



UNIVERSIDAD
CATÓLICA
DE CUENCA

UNIVERSIDAD CATÓLICA DE CUENCA

Comunidad Educativa al Servicio del Pueblo

UNIDAD ACADÉMICA DE POSGRADO

Maestría en Diagnóstico de Laboratorio Clínico y Molecular

**AVANCES EN EL DIAGNÓSTICO CLÍNICO Y MOLECULAR
DE LA DIABETES MELLITUS**

**ARTICULO CIENTÍFICO PREVIO A LA OBTENCIÓN DEL TÍTULO
DE MAGISTER EN DIAGNÓSTICO DE LABORATORIO CLÍNICO Y
MOLECULAR**

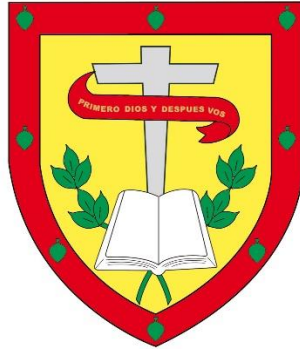
AUTOR: EVELYN NATHALIA NÁJERA GALEAS

DIRECTOR: JONNATHAN GERARDO ORTIZ, MSc.

CUENCA – ECUADOR

2025

DIOS, PATRIA, CULTURA Y DESARROLLO



UNIVERSIDAD CATÓLICA DE CUENCA

Comunidad Educativa al Servicio del Pueblo

UNIDAD ACADÉMICA DE POSGRADO

Maestría en Diagnóstico de Laboratorio Clínico y Molecular

AVANCES EN EL DIAGNÓSTICO CLÍNICO Y MOLECULAR DE LA
DIABETES MELLITUS

TRABAJO DE TITULACIÓN PREVIO A LA OBTENCIÓN DEL
TÍTULO DE MAGISTER EN DIAGNÓSTICO DE LABORATORIO
CLÍNICO Y MOLECULAR

AUTOR: EVELYN NATHALIA NÁJERA GALEAS

DIRECTOR: JONNATHAN GERARDO ORTIZ, MSc.

CUENCA - ECUADOR

2025

DIOS, PATRIA, CULTURA Y DESARROL



**UNIVERSIDAD
CATÓLICA DE CUENCA**

POSGRADO

MAESTRÍA EN DIAGNÓSTICO DE LABORATORIO CLÍNICO Y MOLECULAR.

Tema:

Avances en el diagnóstico clínico y molecular de la diabetes mellitus

Modalidad de titulación

Trabajo de titulación

Autor: Lic. Evelyn Nathalia Nájera Galeas

**Segunda Cohorte 2021
Cuenca – Ecuador
2025**

Certificación de Asesores

Se certifica que:

El informe de investigación “Avances en el diagnóstico clínico y molecular de la diabetes mellitus” de autoría de la Señora Lic. Evelyn Nathalia Nájera Galeas CC: 0201777190, ecuatoriana, previo a la obtención del Título de Cuarto Nivel o Posgrado correspondiente a Magister en Diagnóstico de Laboratorio Clínico y Molecular, cumple con la caracterización y estructura (parte protocolaria y parte expositiva) y se sujeta a la normativa pertinente exigida por el Consejo de Educación Superior, CES y la Universidad Católica de Cuenca, en consecuencia, se autoriza su presentación para los trámites pertinentes.

Santa Ana de los Cuatro Ríos de Cuenca

Marzo, 2025.

Jonnathan Gerardo Ortiz Tejedor, MSc.
Asesor Científico

Certificación de Autoría

Certifico que:

“Avances en el diagnóstico clínico y molecular de la diabetes mellitus” es el tema del informe final de investigación de mi AUTORÍA, previo a la obtención del Título de Cuarto Nivel o Posgrado correspondiente a Magister en Diagnóstico de Laboratorio Clínico y Molecular, por lo que, asumo su originalidad y el uso de fuentes de terceros registrados según las normas Vancouver vigentes.

Santa Ana de los Cuatro Ríos de Cuenca

Marzo, 2025.

Evelyn Nathalia Nájera Galeas
CC: 0201777190

Agradecimiento

Quiero agradecer a la Universidad Católica de Cuenca por las enseñanzas y los esfuerzos realizados para la ejecución de la Maestría en Laboratorio Clínico y Biología Molecular, a mi tutor de investigación quien ha sabido guiar, profesionalmente para el desarrollo del trabajo de investigación quien de la misma manera ha sabido dar los parámetros adecuados para la buena culminación del trabajo.

Dedicatoria

A mis padres Carlos y Yolanda, a mis hermanos quienes me han sabido brindar su apoyo incondicional para el cumplimiento de este objetivo. Así mismo quiero dedicar este esfuerzo a mis hijos Izhak Gabriel y Dulce María quienes han sido el pilar fundamental para el desempeño profesional determinado en este proyecto.

RESUMEN

La diabetes mellitus es una de las patologías más antiguas registradas en la historia de la humanidad. En sus inicios, se relacionaba con la eliminación excesiva de orina, por lo que su identificación siempre estuvo vinculada al análisis clínico y bioquímico. Recientemente, este proceso diagnóstico ha evolucionado gracias a los avances en genética y análisis molecular, permitiendo un enfoque interdisciplinario más preciso. Se describe en la actualidad como un conjunto de trastornos que se distinguen por la presencia de glucosa elevada en sangre, además influye en desajustes en el metabolismo de proteínas y grasas, afectando el procesamiento metabólico. Los valores aumentados de glucosa sanguínea, como consecuencia de la incapacidad del organismo para sintetizar o aprovechar adecuadamente la insulina, determinan la necesidad de un diagnóstico oportuno y exacto de esta condición para favorecer el control de la patología y la reducción de sus efectos adversos mediante estrategias de salud pública. El objetivo general de la investigación fue analizar las alternativas de diagnóstico molecular en la detección temprana y precisión diagnóstica de la DM en comparación con los métodos tradicionales basados en medición de glucosa en sangre. La investigación se realizó mediante una revisión sistemática enfocada en ensayos clínicos aleatorizados, estudios de casos y controles y estudios observacionales, que analizaron la aplicación de pruebas moleculares en el diagnóstico con DM, y su aplicación efectiva en entornos clínicos diversos. Se consideraron las directrices de la declaración PRISMA 2020 para el diseño de este estudio. Se seleccionaron 11 estudios mediante la herramienta Rayyan, aplicando la metodología PRISMA para eliminar duplicados y revisar resúmenes y textos completos. La evaluación del riesgo de sesgo con ROB-2 mostró que la mayoría de los estudios presentaban un bajo riesgo en aleatorización, manejo de información y medición de resultados, aunque se identificaron deficiencias en la selección de datos y la calidad de la descripción final. Los estudios revisados destacan la importancia de la heterogeneidad en la diabetes y su impacto en diagnóstico y tratamiento, estableciendo la necesidad de enfoques personalizados según factores genéticos, metabólicos y clínicos.

Palabras clave: Diabetes Mellitus; Diagnóstico Molecular; Diagnóstico Clínico; Biomarcadores.

ABSTRACT

Diabetes mellitus is one of the oldest recorded pathologies in human history. Initially, it was associated with excessive urine elimination, linking its identification to clinical and biochemical analysis. Recently, this diagnostic process has evolved due to advances in genetics and molecular analysis, enabling a more precise interdisciplinary approach. Currently, it is described as a group of disorders characterized by elevated blood glucose levels, which also influence imbalances in protein and fat metabolism, affecting overall metabolic processing. Increased blood glucose levels, resulting from the body's inability to synthesize or effectively use insulin, underscore the need for a timely and accurate diagnosis of this condition to facilitate disease control and reduce adverse effects through public health strategies. The general objective of this research was to analyze molecular diagnostic alternatives for the early detection and diagnostic precision of DM compared to traditional methods based on blood glucose measurement. The study was conducted through a systematic review focused on randomized clinical trials, case-control studies, and observational studies that examined the application of molecular tests in DM diagnosis and their effective implementation in various clinical settings. The study design followed the PRISMA 2020 guidelines. Eleven studies were selected using the Rayyan tool, applying the PRISMA methodology to eliminate duplicates and review abstracts and full texts. The ROB-2 risk of bias assessment indicated that most studies had a low risk in terms of randomization, data management, and outcome measurement, although deficiencies were identified in data selection and the quality of the final description. The reviewed studies highlight the importance of diabetes heterogeneity and its impact on diagnosis and treatment, establishing the need for personalized approaches based on genetic, metabolic, and clinical factors.

Keywords: Diabetes Mellitus; Molecular Diagnosis; Clinical Diagnosis; Biomarkers.

ÍNDICE

Certificación de Asesores.....	II
Certificación de Autoría	III
Agradecimiento.....	IV
Dedicatoria	V
RESUMEN.....	VI
ABSTRACT	VII
1. INTRODUCCIÓN.....	1
2. BASES TEÓRICAS	3
2.1. Detección y diagnóstico de la DM	3
2.2. Diagnóstico molecular	5
3. OBJETIVOS	8
3.1. Objetivo general	8
3.2. Objetivos específicos.....	8
3.3. Pregunta de investigación	8
4. METODOLOGÍA.....	9
4.1. Diseño del estudio.....	9
4.2. Criterios de elegibilidad	9
4.3. Fuentes de información	9
4.4. Estrategias de búsqueda	10
5. RESULTADOS	10
5.1. Proceso de selección de los estudios.....	10
6. DISCUSIÓN.....	29
7. LIMITACIONES	31
8. CONCLUSIONES.....	32
BIBLIOGRAFÍA.....	34

1. INTRODUCCIÓN

La diabetes mellitus (DM) es una de las patologías más antiguas registradas en la historia de la humanidad (1). En sus inicios, la DM era denominada diabetes sacarina y se relacionaba con la eliminación excesiva de orina, por lo que su identificación siempre estuvo vinculada al análisis clínico y bioquímico. Recientemente, este proceso diagnóstico ha evolucionado gracias a los avances en genética y análisis molecular, permitiendo un enfoque interdisciplinario más preciso (2).

Se describe en la actualidad como un conjunto de trastornos que se distinguen por la presencia de glucosa elevada en sangre, además influye en desajustes en el metabolismo de proteínas y grasas, afectando el procesamiento metabólico. Los valores aumentados de glucosa sanguínea, como consecuencia de la incapacidad del organismo para sintetizar o aprovechar adecuadamente la insulina, determinan la necesidad de un diagnóstico oportuno y exacto de esta condición para favorecer el control de la patología y la reducción de sus efectos adversos mediante estrategias de salud pública. (3).

La DM, una enfermedad del sistema endocrino diagnosticada por niveles anormalmente altos de glucosa en sangre, es una de las enfermedades más comunes y de más rápido crecimiento en todo el mundo, y se proyecta que afectará a 693 millones de adultos para 2045, un aumento de >50% desde 2017. Las complicaciones vasculares de los sistemas macro y microvasculares (enfermedad cardiovascular, enfermedad renal diabética, retinopatía diabética y neuropatía) son la principal causa de morbilidad y mortalidad en personas con DM, y conllevan una enorme carga financiera con un gasto sanitario desigual y acceso al tratamiento entre los países desarrollados y en desarrollo (4).

Si bien los mecanismos precisos del daño vascular inducido por la hiperglucemia son complejos y no se comprenden por completo, se cree que los altos niveles de glucosa intracelular aumentan la producción de especies reactivas de oxígeno que alteran una serie de vías críticas posteriores, incluido el flujo de la vía del poliol, la formación y activación del producto final de la glicación avanzada, la activación de la proteína quinasa C y el flujo de la vía de la hexosamina.6

Dada la incidencia de DM en la población es una considerada una epidemia metabólica, puesto que afecta al menos al 5,6% de la población mundial (5). La Federación Internacional de Diabetes estimó en el 2017 que la prevalencia ajustada de DM en la región era de 9,2% entre los adultos de 20 a 79 años. La Organización Mundial de la Salud (OMS) predice que para el 2040, más de 642 millones de personas vivirán con DM, razón por la cual tiene un vasto impacto económico, representando actualmente el 12% del gasto mundial en salud (6).

En Ecuador, al igual que en la mayoría de países a nivel mundial, la DM es una de las enfermedades con mayor tasa de prevalencia, constituyéndose en un verdadero problema de salud pública. De hecho, estudios internacionales confirman que cerca de 554 500 personas han sido diagnosticadas con DM en el Ecuador lo que representa una tasa de 5.5%, además se sabe que cerca de 3 907 personas han muerto debido a esta enfermedad y que caso 200 000 personas estarían padeciendo de DM sin ser diagnosticadas (7).

La DM no es una enfermedad única, sino más bien un grupo de afecciones categorizadas en términos generales por un único criterio de diagnóstico: la hiperglucemia, la vía común final en la que convergen los distintos trastornos metabólicos. Cada vez es más evidente que incluso la DM tipo 2, el subtipo de DM predominante que representa el 90 – 95 % de los casos, es en sí misma heterogénea en términos de los mecanismos de acción y las relaciones con los resultados de salud. Los enfoques de agrupamiento recientes que utilizan biomarcadores clínicos o genéticos han identificado subtipos que son clínicamente distintos y se asocian de manera diferencial con las complicaciones diabéticas (4).

2. BASES TEÓRICAS

2.1. Detección y diagnóstico de la DM

El trastorno del metabolismo de los carbohidratos que subyace a la DM se manifiesta como hiperglucemia. Por lo tanto, durante muchos años la medición de la glucemia fue el único criterio diagnóstico. Esta estrategia es indirecta, ya que la hiperglucemia refleja la consecuencia del trastorno metabólico, no la causa. Sin embargo, hasta que se identifique la fisiopatología molecular subyacente de la enfermedad, es probable que la medición de la glucemia siga siendo una modalidad diagnóstica esencial. La glucosa en ayunas debe medirse en plasma venoso cuando se utiliza para establecer el diagnóstico de DM, con un valor $\geq 7,0$ mmol/L (≥ 126 mg/dL) (8).

Los avances han ido de la mano con el uso de la hemoglobina glicosilada (HbA1c) como herramienta diagnóstica. La HbA1c es una forma de hemoglobina que refleja el nivel promedio de glucosa en sangre durante un período de tres meses, razón por la cual ha sido recomendada como herramienta diagnóstica por la American Diabetes Association (ADA), la Organización Mundial de la Salud (OMS) y el Comité Internacional de Expertos (IEC) sobre el diagnóstico y la clasificación de la DM. La HbA1c tiene varias ventajas sobre las pruebas diagnósticas tradicionales ya que no requiere ayuno ni ingesta de glucosa oral, y se puede realizar en cualquier momento del día. Además, la HbA1c proporciona información sobre el control glucémico a largo plazo, que es esencial para la prevención de las complicaciones de la DM (7).

Es importante señalar que la Organización Mundial de la Salud (OMS) y la National Diabetes Data Group (NDDG) no habían clarificado los criterios diagnósticos de las disfunciones metabólicas hasta inicios de la década de los 80, lo que generaba cierta incertidumbre en el diagnóstico y la nomenclatura empleada. Es solo hasta 1985, en que se unifican los puntos de corte de glucemia elegidos, tanto en situación basal como luego del estímulo con una sobrecarga de glucosa oral (9).

Las siguientes décadas dieron mayor luz sobre el conocimiento y diagnóstico de la DM, en sus diferentes etiologías, permitiendo pulir los criterios diagnósticos y de la reclasificación de los diferentes procesos que en ella se incluyen, incorporando dichas bases etiológicas que fueron socializadas por los comités de expertos de la ADA (American Diabetes Association) y de la OMS, orientando el diagnóstico mediante

análisis de pruebas de laboratorio que se basaron especialmente en exámenes de sangre.

La ADA y la OMS recomiendan un nivel de HbA1c $\geq 6.5\%$ como criterio diagnóstico para la DM. Sin embargo, el uso de la HbA1c como herramienta diagnóstica tiene algunas limitaciones. Los niveles de HbA1c pueden verse afectados por ciertas condiciones como las hemoglobinopatías, la anemia y la enfermedad renal crónica. Además, la HbA1c puede no ser precisa en ciertas poblaciones como los niños, las mujeres embarazadas y los pacientes con DM. (7,10). Los criterios diagnósticos se resumen en la **Tabla 1**.

Tabla 1. Criterios para el diagnóstico de DM tipo 2.

Criterios	
HbA1c $\geq 6.5\%$ (48 mmol/mol)	Se requiere confirmación mediante una segunda prueba si no hay síntomas.
Glucosa plasmática en ayunas (FPG) ≥ 7.0 mmol/L (126 mg/dL)	Se recomienda realizar la medición después de un ayuno de al menos 8 horas.
Glucosa plasmática a las 2 horas ≥ 11.1 mmol/L (200 mg/dL) durante una prueba de tolerancia a la glucosa oral (OGTT)	Se realiza después de la administración de 75 g de glucosa anhidra disuelta en agua.
En un paciente con síntomas clásicos de hiperglucemia o crisis hiperglucémica, glucosa plasmática aleatoria ≥ 11.1 mmol/L (200 mg/dL)	No requiere confirmación adicional si existen síntomas característicos.

Nota. Información tomada de *Guidelines and Recommendations for Laboratory Analysis in the Diagnosis and Management of Diabetes Mellitus* (8).

Otro avance importante en el diagnóstico clínico de la DM es el uso de sistemas de monitoreo continuo de glucosa (CGM), dichos sistemas permiten la medición en tiempo real de los niveles de glucosa en sangre, proporcionando información más precisa y detallada sobre el control glucémico que las pruebas diagnósticas

tradicionales, por lo que son especialmente útiles en pacientes con DM tipo 1 y aquellos en terapia intensiva con insulina (11).

Los sistemas de CGM miden la glucosa en el líquido intersticial, teniendo como principio el siguiente proceso: las moléculas de glucosa se difunden desde el tejido intersticial a través de la membrana externa del sensor, hacia la matriz enzimática y son oxidadas por la enzima glucosa oxidase, es así que los electrones resultantes se transfieren de la enzima a las moléculas mediadoras, para luego ser transportadas al electrodo de trabajo utilizando moléculas mediadoras vecinas, dando una corriente eléctrica proporcional a la concentración de glucosa en el sitio de medición (11).

Gracias a un sensor se convierte la señal eléctrica generada en un valor de concentración de glucosa. Dependiendo de la casa comercial los niveles de glucosa se miden cada minuto y se almacenan en el sensor hasta por 8 horas, cuando se debe realizar nueva lectura para que se continúe almacenando la información. Los datos registrados son almacenados y procesados por un lector portátil o un smartphone (11).

2.2. Diagnóstico molecular

Como se ha mencionado en las líneas precedentes, tanto la clasificación como el diagnóstico tradicional de la DM se ha basado en criterios clínicos y bioquímicos, generalmente mediante la medición de la glucemia en ayunas, la prueba de tolerancia a la glucosa oral y la hemoglobina A1c. Sin embargo, estos métodos tienen limitaciones y pueden no detectar casos tempranos o casos de DM no diagnosticados.

Es en este contexto que en las últimas décadas se han iniciado estudios sobre nuevos métodos de diagnóstico más precisos y sensibles, los cuales han tomado como bandera, los avances recientes en Biología molecular, facilitando la identificación de marcadores genéticos específicos asociados con la DM.

Es así que la prueba genética se ha convertido en una herramienta importante para el diagnóstico de formas monogénicas de DM, como la diabetes de inicio juvenil (MODY), la diabetes neonatal y el síndrome de Wolfram. Estas formas monogénicas de DM son causadas por mutaciones en un solo gen, lo que tiene implicaciones para el tratamiento y la gestión. La prueba genética también se puede utilizar para la

predicción del riesgo de enfermedad en personas con antecedentes familiares de DM (12).

Se ha determinado que los genes localizados en el Complejo Principal de Histocompatibilidad (Major Histocompatibility Complex o MHC) suponen el 50% de la carga genética de la DT125, empleándose habitualmente en estudios prospectivos para seleccionar a pacientes con alto riesgo de desarrollar DM (principalmente tipo 1). La identificación de marcadores genéticos específicos asociados con la DM también ha llevado al desarrollo de tecnologías de alto rendimiento, como la secuenciación de nueva generación (NGS), que han permitido la identificación de nuevas variantes genéticas asociadas con la DM. La NGS tiene el potencial de identificar nuevos genes y vías involucrados en la patogénesis de la DM, lo que podría llevar al desarrollo de nuevos objetivos terapéuticos (13).

Las tecnologías de NGS permiten la secuenciación de moléculas sin proceso de amplificación y se han empleado para analizar algunas variantes comunes (frecuencia del alelo menos común o MAF >5%) asociadas a la DM, que presentan un efecto pequeño sobre el fenotipo. En esta misma línea de investigación, los estudios de Asociación de Genoma Completo (GWAS) han identificado más de 90 loci de susceptibilidad para DM2 y más de 50 loci para parámetros relacionados. Para la mayoría de los loci, la variante causal y el gen son desconocidos. Entre los loci identificados se encuentran PPARG y KCNJ11, que codifican proteínas que son diana de los fármacos antidiabéticos tiazolidinedionas y sulfonilureas. Además, y aunque la DM (tipo 2) y la obesidad están muy relacionadas, solo se han identificado 5 loci compartidos (14).

Otro avance en el diagnóstico molecular de la DM es el uso del perfilado de expresión génica. El perfilado de expresión génica es una técnica que permite la medición simultánea de la expresión de miles de genes en una muestra de tejido o células. Esta técnica se ha utilizado para identificar genes y vías que están desregulados en la DM, proporcionando información sobre los mecanismos subyacentes a la enfermedad. El perfilado de expresión génica también se ha utilizado para desarrollar biomarcadores para el diagnóstico y pronóstico de la DM. Si bien los avances en esta dirección no han logrado consolidarse aún, apuntan a un análisis de la correlación entre los

polimorfismos Pro12Ala del gen PPAR- γ 2 y el 174G/C del gen IL-6 y el diagnóstico molecular temprano de la DM (15).

En el ámbito molecular, se han identificado varias mutaciones genéticas asociadas con la DM, incluyendo mutaciones en el gen HNF1A, el gen KCNJ11, el gen ABCC8, el gen INS, el gen PPARG, el gen TCF7L2 y el gen SLC30A8. Estas mutaciones pueden ser útiles en el diagnóstico de la DM y pueden proporcionar información sobre el riesgo de desarrollar la enfermedad. Además, se han identificado nuevos marcadores moleculares para el diagnóstico de la DM, como los microARN-29a, que se ha encontrado que están asociados con la DM tipo 2. También se han descubierto nuevos biomarcadores en la sangre y la orina que pueden ser útiles en el diagnóstico de la DM y en la identificación de pacientes en riesgo de desarrollar la enfermedad (15).

Por otro lado, también se están desarrollando nuevas técnicas de imagen para detectar anomalías en el metabolismo de la glucosa en el cerebro y en otros tejidos. La resonancia magnética y la tomografía por emisión de positrones con 2-deoxi-2-[18F] fluoroglucosa (FDG-PET) son dos técnicas que se han empezado a utilizar para detectar anomalías en el metabolismo de la glucosa en el cerebro y otros tejidos, lo que puede ayudar a predecir el riesgo de desarrollar DM en personas con antecedentes familiares de la enfermedad (16).

Asimismo, se han desarrollado nuevas técnicas de secuenciación de ADN que permiten la identificación de mutaciones genéticas asociadas con la DM, lo que puede ayudar en el diagnóstico de la enfermedad en pacientes con antecedentes familiares de la enfermedad. Por último, se están realizando importantes avances en la utilización de la inteligencia artificial y el aprendizaje automático para el diagnóstico de la DM. Estas técnicas permiten analizar grandes cantidades de datos clínicos y moleculares, lo que puede ayudar a identificar patrones de riesgo y a predecir el desarrollo de la enfermedad en pacientes con antecedentes familiares o factores de riesgo (16).

En síntesis, puede decirse que los avances en el diagnóstico molecular de la DM han contribuido significativamente a nuestra comprensión de la enfermedad y sus mecanismos subyacentes. La prueba genética se ha convertido en una herramienta

importante para el diagnóstico de formas monogénicas de DM, mientras que las tecnologías de alto rendimiento, como la NGS, han permitido la identificación de nuevas variantes genéticas asociadas con la DM. El perfilado de expresión génica ha proporcionado información sobre las vías desreguladas involucradas en la DM y tiene el potencial de desarrollar nuevos biomarcadores y objetivos terapéuticos. Estos avances tienen el potencial de mejorar el diagnóstico y tratamiento de la DM y reducir la carga de esta enfermedad en los individuos y los sistemas de salud.

3. OBJETIVOS

3.1. Objetivo general

Analizar las alternativas de diagnóstico molecular en la detección temprana y precisión diagnóstica de la DM en comparación con los métodos tradicionales basados en medición de glucosa en sangre.

3.2. Objetivos específicos

- Identificar los principales biomarcadores y técnicas moleculares utilizadas en el diagnóstico de la Diabetes Mellitus.
- Comparar la precisión diagnóstica de los métodos tradicionales con las herramientas de diagnóstico molecular.
- Determinar la viabilidad de las herramientas de diagnóstico molecular en entornos clínicos.

3.3. Pregunta de investigación

PICO (Población, Intervención, Comparación, Resultados)

¿Las herramientas de diagnóstico molecular mejoran la precisión y detección temprana de la Diabetes Mellitus en comparación con los métodos tradicionales?

P (Población): Pacientes adultos con sospecha de Diabetes Mellitus.

I (Intervención): Uso de herramientas de diagnóstico molecular.

C (Comparación): Métodos diagnósticos tradicionales y moleculares.

O (Outcome/Resultado): Precisión diagnóstica, detección temprana y control de complicaciones.

4. METODOLOGÍA

4.1. Diseño del estudio

La investigación se realizó mediante una revisión sistemática enfocada en ensayos clínicos aleatorizados, estudios de casos y controles y estudios observacionales, que analizaron la aplicación de pruebas moleculares en el diagnóstico con DM, y su aplicación efectiva en entornos clínicos diversos. Se consideraron las directrices de la declaración PRISMA 2020 para el diseño de este estudio.

4.2. Criterios de elegibilidad

Criterios de inclusión: se consideraron publicaciones disponibles en inglés y español, publicadas entre los años 2020 y 2025, en texto completo gratuito para su análisis. Se incluyeron estudios que involucraron pacientes diagnosticados con DM y su relación con la precisión diagnóstica de biomarcadores moleculares. Se tomaron en cuenta investigaciones que compararon la utilidad del diagnóstico molecular frente a la medición de glucosa en sangre, así como aquellos que reportaron impacto en la detección temprana y predicción del riesgo. También se consideraron estudios preclínicos en modelos animales que evaluaron la aplicación de nuevas tecnologías en el diagnóstico de la DM.

Criterios de exclusión: se excluyeron revisiones bibliográficas de la literatura, informes de tesis o artículos que derivaron de tesis, opiniones de expertos, editoriales o comentarios, artículos de pago sin acceso completo al texto. No se consideraron estudios preclínicos en modelos animales que evaluaron la aplicación de nuevas tecnologías de detección

4.3. Fuentes de información

Para esta revisión sistemática, se emplearon varias bases de datos para garantizar el acceso a investigaciones. En PubMed fue posible obtener una cantidad considerable de artículos revisados por expertos en temas relacionados con la medicina y la salud pública. Por su parte, Science Direct complementó la búsqueda al enfocarse en farmacología y ensayos clínicos. Asimismo, se consultó LILACS, una base de datos que recopila información estudios en fases avanzadas y complejas de análisis.

4.4. Estrategias de búsqueda

Tabla 2. Estrategias de búsqueda.

Base de Datos	Estrategia de Búsqueda
PubMed	("Diabetes Mellitus " AND "Molecular Diagnosis" AND "Early Detection")
	("Biomarkers" AND "Diabetes Mellitus" AND ("Genetic Testing" OR "Metabolic Profiling"))
	("Glycated Hemoglobin A" AND "Glucose Monitoring" AND "Diabetes Diagnosis")
LILACS	("Diabetes Mellitus " AND "Diagnóstico molecular" AND "Biomarcadores")
	("Hemoglobina glicosilada" AND "Diagnóstico temprano" AND "Predicción de riesgo")
	("Pruebas genéticas" AND "Diabetes" AND "Sensibilidad diagnóstica")
ScienceDirect	("Diabetes diagnosis" AND "Molecular biomarkers" AND "Predictive value")
	("HbA1c" AND "Point-of-care testing" AND "Diabetes screening")
	("Artificial intelligence" AND "Diabetes risk prediction" AND "Genetic testing")

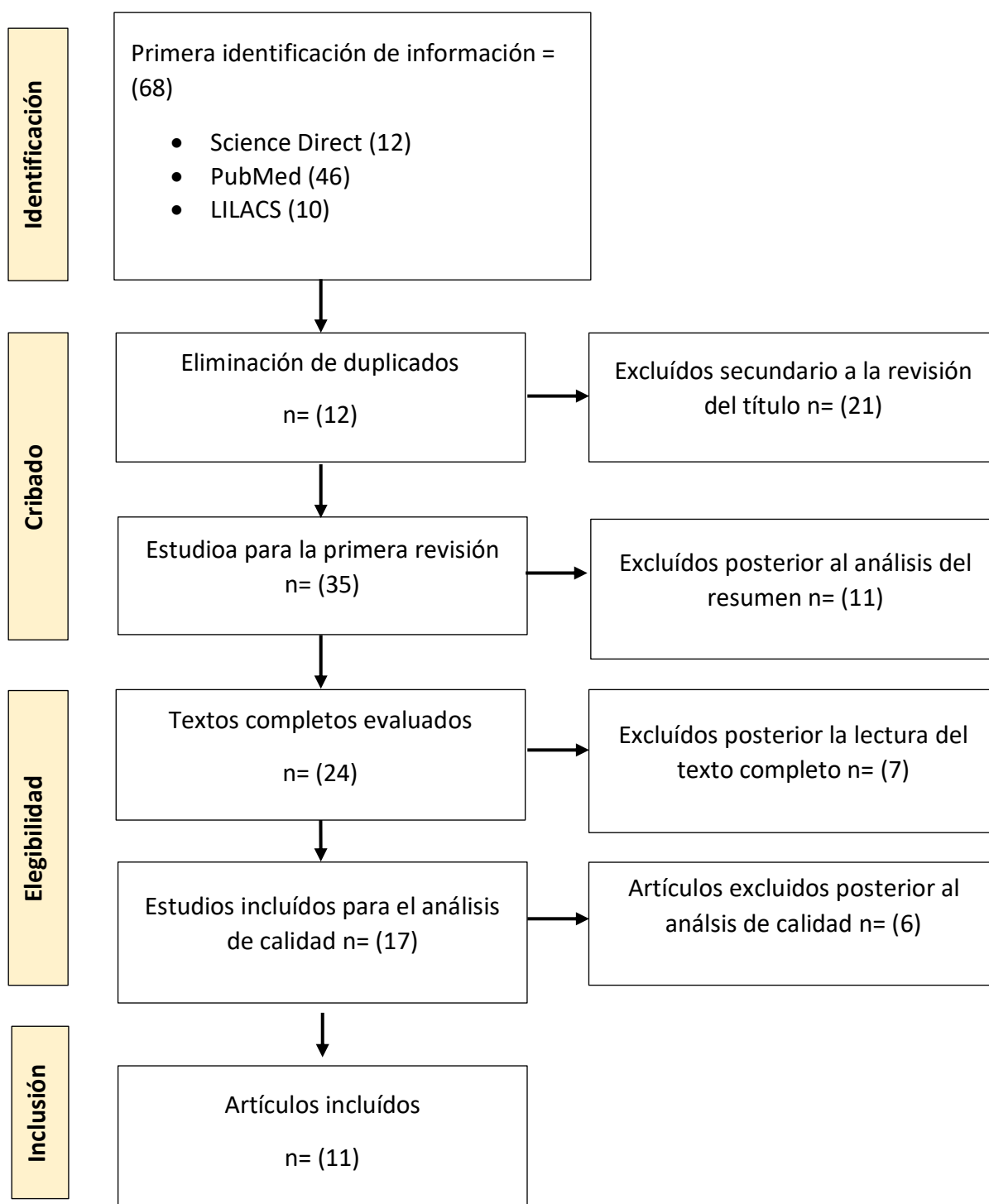
Nota. Elaboración propia.

5. RESULTADOS

5.1. Proceso de selección de los estudios

Para el proceso de selección se utilizó la herramienta Rayyan para eliminar duplicados y gestionar la revisión de resúmenes y textos completos. Esto permitió clasificar los estudios y justificar las decisiones de inclusión o exclusión.

Figura 1. Flujograma de selección de estudios para la revisión sistemática.



Nota. Proceso de selección de información basado en la metodología PRISMA.

Figura 2. Análisis de riesgo de sesgo.



En la **Figura 2** se presenta la evaluación de riesgo de 11 estudios mediante la utilización de la herramienta ROB-2 de la Colaboración Cochrane. La categorización se realiza mediante aleatorización, desviaciones de las intervenciones previstas, falta de datos de resultados, medición del resultado e información de resultados a los investigadores de forma previa.

La mayoría de las investigaciones presentan un bajo riesgo un sesgo en la mayoría de criterios evaluado, lo que establece una adecuada metodología en términos de

aleatorización, manejo de la información y medición de los resultados. Las áreas críticas se relacionan con la transparencia en la selección de los datos a presentar y la calidad descripción en el documento final publicado.

Tabla 3. Caracterización clínica de la diabetes.

N	Autor y año	Tipo de estudio	País	Población	Resultados	Conclusiones
1	Redondo et al., 2020 (17)	Estudio descriptivo observacional	Estados Unidos y Reino Unido	Pacientes con diabetes tipo 1, tipo 2 y monogénica	Se identificó heterogeneidad en la diabetes tipo 1 y 2, basada en factores demográficos, genéticos, inmunológicos y clínicos. Se propusieron enfoques para estratificar la diabetes tipo 2 en clústeres para mejorar pronóstico y tratamiento. La farmacogenética y farmacodinámica han mejorado el tratamiento.	La heterogeneidad dentro y entre los tipos de diabetes desafía las clasificaciones tradicionales y tiene implicaciones para la predicción, prevención, diagnóstico y tratamiento personalizado.

2	Sims et al., 2021 (18)	Estudio descriptivo observacional	Estados Unidos y Reino Unido	Pacientes con diabetes tipo 1	<p>Se revisaron 100 años de avances en la terapia con insulina, desde su descubrimiento hasta su impacto en la diabetes tipo 1. Se abordó la evolución de la farmacocinética de la insulina, su entrega clínica y los avances en su caracterización molecular.</p>	<p>El desarrollo de la insulina transformó la diabetes tipo 1 en una condición manejable. Se requiere abordar desafíos futuros para maximizar su potencial terapéutico.</p>

Nota. Elaboración propia.

Tabla 4. Diagnóstico y control molecular en diferentes escenarios clínicos.

N	Autor y año	Tipo estudio	de País	Método molecular	Biomarcadores utilizados	Resultados principales	Nivel de evidencia y grado de recomendación
1	Ferkowicz et al. (2023) (19)	Estudio de caso	Estados Unidos	Microscopía inmunofluorescente 3D, Transcriptómica espacial	PECAM1, MAPK1, VEGFA, VEGFB, PDGFRA, PDGFRB	Neovascularización periglomerular significativa y aumento en la expresión de genes angiogénicos en áreas glomerulares	Nivel IV (basado en caso clínico) y recomendación débil
2	Napoli et al. (2021) (20)	Estudio observacional retrospectivo multicéntrico	Italia	Seguimiento mediante Prueba Oral de Tolerancia a la Glucosa (Oral Glucose Tolerance	Evaluación de los niveles de Glucosa (medidos en Tiempo 0 [T0], Tiempo 60 minutos [T60] y Tiempo	De 2.736 mujeres con Diabetes Gestacional, sólo el 34.4% cumplió con el OGTT postparto;	Nivel III (evidencia moderada, dado el diseño retrospectivo); y

Test, OGTT) 120 minutos [T120]) y de ellas, el 23% recomendación
postparto y análisis Hemoglobina desarrolló moderada
estadístico Glicosilada (HbA1c) disglucemia. Se
mediante identificó mayor
Recursive riesgo en mujeres
Partitioning and que requirieron
AMalgamation tratamiento con
(RECPAM) insulina, tenían un
Índice de Masa
Corporal (IMC)
elevado y
antecedentes
familiares de
diabetes. Además,
niveles de glucosa
en ayunas incluso
inferiores al umbral

						convencional se asocian con mayor riesgo.	
3	Paolisso et al. (2022) (21)	Estudio observacional multicéntrico	Internacional I	Se evaluó el tamaño del infarto y la respuesta inflamatoria mediante ecocardiografía 2D (ECHO 2D), medición de troponina I de alta sensibilidad (hs-Tnl) y análisis de laboratorio.	Midieron: recuento de leucocitos, relación neutrófilos/linfocitos, relación plaquetas/linfocitos, proteína C reactiva.	Los pacientes diabéticos con infarto agudo de miocardio (AMI) tratados con SGLT2-I tuvieron menos hiperglucemia en ingreso, menor respuesta inflamatoria y un tamaño de infarto más pequeño en comparación con	Nivel III (estudios observacionales moderados) y recomendación moderada.

				analizar el control glucémico.		suspendido la terapia. Se identificó una variante patogénica en el gen PIK3R1.	
						Niña de 10 años con antecedentes familiares de diabetes presentó hiper-glucemia leve en ayunas (147 mg/dL), incremento de pequeño a las 2 horas (\approx 38 mg/dL) y variabilidad casi normal; la prueba	
5	Nomura et al. (2022) (23)	Reporte de caso	de Japón	Prueba oral de tolerancia a la glucosa de 75 g y monitoreo diario mediante sistema calibrado.	Niveles de glucosa en ayunas y postprandiales, hemoglobina glucosilada y parámetros de variabilidad glucémica	familiares de diabetes presentó hiper-glucemia leve en ayunas (147 mg/dL), incremento de pequeño a las 2 horas (\approx 38 mg/dL) y variabilidad casi normal; la prueba	Nivel IV (reporte de caso) y recomendación débil.

				genética confirmó una mutación heterocigota en el gen GCK (p.E442X)
6	Ueki et al. (2022) (24)	Ensayo clínico multicéntrico, abierto, Japón aleatorizado y paralelo	Intervención intensiva multifactorial versus terapia convencional. La terapia intensiva implicó la intensificación progresiva de medicamentos y modificaciones en el estilo de vida,	La intervención intensiva redujo en un 32% el riesgo de eventos renales compuestos (incluyendo progresión a micro o macroalbuminuria, duplicación de creatinina o fallo renal) en Evaluación de: HbA1c hemoglobina glucosilada, presión arterial, LDL-C (colesterol LDL), tasa de filtración glomerular estimada y relación albúmina-creatinina en orina. Nivel I (ensayo clínico aleatorizado) y recomendación fuerte.

		<p>con metas estrictas: HbA1c <6.2%, presión arterial <120/75 mmHg, y colesterol LDL <80 mg/dL; comparado con los objetivos convencionales (HbA1c <6.9%, BP <130/80 mmHg, LDL-C <120 mg/dL).</p>	<p>comparación con la terapia convencional. Además, se observó una reducción en la progresión a microalbuminuria y en la duplicación de creatinina, con seguimiento medio de 8.5 años.</p>		
7	<p>Rein et al. (2022) (25)</p>	<p>Ensayo clínico piloto con diseño crossover y Israel</p>	<p>Uso de monitoreo continuo de glucosa y prueba de evaluación de HbA1c, glucosa plasmática en ayunas, fructosamina y modelo de evaluación</p>	<p>En la fase de 6 meses, se observó una disminución media en HbA1c de</p>	<p>Nivel II (ensayo piloto randomizado de pequeña escala) y</p>

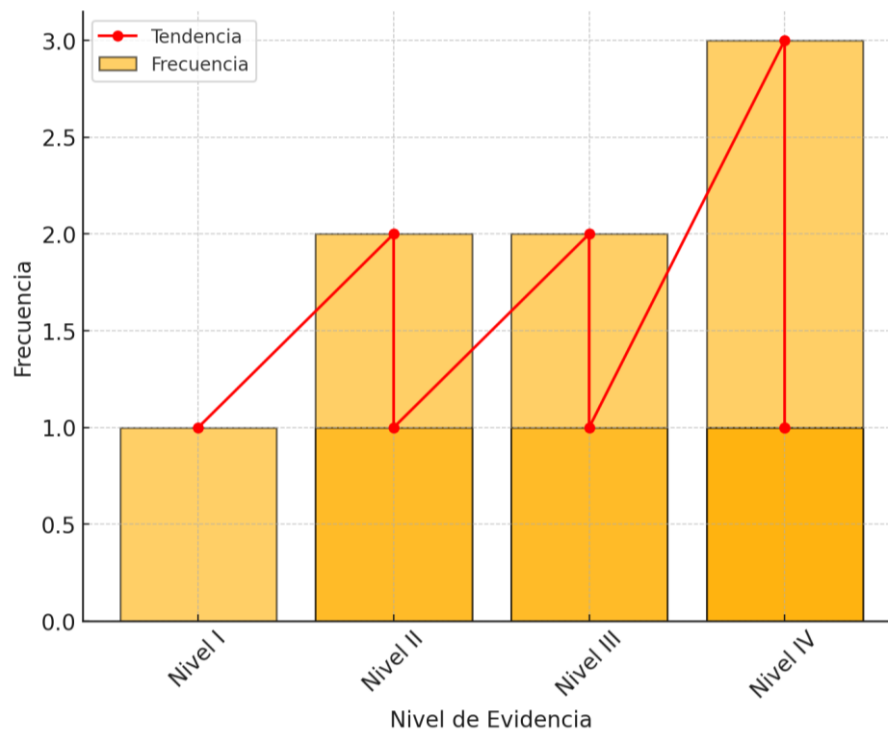
		fase adicional de intervención a 6 meses en un solo brazo		oral de tolerancia a la glucosa de 75 g.	de la resistencia a la insulina.	0.39%, reducción de FPG y triglicéridos, y el 61% de los participantes con HbA1c \geq 6.5% al inicio alcanzaron niveles <6.5%.	recomendación moderada.
8	al. (2023) (26)	Análisis integrado: score derivado Sobiecki et en ensayo controlado (MedLey) y aplicado en estudio de casos y	Australia	Derivación de un score mediante análisis de sangre en MedLey. Medición de carotenoides y ácidos grasos.	Evaluación de 5 carotenoides (α -caroteno, β -caroteno, β -criptoxantina, luteína, y suma de luteína+zeaxantina) y 24 ácidos grasos circulantes que reflejan consumo de frutas,	El score discriminó eficazmente entre la dieta mediterránea y la dieta habitual (C-statistic = 0.88). En EPIC-InterAct, mayor adherencia (por 1 DE) se	Nivel II (diseño de estudio observacional) y recomendación moderada.

	controles (EPIC-InterAct)		verduras, pescado, asoció con menor frutos secos y aceite de incidencia de oliva. diabetes mellitus 2. Un incremento de 10 percentiles podría reducir la incidencia de diabetes mellitus 2en un 11%, superando la asociación obtenida con autoinformes.	
9	Karagiannidi s et al. (2022) (27)	Análisis post- hoc del ensayo CorLipid en pacientes con Grecia	Evaluación del perfil metabólico. Medición de Seguimiento de 2 años, valores elevados de acilcarnitina ratio	Nivel III (estudio observacional) y recomendación moderada.

diabetes mellitus 2 e infarto agudo al miocardio.	C4/C18:2, ceramide ratio C24:1/C24:0, apolipoproteína B (apoB) y apolipoproteína A1 (apoA1), junto con troponina T de alta sensibilidad.	C4/C18:2, niveles altos de apoB, historia de insuficiencia cardíaca y edad > 65 años predijeron de forma independiente mayor riesgo del desenlace compuesto de infarto de miocardio.
---	--	--

Nota. Elaboración propia

Figura 3. Distribución del nivel de evidencia en los estudios.



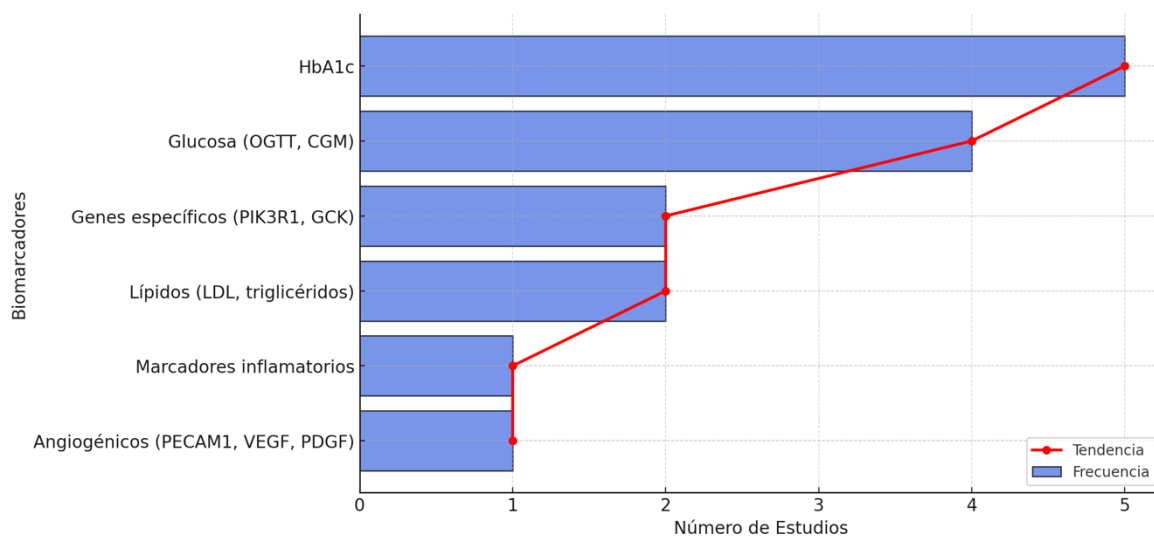
Nota. Elaboración propia.

La **Figura 2** muestra la distribución del nivel de evidencia en los estudios analizados. Se observa la mayor frecuencia de estudios con nivel IV, debido a que predominan los reportes de caso. Los niveles II y III tienen una representación moderada, con estudios observacionales y ensayos clínicos piloto. El nivel I, que corresponde a ensayos clínicos aleatorizados, es el menos frecuente en esta muestra.

La **Figura 3** muestra los biomarcadores más mencionados en las investigaciones. La HbA1c es el biomarcador más utilizado en los estudios revisados, con cinco menciones. Se trata de un parámetro importante en la evaluación de enfermedades metabólicas como la DM. En segundo lugar, la medición de la tolerancia oral a la glucosa sigue apareciendo en cuatro estudios actualizados, lo que indica su importancia en la monitorización y diagnóstico de alteraciones glucémicas, especialmente en estudios relacionados con la DM y el metabolismo de la glucosa. Otros biomarcadores como los genes específicos (PIK3R1, GCK) y los lípidos (LDL, triglicéridos) aparecen en dos estudios cada

uno, teniendo un papel complementario en el análisis de riesgo metabólico y genético.

Figura 4. Biomarcadores más mencionados en los estudios.



Nota. Elaboración propia.

La **Tabla 4** muestra las diferencias entre DM1, DM2 y DM monogénica, resaltando sus causas, manifestaciones y tratamiento. La DM1 es de origen autoinmune, suele presentarse en niños o adolescentes y requiere insulina de por vida. La DM2, más frecuente en adultos pero cada vez más común en jóvenes con obesidad, está asociada a resistencia a la insulina y puede tratarse con cambios en el estilo de vida y medicación. La DM monogénica, menos común, es causada por mutaciones genéticas específicas y su diagnóstico se confirma con pruebas genéticas.

Tabla 4. Heterogeneidad en los enfoques de diferentes en DM.

Característica	Diabetes tipo 1	Diabetes tipo 2	Diabetes monogénica
Genética	Poligénica, asociada a complejo principal de	Múltiples genes, relacionados con resistencia	Causada por mutaciones en genes específicos

	histocompatibilida d y otros genes	a la insulina y función de las células beta	como <i>KCNJ11</i> , <i>HNF1A</i>
Factores ambientales	Influencia de infecciones virales y otros factores ambientales en la autoinmunidad	Dieta, obesidad, sedentarismo, factores sociales y económicos	No suele haber un fuerte componente ambiental
Edad de inicio	Infancia y adolescencia, aunque puede aparecer en adultos	Adultos, pero cada vez más frecuente en jóvenes y niños con obesidad	Generalmente en la infancia o juventud
Mecanismos fisiopatológicos	Destrucción autoinmune de las células beta del páncreas	Resistencia a la insulina con disfunción progresiva de células beta	Dependiendo del gen afectado, puede haber alteraciones en la secreción de insulina o en el desarrollo pancreático
Presencia de autoanticuerpos	Frecuente	Ausente	Generalmente ausente
Función de células beta	Rápida pérdida tras el diagnóstico	Pérdida progresiva en un periodo más prolongado	Variable según el gen afectado
Criterios de diagnóstico	Hiperglucemia con cetosis, autoanticuerpos positivos, baja	Hiperglucemia con resistencia a la insulina, obesidad frecuente	Pruebas genéticas

	insulina endógena		
Complicaciones	Mayor riesgo de cetoacidosis diabética	Mayor riesgo de enfermedad cardiovascular y complicaciones microvasculares	Variable según el tipo genético
Respuesta al tratamiento	Insulina obligatoria	Dieta, ejercicio, metformina, insulina en casos avanzados	Dependiendo del gen, respuesta variable a sulfonilureas o insulina
Variantes	Endotipos según edad de inicio, autoinmunidad y progresión	Diferentes fenotipos según resistencia a la insulina y función beta	Maturity-Onset Diabetes of the Young (MODY), neonatal, otros subtipos monogénicos

Nota. Información tomada de Redondo et al., 2020 (17).

6. DISCUSIÓN

En lo que tiene que ver el desarrollo de las pruebas de laboratorio en relación al diagnóstico de DM en diferentes contextos, existe un avance en el enfoque de recursos y la posibilidad de utilizar diferentes pruebas, dependiendo de la problemática de cada uno de los pacientes y las características específicas.

Los estudios analizados muestran una cantidad de información sobre la caracterización clínica de la DM y las herramientas de diagnóstico que pueden ser utilizadas, para su posterior manejo. En relación a la caracterización de esta patología, se menciona la heterogeneidad entre los diferentes tipos de DM. Esto

ha llevado a proponer estrategias de categorización y tratamiento personalizadas (17).

En relación a la identificación de los principales biomarcadores y técnicas moleculares utilizadas para el diagnóstico y manejo de DM, existen diferentes investigaciones que se basan en enfoques multidisciplinarios, teniendo en cuenta las comorbilidades de los pacientes, situaciones clínicas y estrategias de tratamiento a largo plazo. En el estudio de Ferkowicz et al. (19) utilizaron la misma que nos copia con inmunofluorescencia en tercera dimensión para identificar biomarcadores angiogénicos como PECAM1, MAPK1 y VEGFA en pacientes con DM. Si bien es cierto, esta técnica es avanzada para la generalidad de los laboratorios a nivel global, es importante destacar que esto puede prevenir diversas complicaciones en pacientes no diagnosticados previamente.

De forma similar, en la investigación de Napoli et al. (20) analizaron los niveles de glucosa y HbA1c, basado principalmente en la prueba de tolerancia oral posparto, en pacientes sin diagnóstico de DM durante el embarazo. De esta manera, es posible detectar de forma temprana las disglucemia en casos en los que no ha sido diagnosticada adecuadamente, durante este periodo crítico de cambios fisiológicos. Otra parte, en el estudio de Musunaga et al. (22) se empleó la secuenciación del exoma completo y Sanger para identificar variantes patogénicas asociadas con la resistencia a la insulina en pacientes con síndrome SHORT.

En relación a la comparación de la precisión diagnóstica de los métodos tradicionales como herramientas de diagnóstico molecular para la DM, Ueki et al. (24) demostró que una intervención intensiva multifactorial basada en el monitoreo de HbA1c, presión arterial y colesterol LDL-C permitió reducir el riesgo de eventos renales en un 32%, sugiriendo que los métodos tradicionales pueden complementarse con estrategias avanzadas de control metabólico. En contraposición, la investigación de Rein et al. (25) aplicó un proceso de monitorización continua de glucosa, teniendo mejores resultados en los niveles de valores plasmáticos y HbA1c. De esta manera, pudieron llegar a la conclusión de qué las tecnologías emergentes en el análisis de biomarcadores tienen una

mayor precisión diagnóstica en un grupo de pacientes específico, en este caso adultos mayores con patologías crónicas de larga data.

Por otro lado, la investigación de Paolisso et al. (21) investigó los biomarcadores de inflamación en pacientes diabéticos que presentaron antecedentes de infarto agudo de miocardio. Tomaron en cuenta la relación neutrófilos/linfocitos y la proteína C reactiva. En base a este análisis, encontraron que los pacientes tratados con inhibidores del cotransportador de sodio y glucosa tipo 2, presentaron menor inflamación y un control más adecuado en comparación a los casos de control. El monitoreo molecular de la inflamación, pueden mejorar las características de detección de riesgos en pacientes con diagnóstico de DM.

En relación a la determinación de la viabilidad de las herramientas de diagnóstico molecular en entornos clínicos de seguimiento, el estudio de Sobiecki et al. (26) hizo uso del análisis integrado de biomarcadores para la evaluación de la dieta y su impacto en la DM tipo 2. Observaron que una mayor adherencia a un protocolo de seguimiento de biomarcadores y seguimiento en la dieta, se asoció con una menor incidencia de la enfermedad. Esto destaca el papel de los biomarcadores metabólicos en la prevención de complicaciones y diagnóstico temprano.

En el estudio de Nomura et al. (23) mencionaron limitaciones en la aplicabilidad clínica de la prueba genética para la detección de mutaciones en el gen GCK en niños con hiperglucemia leve. A pesar de la alta precisión diagnóstica, la falta de infraestructura y el costo de estas pruebas impiden su implementación en entornos clínicos de recursos limitados.

Se puede concluir que, las investigaciones analizadas establecen diferentes herramientas de diagnóstico molecular y manejo clínico de los pacientes con DM. Estas herramientas tienen el potencial de mejorar la detección y tratamiento de esta patología. La viabilidad depende de la disponibilidad e infraestructura de cada una de las unidades de salud. Además, la capacitación del personal de salud en general es importante, junto con la relación de acceso a recursos económicos.

7. LIMITACIONES

- Entre las limitaciones para el análisis de las investigaciones que se pueden encontrar en la literatura científica, es posible establecer que existen diferencias marcadas entre los grupos incluidos en los estudios, ya sean ensayos clínicos aleatorizados o trabajos de características observacionales.
- Las investigaciones en Latinoamérica no han avanzado en la relación del análisis de nuevos biomarcadores. Es por esta razón que, el análisis poblacional con características específicas de estos países, aún es limitada de forma crítica.
- La mayoría de las investigaciones no aporta con todos los detalles del proceso de análisis de marcadores actuales, por lo que pueden existir complicaciones en la replicación de estas medidas, si se tienen los recursos adecuados para la replicación.
- Las posibilidades de análisis son avanzadas, con limitaciones en la generalización y aplicación de pruebas para la población en general. Aunque se tratan de estudios realizados en países desarrollados, aún existe una brecha para el acceso en la población general.

8. CONCLUSIONES

Las investigaciones analizadas confirman que la hemoglobina glicosilada, la prueba de tolerancia oral a la glucosa y las pruebas diagnóstico son herramientas importantes para el diagnóstico de DM. Los métodos tradicionales de diagnóstico continúan siendo utilizados, pero las técnicas moleculares son más precisas en la detección temprana de la enfermedad y estratificación.

En relación a la comparación de la precisión diagnóstica, mediante el análisis de las investigaciones se pudo establecer que las herramientas de diagnóstico molecular, la secuenciación genética y el monitoreo continuo de la glucosa en escenarios de laboratorio controlado, tienen ventajas sobre los métodos tradicionales. La detección temprana con el uso de estos recursos, permite la predicción del desarrollo de DM, y en consecuencia la estabilización de posibles complicaciones.

La implementación de herramientas de diagnóstico molecular y nuevos análisis clínicos de pacientes con DM, como el análisis de cómo habilidades específicas

y características de la dieta, son costosos en entornos clínicos comunes. La falta de infraestructura y la capacitación del personal de salud limitada su aplicación en centros de atención primaria de salud. En conclusión, los avances en la identificación de biomarcadores y el desarrollo de técnicas moleculares han revolucionado el diagnóstico de la DM. La combinación de métodos tradicionales con nuevas tecnologías podría representar una estrategia óptima para mejorar el pronóstico y la calidad de vida de los pacientes con DM.

BIBLIOGRAFÍA

1. Abdulfatai B, Olusegun A, Lateefat B. Type 2 Diabetes Mellitus: A Review of Current Trend. *Oman Medical Journal*. ; 27(4): p. 269-273.
2. Rincón A, Islas M. Capítulo 22: Bases moleculares de la diabetes mellitus. En editores I, editor. *Biología molecular*. México: Mc Graw Hill; 2013.
3. Herrera M. *Diabetes mellitus México D.F*, Mexico: Editorial Alfil, S. A. de C. V; 2011.
5. International Diabetes Federation. *International Diabetes Federation Diabetes Atlas*. Brussels, Belgium: I.D. Federation.
6. Organisation WH. *Global report on diabetes*. France: W.H. Organisation.
7. ALAD. *Guías ALAD sobre el Diagnóstico, Control y Tratamiento de la Diabetes Mellitus Tipo 2 con Medicina Basada en Evidencia*. México: ALAD.
9. WHO. *Diabetes Mellitus: report of a WHO study group 727 TRS*, editor. Geneva; 1985.
10. CarrilloR , Aparcana D, Mejia J, Barengo N. Risk scores for Type 2 diabetes mellitus in Latin America a systematic review of population-based studies. *Dibetes médica*. 2019.
11. Suárez D, Forero C, Coll MDPCC. *Monitoreo Continuo de Glucosa. ¿Qué evidencia tenemos en pediatría?* *Andes pediátrica*. 2021; 92(4): p. 617-625.
12. Espino L. *Estudio de marcadores genéticos asociados a diabetes tipo 1 en la población española*. Tesis doctoral. Madrid: Universidad Complutense de Madrid, Bioquímica.
13. Butty VCCMDBC. Impact of diabetes susceptibility loci on progression from pre-diabetes to diabetes in at-risk individuals of the diabetes prevention trial-type 1 (DPT-1). *Diabetes*. 2008; 57: p. 2348-59.

14. Otero T. Identificación de variantes genéticas poco frecuentes en Diabetes mellitus tipo 2 mediante secuenciación masiva de amplicones. Tesis de fin de máster. Valencia: Universidad Politécnica de Valencia, Biología médica.1-63.
15. Velásquez C. Identificación de marcadores moleculares para el diagnóstico temprano de la Diabetes mellitus tipo II, en una población de Lima. Tesis. Lima: Universidad de San Marcos, EAP de Tecnología médica.
4. Cole J, Florez J. Genetics of diabetes and diabetes complications. *Nat Rev Nephrol.* 2022; 16(7).
8. Sacks DB, Arnold M, Bakris GL, Bruns DE, Horvath AR, Lernmark Å, et al. Guidelines and Recommendations for Laboratory Analysis in the Diagnosis and Management of Diabetes Mellitus. *Diabetes Care.* 2023; 46(10).
16. Sun Y, Tao Q, Wu X, Zhang L, Liu Q, Wang L. The Utility of Exosomes in Diagnosis and Therapy of Diabetes Mellitus and Associated Complications. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2021; 14(6).
17. Redondo MJ, Hagopian WA, Oram R, Steck AK, Vehik K, Weedon M, et al. The clinical consequences of heterogeneity within and between different diabetes types. *Diabetologia.* 2020; 63(10).
18. Sims EK, Carr ALJ, Oram RA, DiMeglio LA, Evans-Molina C. 100 years of insulin: celebrating the past, present and future of diabetes therapy. *Nat Med.* 2021; 27(7).
19. erkowicz MJ, Verma A, Barwinska D, Ferreira RM, Henderson JM, Kirkpatrick M, et al. Molecular Signatures of Glomerular Neovascularization in a Patient with Diabetic Kidney Disease. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2024; 2.
20. Napoli A, Sciacca L, Pintaudi B, Tumminia A, Dalfrà MG, Festa C, et al. Screening of postpartum diabetes in women with gestational diabetes: high-risk subgroups and areas for improvements-the STRONG observational study. *Acta Diabetol.* 2021; 58(9).

21. Paolisso P, Bergamaschi L, Santulli G, Gallinoro E, Cesaro A, Gragnano F, et al. Infarct size, inflammatory burden, and admission hyperglycemia in diabetic patients with acute myocardial infarction treated with SGLT2-inhibitors: a multicenter international registry. *Cardiovasc Diabetol.* ; 21(1).
22. Masunaga Y, Fujisawa Y, Muramatsu M, Ono H, Inoue T, Fukami M, et al. Insulin resistant diabetes mellitus in SHORT syndrome: case report and literature review. *Endocrine Journal.* 2021; 68(1).
23. Nomura N, Iizuka K, Goshima E, Hosomichi K, Tajima A, Kubota S, et al. Glucokinase-maturity onset diabetes mellitus in the young suggested by factory-calibrated glucose monitoring data: a case report. *Endocrine Journal.* 2022; 69(4).
24. Ueki K, Sasako T, Okazaki Y, Miyake K, Nangaku M, Ohashi Y, et al. Multifactorial intervention has a significant effect on diabetic kidney disease in patients with type 2 diabetes. *Kidney Int.* 2021; 99(1).
25. Rein M, Ben-Yacov O, Godneva A, Shilo S, Zmora N, Kolobkov D, et al. Effects of personalized diets by prediction of glyceemic responses on glyceemic control and metabolic health in newly diagnosed T2DM: a randomized dietary intervention pilot trial. *BMC Med.* 2021; 20(1).
26. Sobiecki JG, Imamura F, Davis CR, Sharp SJ, Koulman A, Hodgson JM, et al. A nutritional biomarker score of the Mediterranean diet and incident type 2 diabetes: Integrated analysis of data from the MedLey randomised controlled trial and the EPIC-InterAct case-cohort study. *PLoS Med.* 2023; 20(4).