



SESIÓN IV

Moderadores: Dras. María del Mar Sáez de Ocariz
Gutiérrez y Dra. Cynthia Fernández Lainez



Farmacocinética poblacional del Midazolam durante la sedación en pacientes pediátricos sometidos a cirugía menor

Population pharmacokinetics of midazolam during sedation in pediatric patients undergoing minor surgery

Ana María del Carmen Flores-Pérez,¹ Luis Alfonso Moreno-Rocha,² Norma Angélica Noguez-Méndez,³ Juan Luis Chávez-Pacheco,¹ Janett Flores-Pérez,¹ Delfina Ortiz-Marmolejo,⁴ Lina Andrea Sarmiento-Argüello,⁴ Blanca Ramírez-Mendiola¹

ANTECEDENTES. El Midazolam (MDZ) es utilizado para sedación en cirugías y en pacientes pediátricos, se requiere cuidado en su dosificación para evitar toxicidad y posibles efectos adversos en esta población.

OBJETIVO. Determinar el comportamiento farmacocinético del Midazolam de la marca genérica (PiSA® Farmacéutica) para lograr una sedación adecuada, en una cohorte de pacientes pediátricos sometidos a cirugías menores en el Instituto Nacional de Pediatría.

MATERIALES Y MÉTODO. Estudio descriptivo, observacional, prospectivo y longitudinal, incluyó pacientes de ambos sexos, de 2 a 17 años, ASA I y ASA II, con administración intravenosa de MDZ previo a la cirugía y con firma de consentimiento y/o asentimientos informados. Se tomaron 3 muestras sanguíneas aleatorias en diferentes tiempos de 5 a 120 min, simultáneamente se midió la sedación mediante el Índice Biespectral (BIS), se registraron los posibles efectos adversos del MDZ. El análisis farmacocinético-farmacodinámico (PK/PD), se realizó usando Monolix Suite™ mediante un ajuste bicompartimental con eliminación de primer orden.

RESULTADOS Y DISCUSIÓN. Las concentraciones del MDZ y valores de BIS se ajustaron a un modelo poblacional PK/PD Emax sigmoideo, se determinaron las concentraciones en el sitio de efecto y el efecto predicho. Se observó que el BIS y las concentraciones del MDZ, gráficamente presentaron un bucle de histéresis en sentido antihorario, indicando un posible retraso en la distribución del fármaco entre el compartimento central y la biofase.

CONCLUSIONES. Se estableció la relación PK/PD del MDZ al administrar una dosis intravenosa de 0.05 mg/kg en pacientes pediátricos, programados para cirugías menores. A fin de optimizar los esquemas de dosificación en pacientes pediátricos, se recomienda mayor investigación de la farmacocinética y farmacodinamia en el área de la anestesiología.

PALABRAS CLAVE: Midazolam, farmacocinética poblacional, modelo PK-PD, pediatría, cirugías menores

Abstract

BACKGROUND. Midazolam (MDZ) is used for sedation in surgery and in pediatric patients, care is required in its dosing to avoid toxicity and possible adverse effects in this population.

¹ Laboratorio de Farmacología, Instituto Nacional de Pediatría

² Laboratorio de Farmacocinética y Farmacodinamia, UAM-Xochimilco

³ Laboratorio de Biofarmacia, UAM-Xochimilco

⁴ Departamento de Anestesiología, Instituto Nacional de Pediatría

Campo de conocimiento:
Clínico

Correspondencia:
afloresp@pediatria.gob.mx

OBJECTIVE. To determine the pharmacokinetic behavior of the generic brand midazolam (PiSA® Pharmaceuticals) in a cohort of pediatric patients undergoing minor surgery at the National Institute of Pediatrics to achieve adequate sedation.

MATERIALS AND METHOD. A descriptive, observational, prospective, and longitudinal study, including patients of both sexes, aged 2 to 17 years, ASA I and ASA II, with intravenous administration of MDZ prior to surgery and with the signature of consent and/or informed assent. Three random blood samples were taken at different times from 5 to 120 min; simultaneously, sedation was measured by Bispectral Index (BIS), possible adverse effects of MDZ were recorded. Pharmacokinetic-pharmacodynamic (PK/PD) analysis was performed using Monolix Suite™ by bicompartmental adjustment with first-order elimination.

RESULTS AND DISCUSSION. MDZ concentrations and BIS values were fitted to a population Emax sigmoidal PK/PD model, and effect site concentrations and predicted effect were determined. It was observed that the concentrations of MDZ and BIS graphically exhibited a counterclockwise hysteresis loop, indicating a possible delay in drug distribution between the central compartment and the biophase.

CONCLUSIONS. The PK/PD ratio of MDZ was established when administering an intravenous dose of 0.05 mg/kg in pediatric patients undergoing minor surgeries. To optimize dosing schedules in pediatric patients, further research on pharmacokinetics and pharmacodynamics in anesthesiology is recommended.

KEYWORDS: Midazolam, population pharmacokinetics, PK-PD model, pediatrics, minor surgeries

Incremento en el gasto energético en reposo, menor masa y fuerza muscular en población pediátrica con VIH: estudio transversal, pareado

Increased resting energy expenditure, lower muscle mass and strength in the pediatric population with HIV: a cross-sectional, paired study

Andrea Franco-Oliva,¹ Beatriz Adriana Pinzón-Navarro,² Ximena León-Lara,⁵ Martha Cecilia Martínez-Soto,⁶ Javier Ordoñez-Ortega,³ Ana Pardo-Gutiérrez,¹ Martha Guevara-Cruz,⁷ Alda Daniela García-Guzmán,⁴ Azalia Ávila-Nava,⁸ Laura Guevara-Pedraza,⁹ Isabel Medina-Vera¹

ANTECEDENTES. Las anomalías metabólicas son comunes en pacientes con infección por el Virus de Inmunodeficiencia Humana (VIH), desde el catabolismo proteico hasta la lipodistrofia y dislipidemia que son asociadas al uso de terapia antirretroviral; otra anomalía es el aumento del gasto energético en reposo (GER), se ha informado un hipermetabolismo (>10% del GER) en pacientes adultos con VIH. En población pediátrica no existe suficiente evidencia.

OBJETIVO. Comparar el GER entre el paciente pediátrico con infección por VIH y el niño sano.

MATERIAL Y MÉTODOS. Estudio transversal, pareado, se incluyeron 78 participantes (6-18 años de edad), 39 en el grupo de VIH y 39 en el grupo de niños sanos (pareados por IMC, sexo y edad). Se midió el GER por calorimetría indirecta, composición corporal por impedancia bioeléctrica y se realizó evaluación dietética, dinamometría y se midió el nivel de actividad física (AF).

RESULTADOS Y DISCUSIÓN. En el grupo de niños con VIH se observó mayor GER (1254.4334.7 vs 1124.7±321 kcal, $p=0.013$), con una media incrementada de 8% (3.1-20.9), cuando se analizó por compartimentos metabólicamente activos como masa celular corporal o masa libre de grasa el incremento de GER fue desde 23.4% hasta 27.5%. Se observó una menor masa musculoesquelética (14.7±6.3 vs 16.9±6.8 kg, $p=0.003$) y menor fuerza de agarre (13.7±7.6 vs 18.9 ± 8.3 kg, $p<0.0001$) en comparación con el grupo de niños sanos. No hubo diferencias en el nivel de AF y calidad de la dieta, aunque el grupo de VIH tuvo un menor consumo de calorías (1660±557 vs 2092±591, $p=0.001$). El efecto catabólico de las citocinas proinflamatorias, podrían explicar el incremento de GER y la depleción muscular en esta población.

CONCLUSIONES. En pacientes pediátricos con infección por VIH se observó un mayor GER y una menor masa y fuerza musculoesquelética, a pesar de no haber diferencia en el nivel de AF.

PALABRAS CLAVE: gasto energético en reposo, pediatría, VIH, masa musculoesquelética, dinamometría

Abstract

BACKGROUND. Metabolic abnormalities are common in patients with Human Immunodeficiency Virus (HIV) infection, from protein catabolism to lipodystrophy

¹ Departamento de Metodología de la Investigación

² Servicio de Gastroenterología y Nutrición Pediátrica

³ Departamento de Infectología Pediátrica

⁴ Servicio de Oncología Médica, Instituto Nacional de Pediatría

⁵ Institute of Immunology, Hannover Medical School, Alemania

⁶ Departamento de Gastroenterología, HRAEZ

⁷ Departamento de Fisiología de la Nutrición, INCMNSZ

⁸ Hospital Regional de Alta Especialidad de la Península de Yucatán

⁹ Universidad Anáhuac México

Campo de conocimiento:
Clínica

Correspondencia:
isabelj.medinav@gmail.com

and dyslipidemia that are associated with the use of antiretroviral therapy; Another abnormality is increased resting energy expenditure (REE), hypermetabolism (>10% of REE) has been reported in adult HIV patients. There is insufficient evidence in the pediatric population.

OBJECTIVE. To compare the REE between the pediatric patient with HIV infection and the healthy child.

MATERIAL AND METHODS. Cross-sectional, paired study, 78 participants (6-18 years of age) were included, 39 in the HIV group and 39 in the group of healthy children (matched by BMI, sex, and age). REE was measured by indirect calorimetry, body composition by bioelectrical impedance, and dietary evaluation, dynamometry, and physical activity (PA) level were measured.

RESULTS AND DISCUSSION. In the group of children with HIV, a higher GER was observed (1254.4 ± 334.7 vs 1124.7 ± 321 kcal, $p=0.013$), with a mean increase of 8% (3.1-20.9), when analyzed by metabolically active compartments such as body cell mass or fat-free mass, the REE increase was from 23.4% to 27.5%. Lower musculoskeletal mass (14.7 ± 6.3 vs 16.9 ± 6.8 kg, $p=0.003$) and lower grip strength (13.7 ± 7.6 vs 18.9 ± 8.3 kg, $p<0.0001$) were observed compared to the group of healthy children. There were no differences in the level of PA and quality of the diet, although the HIV group had a lower calorie intake (1660 ± 557 vs 2092 ± 591 , $p=0.001$). The catabolic effect of proinflammatory cytokines could explain the increase in GER and muscle depletion in this population.

CONCLUSIONS. In pediatric patients with HIV infection, a higher REE and lower musculoskeletal mass and strength were observed, despite there being no difference in the level of PA.

KEYWORDS: resting energy expenditure; pediatrics; HIV; musculoskeletal mass; dynamometry.

Bullying como predictor de conductas suicidas en adolescentes mexicanos

Bullying as a predictor of suicidal behavior in mexican adolescents

Abigail Casas-Muñoz,¹ Ángel Eduardo Velasco-Rojano,¹ Aarón Rodríguez-Caballero,¹ Arturo Loredó-Abdalá,¹

ANTECEDENTES. Durante los últimos 10 años se ha reportado asociación entre *bullying* y el desarrollo de conductas suicidas. En países de altos ingresos, el *bullying* aumenta la probabilidad de estas conductas entre 2 y 4 veces.

OBJETIVO. Identificar si el *bullying* predice conductas suicidas en adolescentes mexicanos.

MATERIAL Y MÉTODOS. Mediante una encuesta en línea a adolescentes escolarizados de 20 Estados de la República, se aplicó el Cuestionario Internacional de Experiencias Adversas en la Infancia (ACE-IQ), para medir nueve tipos de *bullying* y dos conductas suicidas (ideación e intento de suicidio) a través de dos preguntas del instrumento *Youth Self Report* (YSR). Se realizó una regresión logística binaria para predecir las conductas suicidas (se reportan como OR). El estudio fue aprobado por los Comités de Investigación y Ética en Investigación institucionales. Se obtuvo consentimiento y asentimiento informados. Todas y todos los participantes recibieron información para la autogestión de ayuda y se canalizó a las y los participantes en riesgo a un servicio de atención psicológica en línea.

RESULTADOS Y DISCUSIÓN. Participaron 7325 adolescentes, 40% hombres y 60% mujeres, con una edad promedio de 16 años (D.E.=1.78). El 36.72% de los adolescentes refirió experimentar alguna forma de *bullying* y el 13% conductas suicidas. La regresión logística binaria generó un modelo significativo con los siguientes predictores de conductas suicidas, golpes físicos (OR= 1.66), burlas por orientación sexual (OR= 3.44), burlas por apariencia física (OR= 2.04) y discriminación (OR= 1.48). Los resultados por sexo fueron similares excepto en los golpes físicos y las burlas por orientación sexual, que fueron mayores para las mujeres (OR = 3.81 y 2.04 respectivamente), que para los hombres (OR = 3.27 y 1.79 respectivamente).

CONCLUSIÓN. Cuatro formas de *bullying* predijeron las conductas suicidas en patrones diferenciales por sexo, esto requiere atención interseccional y perspectiva de género.

PALABRAS CLAVE: *Bullying*, Adolescentes, suicidio

Abstract

BACKGROUND. During the last ten years, an association between bullying and the development of suicidal behaviors has been reported. In high-income countries, bullying increases the probability of these behaviors between 2 and 4 times.

OBJECTIVE. To identify if bullying predicts suicidal behavior in Mexican adolescents.

MATERIAL AND METHODS. Through an online survey of school adolescents from 20 States of the Republic, the International Questionnaire of Adverse Childhood Experiences (ACE-IQ) was applied to measure nine types of bullying and two suicidal behaviors (suicide ideation and attempted suicide) through two questions of the Youth Self Report (YSR) instrument. Binary logistic regression was performed to predict suicidal behaviors (reported as OR). The institutional Research and Research Ethics Committees approved the study. Informed consent and assent were obtained. All the participants received information for self-help management, and the participants at risk were referred to an online psychological care service.

¹Centro de Estudios Avanzados sobre Violencia y su Prevención CEAVI-P, Instituto Nacional de Pediatría

Campo de conocimiento:
Ciencias sociales

Correspondencia:
abycas.md@gmail.com
ceavi@pediatria.gob.mx

RESULTS AND DISCUSSION. A total of 7,325 adolescents participated, 40% men and 60% women, with a mean age of 16 (S.D.=1.78). 36.72% of adolescents reported experiencing some form of bullying, and 13% had suicidal behavior. Binary logistic regression generated a significant model with the following predictors of suicidal behavior: physical beatings (OR= 1.66), teasing for sexual orientation (OR= 3.44), teasing for physical appearance (OR= 2.04), and discrimination (OR= 1.48). The results by gender were similar except for physical beatings and bullying based on sexual orientation, which was higher for women (OR = 3.81 and 2.04, respectively) than for men (OR = 3.27 and 1.79, respectively).

CONCLUSION. Four forms of bullying predicted suicidal behaviors in differential patterns by sex, and this requires intersectional attention and a gender perspective.

KEYWORDS: Bullying, Adolescents, Suicide

La exposición *in vitro* a insecticidas modifica la expresión y metilación génica

In vitro exposure to insecticides modifies gene expression and methylation

María del Pilar Navarrete-Meneses,¹ Consuelo Salas-Labadía,¹ Rocío Juárez-Velázquez,¹ Dafné Moreno-Lorenzana,¹ Fernando Gómez-Chávez,² Alberto Olaya-Vargas,³ Patricia Pérez-Vera¹

ANTECEDENTES. La evidencia biológica que sustenta la asociación epidemiológica entre la exposición a insecticidas y mayor riesgo de desarrollar cáncer hematológico en niños y en adultos es limitada y controversial.

OBJETIVO. Estudiar *in vitro* si la exposición a malatión y permetrina induce cambios en la expresión y metilación génica en tejidos hematopoyéticos.

MATERIAL Y MÉTODOS. Se analizaron mediante microarreglos de RNA y DNA (Agilent) cambios en la expresión y metilación génica en células mononucleares de sangre periférica (PBMCs) y de médula ósea (BMMCs) expuestas *in vitro* a malatión (33×10^{-6} g/l) o permetrina (39×10^{-6} g/l) o a DMSO a las 0, 24 y 48 h. Mediante Gene-Spring-GX14.9 se detectaron genes que tuvieron un *fold change* mayor a 2.0. Se realizó análisis de sobre-representación mediante prueba de Fisher, considerando significativa una $p < 0.05$ con el programa Panther Pathways. La metilación se analizó con Workbench-7.0 considerando el valor de Z en regiones promotoras.

RESULTADOS. Se observó mayor cantidad de genes desregulados con la exposición a malatión en BMMCs. Se encontró sobre-representación de genes que codifican canales iónicos, citocinas, quimiocinas y factores de transcripción. Las vías mayormente sobre-representadas en BMMCs expuestas a malatión fueron las de cadherinas, inflamación mediada por citocinas y quimiocinas, Wnt, Notch, respuesta a estrés oxidativo, EGF y TGF β . Las vías con mayor representación en células tratadas con permetrina fueron PI3K, p53, Wnt, y vía de interleucinas. Algunos genes desregulados fueron: *PCDH15*, *ADAM11*, *IL6*, *TNF*, *MEIS1*, *WNT1*, *CXCL8*, *OSM*, *TGF*, *IFIT1*, *ROS1*, *KIT*, y *ALK*. El malatión indujo hipermetilación e hipometilación y la permetrina sólo indujo hipometilación de regiones promotoras.

CONCLUSIONES. El malatión y la permetrina son capaces de inducir cambios en la expresión génica a través de modificaciones en la metilación del DNA y otros mecanismos que deben estudiarse. Estos eventos podrían contribuir a la etiología del cáncer.

PALABRAS CLAVE: Malatión, Permetrina, Cáncer, Expresión génica, Metilación

Abstract

BACKGROUND. The biological evidence that supports the epidemiological association between insecticide exposure and increased risk of hematological cancer in children and adults is limited and controversial.

OBJECTIVE. To study *in vitro* whether exposure to malathion and permethrin induce changes in gene expression and methylation in hematopoietic tissues.

MATERIAL AND METHODS. Changes in gene expression and methylation were analyzed using RNA and DNA microarrays (Agilent) in peripheral blood (PBMCs) and bone marrow (BMMCs) mononuclear cells exposed *in vitro* to malathion (33×10^{-6} g/l) or permethrin (39×10^{-6} g/l) or DMSO at 0, 24, and 48 h. Gene-Spring-GX14.9 detected genes that had a fold change greater than 2.0. Overrepresentation analysis was performed using Fisher's test, considering a $p < 0.05$ significant with the Panther

¹ Laboratorio de Genética y Cáncer. Instituto Nacional de Pediatría

² Laboratorio de Enfermedades Osteoarticulares e Inmunológicas. Instituto Politécnico Nacional

³ Unidad de Trasplante de Células Hematopoyéticas y Terapia Celular, Instituto Nacional de Pediatría

Campo de conocimiento: Biomedicina

Correspondencia:

peachnavarrete@gmail.com
pperezvera@yahoo.com.mx

Pathways program. Methylation was analyzed with Workbench-7.0 considering the Z value in promoter regions.

RESULTS. A greater number of deregulated genes was observed with exposure to malathion in BMMCs. An overrepresentation of genes encoding ion channels, cytokines, chemokines, and transcription factors was found. Some over-represented pathways in BMMCs exposed to malathion were cadherin pathways, cytokine- and chemokine-mediated inflammation, Wnt, Notch, oxidative stress response, EGF, and TGFB. The pathways with the highest representation in cells treated with permethrin were PI3K, p53, Wnt, and the interleukin pathway. Some deregulated genes were: *PCDH15*, *ADAM11*, *IL6*, *TNF*, *MEIS1*, *WNT1*, *CXCL8*, *OSM*, *TGF*, *IFIT1*, *ROS1*, *KIT*, and *ALK*. Malathion induced hypermethylation and hypomethylation, and permethrin only induced hypomethylation of promoter regions.

CONCLUSIONS. Malathion and permethrin can induce changes in gene expression through changes in DNA methylation and other mechanisms that must be studied. These events could contribute to the etiology of cancer.

KEYWORDS: Malathion; permethrin, cancer, gene expression, methylation

RIAO como un marcador temprano de falla de célula β y predictor de síndrome metabólico en niños con DM2

RIAO as an early biomarker of β -cell failure and predictor biomarker of metabolic syndrome in children with type 2 diabetes mellitus

Nelly F Altamirano-Bustamante,¹ María Belén Mosquera-Andrade,¹ Mónica Janeth Castillo-Urías,¹ Miguel Ángel Blanco-Urriarte,¹ Alejandro Gabriel González-Garay,¹ Cristina Revilla-Monsalve,² Eulalia Piedad Garrido-Magaña,² Raúl Calzada-León,¹ Myriam M Altamirano-Bustamante²

ANTECEDENTES. El diagnóstico de DM2 se realiza tardíamente asociado con depósitos de amilina. RIAO < 3.02 $\mu\text{g/mL}$ es biomarcador de falla de célula β ; pero no se ha identificado con los factores asociados al diagnóstico de la DM2.

OBJETIVO. Identificar la asociación de factores con el valor sérico de RIAO < 3.02 $\mu\text{g/mL}$ al diagnóstico de la DM2 como pronóstico para el desarrollo de complicaciones crónicas en niños y adolescentes.

MATERIAL Y MÉTODOS. Cohorte histórica. Revisamos los expedientes de pacientes con DM2 con determinación de RIAO. Registramos factores asociados con complicaciones crónicas (peso, talla, IMC, glucosa, HbA1c, perfil de lípidos, AST, ALT, creatinina, ácido úrico y microalbuminuria) al diagnóstico y durante el seguimiento en la Clínica de Diabetes del INP de 2013 a 2020. Analizamos la asociación con el valor de RIAO mediante el cálculo de razón de momios e IC al 95% y por análisis de regresión logística su probabilidad de presentar el desenlace utilizando el programa STATA v15.1. Evaluado y aprobado por los Comités del INP y del IMSS.

RESULTADOS. Presentamos 17 pacientes con DM2 con RIAO de 2.21 $\mu\text{g/mL}$ (1.01 a 6.25). Dividimos a los pacientes por el valor de RIAO en dos grupos: RIAO menor de 3.02 $\mu\text{g/mL}$ y RIAO mayor o igual de 3.02 $\mu\text{g/mL}$. Por análisis de múltiples vías observamos que los pacientes del grupo de RIAO menor de 3.02 $\mu\text{g/mL}$ tenían un mayor IMC, menor colesterol de HDL, mayor elevación de enzimas hepáticas y de ácido úrico frente al grupo con RIAO > 3.02 $\mu\text{g/mL}$ al diagnóstico y persistía durante la evolución.

CONCLUSIONES. Emerge el papel de RIAO como biomarcador pronóstico, al demostrar que es capaz de identificar pacientes pediátricos con DM2 con alto riesgo cardiovascular. Abre la posibilidad de que el 100% de los mexicanos se pueden beneficiar de un diagnóstico oportuno.

PALABRAS CLAVE: biomarcador, RIAO, diabetes mellitus tipo 2, falla de célula β , síndrome metabólico

Abstract

INTRODUCTION. The diagnosis of type 2 DM is made late and associated with amylin deposits. RIAO < 3.02 $\mu\text{g/mL}$ is a biomarker of β -cell failure, but it has not been identified with the factors associated with the diagnosis of T2DM.

¹ Instituto Nacional de Pediatría

² Centro Médico Nacional Siglo XXI, IMSS. Ciudad de México, México

Campo de conocimiento:
Biomédica

Correspondencia:
glutation2020@gmail.com

OBJECTIVE. Identify the factors associated with the serum level of RIAO $<3.02 \mu\text{g/mL}$ at the diagnosis of DM2 as a predictor of the development of chronic complications in children and adolescents.

MATERIALS AND METHODS. Historical cohort. The DM2 patients with determinations of RIAO records were reviewed. We recorded factors associated with chronic complications (weight, height, [IMZ], glucose, HbA1c, lipid profile, AST, ALT, creatinine, uric acid, [microalbuminuria]) at the diagnosis and during the monitoring at the INP Diabetes Clinic from 2013 to 2020. We calculate measures of central tendency and dispersion. We analyze the association between the different factors with the RIAO value by calculating the ratio of odds ratio and confidence interval at 95% and by logistic regression analysis its probability of presenting the outcome using the STATA v15.1 program. Evaluated and approved by the INP and IMSS Committees.

RESULTS. We presented 17 patients with DM2 with RIAO of $2.21 \mu\text{g/mL}$ (1.01 a 6.25). We divided the patients by the RIAO value into two groups: RIAO less than $3.02 \mu\text{g/mL}$ and RIAO higher than or equal to $3.02 \mu\text{g/mL}$. By multi-way analysis, we observed that patients in the group with RIAO less than $3.02 \mu\text{g/mL}$ had a higher BMI, lower HDL cholesterol, and higher elevation of liver enzymes and uric acid compared to the group with RIAO $> 3.02 \mu\text{g/mL}$ at diagnosis and persisted during evolution.

CONCLUSIONS. The role of the RIAO as a predictor indicator emerge by showing that it can identify pediatric patients with DM2 at high cardiovascular risk. It opens the possibility that 100% of Mexicans can benefit from a timely diagnosis.

KEYWORDS: Biomarker, RIAO, type 2 diabetes mellitus, β -cell failure, metabolic syndrome