

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 393 262**

51 Int. Cl.:

G01N 33/68 (2006.01)

G01N 33/66 (2006.01)

G01N 33/74 (2006.01)

G01N 33/50 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **07866202 .0**

96 Fecha de presentación: **08.11.2007**

97 Número de publicación de la solicitud: **2097748**

97 Fecha de publicación de la solicitud: **09.09.2009**

54 Título: **Diagnóstico y estratificación de riesgo de diabetes mellitus mediante MR-proADM**

30 Prioridad:
08.11.2006 DE 102006052916

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
19.12.2012

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
19.12.2012

73 Titular/es:
B.R.A.H.M.S GMBH (100.0%)
Neuendorfstrasse 25
16761 Hennigsdorf, DE

72 Inventor/es:
BERGMANN, ANDREAS;
MORGENTHALER, NILS;
PAPASSOTIRIOU, JANA y
STRUCK, JOACHIM

74 Agente/Representante:
ISERN JARA, Jorge

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

ES 2 393 262 T3

DESCRIPCIÓN

Diagnóstico y estratificación de riesgo de diabetes mellitus mediante MR-proADM

5 La presente invención se refiere a un procedimiento para el diagnóstico y/o la estratificación de riesgo de diabetes mellitus, en especial de enfermedades consecuencia de la diabetes, en el que se lleva a cabo la determinación del
 10 marcador pro-adrenomedulina de la región media (MR-proADM: SEQ ID N° 2) o de un péptido parcial o fragmento del mismo o que está contenido en una combinación de marcadores (panel, cluster) en un paciente a examinar. Además, la invención se refiere a la utilización de un dispositivo diagnóstico y de un kit para llevar a cabo el procedimiento.

El diagnóstico de diabetes mellitus es conocido por adrenomedulina (Garcia-Unzueta MT, Montalban C, Pesquera C, Berrazueta JR, Amado JA. Plasma adrenomedullin levels in type 1 diabetes. Relationship with clinical parameters. Diabetes Care (= Niveles de adrenomedulina en plasma en diabetes tipo 1. Relación con parámetros clínicos. Cuidado de la diabetes) 21:999-1003, 1998 y Turk HM, Buyukberber S, Sevinc A, Ak G, Ates M, Sari R, Savli H, Cigli A. Relationship between plasma adrenomedullin levels and metabolic control, risk factors, and diabetic microangiopathy in patients with type 2 diabetes. Diabetes Care (=Relación entre los niveles de adrenomedulina en plasma y el control metabólico, factores de riesgo y microangiopatía diabética en pacientes con diabetes tipo 2. Cuidado de la diabetes) 23:864-7, 2000). Sin embargo, resulta ser un inconveniente que, debido a la falta de
 20 estabilidad de la adrenomedulina, así como debido a su poca durabilidad (Lewis LK, Smith MW, Yandle TG, Richards AM, Nicholls MG. Adrenomedullin (1-52) measured in human plasma by radioimmunoassay: plasma concentration, adsorption, and storage. (= Adrenomedulina (1-52) medida en plasma humano mediante radioinmunoensayo: concentración de plasma, adsorción y almacenamiento.) Clin Chem. 44:571-7 1998) no se puede realizar un diagnóstico fiable en el plasma.

25 Sin embargo, existe la necesidad de diagnosticar diabetes mellitus de forma fiable o de realizar una estratificación (de riesgo), especialmente teniendo en cuenta posteriores decisiones clínicas y especialmente en cuanto al grado de gravedad de la diabetes mellitus o de enfermedades consecuencia de la diabetes.

30 Además, según el estado de la técnica, se ha descrito la determinación de pro-adrenomedulina (proADM) en el diagnóstico (EP0622458B1), especialmente para el estudio de la sepsis (EP1121600B1). Además, en el documento EP1488209B1 se ha dado a conocer otro fragmento de la pro-adrenomedulina – concretamente la denominada pro-adrenomedulina de la región media (MR-proADM: SEQ ID N° 2, también: AS45-92 de la preproADM en SEQ ID N° 1 (figura 1)) para fines diagnósticos. Sin embargo, no se da a conocer la aptitud de la pro-adrenomedulina de la región
 35 media (MR-proADM: SEQ ID N° 2) para el diagnóstico de la diabetes mellitus.

El objetivo de la presente invención consiste en dar a conocer un procedimiento mejorado para el diagnóstico y/o la estratificación de riesgo de la diabetes mellitus, en especial de enfermedades secundarias de la diabetes.

40 El problema se resuelve mediante un procedimiento para el diagnóstico in-vitro y/o la estratificación de riesgo de la diabetes mellitus, en el que se determina el marcador pro-adrenomedulina de la región media (MR-proADM: SEQ ID N° 2) o un péptido parcial o fragmento del mismo o que está contenido en una combinación de marcadores (panel, cluster) en un paciente a examinar (en adelante, el procedimiento según la invención).

45 El término “estratificación de riesgo” comprende, de acuerdo con la invención, la detección de pacientes con diabetes, especialmente de aquellos con enfermedades secundarias de la diabetes que tienen un peor pronóstico a fin de proceder a un diagnóstico y una terapia/un tratamiento (subsiguiente) más intensivos de la diabetes mellitus con el fin de facilitar la evolución más favorable posible de la enfermedad.

50 Mediante el procedimiento, según la invención, se puede realizar, por lo tanto, de forma muy ventajosa un diagnóstico fiable y/o una estratificación de riesgo. El procedimiento, según la invención, facilita por lo tanto decisiones clínicas que conducen a un diagnóstico más rápido, especialmente de las enfermedades secundarias de la diabetes. Estas decisiones clínicas comprenden asimismo un tratamiento continuado mediante fármacos para el tratamiento o la terapia de la diabetes mellitus.

55 Según otra realización preferente del procedimiento de la invención el diagnóstico y/o la estratificación de riesgo se realiza para el pronóstico, la profilaxis, la detección precoz y la detección del diagnóstico diferencial, para la evaluación de la gravedad y para la evaluación del desarrollo concomitante de la terapia de diabetes mellitus.

60 Según una realización adicional del procedimiento, según la invención, se extrae líquido corporal al paciente a examinar, preferentemente sangre, ya sea sangre total o suero o el plasma que se obtiene, y el diagnóstico se realiza *in vitro/ex vivo*, es decir al exterior del cuerpo humano o animal. Debido a la determinación del marcador pro-adrenomedulina de la región media (MR-proADM: SEQ ID N° 2) o de péptidos parciales o fragmentos del mismo, y en función de la cantidad disponible o la modificación de la cantidad con respecto a una referencia de, como mínimo,
 65 una muestra del paciente, se puede llevar a cabo el diagnóstico y/o la estratificación de riesgo.

En el contexto de esta invención, con “diabetes mellitus” se entenderá especialmente la diabetes mellitus tipo II (resistencia a la insulina), un trastorno crónico del metabolismo que afecta la producción de insulina en las células beta de los islotes de Langerhans en el páncreas, o bien existe insulina pero la misma no puede actuar correctamente en su lugar de destino, las membranas celulares. Como consecuencia de esta producción o acción alterada de la insulina aumentan los valores de azúcar en sangre (hiperglucemia). En la evolución de la diabetes se distingue entre prediabetes que se manifiesta solamente en su estado final mediante una “tolerancia alterada a la glucosa” que puede ser detectada químicamente en el laboratorio, y la diabetes mellitus manifiesta, propiamente dicha. Al principio de la fase prediabética está la resistencia a la insulina. Casi simultáneamente ya se desarrollan una disfunción endotelial, hiperlipoproteinemia y una disregulación circulatoria hipertensiva. Como consecuencia de esta constelación de riesgo se producen alteraciones ateroscleróticas de los vasos (micro- y macroangiopatías), así como complicaciones vasculares debido a trastornos de la microcirculación. Otras enfermedades secundarias o concomitantes son la retinopatía diabética hasta la ceguera, así como la nefropatía hasta la insuficiencia renal, la neuropatía, el síndrome de pie diabético y complicaciones cardiovasculares.

Por lo tanto, la invención se refiere al diagnóstico y/o a la estratificación de riesgo de la diabetes mellitus tipo II y sus enfermedades secundarias y concomitantes, especialmente disfunciones endoteliales, hiperlipoproteinemia, disregulación circulatoria hipertensiva, retinopatía diabética, nefropatía, insuficiencia renal, neuropatía, síndrome de pie diabético y complicaciones cardiovasculares.

Todas las indicaciones mencionadas están descritas, además, por ejemplo, en Pschyrembel, De Gruyter, Berlin 2004.

En el contexto de esta invención, con “pro-adrenomedulina de la región media (MR-proADM: SEQ ID N° 2)” se entenderá una proteína humana o un polipéptido con una secuencia de aminoácidos de 45-92 (posición 45 es Glu, posición 92 es Val) de la SEQ ID N° 1 (figura 1) de la prepro-adrenomedulina (Kitamura K, Sakata J, Kangawa K, Kojima M, Matsuo H, Eto T. “Cloning and characterization of cDNA encoding a precursor for human adrenomedullin” (= Clonación y caracterización de ADNc que codifica un precursor para la adrenomedulina humana) Biochem Biophys Res Commun 1993;194:720-725) o bien una secuencia de aminoácidos 1-48 de la SEQ ID N° 2 (figura 2). Este fragmento de la pro-adrenomedulina se denomina “pro-adrenomedulina de la región media (MR-proADM)” (EP 1488209B1) y presenta muy ventajosamente una alta estabilidad de plasma.

Además, la “pro-adrenomedulina de la región media”, según la invención, puede presentar modificaciones tales como glicosilaciones, lipidizaciones o derivatizaciones.

Según otra realización, la determinación de la pro-adrenomedulina de la región media (MR-proADM: SEQ ID N° 2) puede realizarse adicionalmente con otros marcadores, pudiendo la pro-adrenomedulina de la región media (MR-proADM: SEQ ID N° 2) estar contenida en una combinación de marcadores (panel, cluster) y, en concreto, preferentemente con aquellos que ya señalan a una diabetes mellitus. Según otra realización especial, asimismo puede tratarse de un marcador vascular que puede señalar una disfunción endotelial del sistema circulatorio que acompaña la diabetes.

Por lo tanto, la presente invención se refiere a una de estas realizaciones del procedimiento según la invención, en la que la determinación se lleva a cabo adicionalmente con, como mínimo, un marcador adicional elegido entre el grupo de los marcadores inflamatorios, los marcadores vasculares en un paciente a examinar.

De acuerdo con la invención, el marcador inflamatorio puede elegirse entre, como mínimo, un marcador del grupo de la proteína C reactiva (PCR), las citocinas tales como, por ejemplo, TNF-alfa, las interleucinas tales como, por ejemplo IL-6, la interleucina-1β, la procalcitonina (1-116, 3-116), angiotensina II, endotelina-1 y moléculas de adhesión tales como VCAM o ICAM, así como el marcador vascular puede elegirse entre, como mínimo, un marcador del grupo de la creatinquinasa, la mieloperoxidasa, la mioglobina, la proteína natriurética, en especial ANP (o ANF), proANP, NT-proANP, BNP, proBNP, NT-proBNP o una secuencia parcial de las mismas respectivamente, CRP. Además, con ello se entenderán preferentemente (pro)hormonas reguladoras de la circulación, en especial como el péptido liberador de gastrina (proGRP), proendotelina-1, proleptina, proneuropéptido-Y, prosomatostatina, proneuropéptido-YY, proopiomelanocortina o una secuencia parcial de las mismas, respectivamente.

Según otra realización se puede determinar adicionalmente, como mínimo un marcador/factor diabético. Los marcadores/factores diabéticos son, de acuerdo con la invención, especialmente aquellos como adiponectina, hidratos de carbono, grasas tales como colesterol (LDH) y otros, índice de masa corporal (IMC), edad, presión sanguínea, HOMA-IR (modelo homeostático de evaluación de la resistencia a la insulina, para la determinación véase: Matthews DR, Hosker JP, Rudenski AS, Naylor BA, Treacher DF, Turner RC, “Homeostasis Model Assessment: Insulin Resistance and B-cell Function from Fasting Plasma Glucose and Insulin Concentrations in Man (= Modelo homeostático de evaluación: La resistencia a la insulina y la función de las células B de la fijación de la glucosa en plasma y concentraciones de insulina en el hombre.) Diabetologia 28: 412-419. 1985).

Según otra realización de la invención, el procedimiento, según la invención, puede llevarse a cabo mediante

determinaciones paralelas o simultáneas de los marcadores (por ejemplo, placas de microtitulación con 96 o más cavidades), realizándose las determinaciones en como mínimo una muestra de paciente.

Además, el procedimiento, según la invención, y sus determinaciones pueden llevarse a cabo en un autómata de análisis, en especial mediante un encriptador (<http://www.kryptor.net>).

Según otra realización, el procedimiento de la invención y sus determinaciones pueden realizarse mediante una prueba rápida (por ejemplo, prueba de flujo lateral (lateral flow)), ya sea en determinaciones de parámetros individuales o múltiples.

Además, la invención se refiere a la utilización de pro-adrenomedulina de la región media (MR-proADM: SEQ ID N° 2) o péptidos parciales o fragmentos de la misma o que están contenidos en una combinación de marcadores (panel, cluster) para el diagnóstico in vitro y/o la estratificación de riesgo de la diabetes mellitus, en especial diabetes mellitus tipo II y sus enfermedades secundarias o concomitantes, así como teniendo en cuenta especialmente las realizaciones indicadas anteriormente. La combinación de marcadores puede, en su caso, contener otros marcadores adecuados.

Otro objetivo consiste en la utilización de un dispositivo diagnóstico para llevar a cabo el procedimiento, según la invención.

En el contexto de la presente invención, con un dispositivo diagnóstico de este tipo se entenderá especialmente un "array" o conjunto, o un "assay" o ensayo (por ejemplo, un inmunoensayo, ELISA, etc.), y en el más amplio sentido, un dispositivo para llevar a cabo el procedimiento, según la invención.

La invención se refiere además a la utilización de un kit para el diagnóstico in-vitro y la estratificación de riesgo de la diabetes mellitus, especialmente de la diabetes mellitus tipo II y de sus enfermedades secundarias y concomitantes, llevándose a cabo la determinación de la pro-adrenomedulina de la región media (MR-proADM: SEQ ID N° 2) o de péptidos parciales o fragmentos de la misma, o que están contenidos en una combinación de marcadores (panel, cluster) en un paciente a examinar, especialmente teniendo en cuenta las realizaciones indicadas anteriormente. Estos reactivos de detección comprenden, por ejemplo, anticuerpos, etc.

Los siguientes ejemplos y figuras sirven para explicar más detalladamente la invención, pero sin limitar la invención a estos ejemplos y figuras.

Ejemplos:

Ejemplo 1:

El ensayo MR-proADM se realizó según Morgenthaler y otros (Morgenthaler NG, Struck J, Alonso C, Bergmann A. Measurement of midregional proadrenomedullin in plasma with an immunoluminometric assay. (= Medición de pro-adrenomedulina de la región media en plasma mediante un ensayo de inmunoluminometría.) Clin Chem. 2005 Oct; 51(10):1823-9).

Se determinó MR-proADM en 100 individuos sanos sin trastorno de la tolerancia a la glucosa, en 60 pacientes que ya presentaban trastorno de la tolerancia a la glucosa y 200 pacientes con diabetes mellitus tipo II manifiesta (en adelante, sólo "DM II"). Estos 200 pacientes se dividieron en 100 diabéticos sin enfermedades secundarias y 100 diabéticos con enfermedades secundarias ya manifiestas tales como la nefropatía diabética y la retinopatía diabética. En la figura 3, se aprecia un aumento significativo de los valores MR-proADM con creciente gravedad de la DM II. Especialmente los dos grupos de pacientes DM II se diferenciaron de los controles sanos y de los pacientes con trastorno de la tolerancia a la glucosa. Sorprendentemente, se encontraron los mayores valores de MR-proADM en los pacientes con DM II que ya habían desarrollado enfermedades secundarias de la diabetes. En la tabla 1 se muestran, además de MR-proADM, los parámetros relevantes para la diabetes tales como la glucosa y HbA1c en los respectivos grupos.

Tabla 1 (complicaciones tardías (SK) (sin: enfermedades secundarias)):

	Sano (n=100)	Trastorno de la tolerancia a la glucosa (n=60)	DM II Sin SK (n=100)	DM II Con SK (N=100)	Valor p (para la tendencia)
Sexo (% masculino)	50	32	58	55	0,007
Edad (yr)	40(14)	44(11)	58(10)	61(10)	<0,001
Duración de la enfermedad (años)	-	-	16(7)	17(9)	0,55
Índice de masa corporal (kg/m ²)	22,9 (3,7)	24,1 (4,2)	25,8 (4,2)	26,1 (4,5)	<0,001
Presión sistólica (mmHg)	121 (14)	126 (22)	136 (17)	147 (21)	<0,001
Presión diastólica (mmHg)	77 (8)	78 (12)	81 (8)	81 (11)	0,02
Glucosa en sangre, en ayunas (mmol/L)	4,9 (0,3)	5,9 (0,4)	7,0 (1,2)	8,5 (3,5)	<0,001
HBA1c(%)	-	-	7,8 (1,3)	8,1 (1,6)	0,07
Pro-adrenomedulina de la región media (mmol/L)	0,27 (0,09)	0,29 (0,13)	0,42 (0,13)	0,81 (0,54)	<0,001

La relación que existe entre una microcirculación restringida ya presente y valores MR-proADM también se muestra por una correlación significativa ($r = 0,43$, $P = 0,002$) entre los valores MR-proADM en 50 pacientes con DM II y el flujo de circulación medido como "resting forearm cutaneous micro-circulatory perfusión" (resto de perfusión cutánea microcirculatoria en el brazo). (RCMP: A Enrique Caballero, Rola Saouaf, Subodh Arora, Su C Lim, Frank W. LoGerfo, Edward S Horton, Aristidis Veves. Reactivity of the micro- and macrocirculation is impaired in those at risk for type 2 diabetes. (= La reactividad de la micro- y macrocirculación está debilitada en aquellos que tienen un riesgo de desarrollar diabetes tipo II). Diabetes 48: 1856-1862, 1999).

Figuras:

La figura 1 muestra la SEQ ID N° 1 de la preproADM incluidas las secuencias parciales correspondientes.

La figura 2 muestra la SEQ ID N° 2 de la MR-proADM

La figura 3 muestra la MR-proADM en individuos sanos, pacientes con trastorno de la tolerancia a la glucosa, pacientes con diabetes mellitus tipo II (DM II) sin complicaciones tardías (SK) (sin: enfermedades secundarias) y pacientes con DM II con complicaciones tardías (sin: enfermedades secundarias).

LISTADO DE SECUENCIAS

<110> Brahms Aktiengesellschaft

<120> Diagnóstico y estratificación de riesgo de diabetes mellitus mediante MR-proADM

<130> BRAHMS 0029WO 06/11

<140> PCT/DE2007 todavía no se conoce

<141> 2007-11-08

<160> 2

<170> Patente versión 3.3

<210> 1

<211> 185

<212> PRT

<213> Humano

<400> 1

Met Lys Leu Val Ser Val Ala Leu Met Tyr Leu Gly Ser Leu Ala Phe
1 5 10 15

Leu Gly Ala Asp Thr Ala Arg Leu Asp Val Ala Ser Glu Phe Arg Lys
20 25 30

Lys Trp Asn Lys Trp Ala Leu Ser Arg Gly Lys Arg Glu Leu Arg Met
35 40 45

Ser Ser Ser Tyr Pro Thr Gly Leu Ala Asp Val Lys Ala Gly Pro Ala
50 55 60

Gln Thr Leu Ile Arg Pro Gln Asp Met Lys Gly Ala Ser Arg Ser Pro
65 70 75 80

Glu Asp Ser Ser Pro Asp Ala Ala Arg Ile Arg Val Lys Arg Tyr Arg
85 90 95

Gln Ser Met Asn Asn Phe Gln Gly Leu Arg Ser Phe Gly Cys Arg Phe
100 105 110

Gly Thr Cys Thr Val Gln Lys Leu Ala His Gln Ile Tyr Gln Phe Thr
115 120 125

Asp Lys Asp Lys Asp Asn Val Ala Pro Arg Ser Lys Ile Ser Pro Gln
130 135 140

Gly Tyr Gly Arg Arg Arg Arg Arg Ser Leu Pro Glu Ala Gly Pro Gly
145 150 155 160

Arg Thr Leu Val Ser Ser Lys Pro Gln Ala His Gly Ala Pro Ala Pro
165 170 175

Pro Ser Gly Ser Ala Pro His Phe Leu
180 185

<210> 2
<211> 47
<212> PRT
<213> Humano

<400> 2

Glu Leu Arg Met Ser Ser Ser Tyr Pro Thr Gly Leu Ala Asp Val Lys
1 5 10 15

Ala Gly Pro Ala Gln Thr Leu Ile Arg Pro Gln Asp Met Lys Gly Ala
20 25 30

Ser Arg Ser Pro Glu Asp Ser Ser Pro Asp Ala Ala Arg Ile Arg
35 40 45

REIVINDICACIONES

1. Procedimiento para el diagnóstico in-vitro y/o la estratificación de riesgo de diabetes mellitus, caracterizado porque se lleva a cabo una determinación de pro-adrenomedulina de la región media (MR-proADM: SEQ ID N° 2) en una muestra de un paciente a examinar.
2. Procedimiento, según la reivindicación 1, caracterizado porque se realiza el diagnóstico in-vitro y/o la estratificación de riesgo de diabetes mellitus del tipo II y de sus enfermedades secundarias y concomitantes, especialmente disfunciones endoteliales, hiperlipoproteinemía, disregulación circulatoria hipertensiva, retinopatía diabética, nefropatía, insuficiencia renal, neuropatía, síndrome de pie diabético y complicaciones cardiovasculares.
3. Procedimiento, según una de las reivindicaciones anteriores, caracterizado porque adicionalmente se lleva a cabo la determinación de como mínimo un marcador adicional elegido del grupo de los marcadores inflamatorios y, concretamente, de como mínimo un marcador del grupo de la proteína C reactiva (PCR), las citocinas tales como, por ejemplo, TNF-alfa, las interleucinas tales como, por ejemplo IL-6, la interleucina-1 β , la procalcitonina (1-116, 3-116), angiotensina II, endotelina-1 y/o de un marcador vascular, concretamente elegido entre, como mínimo, un marcador del grupo de la creatinquinasa, la mieloperoxidasa, la mioglobina, la proteína natriurética, en especial ANP (o ANF), proANP, NT-proANP, BNP, proBNP, NT-proBNP o (pro)hormonas reguladoras de la circulación tales como el péptido liberador de gastrina (proGRP), proendotelina-1, proleptina, proneuropéptido-Y, prosomatostatina, proneuropéptido-YY, pro-opiomelanocortina y/o de un marcador/factor diabético en un paciente a examinar.
4. Procedimiento, según una de las reivindicaciones anteriores, caracterizado porque se llevan a cabo determinaciones paralelas o simultáneas de los marcadores.
5. Procedimiento, según una de las reivindicaciones anteriores, caracterizado porque las determinaciones se llevan a cabo mediante una muestra de un paciente.
6. Procedimiento, según una de las reivindicaciones anteriores, caracterizado porque las determinaciones se llevan a cabo mediante una prueba rápida, especialmente en determinaciones de parámetros individuales o múltiples.
7. Procedimiento, según una de las reivindicaciones anteriores, caracterizado porque el diagnóstico se lleva a cabo para la estratificación de pacientes para la toma de decisiones clínicas, especialmente para el tratamiento continuado mediante fármacos para el tratamiento o la terapia de la diabetes mellitus, especialmente diabetes mellitus del tipo II y sus enfermedades secundarias y concomitantes.
8. Procedimiento, según una de las reivindicaciones anteriores, caracterizado porque el diagnóstico y/o la estratificación de riesgo se lleva a cabo para el pronóstico, la profilaxis, la detección precoz y la detección del diagnóstico diferencial, para la evaluación de la gravedad y para la evaluación del desarrollo concomitante a la terapia de diabetes mellitus, especialmente diabetes mellitus del tipo 2 y sus enfermedades secundarias y concomitantes.
9. Utilización de pro-adrenomedulina de la región media (MR-proADM: SEQ ID N° 2) o contenida en una combinación de marcadores para el diagnóstico in-vitro y/o la estratificación de riesgo de diabetes mellitus, especialmente diabetes mellitus del tipo 2 y sus enfermedades secundarias y concomitantes, conteniendo la combinación de marcadores otros marcadores, según la reivindicación 3 o, en su caso, otro marcador adecuado.
10. Utilización de un dispositivo diagnóstico para la realización de un procedimiento, según una de las reivindicaciones 1 a 8.
11. Utilización de un kit para el diagnóstico in-vitro y/o la estratificación de riesgo de diabetes mellitus, especialmente diabetes mellitus de tipo II y sus enfermedades secundarias y concomitantes, que contiene reactivos de detección para la determinación del marcador pro-adrenomedulina de la región media (MR-proADM: SEQ ID N° 2) o que está contenido en una combinación de marcadores, conteniendo la combinación de marcadores otros marcadores, según la reivindicación 3, así como coadyuvantes para la realización de un procedimiento, según una de las reivindicaciones 1 a 8.

Figura 1

SEQ ID No. 1:

Met Lys Leu Val Ser Val Ala Leu Met Tyr Leu Gly Ser Leu Ala Phe
1 5 10 15

Leu Gly Ala Asp Thr Ala Arg Leu Asp Val Ala Ser Glu Phe Arg Lys
20 25 30

Lys Trp Asn Lys Trp Ala Leu Ser Arg Gly Lys Arg Glu Leu Arg Met
35 40 45

Ser Ser Ser Tyr Pro Thr Gly Leu Ala Asp Val Lys Ala Gly Pro Ala
50 55 60

Gln Thr Leu Ile Arg Pro Gln Asp Met Lys Gly Ala Ser Arg Ser Pro
65 70 75 80

Glu Asp Ser Ser Pro Asp Ala Ala Arg Ile Arg Val Lys Arg Tyr Arg
85 90 95

Gln Ser Met Asn Asn Phe Gln Gly Leu Arg Ser Phe Gly Cys Arg Phe
100 105 110

Gly Thr Cys Thr Val Gln Lys Leu Ala His Gln Ile Tyr Gln Phe Thr
115 120 125

Asp Lys Asp Lys Asp Asn Val Ala Pro Arg Ser Lys Ile Ser Pro Gln
130 135 140

Gly Tyr Gly Arg Arg Arg Arg Arg Ser Leu Pro Glu Ala Gly Pro Gly
145 150 155 160

Arg Thr Leu Val Ser Ser Lys Pro Gln Ala His Gly Ala Pro Ala Pro
165 170 175

Pro Ser Gly Ser Ala Pro His Phe Leu
180 185

1-185 preproADM (185 AS)

22-185 proADM (164 AS)

95-146 ADM (52 AS)

Figura 2

SEQ ID No. 2

Glu	Leu	Arg	Met	Ser	Ser	Ser	Tyr	Pro	Thr	Gly	Leu	Ala	Asp	Val	Lys
1				5					10					15	
Ala	Gly	Pro	Ala	Gln	Thr	Leu	Ile	Arg	Pro	Gln	Asp	Met	Lys	Gly	Ala
			20					25					30		
Ser	Arg	Ser	Pro	Glu	Asp	Ser	Ser	Pro	Asp	Ala	Ala	Arg	Ile	Arg	
		35					40					45			

1-48 MR-proADM = AS 45 - 92 de preproADM (48 AS)

Figura 3

