



UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DEL ESTADO DE MORELOS
FACULTAD DE MEDICINA
COORDINACIÓN DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN

**“ASOCIACION ENTRE LA PRESENCIA DE DIABETES MELLITUS Y
EL DESARROLLO DE ARTRITIS REUMATOIDE”**

“TESIS”

**PARA OBTENER EL GRADO DE MAESTRO EN MEDICINA
MOLECULAR**

PRESENTA:

Q.F.B ANA VICTORIA HERNÁNDEZ TORRES

DIRECTOR DE TESIS:

DR. JOSE LUIS MONTIEL HERNANDEZ

CUERNAVACA MORELOS, MÉXICO JUNIO DE 2021

Este proyecto fue realizado en el laboratorio de Citocinas y Autoinmunidad de la Facultad de Farmacia de la Universidad Autónoma del Estado de Morelos y parcialmente financiado por apoyo del Comité de Investigación del Colegio Mexicano de Reumatología (DXXF, 2019).

Beca de CONACyT #784882 (AVHT)

MIEMBROS DEL COMITÉ TUTORAL

Tutor principal

Dr. José Luis Montiel Hernández

Tutor personal

Dr. Fernando R. Esquivel Guadarrama

Tutor 1

Dr. Daniel X. Xibillé Friedman

Tutor 2

Dr. Jesús Santa Olalla Tapia

Tutor 3

Dr. Armando Herrera Arellano

MIEMBROS DEL JURADO DE EXÁMEN

Presidente

Dr. Fernando R. Esquivel Guadarrama

Secretario

Dr. Armando Herrera Arellano

1º Vocal

Dr. Daniel X. Xibillé Friedmann

2º Vocal

Dr. Juan José Acevedo Fernández

3º Vocal

Dr. José Luis Montiel Hernández

AGRADECIMIENTOS

Agradezco a mi asesor de tesis, el Dr. José Luis Montiel por haberme permitido ser parte del Laboratorio de Citocinas y Autoinmunidad. Por siempre guiarme, por su paciencia y por todo el apoyo brindado. Gracias por compartir conmigo todos sus conocimientos.

Así también agradezco el apoyo de la Dra. Judith Gonzalez y de todos mis compañeros del laboratorio 13, ya que gracias al compañerismo y amistad me ayudaron mucho durante este proceso.

Gracias a mis tutores de tesis que me acompañaron en estos dos años; Dr. Herrera, Dr. Esquivel, Dr. Xibillé y Dr. Santa Olalla, gracias por sus consejos, por su retroalimentación y por el tiempo dedicado a mi trabajo de investigación.

Y, por último, no menos importante quiero agradecer a mi familia. A mi esposo Arturo, por el gran apoyo que ha sido en mi vida y en mi maestría, gracias por ser también mi maestro y guía en esta etapa. Gracias mi Daris por ser una hija tan comprensiva, por entender mis ausencias y si Dios lo permite, algún día que estés más grande leerás esto y quiero que sepas que tu fuiste, eres y serás siempre mi mayor motivación para ser una mejor persona y para no rendirme jamás.

A mis hermanas Gema y Kathia por todo su apoyo moral durante este proceso, por estar al pendiente de mi y lo que más me gratifica es el sentir lo orgullosas que están de mí.

Mamá te dedico este trabajo, te agradezco por haberme forjado como la persona que soy en la actualidad. Todos mis logros han sido gracias a que siempre, aun no estando presente físicamente, has sido mi pilar más fuerte de vida. Gracias a todos tus esfuerzos hoy estoy aquí y de todo corazón deseo que donde estés te encuentres orgullosa de mí. Te amo

INDICE

ABREVIATURAS	1
RESUMEN	2
INTRODUCCION	4
ARTRITIS REUMATOIDE	4
<i>Etiología</i>	5
FISIOPATOLOGÍA	6
<i>Epidemiología</i>	8
<i>Comorbilidades en la AR</i>	9
DIABETES MELLITUS	11
<i>Etiología</i>	11
<i>Epidemiología</i>	12
<i>Nueva subclasificación de DM</i>	13
ANTECEDENTES	16
ASOCIACIÓN ENTRE ARTRITIS REUMATOIDE Y DIABETES MELLITUS.....	16
JUSTIFICACIÓN	22
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	23
OBJETIVOS	24
OBJETIVO GENERAL	24
OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....	24
HIPÓTESIS	25
HIPÓTESIS ALTERNATIVA.....	25
HIPÓTESIS NULA	25
MATERIALES Y MÉTODOS	26
TIPO DE ESTUDIO Y DISEÑO	26
POBLACIÓN Y SEDE DEL ESTUDIO	26
CRITERIOS DE INCLUSIÓN Y NO INCLUSIÓN	26
EVALUACIÓN DEL PACIENTE CON AR	28
EVALUACIÓN DEL PACIENTE CON DIABETES MELLITUS	28
EVALUACIONES BIOQUÍMICAS Y METABÓLICAS	29
EVALUACIÓN DE BIOMARCADORES INMUNOLÓGICOS.....	29
TOMA DE MUESTRA.....	29
VARIABLES.....	30
DETERMINACIÓN DE LOS NIVELES DE ADIPONECTINA/ACRP30.....	35
DETERMINACIÓN DE LOS NIVELES DE ANTICUERPOS ANTI-PÉPTIDO CÍCLICO CITRULINADO (ACCP)	36
DETERMINACIÓN DE NIVELES DE CITOCINAS PROINFLAMATORIAS	36
DETERMINACIÓN NIVELES DE PÉPTIDO C	36
DETERMINACIÓN RESISTENCIA A LA INSULINA HOMA IR.....	37
DETERMINACIÓN DE FUNCIÓN DE CÉLULAS B PANCREÁTICAS	37
CRITERIOS DE CLASIFICACIÓN DE LOS SUBGRUPOS DE DM	37
<i>Grupo 1, DM relacionado a resistencia a la insulina</i>	38
<i>Grupo 2, DM relacionado a la deficiencia de insulina</i>	38

<i>Grupo 3, DM relacionado con la obesidad</i>	38
<i>Grupo 4. DM relacionado a la edad</i>	38
ANÁLISIS ESTADÍSTICO.....	38
TAMAÑO DE MUESTRA.....	38
RESULTADOS	41
PREVALENCIA DE DIABETES MELLITUS EN PACIENTES CON AR	41
ANÁLISIS COMPARATIVO DE LAS VARIABLES DEMOGRÁFICAS, ANTROPOMÉTRICAS Y CLÍNICO-MÉTRICAS DE PACIENTES CON AR Y AR/DM	42
ANÁLISIS COMPARATIVO DE LAS VARIABLES BIOQUÍMICAS DE PACIENTES CON AR Y AR/DM	45
ANÁLISIS COMPARATIVO DE LAS VARIABLES INFLAMATORIAS DE PACIENTES CON AR Y AR/DM	48
EVALUACIÓN DE LOS NIVELES PLASMÁTICOS DE CITOCINAS.....	49
COMPARACIÓN DE NIVELES DE CITOCINAS DE ACUERDO CON EDAD, PESO E IMC.	51
COMPARACIÓN ENTRE NIVELES DE CITOCINAS ENTRE LOS SUBGRUPOS DE DM.....	56
ALTERACIONES EN EL PERFIL LIPÍDICO Y METABOLISMO DE LA GLUCOSA.	59
ANÁLISIS DE ASOCIACIÓN ENTRE HBA1c% Y LOS SUBGRUPOS DE DM (SIRD, SIDD, MOD Y MARD)	59
ANÁLISIS DE ASOCIACIÓN ENTRE DIABETES Y VARIABLES CLÍNICAS.....	60
DISCUSION DE RESULTADOS	63
CONCLUSIONES.....	71
PERSPECTIVAS	72
BIBLIOGRAFIA	73
ANEXOS	78
ANEXO I.....	78
<i>Consentimiento informado</i>	78
ANEXO II.....	80
<i>Base de datos en línea</i>	80
ANEXO III.....	81
<i>Cronograma general de actividades</i>	81
ANEXO IV.....	82
<i>Curvas patrón, regresión logística 5 parámetros (NGF, TNFα, MCP-1, Leptina, IL-1β, IL-8, IL-6 e Insulina)</i>	82

ABREVIATURAS

<i>Abreviatura</i>	<i>Significado</i>
aCCP	Anticuerpos anti-péptido cíclico citrulinado
Acrp/30	Adiponectina
ALT	Alanino aminotransferasa
AR	Artritis reumatoide
AST	Aspartato aminotransferasa
DM	Diabetes mellitus
DMT1	Diabetes mellitus tipo 1
DMT2	Diabetes mellitus tipo 2
FR	Factor Reumatoide
aGAD	Anticuerpos anti-glutamato decarboxilasa
HbA1C	Hemoglobina glicosilada
HOMA- IR	Modelo homeostático para evaluar la resistencia a la insulina
IL-1β	Interleucina 1 β
IL-6	Interleucina 6
IMC	Índice de masa corporal
MARD	Diabetes moderada relacionada a la edad
MCP-1	Proteína Quimioatrayente de monocitos 1
MOD	Diabetes moderada relacionada a la obesidad
NGF	Factor de crecimiento nervioso
PCRu	Proteína C reactiva ultrasensible
RI	Resistencia a la insulina
SAID	Diabetes autoinmune severa
SIDD	Diabetes severa deficiente de insulina
SIRD	Diabetes severa resistencia a la insulina
TNFα	Factor de necrosis tumoral alfa
VSG	Velocidad de sedimentación globular

RESUMEN

La artritis reumatoide (AR) es una enfermedad autoinmune crónica degenerativa que afecta principalmente a las articulaciones diartroidales¹. En los últimos años se ha tomado mucho énfasis en las comorbilidades del paciente con AR, una de ellas y más estudiada en los últimos años es la diabetes mellitus (DM) por su alta prevalencia en pacientes con AR (6 al 30%)^{2–8}. Se sabe que la DM al igual que la AR son enfermedades altamente heterogéneas por lo que los mecanismos de su vinculación no han sido elucidados. Es por la misma heterogeneidad de la DM, que un grupo de investigadores en el 2018 publicó una nueva propuesta de subclasificación⁹. Se basaron en 6 variables de clasificación donde resultaron 5 subgrupos de DM, que fueron: SAID (pacientes con aGAD+), SIDD (pacientes con deficiencia en la función de células beta), SIRD (pacientes con resistencia a la insulina), MOD (pacientes con DM relacionado a la obesidad) y MARD (pacientes con DM relacionado a la edad). Al evaluar la reproducibilidad de la subclasificación se observaron diferencias en las complicaciones diabéticas, respuesta al tratamiento, y tiempo en alcanzar un objetivo terapéutico, mostrando que existen diferencias claras en el comportamiento de la DM según el subgrupo. Con el fin ayudar en la caracterización de los pacientes con DT2, consideramos de interés aplicar los criterios de esta nueva propuesta de subclasificación con aquellos identificados en un grupo de pacientes con AR.

Resultados. Se reclutaron 66 pacientes con AR, de los cuales el 42.4% de la población tenía DM. Resultando dos grupos; AR y AR/DM. Al comparar las variables demográficas y clínico-métricas entre los grupos, no mostraron diferencias significativas excepto en los antecedentes familiares con DM, donde el grupo de AR/DM reportaba tener un mayor porcentaje de antecedentes heredofamiliares (96.4%). En las variables bioquímicas se encontraron diferencias significativas en glucosa y HbA1c ($p=0.04$ y 0.009 respectivamente). El colesterol también demostró tener diferencia significativa entre los grupos, viéndose mayor en el grupo de AR/DM. Por su parte en la evaluación de las variables inflamatorias se encontraron diferencias significativas en la VSG, donde los niveles fueron mayores en el grupo de AR. La evaluación de citocinas inflamatorias (IL-6, NGF, IL-8, IL-1 β , TNF α , Leptina, y MCP-1) no se observaron diferencias significativas entre ambos grupos. Sin embargo, al dicotomizar por edad, IMC y actividad clínica, se observó que los niveles de leptina fueron significativamente más elevados en personas con un IMC mayor a 25 y más bajos en personas menores a 45 años. NGF e IL-1b fueron significativamente mayores en

personas con DAS28 baja. $TNF\alpha$ fue más elevados en personas mayores a 45 años ($p=0.003$). Se efectuó la subclasificación de DM de acuerdo a HOMA-IR, HOMA-2 β %, IMC y edad y resultaron 4 subgrupos r SIRD (35.7%), SIDD (39.3%), MOD (14.3%) y MARD (10.7%) respectivamente. Los niveles de la mayoría de las citocinas no mostraron diferencias significativas entre los grupos excepto en la IL-6 ($p=0.04$), donde la expresión de IL-6 se redujo particularmente en células deficientes en insulina (SIDD). Para finalizar se evaluaron los Factores asociados con la presencia de DM en el grupo de pacientes con AR. esta manera, se observaron asociaciones significativas con los antecedentes familiares para DM, con una OR=486 y $p=0.0001$. Igualmente, la HbA1c% una OR=2.3 y una $p=0.04$. Los resultados de este estudio sugieren que la prevalencia de DM en los pacientes con AR puede ser 4 veces mayor que la presente en la población general (42.2%). En base a la subclasificación de los pacientes con DM, se sugiere que los factores de riesgo en el paciente con AR podrían ser relativamente diferentes a la población general. Por lo cual se propone dar continuidad a este estudio e incrementar el tamaño de muestra para poder alcanzar un poder estadístico suficiente.

INTRODUCCION

Artritis Reumatoide

La Artritis Reumatoide (AR) es una enfermedad autoinmune compleja, genética y biológicamente heterogénea¹. Es una enfermedad inflamatoria crónica y degenerativa de las articulaciones diartroidales, lo que ocasiona dolor e inflamación y que puede causar pérdida del cartílago y erosión del hueso derivando en posible discapacidad severa en el paciente². Es una enfermedad de carácter autoinmune donde son característicos tanto la presencia de autoanticuerpos, tales como contra las inmunoglobulinas de clase M o G (IgM o IgG); factor reumatoide (FR) y péptido citrulinado cíclico (PCC)³; así como la presencia de células T o B autorreactivas.

Frecuentemente por ser una patología sistémica pueden desarrollarse múltiples manifestaciones extraarticulares. Las manifestaciones extraarticulares más frecuentes, son los nódulos reumatoides, los cuales se presentan en un 7% en pacientes con AR en etapa temprana y un 30% de pacientes lo desarrollan en una etapa tardía de la enfermedad⁴, así como también manifestaciones cardiacas, vasculitis, afectaciones a nivel respiratorio, manifestaciones cutáneas, neuropatía periférica, afectaciones oculares y en menor frecuencia afectaciones a nivel gastrointestinal y renal .

El elemento más importante para alcanzar una buena respuesta terapéutica y limitar el daño radiológico, sin duda, es el diagnóstico temprano, particularmente en pacientes con factores de riesgo bien caracterizados, como alta actividad de la enfermedad, presencia de autoanticuerpos, daño prematuro de las articulaciones, antecedentes familiares y antecedentes de tabaquismo². Sin embargo, la enfermedad es altamente heterogénea, con presentaciones clínicas y mecanismos patogénicos potencialmente diferentes entre individuos, además que el diagnóstico y tratamiento temprano incrementará las diferencias en la evolución natural de la enfermedad. Es por lo que varios expertos han sugerido que la AR realmente son diferentes entidades patológicas.

Por su parte, el principio clínico de la enfermedad subyace en la inflamación de la membrana sinovial, donde participan tantos elementos de la inmunidad innata y adaptativa (ver Figura 1). Asimismo, de ser una región con pocas células pasa contar con una sobrepoblación celular, una parte derivados de la hiperproliferación del tejido sinovial tipo fibroblasto, que llevan

a la generación de una neoplasia conocida como “pannus”, y otra parte, derivados de la infiltración de leucocitos activados de origen sanguíneo. Aunque en un principio tiene características de un proceso inflamatorio agudo y local, que, posteriormente, puede derivar en una inflamación crónica, con varios efectos a nivel sistémico¹.

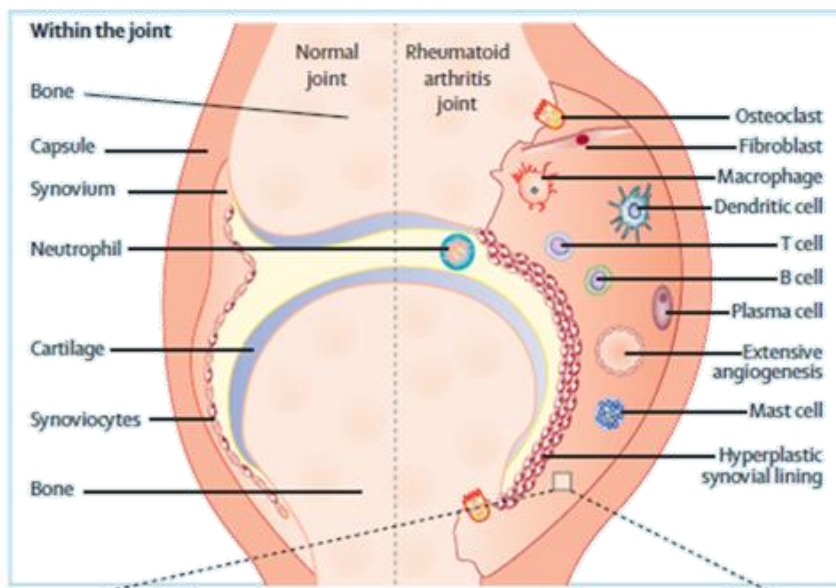


Figura 1. Esquema comparativo entre una articulación sana y una con Artritis reumatoide. El daño de las articulaciones en la artritis reumatoide refleja la inflamación de la membrana sinovial como consecuencia de la activación inmunitaria y se caracteriza por la infiltración de células inmunes dentro del compartimento sinovial que normalmente se encuentra escasamente poblado de estas células. *Tomado de Smolen et al., 2016.*

Etiología

Las causas exactas de la AR siguen siendo desconocidas, aunque hay un gran número de estudios donde se enumeran algunos factores involucrados en el desarrollo de la enfermedad. Entre ellos se reconocen los factores genéticos, ambientales, étnicos geográficos, metabólicos e infecciosos que interaccionan y se propone que derivan en la pérdida de la tolerancia inmunológica y el desarrollo del proceso autoinmune⁴.

Se sugiere que los antecedentes familiares aumentan el riesgo de enfermedad de 3 a 5 veces aproximadamente, estimando que la heredabilidad de la AR es alrededor de 50 a 60% de los casos. La AR está fuertemente asociada con los antígenos principales de histocompatibilidad de clase II (HCM)/antígenos de leucocitos humanos (HLA), sobre todo de los haplotipos DR y DQ, así como

varios genes no HLA. Estudios recientes de asociación del genoma completo (GWAS) han identificado 101 polimorfismos de un solo nucleótido (SNP) en total, mostrando una mayor contribución del gen HLA-DRB1 al desarrollo de la AR. Las proteínas codificadas por HLA-DRB1 son componentes de las moléculas de antígeno leucocitario humano DR (HLA-DR) y, junto con HLA-DQ y HLA-DP, representan los principales determinantes en la inducción de respuestas inmunes adaptativas. Se expresan, entre otros, por las células presentadoras de antígeno (CPA) y pueden presentar péptidos citrulinados a las células T CD4+⁵. Se asume que los factores genéticos interactúan con los factores de riesgo ambientales para el desarrollo del proceso autoinmune, el cual puede o no, posteriormente, derivar en la AR.

Quizás el principal factor ambiental involucrado en el desarrollo de AR es el tabaquismo y se ha propuesto que su efecto más relevante parece tener que ver con la modificación alterada de proteínas de la matriz extracelulares, tal como citrulinación, metilación o carbamilación. De por sí se cuenta con evidencia de que la interacción con los genes HLA-DR fortalece fuertemente el riesgo para el desarrollo de AR⁶.

Un factor metabólico es la obesidad ya que hay evidencia que sugiere que esta aumenta, de forma independiente, el riesgo a desarrollar AR seropositiva⁷. El tejido adiposo blanco participa en la modulación de la inmunidad y la inflamación, además de su papel como almacenamiento de energía en condiciones de exceso de calorías, juega un papel importante como participante activo en la regulación de los procesos fisiológicos y patológicos. El tejido adiposo produce y secreta una variedad de factores proinflamatorios y antiinflamatorios, incluidas las adipocinas; leptina, adiponectina, resistina y visfatina, así como citocinas y quimiocinas, incluidas TNF- α , IL-6, proteína quimioatrayente de monocitos 1 entre otras⁸.

Fisiopatología

Así como la etiología, la fisiopatología de la AR aún no ha sido elucidada del todo. Varios estudios previos han sugerido que la iniciación de la patogenia de AR se debe a la formación de neo-antígenos debido a modificaciones postraduccionales de las proteínas como la citrulinación o carbamilación, estos neo-antígenos pueden ser reconocidos por el sistema inmune adaptativo^{3,9}.

Estos péptidos modificados son presentados por células presentadoras de antígeno (APCs, Antigen presenting cells), donde se activa una respuesta inmune adaptativa principalmente en tejidos linfoides y estimulan la formación de autoanticuerpos (por ejemplo, anticuerpos anti

péptido cíclico citrulinado)². Las células estromales como los sinoviocitos similares a los fibroblastos (célula especializada ubicada dentro de las articulaciones en la membrana sinovial), APCs y macrófagos pueden ser activados en la articulación y desencadenar una respuesta proinflamatoria llevando a la inflamación de la membrana sinovial y a la formación del pannus. Las acciones autocrinas y paracrinas de las citocinas junto con respuestas inmunes adaptativas persistentes perpetúan la enfermedad. El círculo vicioso de activación de mediadores inflamatorios conducen al daño y destrucción del hueso y cartílago a largo plazo, sobre todo si no se cuenta con un diagnóstico temprano^{3,10}. Cada una de estas citocinas tiene un papel fundamental para la perpetuación de la AR. Se ha reportado que TNF α juega un papel importante a través de la activación de citocinas, expresión de quimiocinas y moléculas de adhesión de células endoteliales, así como la promoción de la angiogénesis, lo que conlleva a un aumento en la infiltración de células proinflamatorias al compartimento sinovial de la membrana. La IL-6 está implicada en la activación de leucocitos y producción de autoanticuerpos. Las citocinas de la familia de la interleucina-1 (Interleucina 1 α , 1 β) se expresan abundantemente en la AR, promueven la activación de leucocitos, células endoteliales, condrocitos y osteoclastos lo que conducirá a la destrucción del hueso y cartílago¹¹. Figura 2

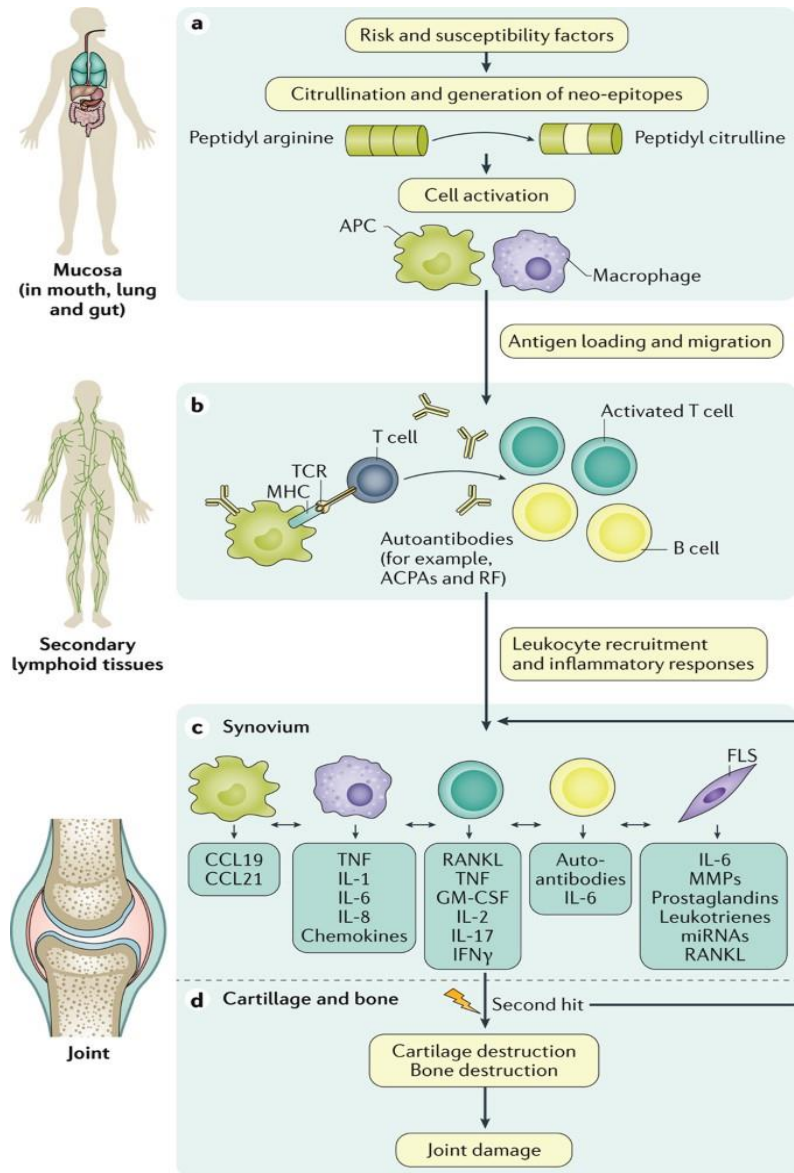


Figura 2. Mecanismos involucrados en la iniciación y progresión de la AR.}

Smolen. J. S. et al. Rheumatoid arthritis. Nat. Rev. Dis. Prim. 4. 18001 (2018).

Epidemiología

La AR es una de las enfermedades reumáticas más prevalentes en el mundo, después de la osteoartritis. Se estima una prevalencia aproximada del 0.5 a 1% a nivel mundial, sin embargo, hay diferencias marcadas en diferentes regiones del mundo. En comparación, en México las cifras de prevalencia parecen mayores, alcanzando un promedio del 1.6%¹²; sin embargo, hay que

considerar que este estudio de prevalencia estuvo basado en la metodología COPCORD, donde un grupo de especialistas fue a buscar nuevos pacientes a sus casas. Asimismo, se realizó un estudio comparativo en diferentes regiones del país e hizo evidente que hay diferencias marcadas entre el norte-centro del país, con baja-moderada prevalencia (0.7 a 1.8 %), mientras el sureste presentó prevalencia alta (2.8%). Resultados preliminares en comunidades indígenas de la región de los Altos de Chiapas sugieren una prevalencia superior a 6%. Por su parte, la tasa de incidencia anual es de aproximadamente de 33.56 por cada 100.000/año para mujeres y 7.61 por cada 100.000/año para los hombres, suele presentarse entre los 25-50 años de edad, siendo las mujeres las más afectadas, en una relación de 3 a 1, con respecto a los hombres.¹³.

Comorbilidades en la AR

La presencia simultánea de múltiples condiciones patológicas es muy común en los pacientes. Algunos autores definen la comorbilidad como la presencia simultánea de dos o más enfermedades en algunos individuos, que se asocian entre sí a través de mecanismos patológicos y con mayor frecuencia de lo que se esperaría por casualidad. Otra sugerencia interesante es el termino de hipercomorbilidad. para la asociación de dos o más enfermedades a una tasa más alta de lo esperado por casualidad y el termino hipocomorbilidad para enfermedades que aparecen juntas en un nivel inferior a lo esperado ¹⁴.

La comorbilidad se ha convertido en un foco de atención en la artritis reumatoide (AR) en los últimos años. Se sabe que los pacientes con AR tienen un mayor riesgo de enfermedades cardiovasculares (ECV), diabetes, infecciones graves, osteoporosis y otras enfermedades menos comunes como depresión, asma y ciertos tumores malignos¹⁵.

En los últimos años se ha sugerido que el riesgo de padecer comorbilidades en pacientes con AR, se debe en gran medida a la inflamación mediada por citocinas proinflamatorias como lo son TNF α , IL-1 β y el incremento de adipocitocinas¹⁶. De hecho, se han demostrado vías inflamatorias patógenas comunes entre ECV, Diabetes y las enfermedades reumáticas. Las endotoxinas, ácidos grasos libres y otros lípidos reclutan Fetuin-A, que, junto con el agente de reclutamiento, activa TLR2 y TLR4, lo que conduce a la liberación de citocinas mediada por NF- κ B y quimiocinas como TNF, IL-1 β , IL-8 y MCP1. Estas citocinas luego promueven la acumulación de varias células inmunes¹⁷.

El riesgo elevado de ECV en la AR se debe a factores de riesgo genéticos y ambientales. Los genes de susceptibilidad asociados con el desarrollo de RA son, entre otros, HLADR4, DR β 1, proteína tirosina fosfatasa 22 (PTPN22) y peptidil arginina diaminasa (PAD) 4. Además, de los factores de riesgo ambientales que incluyen; infecciones virales y bacterianas, tabaquismo, periodontitis, factores hormonales y dietéticos, inactividad física y obesidad.

El síndrome metabólico (SM) es un conjunto de anomalías metabólicas consideradas como un factor de riesgo para desarrollar enfermedades cardiovasculares y diabetes ¹⁸. El Síndrome metabólico se define con la presencia de 3 o más de las siguientes características; obesidad abdominal, triglicéridos séricos o glucosa elevados en ayuno, niveles bajos del colesterol HDL e hipertensión⁷.

El tejido adiposo ahora es considerado como un participante activo que contribuye en los procesos fisiopatológicos asociados con la inmunidad y la inflamación. El tejido adiposo secreta citocinas proinflamatorias y antiinflamatorias. El exceso de peso es considerado como un potencial participante en el desarrollo de AR y de sus comorbilidades ¹⁹.

Una de las comorbilidades ya mencionadas se encuentra todavía en discusión entre los autores; la Diabetes Mellitus.

Se ha estimado que la DMT1 afecta al 2.8% de los pacientes con AR y es más alta la prevalencia en aquellos pacientes con AR y anticuerpos anti-Péptido cíclico citrulinado con OR de 7.3 con un 95% de confianza y un IC entre 2.7-20.2. Esta asociación entre dos enfermedades autoinmunes sugieren la existencia de genes de susceptibilidad compartidos como HLA-DRB1, PTPN22, CTLA-4, TAGAP (que codifica la proteína activadora de linfocitos RoGTPasa) y KIAA 1109 / TENR / IL2 / IL21 (que codifica IL-21 y juega un papel importante en el desarrollo de Th17 ²⁰.

La asociación entre DMT2 y AR es aún más debatible. La alteración de las vías de señalización en la inflamación y la respuesta inmune se considera como una de las razones importantes para la AR y la DMT2, respectivamente²⁰.

Hay evidencia de que citocinas proinflamatorias TNF- α e IL-6, son mediadores clave de la inflamación en la AR, son producidas en exceso en el tejido adiposo visceral lo que ocasiona una señalización deteriorada del receptor de insulina causando una resistencia a la insulina lo que conlleva a una DMT2²¹.

Diabetes Mellitus

La Diabetes Mellitus (DM) es un grupo de disfunciones fisiológicas caracterizadas por hiperglucemia que resulta directamente de la resistencia a la insulina (RI), la secreción inadecuada de insulina o la secreción excesiva de glucagón. Históricamente los pacientes han sido clasificados en dos tipos de diabetes: la diabetes tipo 1 (DM1) el cual es un trastorno autoinmune que conduce a la destrucción de las células beta pancreáticas y, por tanto, se caracteriza por la ausencia total o parcial de secreción de insulina; la diabetes tipo 2 (DMT2), la cual es mucho más común entre la población y principalmente deriva de un problema de regulación progresiva de la glucosa debido a una combinación de disfunción de células beta pancreáticas y resistencia a la insulina²².

Etiología

Como se mencionó en la sección previa, la etiología para la DM ha estado basada en los dos tipos de su clasificación.

La DM tipo 1 es una enfermedad compleja causada por varios factores genéticos y ambientales. Por más de tres décadas, estudios genéticos han identificado varias enfermedades genéticas y la lista de los locus genéticos relacionados; son varios los polimorfismos genéticos que han sido asociados a la diabetes tipo 1. Se estima que el locus del HLA explica más del 50 % de la agrupación familiar de este tipo de diabetes, mientras que el porcentaje restante pudiera ser atribuido a varios otros locus²³.

La DM tipo 2 (DMT2) parece responder a diferentes factores, siendo los genéticos y aquellos vinculados al estilo de vida como los más importantes. Se asume que una combinación de estos factores puede derivar en la RI que, a su vez, parece ser la causa más común de este tipo de DM. A medida que se desarrolla la RI, se necesita mayores niveles de insulina para mantener los niveles de glucosa en la sangre en el rango normal. Con el tiempo, las células beta se vuelven menos capaces de responder a los cambios de glucosa en la sangre, lo que lleva a una escasez de insulina que evita que el cuerpo reduzca los niveles de azúcar en la sangre de manera efectiva²⁴.

Varios estudios han sugerido que la DMT2 puede tener una contribución hereditaria. En este sentido, algunos estudios han sugerido que el 40% de los familiares de primer grado de los pacientes con DMT2 tienen mayor susceptibilidad a padecer esta enfermedad con respecto a la población en general. Además, se han evidenciado un número considerable de componentes

genéticos asociados con DMT2. Los loci de susceptibilidad de DMT2 han sido descubiertos por estudios de asociación de genoma completo (GWAS) desde principios de 2007²⁵. La mayoría de estas variaciones en el ADN son comunes y están presentes tanto en las personas con diabetes como en las que no lo tienen. Cada persona tiene algunas variaciones que aumentan el riesgo y otras que reducen el riesgo. Es la combinación de estos cambios lo que ayuda a determinar la probabilidad de que una persona desarrolle la enfermedad²⁶.

Los factores vinculados al estilo de vida también están fuertemente relacionados con el desarrollo de DMT2, como mala alimentación, el tabaquismo, sedentarismo y consumo de alcohol. Numerosos estudios epidemiológicos han mostrado que la obesidad es el factor riesgo más importante para la DMT2, pudiendo influir tanto en desarrollo de la RI y la progresión de la enfermedad²⁵.

La Organización mundial de la salud (OMS, 2011) informó que el 90% de los pacientes con DMT2 estaban relacionados con el exceso de masa corporal.

Epidemiología

En el año 2015 se estimó que 415 millones de personas tenían DM, siendo más del 90% de ellos quienes presentaban DMT2, con el número de incidencias anuales se proyecta un aumento de la prevalencia de hasta 642 millones para 2040 con diabetes mellitus. La incidencia y prevalencia de la DMT2, varían según la región geográfica²⁷.

Por su parte, México se enfrenta a una epidemia sin precedentes de DM. En las últimas dos décadas, la prevalencia DM ha aumentado de manera considerable. La Encuesta Nacional de Salud y Nutrición de Medio Camino (ENSANUT) 2018 exploró el estado de diversas enfermedades crónicas en México; entre las cuales, la DM en la población mexicana mayor de 20 años. En ese estudio, se encontró que la prevalencia de diabetes en el país subió de 9.2% en 2012 a 10.3% en 2018, un total de 8.6 millones de mexicanos cursando con esta enfermedad. Así mismo incrementó el porcentaje de obesidad, sobrepeso y enfermedades cardiovasculares²⁸. Es probable que este fenómeno, se le deba a cambios nutricionales y drásticos cambios en el estilo de vida de la población mexicana.

Nueva subclasificación de DM

En los últimos años, varios expertos han sugerido que la DM es muy heterogénea, limitando tanto su diagnóstico, pero sobre todo el éxito de su tratamiento, para lo cual han propuesto algunas nuevas clasificaciones de la DM. Es importante conocer estas clasificaciones, ya que brindan una mejor comprensión de la patogenia del paciente y podría ayudar a decidir cuál sería la mejor atención y manejo clínico entre los pacientes²⁹.

Con esa idea en mente, a mediados del año pasado se publicó una nueva propuesta de clasificación de la diabetes, en "*The Lancet Diabetes & Endocrinology*", para la cual los autores se basaron para la nueva subclasificación en seis variables: edad de inicio de la diabetes, índice de masa corporal (IMC), función de células β en función de la estimación del péptido C, resistencia a insulina (RI), la medición de anticuerpos anti-glutamato decarboxilasa (GADA) y hemoglobina glicosilada (HbA1C). Estos subgrupos se relacionaron con datos prospectivos de registros de pacientes sobre el desarrollo de complicaciones y la prescripción de medicamentos. En el citado estudio, se logró identificar cinco subgrupos de diabetes³⁰. Ellos proponen esta nueva subclasificación: diabetes autoinmune severa (SAID), diabetes severa con deficiencia a la insulina (SIDD), diabetes severa resistente a la insulina (SIRD), diabetes moderada relacionada con la obesidad (MOD), y diabetes leve relacionada con la edad (MARD).

TABLA 1. CARACTERÍSTICAS DE AGRUPACIÓN DE ACUERDO CON 5 VARIABLES

Ahlqvist, E., et al 2018

CLUSTER 1 <i>SAID</i> (n=577) 6.4%	CLUSTER 2 <i>SIDD</i> (n=1575) 17.5%	CLUSTER 3 <i>SIRD</i> (n=1373) 15.3%	CLUSTER 4 <i>MOD</i> (n=1942) 21.6%	CLUSTER 5 <i>MARD</i> (n=3513) 39.1%
Enfermedad de inicio temprana. IMC relativamente bajo. Bajo control metabólico. Deficiencia a la insulina (HOMA-2B). aGAD + Sin Resistencia a la insulina (HOMA-IR).	Enfermedad de inicio temprana. IMC relativamente bajo. Bajo control metabólico. Deficiencia a la insulina (HOMA-2B). aGAD – Sin Resistencia a la insulina (HOMA-IR).	Enfermedad de inicio tardía. IMC de medio a alto. Bajo control metabólico. Sin deficiencia a la insulina (HOMA-2B). aGAD – Alto índice de resistencia a la insulina (HOMA-IR).	Enfermedad de inicio tardía. IMC ALTO Control metabólico estable. Sin deficiencia a la insulina (HOMA-2B). aGAD – Sin Resistencia a la insulina (HOMA-IR).	Enfermedad de inicio tardía. IMC de medio a bajo. Control metabólico con trastornos modestos. Sin deficiencia a la insulina (HOMA-2B). aGAD – Sin Resistencia a la insulina (HOMA-IR). EDAD MAS AVANZADA QUE EN LOS OTROS CLUSTERS.

Cada grupo se distinguió por tener diferencias entre las variables. En la Tabla 1 se muestran las diferencias entre los grupos.

Como fundamento de las ventajas de esta nueva propuesta de clasificación, se logró identificar diferencias significativas de complicaciones diabéticas y de respuesta al tratamiento entre los subgrupos propuestos, sugiriendo un mejor seguimiento y posibilidades de éxito terapéutico para estos tipos de pacientes.

Por su parte, unos meses después, siguiendo este procedimiento, el grupo de investigación de Zou X., et al. 2019³¹ y colaboradores pudieron replicar la misma estrategia de subclasificación en cohortes de China y Estados Unidos y confirmaron que este nuevo agrupamiento de subtipos de DM es aplicable en poblaciones de China y EUA. Se analizaron 2316 participantes recién diagnosticados con diabetes del Estudio Nacional de Diabetes y Trastornos Metabólicos de China (2007-08) y 685 participantes recién diagnosticados con diabetes de la Encuesta Nacional de

Examen de Salud y Nutrición 1988-94 (NHANES III). Hay que considerar que en este estudio sólo se tomaron en cuenta a pacientes con diagnóstico de DMT2 para la subclasificación, por lo que se explica que sólo pudieron subclasificar los pacientes en 4 grupos: SIDD, SIRD, MOD Y MARD. Como resultado de esta investigación observaron que las dos cohortes de chinos y estadounidenses se comportaron de manera similar que los grupos finlandeses estudiados anteriormente lo que sugiere que esta nueva subclasificación de DM puede ser generalizable en otras poblaciones a parte de las escandinavas. Al relacionar las proporciones de los diferentes subtipos de DM con las etnias de los participantes estadounidenses, se observó que las proporciones de 3 de los subtipos de DM fueron similares entre los grupos de caucásicos, latinos y afroamericanos. Sin embargo, el subgrupo de DM con resistencia a la insulina, se asoció con personas jóvenes, en la cohorte china, mientras que se asoció con personas de mayor edad, en la cohorte estadounidense ³¹. Recientemente se publicó un estudio por un grupo de investigación Bello-Chavolla, O., et al 2020 ³², donde analizaron 4 cohortes de pacientes mexicanos con diagnóstico de DM tipo 2, replicaron la misma subclasificación sugerida por Ahlqvist, E., et al 2018³⁰, resultando cuatro grupos, SIDD, SIRD, MOD y MARD (excluyendo aquellos pacientes con diabetes tipo 1 autoinmune que sería el grupo SAID). Las medias y mediana de las cohortes de pacientes mexicanos fueron comparadas con las medias y medianas de las cohortes finlandesas disponibles en línea. Se encontró en la población una alta prevalencia de la forma deficiente de insulina SIDD (41,25%), seguida de la relacionada con la obesidad MOD (33,6%), relacionada con la edad (14,72%) y por último el grupo con resistencia a la insulina SIRD (10,43%). Los resultados de este estudio mostraron que la aplicación de estos modelos permitió una mejor caracterización de subgrupos de diabetes y factores de riesgo en mexicanos que podrían tener aplicaciones clínicas³².

Sin embargo, como se mencionó antes, aunque algunos estudios han sugerido una asociación estadística entre la AR y la DM, otros estudios no pudieron confirmar los resultados. Sin embargo, se puede explicar estos resultados tan heterogéneos al hecho de agrupar como un solo grupo a los pacientes con DMT2, es por ello que resulta interesante subclasificar de acuerdo a sus características a los pacientes con DMT2.

ANTECEDENTES

Asociación entre Artritis Reumatoide y Diabetes Mellitus

En los últimos años, dentro del manejo de la AR se ha dado mayor atención hacia el control de sus comorbilidades, tales como la DM. Sin embargo, datos epidemiológicos muestran que las enfermedades cardiovasculares son la principal causa de morbilidad y mortalidad en pacientes con AR. Los eventos cardiovasculares (por ejemplo, accidente cerebrovascular, infarto de miocardio y periferia enfermedad arterial) son tan comunes en la AR como en la DMT²³³. Recientemente, el CDC informó que la AR es común entre las personas con otras enfermedades crónicas. Por ejemplo, en la población total de EUA, el 22,7% de los adultos tiene algún tipo de artritis y dicha enfermedad es aún más común entre las personas con otras afecciones crónicas. En 2013-2015, el porcentaje de pacientes con obesidad (31%), diabetes (47%) y enfermedades cardíacas (49%) fue significativamente mayor en pacientes que también cursaban con artritis, que aquellos sin artritis³⁴

Muchos estudios han pretendido elucidar de manera directa o indirecta la relación que existe entre la DM y la AR, apoyándose de diferentes perspectivas, tanto buscando prevalencia de la coexistencia de ambas enfermedades, así como determinando el riesgo relativo y hasta ubicando genes y vías que comparten ambas enfermedades. En la Tabla 2 se muestra un resumen de este tipo de estudios.

TABLA 2. ESTUDIOS DE ASOCIACIÓN ENTRE ARTRITIS REUMATOIDE Y DIABETES MELLITUS TIPO 2.

Nombre y año	Tipo de asociación	Objetivo	Población	Resultados
High prevalence of diabetes in patients with rheumatoid arthritis: results from a questionnaire survey linked to claims data: ESTUDIO TRANSVESAL Año: 2018³⁵	Prevalencia	Investigar la prevalencia de DM en pacientes con AR	2535 pacientes Hombres y mujeres con AR	De los 2535 pacientes con AR, 498 (20%) tenían diabetes. La diabetes fue más frecuente en varones, en pacientes mayores, en pacientes con un IMC más alto y en aquellos con un estatus socioeconómico más bajo.

Prevalence and out-patient medical costs of comorbid conditions in patients with rheumatoid arthritis. Año: 2013 ³⁶	Prevalencia	evaluar la prevalencia, los tipos y los costos médicos directos para pacientes ambulatorios de las condiciones comórbidas en pacientes con AR en Tailandia	684 pacientes Hombres y mujeres con AR	Se incluyeron los datos de 684 pacientes con AR, para el análisis. Se informaron comorbilidades en 434 pacientes (63.5%) una de ellas la DM se presentó en 57 pacientes (13.1)
Metabolic syndrome in patients with rheumatoid arthritis followed at a University Hospital in Northeastern Brazil Año: 2016 ³⁷	Prevalencia	Evaluar la prevalencia de síndromes metabólicos en pacientes con AR en un hospital en el noreste de Brasil y	110 pacientes Hombres y mujeres con AR	De los 110 pacientes con AR, el 12.7% tenía DM
The Risk of Diabetes Among Patients with Rheumatoid Arthritis, Psoriatic (PSA) Arthritis, and Psoriasis (PsO) Año: 2010 ³⁸	Riesgo relativo (RR)	Objetivo: Examinamos el riesgo relativo de DM entre los sujetos con (AR), artritis psoriásica o psoriasis en comparación con los controles no reumáticos.	48,718 sujetos con AR, 40,346 con PsA / PsO, y 442.033 sin ninguna enfermedad reumática	El RR para la DM entre sujetos con AR fue de 8.6 por 1,000 personas-año, PsA / PsO 8,2 y para reumáticos no reumáticos. controles 5,8
Poor clinical response in rheumatoid arthritis is the main risk factor for diabetes development in the short-term: A 1-year, single-centre, longitudinal study Año: 2017 ³⁹	Incidencia	Objetivo: Evaluar la incidencia de DT2 en pacientes con AR en un curso de 1 año.	439 pacientes Hombres y mujeres con AR	31 de 439 pacientes con AR (7.1%) desarrollaron DM en el transcurso de 1 año.
The Crosstalk of Pathways Involved in Immune Response Maybe the Shared Molecular Basis of Rheumatoid Arthritis and Type 2 Diabetes Año: 2015 ⁴⁰	Asociación	Objetivo: Evaluar la secuenciación de ARN para explorar los genes expresados de manera diferente en células mononucleares de sangre periférica	10 pacientes con AR 10 pacientes con DT2 y 10 voluntarios sanos (control).	32 genes fueron compartidos entre las dos enfermedades. Se exploraron las 10 rutas compartidas principales que interactuaban en redes intercomunicadas, reguladas por 5 reguladores ascendentes pronosticados compartidos, lo que llevó a la respuesta inmune activada, que se consideró en parte como un mecanismo de asociación de estos dos trastornos.

Patients with Rheumatoid Arthritis Were Associated with a Risk of Rotator Cuff Diseases ⁴¹ Año 2019	Riesgo	Determinar la asociaron pacientes con artritis reumatoide con un riesgo de enfermedades del manguito rotador	4251 pacientes Hombres y mujeres con AR y 22605 pacientes sanos	Para determinar riesgos primero evaluaron prevalencias de comorbilidades en el grupo de pacientes con AR se encontró mayor prevalencia de DM en un 14.6%.
Statin Use and Musculoskeletal Pain Among Adults With and Without Arthritis ⁴² .	Prevalencia	Estimamos la prevalencia del dolor musculoesquelético autoinformado de acuerdo con el uso de estatinas en pacientes con AR	5170 pacientes sanos sin AR y 3058 pacientes con AR	La prevalencia de DM en pacientes sanos sin uso de estatinas fue de 21 y sin uso fue de 6.6. La prevalencia de DM en pacientes con AR sin uso de estatinas fue de 12.5 y con uso de estatinas fue de 29.3
Rheumatoid arthritis and risk of acute myocardial infarction—A nationwide retrospective cohort study Año 2013 ⁴³	Riesgo y Asociación	El objetivo del estudio es determinar el riesgo de infarto agudo al miocardio (IAM) asociado con AR en un estudio de cohorte retrospectivo a nivel nacional.	5242 pacientes sanos sin AR Y 1621 pacientes con AR.	Se analizó el riesgo de IAM utilizando modelos de regresión de riesgos proporcionales de Cox que incluyen sexo, edad y comorbilidades. La prevalencia de DM en pacientes sanos fue de 4.48% y La prevalencia de DM en pacientes con AR fue de 5.54%
Association Between Carotid Atherosclerosis and Markers of Inflammation in Rheumatoid Arthritis Patients and Healthy Subjects Año 2003 ⁴⁴	Asociación y Prevalencia	Objetivo: Examinar la relación entre los marcadores de inflamación sistémica y la aterosclerosis carotídea en pacientes con artritis reumatoide (AR) y controles sanos.	102 pacientes sanos sin AR Y 204 pacientes con AR.	Se examinó la relación del grosor íntima-media de la arteria carótida y la placa carotídea con los marcadores de inflamación, ajustando por edad, sexo, AR versus estado de control y los factores de riesgo cardiovascular (CV), hipercolesterolemia, presión arterial sistólica, diabetes mellitus e índice de masa corporal (IMC). La prevalencia de DM en pacientes sanos fue de 1% y La prevalencia de DM en pacientes con AR fue de 18%
High Incidence of Cardiovascular Events in a Rheumatoid Arthritis Cohort Not Explained by	Incidencia	Objetivo: Comparar la incidencia de eventos cardiovasculares (CV) en personas con artritis reumatoide (AR)	236 pacientes con AR consecutivos fueron evaluados	El seguimiento de 7 a 8 años para determinar la incidencia de diabetes mellitus tipo 2 y enfermedad CV comenzó en Octubre de 1987 y se completó en el otoño de 1996.

Traditional Cardiac Risk Factors. Año 2001 ⁴⁵		con la de personas de la población general, ajustando los factores de riesgo CV tradicionales.		Diabetes mellitus incidió en 38 (16.1%) Edad < 55 9/109 (8.3%) Edad >55 29/127 (22.8%)
Early Atherosclerosis in Rheumatoid Arthritis Effects of Smoking on Thickness of the Carotid Artery Intima Media Año 2005. ⁴⁶	Asociación	Objetivo: comparar el grosor intima media carotidea (IMT) entre pacientes y controles de artritis reumatoide (AR) y determinar si las características asociadas a la enfermedad, el tabaquismo y otras comorbilidades entre ellas DM están asociados con los valores de IMT.	75 pacientes sanos sin AR Y 101 pacientes con AR.	La prevalencia de DM fue de 6.9 y 0% en pacientes con AR y sanos respectivamente.
Usefulness of routine electrocardiography for heart disease screening in patients with spondyloarthropathy or rheumatoid arthritis. Año 2010. ⁴⁷	Prevalencia	Objetivo: Evaluar la utilidad de la electrocardiografía de rutina para el cribado de enfermedades cardíacas en pacientes con espondiloartropatía (SpA) o artritis reumatoide (AR)	108 pacientes con espondiloartropatía, 106 pacientes con AR y 74 pacientes control	La prevalencia de DM en pacientes con espondiloartropatía fue de 3.7%. En pacientes con AR fue de 15.1% y en pacientes control fue de 11 %
High Ten-Year Risk of Cardiovascular Disease in Newly Diagnosed Rheumatoid Arthritis Patients A Population-Based Cohort Study. Año 2008. ⁴⁸	Riesgo absoluto	Estimar el riesgo absoluto a 10 años de eventos cardiovasculares en pacientes con (AR) recién diagnosticados y la posible contribución de los factores de riesgo CV	Cohorte con 274 pacientes sanos sin AR y 273 pacientes con AR.	La prevalencia basal de antecedentes cardíacos familiares, hipertensión, dislipidemia, obesidad y diabetes mellitus fueron similares en ambos grupos, encontrándose una prevalencia de 7% para pacientes con AR y 6% para controles sanos.

En las últimas décadas, ha quedado claro que el exceso de tejido adiposo da lugar a un estado de inflamación crónica de bajo grado, que puede desempeñar un papel clave en el inicio de la AR, así como el desarrollo de la obesidad y los trastornos metabólicos asociados, como la RI, DMT2 y síndrome metabólico.

El incremento del tejido adiposo blanco, durante la obesidad, se caracteriza por un aumento de la producción y la secreción de una amplia gama de moléculas inflamatorias, incluidas TNF- α e IL-6, que pueden tener no sólo efectos locales, sino también efectos sistémicos en otros órganos y sistemas⁴⁹. Por otro lado, varias evidencias sugieren que la inflamación sistémica y la RI pueden coincidir en el tiempo y en los mecanismos fisiológicos. En un estudio evaluaron la RI por el método HOMA-IR, en pacientes con AR no tratada. Los resultados de este estudio sugirieron que la RI fue más grave en los pacientes con alta actividad de la enfermedad (DAS 28 >5.5) en comparación con aquellos con actividad moderada de la enfermedad ($3,6 \leq \text{DAS } 28 \leq 5,5$). Los principales contribuyentes en los pacientes con AR a desarrollar RI fueron, IMC alto y niveles elevados de IL-6⁵⁰. En otro estudio se sugiere que la prevalencia de RI es mayor en pacientes con AR que en la población general (51% en la AR de inicio reciente y 58% en la AR de larga duración versus 19% en los controles)⁵¹.

De manera paralela, TNF- α es una de las principales citocinas involucrada en el complejo proceso inflamatorio de la AR, por lo cual no resulta ilógico considerar que ambas patologías pudieran asociarse. TNF- α es una citocina proinflamatoria que ejerce numerosos efectos en el tejido adiposo, incluido el metabolismo de los lípidos y la señalización de la insulina y cuyos niveles circulantes aumentan con la obesidad y disminuyen con la pérdida de peso⁴⁹. Asimismo, se ha evidenciado que TNF- α altera la sensibilidad a la insulina y promueve su resistencia a través de múltiples acciones en los tejidos sensibles⁵². La evidencia clínica sugiere que el TNF- α promueve la RI mediante la inhibición de la vía de señalización del sustrato 1 del receptor de insulina. Por otro lado, estudios recientes han propuesto que la IL-6 juega un papel central en el vínculo entre la obesidad y la inflamación⁴⁹.

Recientemente se ha observado el papel de la otra citocina pro inflamatoria; la IL-1 β , que contribuye en la patogénesis de la AR y de la RI inducida por obesidad⁵³. En un estudio longitudinal se investigó si la inhibición de IL-1 β estaba asociada con una mejoría de RI en pacientes con AR con DMT2 comórbida, administrando un antagonista del receptor de la

interleuquina-1 (IL-1). Se evaluó la RI con HOMA-IR y se observó que efectivamente el agente bloqueador de la IL-1 mejoró la RI significativamente en estos pacientes ⁵⁴.

Por lo que se observa son varios procesos fisiopatológicos los que comparten la AR y la DMT2, estos agentes patogénicos ya mencionados contribuyen de manera crítica a la patogénesis de ambas enfermedades a la par.

En ese sentido, consideramos que la nueva subclasificación de pacientes con DM podría ser de ayuda para mejorar la homogeneidad de los subgrupos y, por tanto, podría permitir una relación entre un subgrupo de DM con los pacientes de AR y, eventualmente, podría sugerir posibles mecanismos de desarrollo entre ambas patologías.

JUSTIFICACIÓN

La artritis reumatoide (AR) y la diabetes tipo 2 (DMT2) son enfermedades sistémicas complejas y crónicas, con un mayor riesgo de enfermedad cardiovascular (ECV), que son causas importantes de morbilidad y mortalidad, especialmente cuando se acompañan entre sí.

La artritis reumatoide (AR) es una enfermedad autoinmune generalizada de etiología multifactorial y de distribución mundial. Su prevalencia es de alrededor del 1,0% en la población adulta. Las cifras en México son aún más altas donde se encuentra una prevalencia del 1.6% ⁴ con una relación mujer a hombre de 6:1¹². Es un problema de salud nacional y hay que atenderlo.

Por su parte, la DM es reconocida como una condición heterogénea, la cual se clasifica en dos grupos DM tipo 1 y tipo 2, donde la de tipo 1 es un trastorno autoinmune mientras que la de tipo 2 es un trastorno cuyo origen reside en factores genéticos y ambientales; la RI parece ser la característica principal de la DMT2 ²⁹. Debido a la heterogeneidad especialmente de la DMT2, es difícil detectar cuales serían estos factores que estén relacionando ambas patologías (AR y DM). Por lo que es de suma importancia identificar cuáles son clínicos e inmunológicos.

Recientemente se ha publicado una nueva subclasificación de la DM cohortes de pacientes suecos y finlandeses ³⁰ donde los cinco nuevos grupos se subclasificaron en grupo I, enfermedad autoinmune severa (SAID); grupo II, diabetes severa deficiente de insulina (SIDD); grupo III, diabetes severa resistente a la insulina (SIRD); grupo IV, diabetes moderada relacionada a la obesidad (MOD) y grupo V, diabetes moderada relacionada a la edad (MARD). Basándose en seis variables de los pacientes, entre ellas: biomarcadores autoinmunes y metabólicos, evolución y respuesta al tratamiento. Nosotros pensamos que con esta nueva subclasificación de DM en pacientes que padezcan ambas enfermedades, podremos llegar a datos significativos que orienten la estrecha relación entre ambas enfermedades.

Los pacientes con AR tienen una alta prevalencia de obesidad y de adiposidad abdominal; el tejido adiposo juega un papel clave en la relación entre DM y AR por ser un criterio de diagnóstico para (MOD) relacionado. Ya que hasta el momento no existen estudios donde hayan estudiado alguna asociación de AR con esta nueva subclasificación.

De acuerdo con lo ya establecido se pretende, entonces, identificar los subgrupos de DM dentro de una cohorte de pacientes con AR, y así determinar las frecuencias de presentar algún subtipo de DM como consecuencia de la AR y los factores clínicos e inmunológicos asociados a ellos.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

¿Cuál es la prevalencia de los subtipos DM en un grupo de pacientes con AR del Estado de Morelos?

¿Cuáles son los factores inflamatorios-inmunológicos asociados al desarrollo concurrente de DM y AR?

OBJETIVOS

Objetivo general

Identificar los factores inmunológicos e inflamatorios relacionados en Artritis Reumatoide y Diabetes mellitus.

Objetivos específicos

1. Determinar la prevalencia de la coexistencia de AR/DM en una cohorte de pacientes con Artritis Reumatoide.
2. Clasificar los tipos de DM en pacientes con AR de acuerdo a las siguientes variables: Péptido C, HOMA 2B, HOMA IR, edad e IMC.
3. Medir los niveles de anticuerpos anti-Péptido cíclico citrulinado, IL-1B, IL-8, IL-6, TNF α , Leptina, Insulina, Adiponectina, HGF, MCP-1 en pacientes con AR y DM.
4. Evaluar la asociación entre los factores inmunológicos e inflamatorios con la presencia simultanea de algún subtipo de DM en pacientes con AR.

HIPÓTESIS

Hipótesis alternativa

1. Existen diferencias en la frecuencia de los subgrupos de pacientes con DM concomitante a AR.
2. Las concentraciones de los biomarcadores inflamatorios son mayores en los pacientes que cursan con DM concomitantemente a la AR comparado con los pacientes que sólo padecen AR.

Hipótesis nula

1. No existen diferencias de frecuencia entre los subgrupos de pacientes con DM que también desarrollan AR.
2. Las concentraciones de biomarcadores inflamatorios no son mayores en los pacientes que cursan con DM y AR, con respecto de los pacientes que sólo presentan AR.

MATERIALES Y MÉTODOS

Tipo de estudio y diseño

Se trata de un estudio transversal que tiene por objetivo principal determinar los factores inmunológicos e inflamatorios para el desarrollo de DM en pacientes con diagnóstico de AR.

Población y sede del estudio

El estudio se llevó a cabo en el servicio de reumatología del Hospital General de Cuernavaca “Dr. José G. Parres”. Los pacientes con AR que se incluyeron en el estudio fueron diagnosticados de acuerdo con los criterios propuestos por ACR/EULAR 2010, por un médico especialista en reumatología y fueron reclutados durante la primera etapa del proyecto. Por su parte, las variables independientes se recolectaron durante la consulta diaria en una base de datos electrónica (sitio web de la base). Los pacientes incluidos en el estudio fueron reclutados de forma consecutiva; así mismo, todos ellos contaron con un consentimiento informado firmado, mediciones antropométricas y estudios bioquímicos completos y se les tomará a todos una muestra sanguínea periférica para la determinación de diferentes mediadores inmunológicos.

Criterios de inclusión y no inclusión

- *Los criterios de inclusión de participantes en el estudio son los siguientes:*
 1. Diagnóstico de AR clasificada de acuerdo con los criterios propuestos por ACR/EULAR en 2010 (Tabla 3).
 2. 6 semanas o más de evolución de la AR.
 3. Tratamiento a base de fármacos modificadores de la enfermedad, convencionales y biológicos
 4. Edad mínima de 18 años.
 5. Consentimiento informado firmado por los pacientes.
 6. Datos y mediciones completos
- *Criterios de no inclusión en el estudio son los siguientes:*
 1. Pacientes sin apego al tratamiento
 2. Pacientes embarazadas al momento de la inclusión

3. Pacientes con información incompleta en la base de datos
4. Pacientes menores de 18 años

TABLA 3. CRITERIOS DE ACR/EULAR 2010 PARA LA CLASIFICACIÓN DE ARTRITIS REUMATOIDE

Afectación articular	
Articulación grande afectada	0
-10 articulaciones grandes afectadas	1
-3 articulaciones pequeñas afectadas	2
-10 articulaciones pequeñas afectadas	3
10 articulaciones pequeñas afectadas	5
Serología	
FR y aCCP negativos	0
FR y/o aCCP positivos bajos (< 3VN)	2
FR y/o aCCP positivos altos (> 3VN)	3
Reactantes de la fase aguda	
VSG y PCR normales	0
VSG y/o PCR elevadas	1
Duración	
Menor a 6 semanas	0
Mayor a 6 semanas	1
Abreviaturas:	
aCCP: Anticuerpos anti-péptido cíclico citrulinado	
FR: Factor reumatoide	
VSG: Velocidad de sedimentación globular	
PCR: Proteína c reactiva	

Aletaha, Daniel et al. 2010. "2010 Rheumatoid Arthritis Classification Criteria: An American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism Collaborative Initiative." *Annals of the Rheumatic Diseases*

Evaluación del paciente con AR

Los pacientes se reclutaron durante su visita programada a la consulta del servicio de Reumatología del Hospital General de Cuernavaca “Dr. José G. Parres”. Una vez que el paciente haya firmado el consentimiento informado (Anexo I), el reumatólogo responsable de la consulta llevó a cabo el interrogatorio y la exploración física del paciente, el cual incluyó: conteo de articulaciones dolorosas e inflamadas de rutina, mediciones antropométricas (talla, peso, IMC, % grasa corporal total e índice de grasa visceral), así como la revisión de exámenes de laboratorio. Las variables obtenidas durante la consulta, así como las variables bioquímicas fueron registradas en la base de datos MERACC (Anexo II). La actividad de la enfermedad de todos los pacientes se calculó mediante DAS28, usando la VSG como la variable bioquímica y el conteo de articulaciones inflamadas y dolorosas como variables clínicas. La actividad basal de la enfermedad se divide en remisión (< 2.6), baja (2.7 a 3.2), moderada (3.2 a 5.1) y alta (>5.1). La obtención del IMC, porcentaje de grasa corporal total y el índice de grasa visceral se midió usando una balanza de control corporal utilizando el método de IB (Impedancia bioeléctrica), finalmente, la índice cintura/ cadera se midió manualmente con una cinta métrica. Dichas mediciones fueron tomadas por un solo evaluador previamente capacitado.

Evaluación del paciente con Diabetes Mellitus

Para el diagnóstico de DM se consideraron se utilizaron los criterios de la Asociación Americana de Diabetes (ADA)⁵⁵. Se definieron como pacientes de DM aquellos individuos que presentan dos determinaciones de glucosa en sangre con valores mayores 126 mg/dL (7.0 mmol/L), una glucosa en plasma mayor 200 mg/dl (11.1 mmol/L) después de un carga de glucosa a las dos horas (la prueba debe realizarse según lo descrito por la OMS) o una medición de glucosa plasmática aleatoria mayor a 200 mg/dL (11.1 mmol/L) o con una HbA1c mayor 6.5% (48 mmol/mol) utilizando un método certificado el Programa Nacional de Estandarización de Glicohemoglobina (NGSP, por su sigla en inglés)⁵⁶. También se consideró como pacientes con DM aquellos individuos con diagnóstico previo o tratamiento con agentes hipoglucemiantes

Evaluaciones bioquímicas y metabólicas

Todas las evaluaciones serológicas (perfiles metabólicos, renales, hepáticos, así como pruebas inflamatorias; FR, VSG y PCR con excepción de los aCCP) fueron realizados por el laboratorio del H.G “Dr. José G. Parres”. El conjunto completo de las variables bioquímica y su manejo estadístico se muestra en la Tabla 4.

Evaluación de biomarcadores inmunológicos

Con el objetivo de alcanzar las metas del proyecto se les tomó a todos una muestra sanguínea periférica para la determinación de diferentes mediadores inmunológicos; IL-1 β IL- 8, IL-6, TNF α , Leptina, Insulina, NGF, MCP-1, Adiponectina y aPCC, mediante las técnicas de ELISA de captura (Immunochem, Peprotech) y sistema Multiplex (MAGPIX, Millipore), de acuerdo las recomendaciones de sus distribuidores y a las de acuerdo con las condiciones estandarizadas en el Laboratorio de Citocinas y Autoinmunidad (UAEM).

Toma de muestra

Todos los pacientes que cumplan con los criterios de inclusión, desde la visita basal se documentarán los datos demográficos de los pacientes; edad, fecha de inicio de los síntomas de AR, tratamiento recibido. Los resultados bioquímicos de los pacientes analizados por el laboratorio del hospital fueron registrados en la base de datos: VSG, PCR, FR, Glucosa, HbA1C, Transaminasas, Hemoglobina, triglicéridos colesterol total, colesterol HDL, colesterol LDL (Anexo II).

Todos los pacientes deberán de cumplir con 8 horas de ayuno y al momento de la consulta se les extrajo una muestra sanguínea periférica por venopunción en un tubo BD Vacutainer® con anticoagulante EDTA, enseguida se transportaron al laboratorio de Citocinas y Autoinmunidad de la Facultad de Farmacia UAEM, en una hielera a temperatura ambiente en un tiempo máximo de 4 horas. A continuación, las muestras se centrifugaron a 1500 rpm (300 g) por 7 minutos, para separar el plasma del paquete celular. Posteriormente, se recuperará el plasma en un crio vial estéril previamente rotulado con la identificación del paciente. Para el manejo adecuado de las muestras de sangre, todos los procedimientos se realizarán en condiciones asépticas, mediante personal capacitado y con procedimientos e infraestructura de nivel II de bioseguridad en las instalaciones del cuarto de cultivo para manejo de muestras potencialmente infecciosas (Laboratorio 8, Facultad

de Farmacia) y los desechos RPBI serán manejados de acuerdo con la Norma oficial 087. Todas muestras se almacenarán a -80°C hasta el momento de la determinación de los analitos.

Variables

TABLA 4. DESCRIPCIÓN DE VARIABLES, TIPOLOGÍA Y ANÁLISIS ESTADÍSTICO.

No	Nombre Variable	Definición conceptual	Definición operacional	Valores de referencia	Tipología	Análisis estadístico
1	Género	Condición orgánica que distingue a los machos de las hembras ⁵⁷	Interrogatorio Departamento de reumatología Hospital General "Dr. José G. Parres".	Femenino Masculino	Cualitativa dicotómica	No paramétrica χ^2 de Pearson (porcentajes)
2	Edad años	Tiempo que ha vivido una persona ⁵⁷	Expediente clínico Departamento de reumatología Hospital General "Dr. José G. Parres".	Edad	Cuantitativa continua	Paramétrico T de student (medias y DE)
3	IMC	Medida que relaciona el peso del cuerpo con la altura. A veces, se usa el IMC para medir la cantidad total de tejido graso del cuerpo y comprobar si una persona tiene un peso saludable. El exceso de grasa en el cuerpo se vincula con un mayor riesgo de padecer de algunas enfermedades, incluso enfermedades del corazón y algunos cánceres. También se llama índice de masa corporal ⁵⁷ .	Expediente clínico Báscula de impedancia bioeléctrica (OMNRON) IMC = peso (kg)/estatura (m)/estatura (m) Departamento de reumatología Hospital General "Dr. José G. Parres".	18.5 - 40.0 kg/m ²	Cuantitativa continua	No paramétrico U de Mann Whitney (medianas)
4	Porcentaje de grasa visceral	La grasa visceral se basa en el porcentaje estimada de grasa que rodea los órganos internos del abdomen ⁵⁷	Báscula de impedancia bioeléctrica (OMNRON) Departamento de reumatología Hospital General "Dr. José G. Parres".	1-9 (normal) 10-14 + (alto) 15-30 ++ (muy alto)	Cuantitativa de intervalo	Paramétrico T de student (medias y DE)
5	Grasa corporal total	El porcentaje de grasa corporal de un ser humano, es la masa total de grasa dividida por la masa corporal total, multiplicada por 100; la grasa corporal incluye grasa corporal esencial y grasa corporal de almacenamiento ⁵⁷ .	Báscula de impedancia bioeléctrica (OMNRON) Porcentaje de grasa corporal (%) = Masa de grasa corporal (kg) / Peso corporal (kg) × 100 Departamento de reumatología Hospital General "Dr. José G. Parres".	Bajo: < 21.0 Normal: 21.0 - 32.9 Elevado: 33.0 - 38.9 Muy elevado: > 39.0	Cuantitativa continua	Paramétrico T de student (medias y DE)
6	Años con Dx de AR	Años desde que se diagnosticó por 1era vez al paciente con Artritis Reumatoide.	Expediente clínico Departamento de reumatología Hospital General "Dr. José G. Parres".	Tiempo con Dx de AR	Cuantitativa de intervalo	No paramétrico U de Mann Whitney (medianas)

7	Años con Tx FARME's	Años desde que el paciente tomó por primera vez tratamientos modificadores de la enfermedad sintéticos	Expediente clínico Departamento de reumatología Hospital General "Dr. José G. Parres".	Tiempo con Tx. FARME's	Cuantitativa de intervalo	Paramétrico T de student (medias y DE)
8	Uso de glucocorticoides menor a 10 mg diarios	Los glucocorticoides son hormonas de la familia de los corticosteroides que participan en la regulación del metabolismo de carbohidratos favoreciendo la gluconeogénesis y la glucogenólisis; poseen además actividad inmunosupresora	Expediente clínico Departamento de reumatología Hospital General "Dr. José G. Parres".	Si/No	Cualitativa dicotómica	No paramétrica χ^2 de Pearson (porcentajes)
9	Antecedentes familiares con DM	Registro con información sobre la salud de los familiares cercanos (padres, abuelos, hijos y hermanos).	Interrogatorio Departamento de reumatología Hospital General "Dr. José G. Parres".	Si/No	Cualitativa dicotómica	No paramétrica χ^2 de Pearson (porcentajes)
10	DAS28	Es un instrumento simplificado para y validado para evaluar la actividad de la Artritis Reumatoide, que incluye una valoración ponderada del número de articulaciones dolorosas y tumefactas sobre un recuento de 28 articulaciones, la valoración de la enfermedad por el paciente y la VSG como reactante de fase ⁵⁸	Calculadora DAS28 Departamento de reumatología Hospital General "Dr. José G. Parres".	DAS28 < 2.6: Remisión DAS28 >= 2.6 y <= 3.2: Actividad de la enfermedad baja DAS28 > 3.2 y <= 5.1: Actividad de la enfermedad moderada DAS28 > 5.1: Actividad de la enfermedad alta	Cuantitativa continua	Paramétrico T de student (medias y DE)
11	Resistencia a la insulina (HOMA-IR)	Basado en el Modelo homeostático para evaluar la resistencia a la insulina ("homeostatic model assessment"). Utiliza dos parámetros de laboratorio, la glucosa y la insulina en ayunas. Valora si existe un "bloqueo o resistencia" periférica a la acción de la insulina ⁵⁰ .	Software Oxford Calculator HOMA IR Laboratorio de citocinas y autoinmunidad Facultad de Farmacia, UAEM	Normal: HOMA = 0 - 2.5 Resistencia a la insulina: HOMA \geq 2.6	Cuantitativa continua	No paramétrico U de Mann Whitney (medianas)
12	HOMA2 %B	La Evaluación del Modelo de Homeostasis (HOMA) estima la función de las células beta en estado estacionario (% B) como porcentajes de una población de referencia normal. Utiliza dos parámetros de laboratorio, la glucosa y péptido C en ayunas ³⁰	Software Oxford Calculator HOMA2 %B Laboratorio de citocinas y autoinmunidad Facultad de Farmacia, UAEM	Normal \geq 100% Deficiencia de función de células beta <100 %	Cuantitativa continua	No paramétrico U de Mann Whitney (medianas)
Variabales bioquímicas						
13	Glucosa	Monosacárido de la familia de las aldohexosas y principal azúcar del que se derivan la mayoría de los glúcidos ⁵⁷ .	Equipo automatizado Fotometría (COBAS 400) Laboratorio de análisis clínicos del Hospital General "Dr. José G. Parres".	Normal: 70-100 mg/dL Prediabetes: 100-125 mg/dL Diabetes: > 126 mg/dL	Cuantitativa continua	No paramétrico U de Mann Whitney (medianas)
14	HbA1c	Fracción de la hemoglobina circulante que sufre glicosilación. se	Equipo automatizado	Normal: < 5.6 %	Cuantitativa continua	Paramétrico T de student (medias y DE)

		utiliza como un parámetro analítico que estima el control metabólico de la diabetes mellitus en las cuatro semanas anteriores a la extracción de sangre. se valoran la hemoglobina al y la subfracción alc ⁵⁷ .	Turbidimetría (COBAS 400) Laboratorio de análisis clínicos del Hospital General "Dr. José G. Parres".	Prediabetes: DAS28 >= 5.7 % y <= 6.4% Diabetes: > 6.4%		
15	Colesterol total	El colesterol es un lípido que se encuentra en la membrana plasmática eucariota, los tejidos corporales de todos los animales y en el plasma sanguíneo de los vertebrados ⁵⁷ .	Equipo automatizado Fotometría (COBAS 400) Laboratorio de análisis clínicos del Hospital General "Dr. José G. Parres".	Normal: 100-200mg/dL	Cuantitativa continua	No paramétrico U de Mann Whitney (medianas)
16	Colesterol HDL	Lipoproteínas de alta densidad (HDL, del inglés High density lipoprotein) son aquellas lipoproteínas que transportan el colesterol desde los tejidos del cuerpo hasta el hígado ⁵⁷	Equipo automatizado Fotometría (COBAS 400) Laboratorio de análisis clínicos del Hospital General "Dr. José G. Parres".	>35 mg/dL	Cuantitativa continua	No paramétrico U de Mann Whitney (medianas)
17	Colesterol LDL	El colesterol LDL es el transportado por las lipoproteínas de baja densidad (LDL) desde el hígado hacia los tejidos. Constituye entre el 70-80% del colesterol total. ⁵⁷	Equipo automatizado Fotometría (COBAS 400) Laboratorio de análisis clínicos del Hospital General "Dr. José G. Parres".	Óptimo <100 mg/dL Sub-óptimo 100 - 129 mg/dL Poco elevado 130 - 159 mg/dL Elevado 160 - 189 mg/dL Muy elevado >190 mg/dL	Cuantitativa continua	No paramétrico U de Mann Whitney (medianas)
18	Triglicéridos	Es un éster derivado de glicerol y tres ácidos grasos (de tri- y glicérido). Los triglicéridos son los principales constituyentes de la grasa corporal en los seres humanos y otros animales, así como la grasa vegetal ⁵⁷ .	Equipo automatizado Fotometría (COBAS 400) Laboratorio de análisis clínicos del Hospital General "Dr. José G. Parres".	40 - 150 mg/dL	Cuantitativa continua	No paramétrico U de Mann Whitney (medianas)
19	Hemoglobina (Hb)	Proteína del interior de los glóbulos rojos que transporta oxígeno desde los pulmones a los tejidos y órganos del cuerpo; además, transporta el dióxido de carbono de vuelta a los pulmones.	(sin datos)	12-16 g/dL	Cuantitativa continua	No paramétrico U de Mann Whitney (medianas)
20	Creatinina x	La creatinina es un compuesto orgánico generado a partir de la degradación de la creatina Se trata de un producto de desecho del metabolismo normal de los músculos que habitualmente produce el cuerpo en una tasa muy constante y que normalmente filtran los	Equipo automatizado Fotometría (COBAS 400) Laboratorio de análisis clínicos del Hospital General "Dr. José G. Parres".	0.5-1.3 mg/dL	Cuantitativa continua	No paramétrico U de Mann Whitney (medianas)

		riñones excretándola en la orina.				
21	AST	Enzima que se encuentra en el hígado, el corazón y otros tejidos. Una concentración alta de transaminasa glutámico-oxalacética sérica liberada en la sangre a veces es un signo de daño en el hígado o el corazón, cáncer u otras enfermedades.	Equipo automatizado Fotometría (COBAS 400) Laboratorio de análisis clínicos del Hospital General "Dr. José G. Parres".	14 - 36 U/L	Cuantitativa continua	No paramétrico U de Mann Whitney (medianas)
22	ALT	Enzima que se encuentra en el hígado y otros tejidos. Una concentración alta de transaminasa glutámico-pirúvica sérica liberada a la sangre puede ser un signo de daño en el hígado, cáncer u otras enfermedades.	Equipo automatizado Fotometría (COBAS 400) Laboratorio de análisis clínicos del Hospital General "Dr. José G. Parres".	9-52 U/L	Cuantitativa continua	No paramétrico U de Mann Whitney (medianas)
23	VSG	Constituye una medida indirecta del grado de inflamación presente en el organismo. La prueba está midiendo en realidad la velocidad de caída (sedimentación) de los eritrocitos o hematíes (glóbulos rojos) de la sangre en un tubo de ensayo largo y estrecho.	Equipo automatizado Eritrosedimentación Laboratorio de análisis clínicos del Hospital General "Dr. José G. Parres".	0.0 - 20 mm/h	Cuantitativa continua	Paramétrico T de student (medias y DE)
24	FR	Es un autoanticuerpo del tipo IgM producido contra la porción Fc de la inmunoglobulina G. Los títulos se encuentran elevados en ciertas enfermedades reumáticas y en algunas infecciones crónicas.	Equipo automatizado Nefelometría Laboratorio de análisis clínicos del Hospital General "Dr. José G. Parres".	Negativo: <40 uds/ml Positivo: >40 uds/ml	Cualitativa dicotómica	No paramétrica χ^2 de Pearson (porcentajes)
25	PCR ultrasensible	La proteína C reactiva (PCR) es una proteína que se sintetiza en el hígado y se libera a la circulación sanguínea. Su concentración aumenta en presencia de inflamación y de infección.	Equipo automatizado Turbidimetría (COBAS 400) Laboratorio de análisis clínicos del Hospital General "Dr. José G. Parres".	Normal: 0-3 mg/L Alto: > 3 mg/L	Cualitativa dicotómica	No paramétrica χ^2 de Pearson (porcentajes)
26	aCCP	La proteína C reactiva (PCR) es una proteína que se sintetiza en el hígado y se libera a la circulación sanguínea. Su concentración aumenta en presencia de inflamación y de infección,	Elisa sándwich, EUROIMMUN Mediziische Labordiagnostika AG, Lübeck, Germany) Laboratorio de citocinas y autoinmunidad Facultad de Farmacia, UAEM	Negativo: <=5,0 UR/ml Positivo: >5.0 UR/ml	Cualitativa dicotómica	No paramétrica χ^2 de Pearson (porcentajes)
ALTERACIONES METABÓLICAS						
27	Diabetes	Grupo de trastornos metabólicos caracterizados por la hiperglucemia resultante de los defectos de la secreción o la acción de la insulina, o ambas.	N/A	Glucosa en ayuno \geq 126 mg/dL Hemoglobina glucosilada (A1C) \geq 6.5%.	Cualitativa dicotómica	No paramétrica χ^2 de Pearson (porcentajes)

28	Hipertrigliceridemia (HTG)	Es una forma de dislipemia que se caracteriza por un aumento de los niveles sanguíneos de TG, y que se asocia frecuentemente con otros trastornos lipídicos.	N/A	Triglicéridos en ayuno ≥ 150 mg/dL	Cualitativa dicotómica	No paramétrica χ^2 de Pearson (porcentajes)
29	Hipercolesterolemia	El hipercolesterolemia consiste en la presencia de colesterol en sangre por encima de los niveles considerados normales.	N/A	Colesterol total en ayuno ≥ 220 mg/dL	Cualitativa dicotómica	No paramétrica χ^2 de Pearson (porcentajes)
30	Hiperlipidemia Mixta	Afección caracterizada por niveles elevados de colesterol y triglicéridos en la sangre.	N/A	Colesterol total en ayuno ≥ 200 mg/dL y Triglicéridos en ayuno ≥ 150 mg/dL	Cualitativa dicotómica	No paramétrica χ^2 de Pearson (porcentajes)
31	Hipoalfalipoproteinemia	Trastorno que afecta al metabolismo de las partículas de HDL, alterando su composición, concentración y el tamaño de las mismas	N/A	Colesterol HDL en ayuno < 40 mg/dL	Cualitativa dicotómica	No paramétrica χ^2 de Pearson (porcentajes)
CITOCINAS						
32	NGF	El factor de crecimiento nervioso es una proteína presente en el sistema nervioso y otros sistemas del cuerpo humano, necesaria para la supervivencia y desarrollo de las neuronas en el período embrionario.	Magpix/Luminex Kit Human Adipokine Laboratorio de citocinas y autoinmunidad Facultad de Farmacia, UAEM	pg/mL *	Cuantitativa continua	No paramétrico U de Mann Whitney (medianas)
33	IL-6	Pertenece a un grupo de proteínas elaboradas por los leucocitos. Algunos linfocitos T elaboran principalmente la IL-6. Regula las funciones de células B y T; efectos in vivo en la hemopoiesis; induce la reacción de fase aguda	Magpix/Luminex Kit Human Adipokine Laboratorio de citocinas y autoinmunidad Facultad de Farmacia, UAEM	pg/mL *	Cuantitativa continua	No paramétrico U de Mann Whitney (medianas)
34	IL-8	Citoquina producida por macrófagos y células endoteliales. Su acción principal es proinflamatoria. Es un potente factor quimiotáctico de neutrófilos, en los que induce la expresión de integrinas, favoreciendo su adhesión a células endoteliales. también atrae basófilos y algunas subpoblaciones de linfocitos; tiene actividad angiogénica	Magpix/Luminex Kit Human Adipokine Laboratorio de citocinas y autoinmunidad Facultad de Farmacia, UAEM	pg/mL *	Cuantitativa continua	No paramétrico U de Mann Whitney (medianas)
35	Insulina	Hormona polipeptídica segregada por las células de los islotes pancreáticos. sus propiedades principales son: favorecer la utilización de la glucosa por parte de las células y la glucogénesis hepática. como consecuencia de	Magpix/Luminex Kit Human Adipokine Laboratorio de citocinas y autoinmunidad Facultad de Farmacia, UAEM	pg/mL *	Cuantitativa continua	No paramétrico U de Mann Whitney (medianas)

		estas dos acciones disminuye la glucemia.				
36	Leptina	Proteína sintetizada por los adipocitos que aumenta la termogénesis e inhibe el apetito a nivel hipotalámico. su deficiencia da lugar a obesidad. posee un efecto estimulador de la secreción de gonadotropinas. tanto la hiperinsulinemia como los glucocorticoides poseen un intenso efecto estimulador de la secreción de leptina.	Magpix/Luminex Kit Human Adipokine Laboratorio de citocinas y autoinmunidad Facultad de Farmacia, UAEM	pg/mL *	Cuantitativa continua	No paramétrico U de Mann Whitney (medianas)
37	MCP-1	Quimioquina que regula la migración e infiltración de monocitos, macrófagos, células T de memoria, basófilos y células natural killer (NK) al sitio de inflamación y juega un papel importante en la iniciación y patogénesis de las enfermedades cardiovasculares.	Magpix/Luminex Kit Human Adipokine Laboratorio de citocinas y autoinmunidad Facultad de Farmacia, UAEM	pg/mL *	Cuantitativa continua	No paramétrico U de Mann Whitney (medianas)
38	TNF α	El factor de necrosis tumoral alfa (TNF alfa) es una citoquina inflamatoria producida por macrófagos / monocitos durante la inflamación aguda y es responsable de una amplia gama de eventos de señalización dentro de las células, que conducen a necrosis o apoptosis. La proteína también es importante para la resistencia a infecciones y cánceres	Magpix/Luminex Kit Human Adipokine Laboratorio de citocinas y autoinmunidad Facultad de Farmacia, UAEM	pg/mL *	Cuantitativa continua	No paramétrico U de Mann Whitney (medianas)
39	IL-1 β	IL-1beta es una citoquina proinflamatoria y es expresada por muchas células, incluidos macrófagos, células NK, monocitos y neutrófilos.	Magpix/Luminex Kit Human Adipokine Laboratorio de citocinas y autoinmunidad Facultad de Farmacia, UAEM	pg/mL *	Cuantitativa continua	No paramétrico U de Mann Whitney (medianas)

Hombre/Mujer (H/M); Índice de masa corporal (IMC); Medicamentos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (FARME's); Hemoglobina glicosilada (HbA1c); Hemoglobina (Hb), Aspartato amino transferasa (AST), Alanino amino transferasa (ALT); Factor reumatoide (FR); Proteína C reactiva ultrasensible (PCR); Índice de la actividad clínica (DAS28); Velocidad de sedimentación globular (VSG); Anticuerpos anti-péptido cíclico citrulinado (aCCP); Factor de crecimiento neuronal (NGF), Interleucina 6 (IL-6), Insulina, Leptina, Interleucina 8 (IL-8), Proteína Quimioatrayente de monocitos (MCP-1), Factor de necrosis tumoral (TNF α) e Interleucina 1 β (IL-1 β),

* Se carece de información de los valores de referencias para los niveles de citocinas en la población mexicana sana.

Determinación de los niveles de adiponectina/Acrp30

Para la determinación de la concentración de los niveles de Acrp/30 en el plasma de los pacientes fué por la técnica de Elisa sándwich, utilizando el kit comercial Human Total

Adiponectin/Acrp30 Immunoassay R&D Systems, Inc. cuantitativo. Se utilizó el procedimiento descrito por el comerciante (<https://resources.rndsystems.com/pdfs/datasheets/drp300.pdf>). El volumen de plasma utilizado fueron 10 μ L para diluir las muestras 1:100 en buffer de dilución RD6/39. Por último, se determinó la DO en el espectrofotómetro Epoch a una longitud de onda de 450 nm.

Determinación de los niveles de anticuerpos Anti-Péptido Cíclico Citrulinado (aCCP)

Para la determinación de la concentración de los niveles de aCCP en el plasma de los pacientes fué por la técnica de Elisa sándwich, utilizando el kit comercial de EUROIMMUN Mediziische Labordiagnostika AG, Lübeck, Germany) cuantitativo. Se utilizó el procedimiento descrito por el comerciante (<https://www.euroimmun.com>). El volumen de plasma utilizado fueron 10 μ L para diluir las muestras 1:101 en buffer de dilución. por último, se determinó la DO en el espectrofotómetro Epoch a una longitud de onda de 450 nm.

Determinación de niveles de citocinas proinflamatorias

Ocho analitos incluidas las citocinas proinflamatorias se analizaron en el sistema MAGPIX/LUMINEX (MerckMillipore). Se determinaron los niveles de NGF, IL-6, Insulina, Leptina, IL-8, MCP-1, TNF α , IL-1 β de 66 de muestras plasmáticas usando el kit MAP HUMAN ADIPOKINE MAGNETIC B, siguiendo las instrucciones del fabricante (disponible en: www.merckmillipore.com). Las curvas estándar de dosis-respuesta de cada una de las citocinas de este ensayo se ajustaron por regresión logística de 5 parámetros. El punto de corte establecido por el fabricante que puede detectarse mediante este ensayo es de 0.03 pg/mL para NGF, 0.2 pg/mL para IL-6, 3.8 pg/mL para Insulina, 19 pg/mL para Leptina, 0.3 pg/mL para IL-8, 1.2 pg/mL para MCP-1, 0.3 pg/mL para TNF α y 0.4 pg/mL para IL-1 β). (en el Anexo IV se adjuntan las curvas de los analitos descritos anteriormente respectivamente).

Determinación niveles de péptido C

Para determinar los niveles de Péptido C en el plasma de los pacientes se empleó la técnica de ELISA SANDWICH, utilizando el Kit comercial de HUMAN C PEPTIDE, MERCK cuantitativo. Se realizó el procedimiento descrito por el fabricante (disponible en: www.merckmillipore.com). El volumen de plasma utilizado fue de 10 μ L para una concentración

de 1:8 en diluyente. Se determinó la DO en un Espectrofotómetro UV-Vis 6 - Epoch™, a una longitud de onda de 450 nm. La curva estándar de dosis-respuesta de este ensayo se ajustó por regresión logística de 5 parámetros, que se adjunta en el Anexo. El punto de corte establecido por el fabricante que puede detectarse mediante este ensayo es de 0,05 ng /mL.

Determinación Resistencia a la insulina HOMA IR

Las determinaciones del ensayo de insulina se realizaron mediante el método de luminiscencia Luminex™, (descrito anteriormente). Los niveles de glucosa se realizaron en el laboratorio del hospital PARRES utilizando el equipo COBAS 400 por el método enzimático de hexoquinasa.

La resistencia a la insulina se calculó por el modelo homeostático HOMA IR, utilizando los valores de insulina y de glucosa. Se definió resistencia a la insulina aquellos pacientes con HOMA-IR > 2,6⁵⁹. Se calculó utilizando el software de calculadora HOMA2. La calculadora HOMA2 se descargó de la Universidad de Oxford. <http://www.dtu.ox.ac.uk/>.

Determinación de función de células β pancreáticas

Para valorar la funcionalidad de células β pancreáticas se evaluó mediante la evaluación del modelo de homeostasis de la función de las células β (HOMA- %β), basándose en la relación entre la glicemia basal y los niveles de péptido c en ayuno.

El péptido C se midió por la técnica de ELISA SANDWICH, utilizando el Kit comercial de HUMAN C PEPTIDE, MERCK cuantitativo (descrito anteriormente). Los niveles de glucosa se realizaron en el laboratorio del hospital PARRES utilizando el equipo COBAS 400 por el método enzimático de hexoquinasa. Se calculó utilizando el software de calculadora HOMA2. La calculadora HOMA2 se descargó de la Universidad de Oxford. <http://www.dtu.ox.ac.uk/>.

Criterios de clasificación de los subgrupos de DM

En base a los trabajos previos³⁰⁻³², se emplearon criterios similares para la subclasificación de los grupos de pacientes con DM tipo 2:

Se adaptaron cuatro modelos para desarrollar una clasificación para subgrupos de diabetes de la siguiente manera:

Grupo 1, DM relacionado a resistencia a la insulina

Características: HOMA2-IR alto (>2.6).

Grupo 2, DM relacionado a la deficiencia de insulina.

Características: HOMA2-β bajo (<80), IMC normal-sobrepeso, sin resistencia a la insulina, menor a 60 años

Grupo 3, DM relacionado con la obesidad.

Características: IMC elevado (>27), sin resistencia a la insulina, sin deficiencia de insulina, menor a 60 años

Grupo 4. DM relacionado a la edad

Características: Mayor a 60 años, sin resistencia a la insulina y sin deficiencia de insulina.

Análisis estadístico

Para el análisis de datos se utilizaron los softwares estadísticos de STATA versión 14.0 y R. Se empleó estadística descriptiva donde las variables continuas fueron representadas por el cálculo de medias y desviaciones estándar, mientras que las variables categóricas se representaron por frecuencias y porcentajes. Para evidenciar la normalidad de las variables continuas se utilizó la prueba de Shapiro-Wilk. Las diferencias de medias de las variables independientes entre los dos grupos AR Y AR/DM se evaluaron por la prueba T-Suden y con la prueba U de Mann Whitney, según corresponda. Para corroborar que existe relación entre las variables cualitativas entre los grupos con valores dicotomizados, se aplicó la prueba X^2 de Pearson. Para hacer la comparación entre los grupos SIDD, SIRD, MOD y MARD de las variables clínico-métricas y bioquímicas se hizo por la prueba de Kruskal Wallis, y para finalizar se hizo un análisis de asociación de Diabetes vs variables clínico-métricas y bioquímicas utilizando regresión lineal simple. El valor de nivel de significancia admitido fue de 0.05.

Tamaño de muestra

Para el cálculo muestral para la comparación entre los grupos de AR y AR/DM se utilizaron datos disponibles de prevalencia de DM en pacientes con AR y se tomó la media de datos publicados en estudios^{60, 35, 61}. Se utilizó la siguiente fórmula para comparar dos proporciones:

$$n = \frac{[Z\alpha * \sqrt{2p(1-p)} + Z\beta \sqrt{p_1(1-p_1) + p_2(1-p_2)}]^2}{(p_1 - p_2)}$$

Donde:

n = sujetos necesarios en cada una de las muestras

Z α = Valor Z correspondiente al riesgo deseado

Z β = Valor Z correspondiente al riesgo deseado

p $_1$ = Valor de la proporción en el grupo con AR/DM (prevalencia de DM en pacientes con AR,) Servicio de Reumatología, Hospital General de Cuernavaca)

p $_2$ = Valor de la proporción en el grupo con DM (prevalencia reportada por ENSANUT 2018)

p = Media de las dos proporciones p $_1$ y p $_2$

Entonces:

$$n = \frac{[1.645 * \sqrt{2 * 0.30 (1 - 0.103)} + 0.842 \sqrt{0.103(1 - 0.103) + 0.3(1 - 0.3)}]^2}{(0.3 - 0.2)}$$

n=59 pacientes por grupo

En otras palabras, se necesita una población de 59 pacientes con AR por grupo (AR y AR/DM) con un nivel de confianza de 95% y un poder estadístico de 80%.

Por motivo de la contingencia sanitaria actual por COVID-19, el tamaño de muestra se redujo a n=66. Por lo tanto, se hizo el cálculo del poder estadístico en base a nuestra n.

Cálculo de diferencia de potencia proporcional para distribución binomial (transformación de arcoseno)

Donde:

h = Tamaño del efecto

n $_1$ = Numero de observaciones del grupo de AR

n $_2$ = Numero de observaciones del grupo de AR/DM

Sig, level = Nivel de significancia (probabilidad de error tipo I)

Poder estadístico o potencia: Potencia de prueba (1 menos probabilidad de error tipo II)

Entonces:

$$h = 0,3$$

$$n1 = 38$$

$$n2 = 28$$

$$\text{sig. level} = 0.05$$

$$\text{potencia} = \mathbf{0.32}$$

alternativa = mayor

El poder estadístico de nuestra $n = 0.32$

Cálculo muestral para la comparación entre los subgrupos de diabetes (SIRD, SIDD, MOD y MARD).

Análisis del cálculo del poder de varianza

$$k = 4$$

$$n = 69,12569$$

$$f = 0,2$$

$$\text{sig.level} = 0.05$$

$$\text{potencia} = 0,8$$

Se necesitan 69 pacientes por cada grupo para tener un nivel de confianza de 95% y un poder estadístico de 80%.

Con una $n=28$ en el grupo de AR/DM subclasificado en 4 grupos (SIRD, SIDD, MOD y MARD).

La potencia estadística es de **0.38**

Análisis para el cálculo del poder de varianza

$$k = 4$$

$$n = 28$$

$$f = 0,2$$

$$\text{sig.level} = 0.05$$

$$\text{potencia} = 0.38$$

Donde:

k= número de grupos

n = número por grupo

f= tamaño del efecto

Sig, level = Nivel de significancia (probabilidad de error tipo I)

Poder estadístico o potencia: Potencia de prueba (1 menos probabilidad de error tipo II).

RESULTADOS

Prevalencia de Diabetes Mellitus en pacientes con AR

Debido a cambios en el alojamiento definitivo de nuestra base de datos electrónica en la UAEM (REDCap), durante los meses de diciembre 2019-febrero 2020, y la contingencia sanitaria actual provocada por la presencia del SARS-CoV2, el Hospital General “Dr. José Parres” que ocasionó la suspensión del servicio de consulta externa, por tiempo indeterminado, a partir de marzo 2020, no pudimos incrementar el reclutamiento de pacientes. En total para este estudio se reclutaron 66 pacientes con AR en la base de datos electrónica, con todos los datos clínicos, serológicos y con tomas de muestra sanguínea. De estos 66 pacientes, como se describió en Materiales y Métodos, se logró identificar que 28 pacientes (42.4%) que reunían criterios para diagnóstico de DM o que ya contaban con diagnóstico de Diabetes Mellitus (*ver Figura 3*).

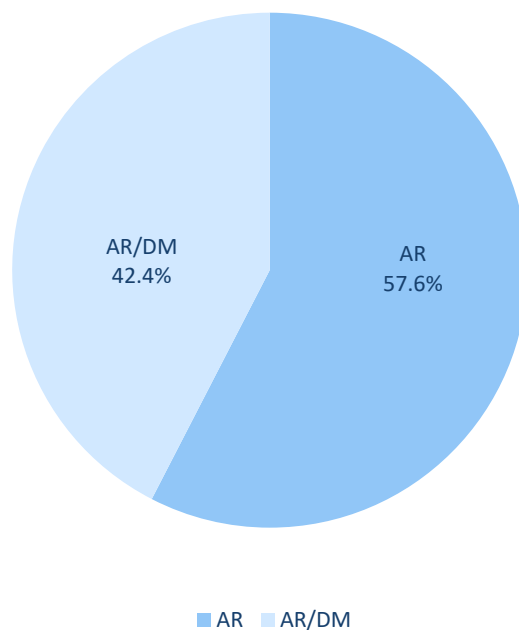


Figura 3. Prevalencia porcentual de pacientes con diabetes mellitus (DM), dentro del grupo de pacientes con AR. Pacientes reclutados del servicio de Reumatología del Hospital General de Cuernavaca “Dr. José G. Parres” (noviembre 2018-diciembre 2019). Total, de pacientes reclutados=66.

Análisis comparativo de las variables demográficas, antropométricas y clínico-métricas de pacientes con AR y AR/DM

En la Tabla 5 se muestra un análisis comparativo de las variables demográficas, antropométricas y clínico-métricas de los pacientes sólo con AR y aquellos con AR y DM. Se observa que la población del estudio cuenta con la participación 2 hombres (3 %) y 65 mujeres (97 %) en una edad promedio de 49.2 ± 12 años. Al hacer la comparación por género entre los grupos de AR y AR/DM no se observan diferencias significativas ($p=0.82$). En base a las mediciones antropométricas, de manera general, no se observaron diferencias significativas entre los grupos. En base a las directrices de la INS/OMS⁶², la población de estudio en promedio se encuentra en el status de sobrepeso, con un promedio de IMC de 25.7 ± 4.3 Kg/m². También se puede observar, en la Tabla 5, que el grupo de pacientes AR/DM mostró un promedio mayor de IMC (26.4 ± 4.5 vs. 25.1 ± 4.5 , Kg/m²), aunque sin alcanzar significancia estadística. En base a la distribución de frecuencias se pudo observar un perfil diferente entre los dos grupos (ver Figura 4). Por otro lado, aunque el grupo de pacientes AR/DM mostró un mayor porcentaje promedio de grasa corporal total, en comparación del grupo de pacientes sólo con AR ($39.2 \pm 8.1\%$ vs. $37.4 \pm 7.8\%$), el bajo número de pacientes y la variación Inter individuo, cancela la opción de observar diferencias. Como se observa para el IMC, al comparar las frecuencias de distribución para el porcentaje de grasa total, se observa que el grupo de paciente AR/DM se orienta hacia niveles altos de grasa (ver Figura 5).

Con relación al tiempo con diagnóstico de AR y al tiempo terapia FARMEs no se observaron diferencias significativas entre los grupos; aunque se observó que el grupo sólo con AR pareciera mostrar un mayor tiempo con uso de FARME. De manera aparentemente paradójica, en base a reportes previos donde se ha sugerido que el tratamiento con glucocorticoides de los pacientes con AR se relaciona con el desarrollo de DM⁶³, aunque no alcanzó significancia estadística, aquí observamos que el grupo AR/DM empleó con menor frecuencia el uso de glucocorticoides, en comparación del grupo sólo con AR ($p=0.06$). Por otro lado, se observó que al comparar entre los grupos si había antecedentes familiares con diagnóstico de DM, se observó una notable diferencia (96.4 vs. 5.3 ; AR/DM vs. AR) confirmando la consiguiente significancia estadística ($p=0.001$). Finalmente, en relación a la actividad clínica de la enfermedad (DAS28) no se observaron diferencias significativas entre los grupos al comparar la actividad clínica artrítica entre ambos grupos, en base al puntaje DAS28 (3.9 ± 0.8 vs. 3.7 ± 1.5 ; AR vs. AR/DM). Por su parte,

de acuerdo con la clasificación de la ACR/EULAR, ambos grupos de pacientes tienen una actividad clínica de la enfermedad moderada y con una discreta desviación estándar.

TABLA 5. COMPARACIÓN DEMOGRÁFICA, ANTROPOMÉTRICA Y CLÍNICO-MÉTRICA ENTRE LOS GRUPOS DE PACIENTES SÓLO CON AR Y AQUELLOS CON AR/DM.

Variable	n= 66	AR n=38	AR/DM n=28	p*
Sexo n % m/h ^a	64 (97%) 2 (3%)	37(97.4%) 1 (2.6%)	27(96.4%) 1 (3.6%)	0.82
Edad en años m(DE) ^b	49.2 (12.3)	50.2(12.9)	47.7 (11.5)	0.41
IMC kg/m ² m(DE) ^c	25.7 (4.3)	25.1 (4.1)	26.4 (4.5)	0.21
Índice de grasa visceral m(DE) ^b	7.6 (3.5)	7.7 (3.9)	7.5 (2.3)	0.78
Grasa corporal total m (DE) ^b	38 (7.7)	37.4(7.8)	39.2 (8.1)	0.54
Años con Dx de AR m (DE) ^c	12.5 (8)	13 (8)	11.8 (8.1)	0.53
Años con Tx FARME's de AR m (DE) ^b	7.9 (4.8)	8.6 (4.8)	7 (4.7)	0.19
Uso de glucocorticoides dosis 10mg ^a n=65	53 (81.5%)	33 (89.2%)	20 (71.4%)	0.06
Antecedentes familiares con DM n % ^a	43.9%	5.3%	96.4%	0.0001
DAS28 m (DE) ^b	3.8 (1.2)	3.9(0.8)	3.7(1.5)	0.52

Para comparación entre grupos, ^a Prueba X² de Pearson (variables categóricas). ^b T de Student (variables numéricas paramétricas) ^c Prueba U de Mann-Whitney (variables numéricas, no paramétricas) con un nivel de significancia admitido de (p<0,05). Hombre/mujer (h/m); IMC (índice de masa corporal); DAS28 (índice de actividad clínica). Desviación estándar (DE); Media (m); Número de pacientes (n)

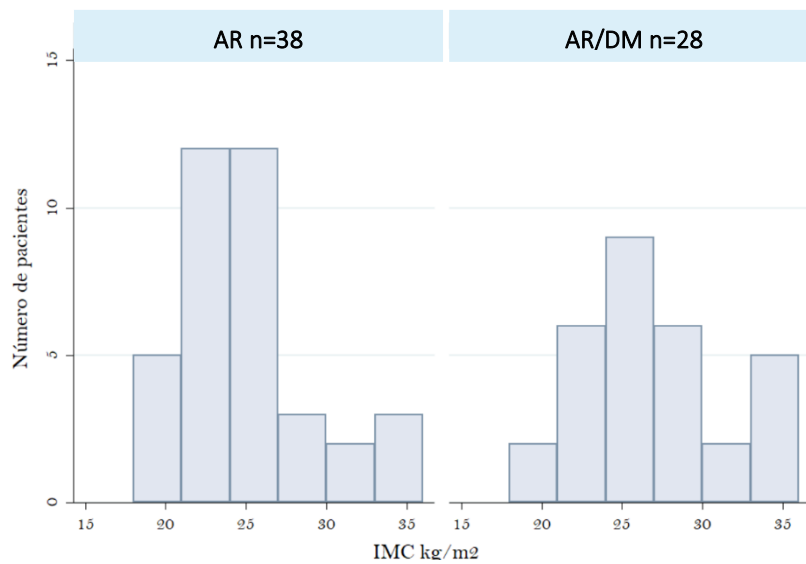


Figura 4. Distribución de frecuencia comparativo del Índice de masa corporal (IMC) entre los grupos AR y AR/DM. Los pacientes se dividieron en 6 subgrupos en base a su IMC y el número de sujetos se gráfica en el eje de las abscisas. Representación gráfica se obtuvo con software STATA v. 13.0.

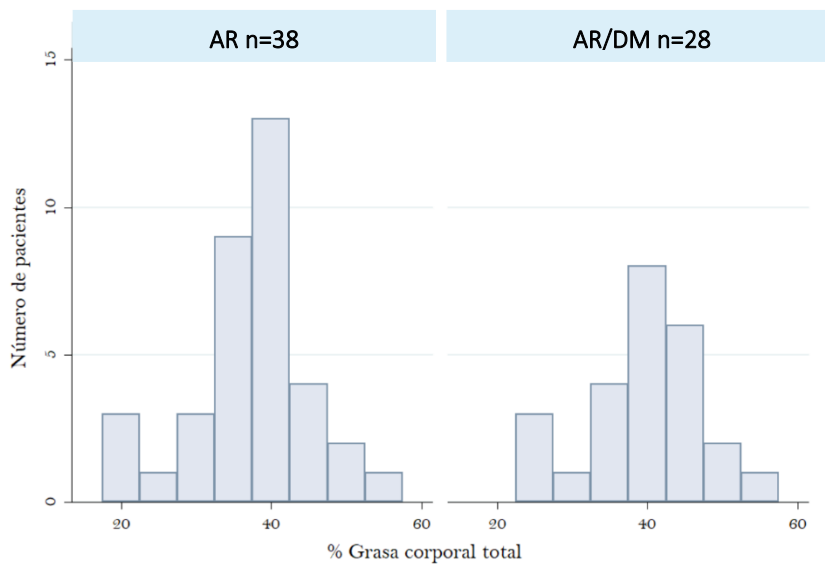


Figura 5. Distribución de frecuencia comparativo del porcentaje de grasa total entre los grupos AR y AR/DM. Los pacientes se dividieron en 7 subgrupos en base a su porcentaje de grasa total y el número de sujetos se gráfica en el eje de las abscisas. Representación gráfica se obtuvo con software STATA v. 13.0.

Análisis comparativo de las variables bioquímicas de pacientes con AR y AR/DM

En la Tabla 6 se describen y comparan entre ambos grupos de pacientes, las variables bioquímicas. Los niveles séricos de las pruebas metabólicas para toda la población de pacientes en estudio muestran que en promedio de glucosa en la población de estudio fue de 100.3 ± 39.4 mg/dL, el porcentaje promedio de HbA1C se encuentra en 6.0 ± 1.1 %. Los resultados de las pruebas del perfil lipídico arrojaron que el colesterol total se encuentra en promedio en 178 ± 35.1 mg/dL, el colesterol HDL en 53.6 ± 12 mg/dL, el colesterol LDL se encuentra en 103.4 ± 26.5 mg/dL y el promedio de los triglicéridos se encuentra en 115 ± 43.2 mg/dL. Por último, la creatinina se encuentra en promedio en 0.6 ± 0.2 mg/dL, la Hb en 13.2 ± 1.5 mg/dL y la media de las enzimas hepáticas se encuentra de la siguiente manera; AST en 25.8 ± 13.5 mg/dL y ALT en 27.5 ± 18.9 mg/dL.

TABLA 6. COMPARACIÓN DE LAS VARIABLES BIOQUÍMICAS ENTRE LOS GRUPOS DE PACIENTES SÓLO CON AR Y AQUELLOS CON AR/DM.

Variable	n= 66	AR n=38	AR/DM n=28	p*
Glucosa mg/dL m (DE) ^c	100.3(39.4)	89.3 (12.5)	115.8 (55.3)	0.04
HbA1c mg/dL m (DE) ^b	6 (1.1)	5.7 (0.5)	6.4 (1.5)	0.009
Colesterol total mg/dL m (DE) ^c	178 (35.1)	170 (28.3)	186.4 (41.2)	0.05
Colesterol HDL mg/dL m (DE) ^c	53.6 (12.8)	53.3 (12.4)	54 (13.4)	0.96
Colesterol LDL mg/dL m (DE) ^c	103.4 (26.5)	98.7 (23.3)	109.2 (29.5)	0.12
Triglicéridos mg/dL m (DE) ^c	115 (43.2)	110.9 (44.7)	120.5 (41.1)	0.21
Hb g/dL m (DE) ^c	13.2 (1.5)	13 (1.4)	13.5 (1.6)	0.13
Creatinina mg/dL m (DE) ^c	0.6 (0.2)	0.6 (0.1)	0.7 (0.3)	0.43
AST mg/dL m (DE) ^c	25.8 (13.5)	25.1 (14)	26.6 (13)	0.49

ALT mg/dL m (DE) c	27.5(18.9)	25.7 (18.2)	29.7 (19.9)	0.19
Péptido C ng/ml m (DE) ^c	1.35 (0.8)	1.31 (0.8)	1.4 (0.9)	0.57

Para comparación entre grupos, ^c Prueba U de Mann-Whitney (variables numéricas, no paramétricas) con un nivel de significancia admitido de ($p < 0,05$). Hemoglobina glicosilada (HbA1c); Hemoglobina total (Hb); Aspartato aminotransferasa (AST); Alanina aminotransferasa (ALT); Desviación estándar (DE); Media (m); Número de pacientes (n).

La comparación estadística entre ambos grupos se realizó empleando la prueba U de Mann Whitney, la cual mostró diferencia significativa en los niveles de glucosa (AR, 89.3 ± 12.5 mg/dL vs. AR/DM, 115.8 ± 55.3 mg/dL), con una $p = 0.04$, y de hemoglobina glicosilada (AR 5.7 ± 0.5 % vs. AR/DM, 6.4 ± 1.5 %), con una $p = 0.009$. Con el fin de evidenciar gráficamente las diferencias entre los grupos, en las Figuras 6 y 7, se presenta la distribución de frecuencias entre ambos grupos, para los niveles de glucosa (Figura 6) y el porcentaje de Hemoglobina glicosilada (Figura 7). En ambas figuras se hace evidente que, aunque la mayoría de los pacientes parecen coincidir en los niveles, un subgrupo de pacientes AR/DM son quienes modifican el promedio y, por tanto, originan la diferencia estadística observada.

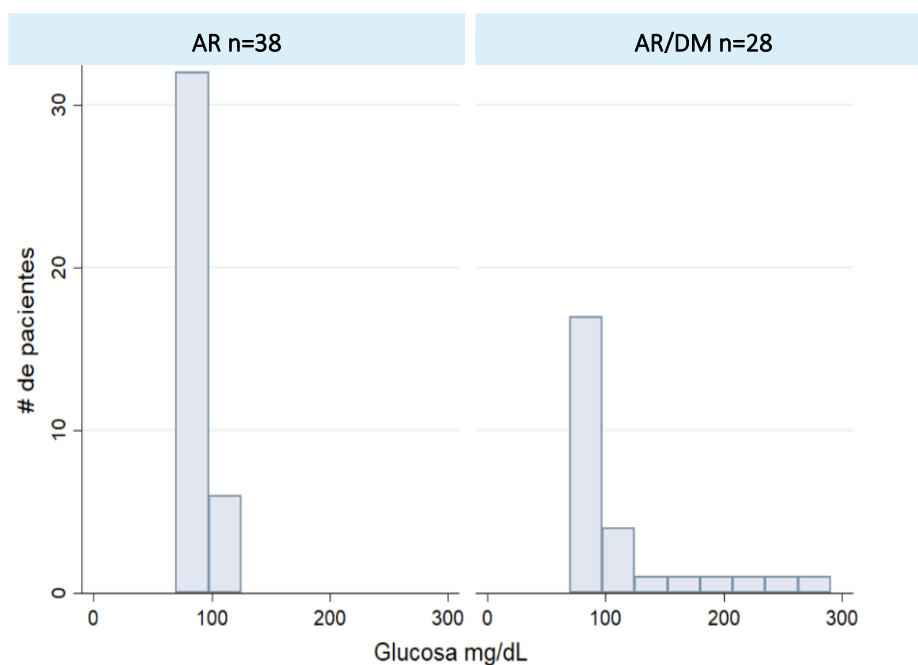


Figura 6. Distribución de frecuencia comparativa de los niveles de glucosa sanguínea en los grupos AR y AR/DM. Los pacientes se dividieron en subgrupos en base a su porcentaje de grasa total y el número de sujetos se gráfica en el eje de las abscisas. Representación gráfica se obtuvo con software STATA v. 13.0.

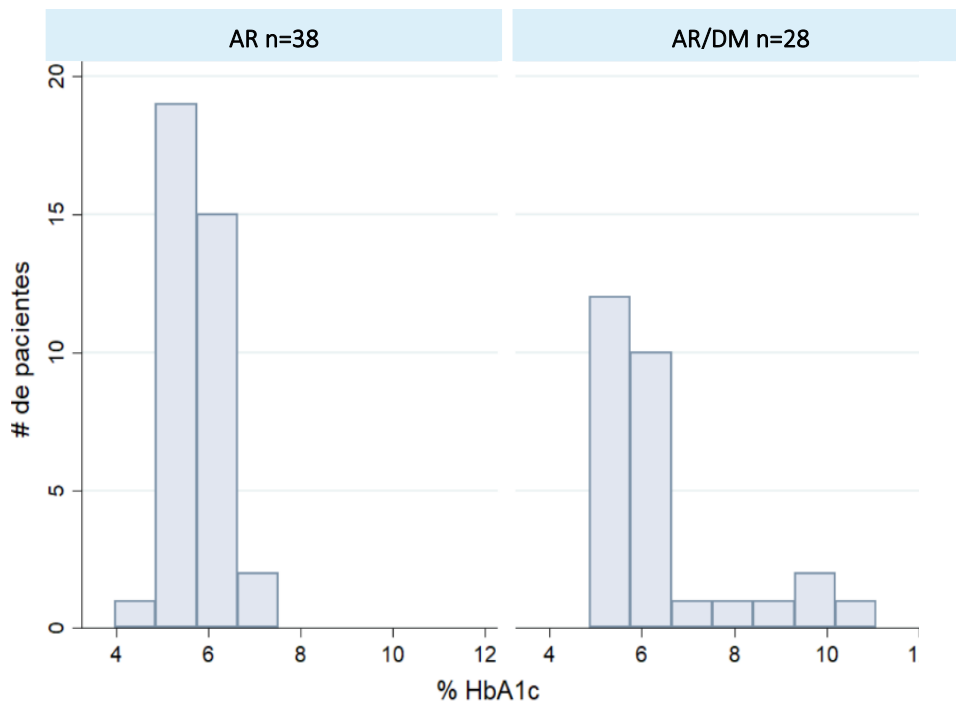


Figura 7. Distribución de frecuencia comparativo del porcentaje de hemoglobina glicosilada (HbA1c) en los grupos AR y AR/DM. Los pacientes se dividieron en subgrupos en base a su porcentaje de grasa total y el número de sujetos se gráfica en el eje de las abscisas. Representación gráfica se obtuvo con software STATA v. 13.0.

En la Tabla 6 también se observa que los niveles de colesterol total mostraron diferencias significativas entre los grupos (186.4 ± 41.2 vs. 170 ± 28.3 mg/dL; AR/DM vs. AR, $p=0.05$). De la misma manera, al comparar la frecuencia de distribución entre ambos grupos de pacientes (Figura 8) se observó que los pacientes AR/DM mostraron un claro desplazamiento hacia niveles bioquímicos mayores. Así mismo se muestra la comparación de otras variables metabólicas, tales como HDL, LDL, creatinina, AST y ALT, pero en ningún caso se alcanzó diferencias significativas, al comparar ambos grupos de pacientes.

Análisis comparativo de las variables inflamatorias de pacientes con AR y AR/DM

Por su parte en la Tabla 7, se describen las características serológicas inflamatorias, promedio y comparativas para ambos grupos de pacientes. Hay que hacer notar que no se cuenta con los valores para el total de pacientes incluidos en el estudio, es por eso por lo que en cada variable se puntualiza el número de observaciones. Mientras que los títulos de autoanticuerpo α CCP fueron muy similares entre los subgrupos de pacientes, con un promedio general de 4.7 ± 2.3 UR/ml. La positividad del factor reumatoide (FR) tampoco fue diferente al comparar entre los grupos, mostrando un porcentaje promedio de 84% de la población tiene factor reumatoide positivo. Por su parte, la positividad para el reactante de fase aguda proteína C reactiva fue muy similar entre los grupos, mostrando un porcentaje promedio de 53.4%.

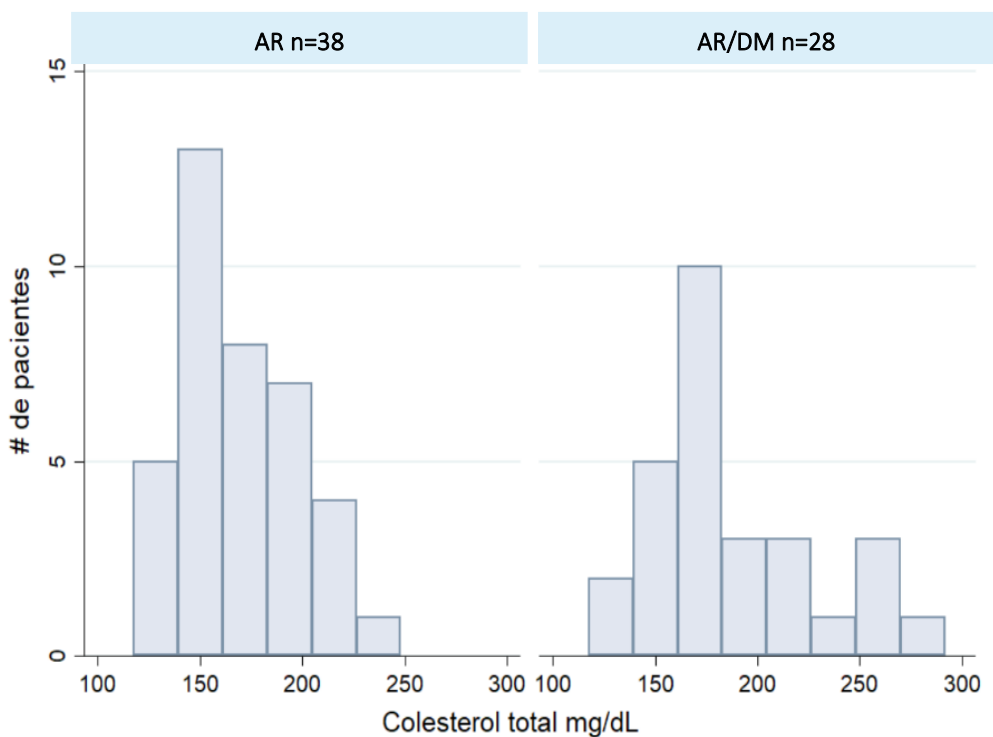


Figura 8. Distribución de frecuencia comparativo de los niveles de colesterol total en los grupos AR y AR/DM. Los pacientes se dividieron en subgrupos en base a su porcentaje de grasa total y el número de sujetos se gráfica en el eje de las abscisas. Representación gráfica se obtuvo con software STATA v. 13.0.

TABLA 7. COMPARACIÓN DE LAS VARIABLES INFLAMATORIAS ENTRE LOS GRUPOS DE PACIENTES EN ESTUDIO

Variable	n= 66	AR n=38	AR/DM n=28	p*
ACCP UR/ml m (DE) ^c	55 obs 4.7 (2.3)	30 obs 4.9 (2.1)	25 obs 4.5 (2.5)	0.83
FR Positivos % ^a	63 obs 84%	38 obs 81.6%	25 obs 88%	0.49
VSG mm/h m (DE) ^b	60 obs 28.6 (12.4)	35 obs 31.5 (13)	25 obs 24.7 (10.5)	0.03
PCRus Positivos % ^a	58 obs 53.4 %	32 obs 53.1%	26 obs 53.8%	0.95

Para comparación entre grupos, ^a Prueba X² de Pearson (variables categóricas). ^b T de Student (variables numéricas paramétricas) con un nivel de significancia admitido de ($p < 0,05$). Anticuerpos anti-péptido cíclico citrulinado (ACCP); Factor reumatoide (FR); Velocidad de sedimentación globular (VSG); Proteína C Reactiva ultrasensible (PCRus); Desviación estándar (DE); Media (m); Número de pacientes (n).

Sin embargo, merece una mención especial los niveles de VSG, dado que utilizando la prueba t de Student se encontró una diferencia significativa al comparar entre grupos de pacientes (31.5 ± 13 vs. 24.7 ± 10.5 mm/hr; AR vs. AR/DM, $p = 0.03$) con una $p = 0.03$, como se puede observar en la Figura 9. Al comparar en base a su perfil de distribución de frecuencia se hace visible que el grupo de pacientes sólo con AR presenta un subgrupo de pacientes con niveles mayores de VSG que orientan el nivel promedio para alcanzar una diferencia significativa.

Evaluación de los niveles plasmáticos de citocinas

Se evaluaron los niveles de Factor de crecimiento neuronal (NGF), Interleucina 6 (IL-6), Insulina, Leptina, Interleucina 8 (IL-8), Proteína Quimioatrayente de monocitos (MCP-1), Factor de necrosis tumoral (TNF α) e Interleucina 1 β (IL-1 β) por el sistema LUMINEX/MAGPIX, descrito anteriormente.

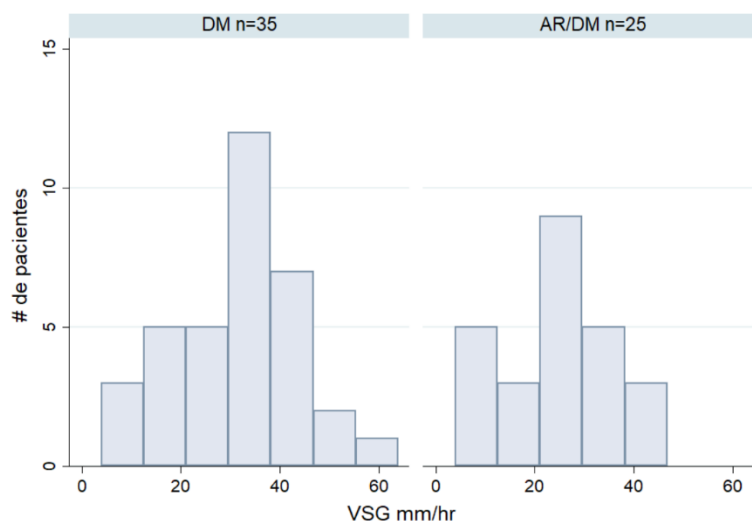


Figura 9. Distribución de frecuencia comparativo de los niveles de VSG en los grupos AR y AR/DM. Los pacientes se dividieron en subgrupos en base a su nivel de VSG (mm/hr) y el número de sujetos se gráfica en el eje de las abscisas. Representación gráfica se obtuvo con software STATA v. 13.0.

Para evaluar la actividad de las proteínas se hizo un análisis comparativo entre los grupos de AR y AR/DM. De primera instancia se puede observar en la Tabla 8 que no hubo diferencias significativas entre los grupos. Sin embargo, se pueden observar niveles ligeramente superiores en el grupo de AR/DM en las concentraciones de NGF (AR 0.84 ± 1.06 vs. AR/DM, 1.3 ± 1.4 pg/ml), el mismo comportamiento se observó en los niveles de IL-6 (AR 2.4 ± 2.1 vs. AR/DM, 2.6 ± 1.9 pg/ml), Insulina (AR 6 ± 1 vs. AR/DM, 6.2 ± 0.98 pg/ml), Leptina (AR 8.9 ± 1.3 vs. AR/DM, 9.2 ± 8.6 pg/ml) e IL-1 β (AR 1.3 ± 1 vs. AR/DM 1.5 ± 1.1 pg/ml). Caso contrario sucedió con los niveles de TNF α , donde el grupo con solo AR tuvo niveles ligeramente más elevados que el grupo AR/DM (AR 1.7 ± 0.7 vs. AR/DM 1.5 ± 0.94 pg/ml).

TABLA 8. NIVELES DE CITOCINAS DE LA POBLACIÓN EN ESTUDIO

Variable	Todos pacientes n= 66	AR n=38	AR/DM n=28	p*
NGF pg/mL m (DE) ^b	1.02 (1.2)	0.84 (1.06)	1.3 (1.4)	0.19
IL-6 pg/mL m (DE) ^c	2.5 (2)	2.4 (2.17)	2.6 (1.9)	0.66
Insulina pg/mL m (DE) ^b	6.15 (.98)	6 (1.0)	6.2 (0.98)	0.54
Leptina pg/mL m (DE) ^b	9 (1.4)	8.9 (1.3)	9.2 (8.6)	0.63
IL-8 pg/mL m (DE) ^c	2.04 (1.4)	2.03 (1.4)	2.06 (1.4)	0.92
MCP-1 pg/mL m (DE) ^c	5.1 (0.87)	5.2 (0.96)	5.09 (0.75)	0.32
TNF α pg/mL m (DE) ^b	1.63 (0.82)	1.7 (0.72)	1.5 (0.94)	0.15
IL-1 β pg/mL m (DE) ^b	1.41 (1)	1.3 (1)	1.5 (1.1)	0.62
Adiponectina ng/ml m(DE) ^c	943.5 (148.3)	946.4 (166)	939.6 (121)	0.73

Para comparación entre grupos, ^b T de Student (variables numéricas paramétricas), ^c Prueba U de Mann Whitney (no paramétricas) con un nivel de significancia admitido de ($p < 0,05$). (NGF), Interleucina 6 (IL-6), Interleucina 8 (IL-8), Proteína Quimioatrayente de monocitos (MCP-1), Factor de necrosis tumoral (TNF α) e Interleucina 1 β (IL-1 β). Desviación estándar (DE); Media (m); Número de pacientes (n)

Comparación de niveles de citocinas de acuerdo con Edad, Peso e IMC.

Como un análisis secundario de nuestros resultados, se compararon todas las citocinas proinflamatorias en el grupo de AR/DM de acuerdo con la edad, aquellos menores a 45 años como grupo 1 y aquellos mayores a 45 años como grupo 2. En la Figura 10 se observa que los niveles de TNF α fueron más elevados significativamente en aquellos pacientes mayores a 45 años ($p=0.003$). De manera contraria los niveles de leptina fueron más elevados en aquellos pacientes menores a 45 años. Los pacientes con un DAS 28 menor a 3.2 presentaron niveles más altos de NGF e IL-1 β , fueron significativamente mayores ($p=0.02$ y $p=0.01$, respectivamente). Hay que mencionar que estas diferencias no se observaron para el resto de las citocinas proinflamatorias.

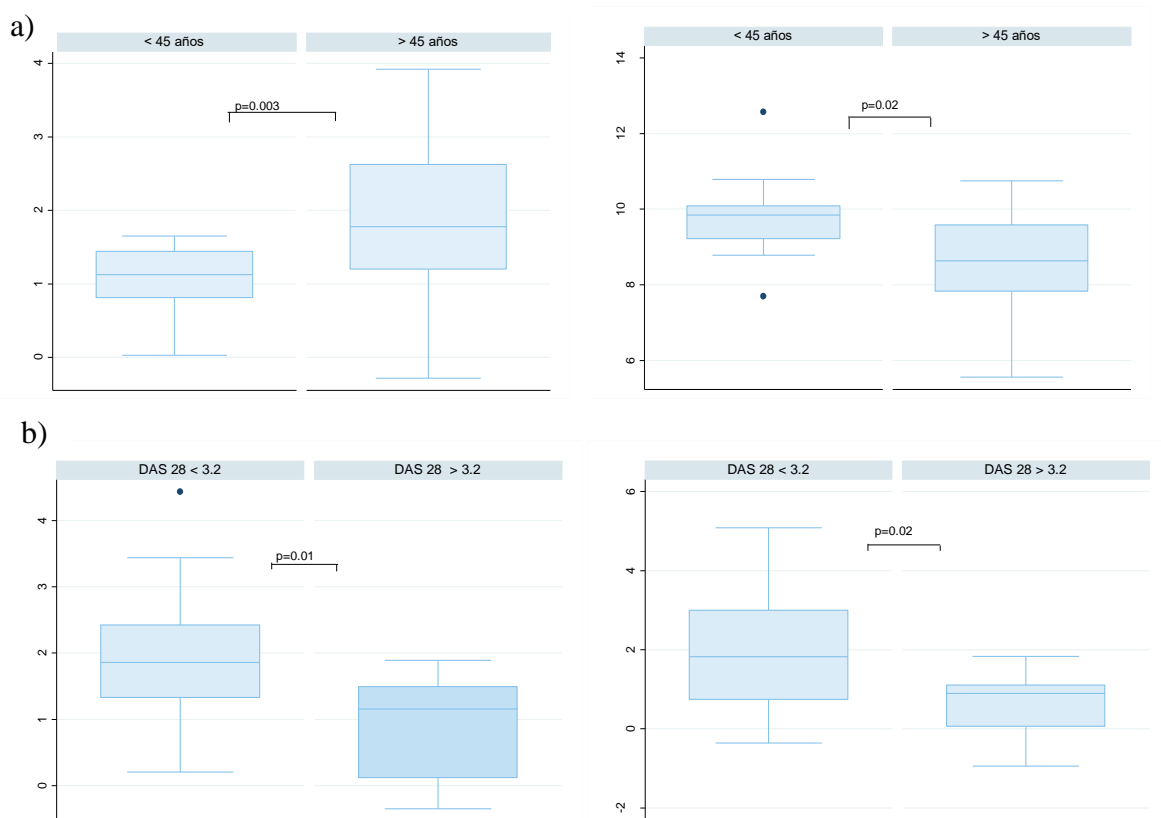


Figura 10. Niveles de citocinas grupo de AR y DM. a) Niveles de citocinas por edad. b) Niveles de citocinas por actividad de la enfermedad (DAS28). Los pacientes se dividieron en subgrupos en base a su nivel de VSG (mm/hr) y el número de sujetos se gráfica en el eje de las abscisas. Representación gráfica se obtuvo con software STATA v. 13.0.

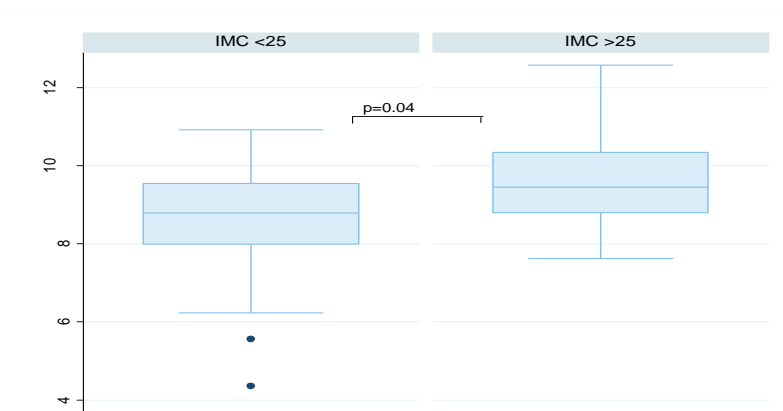


Figura 11. Comparación de los niveles de Leptina en los grupos AR y AR/DM ajustado por IMC. Los pacientes se dividieron en subgrupos en base a su nivel de VSG (mm/hr) y el número de sujetos se gráfica en el eje de las abscisas. Representación gráfica se obtuvo con software STATA v. 13.0.

Por último, se compararon los niveles de citocinas en los dos grupos en base a su IMC (Figura 11), del total de moléculas sólo se observó que los pacientes con un IMC mayor a 25

coincidieron con presentar niveles más elevados de leptina ($p=0.04$), en comparación de aquellos pacientes sin diabetes.

Clasificación de subtipos de DM en pacientes con AR/DM

Para este análisis se consideraron los 28 pacientes que cursaban con Diabetes Mellitus y Artritis Reumatoide simultáneamente (AR/DM). Se ajustaron los subgrupos de acuerdo con los criterios descritos anteriormente (Material y Métodos). Del total de pacientes: 10 (35.7%) mostraron un perfil de Diabetes mellitus relacionado a la resistencia a la insulina (SIRD), 11 (39.3%) mostraron un perfil de Diabetes mellitus relacionada a la deficiencia de insulina (SIDD), 4 (14.3%) mostraron Diabetes mellitus relacionada a la obesidad y, finalmente, 3 (10.7%) fueron clasificados como Diabetes mellitus relacionada a la edad (Figura 12).

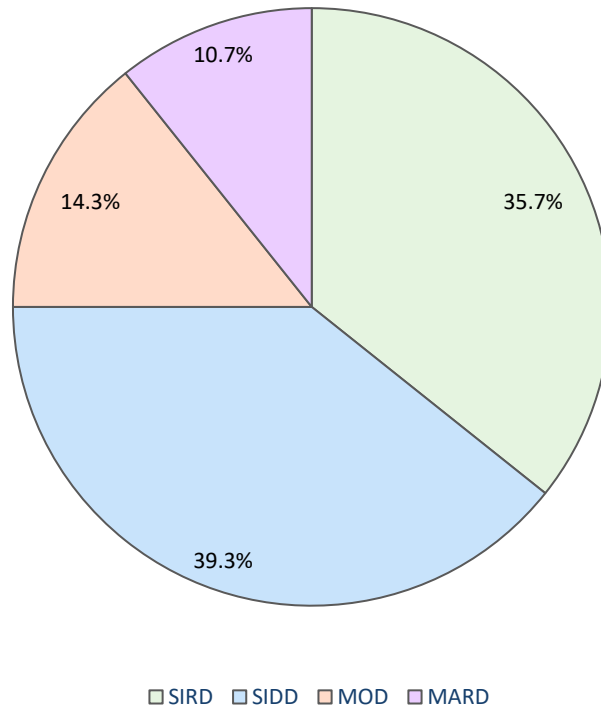


Figura 12. Distribución de pacientes con AR/DM, de acuerdo con el método de clasificación. SIRD= Diabetes Mellitus relacionada a la resistencia a la insulina, SIDD = Diabetes Mellitus relacionada a la deficiencia de insulina, MOD= Diabetes Mellitus relacionada a la obesidad y MARD= Diabetes Mellitus relacionada a la edad. n= 28.

En la Figura 13 se comparan los 4 subgrupos de pacientes en base a sus características clínico-métricas y serológicas (%HbA1c, HOMA2-IR, HOMA2 %B, IMC y edad) de los pacientes con AR/DM de acuerdo con la subclasificación. Como era de esperarse, el subgrupo con resistencia a la insulina (SIRD) mostró tendencia al alta en los niveles de hemoglobina glicosilada, en comparación con los otros subgrupos. Así mismo, la resistencia a la insulina evaluada por HOMA IR, se encuentra más elevada en el grupo de SIRD ($p= 0.002$). Los niveles de funcionamiento de células beta se evaluó por HOMA 2B, y se puede observar que los pacientes del subgrupo SIDD, presentaron menor funcionamiento de células beta en comparación con los demás subgrupos (FALTA INDICAR RESULTADO DE SIGNIFICANCIA, SI ES QUE LA HAY). Por su parte, los pacientes del subgrupo de obesidad (MOD) mostró los niveles más elevados del IMC. Y, por último, el grupo MARD se clasificó en base a la variable edad y se puede observar que la población está por encima de edad (mayores a 60 años).

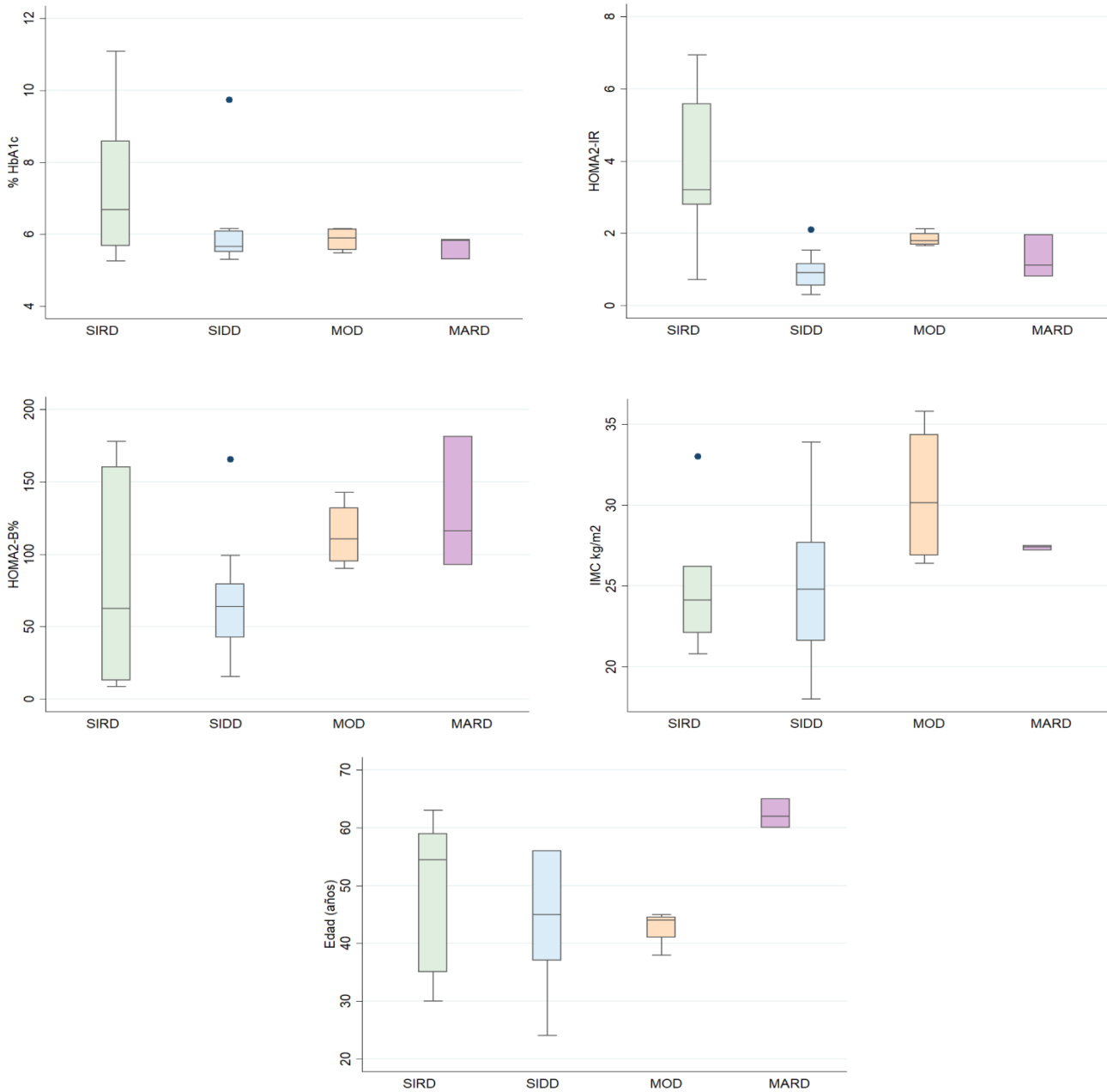


Figura 13. Distribuciones de HbA1c, HOMA2-IR, HOMA2 %B, IMC y edad por subgrupo de clasificación de DM. HbA1c= Hemoglobina glicosilada, HOMA2-IR= modelo homeostático evaluación de la resistencia a la insulina. HOMA2 %B= modelo homeostático evaluación del funcionamiento de células β . SIRD= Diabetes Mellitus relacionada a la resistencia a la insulina, SIDD = Diabetes Mellitus relacionada a la deficiencia de insulina, MOD= Diabetes Mellitus relacionada a la obesidad y MARD= Diabetes Mellitus relacionada a la edad.

Comparación entre niveles de citocinas entre los subgrupos de DM.

En la Tabla 9 se muestra la comparación entre los niveles de citocinas y DAS28 entre los subgrupos de pacientes. A diferencia de lo observado en la Tabla 8, al separar los pacientes en subgrupos de DM se observó que los niveles de IL-6 mostraron una diferencia significativa ($p=0.04$) mostrando niveles menores en el grupo de SIDD (7.6 ± 11). Al comparar el puntaje de DAS28 tampoco observamos diferencia entre los subgrupos mostrando una tendencia al alta el subgrupo de MOD (4.5 ± 2.1) vs SIRD (3.2 ± 1.5), SIDD (4 ± 1.3) y MARD (3.4 ± 1.1).

Por otra parte, el amplio rango de curva de las citocinas y la gran variabilidad entre los pacientes en los niveles de citocinas, las desviaciones estándar fueron muy grandes, por lo tanto, hubo que hacer una transformación de datos, como se muestran en la Tabla 10. A pesar de esta transformación de los valores, la diferencia significativa al comparar los niveles de IL-6 se mantuvo, mostrando niveles menores en el grupo de SIDD (1.6 ± 1.6) vs grupo de MARD (4 ± 0.2), SIRD (2.8 ± 2.3) y MOD (3.3 ± 0.8). Por otro lado, los niveles de TNF α se observaron ligeramente más bajos en este grupo SIDD (1 ± 0.7) vs MARD (2.1 ± 0.6), SIRD (1.8 ± 1.2) y MOD (1.4 ± 1.1).

De manera gráfica la Figura 14 muestra una comparación de los niveles de citocinas proinflamatorias en los 4 subgrupos de pacientes con AR/DM. De esta manera se observa que en el 75% del grupo de pacientes MARD, los niveles de NGF fueron más elevados, en comparación con los otros subgrupos. Por otro lado, podemos ver que los niveles de IL-6 fueron más elevados en el grupo de MARD, mientras que en el grupo SIDD, el 75% de esta población presentó niveles más bajos, en comparación de otros subgrupos. Por su parte, los niveles de Leptina parecen más elevados en la población con MARD, aunque fue muy variable en el grupo de SIDD. Por su parte la IL-8 mostró ser más elevada en los pacientes con MOD. Los niveles de MCP-1, TNF α (f) e IL-1 β (g), mostraron ser ligeramente más elevados en aquellos pacientes con MARD, igualmente TNF α muestra una tendencia al alta en pacientes con SIRD. Sin embargo, conviene resaltar que sólo se observó significancia estadística para la citocina IL-6 entre los subgrupos de pacientes.

TABLA 9. NIVELES DE CITOCINAS Y ACTIVIDAD DE LA ENFERMEDAD ENTRE LOS SUBGRUPOS DE DM

Variable	AR sin DM m (DE) n=38	SIRD m (DE) n=10	SIDD m (DE) n=11	MOD m (DE) n=4	MARD m (DE) n=3	p=
NGF pg/ml	3.3 (3.9)	10.4 (21.4)	16 (48.2)	4.1 (2.4)	12.6 (12.2)	0.12
Adiponectina ng/ml	946 (166)	948 (83)	948 (161)	949 (95)	864 (114)	0.73
IL-6 pg/ml	40.2 (74.6)	56.4 (71.9)	7.6 (11)	34.1 (19.9)	37.2 (33.1)	0.04
Insulina pg/ml	766.8 (739.5)	1136.3 (991.3)	407.5 (448.9)	494 (200.7)	418.3 (193.7)	0.09
Leptina pg/ml	16254 (20775.5)	11081.9 (7720.2)	35113.2 (84510.8)	26880 (18976)	31241.5 (24901.5)	0.39
IL-8 pg/ml	25 (61.6)	9.5 (11.3)	41.1 (121.5)	44.6 (53.9)	6.1 (3.7)	0.40
MCP-1 pg/ml	250.3 (240.1)	252.6 (202.4)	135.3 (55)	176 (155.4)	528.9 (626.2)	0.22
TNF α pg/ml	7.6 (6.2)	10.7 (15.3)	3.6 (3.4)	4.2 (0.93)	9.9 (6.9)	0.14
IL-1 β	5.4 (5.4)	11.2 (25.9)	3.1 (2.8)	7.2 (5.3)	14 (14.8)	0.20
Péptido C	1.3 (0.8)	1.5 (1.0)	1 (0.7)	2 (0.7)	1.6 (0.8)	0.15
DAS28	3.9 (0.8)	3.2 (1.5)	4 (1.3)	4.5 (2.1)	3.4 (1.1)	0.54

Kruskal Wallis para comparación entre grupos datos no paramétricos, con un nivel de significancia admitido de ($p < 0.05$). Factor de crecimiento neuronal (NGF), Interleucina 6 (IL-6), Insulina, Leptina, Interleucina 8 (IL-8), Proteína Quimioatrayente de monocitos (MCP-1), Factor de necrosis tumoral (TNF α) e Interleucina 1 β (IL-1 β), Puntuación actividad de la enfermedad Artritis Reumatoide (DAS28); SIRD= Diabetes Mellitus relacionada a la resistencia a la insulina, SIDD = Diabetes Mellitus relacionada a la deficiencia de insulina, MOD= Diabetes Mellitus relacionada a la obesidad y MARD= Diabetes Mellitus relacionada a la edad. Desviación estándar (DE); Media (m); Número de pacientes (n).

TABLA 10. NIVELES DE CITOCINAS Y ACTIVIDAD DE LA ENFERMEDAD ENTRE LOS SUBGRUPOS DE DM CON TRANSFORMACIÓN LOGARÍTMICA

Variable	AR sin DM m (DE) n=38	SIRD m (DE) n=10	SIDD m (DE) n=11	MOD m (DE) n=4	MARD m (DE) n=3	p=
NGF	0.84 (1)	1.3 (1.6)	0.9 (1.7)	1.3 (0.5)	2.2 (0.9)	0.23
IL-6	2.5 (2.1)	2.8 (2.3)	1.6 (1.6)	3.3 (0.8)	4 (0.2)	0.05
Insulina	6.2 (0.9)	6.7 (0.9)	5.5 (1)	6.1 (0.5)	6 (0.4)	0.09
Leptina	8.9 (1.3)	8.9 (1)	8.9 (1.9)	10 (0.7)	9.8 (1.6)	0.39
IL-8	2.1 (1.4)	2.2 (0.8)	1.8 (1.7)	2.9 (1.8)	1.7 (0.6)	0.32
MCP-1 pg/ml	5.2 (0.9)	5.3 (0.6)	4.8 (0.5)	4.8 (1)	5.8 (1.2)	0.22
TNF α pg/ml	1.8 (0.7)	1.8 (1.2)	1 (0.7)	1.4 (0.2)	2.1 (0.6)	0.09
IL-1 β	1.4 (1)	1.5 (0.9)	1.1 (0.7)	1.8 (0.6)	2.3 (1.0)	0.38

Kruskal Wallis para comparación entre grupos datos no paramétricos, con un nivel de significancia admitido de ($p < 0.05$). Factor de crecimiento neuronal (NGF), Interleucina 6 (IL-6), Insulina, Leptina, Interleucina 8 (IL-8), Proteína Quimioatrayente de monocitos (MCP-1), Factor de necrosis tumoral (TNF α) e Interleucina 1 β (IL-1 β), SIRD= Diabetes Mellitus relacionada a la resistencia a la insulina, SIDD = Diabetes Mellitus relacionada a la deficiencia de insulina, MOD= Diabetes Mellitus relacionada a la obesidad y MARD= Diabetes Mellitus relacionada a la edad. Desviación estándar (DE); Media (m); Número de pacientes (n).

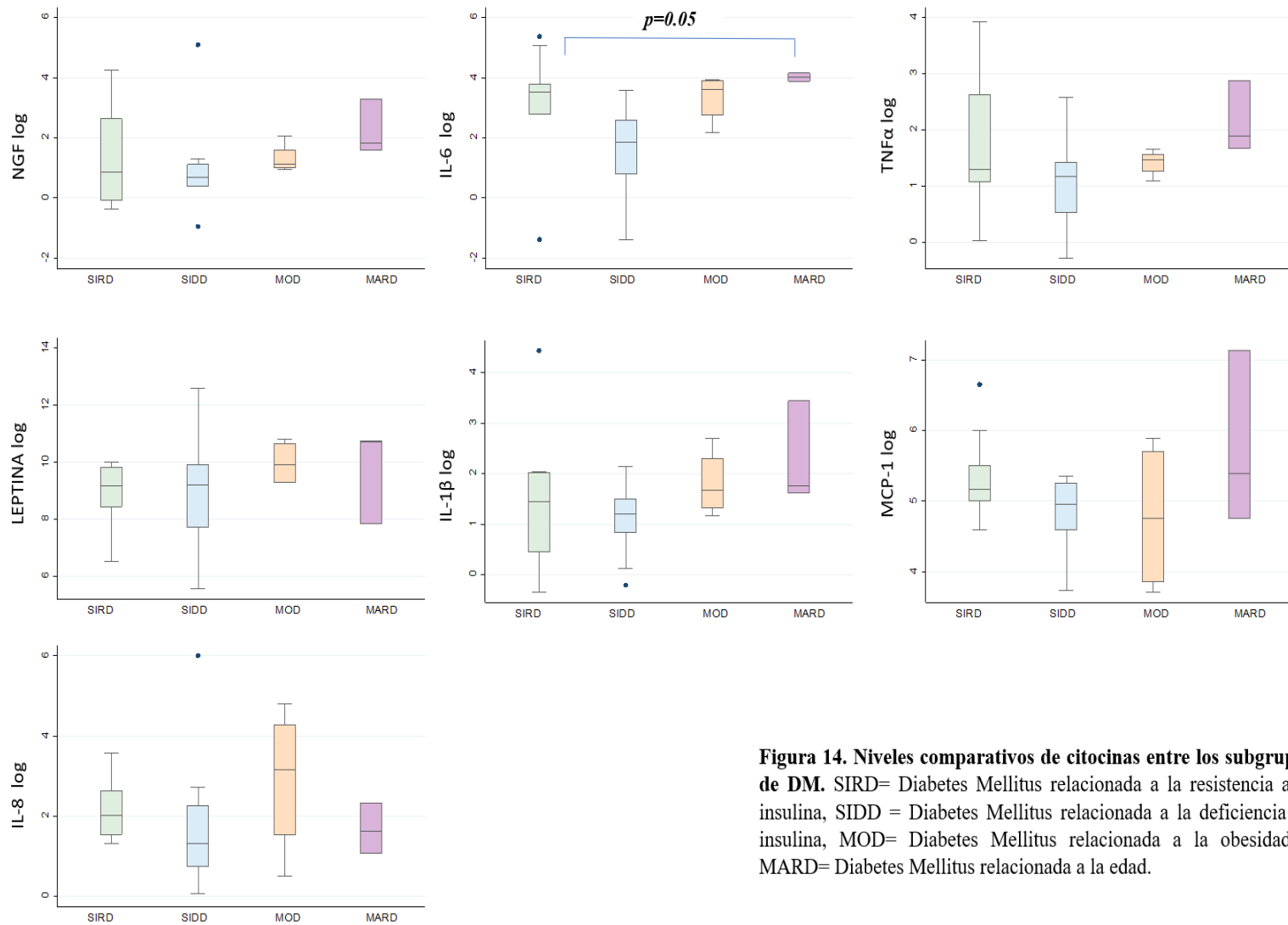


Figura 14. Niveles comparativos de citocinas entre los subgrupos de DM. SIRD= Diabetes Mellitus relacionada a la resistencia a la insulina, SIDD = Diabetes Mellitus relacionada a la deficiencia de insulina, MOD= Diabetes Mellitus relacionada a la obesidad y MARD= Diabetes Mellitus relacionada a la edad.

Alteraciones en el perfil lipídico y metabolismo de la glucosa.

Por otro lado, también se compararon las alteraciones metabólicas entre los grupos sólo con AR y AR/DM. Como se observa en la Tabla 11, las dislipidemias evaluadas no mostraron diferencias significativas al compararse en estos dos grupos. De igual manera, también se comparó las alteraciones del metabolismo de la glucosa entre los dos grupos, mediante los índices HOMA IR, HOMA-B% y niveles de péptido C, sin embargo, tampoco se observaron diferencias significativas.

Análisis de asociación entre HbA1c% y los subgrupos de DM (SIRD, SIDD, MOD y MARD)

Se evaluó la asociación entre los niveles de HbA1c y cada uno de los subgrupos, se observó en el grupo de SIRD una asociación significativa con un OR=2.6, IC95% 1.3-5.0 con un valor de $p=0.006$. los subgrupos tanto de SIDD, MOD y MARD no mostraron una asociación significativa con la hemoglobina glicosilada.

HbA1c%	OR	IC 95%	<i>p</i>
<i>SIRD</i>	2.6	1.3-5.0	0.006
<i>SIDD</i>	1.03	0.6-1.8	0.8
<i>MOD</i>	0.6	0.2-2.4	0.4
<i>MARD</i>	0.3	0.1-6.7	0.4

Análisis de regresión lineal simple de subgrupos (SIRD, SIDD, MOD y MARD) asociados con HbA1c%. SIRD= Diabetes Mellitus relacionada a la resistencia a la insulina, SIDD = Diabetes Mellitus relacionada a la deficiencia de insulina, MOD= Diabetes Mellitus relacionada a la obesidad y MARD= Diabetes Mellitus relacionada a la edad; HbA1c (Hemoglobina glicosilada); OR (odds ratio); IC (Intervalo de confianza); * $p<0.05$

TABLA 11. COMPARACIÓN DE ALTERACIONES METABÓLICAS ENTRE LOS GRUPOS DE AR Y AR/DM

Variable	AR n=38	AR/DM n=28	<i>p</i> *
Hipercolesterolemia ^a	7 (18%)	8 (28%)	0.3
Hipertrigliceridemia ^a	8 (21%)	6 (21.4%)	0.9

Hiperlipidemia mixta ^a	4 (11.7%)	3 (10.7%)	0.9
Hipoalfaproteinemia ^a	29 (80.5%)	21 (77.7%)	0.7
HOMA –IR m (DE) ^c	2.1 (1.8)	2.2 (1.8)	0.8
HOMA-B% m (DE) ^c	94.5 (38.4)	88.3 (55)	0.5
Péptido C ng/ml m (DE) ^c	1.3 (0.8)	1.4 (0.9)	0.5

Para comparación entre grupos, ^a Prueba X² de Pearson (variables categóricas). ^c Prueba U de Mann-Whitney (variables numéricas, no paramétricas) con un nivel de significancia admitido de (p<0,05). Desviación estándar (DE); Media (m); Número de pacientes (n); HOMA2-IR= modelo homeostático evaluación de la resistencia a la insulina; HOMA2 %B= modelo homeostático evaluación del funcionamiento de células β.

Análisis de asociación entre Diabetes y variables clínicas

Finalmente, como se describe en Material y Métodos, se evaluó la asociación a presentar Diabetes del resto de las variables clínicas y demográficas, mediante una prueba de regresión lineal simple (Tabla 12). No se amplió o ajustó por posibles variables confusoras debido a bajo número de muestras y bajo poder estadístico (0.38). Entre los resultados más destacados conviene resaltar que se observó una fuerte asociación entre Diabetes y los antecedentes familiares con DM con un OR= 486 (IC95, 41.8-5641.9), con un p=0.0001. La VSG también alcanzó significancia estadística, pero su valor de OR fue de 1.0, lo que indica que no hay asociación entre ambas variables. El mismo comportamiento mostró los niveles de glucosa con una p<0.05 pero con un OR=1.02.

Por otro lado, la hemoglobina glicosilada (HbA1c%) mostró una fuerte asociación con un OR=2.3 (IC95,1.0-5.0) y una p=0.04. También se hizo un subanálisis para evaluar si se observa una asociación entre el desarrollo de la DM y la resistencia a la insulina o la función de las células beta pancreáticas (HOMA-IR y HOMA-2β). A ese respecto, se encontró una fuerte asociación entre la RI (HOMA-IR) y la HbA1c% con un OR=2.6, IC95%=1.3-5.0 y una p=0.006. Las demás variables no mostraron asociación estadística con el desarrollo de Diabetes.

TABLA 12. ASOCIACIÓN ENTRE DIABETES Y VARIABLES CLÍNICAS

<i>Variables</i>	OR	IC 95%	<i>p</i>
DIABETES			
Antecedentes con DM si/no	486	41.8-5641.9	0.0001
Uso de glucocorticoides si/no	0.3	0.08-1.13	0.07
Edad (años)	0.9	0.9-1.0	0.4
Años con AR (tiempo en años)	1.3	0.5-3.5	0.5
Años con Tx FARMES (tiempo en años)	0.9	0.8-1.0	0.1
IMC kg/m²			
IMC 18-24.9	1.1	0.8-1.6	0.4
IMC 25-29.9	1.1	0.5-2.2	0.8
IMC > 30.0	1.6	0.6-4.2	0.3
Grasa corporal total	1.0	0.9-1.1	0.3
Grasa Visceral %	0.9	0.8-1.1	0.7
Inflamación			
VSG mm/h	1.0	0.9-1.0	0.04
PCR mg/L	1.0	0.9-1.0	0.5
DAS28			
DAS28 < 3.2	0.15	0.008-2.91	0.2
DAS28 3.2- 5.1	1.23	0.28-5.35	0.7
DAS28 > 5.1	40.2	0.26-6106	0.1
SDAI	1.0	0.9-1.1	0.3
aPCC UR/ml	10	0.9-1.0	0.3
FR uds/ml	1.0	0.9-1.0	0.9

<i>Variables bioquímicas</i>			
Plaquetas	1.0	0.9-1.0	0.07
Glucosa	1.0	1.00-1.05	0.04
Colesterol total	1.1	0.9-1.0	0.06
HDL	1.00	0.9-1.0	0.8
LDL	1.01	0.9-1.03	0.1
VLDL	1.02	0.9-1.2	0.7
Triglicéridos	1.0	0.9-1.0	0.3
AST	1.0	0.9-1.0	0.6
ALT	1.0	0.9-1.0	0.3
Albúmina	3.3	0.7-15.3	0.1
HbA1c %	2.3	1.0-5.0	0.04
<i>Alteraciones metabólicas</i>			
Hipertrigliceridemia	1.2	0.2-6.2	0.8
Hipercolesterolemia	2.9	0.6-14.1	0.1
Hipoalfaproteinemia	0.7	0.2-2.7	0.6
Dislipidemia	1.6	0.5-4.4	0.3
Resistencia a la Insulina	1.0	0.34-3.3	0.9
Función de células Beta pancreáticas	1.2	0.3-3.6	0.7

Análisis de regresión lineal simple de los factores asociados con Diabetes. DM (diabetes mellitus); FARMES (Fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad); IMC (índice de grasa corporal); VSG (Velocidad de sedimentación globular), PCR (Proteína C Reactiva) DAS28 (Puntuación actividad de la enfermedad Artritis Reumatoide), SDAI (Índice simplificado de actividad de la enfermedad); aPCC (Anticuerpos anti-Péptido cíclico citrulinado); FR (Factor reumatoide); HDL (lipoproteínas de alta densidad), LDL (lipoproteínas de baja densidad); VLDL (Lipoproteínas de muy baja densidad); AST (Aspartato amino transferasa); ALT (Alanino amino transferasa); HbA1c (Hemoglobina glicosilada); HOMA2-IR= modelo homeostático evaluación de la resistencia a la insulina. HOMA2 %B= modelo homeostático evaluación del funcionamiento de células β ; OR (odds ratio); IC (Intervalo de confianza); * p =0.05

DISCUSION DE RESULTADOS

Prevalencia de DM en pacientes con AR

En total en el curso de este estudio se pudieron reclutar 66 pacientes con AR, de los cuales 28 cumplían con los criterios del ADA de DM tipo 2 o ya tenían un diagnóstico previo, esto sugiere una prevalencia de DM de 42.4% en pacientes mexicanos con AR. En base a los resultados de ENSANUT 2018²⁸, donde se describió que la prevalencia nacional en la población mexicana era del 10.3%. Los anteriores resultados sugieren un incremento en casi 4 veces, con respecto a la población general, en los pacientes con AR. Como se observa en la Tabla 2, estudios previos confirman que la prevalencia e incidencia de DM es significativamente mayor en los pacientes con AR en un valor que puede ir desde 10 al 30%^{14,33,35,36,45,59}. Sin embargo, a nuestro conocimiento no hay antecedentes conocidos que muestren un incremento tan grande. Como se describe a lo largo del estudio, una de las fuertes limitantes del estudio fue contar con un tamaño de muestra reducido, por lo cual no se puede descartar, a pesar de invitar de manera consecutiva a todos los pacientes que llegaban a la consulta del servicio de reumatología del Hospital General de Cuernavaca, una acumulación anómala de los pacientes con DM, incrementando de esta manera la prevalencia observada en este estudio. Consideramos que la mejor manera de confirmar estos resultados será incrementar de manera significativa el tamaño de muestra, al tiempo que deberíamos confirmar el diagnóstico de DM por un endocrinólogo.

De considerar estos resultados como reales, esto sugiere que el paciente con AR en la población del Hospital General de Cuernavaca se encuentra expuesta a factores de riesgo y comportamientos de estilo de vida que parecen predisponer al desarrollo de DM. Factores como la edad, el género y los factores genéticos son elementos primarios para el diagnóstico de cualquiera de estas enfermedades^{38,40,64}, sin embargo, también se reconoce que factores ambientales y vinculados al estilo de vida, como el tabaquismo, la obesidad, la dieta, entre otros, podrían intervenir en el desarrollo la DM tipo 2.

Comparación entre poblaciones de pacientes AR y AR/DM

Al comparar las variables demográficas y clínico métricas entre el grupo de pacientes sólo con AR y aquel que presentaba ambas enfermedades, los antecedentes familiares de DM claramente se inclinó para el grupo de pacientes con ambas enfermedades (96.4%), mientras el reporte de antecedentes familiares fue minoritario en pacientes sólo con AR (5.3%; $p=0.001$). Esto es razonable ya que se sabe que la DM tipo 2 tiene una relación muy estrecha con antecedentes genético-familiares aunque también depende en gran medida con la combinación de factores de riesgo del estilo de vida, los cuales se pueden cultivar en el hogar^{25, 65}.

Otra variable que analizamos fue el uso de glucocorticoides (GC), ya que hay varios antecedentes en la literatura que sugieren que este tipo medicamentos pueden favorecer entre otros efectos adversos, el desarrollo de DM. Es bien conocido que los glucocorticoides se emplean frecuentemente, como terapia puente, en varios momentos durante el manejo del paciente con AR y cumplen un papel muy importante debido a su gran efecto antiinflamatorio. Sin embargo, su empleo por períodos prolongados y en dosis elevadas (>10 mg) se sugiere que se asocia con varios efectos secundarios, entre los cuales está la DM (REFERENCIAS). Por esas razones, comparamos el uso de glucocorticoides entre los grupos de pacientes: AR/DM y AR. Por procedimiento, la dosis máxima administrada en esta población de pacientes fue de 10 mg diarios. Por su parte, considerando el total de pacientes con AR, el 81.5% de la población hizo uso de los GC. Al hacer la comparación entre los dos grupos de pacientes no encontramos diferencias significativas ($p=0.06$); sin embargo, de manera paradójica, en el grupo de pacientes sólo con AR parece ser más frecuente el empleo de glucocorticoides (89.2), en comparación con el grupo de AR/DM (71.4%). De esto podemos concluir que, en base a los resultados de nuestro estudio, no observamos una asociación entre el uso de glucocorticoides y la presencia de DM en los pacientes con AR. En otras palabras, se podría sugerir que no contamos con evidencia de que el desarrollo de DM en los pacientes con AR haya sido provocado por el uso complementario de glucocorticoides.

Otro aspecto a considerar es el sobrepeso y obesidad de la población de pacientes con AR. Aunque el promedio general sugiere un ligero sobrepeso, la Figura 4 muestra que la frecuencia de pacientes con obesidad es superior para el grupo AR/DM. En este sentido, se reconoce que la obesidad en pacientes con AR aumenta la inflamación y, por lo tanto, el

riesgo de la aparición de comorbilidades disminuyendo la calidad de vida y la respuesta al tratamiento los pacientes con AR⁶⁶. En nuestra población el grupo de AR/DM mostró un promedio más elevado de IMC que el grupo de AR, 26.4 y 25.1 respectivamente, pero sin llegar a alcanzar significancia estadística entre los grupos ($p=0.21$). Asimismo, al subdividir el grupo de pacientes AR/DM de acuerdo con los criterios de clasificación de DM, pudimos observar que sólo 4 pacientes de los 28 pacientes con DM pudieron relacionarse con obesidad (14.3%). Por todo esto, parece que la obesidad de los pacientes parece no ofrecer una explicación a la alta prevalencia de DM en grupo de pacientes con AR.

Al comparar entre ambos grupos de pacientes las variables bioquímicas, la glucosa y hemoglobina glicosilada resultaron significativamente más elevadas en el grupo de AR/DM y ($p=0.04$ y $p=0.009$, respectivamente). Estas diferencias ya eran de esperarse debido a que justo estas dos variables fueron usadas según los criterios de la ADA^{55,67} para el diagnóstico de DM. Por otro lado, siguiendo la comparación de variables bioquímicas, los niveles de colesterol total mostraron diferencias significativas entre los grupos, siendo estos niveles más elevados en los pacientes con AR/DM (186.4 mg/dL vs AR 170 mg/dL, $p=0.05$). Esto coincide con estudios previos donde se reconoce que las dislipidemias son muy frecuente en los pacientes con AR y presentan mayor riesgo de eventos cardiovasculares (ECV) por niveles de colesterol elevados en contraste con la población sin AR⁶⁸. Por otro lado hay evidencia de que el exceso de colesterol ocasiona en las células vasculares una desregulación del transportador de glucosa GLUT4 lo que conlleva a la resistencia a la insulina que es un factor de riesgo importante para desarrollar DMT2⁶⁹.

Por su parte, al comparar entre ambos grupos las variables inflamatorias, se encontró una diferencia significativa en los niveles de VSG ($p=0.03$). De esta manera, el grupo de pacientes sólo con AR presentó mayores niveles de VSG (31.5 ± 13 mm/hr), en comparación con el grupo AR/DM (24.7 ± 10.5 mm/hr). Se conoce que la VSG es un marcador de respuesta inflamatoria y se encuentra elevada en prácticamente todos los procesos que cursan con inflamación (enfermedades inflamatorias reumáticas o no, infecciones, etc.) y en algunas neoplasias, lo que la hace una prueba inespecífica⁷⁰. Por lo que es necesario hacer otras pruebas complementarias para confirmar o explicar el porqué del incremento de la VSG en este grupo de pacientes con AR.

Al no observar diferencias significativas entre los dos grupos de pacientes al comparar los niveles de las 8 citocinas evaluadas, se realizó un subanálisis de estos mismos resultados, dicotomizando los grupos por edad, IMC y actividad clínica. De esa manera, entre todas las comparaciones realizadas, observamos que los niveles de leptina fueron significativamente más elevados en personas con un IMC mayor a 25 y más bajos en personas menores a 45 años. Por otro lado, las citocinas NGF e IL-1 β potencialmente pudieran jugar un papel "protector" en el grupo de pacientes AR/DM, ya que los niveles de estas citocinas fueron significativamente mayores en personas con una puntuación de DAS28 baja. Por su parte, los niveles de TNF α fueron más elevados en personas mayores a 45 años ($p=0.003$). Estudios previos han sugerido que la desregulación de citocinas juega un papel clave en la remodelación del sistema inmunológico en la vejez, y hay evidencia que apunta a una incapacidad para controlar la inflamación sistémica. Esta remodelación del patrón de expresión de citocinas, con una tendencia progresiva hacia un fenotipo⁷¹ proinflamatorio, se ha denominado "envejecimiento inflamatorio" que sustentan la mayoría de las principales enfermedades relacionadas con la edad, como la aterosclerosis, la diabetes, la artritis reumatoide, entre otras enfermedades^{64,71}. Sin embargo, a pesar de ofrecer algunas relaciones estadísticamente entre subgrupos de pacientes, debido al número bajo de pacientes finalmente reclutados, se requieren extender este estudio con mayor número de pacientes para confirmar estos resultados.

Subclasificación de pacientes diabéticos en el grupo AR/DM

Como un objetivo secundario del estudio fue la subclasificación de los pacientes diabéticos dentro del grupo AR/DM y la evaluación de sus posibles factores asociados. De esa manera, y como se describió en Material y Métodos, se tomaron en cuenta las variables metabólicas y clínico-métricas sugeridas en la literatura^{30,62} y se realizó dividieron los pacientes AR/DM en cuatro subgrupos: SIDD (DM relacionada a la deficiencia de insulina), SIRD (DM relacionada a la resistencia a la insulina), MOD (DM relacionada a la obesidad) y MARD, (DM relacionada a la edad). En base a nuestra población en estudio observamos una mayor prevalencia de los grupos SIDD (39.3%) y SIRD (35.7%), mientras que los subgrupos MOD (14.3%) y MARD (10.7%), fueron poco frecuentes. Hay que considerar, sin

embargo, debido al tamaño de muestra limitado de nuestra población estudio, estos últimos subgrupos fueron demasiado pequeños para ofrecer una conclusión significativa.

Por su parte, al comparar nuestros resultados de prevalencia con los estudios previos, parece mostrar una proporción diferente. Mientras que en los primeros estudio previos realizados por Ahlqvist et al, 2018 y Zou, X., et al. 2019^{27,31}, se reportó que los subgrupos de DM con mayor prevalencia fue de aquellos relacionados a la obesidad (MOD) y aquellos relacionados a la edad (MARD). Por el contrario, en nuestro estudio, estos subgrupos fueron los grupos minoritarios (14.3 y 10.7% respectivamente). Muy recientemente se publicó un estudio realizado en pacientes mexicanos (Bello-Chavolla, O., et al, 2020³²), siguiendo una estrategia similar de subclasificación de pacientes diabéticos, reportaron la prevalencia de los subgrupos de DM en la base de ENSANUT2018. En este estudio, el subgrupo mayoritario correspondió a los pacientes relacionada a la deficiencia de insulina (SIDD, 41.25%), seguida por el subgrupo relacionado a la obesidad (MOD, 33.6%), mientras que los subgrupos de pacientes con relación a la edad (14,72%) y con resistencia a la insulina SIRD (10.43%) mostraron menor frecuencia. En ese contexto, y comparando con nuestros resultados, parecería que la prevalencia del subgrupo de DM relacionado a la deficiencia en insulina en los pacientes con AR es similar a la población general con DM (41.5% vs 39.3% en el presente estudio). Sin embargo, la prevalencia que observamos en este estudio del subgrupo relacionado a la resistencia de insulina parece muy superior al observado por *Bello-Chavolla, O., et al, 2020*³², pues que mientras nosotros observamos que el 35.7% de los pacientes diabéticos mostraban resistencia a la insulina, el estudio con población general mexicana mostró que sólo el 10.1% estaba relacionado a la resistencia a la insulina. A reserva de que el tamaño de muestra del presente estudio fue bajo, se podría proponer que el incremento de la prevalencia de DM en los pacientes con AR podría suponer también un incremento de los mecanismos fisiológicos y factores de riesgo que llevan a la generación de resistencia a insulina.

En base a esta subclasificación de pacientes diabéticos, se volvió a comparar los niveles de citocinas entre los subgrupos. Hay que considerar, que, sin embargo, el tamaño de muestra en este estudio es un inconveniente, ya que ofrece un poder estadístico bajo e insuficiente para poder respaldar las posibles diferencias. En la Tabla 10, se observa la comparación de los niveles de citocinas entre los 5 subgrupos de pacientes. estadísticamente,

los niveles de IL-6 fueron significativamente diferentes al comparar entre estos subgrupos, sugiriendo que el subgrupo SIDD presenta menores niveles o que el grupo MARD presenta mayores niveles plasmáticos, en comparación al resto de los pacientes. Esto parece congruente a estudios previos con animales de experimentación que sugieren que la IL-6 se produce en varios órganos endocrinos y dentro de ellos los islotes pancreáticos, por lo que se reconoce que participa en el control local de la función de las células endocrinas⁷². En un reciente estudio publicado por *Rajendran, S., et al. 2020*, además de demostrar que IL-6 está presente en las células beta y alfa de los islotes pancreáticos humanos, también demostraron en un grupo de pacientes con DM, que la expresión de IL-6 se redujo particularmente en islotes deficientes en insulina. Este hallazgo sugiere que la pérdida de IL-6 puede ser una consecuencia de la pérdida de células beta⁷³, lo que podría explicar los bajos niveles de IL-6 observados en el subgrupo de pacientes SIDD.

Al hacer una comparación entre los subgrupos, se pudo observar que el subgrupo de MARD mostró mayormente tendencias al alta en la mayoría de las citocinas (NGF, Leptina, MCP-1, TNF α , IL-1 β ,) lo que podría sugerir que la edad estaría favoreciendo el incremento de las citocinas en pacientes con AR/DM. Por su parte, el subgrupo de SIDD mostró niveles bajos de IL-6, MCP-1 y TNF-a, en comparación con los demás subgrupos. Sin embargo, también fue el subgrupo que mostró mayor variación en los niveles de citocinas, por lo que dificultó en poder alcanzar significancia estadística. Como ya se mencionó, debido al bajo número de pacientes en los subgrupos MOD y MARD (n=3 y 4, respectivamente), su perfil de citocinas resulta poco consistente.

Posteriormente evaluamos por análisis de regresión lineal la asociación entre los subgrupos y el marcador de control glucémico; HbA1c, después de ajustar por posibles factores de confusión (IMC). El grupo SIRD, aquellos pacientes con DM relacionada a resistencia a la insulina se asociaron significativamente con los niveles de HbA1c% (OR 2.6, $p=0.006$). Estos resultados concuerdan con estudios previos, donde en pacientes japoneses evaluaron si el HOMA-IR se asociaba con los marcadores de control glicémico entre ellos la HbA1c y encontraron que se asociaba de manera significativa⁷⁴. Así mismo otros estudios han demostrado que los niveles elevados de HbA1c y HOMA-IR predijeron de forma independiente la diabetes tipo 2 pacientes normoglucémicos⁷⁵. Sin embargo en el estudio de subclasificación de DM de Ahlqvist et al. 2018 y Zou et al. 2019, los niveles de HbA1c% se

encontraban mas alterados en personas con deficiencia de función de células beta^{30,31}, mientras que Bello-Chavolla et al. 2020, fue en el grupo de DM relacionado a la obesidad³². Aunque las relaciones fisiopatológicas moleculares entre la HbA1c y la resistencia a la insulina de la DMT2 aún no están claras. Estudios previos han observado que los niveles de HbA1c aumentan progresivamente y se correlacionan con el aumento del índice de resistencia a la insulina (HOMA-IR)⁷⁷

De manera subsecuente, también se compararon las dislipidemias presentes en ambos grupos AR y AR/DM, sin embargo, no se encontraron diferencias significativas entre los subgrupos (Tabla 11). Lo mismo ocurrió al compararon el metabolismo de la glucosa por medio de HOMA IR, HOMA-B% y niveles de péptido C, sin embargo, tampoco se observaron diferencias significativas entre los grupos de AR y AR/DM (Tabla 12).

Factores asociados con la presencia de DM en el grupo de pacientes con AR

Para finalizar se realizaron un análisis de asociación entre las variables clínicas y la presencia de DM en el grupo de pacientes con AR. De esta manera, se observaron asociaciones significativas con los antecedentes familiares para DM, con una OR=486 y p=0.0001. Múltiples estudios previos han mostrado que la DMT2 observa un fuerte componente de predisposición genética por lo que resulta congruente nuestros resultados. A ese respecto, se considera que los sujetos que tienen hermanos afectados por DMT2 tienen dos a tres veces mayor riesgo de desarrollar la enfermedad, en comparación con la población general. De la misma manera, el contar con uno de los padres con DM aumenta el riesgo de desarrollar la enfermedad en un 30 a 40%, mientras que si son ambos padres con DM el riesgo se incrementa a un 70%⁷⁶. Estudios previos han evidenciado que este riesgo aumenta aún más en presencia de Artritis reumatoide⁴⁰.

Por otra parte, los niveles de hemoglobina glicosilada se mostraron asociados con la presencia de DM en nuestro grupo de estudio con una OR=2.3 y una p=0.04. Esto sugiere que el aumento de los niveles de glucosa en sangre contribuye a una mayor unión de la glucosa a la hemoglobina (reacción de glicación) y, en consecuencia, a un mayor nivel de hemoglobina glicosilada (HbA1c).

Resulta importante mencionar que es la primera vez, a nuestro conocimiento, que se reproduce esta subclasificación de DM en pacientes con AR, y estos resultados preliminares dan cabida a ampliar el estudio para poder confirmar los resultados.

Finalmente, resulta importante relacionar los resultados con las dos hipótesis inicialmente planteadas. En relación a la primera hipótesis podemos confirmar que nuestro análisis de subgrupos de pacientes diabéticos mostró un incremento de aquellos relacionados con resistencia a la insulina, en comparación de la población general, todo esto, sugiriendo una posible vía de desarrollo de la fisiopatología. En relación a esto, se podría decir que nuestra hipótesis fue válida. En relación con la segunda hipótesis que planteaba la existencia de diferencias en los factores inmunológicos, pudimos confirmar que sólo IL-6 fue estadísticamente diferente entre los grupos; por lo que se requiere incrementar el tamaño de muestra para poder aceptar o descartar esta segunda hipótesis

Limitaciones

Entre las varias limitaciones del estudio, como se mencionó anteriormente, un elemento que hay que resaltar es el bajo número de participantes al estudio. De manera tal, que no se pudo alcanzar el número de individuos por grupo para tener una fuerza estadística suficiente. En este sentido, el presente estudio tiene un número de participantes para sugerir tendencias, resultados que requieren ser confirmados por incremento del número de muestra.

Por otro lado, el diseño del estudio no permite determinar si el desarrollo de DM es posterior al diagnóstico de AR o, por el contrario, sucedió antes que la enfermedad autoinmune. Para eso, debería ser necesario realizar un estudio longitudinal con pacientes con AR de inicio temprano y sin DM, para poder evaluar la incidencia de DM en los pacientes con AR. Estudios previos con diseño similar al propuesto mostraron incidencias entre 1.4 y 5.2 pacientes por cada mil pacientes con AR por año ^{39,78-81}, sin embargo, se requirieron estudios multicéntricos o de varios años.

CONCLUSIONES

Los resultados de este estudio sugieren que la prevalencia de DM en los pacientes con AR puede ser 4 veces mayor que la presente en la población general (42.2%). Asimismo, la subclasificación de los pacientes diabéticos permite sugerir un incremento significativo en el subgrupo relacionado a la resistencia a la insulina, en comparación con la población general mexicana. Todo esto sugiere que pueda ser de gran relevancia la disminución de factores de riesgo para resistencia a insulina, dado su posible impacto en el desarrollo de DM en los pacientes con AR.

Por otro lado, también los resultados muestran que altos niveles de colesterol, deficiencia de la secreción de insulina, resistencia a la insulina, así como la alteración en citocinas pro inflamatorias podrían ser factores asociados con el desarrollo de DM en pacientes con AR. Asimismo, el aumento del nivel de glucosa en sangre en la DM tipo 2 en pacientes con AR contribuye a una correlación de la HbA1c, con el empeoro de la resistencia a la insulina.

En base a la subclasificación de los pacientes con DM, se sugiere que los factores de riesgo en el paciente con AR podrían ser relativamente diferentes a la población general. Por lo cual se propone dar continuidad a este estudio e incrementar el tamaño de muestra para poder alcanzar poder estadístico suficiente.

En términos generales, estos resultados apuntan al hecho que el seguimiento del estado inflamatorio de los pacientes con AR utilizando varios biomarcadores, puede ser una estrategia terapéutica que pueda brindar una atención personalizada con el fin de prevenir el desarrollo de DM en los pacientes con AR o mejorar su manejo terapéutico.

PERSPECTIVAS

A partir de los estudios y discusiones presentados en este trabajo de investigación, las perspectivas de trabajos futuros se orientan hacia tres direcciones; aumentar el tamaño de muestra, seguimiento al paciente con AR y DM y Fenotipificación.

Ya que en esta tesis se presentan los resultados obtenidos de una primera etapa en la búsqueda de la asociación de AR y DM, el primer objetivo a futuro es completar la caracterización de los subgrupos de DM en pacientes con AR, para eso, se debe reclutar a un número de participantes que permita aumentar la potencia estadística.

Así mismo, dar un seguimiento al paciente con AR y AR/DM para evaluar según sus características bioquímicas las complicaciones a largo plazo según el subgrupo de DM que correspondan.

Por último sería interesante complementar el estudio evaluando la frecuencia de células proinflamatorias. Principalmente enfocándonos en las células T en pacientes con AR y AR/DM. La fenotipificación y clasificación de los tipos de células T en pacientes con AR y DM podría ayudar en elucidar que contribución tendrían las células T efectoras en ambas enfermedades.

BIBLIOGRAFIA

1. Ouboussad, L., Burska, A. N., Melville, A. & Buch, M. H. Synovial Tissue Heterogeneity in Rheumatoid Arthritis and Changes With Biologic and Targeted Synthetic Therapies to Inform Stratified Therapy. *Front. Med.* **6**, 45 (2019).
2. Smolen, J. S., Aletaha, D. & McInnes, I. B. Rheumatoid arthritis. *Lancet* **388**, 2023–2038 (2016).
3. Smolen, J. S. *et al.* Rheumatoid arthritis. *Nat. Rev. Dis. Prim.* **4**, 18001 (2018).
4. Oliva-Gutiérrez, E., Paulina Martínez-Godoy, M., Zapata-Zúñiga, M. & Hugo Sánchez-Rodríguez, S. Artritis Reumatoide: Prevalencia, inmunopatogenia y antígenos relevantes para su diagnóstico. *iMedPub Journals* **8**, 3 (2012).
5. Kampstra, A. S. B. & Toes, R. E. M. HLA class II and rheumatoid arthritis: the bumpy road of revelation. *Immunogenetics* vol. 69 597–603 (2017).
6. Klareskog, L. *et al.* A new model for an etiology of rheumatoid arthritis: Smoking may trigger HLA–DR (shared epitope)–restricted immune reactions to autoantigens modified by citrullination. *Arthritis Rheum.* **54**, 38–46 (2006).
7. Van Raemdonck, K., Umar, S., Szekanecz, Z., Zomorodi, R. K. & Shahrara, S. Impact of obesity on autoimmune arthritis and its cardiovascular complications. *Autoimmun. Rev.* **17**, 821–835 (2018).
8. Dar, L. *et al.* Are obesity and rheumatoid arthritis interrelated? *Int. J. Clin. Pract.* **72**, (2018).
9. Van Giap, D., Jung, J.-W. & Kim, N.-S. Production of functional recombinant cyclic citrullinated peptide monoclonal antibody in transgenic rice cell suspension culture. *Transgenic Res.* (2019) doi:10.1007/s11248-019-00113-w.
10. Araki, Y. & Mimura, T. The Mechanisms Underlying Chronic Inflammation in Rheumatoid Arthritis from the Perspective of the Epigenetic Landscape. *J. Immunol. Res.* **2016**, 6290682 (2016).
11. Weissmann, G. The pathogenesis of rheumatoid arthritis. in *Bulletin of the NYU Hospital for Joint Diseases* vol. 64 12–15 (2006).
12. PELAEZ-BALLESTAS, I. *et al.* Epidemiology of the Rheumatic Diseases in Mexico. A Study of 5 Regions Based on the COPCORD Methodology. *J. Rheumatol. Suppl.* **86**, 3–8 (2011).
13. De Socio, A., Perrotta, F. M., Grasso, G. M. & Lubrano, E. Incidence of rheumatoid arthritis, psoriatic arthritis and polymyalgia rheumatica in an inland area of central Italy: results of the CAMPO-RHE study. *Postgrad. Med.* **130**, 137–141 (2018).
14. Dougados, M. Comorbidities in rheumatoid arthritis. *Current Opinion in Rheumatology* vol. 28 282–288 (2016).
15. Ramos, A. L. *et al.* Comorbidities in patients with rheumatoid arthritis and their association with patient-reported outcomes: Results of claims data linked to questionnaire survey. *J. Rheumatol.* **46**, 564–571 (2019).
16. Ruscitti, P. *et al.* Adipocytokines in rheumatoid arthritis: The hidden link between inflammation and cardiometabolic comorbidities. *Journal of Immunology Research* vol. 2018 (2018).
17. Donath, M. Y. & Shoelson, S. E. Type 2 diabetes as an inflammatory disease. *Nature Reviews Immunology* vol. 11 98–107 (2011).
18. Lizarzaburu J. C *et al.* Síndrome metabólico: concepto y aplicación práctica. *Anales de la Facultad de Medicina* **4**

- http://www.scielo.org.pe/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1025-55832013000400009 (2013) doi:An. Fac. med. vol.74 no.4 Lima oct./dic. 2013.
19. Feng, J. *et al.* Body mass index and risk of rheumatoid arthritis a meta-analysis of observational studies. *Med. (United States)* **95**, (2016).
 20. Nicolau, J., Lequerré, T., Bacquet, H. & Vittecoq, O. Rheumatoid arthritis, insulin resistance, and diabetes. *Jt. Bone Spine* **84**, 411–416 (2017).
 21. Niu, X. *et al.* The Crosstalk of Pathways Involved in Immune Response Maybe the Shared Molecular Basis of Rheumatoid Arthritis and Type 2 Diabetes. *PLoS One* **10**, e0134990 (2015).
 22. Blair, M. Diabetes Mellitus Review. *Urol. Nurs.* **36**, 27 (2016).
 23. Sociedad Boliviana de Pediatría., J. P. *Revista de la Sociedad Boliviana de Pediatría. Revista de la Sociedad Boliviana de Pediatría* vol. 47 (Sociedad Boliviana de Pediatría, 2008).
 24. Andersen, M. K. *et al.* Genetics of Type 2 Diabetes: the Power of Isolated Populations. *Curr. Diab. Rep.* **16**, 65 (2016).
 25. Wu, Y., Ding, Y., Tanaka, Y. & Zhang, W. Risk factors contributing to type 2 diabetes and recent advances in the treatment and prevention. *Int. J. Med. Sci.* **11**, 1185–200 (2014).
 26. Lisa M. Leontis RN, A.-C. Type 2 Diabetes Causes - Genetics and Lifestyle Choices Play a Role. *endocrineweb* 31. Lisa M. Leontis RN A-C. Type 2 Diabetes Causes <https://www.endocrineweb.com/conditions/type-2-diabetes/type-2-diabetes-causes> (2019).
 27. Chatterjee, S. & Davies, M. J. Accurate diagnosis of diabetes mellitus and new paradigms of classification. *Nat. Rev. Endocrinol.* **14**, 386–387 (2018).
 28. 2018, E. M. *Encuesta Nacional de Salud y Nutrición 2018 Presentación de resultados.*
 29. Karalliedde, J. & Gnudi, L. Diabetes mellitus, a complex and heterogeneous disease, and the role of insulin resistance as a determinant of diabetic kidney disease. *Nephrol. Dial. Transplant.* **31**, gfu405 (2014).
 30. Ahlqvist, E. *et al.* Novel subgroups of adult-onset diabetes and their association with outcomes: a data-driven cluster analysis of six variables. *lancet. Diabetes Endocrinol.* **6**, 361–369 (2018).
 31. Zou, X., Zhou, X., Zhu, Z. & Ji, L. Novel subgroups of patients with adult-onset diabetes in Chinese and US populations. *Lancet Diabetes Endocrinol.* **7**, 9–11 (2019).
 32. Bello-Chavolla, O. Y. *et al.* Clinical characterization of data-driven diabetes subgroups in Mexicans using a reproducible machine learning approach. *BMJ Open Diabetes Res. Care* **8**, (2020).
 33. Nicolau, J., Lequerré, T., Bacquet, H. & Vittecoq, O. Rheumatoid arthritis, insulin resistance, and diabetes. *Jt. Bone Spine* **84**, 411–416 (2017).
 34. CDC. Comorbidities in arthritis rheumatoid. *CDC, arthritis, datos estadísticos* (2018).
 35. Albrecht, K., Luque Ramos, A., Hoffmann, F., Redeker, I. & Zink, A. High prevalence of diabetes in patients with rheumatoid arthritis: results from a questionnaire survey linked to claims data. *Rheumatology* **57**, 329–336 (2018).
 36. Osiri, M. & Sattayasomboon, Y. Prevalence and out-patient medical costs of comorbid conditions in patients with rheumatoid arthritis. *Jt. Bone Spine* **80**, 608–612 (2013).
 37. de Oliveira, B. M. G. B., Medeiros, M. M. das C., de Cerqueira, J. V. M., de Souza Quixadá, R. T. & de Oliveira, Í. M. X. Metabolic syndrome in patients with rheumatoid arthritis followed at a University Hospital in Northeastern Brazil. *Rev.*

- Bras. Reumatol. (English Ed.* **56**, 117–125 (2016).
38. Solomon, D. H., Love, J., Canning, C. & Schneeweiss, S. The Risk of Diabetes Among Patients with Rheumatoid Arthritis, Psoriatic Arthritis, and Psoriasis. doi:10.1136/ard.2009.125476.
 39. Ruscitti, P. *et al.* Poor clinical response in rheumatoid arthritis is the main risk factor for diabetes development in the short-term: A 1-year, single-centre, longitudinal study. *PLoS One* **12**, e0181203 (2017).
 40. Lu, A. *et al.* The Crosstalk of Pathways Involved in Immune Response Maybe the Shared Molecular Basis of Rheumatoid Arthritis and Type 2 Diabetes. *PLoS One* **10**, e0134990 (2015).
 41. Wang, W.-T., Huang, S.-W., Liou, T.-H. & Lin, H.-W. Patients with Rheumatoid Arthritis Were Associated with a Risk of Rotator Cuff Diseases. *J. Clin. Med.* **8**, 129 (2019).
 42. Buettner, C. *et al.* Statin use and musculoskeletal pain among adults with and without arthritis. *Am. J. Med.* **125**, 176–182 (2012).
 43. Chung, W. S. *et al.* Rheumatoid arthritis and risk of acute myocardial infarction - A nationwide retrospective cohort study. *Int. J. Cardiol.* **168**, 4750–4754 (2013).
 44. Del Rincón, I. *et al.* Association between carotid atherosclerosis and markers of inflammation in rheumatoid arthritis patients and healthy subjects. *Arthritis Rheum.* **48**, 1833–1840 (2003).
 45. Del Rincón, I., Williams, K., Stern, M. P., Freeman, G. L. & Escalante, A. *High Incidence of Cardiovascular Events in a Rheumatoid Arthritis Cohort Not Explained by Traditional Cardiac Risk Factors.* *ARTHRITIS & RHEUMATISM* vol. 44 (2001).
 46. Gerli, R. *et al.* Early atherosclerosis in rheumatoid arthritis: Effects of smoking on thickness of the carotid artery intima media. in *Annals of the New York Academy of Sciences* vol. 1051 281–290 (New York Academy of Sciences, 2005).
 47. Goulenok, T. M. *et al.* Usefulness of routine electrocardiography for heart disease screening in patients with spondyloarthropathy or rheumatoid arthritis. *Jt. Bone Spine* **77**, 146–150 (2010).
 48. Kremers, H. M., Crowson, C. S., Therneau, T. M., Roger, V. L. & Gabriel, S. E. High ten-year risk of cardiovascular disease in newly diagnosed rheumatoid arthritis patients: A population-based cohort study. *Arthritis Rheum.* **58**, 2268–2274 (2008).
 49. Shi, C. *et al.* IL-6 and TNF- α induced obesity-related inflammatory response through transcriptional regulation of miR-146b. *J. Interferon Cytokine Res.* **34**, 342–8 (2014).
 50. Shahin, D., Eltoraby, E., Mesbah, A. & Houssen, M. Insulin resistance in early untreated rheumatoid arthritis patients. *Clin. Biochem.* **43**, 661–665 (2010).
 51. Moreno-Montoya, J. *et al.* Association of Regional and Cultural Factors With the Prevalence of Rheumatoid Arthritis in the Mexican Population. *JCR J. Clin. Rheumatol.* **21**, 57–62 (2015).
 52. Danve, A. S. & Kulkarni, S. Do Tumor Necrosis Factor (TNF) Inhibitors Improve the Glycemic Control in Patients with Rheumatoid Arthritis and Concomitant Diabetes Mellitus? *Am. J. Ther.* **24**, e347–e350 (2017).
 53. Ballak, D. B., Stienstra, R., Tack, C. J., Dinarello, C. A. & van Diepen, J. A. IL-1 family members in the pathogenesis and treatment of metabolic disease: Focus on adipose tissue inflammation and insulin resistance. *Cytokine* **75**, 280–90 (2015).
 54. Ruscitti, P. *et al.* IL-1 inhibition improves insulin resistance and adipokines in rheumatoid arthritis patients with comorbid type 2 diabetes: An observational study.

- Medicine (Baltimore)*. **98**, e14587 (2019).
55. Home | ADA. <https://www.diabetes.org/>.
 56. Lenters-Westra, E. & English, E. Evaluating new HbA1c methods for adoption by the IFCC and NGSP reference networks using international quality targets. *Clin. Chem. Lab. Med.* **55**, 1426–1434 (2017).
 57. Navarra, C. U. de. Diccionario médico. Universidad Clínica de Navarra. <https://www.cun.es/diccionario-medico> (2020).
 58. Bijlsma, J. W. & Hachulla, E. *EULAR Textbook on Rheumatic Diseases*. (BMJ Publishing Group, 2018).
 59. Di Pino, A. & Defronzo, R. A. Insulin Resistance and Atherosclerosis: Implications for Insulin-Sensitizing Agents. *Endocrine Reviews* vol. 40 1447–1467 (2019).
 60. Paulina Dávalos-de la Cruz, A. *et al.* Síndrome metabólico en artritis reumatoide. *medigraphic* **9**, 106–115 (2014).
 61. Arthritis Foundation. Diabetes y artritis. *Arthritis Foundation* <http://espanol.arthritis.org/espanol/disease-center/imprimia-un-folleto/dc-diabetes/> (2016).
 62. Weir, C. B. & Jan, A. *BMI Classification Percentile And Cut Off Points*. StatPearls (StatPearls Publishing, 2019).
 63. Lillegraven, S. *et al.* Immunosuppressive treatment and the risk of diabetes in rheumatoid arthritis. *PLoS One* **14**, (2019).
 64. Rea, I. M. *et al.* Age and age-related diseases: Role of inflammation triggers and cytokines. *Frontiers in Immunology* vol. 9 (2018).
 65. Fletcher, B., Gulanick, M. & Lamendola, C. Risk factors for type 2 diabetes mellitus. *J. Cardiovasc. Nurs.* **16**, 486 (2002).
 66. De Resende Guimarães, M. F. B. *et al.* High prevalence of obesity in rheumatoid arthritis patients: Association with disease activity, hypertension, dyslipidemia and diabetes, a multi-center study. *Adv. Rheumatol.* **59**, (2019).
 67. Ding, L., Xu, Y., Liu, S., Bi, Y. & Xu, Y. Hemoglobin A1c and diagnosis of diabetes. *J. Diabetes* **10**, 365–372 (2018).
 68. Erum, U., Ahsan, T. & Khowaja, D. Lipid abnormalities in patients with rheumatoid arthritis. *Pakistan J. Med. Sci.* **33**, 227–230 (2017).
 69. Grice, B. A. *et al.* Excess membrane cholesterol is an early contributing reversible aspect of skeletal muscle insulin resistance in C57BL/6NJ mice fed a western-style high-fat diet. *Am. J. Physiol. - Endocrinol. Metab.* **317**, E362–E373 (2019).
 70. J. Merino Romeroa. Utilidad diagnóstica de la velocidad de sedimentación globular | Medicina Integral. *ELSEVIER, Med. Integr.* **39**, 325–329 (2002).
 71. Franceschi, C., Garagnani, P., Parini, P., Giuliani, C. & Santoro, A. Inflammaging: a new immune–metabolic viewpoint for age-related diseases. *Nature Reviews Endocrinology* vol. 14 576–590 (2018).
 72. Kontogeorgos, G. *et al.* Immunohistochemical localization of interleukin-6 in peripheral human endocrine glands. *Endocrine* **17**, 135–140 (2002).
 73. Rajendran, S. *et al.* IL-6 is present in beta and alpha cells in human pancreatic islets: Expression is reduced in subjects with type 1 diabetes. *Clin. Immunol.* **211**, (2020).
 74. Hirata, T. *et al.* HOMA-IR values are associated with glycemic control in Japanese subjects without diabetes or obesity: The KOBE study. *J. Epidemiol.* **25**, 407–414 (2015).
 75. Meigs, J. B. Simultaneous Consideration of HbA 1c and Insulin Resistance Improves

- Risk Assessment in White Individuals at Increased Risk for Future Type 2 Diabetes. (2020) doi:10.2337/dc20-0718.
76. Kwak, S. H. & Park, K. S. Recent progress in genetic and epigenetic research on type 2 diabetes. *Experimental and Molecular Medicine* vol. 48 e220 (2016).
 77. Srihardyastutie, A, D. W. S. & Fatchiyah, and A. The Relationship between HbA1c, Insulin Resistance and Changes of Insulin Secretion in Indonesian Type 2 Diabetic Subjects INTRODUCTION. *AENSI Journals* **8**, 25–30 (2014).
 78. Solomon, D. H., Love, T. J., Canning, C. & Schneeweiss, S. Risk of diabetes among patients with rheumatoid arthritis, psoriatic arthritis and psoriasis. *Ann. Rheum. Dis.* **69**, 2114–2117 (2010).
 79. Su, C. C., Chen, I. C., Young, F. N. & Lian, I. Bin. Risk of diabetes in patients with rheumatoid arthritis: A 12-year retrospective cohort study. *J. Rheumatol.* **40**, 1513–1518 (2013).
 80. Dubreuil, M. *et al.* Diabetes incidence in psoriatic arthritis, psoriasis and rheumatoid arthritis: A UK population-based cohort study. *Rheumatol. (United Kingdom)* **53**, 346–352 (2014).
 81. Jin, Y., Chen, S. K., Liu, J. & Kim, S. C. Risk of Incident Type 2 Diabetes Mellitus Among Patients With Rheumatoid Arthritis: A Population-Based Cohort Study. *Arthritis Care Res.* **72**, 1248–1256 (2020).



CONSENTIMIENTO INFORMADO



SERVICIO DE REUMATOLOGÍA, HOSPITAL GENERAL DE CUERNAVACA, "DR. JOSÉ G. PARRES"

Número de Expediente																				
-----------------------------	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--

Nombre y firma del participante	Nombre y firma del investigador
Nombre y firma del testigo 1	Nombre y firma del testigo 2

Anexo II

Base de datos en línea

REDCap Mexican Rheumatoid Arthritis and Comorbidities Cohort (MERACC)

Logged in as avhernandezt | Log out

My Projects
Project Home or Project Setup
REDCap Messenger
Project status: **Production**

Data Collection
Record Status Dashboard
View / Edit Records

Applications
Calendar
Data Exports, Reports, and Stats
Field Comment Log
File Repository

Project Bookmarks
TUKUA.ORG

Help & Information
Help & FAQ
Video Tutorials
Suggest a New Feature
Contact REDCap administrator

Data Exports, Reports, and Stats [VIDEO: How to use Data Exports, Reports, and Stats](#)

Create New Report My Reports & Exports Other Export Options View Report: All data (all records and fields)

Stats & Charts Export Report Print Page

Number of results returned: 67
Total number of records queried: 67
(*records* = total available data across all designated events)

All data (all records and fields)

Number of swollen joints: swollen	Erythrocyte Sedimentation Rate: esr	C reactive protein: crp	Global disease activity (physician): vas_physician	Global disease activity (patient): vas_patient	Patient pain: pain_vas	DAS28: das28	CDAI: cda	SDAI: sda	Current morning stiffness lasting >30 minutes: base_stiff	Current fatigue: base_fatigue	Anti-citrullinated antibody titer: base_acpa	Rheumatoid Factor (IU): base_rf	Blood pressure (mmHg): base_bp	Heart Rate (BPM): base_hr	Height (cm): base_height	Weight (kg): base_weight	Body Mass Index: base_bmi	Total Body Fat: tot_body_fat_base
3	5	12	2.2	15	100	100	4.74	26	28.2	Yes (1)	Yes (1)	304.8	140/90	65	152	64	27.7	
9	5	20	1.2	19	81	76	5.72	27	28.2	No (0)	Yes (1)	11.3	130/70	64	157	81.5	33.06	
24	12	24	96	18	63	63	6.78	48	144	Yes (1)	Yes (1)	128	150/90	90	154	73	30.78	
6	7	43	3.3	62	61	31	5.9	24	24.33	Yes (1)	Yes (1)	216	120/70	66	155	66	27.4	
0	1	32	1.2	0	0	0	2.71	1	1.2	No (0)	No (0)	385.3	115/50	66	156	66	27.5	
28	5	7	1.2	17	100	100	6.34	48	49.2	No (0)	Yes (1)	297.9	130/60	62	151	55	24.2	

Anexo III

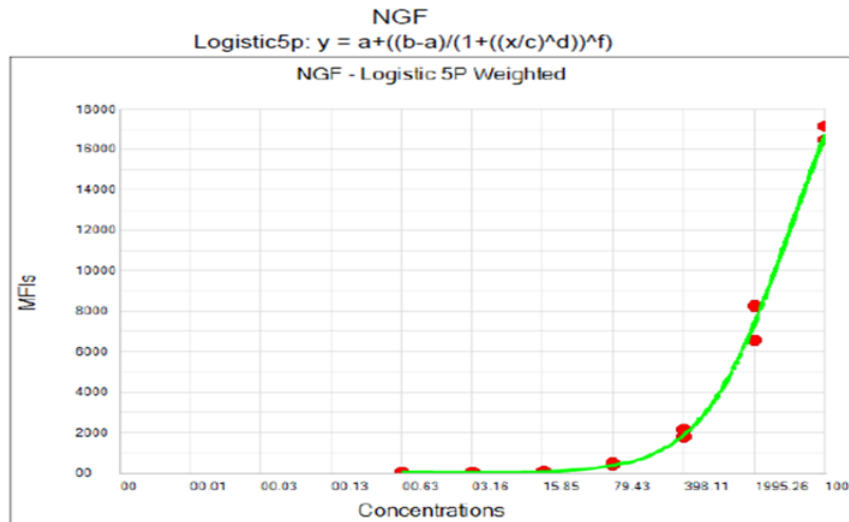
Cronograma general de actividades

CRONOGRAMA GENERAL DE ACTIVIDADES MAESTRIA EN MEDICINA MOLECULAR																							
ACTIVIDADES	2019												2020										
	E	F	M	A	M	J	J	A	S	O	N	D	E	F	M	A	M	J	J	A	S	O	N
Revisión bibliográfica	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Cursos	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X					
Aprobación comité de ética													X	X									
Reclutamiento de pacientes							X	X	X	X	X	X	X	X	X								
Estandarización													X	X	X								
Evaluación de variables										X	X	X	X	X	X	X	X						
Análisis estadístico																X	X	X	X	X	X		
Escritura de tesis																				X	X	X	X

Anexo IV

Curvas patrón, regresión logística 5 parámetros (NGF, TNF α , MCP-1, Leptina, IL-1 β , IL-8, IL-6 e Insulina)

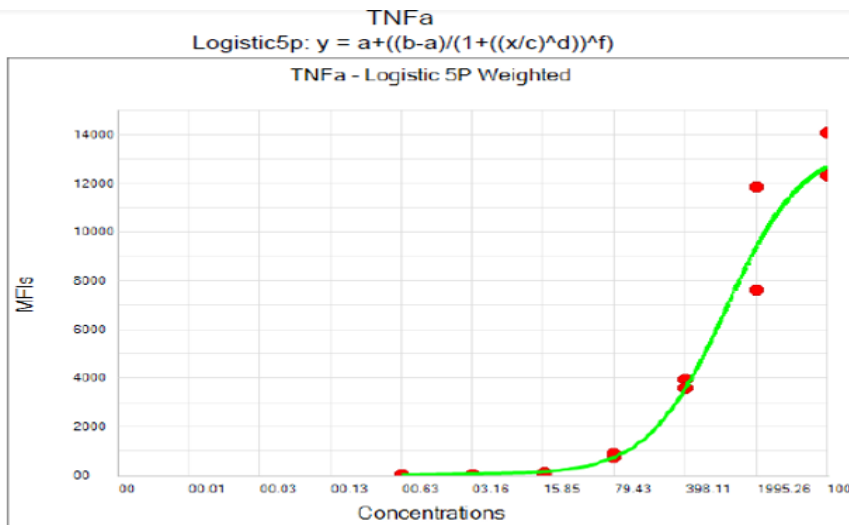
Curva patrón de concentración de NGF



Curve Data:

$R^2 = 0.98399789778685$

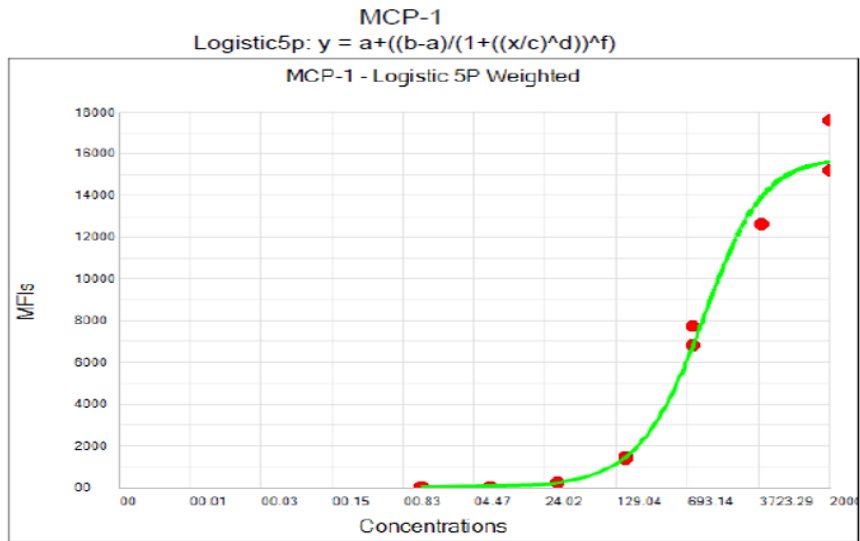
Curva patrón de concentración de TNF α



Curve Data:

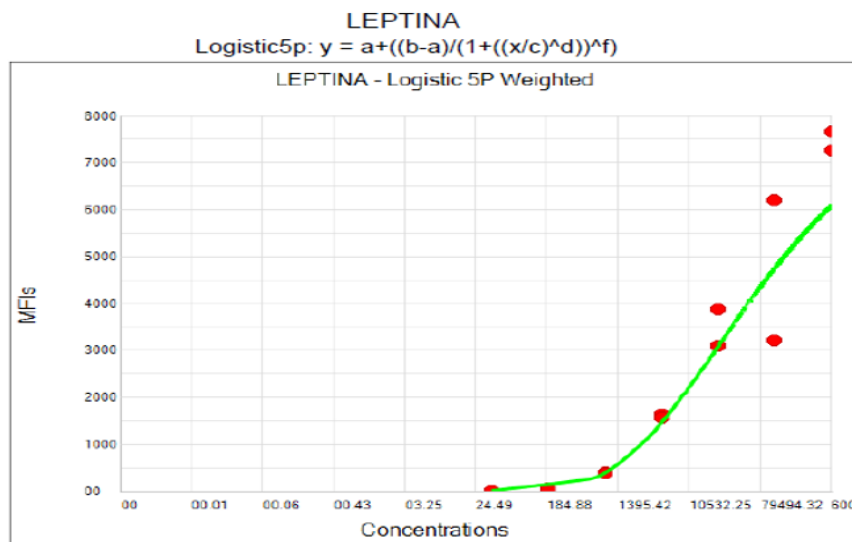
$R^2 = 0.971750065683597$

Curva patrón de concentración de MCP-1



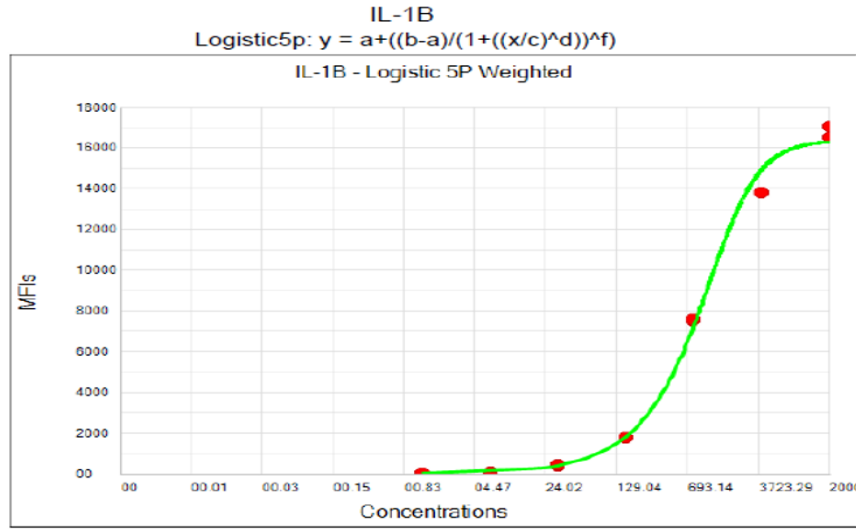
Curve Data:
 R² = 0.982374606512091

Curva patrón de concentración de Leptina



Curve Data:
 R² = 0.958670717106678

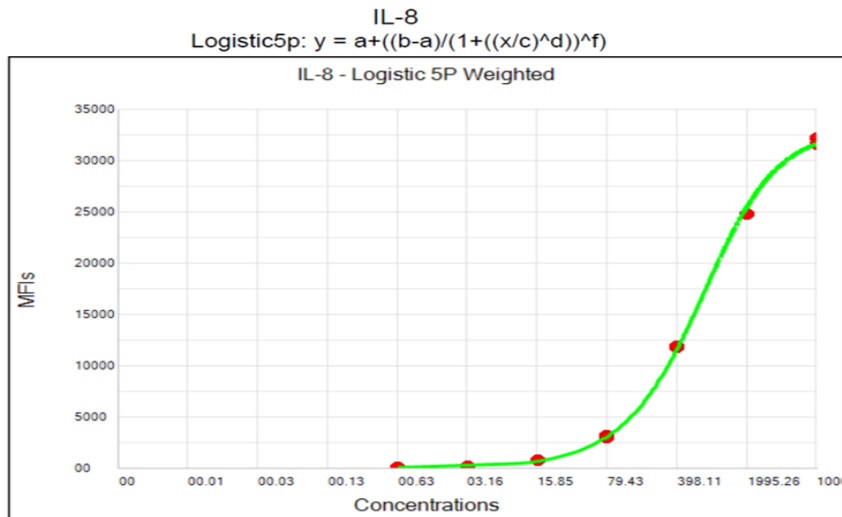
Curva patrón de concentración de IL-1β



Curve Data:

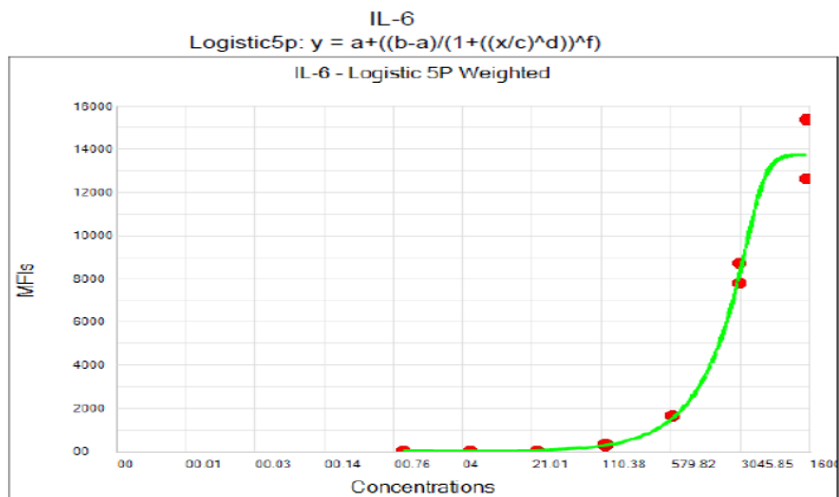
$R^2 = 0.990927301147518$

Curva patrón de concentración de IL-8



$R^2 = 0.994011747215569$

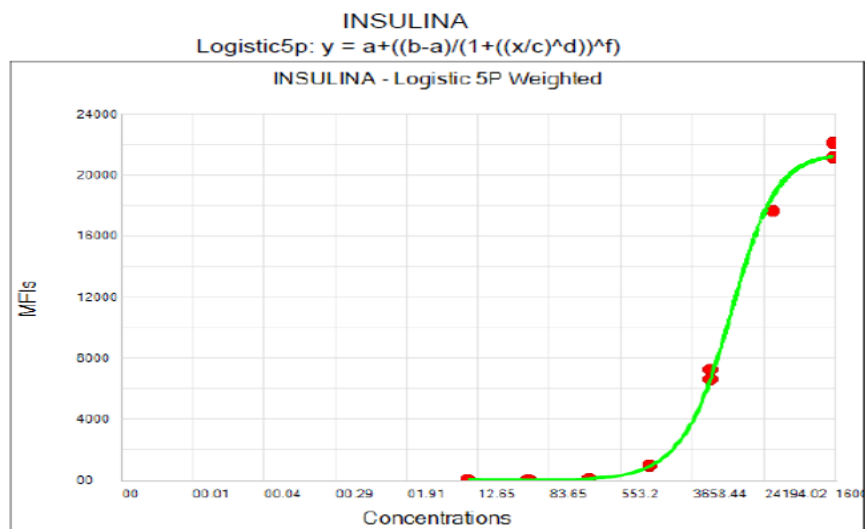
Curva patrón de concentración de IL-6



Curve Data:

$R^2 = 0.963235703290359$

Curva patrón de concentración de Insulina



Curve Data:

$R^2 = 0.990600454451783$



UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DEL
ESTADO DE MORELOS



FACULTAD DE MEDICINA

Secretaría de Investigación

Coordinación General de Posgrado

Cuernavaca, Mor., 04 de mayo de 2021.

Dra. Vera Lucia Petricevich

Directora

Facultad de Medicina

P r e s e n t e:

Estimada Dra. Petricevich, por este conducto me permito informarle que he revisado el trabajo de Tesis "**Asociación entre la presencia de Diabetes Mellitus y el desarrollo de Artritis Reumatoide**", que para obtener el grado de Maestra en Medicina Molecular me proporcionó la alumna Ana Victoria Hernández Torres. Le comunico que su contenido es adecuado y suficiente, por lo que de acuerdo al artículo 75 del Reglamento General de Estudios de Posgrado de la UAEM le otorgo el siguiente dictamen:

I. Se aprueba el trabajo de tesis otorgando el voto correspondiente.

Así mismo, le agradezco la invitación a participar en este programa educativo, reiterando además mi disposición para seguir colaborando en este tipo de actividades. Sin otro particular por el momento, reciba un cordial saludo.

A t e n t a m e n t e

Dr. Fernando Roger Esquivel Guadarrama



UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DEL
ESTADO DE MORELOS

Se expide el presente documento firmado electrónicamente de conformidad con el ACUERDO GENERAL PARA LA CONTINUIDAD DEL FUNCIONAMIENTO DE LA UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DEL ESTADO DE MORELOS DURANTE LA EMERGENCIA SANITARIA PROVOCADA POR EL VIRUS SARS-COV2 (COVID-19) emitido el 27 de abril del 2020.

El presente documento cuenta con la firma electrónica UAEM del funcionario universitario competente, amparada por un certificado vigente a la fecha de su elaboración y es válido de conformidad con los LINEAMIENTOS EN MATERIA DE FIRMA ELECTRÓNICA PARA LA UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE ESTADO DE MORELOS emitidos el 13 de noviembre del 2019 mediante circular No. 32.

Sello electrónico

FERNANDO ROGER ESQUIVEL GUADARRAMA | Fecha:2021-06-07 20:56:11 | Firmante

BhLM5n9vY2nBNJ7Olt+uul/aGDbs7R9XBzX1hnymBQSNvvUaa4RhqEbHoPIEC5laZRHrq91+Vk6DIWV77bDhF0iL3ktUh57Tu9UgsxOdugzNBpuR6Kgs3ASsi2zDLYzdP6BnJnGib/po7XkLHPo4pxkAjOUYg74lCkvZb2iJl1O0RK0Miclqux9925RKCKG31s5k83wC1N8wUwlQvVYjY7AuwoJS2rS+EEQwDheKF+pKv8iOhZKzhEQJ4FxP8+gVGajQogmX2dd2tA9mfqZjJ7fbTm64vnPcN/BgA9lZtaqET5dc4Gr9vT4qy0f/Sihtw/fi9QOL94eQjb42GybTw==

Puede verificar la autenticidad del documento en la siguiente dirección electrónica o escaneando el código QR ingresando la siguiente clave:



V7xvdn

<https://efirma.uaem.mx/noRepudio/AaulLrw5bu47EFXe19wql51nuQJ3t3HY>

**UA
EM**

Una universidad de excelencia

RECTORÍA
2017-2023

Cuernavaca, Mor., 04 de mayo de 2021.

Dra. Vera Lucia Petricevich

Directora

Facultad de Medicina

P r e s e n t e:

Estimada Dra. Petricevich, por este conducto me permito informarle que he revisado el trabajo de Tesis "**Asociación entre la presencia de Diabetes Mellitus y el desarrollo de Artritis Reumatoide**", que para obtener el grado de Maestra en Medicina Molecular me proporcionó la alumna Ana Victoria Hernández Torres. Le comunico que su contenido es adecuado y suficiente, por lo que de acuerdo al artículo 75 del Reglamento General de Estudios de Posgrado de la UAEM le otorgo el siguiente dictamen:

I. Se aprueba el trabajo de tesis otorgando el voto correspondiente.

Así mismo, le agradezco la invitación a participar en este programa educativo, reiterando además mi disposición para seguir colaborando en este tipo de actividades. Sin otro particular por el momento, reciba un cordial saludo.

A t e n t a m e n t e

Dr. Armando Herrera Arellano



UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DEL
ESTADO DE MORELOS

Se expide el presente documento firmado electrónicamente de conformidad con el ACUERDO GENERAL PARA LA CONTINUIDAD DEL FUNCIONAMIENTO DE LA UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DEL ESTADO DE MORELOS DURANTE LA EMERGENCIA SANITARIA PROVOCADA POR EL VIRUS SARS-COV2 (COVID-19) emitido el 27 de abril del 2020.

El presente documento cuenta con la firma electrónica UAEM del funcionario universitario competente, amparada por un certificado vigente a la fecha de su elaboración y es válido de conformidad con los LINEAMIENTOS EN MATERIA DE FIRMA ELECTRÓNICA PARA LA UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE ESTADO DE MORELOS emitidos el 13 de noviembre del 2019 mediante circular No. 32.

Sello electrónico

ARMANDO HERRERA ARELLANO | Fecha:2021-06-07 16:46:15 | Firmante

InTRNQIoF6zjoI5etoeAKcIt9pJcou6JaHUkdTJ1im+8t4W34f6AKVdi51RG27BYR3NflyG+xfoU/c90Ppe8ATTMiagnB0RfbGqiv5nEUkL/Egg/WHFuK2CHf0ycXtURtN697kC1P05BjrHI08ZJ5Wjkby7ACR1C4tHKcFITPkSH2eu1m5J9+VPTHc+uQGYFpbP1KBY1045hksy1iL03Y17fgAGwliS3YxYn6vKWSEKjGR62NW2AFfQGwbXT3AIA8sxwKenTLrytrfS7N6AgNpz9YWffbOTCOjY4RffyCgBdUknteEpslex+TxpOR31n/3kLncOEanA7glBsoGBZrw==

Puede verificar la autenticidad del documento en la siguiente dirección electrónica o escaneando el código QR ingresando la siguiente clave:



[QSy6np](#)

<https://efirma.uaem.mx/noRepudio/9ihtpvDp0BiPPNj8ME7pfZxImxtLzjD>





UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DEL
ESTADO DE MORELOS



FACULTAD DE MEDICINA

Secretaría de Investigación

Coordinación General de Posgrado

Cuernavaca, Mor., 04 de mayo de 2021.

Dra. Vera Lucia Petricevich

Directora

Facultad de Medicina

P r e s e n t e:

Estimada Dra. Petricevich, por este conducto me permito informarle que he revisado el trabajo de Tesis "**Asociación entre la presencia de Diabetes Mellitus y el desarrollo de Artritis Reumatoide**", que para obtener el grado de Maestra en Medicina Molecular me proporcionó la alumna Ana Victoria Hernández Torres. Le comunico que su contenido es adecuado y suficiente, por lo que de acuerdo al artículo 75 del Reglamento General de Estudios de Posgrado de la UAEM le otorgo el siguiente dictamen:

I. Se aprueba el trabajo de tesis otorgando el voto correspondiente.

Así mismo, le agradezco la invitación a participar en este programa educativo, reiterando además mi disposición para seguir colaborando en este tipo de actividades. Sin otro particular por el momento, reciba un cordial saludo.

A t e n t a m e n t e

Dr. Daniel Xavier Xibillé Friedmann



UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DEL
ESTADO DE MORELOS

Se expide el presente documento firmado electrónicamente de conformidad con el ACUERDO GENERAL PARA LA CONTINUIDAD DEL FUNCIONAMIENTO DE LA UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DEL ESTADO DE MORELOS DURANTE LA EMERGENCIA SANITARIA PROVOCADA POR EL VIRUS SARS-COV2 (COVID-19) emitido el 27 de abril del 2020.

El presente documento cuenta con la firma electrónica UAEM del funcionario universitario competente, amparada por un certificado vigente a la fecha de su elaboración y es válido de conformidad con los LINEAMIENTOS EN MATERIA DE FIRMA ELECTRÓNICA PARA LA UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE ESTADO DE MORELOS emitidos el 13 de noviembre del 2019 mediante circular No. 32.

Sello electrónico

DANIEL XAVIER XIBILLE FRIEDMANN | Fecha:2021-06-04 16:45:01 | Firmante

VnBYrig3VqfxA1ceQkW4E5fZzcART5O2XB9E8XuKSbN6KEabNOgKwfmInbL9cTC5DZmRoi6qUAbplAOwqYoco2ThrcujPIINCjoE34UieUrSF6TbzMx+DKBcsnY9LCOOr2VnJ2HUtJu7dNNCKs4xlddCD4MvPnJ4eIMSolg5tYck04/r/sa5dt4r+32t5RaGNcna425LLJvhPC50uS3wvcQXgAimplPo0GZVhhYMxf4b+K/Td7JltiE453Osman/WjkmeMYgd+O5iFsthXmM6OXLwNeTfS31P5fbGn4y/T9c95ZiOYLesbH+5mqYTU7Yd8+hUDa7bF6b+BIJwNjzsQ==

Puede verificar la autenticidad del documento en la siguiente dirección electrónica o escaneando el código QR ingresando la siguiente clave:



pJF2rt

<https://efirma.uaem.mx/noRepudio/6QxaWxcizCsDEF1IR6hpdTekh2ebgqWr>





UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DEL
ESTADO DE MORELOS



FACULTAD DE MEDICINA

Secretaría de Investigación

Coordinación General de Posgrado

Cuernavaca, Mor., 04 de mayo de 2021.

Dra. Vera Lucia Petricevich

Directora

Facultad de Medicina

P r e s e n t e:

Estimada Dra. Petricevich, por este conducto me permito informarle que he revisado el trabajo de Tesis "**Asociación entre la presencia de Diabetes Mellitus y el desarrollo de Artritis Reumatoide**", que para obtener el grado de Maestra en Medicina Molecular me proporcionó la alumna Ana Victoria Hernández Torres. Le comunico que su contenido es adecuado y suficiente, por lo que de acuerdo al artículo 75 del Reglamento General de Estudios de Posgrado de la UAEM le otorgo el siguiente dictamen:

I. Se aprueba el trabajo de tesis otorgando el voto correspondiente.

Así mismo, le agradezco la invitación a participar en este programa educativo, reiterando además mi disposición para seguir colaborando en este tipo de actividades. Sin otro particular por el momento, reciba un cordial saludo.

A t e n t a m e n t e

Dr. Juan José Acevedo Fernández

Se expide el presente documento firmado electrónicamente de conformidad con el ACUERDO GENERAL PARA LA CONTINUIDAD DEL FUNCIONAMIENTO DE LA UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DEL ESTADO DE MORELOS DURANTE LA EMERGENCIA SANITARIA PROVOCADA POR EL VIRUS SARS-COV2 (COVID-19) emitido el 27 de abril del 2020.

El presente documento cuenta con la firma electrónica UAEM del funcionario universitario competente, amparada por un certificado vigente a la fecha de su elaboración y es válido de conformidad con los LINEAMIENTOS EN MATERIA DE FIRMA ELECTRÓNICA PARA LA UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE ESTADO DE MORELOS emitidos el 13 de noviembre del 2019 mediante circular No. 32.

Sello electrónico

JUAN JOSE ACEVEDO FERNANDEZ | Fecha:2021-06-05 13:37:17 | Firmante

nJfZc/N2gUWX67ypMuCEgBtvHbho6USSX6UUwm8vxVNP96jIB3vPJHoUa9VpyBn8aWn9pQr/6+g9JBy+s6AB1Hfoa3GkTz4bc7E4y4VK1DCPFfHZoGsDOYnvrUQcMtFCv1Ds
gbgweOUmj+suY4Mz5UnpXOPXr4ZpnNUURXnj+S+ywSlyu3qdFJRMjJoJXvdExwwt2LEREbBmCa3U7QrydJC/xlx2yoB2J4z+FJrP6Y5+ngDI+66c1J/4UZZ7Pu5VfYH0sZsw1ENko
hkj/gjdAQu/CbTw10nJSRdlMhkNr2smjQEINqAg3dF8WETY7e/HsWVduZEYTDbrq9749iw8WA==



Puede verificar la autenticidad del documento en la siguiente dirección electrónica o escaneando el código QR ingresando la siguiente clave:

[sqkwPO](#)

<https://efirma.uaem.mx/noRepudio/PKqckunJSN8a4823EarDoP0HFVhbC6bI>



UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DEL
ESTADO DE MORELOS



FACULTAD DE MEDICINA

Secretaría de Investigación

Coordinación General de Posgrado

Cuernavaca, Mor., 04 de mayo de 2021.

Dra. Vera Lucia Petricevich

Directora

Facultad de Medicina

P r e s e n t e:

Estimada Dra. Petricevich, por este conducto me permito informarle que he revisado el trabajo de Tesis "**Asociación entre la presencia de Diabetes Mellitus y el desarrollo de Artritis Reumatoide**", que para obtener el grado de Maestra en Medicina Molecular me proporcionó la alumna Ana Victoria Hernández Torres. Le comunico que su contenido es adecuado y suficiente, por lo que de acuerdo al artículo 75 del Reglamento General de Estudios de Posgrado de la UAEM le otorgo el siguiente dictamen:

I. Se aprueba el trabajo de tesis otorgando el voto correspondiente.

Así mismo, le agradezco la invitación a participar en este programa educativo, reiterando además mi disposición para seguir colaborando en este tipo de actividades. Sin otro particular por el momento, reciba un cordial saludo.

A t e n t a m e n t e

Dr. José Luis Montiel Hernández



UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DEL
ESTADO DE MORELOS

Se expide el presente documento firmado electrónicamente de conformidad con el ACUERDO GENERAL PARA LA CONTINUIDAD DEL FUNCIONAMIENTO DE LA UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DEL ESTADO DE MORELOS DURANTE LA EMERGENCIA SANITARIA PROVOCADA POR EL VIRUS SARS-COV2 (COVID-19) emitido el 27 de abril del 2020.

El presente documento cuenta con la firma electrónica UAEM del funcionario universitario competente, amparada por un certificado vigente a la fecha de su elaboración y es válido de conformidad con los LINEAMIENTOS EN MATERIA DE FIRMA ELECTRÓNICA PARA LA UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE ESTADO DE MORELOS emitidos el 13 de noviembre del 2019 mediante circular No. 32.

Sello electrónico

JOSE LUIS MONTIEL HERNANDEZ | Fecha:2021-06-04 13:12:35 | Firmante

nnOzi7E5GgT00V8jyd5xnhNGMYe2Hwl4HSLiMdCFyirmd15lYn4zQmblBoNXM1y9F7RYfekoNXxOzVEvvUDShrV19Juz2KUNLPOd2ozlWb0/RXNuqpunoSO8vbllfWt3b9JP0pxl
qbTifNv5x5xqU2LWczD9PYtKM3zyGfwq47N+jRYGYxr+i6ABDMsktsSkjdTTXDCSgIOSw3i+fcyf96+qHL1/jY+32f2KXHjeco+Kmy4pZMgYmf1IVU+7HG9qoDO1qI9CRY8nUd+/L9n
2e1qWWWdQOIMiTEz1FYnSrijbJP0yA/u3ZfsDPflqxEpF7llwrba87qN+UxafRQvSkDTA==

Puede verificar la autenticidad del documento en la siguiente dirección electrónica o
escaneando el código QR ingresando la siguiente clave:



ScheNT

<https://efirma.uaem.mx/noRepudio/WCneuF41CghIDAa0n0d5sNThO17xow6x>

UA
EM

Una universidad de excelencia

RECTORÍA
2017-2023