



UNIVERSIDAD PERUANA  
**CAYETANO HEREDIA**

Facultad de  
**MEDICINA**

**ASOCIACIÓN DE AUTOANTICUERPOS CONTRA LAS CÉLULAS  
BETA Y CARACTERÍSTICAS METABÓLICAS EN ADOLESCENTES  
CON FENOTIPO DE DIABETES MELLITUS TIPO 2**

ASSOCIATION OF AUTOANTIBODIES AGAINST B-CELLS AND  
CHARACTERISTICS IN ADOLESCENTS WITH TYPE 2 DIABETES  
MELLITUS PHENOTYPE.

TESIS PARA OPTAR POR EL TÍTULO PROFESIONAL DE LICENCIADO  
EN TECNOLOGÍA MÉDICA EN LA ESPECIALIDAD DE LABORATORIO  
CLÍNICO Y ANATOMÍA PATOLÓGICA

**AUTORES**

KAREN MABEL GUANILO SALGUERO

HEIDY JUDITH PAQUIYAURI YAURI

CARMEN MARIA SUAREZ LIZANA

**ASESOR**

PEDRO ALBERTO ARO GUARDIA

LIMA - PERÚ  
2024



## **JURADO**

Presidente: Dr. Miguel Wilfredo Marzal Melendez

Vocal: Mg. Lidio Edgar Neyra Valdez

Secretario: Mg. Billy Joel Sanchez Jacinto

Fecha de sustentación: 08 de agosto del 2024

Calificación: Aprobado

**ASESOR DE TESIS**

**ASESOR**

Dr. PEDRO ALBERTO ARO GUARDIA  
Departamento académico de Medicina  
ORCID: 0000-0003-3343-7607

## **DEDICATORIA**

A nuestra familia por su apoyo incondicional durante todo este proceso. A nuestros amigos, por sus palabras de aliento y compañía.

## **AGRADECIMIENTOS**

Un agradecimiento especial al Dr. Aro, cuyo asesoramiento y guía fueron fundamentales para la culminación de este trabajo.

## **FUENTE DE FINANCIAMIENTO**

Este estudio no tuvo financiamiento externo para su realización.

## **DECLARACIÓN DE CONFLICTO DE INTERÉS**

Las autoras declaran no tener ningún conflicto de interés.

## RESULTADO DEL INFORME DE SIMILITUD

Asociación de autoanticuerpos contra las células beta y características metabólicas en adolescentes con fenotipo de Diabetes Mellitus Tipo 2

### INFORME DE ORIGINALIDAD

<b>19%</b>	<b>17%</b>	<b>5%</b>	<b>5%</b>
INDICE DE SIMILITUD	FUENTES DE INTERNET	PUBLICACIONES	TRABAJOS DEL ESTUDIANTE

### FUENTES PRIMARIAS

<b>1</b>	<b>repositorio.upch.edu.pe</b> Fuente de Internet	<b>5%</b>
<b>2</b>	<b>duict.upch.edu.pe</b> Fuente de Internet	<b>2%</b>
<b>3</b>	<b>Submitted to Universidad Peruana Cayetano Heredia</b> Trabajo del estudiante	<b>2%</b>
<b>4</b>	<b>hdl.handle.net</b> Fuente de Internet	<b>1%</b>
<b>5</b>	<b>Submitted to Universidad Científica del Sur</b> Trabajo del estudiante	<b>1%</b>
<b>6</b>	<b>projects.ipro.org</b> Fuente de Internet	<b>&lt;1%</b>
<b>7</b>	<b>upc.aws.openrepository.com</b> Fuente de Internet	<b>&lt;1%</b>
<b>8</b>	<b>"Abstracts of the 47th Annual Meeting of the EASD, Lisbon 2011", Diabetologia, 2011</b>	<b>&lt;1%</b>

## TABLA DE CONTENIDOS

I. INTRODUCCIÓN .....	1
II. OBJETIVOS .....	3
III. MATERIALES Y MÉTODOS .....	3
IV. RESULTADOS .....	8
V. DISCUSIÓN .....	9
VI. CONCLUSIONES .....	13
VII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	14
VIII. TABLAS Y FIGURAS .....	20
<b>Anexos</b>	

## RESUMEN

**Introducción:** Los autoanticuerpos contra la célula beta han sido observados en diabetes tipo 1 (DM1), pero pueden detectarse en algunos casos de diabetes tipo 2 (DM2) de aparición tardía. Actualmente, existe un incremento de DM2 en jóvenes, en donde estudios sugieren que existen diferencias entre aquellos en donde se encuentra evidencia de autoinmunidad. **Objetivos:** Determinar la asociación de autoanticuerpos contra células beta y características metabólicas en adolescentes con fenotipo de DM2. **Materiales y métodos:** Estudio transversal. Se revisaron 41 historias clínicas de adolescentes entre 12 a 17 años con diagnóstico de DM2 en el Centro de Diabetes, Obesidad y Nutrición (CIDON) entre los años 2018-2022. Se registraron datos como glucosa basal, HbA1c de debut y control, péptido C, insulina basal, así como autoanticuerpos anti-GAD65, IA2 y anti-insulina. El buen control metabólico se evaluó según la  $HbA1c < 7\%$ . Se compararon dos grupos: autoanticuerpo (+) y autoanticuerpo (-) con las características metabólicas de la población estudiada. **Resultados:** el 39% de la población presentó al menos un autoanticuerpo contra células beta. El anti-GAD65 fue el autoanticuerpo más frecuente reportado con un 24%. Se encontró una asociación significativa con el péptido C ( $p < 0.001$ ), HbA1c control ( $p = 0.041$ ) y el control metabólico ( $p = 0.034$ ). No se encontró asociación como la glucosa basal, insulina y el HOMA-IR. **Conclusiones:** La presencia de los autoanticuerpos contra islotes de célula beta en adolescentes con fenotipo de DM2 está asociado a una disminución de los valores de Péptido C y al control metabólico.

**Palabras claves:** *diabetes tipo 2, adolescentes, autoanticuerpos.*

## **ABSTRACT**

**Introduction:** Islet cell autoantibodies have been observed in type 1 diabetes (DM1), but may be detected in some cases of late onset type 2 diabetes (DM2). Currently there is an increase in DM2 in young people where studies suggest that there are differences between those where evidence of autoimmunity is found.

**Objectives:** To determine the association of Islet cell autoantibodies and metabolic characteristics in adolescents with DM2 phenotype. **Materials and methods:**

Cross-sectional study. Forty-one medical records of adolescents aged 12-17 years with a diagnosis of DM2 were reviewed at the Center for Diabetes, Obesity and Nutrition (CIDON) between the years 2018-2022. Data such as basal glucose, debut and control HbA1c, C-peptide, basal insulin as well as anti-GAD65, IA2 and anti-insulin autoantibody measures were recorded. Good metabolic control was assessed according to  $HbA1c < 7\%$ . Two groups were compared: autoantibody (+) and autoantibody (-) with the metabolic characteristics of the studied population.

**Results:** 39% of the population presented at least one Islet cell autoantibodies. Anti-GAD65 was the most frequent autoantibody reported with 24%. A significant association was found with C-peptide ( $p < 0.001$ ), HbA1c ( $p = 0.041$ ) and metabolic control ( $p = 0.034$ ). No association was found as basal glucose, insulin and HOMA-IR. **Conclusions:** The presence of islet cell autoantibodies in adolescents with DM2 phenotype is associated with decreased C-Peptide values and metabolic control.

**Keywords:** Type 2 diabetes mellitus, adolescent, autoantibodies.

## I. INTRODUCCIÓN

La diabetes mellitus (DM) es una enfermedad heterogénea caracterizada principalmente por elevación crónica de la glucosa en sangre, siendo el resultado de la falta de producción de insulina, defectos en su secreción o resistencia a la insulina (1,2). La DM está dividida en diferentes categorías que van desde una enfermedad autoinmune como la Diabetes mellitus tipo 1 (DM1) hasta un desorden metabólico como la Diabetes tipo 2 (DM2) (3), esta última es a la que se le atribuye la mayoría de los casos (90-95%) (4).

Antiguamente, la DM2 era observada rara vez en adolescentes y adultos jóvenes, pero ya desde hace 3 décadas han comenzado a surgir investigaciones clínicas en esta población, inicialmente estudiada en comunidades de indios americanos (5,6). En la actualidad, la incidencia de DM2 en adolescentes es el doble que la DM1 (7). En EE.UU. se reportó un incremento anual del 4.8% de DM2 en adolescentes de 10 a 19 años (8). En nuestro país, se ha reportado una frecuencia de 9.2%, en donde las características fenotípicas mayormente encontradas son obesidad, acantosis nigricans y mal control metabólico (9,10).

La combinación de la predisposición genética con estilos de vida actuales como inactividad física y una mala nutrición son las causas más frecuentes para su desarrollo, en donde la obesidad y la resistencia a la insulina son los factores de riesgo más importantes generando una disfunción progresiva de la célula beta pancreática (11). Las células beta del páncreas secretan insulina y está regulada por la demanda metabólica (12). La patogenia de la DM2 se caracteriza principalmente por alteraciones metabólicas, pero en los últimos años se ha observado un papel

importante del sistema inmune como generación de la disfunción de las células beta (13). Los autoantígenos de los islotes como el ácido glutámico descarboxilasa (GAD-65), el transportador de zinc tipo 8 (ZNT8), tirosinofosfatasa (IA2), el autoantígeno de células beta de 69kDa (ICA69) e insulina se expresan en estas células y desempeñan diferentes funciones como la regulación de la glucosa y la formación de insulina (14). Estos autoantígenos se liberan mediante recambio o daño celular y son presentados a las células T desencadenando la destrucción autoinmune de estas células (15).

La desregulación inmune podría ser un simple espectador o un factor adicional en la destrucción de las células beta en la DM2. Reinehr et al (16), reportaron que un 36% de adolescentes con DM2 presentaba al menos un autoanticuerpo contra islotes. Tres estudios realizados en EE.UU. basados en poblaciones pequeñas (menos de 50) de adolescentes con DM2 informaron anticuerpos presentes entre 10 a 74% siendo el autoanticuerpo más frecuente el GAD65 (2, 17,18). Gumus et al (19), reportaron que la presencia del autoanticuerpo GAD65 no se asoció a diferencias en la secreción de insulina, péptido C y Hemoglobina Glicada (HbA1c) en adolescentes afroamericanos con DM2; en contraste, Grasso et al (20), informaron que la presencia de autoanticuerpos si está asociado a una probabilidad mayor de requerir el uso de insulina en personas con DM2 adultos.

La literatura es limitada con respecto a la autoinmunidad asociada en adolescentes con DM2, ya que tradicionalmente ha sido considerada una enfermedad de adultos, pero cada vez es más frecuente encontrarla en edades más tempranas, en donde la presencia de la autoinmunidad podría generar un curso clínico agresivo, complicaciones en la edad adulta temprana y mortalidad asociada a la enfermedad;

por lo que el objetivo de este estudio es determinar la asociación de autoanticuerpos contra células beta y características metabólicas en adolescentes con fenotipo de DM2.

## **II. OBJETIVOS**

### **Objetivo general**

Determinar la asociación de autoanticuerpos contra las células beta y características metabólicas en adolescentes entre 12 y 17 años con fenotipo de diabetes mellitus tipo 2.

### **Objetivos específicos**

1. Determinar las características sociodemográficas, clínicas y de laboratorio de adolescentes con fenotipo de diabetes mellitus tipo 2.
2. Determinar la frecuencia de autoanticuerpos contra las células beta en adolescentes con fenotipo de diabetes mellitus tipo 2.
3. Determinar la frecuencia de anti-GAD65, Anti-Insulina (IA) y IA2 en adolescentes con fenotipo de diabetes mellitus tipo 2.
4. Determinar la asociación de autoanticuerpos contra las células beta y marcadores de disfunción de células beta como glucosa basal, insulina basal, HbA1C y péptido C en adolescentes con fenotipo de diabetes mellitus tipo 2.

## **III. MATERIALES Y MÉTODOS**

### **Diseño del estudio:**

Estudio observacional, analítico de corte transversal realizado en adolescentes con diagnóstico de DM2 que acudieron al Centro de Investigación de Diabetes Obesidad y Nutrición (CIDON) durante los años 2018 y 2022.

**Población:**

Se incluyeron en este estudio historias clínicas de adolescentes entre 12 a 17 años con diagnóstico de DM2.

**Criterios de inclusión**

- Adolescentes entre 12 a 17 años con diagnóstico de DM2 según los criterios de recomendación por ADA (1).
- Tiempo de enfermedad al menos mayor de 1 año.

**Criterios de exclusión**

- Adolescentes entre 12 a 17 años con antecedentes de complicaciones por diabetes mellitus: nefropatía severa (TFG  $\leq$ 15 ml/min), neuropatía severa, retinopatía diabética proliferativa según la historia clínica.
- Adolescentes entre 12 a 17 años que tengan diabetes tipo 1 o historia de cetoacidosis en los últimos 6 meses según historia clínica.
- Adolescentes mujeres entre 12 a 17 años que se encuentren gestando o estén dando de lactar según historia clínica.
- Adolescentes entre 12 a 17 años con antecedentes de enfermedad tiroidea según historia clínica.
- Tratamiento antidiabético sin un régimen estable según historia clínica.
- Trastorno cognitivo o neurológico que afecte su participación en el estudio.
- Adolescentes entre 12 a 17 años con uso crónico de corticoides (mayor de 15 días) según historia clínica.

**Tamaño muestral:**

Se revisaron todas las historias clínicas del año 2018 hasta el 2022. Se revisaron las historias de 41 adolescentes con fenotipo de DM2. Se dividieron en grupo de anticuerpos (+)=16 y anticuerpos (-)=25, según lo valorado en las historias clínicas. Con los resultados obtenidos en este estudio se realizó el cálculo de la potencia, para esto se utilizó los valores de la media (DS) de la HbA1c de control en adolescentes con anticuerpo (+) = 8.9 (1.7) y anticuerpo (-) = 7.0 (1.3), obteniendo una potencia 96% (ANEXO 1).

**Instrumento de investigación**

Se utilizó un formulario de recolección de datos (ANEXO 2). En este formulario se anotaron todas las variables requeridas para el estudio, las cuales estarán codificadas de manera numérica. Estuvo dividido según los datos que se obtuvieron como: características sociodemográficas (edad y sexo), características clínicas y finalmente los resultados de las pruebas de laboratorio (glucosa basal, Insulina basal, HOMA-IR, Péptido C y HbA1c) y los resultados de la prueba de autoanticuerpos. Posteriormente con estos datos se llevó a una base de datos en el programa Excel.

**Recopilación de datos y variables:**

El estudio fue dirigido por los investigadores principales bajo la supervisión de un médico especializado en la selección de participantes según lo establecido en el protocolo. Además, se recolectó los datos de las historias clínicas de adolescentes de 12 a 17 años que acudieron al Centro de Investigaciones de Diabetes, Obesidad y Nutrición (CIDON) durante el periodo del 2018 a 2022. Estos datos recaudados se registraron en una ficha de recolección de datos (ANEXO 2).

Se registraron datos sociodemográficos esenciales como la edad y el sexo, clínicos como índice de masa corporal (IMC), presencia de acantosis nigricans, medicación, presión arterial y circunferencia abdominal, junto con mediciones de peso y altura, las cuales se tomaron utilizando una balanza con tallímetro debidamente calibrada, con el paciente descalzo y después de haber vaciado la vejiga, según lo reportado en la historia clínica.

En cuanto los datos de laboratorio obtenidos se anotaron en la ficha de recolección de datos, donde se incluyeron los valores de glucosa en ayunas de debut, insulina en ayunas, HOMA-IR=(Insulina en ayunas  $\mu$ UI/ml) (glucosa en ayunas mg/dl)/405, HbA1c, péptido C en ayunas y autoanticuerpos GAD-65, IA y IA2. Es importante mencionar que un adolescente con fenotipo de DM2 podría presentar la medida de al menos uno de los anticuerpos en la historia clínica. La glucosa en ayuna se midió mediante el método colorimétrico, la HbA1c de debut y control a los 3 meses se determinó mediante HPLC (cromatografía líquida de alto rendimiento), la insulina en ayuna se midió mediante un método cinético, el péptido C se analizó mediante quimioluminiscencia, y la medición de los autoanticuerpos se realizó mediante radioinmunoensayo. El control metabólico se realizó en base a los valores de HbA1c; mal control metabólico  $\geq 7\%$ , Buen control metabólico  $< 7\%$  según las recomendaciones de la Asociación Americana de Diabetes (4). Los resultados de laboratorio se encontraban en las historias clínicas por lo que se pudo verificar la metodología realizada. Los resultados de los autoanticuerpos se observaron de manera cualitativa en la historia clínica. Todas las pruebas se llevaron a cabo en el laboratorio del mismo centro. Todos los datos recolectados fueron llevados a una

base de datos los cuales estarán codificados de manera numérica, manteniendo en anonimato a los participantes.

### **Aspectos éticos**

Este estudio fue aprobado por el Comité de Ética Institucional de la Universidad Peruana Cayetano Heredia (Código: 212288) (ANEXO 3). Ya que fue un análisis de datos secundarios no se utilizó consentimiento informado.

### **Análisis estadístico**

Se evaluó la distribución de las variables a través de métodos numéricos. Las variables categóricas se presentaron con frecuencias y/o porcentajes. Las variables numéricas que tenían una distribución normal se presentaron como media  $\pm$  desviación estándar (SD) y aquellas que tenían una distribución no gaussiana se presentaron como mediana y rango intercuartílico (RIC). En el análisis bivariado se comparó las variables del estudio con la presencia de autoanticuerpos contra células beta (anti-GAD65, anti-IA2 y/o anti-insulina). Se formaron dos grupos: autoanticuerpos (+) y autoanticuerpos (-). Para las variables continuas se utilizó la prueba de T de student o U de Mann Whitney según el cumplimiento de los criterios de normalidad. Para las variables categóricas se usó la prueba de Chi cuadrado o la prueba exacta de Fisher según corresponda. Se consideró un nivel de significancia del 5%. El análisis estadístico se llevó a cabo a través del programa STATA versión 17 para Windows (StataCorp LP, College Station, Texas, Estados Unidos) los gráficos fueron realizados en el programa Graph Pad Prism 9.

#### IV. RESULTADOS

##### **Características sociodemográficas, clínicas y de laboratorio en adolescentes con fenotipo de DM2.**

Se incluyeron en el estudio 41 historias clínicas de adolescentes entre 12 y 17 años con fenotipo de DM2. Más de la mitad de los adolescentes eran varones (51.2%) y tenían una mediana (RIC) de 16 (15-17) años. La población estudiada presentaba un fenotipo de DM2 con una media del IMC de 32.5 kg/m<sup>2</sup>, una mediana de cintura abdominal de 102 cm, presencia de acantosis nigricans (92.7%) y resistencia a la insulina (92.7%). El 39% de la población tuvo presencia de al menos un autoanticuerpo contra los islotes de las células beta como se muestran en la tabla 1; 10 (24.4%) fueron positivos para anti-GAD65, 5 (12.8%) para anti-insulina y solo 1 (2.6%) para anti-IA2 (figura 1).

##### **Relación entre autoanticuerpos con las características sociodemográficas, clínicas y de laboratorio en adolescentes con fenotipo de diabetes mellitus tipo 2.**

Las características sociodemográficas, clínicas y de laboratorio según el estado de los autoanticuerpos contra los islotes se muestran en la tabla 2. Los participantes con autoanticuerpos positivos tenían una HbA1c más elevada en el control ( $p < 0.001$ ) y tenían un Péptido C menor en comparación a los que no presentaban anticuerpos ( $p = 0.041$ ). Los adolescentes que no tenían presencia de autoanticuerpos tenían un mejor control metabólico con respecto a los que sí tenían algún autoanticuerpo presente ( $p = 0.034$ ). No se encontró relación con características fenotípicas como IMC ( $p = 0.115$ ), acantosis nigricans ( $p = 0.550$ ), insulina basal

( $p=0.979$ ), HOMA-IR ( $p=0.423$ ) y resistencia a la insulina ( $p=1.00$ ) como se muestra en la tabla 2.

## V. DISCUSIÓN

El presente estudio explora la positividad de autoanticuerpos contra la célula beta en función de las características y el control metabólico de adolescentes con fenotipo de DM2 para comprender la interacción de estas variables. Nuestros hallazgos muestran que la presencia de autoanticuerpos en adolescentes con DM2 podría influenciar en el control metabólico. Además, presentaban una mayor alteración en la secreción de insulina, observado por niveles menores de péptido C y un curso más tórpido en el seguimiento según el control posterior con la HbA1c, lo cual podría tener un impacto en el manejo de estos pacientes.

Estudios demuestran la presencia de autoinmunidad contra los islotes de células beta en adolescentes con DM2. El hallazgo de la presencia de autoanticuerpos contra las células beta del páncreas es consistente con otros estudios. El estudio SEARCH (21) encontró una frecuencia de autoanticuerpos positivos (GAD-65) en adolescentes con DM2 de 21.2% en donde la mayoría era población blanca no hispana, en contraste el estudio TODAY (22) reportó que un 9.8% de presencia de autoinmunidad, utilizando los autoanticuerpos GAD65 y IA2 en una población con diversidad racial/étnica, mientras que Gumus et al (19), encontraron una frecuencia de 18% de autoanticuerpos anti-islotes en adolescentes con DM2 afroamericanos. La variabilidad en los porcentajes en relación con nuestros resultados radica en los anticuerpos usados para su detección, la raza, el tamaño muestral y la metodología usada.

Diversos estudios realizados en esta población indican que el GAD65 es el autoanticuerpo más frecuente encontrado en personas con DM2, lo cual concuerda con nuestros hallazgos (22). El estudio ADOPT (23), encontró una prevalencia de 4.2% de anti-GAD65 presente en personas con DM2 de reciente diagnóstico previamente tratados con antidiabéticos orales. En contraste, Alyafei et al (24), en jóvenes con DM2 en Qatar, detectaron la presencia en mayor proporción de anti-insulina (58.3%) que anti-GAD65 (29.3%). Hathout et al (17), de la misma forma encontraron principalmente anti-IA2 como autoanticuerpo detectado principalmente en esta población con un 37.5% seguido del anti-GAD65 (18.75%). Como se ha observado, existe una heterogeneidad en la presencia de anticuerpos anti-islotos, lo cual puede deberse a la genética, la raza, factores ambientales y el perfil inflamatorio (18), contribuyendo a la disfunción de las células beta observado en la patogénesis de esta enfermedad (25). Nuestro estudio pudo tener además la limitación del acceso a la medida de todos los autoanticuerpos mencionados en nuestros resultados, ya que en la práctica habitual solo se solicita el GAD-65 como marcador de autoinmunidad.

La obesidad y la resistencia a la insulina son las características fenotípicas observadas con mayor frecuencia en DM2. Sin embargo, algunos estudios mencionan que los adolescentes hispanos tienen mayor resistencia que la población caucásica, y que la secreción de insulina es mayor en jóvenes hispanos que afroamericanos (26,27), lo cual es importante resaltar en nuestra población estudiada ya que fue observado en su mayoría en los adolescentes con presencia de autoanticuerpos y sin el hallazgo de ellos. ZInman et al (23) y Tfayli et al (28), indican que el péptido C en ayunas de adolescentes con DM2 es menor en aquellos

con autoanticuerpos presentes, pero fue observado principalmente en aquellos que eran menos obesos; Gumus et al (19), no encontró una relación significativa entre el péptido C y la presencia de autoanticuerpos, pero a diferencia de los estudios anteriores la población era adolescentes con obesidad principalmente. A diferencia de nuestro estudio, sí se pudo observar una asociación significativa entre los valores de péptido C y la presencia de autoanticuerpos a pesar de que la población estudiada era en su mayoría obesos. Esto podría deberse principalmente a la activación autoinmune provocado por el perfil inflamatorio ocasionado por la obesidad, basado en la presencia de autoanticuerpos circulantes contra la célula beta del páncreas y células T autorreactivas. Esto provoca alteraciones en la secreción de la insulina, lo cual, si bien es cierto en un inicio podrían tener una secreción mayor de péptido C, pero en el seguimiento se observa una notable reducción (29,30), esto no pudo evaluarse en nuestra población, ya que el péptido C se midió en momentos posteriores al debut según la historia clínica.

El control metabólico es un factor muy importante, ya que un adecuado control permitirá disminuir complicaciones crónicas por diabetes. En adultos el UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) (31) menciona que las personas con DM2 con autoanticuerpos GAD65 presentes tenían un mal control metabólico en el seguimiento, además que fallaban más rápido al tratamiento que aquellos sin autoinmunidad (94 vs 14% en 6 años) y predecía la necesidad de uso de insulina. Zhu et al (32), reportaron que la anti-insulina está relacionada a una mayor excursión glucémica, pudiendo afectar el control glucémico, ya que estos autoanticuerpos podrían unirse y/o liberar insulina de forma impredecible. La mayoría de estudios en adolescentes con DM2 y presencia de autoanticuerpos no

encuentran relación con la HbA1c en el primer control realizado (24,28). Este estudio muestra valores elevados de HbA1c en presencia de autoanticuerpos en el seguimiento, esto podría deberse a la contribución de estos autoanticuerpos a la insulinitis y deterioro más rápido de la función de la célula beta con el requerimiento temprano de insulina (33), por lo que estos hallazgos podrían dar información importante para guiar el tratamiento de estos pacientes.

La autoinmunidad está definida como una pérdida de la tolerancia y un aumento de la reactividad de las células B y T (34). La activación autoinmune en la DM2 aún no es clara, pero estudios mencionan que la obesidad asociada a una inflamación crónica del tejido adiposo y el estrés de las células beta provocada por la glucotoxicidad y lipotoxicidad generarían la activación de la respuesta inmune innata y adaptativa, induciendo la producción de autoanticuerpos y activación de las células T reactivas a antígenos culminando en la destrucción autoinmune de las células de los islotes pancreáticos (30). Las características fenotípicas y la historia natural de los adolescentes con autoanticuerpos presentes son de interés principalmente por dos razones: primero, para determinar si tienen una presentación diferente y pueden ser identificados clínicamente; y segundo, para observar diferencias en la historia natural de la enfermedad observando cómo será la respuesta al tratamiento, ya que se ha observado que en población adulta podrían requerir tempranamente insulina (35). Nuestros resultados muestran que la población con fenotipo de DM2 y la presencia de autoanticuerpos podrían presentar alteraciones en la función de la célula beta caracterizada por una disminución en la secreción de insulina y mal control metabólico en el seguimiento.

Este estudio presenta limitaciones. En primer lugar, nuestros resultados, al ser obtenidos de historias clínicas de un centro de investigación privado, no pueden ser extrapolados ni representativos de la población peruana. En segundo lugar, es posible que hubiera participantes con otros autoanticuerpos presentes, los cuales no hayan sido medidos como los autoanticuerpos citoplasmáticos de las células de los islotes (ICA) y del Znt8, los cuales no estuvieron disponibles en este estudio. En tercer lugar, el uso previo de insulina de algunos adolescentes con DM2 podría haber influido en la presencia de autoanticuerpos contra la insulina. En cuarto lugar, si bien es cierto los adolescentes incluidos en el estudio fueron diagnosticados como DM2 en base a las características fenotípicas, podrían ser reclasificados en un futuro, ya que se ha observado que personas con diagnóstico de DM2 en un inicio podrían reclasificarse en otro tipo de diabetes, como por ejemplo la diabetes de inicio en la madurez de los jóvenes (MODY) (36), pero esto debe ser evaluado durante el seguimiento. En quinto lugar, la duración de la diabetes podría ser un factor que haya influenciado en la presencia de autoanticuerpos y la disfunción de células beta evidenciada en esta población. En sexto lugar, la cantidad de población incluida en el estudio se debió a que la frecuencia de DM2 en adolescentes es baja.

La fortaleza de nuestro estudio radica en que es el primer estudio en nuestro medio que evidencia la presencia de autoanticuerpos contra células beta, resaltando la importancia de la presencia de autoinmunidad en adolescentes con DM2.

## **VI. CONCLUSIONES**

- Se reportó una frecuencia de 39% de autoanticuerpos contra los islotes de células beta en adolescentes con fenotipo de DM2.

- La frecuencia de los autoanticuerpos GAD65, IA-2 e insulina fueron 24.4%, 2.4% y 12.2% respectivamente.
- Se encontró una asociación significativa entre la presencia de autoanticuerpos y los valores elevados de HbA1c de control en adolescentes con fenotipo de DM2.
- Se encontró una asociación significativa entre la presencia de autoanticuerpos contra los islotes de células beta y niveles disminuidos de péptido C y el control metabólico en adolescentes con fenotipo de DM2.

## VII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Deutsch, AJ, Ahlqvist E & Udler MS. Phenotypic and genetic classification of diabetes. *Diabetologia*. 2022; 65:1758–1769. <https://doi.org/10.1007/s00125-022-05769-4>.
2. Sladek R. The many faces of diabetes: addressing heterogeneity of a complex disease. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2018; 6:348–9. doi: 10.1016/S2213-8587(18)30070-6.
3. Brooks-Worrell B., Narla R, and Palmer JP. Islet Autoimmunity in Phenotypic Type 2 Diabetes Patients. *Diabetes Obes Metab*. 2013; 15(3): 137–140. doi: 10.1111/dom.12167
4. Chung WK, Erion K, Florez JC, Hattersley AT, Hivert MF, Lee CG et al. Precision Medicine in Diabetes: A Consensus Report from the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetes Care* .2020; 43(7):1617–1635. <https://doi.org/10.2337/dci20-0022>

5. Pinhas-Hamiel O, Dolan LM, Daniels SR, Standiford D, Khoury PR, Zeitler P. Increased incidence of non-insulin-dependent diabetes mellitus among adolescents. *J Pediatr.* 1996;128:608–615
6. Dabelea D, Hanson RL, Bennett PH, Roumain J, Knowler WC, Pettitt DJ. Increasing prevalence of type II diabetes in American Indian children. *Diabetologia.* 1998;41:904–910.
7. Divers J, Mayer-Davis EJ, Lawrence JM, et al. Trends in incidence of type 1 and type 2 diabetes among youths—selected counties and Indian reservations, United States, 2002–2015. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2020;69:161–165.
8. Mayer-Davis EJ, Lawrence JM, Dabelea D, et al. SEARCH for Diabetes in Youth Study . Incidence trends of type 1 and type 2 diabetes among youths, 2002-2012. *N Engl J Med.* 2017;376:1419-29.
9. Zeitler P. Approach to the obese adolescent with new- onset diabetes. *J Clin Endocrinol Metab.* 2010; 95: 5163-5170.
10. Manrique H, Aro P, Pinto-Valdivia M. Diabetes tipo 2 en niños: Serie de casos. *Rev Med Hered.* 2015;16(1):5-9
11. Temneanu OR, Trandafir LM, Purcarea MR. Type 2 diabetes mellitus in children and adolescents: a relatively new clinical problem within pediatric practice. *J Med Life.* 2016;9(3):235-239.

12. Arvan P, Pietropaolo M, Ostrov D, Rhodes CJ. Islet autoantigens: structure, function, localization, and regulation. *Cold Spring Harb Perspect Med.* 2012 Aug 1;2(8):a007658.
13. Zelada H, Carnero A, Miranda-Hurtado C, Condezo-Aliaga D, Loza-Munarriz, C, Aro-Guardia P, and Manrique H Beta-cell function and insulin resistance among Peruvian adolescents with type 2 diabetes. *J Clin Transl Endocrinol.* 2016 ; 5: 15–20.
14. Scherm MG, Wyatt RC, Serr I, Anz D, Richardson SJ, Daniel C. Beta cell and immune cell interactions in autoimmune type 1 diabetes: How they meet and talk to each other. *Mol Metab.* 2022;64:101565.
15. Yoon JW, Jun HS. Autoimmune destruction of pancreatic beta cells. *Am J Ther.* 2005;12(6):580-91.
16. Reinehr T, Schober E, Wiegand S, Thon A, Holl R; DPV-Wiss Study Group. Beta-cell autoantibodies in children with type 2 diabetes mellitus: subgroup or misclassification? *Arch Dis Child.* 2006;91(6):473-7.
17. Hathout EH, Thomas W, El-Shahawy M, Nahab F, Mace JW. Diabetic autoimmune markers in children and adolescents with type 2 diabetes. *Pediatrics.* 2001;107(6):E102.
18. Umpaichitra V, Banerji MA, Castells S. Autoantibodies in children with type 2 diabetes mellitus. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2002;15 Suppl 1:525-30

19. Gumus P, Gomez R, Vargas A, Chalew S. The relationship of insulin secretion and GAD65 antibody levels at diagnosis on glycemic control in type 2 diabetes. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2010;23(10):1025-9
20. Grasso YZ, Reddy SK, Rosenfeld CR, Hussein WI, Hoogwerf BJ, Faiman C, Gupta MK. Autoantibodies to IA-2 and GAD65 in patients with type 2 diabetes mellitus of varied duration: prevalence and correlation with clinical features. *Endocr Pract.* 2001;7(5):339-45
21. Writing Group for the SEARCH for Diabetes in Youth Study Group Incidence of diabetes in youth in the United States. *JAMA* 2007;297:2716–2724
22. Klingensmith GJ, Pyle L, Arslanian S, Copeland K, Cutler L, Kaufman F, et al. The presence of GAD and IA-2 antibodies in youth with a type 2 diabetes phenotype: results from the TODAY study. *Diabetes Care.* 2010;33(9):1970-1975.
23. Zinman B, Kahn SE, Haffner SM, O'Neill MC, Heise MA, Freed MI; ADOPT Study Group. Phenotypic characteristics of GAD antibody-positive recently diagnosed patients with type 2 diabetes in North America and Europe. *Diabetes.* 2004;53(12):3193-200
24. Alyafei F, Soliman A, Alkhalaf F, Sabt A, De Sanctis V, Elsayed N, Waseef R. Prevalence of  $\beta$ -cell antibodies and associated autoimmune diseases in children and adolescents with type 1 diabetes (T1DM) versus type 2 diabetes (T2DM) in Qatar. *Acta Biomed.* 2018 May 23;89(S5):32-39

25. Jensen CC, Cnop M, Hull RL, Fujimoto WY, Kahn SE. American Diabetes Association GENNID Study Group:  $\beta$ -Cell function is the major determinant of oral glucose tolerance in four ethnic groups in the U.S. *Diabetes*. 2002; 51:2170–2178.
26. Goran M.I., Bergman R.N., Cruz M.L., Watanabe R. Insulin resistance and associated compensatory responses in African-American and Hispanic children. *Diabetes Care*. 2002;25(12):2184–2190
27. Enes Romero P., Cano Gutiérrez B., Alvarez Gil N., Martín-Frías M., Alonso Blanco M., Barrio Castellanos R. Influencia étnica en la prevalencia de síndrome metabólico en población pediátrica obesa. *An Pediatr (Barc)* 2013;78(2):75–80
28. Tfayli H, Bacha F, Gungor N, Arslanian S. Islet cell antibody-positive versus -negative phenotypic type 2 diabetes in youth: does the oral glucose tolerance test distinguish between the two?. *Diabetes Care*. 2010;33(3):632-638
29. Kurpiewska E, Ciężki S, Jamiołkowska-Sztabkowska M, et al. Excessive BMI is associated with higher C-peptide level at recognition but also with its greater loss in two years clinical observation in children with new onset type 1 diabetes. *Front Immunol*. 2023;14:1176403.
30. Itariu BK, Stulnig TM. Autoimmune aspects of type 2 diabetes mellitus - a mini-review. *Gerontology*. 2014;60(3):189-96.
31. Turner R, Stratton I, Horton V, Manley S, Zimmet P, Mackay IR, et al. UKPDS 25: autoantibodies to islet-cell cytoplasm and glutamic acid

decarboxylase for prediction of insulin requirement in type 2 diabetes. UK Prospective Diabetes Study Group. *Lancet* 1997;350:1288–1293.

32. Zhu J, Yuan L, Ni WJ, Luo Y, Ma JH. Association of Higher Circulating Insulin Antibody with Increased Mean Amplitude Glycemic Excursion in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus: A Cross-Sectional, Retrospective Case-Control Study. *J Diabetes Res.* 2019;2019:7304140
33. Groop L, Miettinen A, Groop P-H, Meri S, Koskimies S, Bottazzo GF. Organ-specific autoimmunity and HLA-DR antigens as markers for B-cell destruction in patients with Type 2 diabetes. *Diabetes.* 1988; 37: 99–103.
34. Velloso LA, Eizirik DL, Cnop M. Type 2 diabetes mellitus--an autoimmune disease? *Nat Rev Endocrinol.* 2013;9(12):750-5.
35. Fan B, Lim CKP, Poon EWM, Lau ESH, Wu H, Yang A, et al. Differential Associations of GAD Antibodies (GADA) and C-Peptide With Insulin Initiation, Glycemic Responses, and Severe Hypoglycemia in Patients Diagnosed With Type 2 Diabetes. *Diabetes Care.* 2023;46(6):1282-1291.
36. Awa WL, Schober E, Wiegand S, Herwig J, Meissner T, Schmidt F, Molz E, Holl RW. Reclassification of diabetes type in pediatric patients initially classified as type 2 diabetes mellitus: 15 years follow-up using routine data from the German/Austrian DPV database. *Diabetes Res Clin Pract.* 2011 ;94(3):463-7

## VIII. TABLAS Y FIGURAS

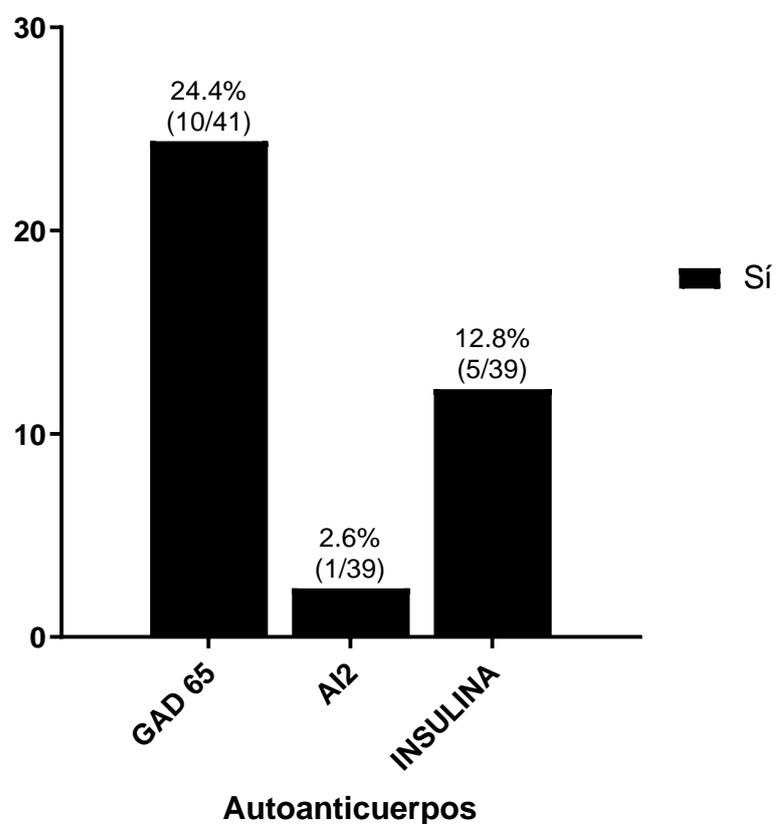
**Tabla 1. Características sociodemográficas, clínicas y de laboratorio en adolescentes con fenotipo de diabetes mellitus tipo 2.**

<b>Características sociodemográficas</b>	<b>N (%)</b>
<b>Sexo</b>	
Femenino	20 (48.8)
Masculino	21 (51.2)
<b>Edad (años)*</b>	16 (15 - 17)
<b>Peso (kg)*</b>	88.0 (73.5 - 98.0)
<b>Talla (m)*</b>	1.62 (1.54 - 1.71)
<b>IMC (kg/m<sup>2</sup>)†</b>	32.5 ± 4.9
<b>Cintura abdominal (cm) *</b>	102 (98 - 108)
<b>Presión Sistólica (mmHg)*</b>	114 (100 - 120)
<b>Presión Diastólica (mmHg)*</b>	66 (60 - 70)
<b>Presencia de acantosis</b>	
No	3 (7.3)
Sí	38 (92.7)
<b>Glicemia en ayunas de Debut (mg/dL)*</b>	310 (240 - 388)
<b>HbA1c de Debut (%)*</b>	10.4 (9.2 - 11.7)
<b>HbA1c de Control (%)†</b>	7.7 ± 1.8
<b>Insulina basal (μUI/mL) *</b>	22.5(11.6-34.8)
<b>HOMA-IR</b>	17.5 (9.8-22.7)
<b>Resistencia a la Insulina</b>	
No	3 (7.3)
Si	38 (92.7)
<b>Péptido C (ng/mL)*</b>	2.1 (1.5 - 3.2)
<b>Tratamiento</b>	
Ninguno	4 (9.8)
1 medicamento	15 (36.6)
2 medicamentos	16 (39.0)

	Más de 2 medicamentos	6 (14.6)
<b>Autoanticuerpos</b>		
	No	25 (61.0)
	Sí	16 (39.0)

**IMC: Índice de Masa Corporal. HbA1c: Hemoglobina Glicada. \*Mediana (Rango intercuartílico). †Media ± Desviación Estándar.**

**Figura 1. Frecuencia de autoanticuerpos de adolescentes con fenotipo de diabetes mellitus tipo 2.**



**Tabla 2. Relación entre autoanticuerpos con las características sociodemográficas, clínicas y de laboratorio en adolescentes con fenotipo de diabetes mellitus tipo 2.**

Características sociodemográficas	Autoanticuerpos		Valor p*
	No	Sí	
<b>Sexo</b> <sup>Ø</sup>			0.901
	Femenino	12 (60.0)	8 (40.0)
	Masculino	13 (61.9)	8 (38.1)
<b>Edad (años)</b> <sup>®</sup>	16.0 (15.0 - 17.0)	16.5 (13.5 - 17.0)	0.692
<b>Peso (kg)</b> <sup>®</sup>	92 (76 - 100)	78 (72 - 97)	0.250
<b>Talla (m)</b> <sup>®</sup>	1.62 (1.58 - 1.69)	1.58 (1.53 - 1.72)	0.649
<b>IMC (kg/m2)</b> <sup>®</sup>	33.4 ± 5.3	31.0 ± 3.9	0.115
<b>Cintura (cm)</b> <sup>®</sup>	105.0 (99.0 - 108.0)	99.5 (92.0 - 106.0)	0.144
<b>Presión Sistólica (mmHg)</b> <sup>®</sup>	118 (100 - 124)	114 (100 - 119)	0.591
<b>Presión Diastólica (mmHg)</b> <sup>®</sup>	64 (60 - 70)	69 (63 - 76)	0.074
<b>Presencia de acantosis</b> <sup>†</sup>			0.550
	No	1 (33.3)	2 (66.7)
	Sí	24 (63.2)	14 (36.8)
<b>Glicemia de Debut (mg/dL)</b> <sup>®</sup>	320.0 (230.0 - 355.0)	308.0 (263.0 - 399.5)	0.831
<b>HbA1c de Debut (%)</b> <sup>®</sup>	10.2 (8.9 - 11.2)	10.5 (9.6 - 12.1)	0.400
<b>HbA1c de Control (%)</b> <sup>®</sup>	7.0 ± 1.3	8.9 ± 1.7	<0.001
<b>Insulina basal (µUI/mL)</b> <sup>®</sup>	23.2 (11.6-34.9)	20.5 (12.6-31.9)	0.979
<b>HOMA-IR</b> <sup>®</sup>	18.2 (10.1-32.1)	16.4 (8.6- 21)	0.423
<b>Resistencia a la Insulina</b> <sup>†</sup>			1.00
	No	2(66.7)	1 (33.3)
	Si	23 (68.5)	15 (39.5)
<b>Péptido C (ng/mL)</b> <sup>®</sup>	2.8 (1.7 - 3.2)	1.6 (0.9 - 2.7)	0.041

<b>Tratamiento</b> <sup>†</sup>			0.813
Ninguno	3 (75.0)	1 (25.0)	
1 medicamento	10 (66.7)	5 (33.3)	
2 medicamentos	9 (56.3)	7 (43.7)	
Más de 2 medicamentos	3 (50.0)	3 (50.0)	
<b>Control metabólico</b> <sup>ø</sup>			0.034
Buen control	11 (84.6)	2 (15.4)	
Mal control	14 (50.0)	14 (50.0)	

---

**IMC: Índice de Masa Corporal. HbA1c: Hemoglobina Glicada. <sup>®</sup> T de student. <sup>®</sup> U de Mann- Whitney. <sup>ø</sup> Chi cuadrado. <sup>†</sup> Prueba exacta de Fisher. \*Significancia <0.05.**

## ANEXOS

### ANEXO 1: CÁLCULO MUESTRAL

```
. power twomeans 7.0 8.9, sd1(1.3) sd2(1.7) n1(25) n2(16)
```

```
Estimated power for a two-sample means test  
Satterthwaite's t test assuming unequal variances  
H0: m2 = m1 versus Ha: m2 != m1
```

```
Study parameters:
```

```
alpha = 0.0500  
N = 41  
N1 = 25  
N2 = 16  
N2/N1 = 0.6400  
delta = 1.9000  
m1 = 7.0000  
m2 = 8.9000  
sd1 = 1.3000  
sd2 = 1.7000
```

```
Estimated power:
```

```
power = 0.9563
```

## ANEXO 2: FICHA DE RECOLECCIÓN DE DATOS

Nº: \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

Edad: \_\_\_\_\_

Sexo: M  F

Tiempo de enfermedad:

Medicación:

Mediciones:

<b>Peso (Kg.)</b>	
<b>Talla (m.)</b>	
<b>IMC (Kg. /m<sup>2</sup>)</b>	

Datos de laboratorio:

<b>Glucosa basal</b>	
<b>Insulina basal</b>	
<b>HOMA-IR</b>	
<b>HbA1c</b>	
<b>Péptido C basal</b>	

<b>Anti GAD</b>	<b>ANTI –insulina</b>	<b>ANTI IA-2</b>

## ANEXO 3: CONSTANCIA DE APROBACIÓN POR EL COMITÉ DE ÉTICA INSTITUCIONAL DE LA UNIVERSIDAD PERUANA CAYETANO HEREDIA



UNIVERSIDAD PERUANA  
CAYETANO HEREDIA

### CONSTANCIA-CIEI-003-01-24

El Presidente del Comité Institucional de Ética en Investigación (CIEI) de la Universidad Peruana Cayetano Heredia hace constar que el proyecto de investigación señalado a continuación fue **APROBADO** por el Comité Institucional de Ética en Investigación, bajo la categoría de revisión **EXENTO**. La aprobación será informada en la sesión más próxima del comité.

Título del Proyecto : "Asociación de autoanticuerpos contra las células beta y características metabólicas en adolescentes con fenotipo de Diabetes Mellitus Tipo 2"

Código SIDISI : 212288

Investigador(a) principal(es) : Guanilo Salguero, Karen Mabel  
Paquiyauri Yauri, Heidy Judith  
Suarez Lizana, Carmen Maria

La aprobación incluyó los documentos finales descritos a continuación:

1. Protocolo de investigación, versión 2.0 de fecha 05 de diciembre del 2023.

La **APROBACIÓN** considera el cumplimiento de los estándares de la Universidad, los lineamientos Científicos y éticos, el balance riesgo/beneficio, la calificación del equipo investigador y la confidencialidad de los datos, entre otros.

Cualquier enmienda, desviaciones, eventualidad deberá ser reportada de acuerdo a los plazos y normas establecidas. La categoría de **EXENTO** es otorgado al proyecto por un periodo de cinco años en tanto la categoría se mantenga y no existan cambios o desviaciones al protocolo original. El investigador está exonerado de presentar un reporte del progreso del estudio por el periodo arriba descrito y sólo alcanzará un informe final al término de éste. La aprobación tiene vigencia desde la emisión del presente documento hasta el 05 de diciembre del 2028.

*El presente proyecto de investigación sólo podrá iniciarse después de haber obtenido la(s) autorización(es) de la(s) institución(es) donde se ejecutará.*

Si aplica, los trámites para su renovación deberán iniciarse por lo menos 30 días previos a su vencimiento.

Lima, 06 de diciembre de 2023.


Dr. Manuel Raúl Pérez Martinot  
Presidente  
Comité Institucional de Ética en Investigación

/cst

Av. Honorio Delgado 430  
San Martín de Porres  
Apartado Postal 4314  
319 0000 Anexo 201355  
oriel.ciei@oficinas-upch.pe  
cayetano.edu.pe

Comité Institucional de  
Ética en Investigación

**ANEXO 4: VALORES DE REFERENCIA DE LOS MARCADORES METABÓLICOS DE DM2**

<b>MARCADORES METABOLICOS DE DM2</b>	<b>VALORES NORMALES</b>
Glucosa basal	<126 mg/dL (4)
HbA1c	<6.5 % (4)
Insulina basal	<25 U/ml (13)
HOMA IR	<1 (23)
Péptido C	0.2-0.6 (29)
Control metabólico	<6.5 % (4)

**ANEXO 5: CUADRO DE OPERACIONALIZACIÓN DE VARIABLES**

**Variable dependiente:**

<b>Variable</b>	<b>Definición conceptual</b>	<b>Definición operacional</b>	<b>Indicador</b>	<b>Tipo de variable y escala de medición</b>
Autoanticuerpos contra las células beta	Anticuerpos contra una enzima específica en las células beta del páncreas que producen insulina.	Presencia de autoanticuerpos anti- glutamato decarboxilasa (ANTI-GAD65), anti-Insulina (AAI), Anti-IA2 (anti Tirosin fosfatasa 2) valorado en la historia clínica del paciente.	Si No	Categórica Nominal

**Variables independientes clínicas, demográficas y metabólicas:**

<b>Variable</b>	<b>Definición conceptual</b>	<b>Definición operacional</b>	<b>Indicadores</b>	<b>Tipo de variable y escala de medición</b>
Edad	Tiempo de vida definido en años	Valorado en años según la historia clínica del paciente	años	Cuantitativa continua
Sexo	Característica biológica y genética que divide a los seres humanos en hombre o mujer	Definido como masculino Femenino Según la historia clínica del paciente	Masculino Femenino	Categórica Nominal
Peso	Medida de fuerza gravitatoria que actúa sobre un objeto	medido en kilogramos valorado de la historia clínica del paciente	kilogramos	Cuantitativa De razón
Talla	Estatura de un individuo medido de los pies hasta la coronilla	Medido en centímetros según lo valorado en la historia clínica del paciente	centímetros	Cuantitativo De razón
Índice de masa corporal (IMC)	se determina con la fórmula $\text{peso (Kg.)}/\text{talla}^2 (\text{m}^2)$	Definido en $\text{Kg}/\text{m}^2$ según lo valorado en la historia clínica del paciente	$\text{Kg}/\text{m}^2$	Cuantitativo De razón
Tiempo de enfermedad	tiempo transcurrido desde que se le	Definido en años según la historia	años	Cuantitativo De razón

	diagnostico diabetes	clínica del paciente		
Medicación	Tratamiento usado por el paciente para el manejo de la diabetes	Tratamiento usado actualmente según la historia clínica del paciente.	Ninguno Biguanida Sulfonilurea Insulina	Catagórica Nominal

<b>Variable</b>	<b>Definición conceptual</b>	<b>Definición operacional</b>	<b>indicadores</b>	<b>Tipo de variable y escala de medición</b>
Glucosa basal	Mide la cantidad de un tipo de azúcar llamado glucosa que se encuentra en la sangre.	Definido en mg/dl y será valorado de la historia clínica del paciente	mg/dl	Cuantitativa de razón
HbA1c	Mide la glucosa basal adherida a los glóbulos rojos en los últimos 3 meses	Definido en % según la historia clínica del paciente	%	Cuantitativa de razón
Insulina basal	Hormona secretada por las células beta del páncreas	Definido en ul/L según la historia clínica del paciente	ul/L	Cuantitativa de razón
HOMA IR	Modelo matemático que permite realizar estimaciones de resistencia	Calculado por la fórmula $HOMA_{IR} = \frac{Insulina_{ayuno}}{(\mu UI/ml)}$	Resistencia a la insulina Sin resistencia a la insulina	Catagórica Nominal

	insulínica y función de las células beta	xGlucosa <sub>ayuno</sub> (mmol/l) / 22,5 Resistencia a la insulina $\geq 2.5$		
péptido C	Mide la reserva de células beta del páncreas	Medido en ng/dl según la historia clínica del paciente	ng/dl	Cuantitativa de razón
Control metabólico	Mide la glucosa adherida a los glóbulos rojos ,sirve para determinar cómo ha sido el control glucémico de una persona con diabetes en los últimos 3 meses	Definido según los valores de HbA1c	Mal control metabólico $\geq 7\%$ Buen control metabólico $< 7\%$	Categórica Nominal
Reserva de insulina	Medido según la producción de insulina de las células beta del páncreas	Medido según los valores del péptido C	$\geq 0.8\text{ng/d}$ $< 0.8\text{ng/dl}$	Categórica Nominal