



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN

INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRÍA

**ASOCIACIÓN DE RIAO (REAL HIAPP AMYLOID
OLIGOMERS) CON LEPTINA Y ADIPONECTINA,
MARCADORES DE DAÑO DE CÉLULA β , EN
PACIENTES PEDIÁTRICOS CON OBESIDAD Y
DIABETES MELLITUS**

**TESIS PARA OBTENER EL TÍTULO DE ESPECIALISTA EN:
ENDOCRINOLOGÍA PEDIÁTRICA**

PRESENTA

ANDREA TALAVERA DÍAZ

TUTORES DE TESIS

DRA. NELLY F. ALTAMIRANO BUSTAMANTE

COTUTOR

DRA. MYRIAM M. ALTAMIRANO BUSTAMANTE

TUTOR METODOLÓGICO

M en ND CHIHARU MURATA

CIUDAD DE MÉXICO 2025





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.

"ASOCIACIÓN DE RIAO (REAL HIAPP AMYLOID OLIGOMERS) CON LEPTINA Y ADIPONECTINA, MARCADORES DE DAÑO DE CÉLULA β , EN PACIENTES PEDIÁTRICOS CON OBESIDAD Y DIABETES MELLITUS ATENDIDOS EN HOSPITALES DE TERCER NIVEL DE LA CIUDAD DE MÉXICO EN EL PERIODO COMPRENDIDO DEL 2013 AL 2020"



DR. AARÓN PACHECO RÍOS
ENCARGADO DE LA DIRECCIÓN DE ENSEÑANZA



DRA. NANCY EVELYN AGUILAR GÓMEZ
ENCARGADA DE LA SUBDIRECCIÓN DE PROGRAMACIÓN Y EVALUACIÓN EDUCATIVA



DR. RAÚL CALZADA LEÓN
PROFESOR TITULAR DEL CURSO



DRA. NELLY F. ALTAMIRANO BUSTAMANTE
TUTOR DE TESIS



DRA. MYRIAM M. ALTAMIRANO BUSTAMANTE
COTUTOR DE TESIS



DR. M EN ND CHIHARU MURATA
ASESOR METODOLOGICO



DR. OSCAR ALBERTO PÉREZ GONZÁLEZ
ASESOR METODOLOGICO

DEDICATORIAS

Doy gracias a Dios:

Por permitirme terminar uno de mis mayores anhelos.

A mis padres y hermano:

Por creer en mí, por su apoyo constante y alentarme ante los obstáculos del día a día para lograr mis metas.

AGRADECIMIENTOS

Mi agradecimiento a la Universidad Nacional Autónoma de México y a mi institución el Instituto Nacional de Pediatría, por brindarme los recursos y el ambiente académico necesario para mi formación; la dedicación y profesionalismo de todo el personal han sido fundamentales en mi formación y apoyo necesario para llevar a cabo este trabajo de investigación.

Agradezco especialmente a mi tutora de tesis, la Dra. Nelly F. Altamirano Bustamante por su motivación, invaluable orientación y apoyo constante. Su paciencia y conocimientos fueron fundamentales para realizar esta tesis.

A mí profesor titular, el Dr. Raúl Calzada León, mi más profundo agradecimiento por su dedicación, enseñanza, apoyo constante, y ser un ejemplo de calidad profesional.

A mis médicos adscritos al Servicio de Endocrinología pediátrica y colegas por su paciencia, guía y por compartir su experiencia conmigo.

ÍNDICE

RESUMEN	1
ABSTRACT	2
MARCO TEÓRICO	3
RIO COMO MARCADOR DE DAÑO DE CÉLULA β	3
ADIPOCINAS COMO MARCADORES DE DAÑO DE CÉLULA β	5
LEPTINA	6
ADIPONECTINA	7
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	9
PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN.....	9
JUSTIFICACIÓN	10
HIPÓTESIS.....	10
OBJETIVO GENERAL	11
OBJETIVOS ESPECÍFICOS	11
MATERIALES Y MÉTODOS	12
TABLA DE VARIABLES	13
TAMAÑO DE LA MUESTRA	17
DISEÑO DEL ESTUDIO	17
ANÁLISIS ESTADÍSTICO	18
CONSIDERACIONES ÉTICAS	19
RECURSOS Y FACTIBILIDAD	20
RESULTADOS	21
DISCUSIÓN	24
CONCLUSIONES	27
BIBLIOGRAFÍA	28
ANEXOS.....	33

RESUMEN

El proceso de coagregación de RIAO (real hIAPP amyloid oligomers) desencadena mecanismos que provocan un desequilibrio de la proteostasis y daño celular. RIAO es un marcador temprano de insuficiencia de células β en pacientes con obesidad y diabetes. La leptina y la adiponectina son biomarcadores con un papel crucial en la regulación del metabolismo. Nuestro objetivo fue identificar la asociación de RIAO con leptina y adiponectina en población pediátrica con obesidad y diabetes mellitus. Se seleccionaron pacientes diagnosticados con diabetes mellitus tipo 1, diabetes mellitus tipo 2 u obesidad en la base de datos de las Clínicas de Diabetes del Instituto Nacional de Pediatría, Hospital Pediátrico CMN SXXI y Hospital Infantil "Federico Gómez" de 2013 a 2020. Estudio analítico, observacional, longitudinal y prospectivo. El tamaño muestral se calculó por medio del software G*Power (versión 3.1), se incluyeron los pacientes que cumplían con los criterios de selección. La medición de RIAO fue realizada por inmunoensayo indirecto (ELISA); la determinación de adiponectina y leptina mediante el kit Invitrogen Human ELISA. Se buscaron asociaciones entre RIAO con adiponectina y leptina con modelos de regresión logística múltiple, en todas las pruebas la significancia estadística se consideró $p < 0.05$. El análisis estadístico se realizó utilizando el software JMP11. Participaron 39 sujetos, el 51.28% mujeres. Los valores de RIAO fueron significativamente mayores en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 en comparación con los controles ($p = 0.014$). No hubo diferencias significativas en la edad, la concentración de leptina o adiponectina. Al analizar la asociación de RIAO con adipocinas, la leptina aumenta $0.083 \mu\text{g/L}$ por cada unidad de aumento de RIAO en obesidad ($p = 0.025$). Concluyendo que existe asociación de RIAO con leptina en sujetos con obesidad, estos hallazgos sugieren que la leptina desempeña un papel como factor protector en la progresión de obesidad.

Palabras clave: Pediátricos, RIAO, leptina, adiponectina, diabetes mellitus tipo 1, diabetes mellitus tipo 2, obesidad.

ABSTRACT

The coaggregation process of RIAO (real hIAPP amyloid oligomers) triggers mechanisms that cause an imbalance of proteostasis and cellular damage. RIAO is an early marker of β -cell failure in patients with obesity and diabetes. Leptin and adiponectin are biomarkers with a crucial role in the regulation of metabolism. Our objective was to identify the association of RIAO with leptin and adiponectin in a pediatric population with obesity and diabetes mellitus. Patients diagnosed with type 1 diabetes mellitus, type 2 diabetes mellitus or obesity were selected in the database of the Diabetes Clinics of the National Institute of Pediatrics, CMN SXXI Pediatric Hospital and "Federico Gómez" Children's Hospital from 2013 to 2020. Analytical, observational, longitudinal and prospective study. The sample size was calculated using G * Power software (version 3.1), patients who met the selection criteria were included. RIAO was measured by indirect immunoassay (ELISA); adiponectin and leptin were determined using the Invitrogen Human ELISA kit. Associations between RIAO with adiponectin and leptin were sought with multiple logistic regression models; in all tests, statistical significance was considered $p < 0.05$. Statistical analysis was performed using JMP11 software. 39 subjects participated, 51.28% women. RIAO values were significantly higher in patients with type 2 diabetes mellitus compared to controls ($p = 0.014$). There were no significant differences in age, leptin or adiponectin concentration. When analyzing the association of RIAO with adipokines, leptin increases $0.083 \mu\text{g/L}$ for each unit increase in RIAO in obesity ($p = 0.025$). Concluding that there is an association of RIAO with leptin in subjects with obesity, these findings suggest that leptin plays a role as a protective factor in the progression of obesity.

Key words: Pediatrics, RIAO, leptin, adiponectin, type 1 diabetes mellitus, type 2 diabetes mellitus, obesity.

MARCO TEÓRICO

"Los recientes avances en el estudio de la obesidad y diabetes mellitus (DM) como enfermedades conformacionales ha revolucionado y dado un cambio de perspectiva a la búsqueda incansable de una molécula que sea al mismo tiempo un marcador temprano de falla de la célula y un excelente blanco terapéutico. Se busca que ésta permita realizar una medicina preventiva eficaz que evite el colapso de los sistemas de salud en el mundo por el gasto catastrófico, económico y social de estas enfermedades y sus comorbilidades". (Altamirano-Bustamante, N. (2019). Descomprimiendo la agregación oligomerización-fibrilización proceso de oligómeros amiloides hIAPP naturales aislados directamente de sueros de niños con obesidad o diabetes mellitus. México: Scientific Reports. p. 2).

RIAO COMO MARCADOR DE DAÑO DE CÉLULA β .

Los avances se pueden sintetizar en:

1.- "El aislamiento, caracterización biofísica y estructural de los oligómeros citotóxicos del hIAPP, aquí los llamaremos real hIAPP amyloid oligomers (rRIAO) por sus siglas en inglés, circula en el torrente sanguíneo de la población pediátrica con DM y obesidad, formando diferentes estados de agregación, desde hexámeros y dodecámeros, hasta fibras amiloides". (Altamirano-Bustamante, N. (2019). Descomprimiendo la agregación oligomerización-fibrilización proceso de oligómeros amiloides hIAPP naturales aislados directamente de sueros de niños con obesidad o diabetes mellitus. México: Scientific Reports. p. 2). "Este proceso de oligomerización-agregación y formación de fibras, produce muerte celular inicialmente en páncreas y se extiende a todos los órganos del cuerpo" (Altamirano-Bustamante, NF. (2020). Enfermedades conformacionales de proteínas en la infancia: oligómeros amiloides hIAPP de origen natural y daño temprano de las células β en la obesidad y la diabetes. México: PLoS One. p. 2), (Despa, S. (2012). La hiperamilinemia contribuye a la disfunción cardíaca en la obesidad y la diabetes: un estudio en humanos y ratas. California: Circ Res. p. 7), (Konarkowska, B. (2006). El potencial de agregación de la amilina humana determina su citotoxicidad hacia los islotes -células β -. Nueva Zelana: FEBS273: p. 3615), (Leyva-García, E. (2017). Nuevos conocimientos sobre ratas diabéticas inducidas por estreptozotocina desde la perspectiva del plegamiento incorrecto de proteínas. México: Reportes Científicos. p. 1).

2.- Las enfermedades conformacionales inician desde la infancia y rompen el paradigma de que son propias de la ancianidad. (Altamirano-Bustamante, N. (2019). Descomprimiendo la agregación oligomerización-fibrilización proceso de oligómeros amiloides hIAPP naturales aislados directamente de sueros de niños con obesidad o diabetes mellitus. México: Scientific Reports. p. 10).

3.- La fisiopatología de la obesidad y diabetes mellitus puede resumirse en que el proceso de agregación-oligomerización-fibrilización, es un proceso activo en el torrente sanguíneo; el hIAPP monomérico genera agregados solubles que sufren cambios conformacionales, los cuales se detectan por estudios biofísicos y adquieren una estructura beta cruzada que es estable y compacta; "estos oligómeros varían en su tamaño, desde pequeños, medianos y grandes; al formar fibras amiloides pueden co-agregarse con otras proteínas y formar redes de hetero-oligómeros; éstos pueden observarse a través de microscopía electrónica de transmisión (TEM)."(Altamirano-Bustamante, N. (2019). Descomprimiendo la agregación oligomerización-fibrilización proceso de oligómeros amiloides hIAPP naturales aislados directamente de sueros de niños con obesidad o diabetes mellitus. México: Scientific Reports. p. 24), (Chiti, F. (2017). Mal plegamiento de proteínas, formación de amiloide y humanos. Enfermedad: un resumen del progreso durante la última década. Italia: Annu Rev Biochem. p. 50), (Eisenberg, D. (2012). El estado amiloide de las proteínas en las enfermedades humanas. EE.UU.: Cell. p.1194), (Ilitchev, Al. (2018). Mecanismo y ensamblaje de amiloide heterooligomérico: el fragmento de prión PrP (106-126) cataliza el polipéptido amiloide del islote β -Horquilla. EE.UU.: J Am Chem Soc. p. 9685). "RIO reacciona con una batería de anticuerpos tanto los anti-oligómeros como el A11, y también contra anticuerpos anti-Hiapp" (Kayed, R. (2010). Los anticuerpos monoclonales dependientes de la conformación distinguen diferentes cepas replicantes o conformadores de prefibrilar A β oligómeros. EE.UU.: Mol Neurodegener. p. 3). "RIO producen apoptosis en células de cerebelo como lo demuestran los experimentos con MTT Y Calpain" (Altamirano-Bustamante, NF. (2020). Enfermedades conformacionales de proteínas en la infancia: oligómeros amiloides hIAPP de origen natural y daño temprano de las células β en la obesidad y la diabetes. México: PLoS One. p. 24). "RIO desencadena diferentes mecanismos de protección celular, como la autofagia, y los mecanismos de replegamiento con el objetivo de conservar el balance de la proteostasis celular". (Dikic, I. (2017). Proteasomal and Autophagic Degradation Systems. Alemania: Annu Rev Biochem. p. 194). La presencia de inmunoglobulinas, haptoglobinas y adiponectinas en los hetero-oligómeros apoya este resultado. "RIO circula en todo el cuerpo y causa muerte celular al interaccionar con las membranas produciendo alteraciones estructurales y poros"; las fibras causan aislamiento de la célula β , como lo han demostrado numerosos trabajos en la literatura. (Nanga, R. (2011). Estructura y orientación de la membrana de IAPP en su forma amidada de forma nativa a pH fisiológico en un entorno de membrana. Michigan: Biochim Biophys Acta. p. 2), (Zhao, J. (2014). Actividad de canales iónicos no selectivos de canales polimórficos de polipéptido amiloide de islotes humanos (amilina). EE.UU.: Phys Chem Chem Phys. p. 6).

Desde hace varias décadas se ha descrito que en el 90% de las autopsias de pacientes con diabetes, las células β tienen depósitos amiloides. RIO ha demostrado ser la molécula diana por excelencia, con el rol de biomarcador temprano, con un "punto de corte ($\geq 3.35 \mu\text{g/ml}$) para evidenciar la falla temprana de la célula β en población pediátrica con obesidad y riesgo cardiometabólico, lo

cual se demostró a través de una curva ROC con sensibilidad de 0.93 y especificidad de 0.79. Valores menores de RIAO ($< 3.35 \mu\text{g/ml}$) es sinónimo de integridad de la función de la célula beta". (Altamirano-Bustamante, NF. (2020). Enfermedades conformacionales de proteínas en la infancia: oligómeros amiloides hIAPP de origen natural y daño temprano de las células β en la obesidad y la diabetes. México: PLoS One. p. 24)

4.- El proceso de co-agregación es muy complejo e implica la translación de semillas de varias proteínas para formar hetero-oligómeros y hetero-fibras. En general podemos decir que existe un gran desbalance celular a todos los niveles en los cuales se desencadenan procesos de inflamación y finalmente apoptosis. Los cambios metabólicos son multidimensionales como producto de la glucotoxicidad y lipotoxicidad que en conjunción con RIAO y otras moléculas son responsables del daño orgánico múltiple y la aparición de comorbilidades como obesidad que condiciona diabetes, diabetes que condiciona enfermedades cardiovasculares, neurológicas y muchos cánceres.

5.- A nivel de la práctica clínica RIAO es útil para identificar casos con daño temprano de la célula β y puede sustituir múltiples exámenes de laboratorio. RIAO es esencial para diferenciar niños con obesidad y el riesgo de alta o baja falla de la célula β . Lo anterior guía de manera certera el diagnóstico de los niños y adolescentes y se pueden abatir de manera notable la carga económica de la enfermedad.

ADIPOCINAS COMO MARCADORES DE DAÑO DE CÉLULA β

El tejido adiposo funciona como un órgano endocrino activo. Las adipocinas son moléculas bioactivas secretadas por el tejido adiposo, "esenciales para la regulación del metabolismo y la inflamación". (Pereira, S. (2014). Adipocinas: funciones biológicas y perfil de obesidad metabólicamente saludable. Brasil: Journal of Receptor. p. 15).

La secreción de insulina por los islotes pancreáticos en respuesta al aumento de glucosa en sangre provoca la captación de glucosa en los adipocitos, y, por lo tanto, un mayor almacenamiento de triacilglicerol. Eventualmente, la célula sucumbe a la creciente resistencia a la insulina a través de diversos mecanismos (incluyendo glucotoxicidad, lipotoxicidad y estrés del retículo endoplasmático) sobreviniendo la hiperglucemia. Inicialmente la resistencia a la insulina se contrarresta con un aumento de la masa pancreática y la función celular, lo que a menudo retrasa el diagnóstico durante un período de años.

"Las adipocinas forman una parte importante del "eje adipoinsular", cuya desregulación puede contribuir a la falla de la célula β y, por tanto, a la diabetes".

(Dunmore, SJ. (2013). El papel de las adipocinas en la insuficiencia de las células β de la diabetes tipo 2. Reino Unido: J Endocrinol. p. 38)

La leptina es la primera adipocina identificada con efectos pancreáticos directos sobre el páncreas. Se ha vinculado con un fuerte "efecto inhibitor en la secreción de insulina y en la disminución de la expresión del gen de la pre-proinsulina". (Laubner, K. (2005). Inhibición de la expresión del gen de la preproinsulina mediante la inducción de leptina del supresor de la señalización de citocinas en el páncreas. Alemania: Diabetes 543410. p. 3410.)

LEPTINA

La leptina fue descubierta en 1994 mientras se estudiaban mutaciones genéticas que provocan obesidad en ratones. Los ratones ob/ob que tenían una mutación en un gen específico, presentaban obesidad extrema, hiperfagia y alteraciones metabólicas. Esta mutación se localizó en el brazo largo del cromosoma 7, y el gen identificado se denominó 'ob', que codifica la leptina (del griego 'leptos', que significa delgado). "La leptina es una proteína de 167 aminoácidos (16 kD), compuesta por cuatro hélices, con una homología estructural del 84% con la de los roedores". (Manuel, L. (2012). La leptina, hormona del adipocito, regula el apetito y el consumo de energía. Papel en la obesidad y dismetabolismo. México: Acta Médica Grupo Ángeles. p. 155)

Se secreta principalmente en el tejido adiposo y en otros órganos como el estómago y la placenta. "Entre sus funciones se encuentran la reducción del apetito y el aumento del gasto energético", (Considine, RV. (1996). Concentraciones séricas de leptina inmunorreactiva en peso normal y humanos obesos. EE.UU.: N Engl J Med. p. 295); además de tener cierta influencia en el sistema inmunológico mediada por linfocitos T.

"Su incremento se relaciona la ingesta de alimentos, insulina y disminuye con bajas temperaturas y hormona tiroidea", entre otras. (Yang, R. (2007). Señalización de leptina y obesidad. Consecuencias cardiovasculares. EE.UU.: Circ Res. p. 546)

La leptina desempeña un papel crucial en la patogenia de la obesidad, encontrando "relación entre el porcentaje de tejido adiposo en el organismo y una mayor resistencia a la captación de leptina", (Diéguez-Campa, C. (2022). La leptina y su papel en la neuroendocrinología de la obesidad. México: Archivos de Neurociencias. p. 35); por lo que la obesidad no está influenciada únicamente por su déficit, sino también por la resistencia a la misma. Los efectos de la resistencia a la leptina son reversibles si el contenido de grasa se reduce, recuperando la sensibilidad a la leptina y el control glucémico.

ADIPONECTINA

La adiponectina, secretada por los adipocitos, desempeña un papel crucial en la regulación del metabolismo energético. Esta hormona estimula la oxidación de ácidos grasos y mejora la sensibilidad a la insulina. "Las concentraciones plasmáticas de adiponectina reducen las citoquinas proinflamatorias, lo que la vincula estrechamente con la inflamación, la resistencia a la insulina y la obesidad". (Sawicka, K. (2016). Adipocinas en enfermedades del tejido conectivo. Polonia: Clin Exp Rheumatol. p. 1108)

"Inhibe las primeras etapas de la aterosclerosis al reducir la expresión de moléculas de adhesión en células endoteliales". (Robinson, K. (2011). Revisión clínica: biología de la adiponectina y su papel en la inflamación y las enfermedades críticas. Australia: Crit Care. p. 2)

"La resistencia a la insulina se asocia con niveles reducidos de adiponectina". (Palomer, X. (2005). Adiponectina: un nuevo nexo entre obesidad, resistencia a la insulina y enfermedad cardiovascular. Barcelona: Med Clin. p. 44)

"Las adipocinas se han estudiado como marcadores tempranos de la falla de las células β , considerándose biomarcadores vectoriales. En condiciones de exceso de tejido adiposo, como la obesidad, se altera el equilibrio en su liberación, lo que las convierte en indicadores de predisposición para el desarrollo de comorbilidades cardiometabólicas". (Calderón-Hernández, MF. (2021). ¿Qué podemos aprender de la aplicación de biomarcadores de insuficiencia de células β en la diabetes infantil? Una revisión sistemática. México: World J Diabetes. p. 1348)

Durante la búsqueda en la literatura en el periodo de tiempo de 2010 a 2020, se han reportado los siguientes estudios que evalúan a las adipocinas en la población objetivo, obesidad y diabetes mellitus tipo. **(Tabla 1)**

Referencia	Tipo de estudio	Población objetivo y tamaño de la muestra	Biomarcadores	Asociación
Redondo MJA <i>et al</i> 2014 Estados Unidos	Cohorte	Tamaño de la muestra: 32 niños delgados 8 obesos Rango de edad: 2 a 18 años. Con diagnóstico de DM1 autoinmune de nueva aparición.	-Leptina. -Adiponectina -Omentina -Resistina -Quemerina -Visfatina -Citocinas [interferón-gamma, interleucina (IL)-10, IL-12, IL-6, IL-8 y tumor factor de necrosis alfa]. -Proteína C reactiva.	DM1 con obesidad se asoció con niveles séricos más altos de leptina, visfatina, quemerina, TNF-alfa y PCR, y niveles bajos de adiponectina y omentina. La leptina se correlacionó positivamente con la hemoglobina A1c después de 1 a 2 años.
DeBoer <i>et al</i> 2013 Estados Unidos	Artículo de revisión	N/A	-Insulina en ayuno. -Adiponectina. -Proteína fijadora de retinol 4.	Proteína 4 fijadora de retinol y adiponectina, como marcadores no convencionales de riesgo cardiovascular. Niveles más bajos de adiponectina predicen el riesgo futuro de síndrome metabólico durante un período de 6 años.

				Niveles elevados de proteína 4 fijadora de retinol en adolescentes obesos, corresponden a la cantidad de masa grasa y cambios en la resistencia a la insulina.
Kaya <i>et al</i> 2017 Turquía	Transversal	Tamaño de la muestra: 50 adolescentes con obesidad, resistencia a la insulina y síndrome metabólico. Edad 10-18 años.	-Perfil de lípidos. -Adiponectina. -Interleucina-6. -Sistema de monitorización continua de glucosa (CGMS). -Coeficiente de variabilidad glucémica (GVC). -Resistencia a la insulina según curva de tolerancia oral a la glucosa.	(GVC) se correlacionó con el modelo de evaluación de homeostasis para resistencia a la insulina y con niveles de insulina en ayunas. No se detectó una relación significativa con adiponectina y niveles de IL-6. La circunferencia de cintura, el IMC y los niveles de triglicéridos se correlacionaron negativamente con el nivel de adiponectina.
Stansfield <i>et al</i> 2016. Estados Unidos	Transversal	Tamaño de la muestra: 575 adolescentes. Edad 14 a 18 años. 92% Tanner IV y V. -38 participantes Tanner III. -6 participantes Tanner II. -Sobrepeso y obesidad 11,1% y 16,4%, respectivamente	-Glucosa. -Insulina. -Lípidos. -Adiponectina. -Leptina. -Proteína C reactiva.	Tanto el peso bajo como el alto al nacer se asocian con una mayor adiposidad visceral y biomarcadores implicados en la resistencia a la insulina y la inflamación en los adolescentes. La leptina sérica tiene una relación en forma de U con el peso al nacer antes y después de controlar el IMC actual.
Aburawi <i>et al</i> 2016 Emiratos Árabes Unidos	Transversal	Tamaño de la muestra: 181 sujetos; 79 pacientes con DM1, 55 pacientes con DM2. 47 sujetos control. La edad media fue 20 ± 6 (rango de edad de 12 a 31 años)	Biomarcadores de disfunción endotelial: (sICAM-1 y sVCAM-1). -Adiponectina. -Hemoglobina glucosilada y glucosa sérica. -Factor de necrosis tumoral α [TNF α]. -Interleucina-6 [IL-6] -Proteína C reactiva. -Perfil de lípidos. -Pruebas de funcionamiento hepático.	Los pacientes con DM1 suelen presentar inflamación subclínica y disfunción endotelial (con niveles más elevados de sICAM-1 y sVCAM-1). Un control deficiente en DM se asocia con niveles más altos de adiponectina y haptoglobina, mientras que la obesidad se correlaciona con niveles más bajos, pero con biomarcadores inflamatorios y endoteliales más altos.
Bacha F <i>et al</i> 2014 Houston, TX	Transversal	90 adolescentes obesos. -37 con tolerancia normal a la glucosa. -27 con prediabetes. -26 con diabetes tipo 2.	-Perfil de lípidos. - Leptina. -Marcadores inflamatorios. -Composición corporal (DEXA). -Calcificaciones de las arterias coronarias (CAC) mediante tomografía computarizada con haz de electrones. -Velocidad de la onda del pulso aórtico (PWV). -Espesor de la íntima-media carotídea (IMT).	50 % tenía CAC, asociado a mayor IMC, masa grasa y grasa abdominal, sin diferencias en sexo, raza. PWV estaba inversamente relacionado con sensibilidad a la insulina. La adiposidad es el principal determinante de CAC, además de la hiperglucemia, la edad y la raza del IMT. La leptina y la sensibilidad a la insulina, de la rigidez arterial. Mayor riesgo de enfermedad cardiovascular en los jóvenes obesos.
Tabla 1. Estudios que evalúan a las adipocinas como marcadores de daño a la célula β. Revisión sistemática - 2010 a 2020.				

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Los agregados oligoméricos del polipéptido amiloide del islote (RIO) no han sido asociados con leptina y adiponectina –marcadores clásicos de daño a la célula β -.

No existe hasta donde tenemos conocimiento, un método sensible y específico para cuantificar la disminución de la masa de células β *in vivo*, siendo razonable predecir que la pérdida de su función precede a la pérdida de masa; en estudios previos nuestro grupo demostró que (RIO) circula en el torrente sanguíneo y es un marcador temprano de falla de célula β en pacientes con obesidad y diabetes mellitus, al mismo tiempo a través de una revisión sistemática de la literatura, entre los marcadores actuales referidos se encuentran las adipocinas, leptina y adiponectina -marcadores clásicos de daño de la célula β -, al considerarse marcadores de inflamación sistémica y marcadores de estrés oxidativo. No hay en la literatura una asociación precisa reportada de los niveles de RIO, leptina y adiponectina en los grupos de interés para el protocolo, obesidad, diabetes mellitus tipo 1 y diabetes mellitus tipo 2, particularmente en población pediátrica.

Pregunta de investigación:

¿Cuál es la asociación de RIO (real hIAPP amyloid oligomers) con leptina y adiponectina, marcadores de daño de célula β , en pacientes pediátricos con obesidad y diabetes mellitus atendidos en hospitales de tercer nivel de la Ciudad de México en el periodo comprendido del 2013 al 2020?

JUSTIFICACIÓN

La diabetes mellitus y la obesidad son enfermedades conformacionales catastróficas y de gran carga económica para las familias, las instituciones sanitarias y los gobiernos.

Nuestro grupo demostró, que los agregados oligoméricos del polipéptido amiloide del islote [RIO (Real hIAPP Amyloid Oligomers)] pueden ser detectados por anticuerpos monoclonales (AMo) en suero de pacientes, emergiendo, así como un marcador de daño de célula β , fácilmente detectable, con alto costo efectivo y que puede sustituir a varios estudios bioquímicos utilizados actualmente para detectar la falla temprana de célula β .

A través del análisis de regresión logística de RIO con los valores bioquímicos construimos una curva ROC, determinando que el punto de corte óptimo para identificar daño a la célula β es de 3.35 $\mu\text{g/ml}$ en suero, con una sensibilidad del 93%, especificidad del 79%.

El análisis de la obesidad y la diabetes mellitus como enfermedades conformacionales nos impulsa a investigar una molécula que actúe como biomarcador temprano de la disfunción de las células β y como objetivo terapéutico. Esto permitiría implementar una medicina preventiva eficaz y, al mismo tiempo predecir complicaciones en esta población.

Sin embargo, RIO no ha sido relacionado con la concentración sérica de leptina y adiponectina, motivo de este estudio, con el propósito de obtener evidencia de que RIO puede sustituir a los marcadores clásicos de daño de célula β , lo cual se vería reflejado en la reducción de costos en la atención sanitaria.

HIPÓTESIS

- 1.- (RIO), leptina y/o adiponectina, marcadores de daño de la célula β , se asocian con obesidad y diabetes mellitus en población pediátrica.
- 2.- Existe correlación de (RIO), leptina y adiponectina con hemoglobina glucosilada y glucosa sérica.
- 3.- (RIO) se asocia negativamente con leptina y adiponectina en presencia de condiciones metabólicas que favorecen la aparición de complicaciones crónicas en población pediátrica con obesidad y diabetes mellitus.

OBJETIVO GENERAL

Determinar la asociación de RIAO, con leptina y adiponectina, marcadores de daño de célula β , en población pediátrica con obesidad y diabetes mellitus atendidos en hospitales de tercer nivel de la Ciudad de México en el periodo comprendido del 2013 al 2020.

OBJETIVOS ESPECÍFICOS

1. Determinar los niveles de concentración de leptina y adiponectina en la población pediátrica con obesidad y diabetes mellitus.
2. Conocer la asociación de (RIAO) con leptina y adiponectina, marcadores de daño de la célula β , en la población pediátrica con obesidad y diabetes mellitus.
3. Analizar la correlación de (RIAO), leptina y adiponectina con hemoglobina glucosilada y glucosa sérica en población pediátrica con obesidad y diabetes mellitus.
- 4- Conocer la asociación de (RIAO), leptina y adiponectina, con condiciones metabólicas que favorecen la presencia de complicaciones crónicas, en la población pediátrica con obesidad y diabetes mellitus.

MATERIALES Y MÉTODOS

Diseño de investigación: Analítico, observacional, longitudinal y prospectivo.

Población objetivo:

Población pediátrica con diagnóstico de obesidad, diabetes mellitus tipo 1 y 2.

Población elegible:

Atendidos en hospitales de tercer nivel de la Ciudad de México en el periodo comprendido del 2013 al 2020.

Se agrega un grupo control de pacientes sanos que aceptaron participar en el estudio para contrastar nuestros resultados.

Criterios de Inclusión:

Grupo de pacientes con obesidad y Diabetes Mellitus tipos 1 y 2:

- Edad menor de 18 años
- Cualquier sexo
- Medición en suero por inmunoensayo (Elisa indirecto) del valor de RIAO.
- Contar con alícuota de muestra de suero congelada para la medición de leptina y adiponectina
- Con diagnóstico de obesidad o diabetes mellitus tipo 1 o 2.

(Ver definición operacional en la tabla de variables).

Grupo de pacientes control:

- Edad menor de 18 años
- Cualquier sexo
- Medición en suero por inmunoensayo (Elisa indirecto) del valor de RIAO.
- Contar con alícuota de muestra de suero congelada para la medición de leptina y adiponectina
- Pacientes que no tengan diagnóstico de DM1, DM2, obesidad o enfermedades sistémicas no relacionadas, uso de glucocorticoides.
- No enfermos.

Criterios de Exclusión: Pacientes con síndromes genéticos que causan obesidad, enfermedad sistémica de base, uso de glucocorticoides, anticonvulsivos, antineoplásicos, antidepresivos, anticuerpos monoclonales.

Criterios de Eliminación: Niveles de RIAO, leptina o adiponectina indeterminados.

TABLA DE VARIABLES

Variable	Definición	Categoría	Escala	Unidad de medición
RIAO	Presencia de las formas de plegamiento anómalas de hIAPP.	Cuantitativa continua	Intervalo -ELISA Indirecto	µg/ml
Leptina	Adipocina de principal producción en tejido adiposo, regula el apetito y balance energético.	Cuantitativa continua	Intervalo -ELISA Indirecto	µg/L
Adiponectina	Adipocina secretada por el tejido adiposo, regula el metabolismo energético, estimula la oxidación de ácidos grasos, mejora el metabolismo de la glucosa y aumenta la sensibilidad a la insulina.	Cuantitativa continua	Intervalo -ELISA Indirecto	µg/L
Diagnóstico	-Diabetes mellitus tipo 2 -Diabetes mellitus tipo 1 -Obesidad -Control *(Ver Definición operacional al pie de página).	Cualitativa	Nominal	1: DM1 2: DM2 3: Obesidad 4: Control
Tiempo de evolución	Tiempo desde el diagnóstico de la enfermedad hasta el momento de interés.	Cuantitativa	Discreta	Número de años cumplidos: 1, 2, 3, etc.
Sexo	Hombre o mujer de acuerdo con los genitales.	Cualitativa Dicotómica	Nominal	0: Femenino 1: Masculino
Edad	Años cumplidos al diagnóstico y al momento de la determinación sérica de objeto de estudio.	Cuantitativa Discreta	Razón	Número de años cumplidos: 1, 2, 3, etc.
Peso	Medida convencional para determinar el peso de una persona.	Cuantitativa Continua	Intervalo	Kilogramos
Talla	Medida convencional para conocer el tamaño de una persona, de la planta del pie hasta el vértice de la cabeza.	Cuantitativa Continua	Intervalo	Centímetros

IMC	Medida que se utiliza para evaluar si el peso es adecuado en relación a la talla del sujeto, se obtiene al dividir el peso sobre la talla al cuadrado (kg/m ²). -Peso normal p5-p85. -Sobrepeso $\geq$ p85 y < p95 -Obesidad $\geq$ p95	Cuantitativa Continua	Intervalo	Kilogramos/ metro cuadrado
Z IMC	Resta del valor antropométrico menos la mediana entre la desviación estándar.	Cuantitativa	Continua	Desviación estándar
Circunferencia abdominal	Medida de la circunferencia en posición erguida con el abdomen relajado y los pies juntos, en la mitad entre el margen inferior de las costillas y la cresta ilíaca.	Cuantitativa Continua	Intervalo	Centímetros
índice cintura / talla	Relación que permite evaluar obesidad central. Punto de corte 0.5	Cuantitativa Continua	Intervalo	índice
Tanner mamario	Clasificación para evaluar desarrollo sexual.	Cualitativa Ordinal	Ordinal	I, II, III, IV, V
Tanner púbico	Clasificación para evaluar desarrollo sexual.	Cualitativa Ordinal	Ordinal	I, II, III, IV, V
Tanner genital	Clasificación para evaluar desarrollo sexual.	Cualitativa Ordinal	Ordinal	I, II, III, IV, V
Glucosa sérica	Niveles séricos de glucosa. Valor normal 70-100mg/dl	Cuantitativa Continua	Intervalo	mg/dl
Insulina	Valor de insulina en ayuno.	Cuantitativa	Continua,	μU/m
Péptido C	Valor de insulina en ayuno.	Cuantitativa	Continua,	ng/ml
HbA1c	Hemoglobina glucosilada Prediabetes 5.7-6.4% Diabetes $\geq$ 6.5% Control glucémico en diabetes <7% (ISPAD)	Cuantitativa	Continua	Porcentaje
HOMA	Valor obtenido de multiplicar glucosa por insulina en ayuno /405	Cuantitativa	Continua	Porcentaje
Control glucémico	Niveles de glucosa sérica en metas de tratamiento. Glucosa en ayuno: 70-130 mg/dl	Cualitativa	Nominal	0: No control 1: Control

	Hemoglobina glucosilada:<7% (ISPAD)			
Tensión sistólica	Valor de presión arterial sistólica.	Cuantitativa	Continua esfigmomanómetro	mm/Hg
Centila Tensión sistólica	Centila presión arterial sistólica de acuerdo con sexo, edad y talla	Cuantitativa	Continua	Centila
Tensión diastólica	Valor de presión arterial diastólica.	Cuantitativa	Continua esfigmomanómetro	mm/Hg
Centila Tensión diastólica	Centila presión arterial diastólica de acuerdo con sexo, edad y talla.	Cuantitativa	Continua	Centila
Hipertensión arterial sistémica	Presión ejercida por las arterias tomada con un dispositivo oscilométrico automatizado en el brazo derecho. > percentil 90 para sexo, edad y talla.	Cualitativa	Nominal	0= No 1= Si
Aterosclerosis	Endurecimiento de los vasos sanguíneos, por la formación de ateromas.	Cualitativa	Nominal	0= No 1= Si
Colesterol total	Valores de colesterol total en sangre: Acceptable <170mg/dl Borderline 170-199 mg/dl Elevado ≥ 200mg/dl	Cuantitativa	Continua, Enzimático Colorimétrico de punto final	mg/dl
Colesterol HDL (Lipoproteína de alta densidad)	Valores de colesterol HDL en sangre Valor normal Hombres ≥ 40mg/dl Mujeres ≥ 50mg/dl	Cuantitativa	Continua, Colorimétrico de punto final	mg/dl
Colesterol LDL (Lipoproteína de baja densidad)	Valores de colesterol LDL en sangre Acceptable <110mg/dl Borderline 110-129 mg/dl Elevado ≥ 130 mg/dl	Cuantitativa	Continua, Colorimétrico de punto final	mg/dl
Triglicéridos	Niveles séricos de triglicéridos expresado mg/dl Valor normal según edad 6-9 años <100 10-17años <130	Cuantitativa	Continua	mg/dl
Dislipidemia	Presencia de alteración en niveles de colesterol y triglicéridos.	Cualitativa	Dicotómica, Colorimétrico de punto final	0= No 1= Si

ALT (Alanina aminotransferasa)	Valores de alanina aminotransferasa en sangre Valor normal: Hombres: <26 IU/L Mujeres: <22 IU/L	Cuantitativa	Continua Enzimático, Colorimétrico de punto final	IU/L
Microalbuminuria	Valores de albúmina en orina 24 horas. Rango normal: 30 y 300 mg/día (20 a 200 microgramos/minuto).	Cuantitativa	Continua, Enzimático, Colorimétrico de punto final	mcg/min
Hiperuricemia	Niveles elevados de ácido úrico. Valores normales: 1 a 12 años: 1.8-4.9mg/dl 12-18 años: <7mg/dl	Cualitativa	Nominal	0= No 1 = Si

*Definición operacional:

- **Diabetes Mellitus tipo 2. Criterios aceptados por la ADA:**

- Glucosa en ayuno ≥ 126 mg/dL (dos determinaciones).
- Glucemia post CTOG a las 2 h ≥ 200 mg/dl.
- HbA1c estandarizada $\geq 6.5\%$.
- Péptido C estimulado ≥ 3 .
- Autoanticuerpos contra islote negativos.

- **Diabetes mellitus tipo 1. Criterios aceptados por la ADA:**

- Glucosa en ayuno ≥ 126 mg/dL.
- Glucemia post CTOG a las 2 h ≥ 200 mg/dl.
- HbA1c estandarizada $\geq 6.5\%$.
- Péptido C estimulado <1 .
- Autoanticuerpos contra islote positivos, en diferentes tiempos de evolución.

- **Obesidad**

- IMC $\geq$ percentil 95 para edad y sexo.

- **Sanos**

- Pacientes que no tengan diagnóstico de obesidad, Diabetes Mellitus tipo 1 y 2 o alguna otra enfermedad sistémica; con uso de antineoplásicos o glucocorticoides. - No enfermos.

TAMAÑO DE LA MUESTRA

El tamaño de la muestra se estimó para la hipótesis que compara los niveles de adiponectina con cada uno de los grupos de interés de diabetes tipo 1 y tipo 2, en contraste con el grupo control de no enfermos, y consideramos el tamaño de muestra más grande.

Para la información relacionada utilizamos el artículo (Aburawi EH, AlKaabi J, Zoubeidi T, Shehab et al. (2016) Subclinical Inflammation and Endothelial Dysfunction in Young Patients with Diabetes: A Study from United Arab Emirates. PLoS ONE 11(7): e0159808. doi:10.1371/ journal. pone.0159808), donde menciona la media de adiponectina en el grupo control de 3.4 ± 1.2 ug/ml ($n=47$), mientras que el grupo con mayor tamaño del efecto fue el de diabéticos tipo 2, donde se reportó una media de 5.2 ± 3.2 ($n=79$). La estimación del tamaño muestral con los datos anteriores se realizó en el software G*Power (versión 3.1) comparando la diferencia entre dos medias, con una alfa = 0.05 y un poder de 0.8; el tamaño de muestra resultante fue de 47 pacientes, se incluyó a todos los pacientes de la población elegible que cumplieron los criterios de selección.

DISEÑO DEL ESTUDIO

Se identificaron los expedientes clínicos y los sueros de la población elegible que contaron con los criterios de inclusión: determinación por inmunoensayo (Elisa indirecto) de los agregados oligoméricos del polipéptido amiloide del islote [RIO (Real hIAPP Amyloid Oligomers)] y alícuota de muestra de suero congelada para medición de leptina y adiponectina.

- La determinación de leptina y adiponectina se realizó utilizando los kits de inmunoensayo enzimático *Invitrogen Leptin Human ELISA kit* e *Invitrogen Adiponectin Human ELISA Kit*. La técnica ELISA tipo sándwich de fase sólida se empleó para medir la cantidad de leptina y adiponectina humanas. En este método, los pocillos de la microplaca están recubiertos con un anticuerpo específico del objetivo. Las muestras, estándares o controles se añaden a estos pocillos, donde se unen al anticuerpo inmovilizado. Posteriormente, se añade un segundo anticuerpo para formar el sándwich, seguido de una solución de sustrato que reacciona con el complejo enzima-anticuerpo-objetivo, produciendo una señal medible. La intensidad de esta señal es directamente proporcional a la concentración del objetivo en la muestra original.

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Se extrajeron los datos de las variables requeridas del expediente clínico, los datos se registraron en una hoja de cálculo de Excel y se analizaron en el software estadístico JMP11 de SAS Institute, Inc.

Análisis Descriptivo

Variables Cuantitativas: Concentraciones plasmáticas de los marcadores clínicos y bioquímicos, además de las variables antropométricas. Describas por la distribución de datos y compatibilidad en la mayoría de las variables estudiadas.

Variables Cualitativas: Distribución y frecuencias de las variables categóricas. La diferencia entre los grupos se determinó por la prueba de chi-cuadrada con las variables categóricas y por la prueba de Welch en las variables cuantitativas.

Análisis Inferencial

El análisis en esta fase se realizó en dos sentidos.

Se exploró la comparación de dos medias para identificar una relación entre las variables continuas; se compararon los promedios de los marcadores bioquímicos y clínicos entre todas las categorías cualitativas.

Posteriormente, se analizó la correlación entre la variable cuantitativa continua (RÍAO) y los valores séricos de leptina y adiponectina.

La asociación de las variables significativas se evaluó mediante un análisis de regresión logística múltiple, determinando los coeficientes de regresión parcial e integrándolos en un modelo de probabilidad.

En todas las pruebas, se consideró significativa una $p < 0.05$. Todos los parámetros estimados se presentaron con un intervalo de confianza de 95%.

CONSIDERACIONES ÉTICAS

De acuerdo con el artículo 17 de la Ley General de Investigación, este estudio presenta un riesgo menor que el mínimo, por lo que no requirió carta de consentimiento informado. Todos los sujetos dieron su consentimiento y asentimiento informado por escrito para el megaproyecto.

La información obtenida es estrictamente confidencial y utilizada sólo para fines del presente estudio, cumpliendo así con 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. El resguardo de las muestras de suero se encuentra en laboratorio de Investigación Clínica de esta Institución, el INP.

La información clínica de interés para el protocolo y el procesamiento de las muestras fue manejada por el tutor y el tesista.

Este proyecto está 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 vigente hasta diciembre de 2024. También fue evaluado y aprobado por la Comisión de Ética en Investigación del IMSS.

RECURSOS Y FACTIBILIDAD

Se trata de un proyecto trans-disciplinario que cuenta con los recursos humanos y con la experiencia científica para realizarlo. Se cuenta con una infraestructura multistitucional que se fortaleció con el financiamiento del CONACYT para consolidar esta red de expertos en DM en México.

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, impresora, libros y artículos relacionados con DM2.
- Laboratorio equipado para la determinación de leptina y adiponectina.

Recursos humanos

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

RESULTADOS

Presentamos 39 sujetos, el 51.28% mujeres; con diagnóstico de DM1 n=11 (28%), DM2 n=9 (23.1%), obesidad n=14 (35.9%), control n=5 (13%) **(Figura 1)**.

Las características de la población por diagnóstico se resumen en la **(Tabla N°1)**.

DISTRIBUCIÓN POR BIOMARCADORES

RIAO

La distribución de RIAO es estadísticamente diferente ($p=0.014$), la mediana más baja es en controles 1.7 [1.7 (1.4, 1.8)] significativamente diferente comparados con sujetos con DM [DM1 3.7 (1.7, 5.7), $p=0.018$ y DM2 4.0 (3.0, 6.3) $p=0.029$]. La concentración de RIAO en obesidad, presenta un límite superior mayor 2.90 (1.39, 7.05)] y fue significativamente diferente al del grupo control ($p=0.0327$).

No encontramos diferencias significativas entre DM1 con DM2 ($p=0.2402$) ni con obesidad ($p=0.7681$). **(Figura 2)**.

Adiponectina

El modelo global solo presentó significancia marginal ($p=0.060$), sin embargo, se encontró diferencia estadísticamente significativa entre el grupo con DM1 con los valores más altos de adiponectina comparados con el grupo con obesidad [25.5 ± 15.1 vs 16.0 ± 5.4 , $p=0.015$] y con controles [25.5 ± 15.1 vs 14.5 ± 2.5 , $p=0.034$].

Al comparar los valores de adiponectina no encontramos diferencias significativas entre DM1 y DM2 ($p=0.1368$), DM2 con obesidad, DM2 con controles, ni entre obesidad y controles. **(Figura 3)**.

Leptina

El grupo control tiene las concentraciones más altas de leptina [8.4 (4.2 - 31.1)] y la concentración de RIAO más baja [1.7 (1.43,1.79)]. En los otros tres grupos la concentración de leptina fue menor: DM1 [7.3 (1.8,38.2)], obesidad [6.75 (3.1,57.1)] y en DM2 [6.4 (1.6,24)], sin diferencias estadísticamente significativas. La menor concentración de leptina la encontramos en el grupo de DM2 [6.4 (1.6,24)] y es inversamente proporcional a la concentración de RIAO que es la más alta de los cuatro grupos [4.0 (3.0,6.3)]. **(Figura 4)**.

(Tabla N°2)

ASOCIACIÓN DE RIAO CON ADIPOCINAS

RIA O CON ADIPONECTINA

Encontramos asociación marginal de RIAO con adiponectina en controles ($p=0.007$), por cada unidad que aumenta RIAO disminuye adiponectina $\mu\text{g/L}$ ($p=0.133$).

No encontramos asociación estadísticamente significativa en los otros tres grupos, (DM1 ($p=0.89$), DM2 ($p=0.84$)), obesidad ($p=0.42$) y grupo control ($p=0.13$), sin embargo, en este último el comportamiento es diferente al de los grupos con DM o con obesidad, donde a mayor nivel de RIAO menor leptina y adiponectina. **(Tabla N°3) (Figura 5)**

RIA O CON LEPTINA

RIA O se asocia significativamente con leptina en el grupo con obesidad ($p=0.0015$), por cada unidad que aumenta RIAO incrementa la concentración de leptina $0.083 \mu\text{g/L}$ ($p=0.025$).

No encontramos asociación en los grupos de pacientes con DM (DM1 ($p<0.0001$), DM2 ($p=0.0003$)) ni con controles ($p<0.0015$). **(Tabla N°4) (Figura 6)**

ADIPONECTINA Y LEPTINA

No se encontró asociación de adiponectina con leptina en DM1 ($p=0.69$), DM2 ($p=0.41$), obesidad ($p=0.69$) y controles ($p=0.41$). **(Figura 7)**

PARÁMETROS DE CONTROL GLUCÉMICO

Los pacientes con DM1 tienen mal control glucémico comparados con DM2 [284.5 (117.3) vs 147.9 (72.4), $p=0.036$] $p=0.009$. En DM1 el control glucémico es regular valorado por el nivel de hemoglobina glucosilada en tanto que en DM2 es bueno [9.4 (2.4) vs 7.4 (2.2)] con diferencia estadísticamente significativa ($p=0.033$)

Al comparar el índice de HOMA, se presentaron valores mayores en DM2 en comparación a grupo control [5.8 (2.1) vs 2.6 (1.3), $p=0.013$] ($p=0.034$). El valor del índice de QUICKI presentó un comportamiento esperado, debido a que es mayor en controles (sensibilidad a la insulina normal) que en DM2 [0.34 (0.02) vs 0.28 (0.008)], $p=0.007$ y que en obesidad [0.34 $\pm$ 0.02 vs 0.31 $\pm$ 0.006], $p=0.013$ ($p=0.011$).

Los niveles de insulina fueron mayores en el grupo con obesidad (18.07 (9.1-67.3), seguido de DM2 14.7(12.7-16.6) y por último en grupo control 10.35 (5.9-17.48); el valor de péptido C mostró valores mayores en obesidad 3.5 (1.8,6.4), seguido de DM2 2.97 (0.6,13.4) y menor en grupo control 1.9 (1.5,3.1), ambos sin diferencia significativas.

ASOCIACIÓN DE LEPTINA Y ADIPONECTINA CON VARIABLES METABÓLICAS

Buscamos asociación con coeficiente de regresión lineal y por modelo mixto, considerando el valor de adipocina.

ADIPONECTINA

En controles la adiponectina se asocia negativamente con el ácido úrico. Por cada unidad que aumenta el ácido úrico disminuye 0.63 $\mu\text{g/L}$ la concentración de adiponectina ($p = 0.038$). (**Figura 8**)

En el grupo de DM2 la adiponectina se asocia con los triglicéridos. Por cada unidad que aumenta la adiponectina disminuyen los triglicéridos 0.1mg/dl ($p=0.001$). Utilizando el análisis de modelo mixto encontramos asociación marginal con HbA1c, triglicéridos, ácido úrico y fracciones de colesterol. (**Tabla N°5**)

En obesidad encontramos asociación negativa entre la adiponectina con los triglicéridos. Por cada unidad que aumenta la adiponectina disminuyen los triglicéridos 0.1 mg/dl ($p= 0.001$).

En DM1 la adiponectina se asocia positivamente con colesterol no HDL ($p= 0.042$), colesterol total ($p=0,027$), colesterol HDL ($p= 0.020$) y colesterol <LDL (0.009).

LEPTINA

En controles la leptina se asocia con el ácido úrico. Por cada unidad que aumente el ácido úrico disminuye la leptina 0.10 $\mu\text{g/L}$ ($p=0.029$). (**Figura 9**)

En DM2 la leptina se asocia significativamente con ALT. Por cada unidad que aumenta la leptina aumenta 0.06 UI/L ALT ($p=0.035$). Encontramos también esta asociación en pacientes con obesidad (0.001). (**Figura 10**)

En obesidad la leptina se asocia negativamente con los triglicéridos. Por cada unidad que aumenta la leptina estos disminuyen 0.2 mg/dl y con ácido úrico. Encontramos asociación positiva con colesterol HDL, por cada unidad que aumenta la leptina, este aumenta 1.7 mg/dl. (**Tabla N°6**)

DISCUSIÓN

Las enfermedades conformacionales (EC) en edad pediátrica como la obesidad, la diabetes mellitus tipo 1 y tipo 2 representan un desafío diagnóstico y terapéutico para identificar nuevos biomarcadores que permitan "hacer un diagnóstico oportuno y nuevos blancos terapéuticos para el control de estas enfermedades y evitar el colapso de los sistemas de salud". (Altamirano-Bustamante, N. (2008). Carga económica familiar del control metabólico en niños y adolescentes con diabetes mellitus tipo I. México: *Journal of Pediatric Endocrinology and Metabolism*. p. 1165), (Kehlenbrink, S. (2019). La carga de la diabetes y el uso de la atención diabética en crisis humanitarias en países de ingresos bajos y medios. EE.UU.: *Lancet Diabetes Endocrinol*. p. 644), (Brown, T. (2019). Intervenciones para prevenir la obesidad en niños. EE.UU. *Cochrane Database Syst Rev*. p. 46)

RIAO (real hIAPP amyloid oligomers) es un biomarcador de falla temprana de la célula β y simultáneamente es un excelente blanco terapéutico. En este estudio demostramos que existe una diferencia estadísticamente significativa entre los sujetos controles y las diferentes EC (obesidad, DM1 y DM2). (Tabla N°2) (Figura 2,3 y 4). La presencia elevada de RIAO en obesidad y diabetes tipo 2 indica que la "acumulación de oligómeros amiloides está estrechamente relacionada con la disfunción de las células beta pancreáticas y la resistencia a la insulina. Esta acumulación puede contribuir a la progresión de la diabetes tipo 2 y la disfunción en la regulación de la glucosa. Es ampliamente conocido que RIAO forma parte de la regulación de la homeostasis proteica" (Altamirano-Bustamante, N. (2019). Descomprimiendo la agregación oligomerización-fibrilización proceso de oligómeros amiloides hIAPP naturales aislados directamente de sueros de niños con obesidad o diabetes mellitus. México: *Scientific Reports*. p. 1). (Altamirano-Bustamante, NF. (2020). Enfermedades conformacionales de proteínas en la infancia: oligómeros amiloides hIAPP de origen natural y daño temprano de las células β en la obesidad y la diabetes. México: *PLoS One*. p. 16), (Calderón-Hernández, MF. (2021). ¿Qué podemos aprender de la aplicación de biomarcadores de insuficiencia de células β en la diabetes infantil? Una revisión sistemática. México: *World J Diabetes*. p. 1356), y en este contexto es de vital importancia conocer las "redes moleculares y sus componentes para poder ejercer un control fino de la proteostasis". (Chiti, F. (2017). Mal plegamiento de proteínas, formación de amiloide y humanos. Enfermedad: un resumen del progreso durante la última década. Italia: *Annu Rev Biochem*. p. 55).

Esta investigación demuestra que la "leptina, una hormona pleiotrópica que produce un efecto protector del proceso agregación-oligomerización-fibrilación de varias proteínas blanco en diferentes EC como la Enfermedad de Alzheimer y la Enfermedad de Parkinson", entre otras, (Lee, S.(2024). Estudio sobre el envejecimiento cerebral en Corea para el diagnóstico temprano y la predicción de la enfermedad de Alzheimer (KBASE) Grupo de investigación. Patologías de la proteína de Alzheimer y leptina plasmática entre adultos mayores. Korea: JAMA Netw Open. p. 8); también participa en el proceso de agregación del hIAPP, representado por RIAO.

En la Tabla N°4 podemos observar las asociaciones entre leptina y RIAO en los diferentes grupos estudiados:

En obesidad, la leptina tiene un efecto significativo sobre la variable dependiente RIAO. El valor de $\beta = 0.35$, donde el coeficiente de leptina es positivo y significativo con un intervalo de confianza de (0.012, 0.15) y un valor p de 0.025. Esto sugiere que en el grupo de obesidad, un aumento en los niveles de leptina se asocia con un aumento en RIAO, lo que implica que la leptina podría tener un papel importante en la regulación de RIAO como ocurre con otras proteínas blanco de diferentes EC. La acumulación de RIAO y la resistencia a la leptina podrían contribuir a la progresión hacia diabetes tipo 2.

La presencia elevada de RIAO en obesidad indica una acumulación significativa de oligómeros amiloides, lo que puede estar asociado con una disfunción en las células β del páncreas y contribuye a la resistencia a la insulina. Aunque "los niveles de leptina también son altos, su efectividad en la regulación de la insulina y el metabolismo puede estar comprometida debido a la resistencia a la leptina que a menudo se desarrolla en la obesidad". (Haddad, B. (2024). El papel de la leptina en la regulación de los niveles de la proteína precursora amiloide soluble α (sAPP α) en el medio celular del cáncer de pulmón. EE.UU.: p. 11), (Marwarha, G. (2014). La leptina atenúa la expresión de BACE1 y la génesis de amiloide- β a través de la activación de la vía de señalización SIRT1. EE.UU.: Biochim Biophys Acta. p. 1592)

En diabetes tipo 1 y diabetes tipo 2, la leptina no muestra un efecto significativo, por ejemplo, en la diabetes tipo 1 a pesar de que el modelo tiene un buen ajuste ($R^2 = 0.200$) y es significativo, la leptina no parece tener un efecto significativo sobre RIAO. Esto podría deberse a que otros factores son más relevantes en este contexto. En diabetes tipo 2, la alta presencia de oligómeros de amiloide hIAPP está asociada con la acumulación de amiloide en las células β , lo que contribuye a la disfunción de las células y a la resistencia a la insulina. La leptina alta en diabetes tipo 2 refleja una resistencia a la leptina, donde el aumento de los niveles de leptina no es suficiente para contrarrestar la resistencia a la insulina, exacerbando el control glucémico deficiente.

La leptina elevada en obesidad y diabetes tipo 2 sugiere que, a pesar de los altos niveles, la resistencia a la leptina puede estar presente.

En los controles, la baja presencia de oligómeros de amiloide IAPP (RIAO) sugiere una menor acumulación de depósitos amiloides en el páncreas, lo que se correlaciona con una función pancreática saludable y sin alteraciones significativas en la producción de insulina. Los niveles elevados de leptina en controles pueden reflejar un metabolismo energético normal, donde la leptina actúa de manera efectiva en la regulación del apetito y la sensibilidad a la insulina.

Con respecto a la adiponectina (Tabla N°2) y (Figura 3) podemos observar que la adiponectina tiene efectos significativos en algunos grupos (DM1 y DM2) pero no en otros (obesidad y controles).

Obesidad: La adiponectina no muestra un efecto significativo en la variable dependiente RIAO, y el modelo tiene un bajo poder explicativo. En obesidad, la resistencia a la insulina y los cambios en las adipocinas pueden influir en esta relación.

Diabetes Tipo 1: Aunque el modelo muestra significancia, el efecto específico de la adiponectina no es significativo. Esto podría indicar que otros factores son más relevantes en la diabetes tipo 1.

Diabetes Tipo 2: Similar a DM1, el modelo muestra significancia, pero el efecto específico de la adiponectina no lo es. La adiponectina puede no ser un factor clave en la variabilidad de la variable dependiente en este grupo.

Controles: Aunque el modelo tiene un buen ajuste ($R^2 = 0.58$) y es significativo, la adiponectina no tiene un efecto claro. Esto podría sugerir que en individuos sanos, la relación entre adiponectina y la variable dependiente es menos prominente o que otros factores están en juego.

Es evidente que nuestros resultados indican que tanto la adiponectina como la leptina tienen roles diferentes y contextuales en la asociación con la variable dependiente (RIAO), siendo más significativas en algunos estados metabólicos y menos en otros. Esto sugiere que la relación entre adipocinas y RIAO puede depender de la condición metabólica específica y que otros factores podrían estar influyendo en la variabilidad observada.

Se observó que los niveles bajos de adiponectina se correlacionan con niveles más altos de glucosa, HbA1c, y HOMA. Esto sugiere que la disminución en adiponectina podría contribuir a la resistencia a la insulina y mal control glucémico en obesidad y diabetes tipo 2.

Mientras que los niveles elevados de leptina en obesidad se asocian con resistencia a la insulina y niveles altos de glucosa. Esto puede reflejar resistencia a la leptina, que puede contribuir a la dificultad en el control glucémico.

La adiponectina parece estar más asociada con la regulación glucémica en obesidad y diabetes tipo 2, mientras que la leptina muestra un impacto más relevante en obesidad.

En estudios anteriores, se ha observado que niveles bajos de adiponectina están asociados con un mayor riesgo de complicaciones metabólicas y cardiovasculares. La falta de diferencias significativas en los parámetros de la (Tabla N°5) puede indicar que, en esta muestra específica, la adiponectina no está directamente relacionada con las medidas de complicaciones crónicas o que los efectos de la adiponectina pueden ser mediadores indirectos que no se reflejan directamente en los biomarcadores medidos.

La (Tabla N°5) muestra que no hay diferencias significativas en la mayoría de los parámetros bioquímicos asociados a complicaciones crónicas entre los grupos estudiados. Esto podría reflejar la variabilidad en la salud metabólica y cardiovascular dentro de cada grupo, o la falta de impacto detectable en estos biomarcadores específicos. La adiponectina y la leptina podrían tener roles en la regulación metabólica que no se manifiestan directamente en estos parámetros bioquímicos, o podrían influir a través de mecanismos indirectos.

LIMITACIONES

Nuestro estudio presenta limitaciones por el tamaño de muestra, para lograr un mayor poder estadístico en relacionar las variables.

CONCLUSIONES

En nuestro estudio confirmamos el papel de RIAO como marcador de daño temprano de la célula β , presentando estadística significativa entre los grupos de DM2 y grupo control, al mismo tiempo al analizar la asociación de las adipocinas con RIAO, se concluyó que la leptina incrementa con el aumento de los valores de RIAO en la población pediátrica con obesidad. Estos hallazgos sugieren que la leptina desempeña un papel como factor protector en la progresión de obesidad y por consiguiente DM2.

BIBLIOGRAFÍA

- 1 Altamirano-Bustamante MM, Altamirano-Bustamante NF, Larralde-Laborde M, Lara-Martínez R, Leyva-García E, Garrido-Magaña E, Rojas G, Jiménez-García LF, Revilla-Monsalve C, Altamirano P, Calzada-León R. Unpacking the aggregation-oligomerization-fibrillization process of naturally-occurring hIAPP amyloid oligomers isolated directly from sera of children with obesity or diabetes mellitus. *Sci Rep*. 2019 Dec 5;9(1):18465. doi: 10.1038/s41598-019-54570-8. PMID: 31804529; PMCID: PMC6895187.
- 2 Altamirano-Bustamante NF, Garrido-Magaña E, Morán E, Calderón A, Pasten-Hidalgo K, Castillo-Rodríguez RA, Rojas G, Lara-Martínez R, Leyva-García E, Larralde-Laborde M, Domínguez G, Murata C, Margarita-Vazquez Y, Payro R, Barbosa M, Valderrama A, Montesinos H, Domínguez-Camacho A, García-Olmos VH, Ferrer R, Medina-Bravo PG, Santoscoy F, Revilla-Monsalve C, Jiménez-García LF, Morán J, Villalobos-Alva J, Villalobos MJ, Calzada-León R, Altamirano P, Altamirano-Bustamante MM. Protein-conformational diseases in childhood: Naturally-occurring hIAPP amyloid-oligomers and early β -cell damage in obesity and diabetes. *PLoS One*. 2020 Aug 24;15(8):e0237667. doi: 10.1371/journal.pone.0237667. PMID: 32833960; PMCID: PMC7446879.
- 3 Despa S, Margulies KB, Chen L, Knowlton AA, Havel PJ, Taegtmeyer H, Bers DM, Despa F. Hyperamylinemia contributes to cardiac dysfunction in obesity and diabetes: a study in humans and rats. *Circ Res*. 2012 Feb 17;110(4):598-608. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.111.258285. Epub 2012 Jan 24. PMID: 22275486; PMCID: PMC3303627.
- 4 Konarkowska B, Aitken JF, Kistler J, Zhang S, Cooper GJ. The aggregation potential of human amylin determines its cytotoxicity towards islet beta-cells. *FEBS J*. 2006 Aug;273(15):3614-24. doi: 10.1111/j.1742-4658.2006.05367.x. PMID: 16884500.

- 5 Leyva-García E, Lara-Martínez R, Morán-Zanabria L, Revilla-Monsalve C, Jiménez-García LF, Oviedo N, Murata C, Garrido-Magaña E, Altamirano-Bustamante NF, Altamirano-Bustamante MM. Novel insight into streptozotocin-induced diabetic rats from the protein misfolding perspective. *Sci Rep*. 2017 Sep 14;7(1):11552. doi: 10.1038/s41598-017-11776-y. PMID: 28912603; PMCID: PMC5599686.
- 6 Chiti F, Dobson CM. Protein Misfolding, Amyloid Formation, and Human Disease: A Summary of Progress Over the Last Decade. *Annu Rev Biochem*. 2017 Jun 20;86:27-68. doi: 10.1146/annurev-biochem-061516-045115. Epub 2017 May 12. PMID: 28498720.
- 7 Eisenberg D, Jucker M. The amyloid state of proteins in human diseases. *Cell*. 2012 Mar 16;148(6):1188-203. doi: 10.1016/j.cell.2012.02.022. PMID: 22424229; PMCID: PMC3353745.
- 8 Ilitchev AI, Giammona MJ, Olivas C, Claud SL, Lazar Cantrell KL, Wu C, Buratto SK, Bowers MT. Hetero-oligomeric Amyloid Assembly and Mechanism: Prion Fragment PrP(106-126) Catalyzes the Islet Amyloid Polypeptide β -Hairpin. *J Am Chem Soc*. 2018 Aug 1;140(30):9685-9695. doi: 10.1021/jacs.8b05925. Epub 2018 Jul 23. PMID: 29989407.
- 9 Kayed R, Canto I, Breydo L, Rasool S, Lukacsovich T, Wu J, Albay R 3rd, Pensalfini A, Yeung S, Head E, Marsh JL, Glabe C. Conformation dependent monoclonal antibodies distinguish different replicating strains or conformers of prefibrillar A β oligomers. *Mol Neurodegener*. 2010 Dec 13;5:57. doi: 10.1186/1750-1326-5-57. PMID: 21144050; PMCID: PMC3019145.
- 10 Dikic I. Proteasomal and Autophagic Degradation Systems. *Annu Rev Biochem*. 2017 Jun 20;86:193-224. doi: 10.1146/annurev-biochem-061516-044908. Epub 2017 May 1. PMID: 28460188.
- 11 Nanga RP, Brender JR, Vivekanandan S, Ramamoorthy A. Structure and membrane orientation of IAPP in its natively amidated form at physiological pH in a membrane environment. *Biochim Biophys Acta*. 2011

- Oct;1808(10):2337-42. doi: 10.1016/j.bbamem.2011.06.012. Epub 2011 Jun 23. PMID: 21723249; PMCID: PMC3156962.
- 12 Zhao J, Hu R, Sciacca MF, Brender JR, Chen H, Ramamoorthy A, Zheng J. Non-selective ion channel activity of polymorphic human islet amyloid polypeptide (amylin) double channels. *Phys Chem Chem Phys*. 2014 Feb 14;16(6):2368-77. doi: 10.1039/c3cp53345j. PMID: 24352606; PMCID: PMC3935214.
 - 13 Pereira S, Alvarez-Leite J. «Adipokines: biological functions and metabolically healthy obese profile». *Journal of Receptor. 2014 Ligand and Channel Research* 7: 15-25. doi:10.2147/JRLCR.S36060.
 - 14 Dunmore SJ, Brown JE. The role of adipokines in β -cell failure of type 2 diabetes. *J Endocrinol*. 2013 Jan 2;216(1):T37-45. doi: 10.1530/JOE-12-0278. PMID: 22991412.
 - 15 Laubner K, Kieffer TJ, Lam NT, Niu X, Jakob F y Seufert J 2005 Inhibición de la expresión del gen de la preproinsulina mediante la inducción de leptina del supresor de la señalización de citoquinas en el páncreas -células β -. *Diabetes* 54:3410– 3417. (doi:10.2337/diabetes.54.12.3410).
 - 16 Manuel L. La leptina, hormona del adipocito, regula el apetito y el consumo de energía. Papel en la obesidad y dismetabolismo. México: Acta Médica Grupo Ángeles. 2012.
 - 17 Considine RV, Sinha MK, Heiman ML, Kriauciunas A, Stephens TW, Nyce MR, et al. Serum immunoreactive-leptin concentrations in normal-weight and obese humans. *N Engl J Med*. 1996;334(5):292-5. doi: 10.1056/NEJM199602013340503.
 - 18 Yang R, Barouch LA. Leptin signaling and obesity: cardiovascular consequences. *Circ Res*. 2007;101(6):545-59. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.107.156596.
 - 19 Diéguez-Campa, Carlos & Ledón-Pretellini, Jorge & Santos-Coyotl, Jesús & Angel-Chávez, Luis & Flores-Apodaca, Iliana & Neri, Iván. (2022). La leptina

- y su papel en la neuroendocrinología de la obesidad. Archivos de Neurociencias. 10.31157/an.v1iInpress.323
- 20 Sawicka K, Krasowska D. Adipokines in connective tissue diseases. Clin Exp Rheumatol 2016;34:1101-1112.
 - 21 Robinson K, Prins J, Venkatesh B. Clinical review: adiponectin biology and its role in inflammation and critical illness. Crit Care. 2011; 15: 221.
 - 22 Palomer X, Pérez A, Blanco-Vaca F. Adiponectina: un nuevo nexo entre obesidad, resistencia a la insulina y enfermedad cardiovascular [Adiponectin: a new link between obesity, insulin resistance and cardiovascular disease]. Med Clin (Barc). 2005 Mar 19;124(10):388-95. Spanish. doi: 10.1157/13072576. PMID: 15766512.
 - 23 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 Aug 15;12(8):1325-1362. doi: 10.4239/wjd.v12.i8.1325. PMID: 34512897; PMCID: PMC8394223.
 - 24 Altamirano-Bustamante, N., Islas-Ortega, L., Robles-Valdes, C., Garduno-Espinosa, J., Morales-Cisneros, G., Valderrama, A., ... Altamirano-Bustamante, M. M. (2008). Economic Family Burden of Metabolic Control in Children and Adolescents with Type I Diabetes Mellitus. Journal of Pediatric Endocrinology and Metabolism, 21(12). doi:10.1515/jpem.2008.21.12.1163
 - 25 Kehlenbrink S, Smith J, Ansbro É, Fuhr DC, Cheung A, Ratnayake R, Boulle P, Jobanputra K, Perel P, Roberts B. The burden of diabetes and use of diabetes care in humanitarian crises in low-income and middle-income countries. Lancet Diabetes Endocrinol. 2019 Aug;7(8):638-647. doi: 10.1016/S2213-8587(19)30082-8. Epub 2019 Mar 14. PMID: 30878268.
 - 26 Brown T, Moore TH, Hooper L, Gao Y, Zayegh A, Ijaz S, Elwenspoek M, Foxen SC, Magee L, O'Malley C, Waters E, Summerbell CD. Interventions for preventing obesity in children. Cochrane Database Syst Rev. 2019 Jul

23;7(7):CD001871. doi: 10.1002/14651858.CD001871.pub4. PMID: 31332776; PMCID: PMC6646867.

- 27 Lee S, Byun MS, Yi D, Ahn H, Jung G, Jung JH, Chang YY, Kim K, Choi H, Choi J, Lee JY, Kang KM, Sohn CH, Lee YS, Kim YK, Lee DY; Korean Brain Aging Study for Early Diagnosis and Prediction of Alzheimer Disease (KBASE) Research Group. Plasma Leptin and Alzheimer Protein Pathologies Among Older Adults. *JAMA Netw Open*. 2024 May 1;7(5):e249539. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2024.9539. PMID: 38700863; PMCID: PMC11069086.
- 28 Haddad B, Khalil J, Al Khashali H, Ray R, Goel S, Darweesh B, Coleman KL, Wozniak C, Ranzenberger R, Lopo B, Guthrie J, Heyl D, Evans HG. The role of leptin in regulation of the soluble amyloid precursor protein α (sAPP α) levels in lung cancer cell media. *Sci Rep*. 2024 Feb 28;14(1):4921. doi: 10.1038/s41598-024-55717-y. PMID: 38418632; PMCID: PMC10901813.
- 29 Marwarha G, Raza S, Meiers C, Ghribi O. Leptin attenuates BACE1 expression and amyloid- β genesis via the activation of SIRT1 signaling pathway. *Biochim Biophys Acta*. 2014 Sep;1842(9):1587-95. doi: 10.1016/j.bbadis.2014.05.015. Epub 2014 May 27. PMID: 24874077; PMCID: PMC4125440.

ANEXOS

ANEXO I. TABLAS

Tabla N°1. Comparación de valores bioquímicos en la población en estudio.

Diagnóstico	DM1	DM2	OBESIDAD	CONTROLES	P
N (%)	11 (28)	9 (23.1)	14 (35.9)	5 (13)	
Sexo femenino N (%)	6 (54.6)	4 (44.4)	7 (50)	2 (40)	0.94
Edad (años)	13.5 (2.1,17.3)	13 (3,15.25)	13.8 (4.6,15.75)	13.5 (12.5,14.3)	0.8709
Evolución (meses)	24 (1,168)	19 (0,101)			0.546
Glucosa sérica (mg/dl)	284.4 (117.27)	147.8 (72.36)	86.97 (7.14)	82.38 (6.03)	<0.0001
Hemoglobina glucosilada (%)	9.43 (2.40)	7.43 (2.16)	5.56 (0.55)		0.0011
HOMA		8.05 (1.90)	4.9 (2.89)	2.23 (0.97)	0.0337
QUICKI		0.28 (0.008)	0.31 (0.022)	0.34 (0.023)	0.0114
Insulina		14.7 (12.7-16.6)	18.07 (9.1-67.3)	10.35 (5.9-17.48)	0.0982
Péptido C		2.97 (0.6,13.4)	3.5 (1.8,6.4)	1.9 (1.5,3.1)	0.1492
Triglicéridos	127.182 (122.6)	110.5 (53.71)	150.7 (106.7)	82.6 (23.41)	0.5425
LDL	106.18 (36)	86.26 (36.01)	87.73 (30.6)	89.72 (27.5)	0.4026
HDL	48.09 (10.60)	42.22 (8.99)	43.61 (8.48)	52.56 (8.51)	0.1613
No HDL	129.63 (35.26)	112.2 (26.3)	114.36 (31.66)	106.24 (29.57)	0.4550
ALT	33.72 (36.97)	25.8 (8.28)	24.22 (8.26)	14.58 (3.45)	0.4473
Ácido úrico	4.22 (0.98)	4.53 (1.52)	5.51 (1.50)	5.47 (1.52)	0.1174
Microalbuminuria	4.41 (0.2,221.54)	43.54 (1.5,121.93)	2 (0.6,11.5)	na	0.3574
TAS	61.20 (19.41)	59.12 (18.44)	72.21 (20.90)	57.20 (17.78)	0.3093
TAD	69.50 (21.66)	69.12 (21.24)	74.85 (19.69)	73.20 (21.63)	0.9009

Tabla N°2. Distribución de Biomarcadores.

	DM1	DM2	OBESIDAD	CONTROLES	P
RIAO (µg/ml)	3.71 (1.7,5.7)	4.0 (3.0,6.3)	2.90 (1.39,7.05)	1.7 (1.43,1.79)	0.029
Leptina	7.3 (1.8,38.2)	6.4 (1.6,24)	6.75 (3.1,57.1)	8.4 (4.2,31.1)	0.5047
Adiponectina	25.5 (15.1)	19.16 (6.3)	16 (5.4)	14.5 (2.5)	0.0605

Tabla N°3 Asociación RIAO y Adiponectina. No encontramos asociación significativa.

		β	IC95%	P
Obesidad	Constante del modelo	2.0279	(-1.68, 5.73)	0.2569
	Adiponectina	0.0845	(- 0.13, 0.03)	0.4202
DM1	Constante del modelo	3.44	(1.39-5.50)	0.0042
	Adiponectina	0.0310	(- 0.06, 0.07)	0.8902
DM2	Constante del modelo	4.102	(0.81, 7.39)	0.0214
	Adiponectina	0.0142	(- 0.15, 0.18)	0.8429
Controles	Constante del modelo	2.36	(1.19, 3.53)	0.007
	Adiponectina	-0.05	(- 0.13, 0.03)	0.133

Tabla N°4 Asociación RIAO y Leptina. Encontramos asociación positiva en pacientes con Obesidad.

		β	IC95%	P
Obesidad	modelo	2.39	(1.12, 3.7)	0.001
	Leptina	0.08	(0.012, 0.15)	0.025
DM1	modelo	4.13	(2.9,5.4)	< 0.0001
	Leptina	-0.06	(-0.15,0.03)	0.167
DM2	modelo	4.23	(2.70,5.79)	0.0003
	Leptina	0.015	(-0.13,0.16)	0.8078
Controles	modelo	1.66	(1.19, 2.12)	0.0015
	Leptina	-0.002	(- 0.06, 0.02)	0.7596

Tabla N°5. Adiponectina en DM2- variables metabólicas.

No encontramos asociación significativa.

Asociación marginal con triglicéridos.

	β	IC95%	P
Constante del modelo	77.3	(11.3, 165.7)	0.057
HbA1c	2.51	(- 2.04, 7,1)	0.09
Triglicéridos	-0.15	(-0.32, 0.03)	0.059
Colesterol HDL	-0.66	(-1.76, 0.43)	0.08
Colesterol LDL	-0.22	(-0.64, 0.18)	0.09
Ácido úrico	-4.9	(-13.0, 3,29)	0.08
Colesterol No HDL	0.08	(-0.11, 0.28)	0.11

Tabla N°6. Leptina en Obesidad- variables metabólicas.
Encontramos asociación negativa con triglicéridos y ácido
úrico y positiva con HDL.

	β	IC95%	p
Constante del modelo	69.7	(-7.3, 146.8)	0.055
HbA1c	-2.8	(- 12.4, 6.8)	0.169
Colesterol No HDL	1.9	(-0.9, 4.6)	0.074
Colesterol LDL	-2.3	(-0.64, 0.18)	0.09
Ácido úrico	-14.1	(-21.1, -7.1)	0.025
Triglicéridos	-0.24	(-0.45, -0.03)	0.042
Colesterol HDL	1.71	(0.37, 3.05)	0.039

ANEXO II. FIGURAS

Figura 1.- Frecuencia y porcentaje por diagnóstico.

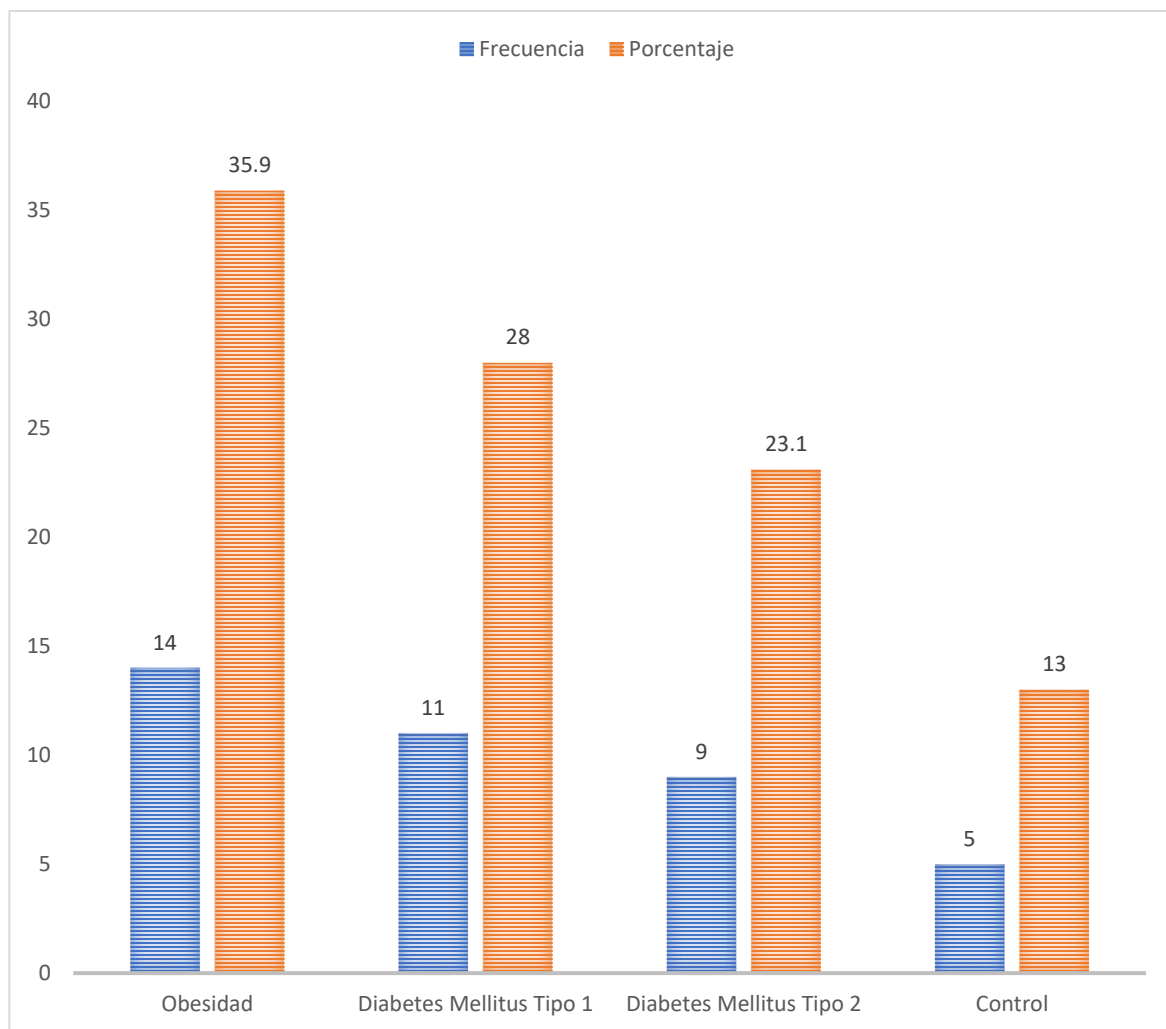


Figura 2.- Distribución de RIAO de acuerdo con diagnóstico.

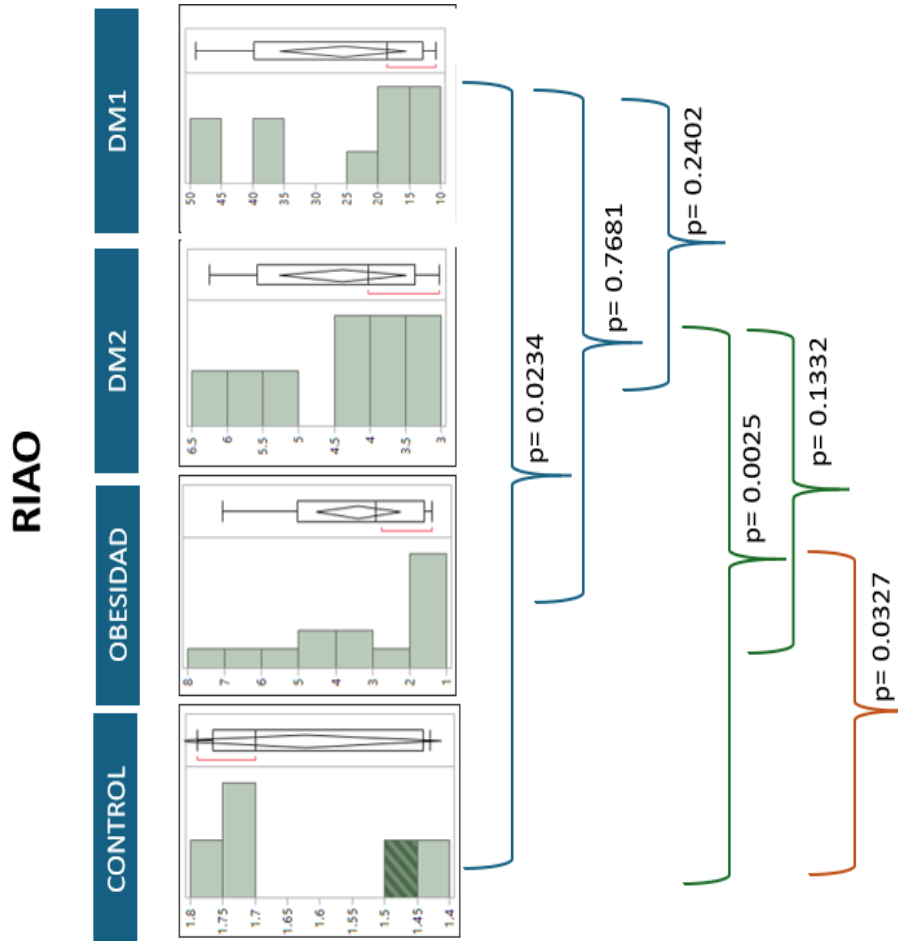


Figura 3.- Distribución de Adiponectina de acuerdo con diagnóstico.

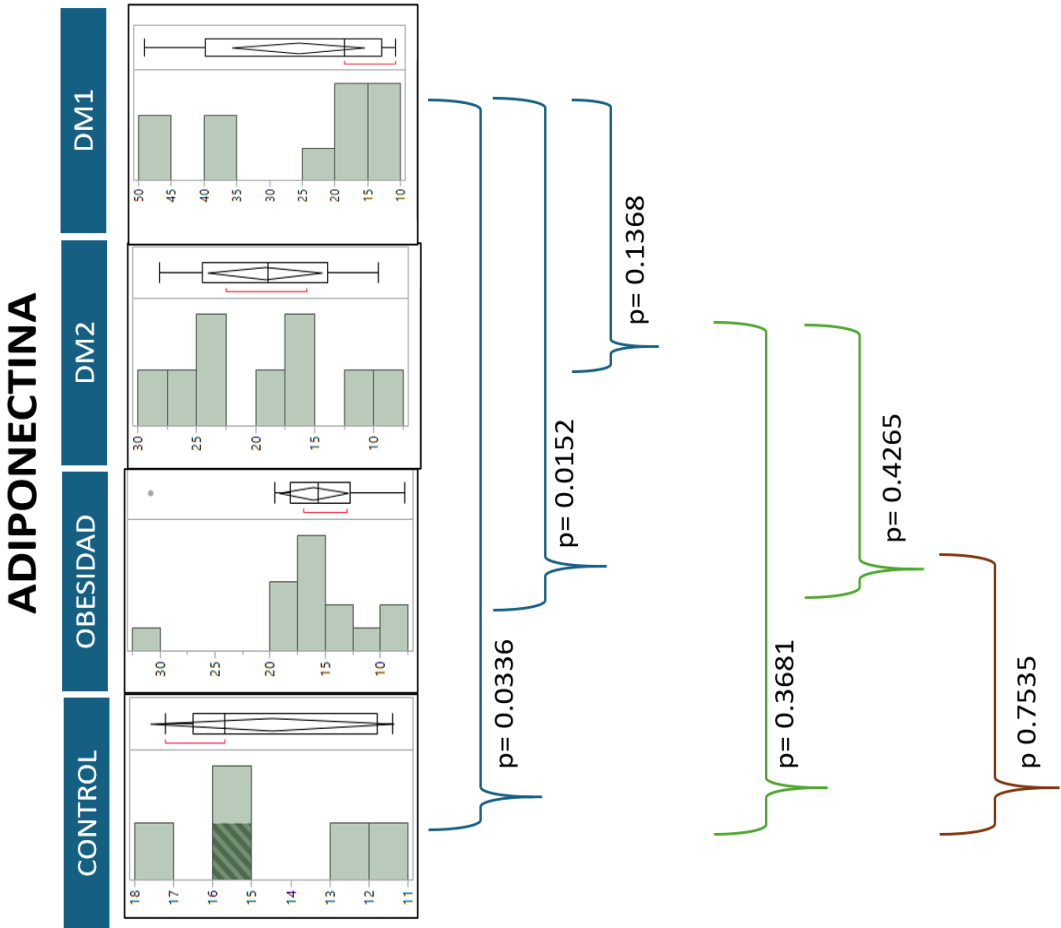


Figura 4.- Distribución de Leptina de acuerdo con diagnóstico.

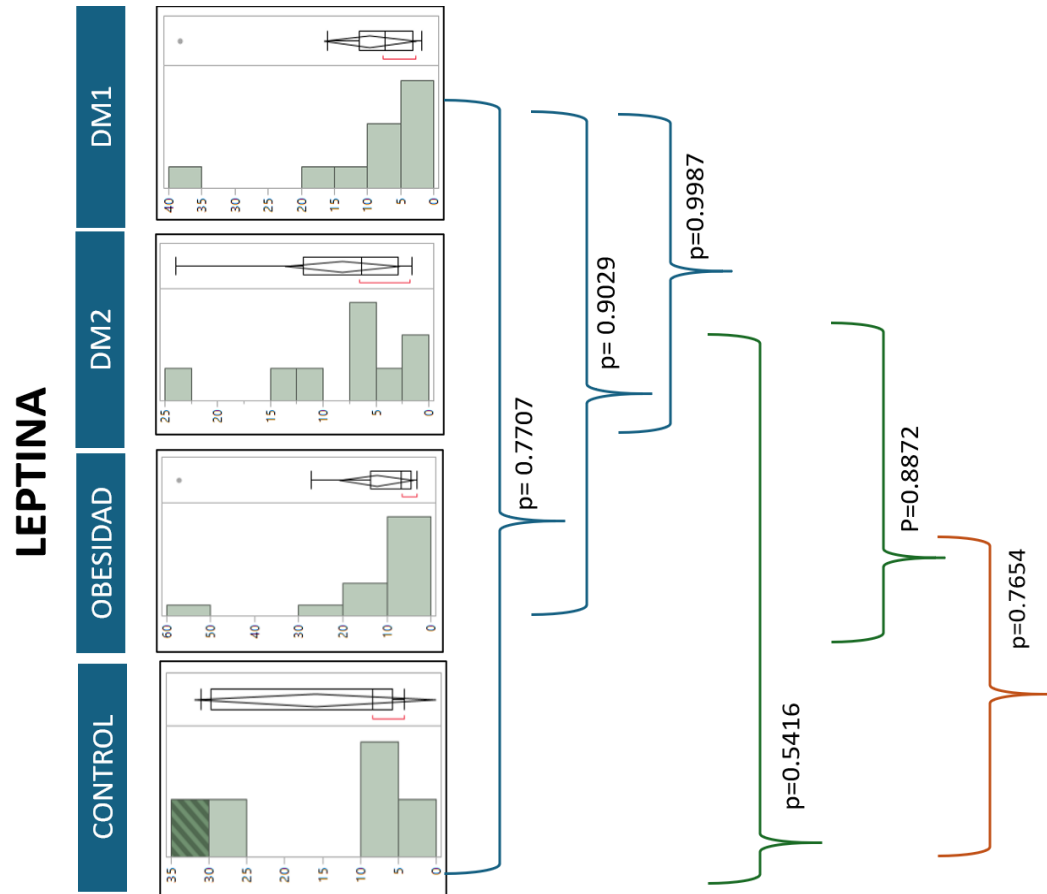


Figura 5.- Asociación de RIAO y adiponectina. No encontramos asociación en ninguno de los grupos estudiados.

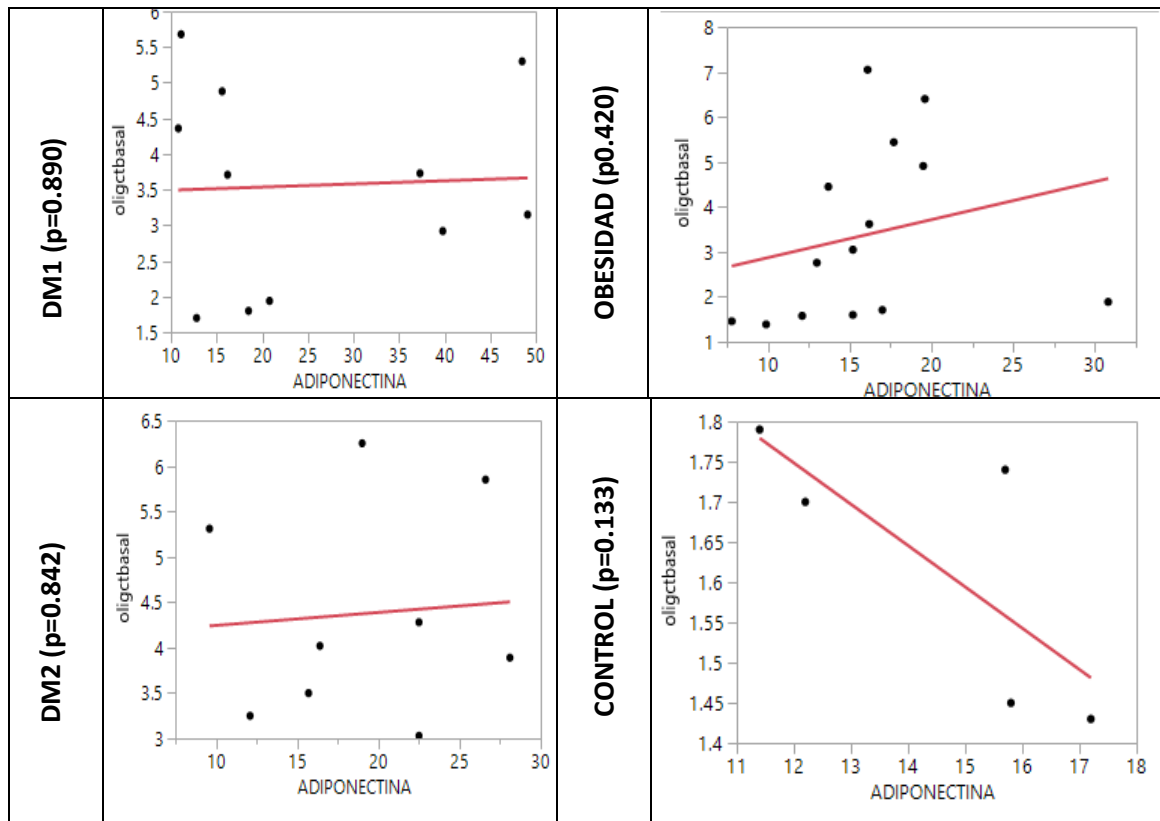


Figura 6.- Asociación de RIAO y leptina. Encontramos asociación positiva en pacientes con obesidad.

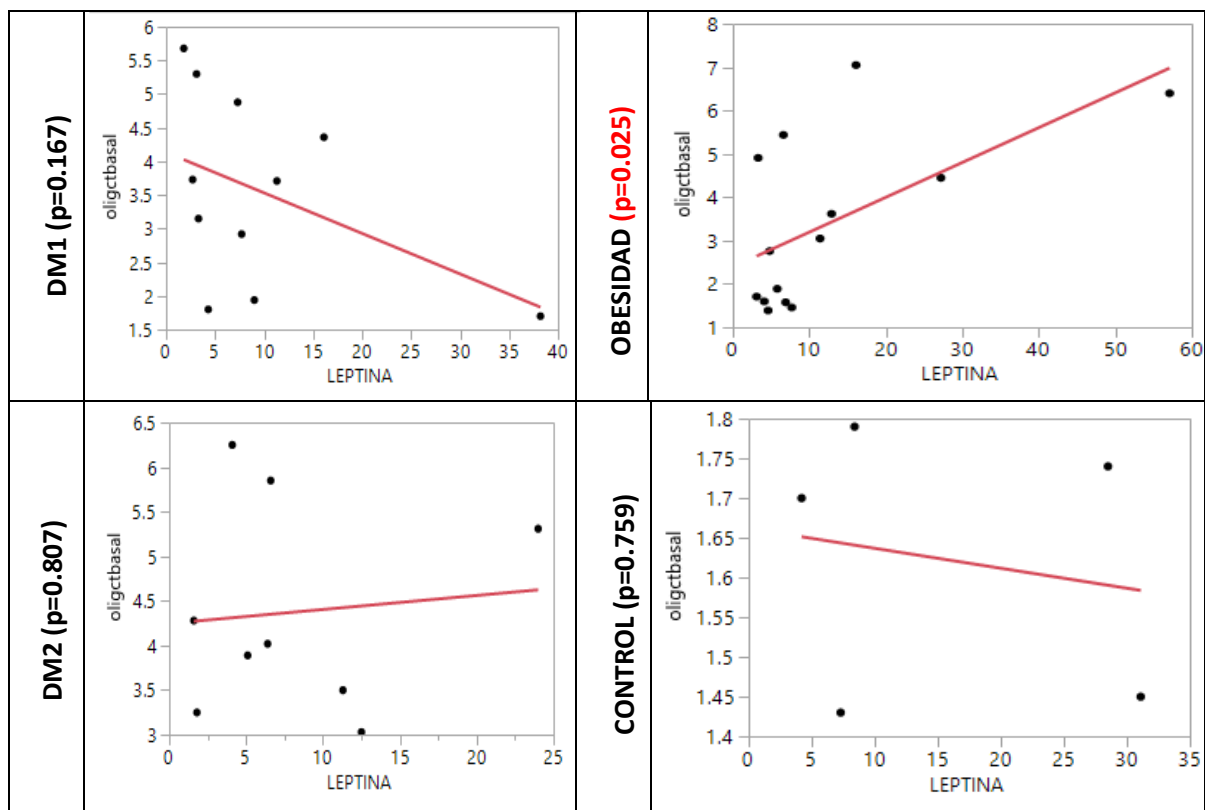


Figura 7.- Asociación de adiponectina y leptina. No se encontró asociación significativa.

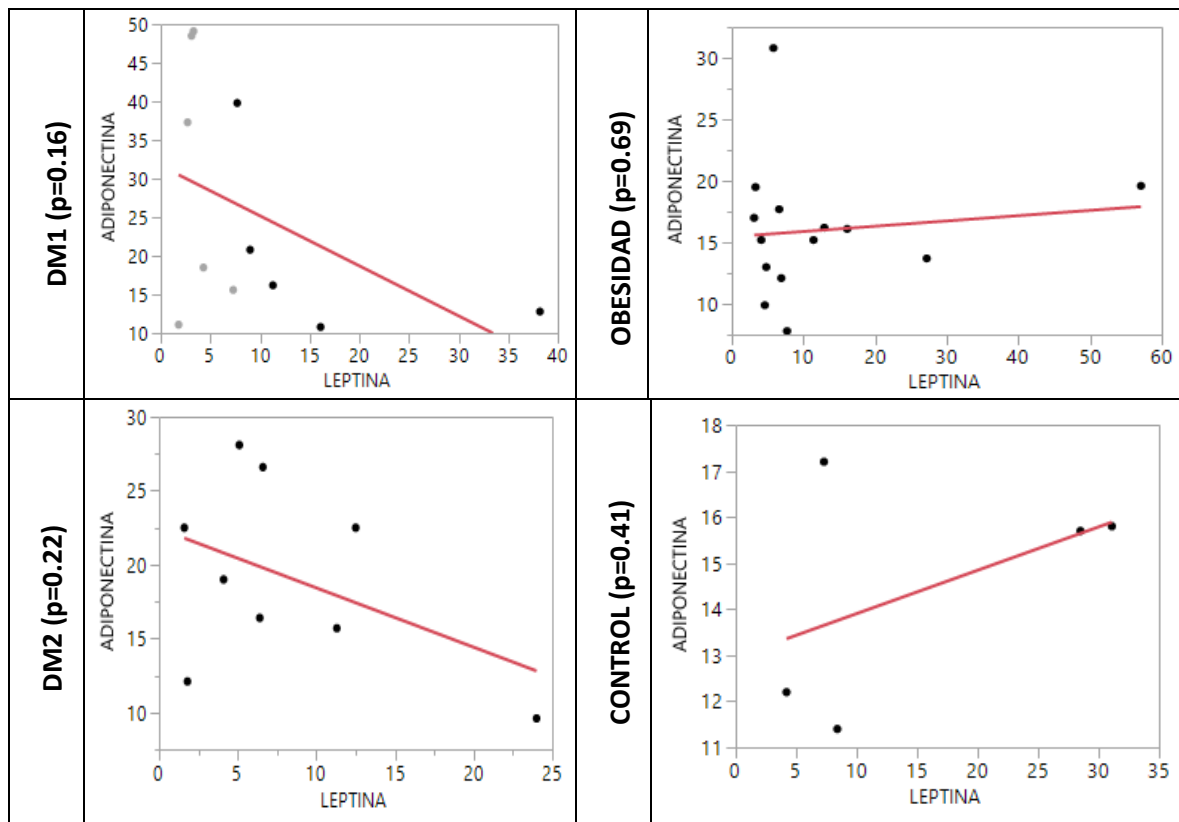


Figura 8.- Asociación de adiponectina con variables metabólicas. Encontramos asociación negativa con ácido úrico en grupo control.

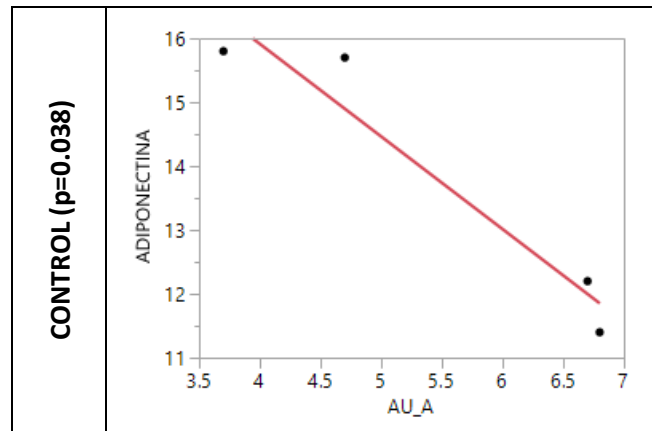


Figura 9.- Asociación de leptina con variables metabólicas. Encontramos asociación negativa con ácido úrico en grupo control.

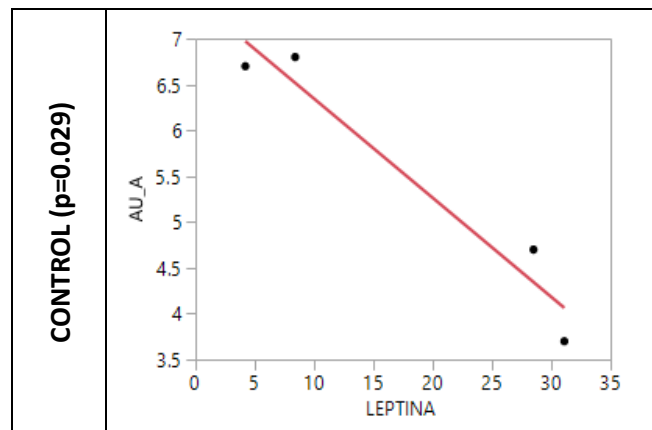


Figura 10.- Leptina con variables metabólicas. Encontramos asociación positiva con ALT en DM2.

