC, Lee J. Cellular and Molecular Players in Adipose Tissue Inflammation in the Development of Obesity-induced Insulin Resistance. *Biochim Biophys Acta.* 2014; 1842(3): 446–462.

11. Gallagher L, Cregan S, Binięcka M, Cunningham C, Veale DJ, Kane DJ, Fearon U, Mullan RH. Insulin-Resistant Pathways Are Associated With Disease Activity in Rheumatoid Arthritis and Are Subject to Disease Modification Through Metabolic Reprogramming: A Potential Novel Therapeutic Approach. *Arthritis Rheumatol.* 2020 Jun;72(6):896-902. doi: 10.1002/art.41190.

12. Chung CP, Oeser A, Solus JF, Gebretsadik T, Shintani A, Avalos I, Sokka T, Raggi P, Pincus T, Stein CM. Inflammation-associated insulin resistance: differential effects in rheumatoid arthritis and systemic lupus erythematosus define potential mechanisms. *Arthritis Rheum.* 2008 Jul;58(7):2105-12. doi: 10.1002/art.23600.

13. Dubreuil M, Rho YH, Man A, Zhu Y, Zhang Y, Love TJ, Ogdie A, Gelfand JM, Choi HK. Diabetes incidence in psoriatic arthritis, psoriasis and rheumatoid arthritis: a UK population-based cohort study. *Rheumatology (Oxford).* 2014 Feb;53(2):346-52. doi: 10.1093/rheumatology/ket343. Epub 2013 Oct 31.

14. Tentolouris A, Thanopoulou A, Tentolouris N, Eleftheriadou I, Voulgari C, Andrianakos A, Sfikakis PP. Low prevalence of rheumatoid arthritis among patients with pre-existing type 2 diabetes mellitus. *Ann Transl Med.* 2018 Oct;6(20):399. doi: 10.21037/atm.2018.09.14. PMID: 30498726; PMCID: PMC6230853.

15. Müller R, Kull M, Lember M, Pölluste K, Valner A, Kallikorm R. Insulin Resistance in Early Rheumatoid Arthritis Is Associated with Low Appendicular Lean Mass. *Biomed Res Int.* 2017;2017:9584720. doi: 10.1155/2017/9584720. Epub 2017 Aug 28. PMID:

28932748; PMID: PMC5592389.

16. Bartels CM, Saucier JM, Thorpe CT, Kind AJ, Pandhi N, Hansen KE, Smith MA. Monitoring diabetes in patients with and without rheumatoid arthritis: a Medicare study. *Arthritis Res Ther*. 2012 Jul 18;14(4):R166. doi: 10.1186/ar3915. PMID: 22809064; PMID: PMC3580560.

17. Bartels CM, Wong JC, Johnson SL, Thorpe CT, Barney NP, Sheibani N, Smith MA. Rheumatoid arthritis and the prevalence of diabetic retinopathy. *Rheumatology (Oxford)*. 2015 Aug;54(8):1415-9. doi: 10.1093/rheumatology/kev012. Epub 2015 Mar 2. PMID: 25731768; PMID: PMC4542818.

18. Ahlqvist E, Storm P, Käräjämäki A, Martinell M, Dorkhan M, Carlsson A, Vikman P, Prasad RB, Aly DM, Almgren P, Wessman Y, Shaat N, Spégel P, Mulder H, Lindholm E, Melander O, Hansson O, Malmqvist U, Lernmark Å, Lahti K, Forsén T, Tuomi T, Rosengren AH, Groop L. Novel subgroups of adult-onset diabetes and their association with outcomes: a data-driven cluster analysis of six variables. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2018 May;6(5):361-369. doi: 10.1016/S2213-8587(18)30051-2. Epub 2018 Mar 5. PMID: 29503172.

19. Aletaha D, Neogi T, Silman AJ, Funovits J, Felson DT, Bingham CO 3rd, Birnbaum NS, Burmester GR, Bykerk VP, Cohen MD, Combe B, Costenbader KH, Dougados M, Emery P, Ferraccioli G, Hazes JM, Hobbs K, Huizinga TW, Kavanaugh A, Kay J, Kvien TK, Laing T, Mease P, Ménard HA, Moreland LW, Naden RL, Pincus T, Smolen JS, Stanislawska-Biernat E, Symmons D, Tak PP, Upchurch KS, Vencovský J, Wolfe F, Hawker G. 2010 Rheumatoid arthritis classification criteria: an American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism collaborative initiative. *Arthritis Rheum*. 2010 Sep;62(9):2569-81. doi: 10.1002/art.27584. PMID: 20872595.

20. American Diabetes Association Professional Practice Committee. 2. Classification and Diagnosis of Diabetes: Standards of Medical Care in Diabetes-2022. *Diabetes Care*. 2022 Jan 1;45(Suppl 1):S17-S38. doi: 10.2337/dc22-S002. PMID: 34964875.

21. Talavera J., Rivas R., Bernal L.; Tamaño de muestra. *Rev Med Inst Mex Seg Soc* 2011; 49 (5): 517-522.

22. Bello-Chavolla OY, Bahena-López JP, Vargas-Vázquez A, Antonio-Villa NE, Márquez-Salinas A, Fermín-Martínez CA, Rojas R, Mehta R, Cruz-Bautista I, Hernández-Jiménez S, García-Ulloa AC, Almeda-Valdes P, Aguilar-Salinas CA; Metabolic Syndrome Study Group; Group of Study CAIPaDi. Clinical characterization of data-driven diabetes subgroups in Mexicans using a reproducible machine learning

- approach. *BMJ Open Diabetes Res Care*. 2020 Jul;8(1):e001550. doi: 10.1136/bmjdr-2020-001550. PMID: 32699108; PMCID: PMC7380860.
23. REGLAMENTO DE LA LEY GENERAL DE SALUD EN MATERIA DE INVESTIGACION PARA LA SALUD. [citado el 24 de Julio del 2022] Disponible en: <http://www.salud.gob.mx/unidades/cdi/nom/compi/rlgsmis.html>.
24. Venugopal SK, Mowery ML, Jialal I. C Peptide. [Actualizado 2023 May 22]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 Jan-. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK526026/>.
25. Matsuda M, De Fronzo RA. Insulin Sensitivity Indices Obtained From Oral Glucose Tolerance Test. *Diabetes Care*. 1999; 22:1462–1470.
26. Jaime CM, Castillejos LM, Figueroa AE, Guevara GR, Torres EL, San Miguel GF, et.al. Determinación del valor de corte HOMA-IR en una población clínicamente sana del Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias. México: 2013. [citado el 09 de Julio del 2023] Disponible en: <http://documents.mx/health-medicine/determinacion-del-valor-de-corte-homa-ir-en-una-poblacion-clinicamente-sana-del-instituto-nacional-de-enfermedades-respiratorias.html>
27. Ahlqvist E, Prasad RB, Groop L. Subtypes of Type 2 Diabetes Determined From Clinical Parameters. *Diabetes*. 2020 Oct;69(10):2086-2093.
28. Zou X, Zhou X, Zhu Z, Ji L. Novel subgroups of patients with adult-onset diabetes in Chinese and US populations. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2019;7:9–11.
29. Simard JF, Mittleman MA. Prevalent rheumatoid arthritis and diabetes among NHANES III participants aged 60 and older. *J Rheumatol* 2007;34:469-73.
30. Su CC, Chen leC, Young FN, Lian leB. Risk of diabetes in patients with rheumatoid arthritis: a 12-year retrospective cohort study. *J Rheumatol*. 2013 Sep;40(9):1513-8.

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1. Características demográficas y clínicas de los pacientes con artritis reumatoide que presentaron glucosa alterada en ayuno

Variable	Total (n=81)
Género (%)	
Masculino	7 (8.6)
Femenino	74 (91.3)
Edad (años)	59.4 (± 8.8)
Comorbilidades (%)	
Hipertensión	28 (34.5)
Hipotiroidismo	13 (16)
Sobrepeso	31 (38.3)
Obesidad	35 (43.2)
Antecedente de cáncer*	6 (7.4)
Síndrome de ovario poliquístico	12 (16.2)
Diabetes gestacional	2 (2.7)
Infecciones crónicas (VIH, VHB, VHC, TB)**	6 (7.4)
Osteoporosis	7 (8.6)
Enfermedad Pulmonar Intersticial	5 (6.1)
Antecedente heredofamiliar de Diabetes (%)	61 (75.3)
No. Familiares de primer grado	
1	28 (34.6)
2	15 (18.5)
3	6 (7.4)
>4	8 (9.8)
No. Pacientes con actividad física regular	24 (29.6)
Tabaquismo (%)	32 (39.5)
Suspendido	27 (33.3)
Activo	5 (6.2)
Índice de masa corporal (Kg/m²)	29.3 (21-40.5)
Circunferencia de cintura (cm)	99 (76-135)
Circunferencia de cadera (cm)	105 (89-134)
Triglicéridos (mg/dL)	152.5 (67.4-590)
Colesterol total (mg/dL)	200 (93-305)
HDL c (mg/dL)	51.2 (24.2-101)
LDL c (mg/dL)	115 (61-145.4)
Insulina en ayuno (mU/mL)	11.6 (2.5-48.7)
Glucosa en ayuno (mg/dL)	105 (78-139)
Péptido C (ng/mL)	3.0 (1.16-6.88)
HbA1c (%)	5.8 (4.2-7.6)
HOMA 2- B	124.6 (67.1-225.7)
HOMA 2- IR	2.35 (0.8-5.3)
HOMA-S	42.6 (19-118.9)

Los datos son reportados en frecuencias (porcentaje), mediana (rango) y media (desviación estándar ±).

*Cáncer de mama (3), cancer de ovario (1), Cáncer de útero (1), Linfoma no Hogdkin (1)

**VHC (1), Tuberculosis extrapulmonar (4, articular y peritoneal), Tuberculosis latente (1)

Abreviaciones: HbA1c, hemoglobina glucosilada; HDL c, Colesterol de alta densidad; HOMA, Homeostasis model assessment; LDL c, colesterol de baja densidad; TB,

tuberculosis; VHB, Virus de hepatitis B; VHC, virus de hepatitis C; VIH, Virus de inmunodeficiencia humana.

Tabla 2. Características clínicas asociadas a la artritis reumatoide

Variable	Total (n=81)	
	Media (DE)	Frecuencia (%)
Tiempo de diagnóstico de la AR (años)	16.3 (± 10.03)	
Anti CCP (U/mL)	392.91(± 536.45)	
Factor reumatoide (IU/mL)	647.69 (± 1110.58)	
No. de pacientes en remisión los últimos 3 años*	21 (25.9)	
Promedio de meses en remisión (últimos 3 años)	22 (± 12.5)	
No. de reactivaciones (%)		
1	33 (40.7)	
2	14 (17.3)	
>3	3 (3.7)	
No. de pacientes con PCR ≥0.5 mg/dL (últimos 3 años)	52 (64.2)	
Promedio de meses con PCR ≥0.5 mg/dL (últimos 3 años)	11.39 (± 13.25)	
PCR actual (mg/dL)	0.65 (± 1.13)	
DAS 28- PCR actual	2.51 (± 1.06)	
No. de pacientes en tratamiento con glucocorticoide mayor a 1 año	38 (46.9)	
Dosis acumulada de glucocorticoide de los últimos 3 años (mg)	2600 (± 3016.67)	
Promedio de meses en tratamiento con glucocorticoide (últimos 3 años)	13.53 (± 13.97)	
Tratamiento actual con FARME convencional (%)	64 (79)	
Monoterapia	59 (72.8)	
Doble esquema	5 (6.2)	
Tratamiento con FARME biológico (%)	61 (75.3)	
Falla a FARME biológico (%)	30 (37)	
Tratamiento con FARME sintético dirigido a blanco específico (%)	1 (1.2)	

Los datos son reportados en frecuencias (porcentaje) y media (desviación estándar ±).

*Remisión= DAS-28 PCR ≤2.6

Abreviaciones: Anti CCP, anticuerpos anti péptido cíclico citrulinado; AR, artritis reumatoide; FARME, fármaco modificador de la enfermedad; PCR, proteína C reactiva.

Tabla 3. Diferencias en los factores de riesgo convencionales entre los subtipos de diabetes

	Total (n=81)	MARD (n=30)	MORD (n=27)	SIRD (n=24)	
Variable	Mediana (rango)				p
Antecedente heredofamiliar de diabetes (n)**	61	19	22	20	0.106
Número de familiares de primer grado con diabetes*	1 (0-7)	1 (0-7)	1 (0-4)	1 (0-4)	0.167
Sin actividad física regular (n)**	57	21	19	17	0.934
Tabaquismo positivo (n)**	32	12	8	12	0.350
IMC (Kg/cm ²)*	29.2 (21-40.5)	25.34 (21.0-33.7)	30.86 (24.6-40.5)	32 (26.7-36.9)	<0.001^{&}
Circunferencia de cintura (cm)*	99 (76-135)	92 (76-121)	101 (85-135)	104 (82-121)	0.001^{&}
Triglicéridos (mg/dL)*	152.5 (67.4-590)	159 (67.4-590)	147 (75-450)	152 (79-271.7)	0.570
Glucosa en ayuno (mg/dL)*	105 (78-139)	105 (82-139)	106 (78-139)	104 (85-139)	0.649
HbA1c (%)*	5.8 (4.2-7.6)	5.8 (4.2-6.5)	5.7 (4.9-6.4)	5.9 (5.1-7.6)	0.354
Insulina en ayuno (mU/mL)*	11.6 (2.5-48.7)	9.2 (2.5-20.3)	11.35 (3.1-37.1)	16.95 (6.4-48.7)	<0.001^{&}
Péptido C (ng/mL)*	3 (1.16-6.8)	2.5 (1.16-3.68)	3.08 (1.68-4.81)	3.83 (2.67-6.88)	<0.001^{&}
HOMA 2-B*	124.65 (67.1-225.7)	106.3 (67.1-138.1)	129.8 (78.5-174.2)	154.3 (84-225.7)	<0.001^{&}
HOMA 2-IR*	2.35 (0.8-5.3)	1.9 (0.8-3)	2.4 (1.2-3.7)	3 (2-5.3)	<0.001^{&}
HOMA 2-S*	42.6 (19-118.9)	52 (33.7-118.9)	42.6 (27-85.3)	33.5 (19-50.1)	<0.001^{&}

El valor de p se derivó de el test de *Kruskal-Wallis o **Chi cuadrada. El valor de p estadísticamente significativo se muestra en negritas (p <0.05).

& Prueba post hoc Games-Howell (p<0.05).

La diferencia en el IMC se observó entre MARD vs MORD y MARD vs SIRD

La diferencia en la circunferencia de cintura se observó entre MARD vs MORD y MARD vs SIRD

La diferencia en la insulina en ayuno se observó entre MARD vs MORD y MARD vs SIRD

La diferencia en el péptido C se observó entre MARD vs MORD, MARD vs SIRD y MORD vs SIRD

La diferencia en el HOMA 2-B se observó entre MARD vs MORD, MARD vs SIRD y MORD vs SIRD

La diferencia en el HOMA 2-IR se observó entre MARD vs SIRD y MORD vs SIRD

La diferencia en el HOMA 2-S se observó entre MARD vs SIRD y MORD vs SIRD

Abreviaciones: HbA1c, hemoglobina glucosilada; HOMA, Homeostasis model assessment; IMC, Índice de masa corporal; MAD, mayor edad al momento del diagnóstico y presencia de alteraciones metabólicas moderadas (por sus siglas en inglés Mild Age-Related Diabetes); MORD, obesidad sin presencia de resistencia a la insulina (por sus siglas en inglés Mild Obesity-Related Diabetes); SIDD, deficiencia severa de insulina (por sus siglas en inglés Severe Insulin-Deficient Diabetes); SIRD, resistencia a la insulina severa (por sus siglas en inglés Severe Insulin Resistant Diabetes).

Tabla 4. Diferencias clínicas asociadas a la artritis reumatoide entre los subtipos de diabetes

	Total (n=81)	MARD (n=30)	MORD (n=27)	SIRD (n=24)	
Variable	Mediana (rango)				p
Edad (años)*	61 (36-80)	62 (47-80)	51 (36-76)	64 (55-76)	<0.001[§]
Género femenino (n)**	74	27	25	22	0.941
Tiempo de diagnóstico de la AR (años)*	15 (0.3-40)	14 (2-40)	13 (0.3-35)	16 (1.5-40)	0.406
Anti CCP (U/mL)*	200 (0.5-2391)	85.1 (0.9-2391)	200 (0.5-1200)	110 (3-1200)	0.792
Factor reumatoide (IU/mL)*	229.5 (9.5-5300)	237 (12-3490)	131.4 (18.5-5100)	230 (9.5-5300)	0.389
Tiempo en remisión (meses)*	24 (0-36)	24 (0-36)	16 (0-36)	27 (0-36)	0.145
Número de reactivaciones*	1 (0-4)	1 (0-2)	1 (0-4)	1 (0-3)	0.304
Tiempo con PCR ≥ 0.5 mg/dL (meses)*	6 (0-36)	6 (0-36)	6 (0-36)	4 (0-36)	0.639
PCR actual (mg/dL)*	0.34 (0.10-9.58)	0.29 (0.10-9.58)	0.4 (0.10-2.0)	0.4 (0.10-1.45)	0.691
DAS 28-PCR actual*	2.40 (1.03-5.53)	2.3 (1.29-4.84)	2.6 (1.34-5.52)	2.3 (1.15-5.53)	0.573
Dosis acumulada de glucocorticoide (mg)*	1200 (0-11290)	1050 (0-11290)	2275 (0-5962.5)	450 (0-11240)	0.833
Tiempo de tratamiento con glucocorticoide (meses)*	8.5 (0-36)	7.5 (0-36)	9 (0-36)	3 (0-36)	0.996
Número de FARME biológicos utilizados*	1 (0-5)	1 (0-5)	1 (0-4)	1 (0-4)	0.892

El valor de p se derivó de el test de *Kruskal-Wallis o **Chi cuadrada. El valor de p estadísticamente significativo se muestra en negritas (p <0.05).

& Prueba post hoc Games-Howell (p<0.05).

La diferencia en la edad se observó entre MARD vs MORD y MORD vs SIRD

Abreviaciones: Anti CCP, anticuerpos anti péptido cíclico citrulinado; AR, artritis reumatoide; FARME, fármaco modificador de la enfermedad; HbA1c, hemoglobina glucosilada; HOMA, Homeostasis model assessment; IMC, Índice de masa corporal; MAD, mayor edad al momento del diagnóstico y presencia de alteraciones metabólicas moderadas (por sus siglas en inglés Mild Age-Related Diabetes); MORD, obesidad sin presencia de resistencia a la insulina (por sus siglas en inglés Mild Obesity-Related Diabetes); PCR, proteína C reactiva; SIDD, deficiencia severa de insulina (por sus siglas en inglés Severe Insulin-Deficient Diabetes); SIRD, resistencia a la insulina severa (por sus siglas en inglés Severe Insulin Resistant Diabetes).

Tabla 5. Asociación de los factores de riesgo convencionales y las características clínicas de AR con los niveles de HbA1c

	Variable	β (95% IC)	P	Coefficiente B
Paso 4	Edad	0.405 (-0.004, 0.051)	0.083	0.024
	Género	0.229 (-0.310, 1.083)	0.245	0.386
	Antecedente heredofamiliar de diabetes	0.248 (-0.441, 1.101)	0.392	0.330
	Actividad física regular	0.462 (0.072, 0.982)	0.027	0.527
	Tabaquismo	0.074 (-0.249, 0.402)	0.610	0.077
	Hipertensión arterial	-0.351 (-0.758, 0.005)	0.052	-0.376
	Hipotiroidismo	0.322 (-0.303, 1.121)	0.230	0.409
	Índice de masa corporal (Kg/cm ²)	1.578 (0.084, 0.348)	0.005	0.216
	Circunferencia de cintura (cm)	-1.217 (-0.089, -0.028)	0.002	-0.058
	Circunferencia de cadera (cm)	-0.511 (-0.079, 0.024)	0.262	-0.027
	Triglicéridos (mg/dL)	0.785 (0.002, 0.009)	0.004	0.006
	c-HDL	0.983 (0.010, 0.074)	0.015	0.042
	c-LDL	0.625 (-0.008, 0.029)	0.240	0.010
	Colesterol (mg/dL)	-1.135 (-0.035, 0.003)	0.098	-0.016
	Tiempo de diagnóstico de la AR (años)	0.354 (-0.007, 0.050)	0.121	0.021
	Anti CCP (U/mL)	0.201 (-0.007, 0.050)	0.216	0.000
	Tiempo en remisión (meses)	-0.572 (-0.046, -0.005)	0.021	-0.025
	Número de reactivaciones	0.562 (0.026, 0.739)	0.038	0.382
	Tiempo con PCR \geq 0.5 mg/dL (meses)	-0.347 (-0.028, 0.000)	0.057	-0.014
	PCR actual (mg/dL)	0.599 (-0.019, 0.420)	0.070	0.200
	DAS 28-PCR actual	-0.844 (-0.670, -0.039)	0.031	-0.354
	Dosis acumulada de glucocorticoide (mg)	-0.201 (0.00, 0.00)	0.725	-3.60
	Tiempo de tratamiento con glucocorticoide (meses)	0.549 (-0.029, 0.074)	0.349	0.023
Número de FARME biológicos utilizados	-0.162 (-0.441, 0.284)	0.639	-0.079	
Abatacept	-0.179 (-0.975, 0.371)	0.341	-0.302	
Anti TNF	0.341 (-0.250, 0.993)	0.213	0.371	
Tocilizumab	0.505 (0.043, 1.305)	0.039	0.674	

El valor de p se derivó de el análisis de regresión lineal múltiple. Método hacia atrás. Los valores de p estadísticamente significativos se muestran en negritas (p <0.05). Abreviaciones: Anti CCP, anticuerpos anti péptido cíclico citrulinado; AR, artritis reumatoide; FARME, fármaco modificador de la enfermedad; HbA1c, hemoglobina glucosilada; HDL c, Colesterol de alta densidad; ; IMC, Índice de masa corporal; LDL c, colesterol de baja densidad; PCR, proteína C reactiva.

ÍNDICE DE GRÁFICOS

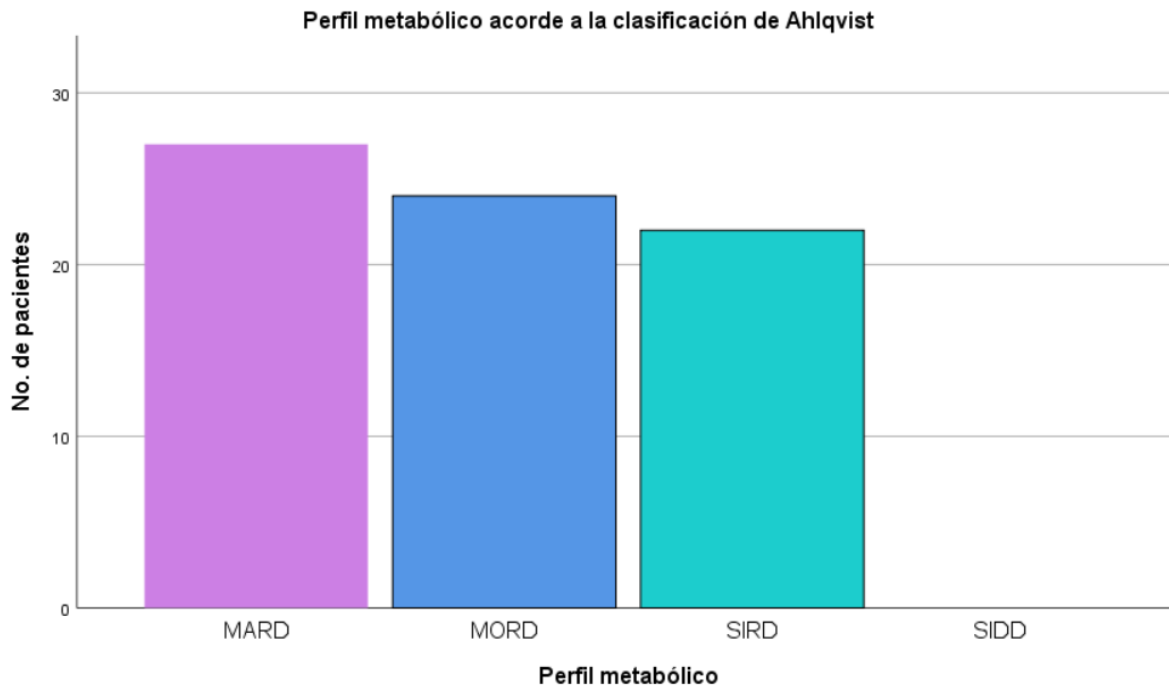


Gráfico 1. Perfil metabólico acorde a la clasificación de Ahlqvist de los pacientes con artritis reumatoide que presentaron un metabolismo de la glucosa alterado.

Abreviaciones: MAD, mayor edad al momento del diagnóstico y presencia de alteraciones metabólicas moderadas (por sus siglas en inglés Mild Age-Related Diabetes); MORD, obesidad sin presencia de resistencia a la insulina (por sus siglas en inglés Mild Obesity-Related Diabetes); SIDD, deficiencia severa de insulina (por sus siglas en inglés Severe Insulin-Deficient Diabetes); SIRD, resistencia a la insulina severa (por sus siglas en inglés Severe Insulin Resistant Diabetes).

ANEXOS

ANEXO 1. ABREVIATURAS

ACR: Colegio Americano de Reumatología, por sus siglas en inglés, American College of Rheumatology

ADA: Asociación Americana de Diabetes, por sus siglas en inglés American Diabetes Association

ANTI CCP: anticuerpos anti péptido citrulinado

AR: Artritis reumatoide

DAS-28: por sus siglas en inglés, Disease Activity Score-28

DM: Diabetes mellitus

EULAR: Liga Europea Contra el Reumatismo, por sus siglas en inglés, European League Against Rheumatism

FARME: Fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad

GADA: Anticuerpos anti glutamato descarboxilasa, por sus siglas en inglés Glutamic Acid Decarboxylase Antibody

GLUT: Transportadores de glucosa, por sus siglas en inglés Glucose transporters

HDL: Lipoproteínas de alta densidad, por sus siglas en inglés High density lipoprotein

HR: Hazard ratio

HOMA: Modelo homeostático para evaluar la resistencia a la insulina, por sus siglas en inglés Homeostatic model assessment

IC: Intervalo de confianza

IMC: Índice de masa corporal

IR: Resistencia a la insulina, por sus siglas en inglés, insulin resistance

HbA1c: Hemoglobina glucosilada

LADA: Diabetes autoinmune latente del adulto, por sus siglas en inglés Latent Autoimmune Diabetes in Adults

LDL: Lipoproteínas de baja densidad, por sus siglas en inglés Low density lipoproteins

MARD: subtipo de diabetes de inicio en el adulto de acuerdo a la clasificación de Ahlqvist y cols, por sus siglas en inglés Mild Age-Related Diabetes

MOD: subtipo de diabetes de inicio en el adulto de acuerdo a la clasificación de Ahlqvist y cols, por sus siglas en inglés Mild Obesity-Related Diabetes

MODY: diabetes monogénica, por sus siglas en inglés Maturity-Onset Diabetes of Youth

NCEP/ATP-III: Programa Nacional de Educación sobre el Colesterol y el Panel III del

Tratamiento del Adulto, por sus siglas en inglés, National Cholesterol Education Program /Adult Treatment Panel III

NFkB: Factor nuclear kB, por sus siglas en inglés Nuclear Factor kB

OR: Odds ratio

PCR: Proteína C reactiva

RI: Resistencia a la insulina

SAID: subtipo de diabetes de inicio en el adulto de acuerdo a la clasificación de Ahlqvist y cols, por sus siglas en inglés Severe Autoimmune Diabetes

SIDD: subtipo de diabetes de inicio en el adulto de acuerdo a la clasificación de Ahlqvist y cols, por sus siglas en inglés Severe Insulin-Deficient Diabetes

SIRD: subtipo de diabetes de inicio en el adulto de acuerdo a la clasificación de Ahlqvist y cols, por sus siglas en inglés Severe Insulin Resistant Diabetes

VSG: Velocidad de sedimentación globular