

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 434 215**

51 Int. Cl.:

G01N 33/66 (2006.01)

G01N 33/74 (2006.01)

G01N 33/68 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **18.04.2008** **E 08746276 (8)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **26.06.2013** **EP 2147315**

54 Título: **Biomarcadores relacionados con la diabetes y métodos de uso de los mismos**

30 Prioridad:

18.04.2007 US 788260

08.11.2007 US 2609

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:

16.12.2013

73 Titular/es:

TETHYS BIOSCIENCE, INC. (100.0%)

**5858 Horton Street
Emeryville, CA 94608-2917, US**

72 Inventor/es:

**URDEA, MICHAEL S.;
MCKENNA, MICHAEL P. y
ARENSDORF, PATRICK A.**

74 Agente/Representante:

IZQUIERDO FACES, José

ES 2 434 215 T3

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).

DESCRIPCIÓN

Biomarcadores relacionados con la diabetes y métodos de uso de los mismos

5 CAMPO DE LA INVENCION

La invención se refiere a biomarcadores asociados con la diabetes, a métodos de uso de los biomarcadores para determinar el riesgo de que un individuo desarrolle diabetes y a métodos de cribado de una población para identificar a las personas que corren el riesgo de desarrollar diabetes y otros estados prediabéticos.

10

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

15

La diabetes mellitus es una enfermedad grave que se caracteriza por la pérdida de la capacidad para regular los niveles de glucosa en sangre. La Organización Mundial de la Salud (OMS) estima que más de 180 millones de personas en el mundo tienen diabetes. Es probable que este número sea más del doble para el año 2030. Se estima que en el año 2005, 1,1 millones de personas murieron a causa de la diabetes; esta estimación probablemente subestima las muertes causadas por la diabetes, ya que la diabetes contribuye a otras enfermedades, como la enfermedad cardíaca y la enfermedad renal, que pueden aparecer como la causa de la muerte. Casi el 80% de las muertes por diabetes se producen en países de ingresos bajos y medios. Véase el URL World-Wide-Web.who.int/mediacentre/factsheets/fs312/en/index.html.

20

25

La diabetes mellitus se subdivide en la diabetes de tipo 1 y la diabetes de tipo 2. La diabetes de tipo 1 (diabetes insulino dependiente o diabetes infantil) es el resultado de la falta de producción de insulina debida a la destrucción de origen autoinmunitario de las células beta del páncreas. Los pacientes necesitan administración diaria de insulina para sobrevivir y corren el riesgo de padecer cetoacidosis. Los pacientes con diabetes de tipo 1 presentan poca o ninguna secreción de insulina tal como se manifiesta por los niveles bajos o indetectables de insulina o de péptido C en plasma (también conocido en la técnica como "péptido C soluble").

30

35

40

45

La diabetes de tipo 2 (diabetes no insulino dependiente o diabetes del adulto) es el resultado de la insensibilidad a la insulina, y representa el 90% de la diabetes en todo el mundo. La diabetes gestacional es una pérdida del control de azúcar en sangre (hiperglucemia) que se produce durante el embarazo. La diabetes de tipo 2 se caracteriza por trastornos de la acción de la insulina y la secreción de insulina, cualquiera de los cuales puede ser la característica predominante. Los pacientes con diabetes de tipo 2 se caracterizan por una deficiencia relativa, más que absoluta, de insulina y son resistentes a la insulina. Al menos al principio, y muchas veces durante toda su vida, estos individuos no necesitan tratamiento con insulina adicional para sobrevivir. La diabetes de tipo 2 representa el 90%-95% de todos los casos de diabetes y puede quedar sin diagnosticar durante muchos años debido a que la hiperglucemia no suele ser lo suficientemente grave como para provocar síntomas evidentes de diabetes o los síntomas simplemente no se reconocen. La mayoría de los pacientes con diabetes de tipo 2 son obesos, y la obesidad en sí misma puede provocar o agravar la resistencia a la insulina. Muchos de los que no son obesos según los criterios tradicionales de peso pueden tener un mayor porcentaje de grasa corporal distribuida predominantemente en la región abdominal (grasa visceral). Mientras que los pacientes con esta forma de diabetes pueden tener niveles de insulina que parecen normales o elevados, se esperaría que los altos niveles de glucosa en sangre en estos pacientes diabéticos dieran como resultado valores de insulina incluso más altos que si su función de las células betas fuese normal. Por lo tanto, la secreción de insulina es con frecuencia defectuosa e insuficiente para compensar la resistencia a la insulina. Por otro lado, algunos individuos hiperglucémicos tienen una acción de la insulina esencialmente normal, pero una secreción de insulina notablemente alterada.

50

55

Los prediabéticos tienen con frecuencia niveles de glucosa en ayunas entre la normalidad y la diabetes franca. La tolerancia anormal a la glucosa o "tolerancia alterada a la glucosa" puede ser un indicio de que un individuo se encuentra en vías de desarrollar diabetes; se necesita utilizar una prueba de tolerancia a la glucosa oral (OGTT) para su detección. Sin embargo, se ha demostrado que la tolerancia alterada a la glucosa es en sí misma completamente asintomática y no está asociada con ninguna discapacidad funcional. De hecho, la secreción de insulina es por lo general mayor en respuesta a una comida mixta que en respuesta a una carga de glucosa pura; como resultado, la mayoría de las personas con tolerancia alterada a la glucosa raramente son hiperglucémicos, si es que lo son, en su vida diaria, excepto cuando se someten a ensayos de diagnóstico de tolerancia a la glucosa. Por lo tanto, la importancia de la tolerancia alterada a la glucosa reside exclusivamente en su capacidad para identificar a las personas con mayor riesgo de enfermedad en el futuro (Stem *et al.*, 2002)

60

65

La diabetes se diagnostica generalmente determinando los niveles de glucosa en sangre después de un ayuno durante toda la noche (nivel de glucosa en plasma en ayunas) o determinando los niveles de glucosa en sangre después de un ayuno, seguido de la ingesta de glucosa y una medición de glucosa en sangre dos horas después de la administración de la glucosa (una prueba de tolerancia a la glucosa). En estudios llevados a cabo por Stem y colaboradores (Stem *et al.*, Diabetes Care 25:1851-1856, (2002)), la sensibilidad y las tasas de falsos positivos de la tolerancia alterada a la glucosa como predictor de la futura conversión a diabetes de tipo 2 fue de un 50,9% y de un 10,2%, respectivamente, lo que representa un área bajo la curva de rendimiento diagnóstico de un 77,5% (con un intervalo de confianza del 95% de 74,3%-80,7%) y un valor p (calculado mediante la bondad del

ajuste de Hosmer-Lemeshow) de 0,20. Debido a la incomodidad asociada con la prueba de tolerancia a la glucosa oral, así como el coste del ensayo, el ensayo se utiliza raras veces en la práctica clínica de rutina. Además, los pacientes cuya diabetes se diagnostica únicamente en base a una prueba de tolerancia a la glucosa oral tienen una alta tasa de reversión a la normalidad durante el seguimiento y pueden, de hecho, representar diagnósticos de falsos positivos (Burke *et al.*, Diabetes Care 21: 1266-1270 (1998)). Stem y colaboradores informaron que estos casos tenían una probabilidad casi 5 veces mayor de volver al estado no diabético después de 7 a 8 años de seguimiento en comparación con personas que cumplan con los criterios convencionales de diagnóstico clínico o ayuno.

Más allá de la glucosa y la HbA1C, se han intentado varias mediciones puntuales de biomarcadores individuales para el uso de la evaluación de riesgo de una diabetes futura. La solicitud de patente de EE.UU. N° 2003/0100486 propone la proteína C reactiva (CRP) y la interleucina-6 (IL-6), ambos marcadores de inflamación sistémica, utilizados en solitario y como complemento de la medición de la HbA1C. Sin embargo no se han adoptado estos ensayos por razones prácticas relacionadas con el rendimiento clínico, concretamente la poca especificidad y las altas tasas de falsos positivos.

Con frecuencia se descubre que una persona con tolerancia alterada a la glucosa presenta al menos uno o más de los factores de riesgo comunes de enfermedad vascular arterial (por ejemplo, dislipidemia e hipertensión). Esta agregación de síntomas ha sido denominado "síndrome X" o "síndrome metabólico" por algunos investigadores y puede indicar un estado diabético o prediabético. En solitario, cada componente de la agregación expresa un aumento del riesgo de enfermedad diabética y vascular arterial, pero juntos como una combinación se hacen mucho más significativos. Esto significa que la gestión de las personas con hiperglucemia y otras características del síndrome metabólico debe centrarse no solamente en el control de la glucosa en sangre, sino también incluir estrategias para la reducción de otros factores de riesgo de enfermedad vascular arterial. Además, tales factores de riesgo no son específicos para la diabetes o prediabetes y no son en sí mismos una base para un diagnóstico de diabetes o del estado diabético.

La predicción de riesgo de diabetes, prediabetes o un estado prediabético también puede abarcar índices calculados y algoritmos de predicción de riesgo multivariantes que evalúan y calculan el riesgo absoluto de que un sujeto desarrolle diabetes, prediabetes o un estado prediabético con respecto a una cohorte histórica. La evaluación de riesgo mediante tales índices calculados y algoritmos matemáticos predictivos se ha incorporado cada vez más a las directrices para los ensayos de diagnóstico y tratamiento, y abarca los índices obtenidos y validados, entre otros, con muestras polietápicas estratificadas, de una población representativa. En los modelos predictivos se incorpora una pluralidad de factores convencionales de riesgo de diabetes. Un ejemplo destacado de tales algoritmos incluye el estudio de Framingham (Kannel, W.B. *et al.*, (1976) Am. J. Cardiol. 38:46-51) y las modificaciones del estudio de Framingham, tales como el National Cholesterol Education Program Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III).

Otros algoritmos de predicción de riesgo de diabetes incluyen, sin limitación, el San Antonio Heart Study (Stem, M.P. *et al.*, (1984) Am. J. Epidemiol. 120: 834-851; Stem, M.P. *et al.*, (1993) Diabetes. 42: 706-714; Burke, J.P. *et al.*, (1999) Arch. Intern. Med. 159: 1450-1456), Archimedes (Eddy, D.M. y Schlessinger, L. (2003) Diabetes Care 26(11): 3093-3101; Eddy, D.M. y Schlessinger, L. (2003) Diabetes Care 26(11): 3102-3110), la escala finlandesa de riesgo de diabetes (Lindström, J. y Tuomilehto, J. (2003) Diabetes Care 26(3): 725-731), y el Ely Study (Griffin, S.J. *et al.*, (2000) Diabetes Metab. Res. Rev. 16: 164-171).

A pesar de los numerosos estudios y algoritmos que se han utilizado para evaluar el riesgo de diabetes, prediabetes o un estado prediabético, existe la necesidad de métodos de evaluación precisos de tales riesgos o afecciones. Además, debido a cuestiones de orden práctico y de dificultad de los cálculos de riesgo implicados, el médico de atención primaria, que es quien con mayor probabilidad se enfrentará inicialmente con el prediabético o el diabético incipiente sin diagnosticar, apenas ha adoptado tal enfoque. Sin duda, sigue existiendo la necesidad de métodos más prácticos de evaluación del riesgo de una futura diabetes.

Está bien documentado que la prediabetes puede estar presente durante diez años o más antes de detectarse trastornos glucémicos, como la diabetes. El tratamiento de los prediabéticos con fármacos tales como acarbose, metformina, troglitazona y rosiglitazona puede posponer o prevenir la diabetes; sin embargo, pocos prediabéticos son tratados. Una de las principales razones, como se ha indicado anteriormente, es que no existe un ensayo de laboratorio simple e inequívoco para determinar el riesgo real de que un individuo desarrolle diabetes. Además, incluso en los individuos que se sabe corren el riesgo de tener diabetes, el control glucémico sigue siendo el criterio principal de valoración para el seguimiento terapéutico, y está sujeto a las mismas limitaciones que su uso en la predicción y el diagnóstico de la diabetes franca. Por lo tanto, sigue existiendo en la técnica la necesidad de métodos de identificación, diagnóstico y tratamiento de estos individuos que todavía no son diabéticos, pero que corren un riesgo significativo de desarrollar diabetes. El documento WO 2006/072654 describe marcadores SNP asociados con la diabetes. Bayés *et al.* (American Journal of Transplantation, 2007, 7:416-422) analizaron varios marcadores para su asociación con la diabetes mellitus de reciente diagnóstico tras un trasplante.

En consecuencia, sigue existiendo la necesidad de un método conveniente y relativamente económico para el cribado en personas que corren el riesgo de desarrollar diabetes. Un ensayo de este tipo podría utilizarse para

cribar una gran población para identificar a las personas que corren el riesgo de desarrollar diabetes, o para someter a ensayo a una única persona para determinar el riesgo de que ese individuo desarrolle diabetes.

RESUMEN DE LA INVENCION

5 La invención proporciona un método de evaluación del riesgo de desarrollar un estado diabético, comprendiendo el método:

10 obtener datos de medición de biomarcadores, en el que los datos de medición de biomarcadores son representativos de las mediciones de biomarcadores en al menos una muestra biológica de un individuo; y evaluar el riesgo de desarrollar un estado diabético en base a un resultado de un modelo, en el que el modelo se ejecuta en base a una entrada de los datos de medición de biomarcadores; en el que dichos biomarcadores comprenden al menos ADIPOQ, CRP y GLUCOSE.

15 La invención también proporciona un método de evaluación del riesgo de desarrollar un estado diabético que comprende:

obtener mediciones de biomarcadores de al menos una muestra biológica de un individuo que es un sujeto sin diagnóstico previo de diabetes, prediabetes o un estado prediabético; comparar la medición de biomarcadores con los niveles normales de control; y evaluar, a partir de la comparación, el riesgo de que el individuo desarrolle un estado diabético; en el que los biomarcadores comprenden al menos ADIPOQ, CRP y GLUCOSE.

La invención también proporciona un método de seguimiento durante el tratamiento de la diabetes, la prediabetes o un estado prediabético que comprende:

25 obtener mediciones de biomarcadores a partir de una muestra biológica de un sujeto sometido a un régimen de tratamiento o intervención terapéutica para la diabetes, la prediabetes o un estado prediabético, en el que los biomarcadores comprenden al menos ADIPOQ, CRP y GLUCOSE.

30 La invención también proporciona un kit que comprende reactivos para medir un grupo de biomarcadores, en el que los biomarcadores comprenden al menos ADIPOQ, CRP y GLUCOSE; en el que, opcionalmente, al menos uno de los reactivos comprende un marcador detectable.

La invención también proporciona un sistema de ensayo de diagnóstico médico para evaluar el riesgo de desarrollar un estado diabético, comprendiendo el sistema:

35 (a) una herramienta de recogida de datos concebida para recoger datos de medición de biomarcadores representativos de las mediciones de biomarcadores en al menos una muestra biológica de un individuo; (b) una herramienta de análisis que comprende un motor de análisis estadístico concebido para generar una representación de una correlación entre el riesgo de desarrollar un estado diabético y las mediciones de los biomarcadores, en el que la representación de la correlación está concebida para ejecutarse para generar un resultado; y (c) una herramienta de cálculo de índice concebida para analizar el resultado para determinar el riesgo del individuo de desarrollar un estado diabético y representar el resultado como un valor de índice; en el que dichos biomarcadores comprenden al menos ADIPOQ, CRP y GLUCOSE.

45 La presente invención se refiere al uso de biomarcadores para evaluar el riesgo de que un individuo se vuelva diabético o para identificar a los miembros de una población que corren el riesgo de desarrollar diabetes, y a los métodos para calcular tales riesgos, avisar a los individuos acerca de tales riesgos, proporcionar sistemas de ensayo de diagnóstico para calcular tales riesgos, y diversas otras formas de realización como se describen en el presente documento.

50 En una forma de realización, la invención proporciona paneles de biomarcadores novedosos que comprenden ADIPOQ y GLUCOSE, que pueden medirse y utilizarse para evaluar el riesgo de que un individuo desarrolle diabetes en el futuro, por ejemplo, el riesgo de que un individuo desarrolle diabetes en los siguientes 1,2, 2,5, 5, 7,5, o 10 años. En las figuras se muestran paneles preferentes ejemplares. Cada panel define un conjunto de marcadores que pueden emplearse para los métodos, kits y sistemas que emplean tales conjuntos de marcadores.

60 En el presente documento también se describe un método para calcular una puntuación de riesgo de diabetes, que comprende (a) obtener entradas acerca de un individuo que comprende el nivel de biomarcadores en al menos una muestra biológica de dicho individuo; y (b) calcular una puntuación de riesgo de diabetes a partir de dichas entradas; en el que dichos biomarcadores comprenden (i) al menos tres biomarcadores seleccionados de entre los RDMARKERS, o (ii) al menos tres biomarcadores, en el que dos biomarcadores están seleccionados de entre ADIPOQ; CRP; GLUCOSE; GPT; HBA1C; HSPA1B; IGFBP1, IGFBP2; INS; LEP y TRIG; y un biomarcador está seleccionado de entre los ALLDBRISK, CP y TLR de la Tabla 1, la Tabla 2 y la Tabla 3; o (iii) al menos tres biomarcadores, en el que al menos un biomarcador está seleccionado de entre GLUCOSE y HBA1C; al menos un biomarcador está seleccionado de entre ADIPOQ, CRP, GPT, HSPA1B, IGFBP1, IGFBP2, INS, LEP y TRIG; y al

menos un biomarcador está seleccionado de entre los ALLDBRISK, CP, y TLRf de la Tabla 1, la Tabla 2 y la Tabla 3.

En el presente documento también se describe un método de evaluación del riesgo de desarrollar un estado diabético, comprendiendo el método: (a) obtener datos de medición de biomarcadores, en el que los datos de medición de biomarcadores son representativos de las mediciones de biomarcadores en al menos una muestra biológica de un individuo; y (b) evaluar el riesgo de desarrollar un estado diabético en base a un resultado de un modelo, en el que el modelo se ejecuta en base a una entrada de los datos de medición de biomarcadores; en el que los biomarcadores comprenden: (i) al menos tres biomarcadores, en el que tres de los biomarcadores están seleccionados de entre los conjuntos RDMARKER enumerados en la figura 6A; o (ii) al menos cuatro biomarcadores seleccionados de entre los RDMARKERS; o (iii) al menos tres biomarcadores, en el que dos biomarcadores están seleccionados de entre ADIPOQ; CRP; GLUCOSE; GPT; HBA1C; HSPA1B; IGFBP1; IGFBP2; INS; LEP y TRIG; y un biomarcador está seleccionado de entre los ALLDBRISK, CP y TLRf de la Tabla 1, la Tabla 2 y la Tabla 3; o (iv) al menos tres biomarcadores, en el que al menos un biomarcador está seleccionado de entre GLUCOSE y HBA1C; al menos un biomarcador está seleccionado de entre ADIPOQ, CRP, GPT, HSPA1B, IGFBP1, IGFBP2, INS, LEP y TRIG; y al menos un biomarcador está seleccionado de entre los ALLDBRISK, CP y TLRf de la Tabla 1, la Tabla 2 y la Tabla 3; o (v) al menos tres biomarcadores, en el que al menos dos biomarcadores están seleccionados de entre los biomarcadores dentro del grupo que consiste en Biomarcadores Principales I y Biomarcadores Principales II y al menos un tercer biomarcador está seleccionado de entre cualquiera de los biomarcadores enumerados en la Tabla 4.

En otra forma de realización relacionada más, la invención es un método de evaluación del riesgo de desarrollar un estado diabético que comprende: obtener mediciones de biomarcadores de al menos una muestra biológica de un individuo que es un sujeto sin diagnóstico previo de diabetes, prediabetes o un estado prediabético; comparar la medición de biomarcadores con los niveles normales de control; y evaluar, a partir de la comparación, el riesgo de que el individuo desarrolle un estado diabético; en el que los biomarcadores comprenden al menos ADIPOQ, CRP y GLUCOSE.

Del mismo modo, la invención incluye un método de evaluación del riesgo de desarrollar un estado diabético, comprendiendo el método: obtener datos de medición de biomarcadores, en el que los datos de medición de biomarcadores son representativos de las mediciones de biomarcadores en al menos una muestra biológica de un individuo; y evaluar el riesgo de desarrollar un estado diabético en base a un resultado de un modelo, en el que el modelo se ejecuta en base a una entrada de los datos de medición de biomarcadores; en el que dichos biomarcadores comprenden al menos ADIPOQ, CRP y GLUCOSE.

En otra forma de realización, los biomarcadores comprenden al menos cuatro biomarcadores seleccionados de entre los RDMARKERS.

En otra forma de realización, los al menos cuatro biomarcadores seleccionados de entre los RDMARKERS están seleccionados de entre las combinaciones de la figura 6B.

En otras formas de realización, los biomarcadores comprenden al menos cinco, al menos seis, al menos siete, al menos ocho, al menos nueve, al menos diez u once o biomarcadores seleccionados de entre los RDMARKERS.

En algunas variaciones, la etapa de evaluación del riesgo comprende calcular un valor de índice mediante el modelo basado en los datos de medición de biomarcadores, en el que el valor de índice se correlaciona con el riesgo de desarrollar un estado diabético en el sujeto. Opcionalmente, la evaluación del riesgo comprende normalizar los datos de medición de biomarcadores a los valores de referencia.

En otra forma de realización, la combinación de biomarcadores utilizada excluye cualquier combinación de biomarcadores identificada específicamente en la publicación de patente de EE.UU. N° 2007/0218519. En otra forma de realización, la combinación de biomarcadores utilizada excluye cualquier combinación de biomarcadores genéricamente identificada en la publicación de solicitud de patente de EE.UU. N° 2007/0218519.

En otras formas de realización, los biomarcadores comprenden al menos cinco, al menos seis, al menos siete, al menos ocho, al menos nueve, al menos diez u once biomarcadores seleccionados de entre los RDMARKERS.

En otra forma de realización, la combinación de biomarcadores utilizada excluye cualquier combinación de biomarcadores identificada específicamente en la publicación internacional N° WO 2007/044860. En otra forma de realización, la combinación de biomarcadores utilizada excluye cualquier combinación de biomarcadores genéricamente identificada en la publicación internacional N° WO 2007/044860.

En el presente documento también se describe un método para calcular una puntuación de riesgo de diabetes, que comprende (a) obtener entradas acerca de un individuo que comprende el nivel de biomarcadores en al menos una muestra biológica de dicho individuo; y (b) calcular una puntuación de riesgo de diabetes a partir de dichas entradas; en el que dichos biomarcadores comprenden (i) al menos tres biomarcadores, en el que tres de los

biomarcadores están seleccionados de entre los conjuntos RDMARKER enumerados en la figura 6A; o (ii) al menos cuatro biomarcadores seleccionados de entre los RDMARKERS; o (iii) al menos tres biomarcadores, en el que dos biomarcadores están seleccionados de entre ADIPOQ; CRP; GLUCOSE; GPT; HBA1C; HSPA1B; IGFBP1, IGFBP2; INS; LEP y TRIG; y uno de biomarcadores está seleccionado de entre los ALLDBRISK, CP y TLRP de la Tabla 1, la Tabla 2 y la Tabla 3; o (iv) al menos tres biomarcadores, en el que al menos un biomarcador está seleccionado de entre GLUCOSE y HBA1C; al menos un biomarcador está seleccionado de entre ADIPOQ, CRP, GPT, HSPA1B, IGFBP1, IGFBP2, INS, LEP y TRIG; y al menos un biomarcador está seleccionado de entre los ALLDBRISK, CP y TLRP de la Tabla 1, la Tabla 2 y la Tabla 3. En otras formas de realización, los biomarcadores comprenden al menos cuatro, al menos cinco, al menos seis, al menos siete, al menos ocho, al menos nueve, al menos diez o al menos once biomarcadores seleccionados de entre los RDMARKERS.

La invención puede definirse también como una mejora sobre las actuales metodologías. Por ejemplo, en un método de evaluación del riesgo de desarrollar un estado diabético en un sujeto midiendo uno o más de los parámetros clínicos y factores de riesgo tradicionales de laboratorio, descrito en el presente documento, existe una mejora que comprende: obtener datos de medición de biomarcadores que sean representativos de las mediciones de al menos dos biomarcadores en una muestra del sujeto, en el que los al menos dos biomarcadores están seleccionados del grupo que consiste en Biomarcadores Principales I y Biomarcadores Principales II; y evaluar el riesgo de desarrollar un estado diabético en el sujeto en base a un resultado de un modelo, en el que el modelo se ejecuta en base a una entrada de los datos de medición de biomarcadores.

Como alternativa, en un método de evaluación del riesgo de desarrollar un estado diabético en un sujeto midiendo uno o más de los parámetros clínicos y factores de riesgo tradicionales de laboratorio, descrito en el presente documento, existe una mejora que comprende: obtener datos de medición de biomarcadores que sean representativos de las mediciones de al menos dos biomarcadores en una muestra del sujeto, en el que los al menos dos biomarcadores están seleccionados del grupo que consiste en ADIPOQ; CRP; FGA; INS; LEP; AGER; AHSG; ANG; APOE; CD14; FTH1; IGFBP1; IL2RA; VCAM1; VEGF y VWF; y evaluar el riesgo de desarrollar un estado diabético en el sujeto en base a un resultado de un modelo, en el que el modelo se ejecuta en base a una entrada de los datos de medición de biomarcadores.

En algunas variaciones de la invención, la etapa de obtención de datos de medición de biomarcadores comprende medir el nivel de al menos uno de los biomarcadores en al menos una muestra biológica de dicho individuo. Opcionalmente, el método incluye una etapa (antes de la etapa de obtención de datos de medición de biomarcadores) de obtención de al menos una muestra biológica del individuo.

En algunas variaciones, obtener los datos de medición de biomarcadores comprende obtener datos representativos de una medición del nivel de al menos un biomarcador de un registro ya existente (que contiene tal información sobre el individuo).

En otra forma de realización, la invención abarca un método que comprende avisar a un individuo acerca de dicho riesgo del individuo de desarrollar diabetes, en el que dicho riesgo se basa en factores que comprenden una puntuación de riesgo de diabetes, y en el que dicha puntuación de riesgo de diabetes se calcula como se ha descrito anteriormente. El aviso puede ser realizado por un profesional de la salud, incluido, pero no limitado a, un médico, enfermera, enfermera avanzada, farmacéutico, auxiliar de farmacia, asistente médico, técnico de laboratorio, dietista o nutricionista, o por una persona que trabaje bajo la dirección de un profesional de la salud. El aviso puede ser realizado por una organización de mantenimiento de la salud (HMO), un hospital, una clínica, una compañía de seguros, una empresa de servicios médicos o un sistema o agencia de asistencia sanitaria nacional, federal, estatal, provincial, municipal o local. El profesional de la salud o la persona que trabaja bajo la dirección de un profesional de la salud obtiene los antecedentes médicos de la persona del individuo o de los registros médicos del individuo. El aviso puede realizarse de forma automática, por ejemplo, mediante un ordenador, microprocesador o dispositivo dedicado para entregar dicho aviso. El aviso puede ser realizado por un profesional de la salud o una persona que trabaje bajo la dirección de un profesional de la salud por medio de un ordenador, como por correo electrónico o mensaje de texto.

En algunas formas de realización de la invención, la puntuación de riesgo de diabetes se calcula automáticamente. La puntuación de riesgo de diabetes puede calcularse mediante un ordenador, una calculadora, una calculadora programable o cualquier otro dispositivo capaz de realizar cálculos, y puede ser comunicada al individuo por un profesional de la salud, incluido, pero no limitado a, un médico, enfermera, enfermera avanzada, farmacéutico, auxiliar de farmacia, asistente médico, técnico de laboratorio, dietista o nutricionista, o por una persona que trabaje bajo la dirección de un profesional de la salud, o por una organización tal como una organización de mantenimiento de la salud, un hospital, una clínica, una compañía de seguros, una empresa de servicios médicos o un sistema o agencia de asistencia sanitaria nacional, federal, estatal, provincial, municipal o local, o de forma automática, por ejemplo, mediante un ordenador, microprocesador o dispositivo dedicado para entregar tal aviso.

En algunas formas de realización, el individuo no tiene un diagnóstico de diabetes. En algunas formas de realización, el individuo no tiene un diagnóstico de una afección relacionada con la diabetes, tal como el síndrome metabólico, el síndrome X u otra afección relacionada con la diabetes.

En otra forma de realización, la invención abarca un método para proporcionar una puntuación de riesgo de diabetes, que comprende calcular una puntuación de riesgo de diabetes como se ha descrito anteriormente, y proporcionar la puntuación de riesgo de diabetes a una persona, organización o base de datos. En otras formas de realización, se obtiene al menos una entrada de biomarcadores desde un registro ya existente, tal como un registro almacenado en una base de datos, estructura de datos, otro registro médico electrónico, o papel, microficha u otro registro no electrónico.

En otra forma de realización, se obtiene al menos una entrada de biomarcadores de una o más muestras biológicas recogidas del individuo, tal como de una muestra de sangre, muestra de saliva, muestra de orina, muestra de líquido cefalorraquídeo, muestra de otro fluido corporal, u otra muestra biológica incluida, pero no limitada a, las descritas en el presente documento.

En otra forma de realización, la invención comprende proporcionar a una persona, organización o base de datos, dos o más puntuaciones de riesgo de diabetes, en la que las dos o más puntuaciones de riesgo de diabetes se derivan de la información de biomarcadores que representa el estado de biomarcadores del individuo en dos o más instantes en el tiempo. En cualquiera de las formas de realización anteriormente indicadas, la entidad que realiza el método puede recibir una contraprestación por realizar una o más de las etapas de los métodos descritos.

En otra forma de realización, la invención abarca un método de clasificación o agrupamiento de una población de individuos, que comprende obtener una puntuación de riesgo de diabetes para los individuos comprendidos dentro de dicha población, en el que dicha puntuación de riesgo de diabetes se calcula como se ha descrito anteriormente; y clasificar a los individuos dentro de la población con relación a los individuos restantes de la población o dividir la población en al menos dos grupos, en base a factores que comprenden dichas puntuaciones de riesgo de diabetes obtenidas. La clasificación o agrupamiento de la población de individuos puede utilizarse para uno o más de los siguientes fines: para determinar la elegibilidad de una persona para un seguro de salud; la prima de un individuo para el seguro de salud; para determinar la prima de un individuo para la afiliación a un plan de asistencia sanitaria, organización de mantenimiento de la salud u organización proveedora preferente; para asignar profesionales de la salud a un individuo en un plan de asistencia sanitaria, organización de mantenimiento de la salud u organización proveedora preferente; para recomendar a un individuo o grupo de individuos una intervención terapéutica o intervención en el estilo de vida; para gestionar la asistencia sanitaria de un individuo o grupo de individuos; para hacer seguimiento de la salud de un individuo o grupo de individuos; o para hacer seguimiento del tratamiento médico, la intervención terapéutica o la intervención en el estilo de vida de un individuo o grupo de individuos.

En el presente documento también se describen una o más estructuras de datos o bases de datos que comprenden los valores para (a) al menos tres biomarcadores, en las que tres de los biomarcadores están seleccionados de entre los conjuntos RDMARKER enumerados en la figura 6A; o (b) al menos cuatro biomarcadores seleccionados de entre los RDMARKERS; o (c) al menos tres biomarcadores, en las que dos biomarcadores están seleccionados de entre ADIPOQ; CRP; GLUCOSE; GPT; HBA1C; HSPA1B; IGFBP1; IGFBP2; INS; LEP y TRIG; y un biomarcador está seleccionado de entre los ALLDBRISK, CP y TLRf de la Tabla 1, la Tabla 2 y la Tabla 3; o (d) al menos tres biomarcadores, en las que al menos un biomarcador está seleccionado de entre GLUCOSE y HBA1C; al menos un biomarcador está seleccionado de entre ADIPOQ, CRP, GPT, HSPA1B, IGFBP1, IGFBP2, INS, LEP y TRIG; y al menos un biomarcador está seleccionado de entre los ALLDBRISK, CP y TLRf de la Tabla 1, la Tabla 2 y la Tabla 3.

En otra forma de realización, la invención abarca una combinación de biomarcadores que comprende ADIPOQ, CRP y GLUCOSE, tal como una combinación de biomarcadores que comprende al menos cuatro biomarcadores seleccionados de entre los RDMARKERS; o una combinación de biomarcadores que comprende al menos cuatro biomarcadores seleccionados de las combinaciones de la figura 6B.

En el presente documento también se describe un sistema de ensayo de diagnóstico que comprende (1) un medio para obtener resultados de ensayo que comprenden niveles de múltiples biomarcadores en al menos una muestra biológica; (2) un medio para recoger y rastrear los resultados de ensayo para una o más muestras biológicas individuales; (3) un medio para calcular un valor de índice de las entradas mediante una fórmula DRS, en el que dichas entradas comprenden niveles medidos de biomarcadores, y además en el que dichos niveles medidos de biomarcadores comprenden los niveles de (a) al menos tres biomarcadores seleccionados de entre los RDMARKERS, o (b) al menos tres biomarcadores, en el que dos biomarcadores están seleccionados de entre ADIPOQ; CRP; GLUCOSE; GPT; HBA1C; HSPA1B; IGFBP1; IGFBP2; INS; LEP y TRIG; y un biomarcador está seleccionado de entre los ALLDBRISK, CP y TLRf de la Tabla 1, la Tabla 2 y la Tabla 3; o (c) al menos tres biomarcadores, en el que al menos un biomarcador está seleccionado de entre GLUCOSE y HBA1C; al menos un biomarcador está seleccionado de entre ADIPOQ, CRP, GPT, HSPA1B, IGFBP1, IGFBP2, INS, LEP y TRIG; y al menos un biomarcador está seleccionado de entre los ALLDBRISK, CP y TLRf de la Tabla 1, la Tabla 2 y la Tabla 3; y (4) un medio para informar acerca de dicho valor de índice. En una forma de realización, dicho valor de índice es una puntuación de riesgo de diabetes; la puntuación de riesgo de diabetes puede calcularse según cualquiera de los métodos descritos en el presente documento. El medio para recoger y rastrear los resultados de ensayo para uno o más individuos puede comprender una estructura de datos o base de datos. El medio para calcular una puntuación

de riesgo de diabetes puede comprender un ordenador, un microprocesador, una calculadora programable, un dispositivo dedicado o cualquier otro dispositivo capaz de calcular la puntuación de riesgo de diabetes. El medio para informar acerca de la puntuación de riesgo de diabetes puede incluir una pantalla de visualización, una salida de audio, un enlace a una estructura de datos o base de datos, o una impresora.

Un "sistema de diagnóstico" es cualquier sistema capaz de llevar a cabo los métodos de la invención, incluidos los sistemas informáticos, entornos y/o configuraciones que puedan ser adecuados para su uso con los métodos o el sistema de las reivindicaciones, incluidos pero no limitados a, ordenadores personales, ordenadores servidores, dispositivos de mano o portátiles, sistemas de multiprocesamiento, sistemas basados en microprocesadores, módulos de conexión, electrónica de consumo programable, ordenadores personales en red, miniordenadores, ordenadores centrales, entornos informáticos distribuidos que incluyen cualquiera de los sistemas o dispositivos anteriormente indicados, y similares.

Otra forma de realización más de la invención es un kit que comprende reactivos para medir un grupo de biomarcadores, en el que el grupo de biomarcadores comprende al menos ADIPOQ, CRP y GLUCOSE. En algunas variaciones, tales reactivos están envasados juntos. En algunas variaciones, el kit incluye adicionalmente una herramienta de análisis para evaluar el riesgo de que un individuo desarrolle un estado diabético a partir de las mediciones del grupo de biomarcadores de al menos una muestra biológica del individuo.

En el presente documento también se describe un medio legible por ordenador con instrucciones ejecutables por ordenador para evaluar el riesgo de desarrollar un estado diabético, comprendiendo el medio legible por ordenador: una rutina, almacenada en el medio legible por ordenador y concebida para ser ejecutada por un procesador, para almacenar los datos de medición de biomarcadores que representan un conjunto o panel de biomarcadores; y una rutina almacenada en el medio legible por ordenador y adaptada para ser ejecutada por un procesador para analizar los datos de medición de biomarcadores para evaluar el riesgo de desarrollar un estado diabético. Los conjuntos o paneles de biomarcadores preferentes se definen como se ha descrito en cualquiera de los párrafos anteriores, o los cuadros que contienen cifras, u otras descripciones de conjuntos o paneles de marcadores preferentes que se encuentren en el presente documento.

En el presente documento también se describe un sistema de ensayo de diagnóstico que comprende: un medio para obtener datos de los resultados de ensayo que representan niveles de múltiples biomarcadores en al menos una muestra biológica; un medio para recoger y rastrear los datos de los resultados de ensayo para una o más muestras biológicas individuales; un medio para calcular un valor de índice a partir de los datos de medición de biomarcadores según un fórmula DRS, en el que dichos datos de medición de biomarcadores son representativos de los niveles medidos de biomarcadores, y además en el que dichos niveles medidos de biomarcadores comprenden los niveles de un conjunto o panel de biomarcadores tal como se define en otra parte del presente documento; y un medio para presentar dicho valor de índice. En algunas variantes del sistema de ensayo de diagnóstico, el valor de índice es una puntuación de riesgo de diabetes. En algunas variantes preferentes, la puntuación de riesgo de diabetes se calcula según los métodos descritos en el presente documento para calcular tales índices. En algunas variaciones, el medio para recoger y rastrear los datos de los resultados de ensayo que representan uno o más individuos comprende una estructura de datos o base de datos. En algunas variaciones, el medio para calcular una puntuación de riesgo de diabetes comprende un ordenador o microprocesador. En algunas variaciones, el medio para informar acerca de la puntuación de riesgo de diabetes comprende una pantalla de visualización, una salida de audio, un enlace a una estructura de datos o base de datos, o una impresora.

Una forma de realización relacionada de la invención es un sistema de ensayo de diagnóstico médico para evaluar el riesgo de desarrollar un estado diabético, comprendiendo el sistema: una herramienta de recogida de datos concebida para recoger datos de medición de biomarcadores representativos de las mediciones de biomarcadores en al menos una muestra biológica de un individuo; y una herramienta de análisis que comprende un motor de análisis estadístico concebido para generar una representación de una correlación entre el riesgo de desarrollar un estado diabético y las mediciones de los biomarcadores, en el que la representación de la correlación está concebida para ejecutarse para generar un resultado; y una herramienta de cálculo de índice concebido para analizar los resultados para determinar el riesgo de que un individuo desarrolle un estado diabético y representar el resultado como un valor de índice; en el que dichos biomarcadores comprenden al menos ADIPOQ, CRP y GLUCOSE. En algunas variaciones, la herramienta de análisis comprende una primera herramienta de análisis que comprende un primer motor de análisis estadístico, comprendiendo adicionalmente el sistema una segunda herramienta de análisis que comprende un segundo motor de análisis estadístico concebido para seleccionar la representación de la correlación entre el riesgo de desarrollar un estado diabético y las mediciones de los biomarcadores de entre una pluralidad de representaciones capaces de representar la correlación. En algunas variaciones, el sistema comprende adicionalmente una herramienta de información adaptada para generar un informe que comprende el valor de índice.

En el presente documento también se describe un método que desarrolla un modelo para evaluar el riesgo de desarrollar un estado diabético, comprendiendo el método: obtener datos de medición de biomarcadores, en el que los datos de medición de biomarcadores son representativos de las mediciones de biomarcadores de la población e incluye los criterios de valoración de la población; introducir en un modelo los datos de medición de

biomarcadores de al menos un subconjunto de la población; entrenar el modelo para los criterios de valoración utilizando los datos de medición de biomarcadores introducidos para obtener una representación de una correlación entre el riesgo de desarrollar un estado diabético y las mediciones de biomarcadores en al menos una muestra biológica de un individuo; en el que dichos biomarcadores para los que se obtienen los datos de medición comprenden un conjunto o panel de marcadores de la invención tal como se define en otra parte del presente documento.

En el presente documento también se describe el tratamiento terapéutico o profiláctico de un sujeto que se ha identificado tiene un estado, o que corre el riesgo de desarrollar un estado, según los procedimientos descritos en el presente documento. Por ejemplo, en el presente documento se describe un método para la profilaxis de la diabetes que comprende: obtener datos de la puntuación de riesgo que representan una puntuación de riesgo de diabetes de un individuo, en el que la puntuación de riesgo de diabetes se calcula según un método o una mejora de la invención; y generar los datos de tratamiento con receta que representan una receta para un régimen de tratamiento para retrasar o prevenir la aparición de la diabetes a un individuo que se ha identificado mediante el índice de riesgo de diabetes que corre un alto riesgo de desarrollar diabetes.

En el presente documento también se describe un método para la profilaxis de la diabetes que comprende: evaluar el riesgo, para al menos un sujeto, de desarrollar un estado diabético según el método o la mejora de la invención; y tratar a un sujeto que se ha identificado corre alto riesgo de desarrollar un estado diabético con un régimen de tratamiento para retrasar o prevenir la aparición de la diabetes. Más adelante se describe con mayor detalle diversos regímenes de tratamiento adecuados.

Una forma de realización adicional de la invención es un método para evaluar el estado actual de un estado diabético en un individuo que comprende obtener datos de medición de biomarcadores y evaluar el estado actual de un estado diabético en el individuo en base a un resultado de un modelo, en el que los biomarcadores son cualquier biomarcador de la invención.

Otra forma de realización de la invención es un método de evaluación del riesgo de desarrollar un estado diabético en un individuo con una clase conocida de glucosa, comprendiendo el método obtener datos de medición de biomarcadores y evaluar el riesgo de desarrollar un estado diabético en base a un resultado de un modelo, en el que los biomarcadores son cualquier biomarcador de la invención.

Otro aspecto más de la invención es un método de clasificación o agrupamiento de una población de individuos, que comprende: obtener datos de puntuación de riesgo de diabetes que representan una puntuación de riesgo de diabetes para los individuos comprendidos dentro de dicha población, en el que dicha puntuación de riesgo de diabetes se calcula según un método o una mejora descritos en el presente documento; y clasificar a los individuos dentro de la población con respecto a los restantes individuos de la población o dividir la población en al menos dos grupos, en base a factores que comprenden dichos datos de puntuación de riesgo de diabetes obtenidos. En algunas variaciones, un método de este tipo comprende adicionalmente utilizar datos de clasificación que representan la clasificación o agrupamiento de la población de individuos para uno o más de los siguientes fines: para determinar la elegibilidad de un individuo para un seguro de salud; para determinar la prima de un individuo para un seguro de salud; para determinar la prima de un individuo para la afiliación a un plan de asistencia sanitaria, organización de mantenimiento de la salud u organización proveedora preferente; para asignar los profesionales de la salud a un individuo en un plan de asistencia sanitaria, organización de mantenimiento de la salud u organización proveedora preferente. Opcionalmente, el método comprende adicionalmente utilizar los datos de clasificación que representan la clasificación o el agrupamiento de la población de individuos para uno o más fines seleccionados del grupo que consisten en: recomendar a un individuo o grupo de individuos una intervención terapéutica o intervención en el estilo de vida; gestionar la asistencia sanitaria de un individuo o grupo de individuos; hacer seguimiento de la salud de un individuo o grupo de individuos; para hacer seguimiento del tratamiento médico, la intervención terapéutica o la intervención en el estilo de vida de un individuo o grupo de individuos.

El resumen anterior no pretende definir todos los aspectos de la invención, y los aspectos adicionales se describen en otras secciones, tales como la "Descripción detallada". Todo el documento está concebido para ser referirse a una descripción unificada, y debe entenderse que se contemplan todas las combinaciones de características descritas en el presente documento, incluso si la combinación de características no se encuentran juntas en la misma frase o párrafo, o sección del presente documento.

Además de lo anteriormente indicado, la invención incluye, como aspecto adicional, todas las formas de realización de la invención de alcance de cualquier manera más limitado que las variaciones específicamente mencionadas anteriormente. Con respecto a los aspectos de la invención descritos como un género, todas las especies individuales se consideran individualmente aspectos separados de la invención. Con respecto a los aspectos que se describen como un intervalo, se contemplan específicamente todos los subintervalos y valores individuales.

BREVE DESCRIPCIÓN DE LOS DIBUJOS

La siguiente descripción detallada, proporcionada a modo de ejemplo, pero sin pretender limitar la invención a las formas de realización específicas descritas, puede entenderse junto con las figuras adjuntas, en las cuales:

La figura 1 representa las combinaciones de paneles que quedan incluidas en el nivel de AUC ajustada (AUCf) que se indica en la columna indicada mediante "Punto de corte", según lo medido y calculado a partir de la población de base del Ejemplo 2. Se analizan ochenta y cuatro marcadores (existen 84 posibles paneles de 1 marcador, 3.486 posibles paneles de dos marcadores y 95.284 posibles paneles de 3 marcadores). Las columnas tituladas "C" indican el número de paneles de marcadores que alcanzan el punto de corte AUC; las columnas tituladas "P" indican el porcentaje de todos los paneles de marcadores de ese determinado tamaño. Los 84 marcadores incluyen los 75 parámetros enumerados en la figura 2, además de los marcadores para la actividad, tolerancia a la glucosa, dieta, sexo, dos marcadores para antecedentes familiares (que difieren en grado), alcohol, intervención sobre el tabaquismo e intervención sobre la dieta, según lo medido en base a la población del Ejemplo 2.

La figura 2 representa combinaciones de 3 paneles especialmente útiles a partir de una evaluación de los 75 parámetros enumerados, según lo medido y calculado a partir de la población de base del Ejemplo 2.

La figura 3 representa un gráfico de selección progresiva completa frente a los 75 parámetros evaluados, que representa los valores estadísticos AUCf calculados de la curva ROC para modelos LDA "de mejor selección progresiva" de expansión múltiple, según lo medido y calculado a partir de la población de base del Ejemplo 2, a partir de un solo marcador ALLDBRISK y a continuación añadiendo en cada etapa un ALLDBRISK de selección progresiva incremental más. Esto continúa hasta 75 ALLDBRISK cuantitativos seleccionados, seleccionados de un conjunto total de marcadores. El AIC se superpone en el gráfico como una línea negra.

La figura 4 es un gráfico que representa los valores estadísticos AUCf de la curva ROC para modelos LDA "de mejor selección progresiva" de expansión múltiple, según lo medido y calculado a partir de la población de base del Ejemplo 2, a partir de un solo ALLDBRISK y a continuación añadiendo en cada etapa un ALLDBRISK de selección progresiva incremental más. Esto continúa hasta 65 ALLDBRISK sanguíneos cuantitativos seleccionados, seleccionados del conjunto de marcadores de la figura 3. El AIC se superpone en el gráfico como una línea negra.

La figura 5 es una tabla que resume los resultados de la regresión logística univariante para los biomarcadores enumerados en la figura 8, según lo medido y calculado a partir de la población de base del Ejemplo 2. Esto incluye las varianzas y los valores medidos de determinados biomarcadores seleccionados estudiados dentro de los ejemplos dados, incluida su concentración u otras unidades de medida, transformaciones de normalización matemática (utilizadas en la construcción del índice de múltiples biomarcadores y la fórmula del modelo), valores transformados de la desviación estándar y la media, y la concentración media de biomarcador obtenida por transformación inversa u otro valor, según lo medido para los casos totales (Converso a diabetes de tipo 2, n=83) y controles totales (No converso a diabetes de tipo 2, n=236) descritos, así como una comparación de la previsibilidad individual con un valor p estadístico determinado, mediante una prueba de la t de dos colas para la hipótesis nula (la probabilidad de que la oportunidad relativa sea 1).

La figura 6 (A-I) contiene tablas que resumen la enumeración de los modelos ajustados de regresión logística para diversas combinaciones de ALLDBRISK de tres a once paneles posibles de un conjunto inicial de 11 ALLDBRISK seleccionados (Nivel 1-2), según lo medido y calculado a partir de la población de base del Ejemplo 2.

La figura 6A representa 7 combinaciones especialmente útiles de paneles de tres biomarcadores; cada panel puede utilizarse en solitario o con biomarcadores adicionales en combinación con los tres marcadores enumerados.

La figura 6B representa 25 combinaciones especialmente útiles de paneles de cuatro biomarcadores; cada panel puede utilizarse en solitario o con biomarcadores adicionales en combinación con los cuatro marcadores enumerados.

La figura 6C representa 65 combinaciones especialmente útiles de paneles de cinco biomarcadores; cada panel puede utilizarse en solitario o con biomarcadores adicionales en combinación con los cinco marcadores enumerados.

La figura 6D representa 134 combinaciones especialmente útiles de paneles de seis biomarcadores; cada panel puede utilizarse en solitario o con biomarcadores adicionales en combinación con los seis marcadores enumerados.

La figura 6E representa 147 combinaciones especialmente útiles de paneles de siete biomarcadores; cada panel puede utilizarse en solitario o con biomarcadores adicionales en combinación con los siete marcadores enumerados.

La figura 6F representa 100 combinaciones especialmente útiles de paneles de ocho biomarcadores; cada panel puede utilizarse en solitario o con biomarcadores adicionales en combinación con los ocho marcadores enumerados.

La figura 6G representa 44 combinaciones especialmente útiles de paneles de nueve biomarcadores; cada panel puede utilizarse en solitario o con biomarcadores adicionales en combinación con los nueve marcadores enumerados.

La figura 6H representa 11 combinaciones especialmente útiles de paneles de diez biomarcadores; cada panel puede utilizarse en solitario o con otros biomarcadores en combinación con los diez marcadores enumerados.

La figura 6I representa una combinación especialmente útil de un panel de once biomarcadores; el panel puede utilizarse en solitario o con biomarcadores adicionales en combinación con los once marcadores enumerados.

La figura 7 representa una tabla que resume la enumeración completa de los modelos ajustados de regresión logística para las combinaciones de ALLDBRISK de tres paneles, cuatro paneles, cinco paneles, seis paneles y siete paneles posibles a partir de un conjunto inicial de 26 ALLDBRISK seleccionados (Nivel 1-3), según lo medido y calculado a partir de la población de base del ejemplo 2.

La figura 8 es una tabla que contiene los marcadores ALLDBRISK clave, incluidos los parámetros clínicos, los factores de riesgo tradicionales de laboratorio, y junto con los biomarcadores ALLDBRISK de Nivel 1, Nivel 2 y Nivel 3, que se utilizan en los modelos predictivos según la presente invención, según lo medido y calculado a partir de la población de base del Ejemplo 2. Estos se identifican en base al símbolo del gen de uso común tal como se describe en el presente documento.

La figura 9 es una tabla que representa las categorías de funciones fisiológicas, que proporciona grupos de marcadores ALLDBRISK ejemplares para cada función.

La figura 10 representa biomarcadores univariantes útiles en una tabla que resume las nueve varianzas y valores significativos medidos de marcador ALLDBRISK de determinados biomarcadores estudiados, incluida su concentración u otras unidades de medida, las transformaciones de normalización matemática (utilizadas en la construcción del índice de múltiples biomarcadores y la fórmula del modelo), los valores transformados de la desviación estándar y la media, y la concentración media de biomarcador obtenida por transformación inversa u otro valor, medido para los casos totales (eventos de converso a diabetes de tipo 2, n=83) y controles totales (No converso a diabetes de tipo 2, n=236) del estudio, así como una comparación de la previsibilidad individual con un valor p estadístico determinado, mediante una prueba de la t de dos colas para la hipótesis nula (la probabilidad de que la oportunidad relativa sea 1), según lo medido y calculado a partir de la población de base del Ejemplo 2.

La figura 11A es una lista de 18 variables de interacción significativas producidas a partir de pares de marcadores ALLDBRISK entre todas las posibles combinaciones de dos marcadores que mostraron previsibilidad significativa mediante una prueba de dos colas para la hipótesis nula (la probabilidad de que la oportunidad relativa sea 1), después de una corrección de pruebas múltiples de Dunn-Sidak, según lo medido y calculado a partir de la población de base del Ejemplo 2. La figura 11B enumera los 16 marcadores únicos que eran un componente de las variables de interacción significativas, según lo medido y calculado a partir de la población de base del Ejemplo 2.

La figura 12 es una lista de 18 ALLDBRISK identificados a través de diversos modelos heurísticos, según lo medido y calculado a partir de la población de base del Ejemplo 2.

La figura 13 representa un análisis de las puntuaciones DRS de la población de base del Ejemplo 1. Se han separado tres poblaciones por su DRS ($p < 0,0001$; prueba de Kruskal-Wallis): No Conversos (NC), Conversos tardíos (LC, >5 años hasta la conversión) y Conversos tempranos (EC, <5 años hasta la conversión). El grupo de mayor riesgo, EC, que se vuelve diabético en menos de 5 años, tiene una mediana de DRS de 0,63, en comparación con el grupo NC con una puntuación de 0,37 ($p < 0,0001$). También es posible separar el grupo LC, que se vuelve diabético en >5 años, del grupo EC ($p = 0,008$).

La figura 14 muestra el rendimiento de correlación respecto a la OGTT para tres puntuaciones DRS, entrenada para predecir la diabetes, según lo calculado en la población de base del Ejemplo 2.

La figura 15 es una tabla que contiene los biomarcadores clave, incluidos los parámetros clínicos, los factores de riesgo tradicionales de laboratorio y junto con los biomarcadores principales y adicionales, que se utilizan en los modelos predictivos según la presente invención.

La figura 16 es un gráfico que representa la curva de eficacia diagnóstica (ROC) de un modelo de clasificación de análisis discriminante lineal (LDA) derivado únicamente de los parámetros clínicos (y excluyendo el uso de los biomarcadores sanguíneos de la presente invención), según lo medido y calculado para la población de

base del Ejemplo 1, y que incluye el área bajo la curva (AUC) y las estadísticas de validación cruzada mediante los métodos “dejando uno fuera” (LOO) y de 10 iteraciones.

La figura 17 es un gráfico que muestra un índice de evaluación de riesgo clínico global representativo según el modelo de Stem de riesgo de diabetes, según lo medido y calculado para la población de base del Ejemplo 1.

La figura 18 es una tabla que muestra los resultados del análisis univariante de las varianzas de los parámetros, las transformaciones de biomarcadores y los valores medios de la concentración de biomarcador obtenida por transformación inversa, para el grupo de Casos (Conversos a diabetes) y Controles (No Conversos a diabetes) de la población de base del Ejemplo 1.

La figura 19 es una tabla que resume los resultados del análisis de correlación cruzada de los parámetros clínicos y los biomarcadores de la presente invención, según lo medido en la población de base del Ejemplo 1.

La figura 20A es una representación gráfica en árbol de los resultados del agrupamiento jerárquico y análisis de componentes principales (PCA) de los parámetros clínicos y los biomarcadores de la presente invención, según lo medido en la población de base del Ejemplo 1.

La figura 20B es un gráfico de barras que representa los resultados del agrupamiento jerárquico y el PCA de los parámetros clínicos y los biomarcadores de la presente invención, según lo medido en la población de base del Ejemplo 1.

La figura 20C es un diagrama de dispersión de los resultados del agrupamiento jerárquico y el PCA de los parámetros clínicos y los biomarcadores de la presente invención, según lo medido en la población de base del Ejemplo 1.

La figura 21 es una tabla que resume las características consideradas en diversos modelos predictivos y los tipos de modelo de la presente invención, mediante diversos parámetros del modelo, según lo medido en la población de base del Ejemplo 1.

La figura 22 es un gráfico representativo de las curvas ROC para los principales modelos LDA univariantes, bivariantes y trivariantes por la AUC, según lo medido y calculado en la población de base del Ejemplo 1. La AUC de la leyenda representa el AUC media de las validaciones cruzadas de 10 iteraciones para cada modelo, con barras de error que indican la desviación estándar de las AUC.

La figura 23 es una representación gráfica de las curvas ROC para el modelo de selección por etapas LDA, según lo medido y calculado en la población de base del Ejemplo 1, mediante el mismo formato que en la figura 8.

La figura 24 es un gráfico que muestra todo el conjunto de selección progresiva LDA de todos los biomarcadores ensayados con los valores estadísticos del criterio de información de Akaike (AIC) y AUC del modelo en cada etapa de adición de biomarcador, según lo medido y calculado en la población de base del Ejemplo 1.

La figura 25 son tablas que muestran el análisis ANOVA univariante de las varianzas de los parámetros, incluidos la transformación de biomarcadores y los valores medios de la concentración de biomarcador obtenidos por transformación inversa en los grupos de estudio diabéticos, Conversos y No Conversos, según lo medido y calculado al inicio del estudio en la población total del Ejemplo 2.

La figura 26 es una tabla que resume la correlación cruzada de los parámetros clínicos y los biomarcadores de la presente invención, según lo medido en la población total del Ejemplo 2.

La figura 27 es un gráfico que muestra todo el conjunto de selección progresiva LDA de parámetros ensayados con los valores estadísticos AIC y AUC del modelo en cada etapa de adición de biomarcadores, según lo medido y calculado en la población total del Ejemplo 2.

La figura 28 es un gráfico que muestra el conjunto de selección progresiva LDA de parámetros sanguíneos (excluidos los parámetros clínicos) en solitario con las características del modelo en cada etapa de adición de biomarcadores, según lo medido y calculado en la población total del Ejemplo 2.

La figura 29 es una tabla que muestra la representación de todos los parámetros ensayados en el Ejemplo 1 y en el Ejemplo 2 según las categorías de biomarcadores ALLDBRISK utilizadas en la invención.

Las figuras 30A y 30B son tablas que muestran la selección de biomarcadores en diversos escenarios de tipos de modelo de clasificación y las poblaciones totales y de base del Ejemplo 1 y del Ejemplo 2, respectivamente.

La figura 31 son tablas que muestran la enumeración completa de los modelos LDA ajustados para todas las posibles combinaciones univariantes, bivariantes y trivariantes, según lo medido y calculado para las poblaciones

totales y de base del Ejemplo 1 y del Ejemplo 2, y que abarca los 53 y 49 biomarcadores registrados, respectivamente, para cada estudio como posibles parámetros del modelo.

5 La figura 32 es un gráfico que muestra el número y porcentaje del total de modelos univariantes, bivariantes y trivariantes de la figura 31, que cumple con diversos umbrales de AUC mediante la población total del Ejemplo 1.

La figura 33 ilustra un ejemplo de un entorno de sistema informático adecuado 100 en el que puede ponerse en práctica un sistema para las etapas del método y aparato reivindicado.

10 La figura 34 es un diagrama de flujo de un método de ejemplo para desarrollar un modelo que puede utilizarse para evaluar el riesgo de que una persona, o grupo de personas, desarrolle un estado diabético.

15 La figura 35 es un diagrama de flujo de un método de ejemplo para utilizar un modelo para evaluar el riesgo de que un sujeto (por ejemplo, una persona o grupo de personas) desarrolle un estado diabético.

20 La figura 36 representa las combinaciones de paneles que quedan incluidas en el nivel AUCf ajustado que se indica en la columna indicada por "Bins", según lo medido y calculado a partir de la población de base del Ejemplo 8. Se analizan sesenta y cinco marcadores (existen 65 posibles paneles de 1 marcador, 2.080 posibles paneles de dos marcadores y 43.680 posibles paneles de 3 marcadores). Las columnas tituladas "C" indican el número de paneles de marcadores que alcanzan el punto de corte AUC; las columnas tituladas "P" indican el porcentaje de todos los paneles de marcadores de ese determinado tamaño. Los 65 marcadores incluyen todos los biomarcadores sanguíneos medidos en las muestras almacenadas o recogidos en las anotaciones clínicas (es decir, medidos al inicio del estudio).

25 La figura 37 representa combinaciones seleccionadas especialmente útiles de paneles de tres biomarcadores; cada panel puede utilizarse en solitario o con biomarcadores adicionales en combinación con los tres marcadores enumerados. Estos paneles representan la enumeración de los modelos ajustados de regresión logística de un conjunto inicial de 65 ALLDBRISK seleccionados, según lo medido y calculado a partir de una población de base mayor del Ejemplo 8 y alcanzan un nivel de punto de corte predeterminado (AUC de 0,75 o mejor).

30 La figura 38 representa combinaciones seleccionadas especialmente útiles de paneles de cuatro biomarcadores; cada panel puede utilizarse en solitario o con biomarcadores adicionales en combinación con los cuatro marcadores enumerados. Estos paneles representan la enumeración de los modelos ajustados de regresión logística de un conjunto inicial de 26 ALLDBRISK seleccionados, según lo medido y calculado a partir de una población de base mayor del Ejemplo 8 y alcanzan un nivel de punto de corte predeterminado (AUC de 0,75 o mejor).

35 La figura 39 representa combinaciones seleccionadas especialmente útiles de paneles de cinco biomarcadores; cada panel puede utilizarse en solitario o con biomarcadores adicionales en combinación con los cinco marcadores enumerados. Estos paneles representan la enumeración de los modelos ajustados de regresión logística de un conjunto inicial de 26 ALLDBRISK seleccionados, según lo medido y calculado a partir de una población de base mayor del Ejemplo 8 y alcanzan un nivel de punto de corte predeterminado (AUC de 0,75 o mejor).

40 La figura 40 muestra combinaciones seleccionadas especialmente útiles de paneles de seis biomarcadores; cada panel puede utilizarse en solitario o con biomarcadores adicionales en combinación con los seis marcadores enumerados. Estos paneles representan la enumeración de los modelos ajustados de regresión logística de un conjunto inicial de 26 ALLDBRISK seleccionados, según lo medido y calculado a partir de una población de base mayor del Ejemplo 8 y alcanzan un nivel de punto de corte predeterminado (AUC de 0,75 o mejor).

45 La figura 41 representa combinaciones seleccionadas especialmente útiles de paneles de siete biomarcadores; cada panel puede utilizarse en solitario o con biomarcadores adicionales en combinación con los siete marcadores enumerados. Estos paneles representan la enumeración de los modelos ajustados de regresión logística de un conjunto inicial de 26 ALLDBRISK seleccionados, según lo medido y calculado a partir de una población de base mayor del Ejemplo 8 y alcanzan un nivel de punto de corte predeterminado (AUC de 0,75 o mejor).

50 La figura 42 muestra combinaciones seleccionadas especialmente útiles de paneles de ocho biomarcadores; cada panel puede utilizarse en solitario o con biomarcadores adicionales en combinación con los ocho marcadores enumerados. Estos paneles representan la enumeración de los modelos ajustados de regresión logística de un conjunto inicial de 18 ALLDBRISK seleccionados, según lo medido y calculado a partir de una población de base mayor del Ejemplo 8 y alcanzan un nivel de punto de corte predeterminado (AUC de 0,75 o mejor).

65

La figura 43 representa combinaciones seleccionadas especialmente útiles de paneles de nueve biomarcadores; cada panel puede utilizarse en solitario o con biomarcadores adicionales en combinación con los nueve marcadores enumerados. Estos paneles representan la enumeración de los modelos ajustados de regresión logística de un conjunto inicial de 18 ALLDBRISK seleccionados, según lo medido y calculado a partir de una población de base mayor del Ejemplo 8 y alcanzan un nivel de punto de corte predeterminado (AUC de 0,75 o mejor).

La figura 44 representa combinaciones seleccionadas especialmente útiles de paneles de diez biomarcadores; cada panel puede utilizarse en solitario o con biomarcadores adicionales en combinación con los diez marcadores enumerados. Estos paneles representan la enumeración de los modelos ajustados de regresión logística de un conjunto inicial de 18 ALLDBRISK seleccionados, según lo medido y calculado a partir de una población de base mayor del Ejemplo 8 y alcanzan un nivel de punto de corte predeterminado (AUC de 0,75 o mejor).

La figura 45 representa combinaciones seleccionadas especialmente útiles de paneles de once biomarcadores; cada panel puede utilizarse en solitario o con biomarcadores adicionales en combinación con los once marcadores enumerados. Estos paneles representan la enumeración de los modelos ajustados de regresión logística de un conjunto inicial de 18 ALLDBRISK seleccionados, según lo medido y calculado a partir de una población de base mayor del Ejemplo 8 y alcanzan un nivel de punto de corte predeterminado (AUC de 0,75 o mejor).

La figura 46 representa combinaciones seleccionadas especialmente útiles de paneles de doce biomarcadores; cada panel puede utilizarse en solitario o con biomarcadores adicionales en combinación con los doce marcadores enumerados. Estos paneles representan la enumeración de los modelos ajustados de regresión logística de un conjunto inicial de 18 ALLDBRISK seleccionados, según lo medido y calculado a partir de una población de base mayor del Ejemplo 8 y alcanzan un nivel de punto de corte predeterminado (AUC de 0,75 o mejor).

La figura 47 representa combinaciones seleccionadas especialmente útiles de paneles de trece biomarcadores; cada panel puede utilizarse en solitario o con biomarcadores adicionales en combinación con los trece marcadores enumerados. Estos paneles representan la enumeración de los modelos ajustados de regresión logística de un conjunto inicial de 18 ALLDBRISK seleccionados, según lo medido y calculado a partir de una población de base mayor del Ejemplo 8 y alcanzan un nivel de punto de corte predeterminado (AUC de 0,75 o mejor).

La figura 48 representa combinaciones seleccionadas especialmente útiles de paneles de catorce biomarcadores; cada panel puede utilizarse en solitario o con biomarcadores adicionales en combinación con los catorce marcadores enumerados. Estos paneles representan la enumeración de los modelos ajustados de regresión logística de un conjunto inicial de 18 ALLDBRISK seleccionados, según lo medido y calculado a partir de una población de base mayor del Ejemplo 8 y alcanzan un nivel de punto de corte predeterminado (AUC de 0,75 o mejor).

La figura 49 representa combinaciones seleccionadas especialmente útiles de paneles de quince biomarcadores; cada panel puede utilizarse en solitario o con biomarcadores adicionales en combinación con los quince marcadores enumerados. Estos paneles representan la enumeración de los modelos ajustados de regresión logística de un conjunto inicial de 18 ALLDBRISK seleccionados, según lo medido y calculado a partir de una población de base mayor del Ejemplo 8 y alcanzan un nivel de punto de corte predeterminado (AUC de 0,75 o mejor).

La figura 50 representa combinaciones seleccionadas especialmente útiles de paneles de dieciséis biomarcadores; cada panel puede utilizarse en solitario o con biomarcadores adicionales en combinación con los dieciséis marcadores enumerados. Estos paneles representan la enumeración de los modelos ajustados de regresión logística de un conjunto inicial de 18 ALLDBRISK seleccionados, según lo medido y calculado a partir de una población de base mayor del Ejemplo 8 y alcanzan un nivel de punto de corte predeterminado (AUC de 0,75 o mejor).

La figura 51 representa combinaciones seleccionadas especialmente útiles de paneles de diecisiete biomarcadores; cada panel puede utilizarse en solitario o con biomarcadores adicionales en combinación con los seis marcadores enumerados. Estos paneles representan la enumeración de los modelos ajustados de regresión logística de un conjunto inicial de 18 ALLDBRISK seleccionados, según lo medido y calculado a partir de una población de base mayor del Ejemplo 8 y alcanzan un nivel de punto de corte predeterminado (AUC de 0,75 o mejor).

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

La presente invención se refiere a la identificación de biomarcadores asociados con sujetos que tienen diabetes, prediabetes o un estado prediabético, o que tienen predisposición a desarrollar diabetes, prediabetes o un estado prediabético. En consecuencia, la presente invención se caracteriza por unos métodos para identificar a sujetos que corren el riesgo de desarrollar diabetes, prediabetes o un estado prediabético, incluidos aquellos sujetos que no presentan síntomas de diabetes, prediabetes o un estado prediabético, mediante la detección de los biomarcadores descritos en el presente documento. Estos biomarcadores son también útiles para el seguimiento de los sujetos sometidos a tratamientos y terapias para la diabetes, prediabetes o estados prediabéticos, y para seleccionar o modificar las terapias y tratamientos que serían eficaces en pacientes que tienen diabetes, prediabetes o un estado prediabético, en los que la selección y el uso de tales tratamientos y terapias retrasan la evolución de la diabetes, la prediabetes o los estados prediabéticos, o previenen su aparición.

Definiciones

"Precisión" se refiere al grado de conformidad de una cantidad medida o calculada (un valor de ensayo presentado) con su valor real (o verdadero). La precisión clínica se refiere a la proporción de resultados verdaderos (verdaderos positivos (TP) y verdaderos negativos (TN)) frente a los resultados clasificados erróneamente (falsos positivos (FP) y falsos negativos (FN)), y puede definirse como una sensibilidad, especificidad, valores predictivos positivos (PPV) o valores predictivos negativos (NPV), o como una verosimilitud, oportunidad relativa, entre otras medidas.

"Biomarcador" en el contexto de la presente invención abarca, sin limitación, proteínas, ácidos nucleicos y metabolitos, junto con sus polimorfismos, mutaciones, variantes, modificaciones, subunidades, fragmentos, complejos de proteína-ligando, y productos de degradación, complejos de proteína-ligando, elementos, metabolitos relacionados, y otros analitos o medidas obtenidas de la muestra. Los biomarcadores pueden incluir también proteínas mutadas o ácidos nucleicos mutados. Los biomarcadores también abarcan factores no sanguíneos, marcadores fisiológicos no-analito del estado de salud u otros factores o marcadores no medidos a partir de muestras (por ejemplo, muestras biológicas tales como fluidos corporales), tal como los "parámetros clínicos" definidos en el presente documento, así como los "factores de riesgo tradicionales de laboratorio", también definidos en el presente documento. Los biomarcadores también incluyen cualquier índice calculado creado matemáticamente o combinaciones de cualquiera o más de las mediciones anteriormente indicadas, incluidas las diferencias y tendencias temporales. El término "analito" tal como se utiliza en el presente documento puede significar cualquier sustancia a medir y puede abarcar electrolitos y elementos, tales como el calcio.

"RDMARKER" o "RDMARKERS" se refiere a un biomarcador o biomarcadores seleccionados del grupo que consiste en ADIPOQ; CRP; GLUCOSE; GPT (o ALT); HBA1C; HSPA1B; IGFBP1, IGFBP2; INS; LEP y TRIG.

"Parámetros clínicos" o "CP" abarca todos los biomarcadores no-muestra o no-analito del estado de salud del sujeto u otras características, tales como, sin limitación, la edad (AGE), la raza o la etnicidad (RACE), el género (SEX), la presión arterial diastólica (BPD) y la presión arterial sistólica (SBP), los antecedentes familiares (FHX, incluido FHX1 para 1 padre y FHX2 para 2 padres), la altura (HT), el peso (WT), el perímetro de cintura (WAIST) y cadera (HIP), la relación cintura-cadera (WHR), el índice de masa corporal (BMI), una diabetes mellitus gestacional anterior (GDM) y la frecuencia cardíaca en reposo.

"Contraprestación" abarca cualquier cosa de valor, incluida, pero no limitada a, una contraprestación monetaria, así como una contraprestación no monetaria, incluida, pero no limitada a, servicios o productos relacionados, descuentos en servicios o productos, relaciones preferentes con los proveedores, reembolsos más rápidos, etc.

"Estado diabético" en el contexto de la presente invención comprende la diabetes mellitus tipo I y tipo II, y la prediabetes (definida en el presente documento). También se sabe en la técnica que las afecciones relacionadas con la diabetes incluyen la diabetes y el estado prediabético (definidas en el presente documento).

"Diabetes mellitus" en el contexto de la presente invención abarca la diabetes de tipo 1, tanto autoinmunitaria como idiopática, y la diabetes de tipo 2 (denominada en el presente documento "diabetes" o "T2DM"). La Organización Mundial de la Salud define el valor diagnóstico de la concentración de glucosa plasmática en ayunas en 7,0 mmol/l (126 mg/dl) y por encima para la diabetes mellitus (sangre entera: 6,1 mmol/l o 110 mg/dl), o nivel de glucosa a las 2 horas igual o superior a 11,1 mmol/l (igual o superior a 200 mg/dl). Otros valores que sugieren o que indican un alto riesgo de desarrollar diabetes mellitus incluyen presión arterial elevada igual o superior a 140/90 mm de Hg; niveles elevados de triglicéridos en plasma (iguales o superiores a 1,7 mmol/l; 150 mg/dl) y/o bajos niveles de HDL-colesterol (<0,9 mmol/l, 35 mg/dl para los hombres, <1,0 mmol/l, 39 mg/dl para las mujeres); obesidad central (varones: relación cintura-cadera > 0,90; mujeres: relación cintura-cadera > 0,85) y/o índice de masa corporal superior a 30 kg/m²; microalbuminuria, con una velocidad de excreción de albúmina urinaria igual o superior a 20 µg/min o relación albúmina:creatinina igual o superior a 30 mg/g).

"Diabetes gestacional" se refiere a la intolerancia a la glucosa durante el embarazo. Esta afección da como resultado niveles de azúcar en sangre altos que comienzan o se diagnostican por primera vez durante el embarazo.

"FN" es falso negativo, lo que para un ensayo patológico significa clasificar incorrectamente a un sujeto con enfermedad como sin enfermedad o normal.

"FP" es falso positivo, lo que para un ensayo patológico significa clasificar incorrectamente a un sujeto normal como con enfermedad.

Los términos "fórmula", "algoritmo" y "modelo" se utilizan indistintamente para cualquier ecuación matemática, proceso algorítmico, analítico o programado, o técnica estadística que coge una o más entradas continuas o cualitativas (denominadas en el presente documento "parámetros") y calcula un valor de salida, a veces denominado "índice" o "valor de índice". Los ejemplos no limitativos de "fórmulas" incluyen sumas, relaciones y operadores de regresión, tal como coeficientes o exponentes, normalizaciones y transformaciones del valor del biomarcador (incluidos, sin limitación, los esquemas de normalización basados en parámetros clínicos, tales como el género, la edad o la etnicidad), normas y directrices, modelos valores estadísticos de clasificación y redes neuronales entrenadas en las poblaciones históricas. Son de particular interés para los biomarcadores las ecuaciones lineales y no lineales y los análisis estadísticos de clasificación para determinar la relación entre los niveles de biomarcadores detectados en una muestra del sujeto y el riesgo de que el sujeto desarrolle diabetes. En la construcción de paneles y combinaciones, son de especial interés los algoritmos de clasificación estadística estructurales y sintácticos, y los métodos de construcción de índices de riesgo, mediante características de reconocimiento de patrones, incluidas técnicas establecidas tales como la correlación cruzada, el análisis de componentes principales (PCA), la rotación de factores, la regresión logística (LogReg), el análisis discriminante lineal (LDA), el análisis discriminante lineal basado en eigengenes (ELDA), las máquinas de vectores de soporte (SVM), el bosque aleatorio (RF), el árbol de particionamiento recursivo (RPART), así como otras técnicas relacionadas de clasificación con árboles de decisión, centroides reducidos (SC), StepAIC, K-vecino más próximo, *boosting*, árboles de decisión, redes neuronales, redes bayesianas, máquinas de vectores de soporte y modelos ocultos de Markov, regresión lineal o algoritmos de clasificación, regresión no lineal y algoritmos de clasificación, análisis de variantes (ANOVA), algoritmos de agrupamiento o análisis jerárquico; algoritmos jerárquicos mediante árboles de decisión; algoritmos de máquina basados en núcleos tal como algoritmos de mínimos cuadrados parciales con núcleos, algoritmos de "búsqueda de equiparación" ("Matching Pursuit") con núcleos, algoritmos de análisis discriminante de Fisher con núcleos o algoritmos de análisis de componentes principales con núcleos, entre otros. Muchas de estas técnicas son útiles combinadas con una técnica de selección de ALLDBRISK, tal como la selección progresiva, la eliminación regresiva, o de selección por etapas, enumeración completa de todos los posibles paneles de un determinado tamaño, algoritmos genéticos, o pueden incluir ellos mismos metodologías de selección de biomarcadores en su propia técnica. Estas pueden acoplarse con criterios de información, tales como el criterio de información de Akaike (AIC) o el criterio de información de Bayes (BIC), con el fin de cuantificar el compromiso entre los biomarcadores adicionales y la mejora del modelo, y para ayudar a reducir al mínimo el sobreajuste. Los modelos predictivos resultantes pueden validarse en otros estudios, o someterse a una validación cruzada en el estudio en el que fueron entrenados originalmente, mediante técnicas tales como la validación cruzada de 10 iteraciones (10-Fold CV) y la validación cruzada dejando uno fuera (LOO-CV). Una "Formula DRS" es una fórmula desarrollada como se describe en el presente documento y se utiliza para calcular una puntuación de riesgo de diabetes a partir de las entradas que comprenden los resultados del ensayo de biomarcadores como se describe en el presente documento. Una fórmula DRS es el medio preferente para calcular la puntuación de riesgo de diabetes.

Una "función de utilidad económica de la salud" es una fórmula que se deriva de una combinación de la probabilidad esperada de un intervalo de resultados clínicos en una población de pacientes aplicable idealizada, antes y después de introducir una intervención diagnóstica o terapéutica en las normas de asistencia. Abarca las estimaciones de las características de la precisión, eficacia y rendimiento de tal intervención, y una medición del coste y/o el valor (una utilidad) asociada con cada resultado, que puede derivarse de los costes reales de mantenimiento del sistema de atención (servicios, suministros, dispositivos y fármacos, etc.) y/o como un valor estimado aceptable por año de vida ajustado por calidad (QALY) que da lugar a cada resultado. La suma, en todos los resultados predichos, del producto del tamaño de la población predicho para un resultado multiplicado por la utilidad esperada del resultado respectivo es la utilidad económica de la salud total de una determinada norma de asistencia. La diferencia entre (i) la utilidad económica de la salud total calculada para las normas de asistencia con la intervención frente a (ii) la utilidad económica de la salud total para las normas de asistencia sin la intervención da como resultado una medida global del coste económico de la salud o el valor de la intervención. Esto puede a su vez dividirse entre todo el grupo de pacientes analizados (o únicamente entre el grupo de intervención) para llegar a un coste por unidad de intervención, y para orientar decisiones tales como el posicionamiento de mercado, los precios y los supuestos de aceptación del sistema sanitario. Tales funciones de utilidad económica de la salud son de uso común para comparar la rentabilidad de la intervención, pero también pueden transformarse para estimar el valor aceptable por QALY que el sistema sanitario está dispuesto a pagar, o las características de rendimiento clínico rentables aceptables que necesitan de una nueva intervención. Para las intervenciones de diagnóstico (o pronóstico) de la invención, como cada resultado (que en un ensayo de diagnóstico de clasificación de la enfermedad puede ser un TP, FP, TN o FN) soporta un coste diferente, una función de utilidad económica de la salud puede favorecer preferentemente la sensibilidad sobre la especificidad, o los PPV sobre los NPV en base a la situación clínica y el valor y los costes de los resultados individuales, y por lo tanto proporciona otra medida del valor y rendimiento económico de la salud que puede ser diferente de las medidas clínicas o analíticas de rendimiento más directas.

Estas diferentes mediciones y compensaciones relativas convergen generalmente solamente en el caso de un ensayo perfecto, con una tasa de error cero (también conocido como errores de clasificación de resultados de sujetos predichos como cero o FP y FN), medidas de rendimiento todas que favorecerán más la imperfección, pero en diferentes grados.

"Tolerancia alterada a la glucosa" (IGT) es un estado prediabético definido por tener un nivel de glucosa en sangre más alto de lo normal, pero no lo suficientemente alto como para clasificarse como diabetes mellitus. Un sujeto con IGT tendrá niveles de glucosa a las dos horas de 140 mg/dl a 199 mg/dl (7,8 mmol a 11,0 mmol) en la prueba de tolerancia a la glucosa oral con una carga de 75 g. Estos niveles de glucosa están por encima de lo normal, pero por debajo del nivel para un diagnóstico de diabetes. Los sujetos con tolerancia alterada a la glucosa o glucosa en ayunas alterada tienen un riesgo significativo de desarrollar diabetes y por lo tanto son un grupo diana importante para la prevención primaria.

"Resistencia a la insulina" se refiere a un estado diabético o prediabético en el que las células del cuerpo se vuelven resistentes a los efectos de la insulina, es decir, se reduce la respuesta normal a una determinada cantidad de la insulina. Como resultado, se necesitan niveles más altos de insulina con el fin de que la insulina ejerza sus efectos.

La prueba de tolerancia a la glucosa oral (OGTT) se utiliza principalmente para diagnosticar la diabetes mellitus o los estados prediabéticos cuando los niveles de glucosa en sangre son equívocos, durante el embarazo o en los estudios epidemiológicos (Definición, Diagnóstico y Clasificación de la Diabetes mellitus y sus complicaciones, Parte 1, Organización Mundial de la Salud, 1999). La OGTT debe administrarse por la mañana después de al menos 3 días de dieta sin restricciones (superior a 150 g de hidratos de carbono diarios) y actividad física habitual. La tarde/noche antes del ensayo debe consumirse una comida razonable que contenga hidratos de carbono (30 g-50 g). El ensayo debe ser precedido de una noche de ayuno de 8 a 14 horas, durante la cual se puede beber agua. Después de recoger la muestra de sangre en ayunas, el sujeto debe tomar 75 g de glucosa anhidra o 82,5 g de monohidrato de glucosa en 250 ml-300 ml de agua en 5 minutos. Para los niños, la carga de ensayo debe ser 1,75 g de glucosa por kg de peso corporal, hasta un total de 75 g de glucosa. La temporización del ensayo comienza en el momento de la ingesta. Las muestras de sangre deben recogerse 2 horas después de la carga de ensayo. Como se ha indicado anteriormente, el diagnóstico de tolerancia alterada a la glucosa (IGT) se ha definido como una sensibilidad de solamente un 50%, con una tasa de falsos positivos >10%, para una conversión a diabetes de 7,5 años cuando se utilizan los puntos de corte de la OMS. Este es un problema importante para la utilidad clínica del ensayo, ya que incluso los grupos étnicos de riesgo relativamente alto tienen una tasa de conversión a diabetes de solamente un 10% durante un período de este tipo a menos que se potencie de otro modo mediante otros factores de riesgo; en una población general no seleccionada, la tasa de conversión durante tales períodos se estima por lo general en un 5%-6%, o menos de un 1% anual.

"Medir" o "medición" significa evaluar la presencia, ausencia o cantidad (que puede ser una cantidad eficaz) de una determinada sustancia en una muestra clínica o de un sujeto, incluida la obtención de los niveles de concentración cualitativos o cuantitativos de tales sustancias, o bien evaluar los valores o la categorización de los parámetros clínicos de un sujeto.

El "valor pronóstico negativo" o "NPV" se calcula mediante la $TN/(TN+FN)$ o la fracción de verdaderos negativos de todos los resultados de ensayo negativos. También se ve intrínsecamente afectado por la prevalencia de la enfermedad y la probabilidad previa al ensayo de la población que se pretende ensayar. Véase, por ejemplo, O'Marcaigh AS, Jacobson RM, "Estimating The Predictive Value Of A Diagnostic Test, How To Prevent Misleading Or Confusing Results", Clin. Ped. 1993, 32(8):485-491, que analiza la especificidad, sensibilidad y los valores predictivos positivos y negativos de un ensayo, por ejemplo, un ensayo de diagnóstico clínico. A menudo, para los enfoques de clasificación binaria de la patología mediante una medición continua de los ensayos de diagnóstico, la sensibilidad y la especificidad se resumen mediante las curvas de eficacia diagnóstica (ROC) según Pepe *et al.*, "Limitations of the Odds Ratio in Gauging the Performance of a Diagnostic, Prognostic, or Screening Marker", Am. J. Epidemiol. 2004, 159 (9):882-890, y se resumen mediante el área bajo la curva (AUC) o el valor estadístico c, un indicador que permite representar la sensibilidad y la especificidad de una prueba, ensayo o método en todo el intervalo de puntos de corte de la prueba (o ensayo) con un solo valor. Véase también, por ejemplo, Shultz, "Clinical Interpretation Of Laboratory Procedures", capítulo 14 en Teitz, Fundamentals of Clinical Chemistry, Burtis y Ashwood (eds.), 4ª edición 1996, W.B. Saunders Company, páginas 192-199; y Zweig *et al.*, "ROC Curve Analysis: An Example Showing The Relationships Among Serum Lipid And Apolipoprotein Concentrations In Identifying Subjects With Coronary Artery Disease", Clin. Chem., 1992, 38 (8): 1425-1428. Un enfoque alternativo mediante funciones de verosimilitud, oportunidades relativas, teoría de la información, valores predictivos, calibración (incluida la bondad del ajuste), y mediciones de reclasificación se resume según Cook, "Use and Misuse of the Receiver Operating Characteristic Curve in Risk Prediction", Circulation 2007, 115: 928-935. Las razones de riesgos instantáneos y razones de riesgos relativos y absolutos en cohortes de sujetos definidas por un ensayo son una medición adicional de utilidad y precisión clínica. En este último, se utilizan con frecuencia múltiples métodos para definir los valores anormales o de enfermedad, incluidos los límites de referencia, los límites de discriminación y los umbrales de riesgo según Vasan, "Biomarkers of Cardiovascular Disease: Molecular Basis and Practical Considerations", Circulation 2006, 113: 2335-2362.

La precisión analítica se refiere a la repetibilidad y previsibilidad del propio proceso de medición, y puede resumirse en mediciones tales como coeficientes de variación y ensayos de concordancia y calibración de las mismas muestras o controles con diferentes tiempos, usuarios, equipos y/o reactivos. Estas y otras consideraciones en la evaluación de nuevos biomarcadores también se resumen en Vasan, Circulation 2006, 113: 2335-2362.

"Niveles normales de glucosa" se utiliza indistintamente con el término "normoglucémico" y "normal" y se refiere a una concentración de glucosa en plasma venoso en ayunas inferior a 6,1 mmol/l (110 mg/dl). Aunque esta cantidad es arbitraria, se han observado tales valores en sujetos con tolerancia normal a la glucosa probada, aunque algunos pueden tener IGT medida mediante la prueba de tolerancia a la glucosa oral (OGTT). Los niveles de glucosa por encima de los normoglucémicos se consideran estado prediabético.

"Rendimiento" es un término que se refiere a la calidad y utilidad global de un ensayo de diagnóstico o pronóstico, incluidas, entre otras, la precisión clínica y analítica, otras características analíticas y de proceso, tales como las características de uso (por ejemplo, estabilidad, facilidad de uso), el valor económico de la salud y los costes relativos de los componentes del ensayo. Cualquiera de estos factores puede ser fuente de un rendimiento superior y por lo tanto la utilidad del ensayo.

El "valor pronóstico positivo" o "PPV" se calcula mediante $TP/(TP+FP)$ o la fracción de verdaderos positivos de todos los resultados positivos del ensayo. Se ve intrínsecamente afectado por la prevalencia de la enfermedad y la probabilidad previa al ensayo de la población que se pretende ensayar.

"Prediabetes" o "prediabético", en el contexto de la presente invención, indica el estado fisiológico, en un individuo o en una población, y en ausencia de cualquier intervención terapéutica (dieta, ejercicio, farmacéutica o de otra manera) de tener una tasa de conversión a la enfermedad superior a la normal esperada a una diabetes mellitus tipo 2 franca. Prediabetes también puede referirse a los sujetos o individuos, o una población de sujetos o individuos, que harán conversión, o se predice que harán conversión, a diabetes mellitus tipo 2 franca en un determinado periodo de tiempo u horizonte temporal a una tasa superior a la de la población general no seleccionada. Tal tasa de conversión a diabetes mellitus tipo 2 franca predicha absoluta en poblaciones con prediabetes puede ser tan baja como un 1 por ciento anual o más, pero preferentemente un 2 por ciento anual o más. También puede expresarse en términos de riesgo relativo respecto a la normalidad entre los cuartiles de riesgo o como una razón de verosimilitudes entre diferentes biomarcadores y puntuaciones de índice, incluidos los que vienen de la invención. A menos que se indique lo contrario, y sin limitación, cuando en el presente documento se indica un diagnóstico cualitativo positivo de prediabetes, éste se define experimentalmente con respecto al grupo de sujetos con una tasa de conversión predicha a diabetes mellitus tipo 2 de un dos por ciento (2%) anual o superior durante los siguientes 5,0 años, o diez por ciento (10%) o superior en todo el periodo, de aquellos ensayos a un determinado valor umbral (el punto de corte clínico de prediabetes seleccionado). Cuando se produce una medida continua de riesgo de conversión a diabetes, la prediabetes abarca cualquier tasa de conversión anual esperada por encima de la observada en una población de referencia normal o de prevalencia normal no seleccionada general. Cuando en los ejemplos se analiza retrospectivamente un estudio completo, la prediabetes abarca el estado de partida de todos los grupos "Conversos" o "casos", cada uno de los cuales hizo conversión a diabetes mellitus tipo 2 durante el estudio.

En una población no seleccionada de individuos, la prediabetes se superpone con, pero no es necesariamente un superconjunto completo de, o subconjunto contenido en, todos aquellos con "estados prediabéticos"; como muchos que harán conversión a diabetes en un determinado horizonte temporal que ahora están aparentemente sanos, y sin estado prediabético obvio, y muchos tienen estados prediabéticos, pero no harán conversión en un determinado horizonte temporal; tal es el vacío de diagnóstico y debe ser satisfecho por la invención. Tomados como una población, los individuos con prediabetes tienen un riesgo predecible de conversión a diabetes (en ausencia de intervención terapéutica) en comparación con los individuos sin prediabetes y en riesgo similar de algún modo.

"Estado prediabético" se refiere a un estado metabólico que es intermedio entre el metabolismo y homeostasis normal de la glucosa y los estados observados en la diabetes mellitus franca. Los estados prediabéticos incluyen, sin limitación, el síndrome metabólico ("Síndrome X"), la tolerancia alterada a la glucosa (IGT) y la glucemia en ayunas alterada (IFG). IGT se refiere a las anomalías de regulación de la glucosa postprandial, mientras que IFG se refiere a las anomalías que se miden en un estado de ayuno. La Organización Mundial de la Salud define los valores para la IFG como una concentración de glucosa en plasma en ayunas de 6,1 mmol/l (100 mg/dl) o superior (sangre entera: 5,6 mmol/l en; 100 mg/dl), pero inferior a 7,0 mmol/l (126 mg/dl) (sangre entera: 6,1 mmol/l; 110 mg/dl). El síndrome metabólico según los criterios del National Cholesterol Education Program (NCEP) se define como tener al menos tres de los siguientes: presión arterial igual o superior a 130/85 mm de Hg; glucosa plasmática en ayunas igual o superior a 6,1 mmol/l; perímetro de cintura >102 cm (hombres) o >88 cm (mujeres), triglicéridos mayor o igual a 1,7 mmol/l; y colesterol HDL <1,0 mmol/l (hombres) o 1,3 mmol/l (mujeres). Muchos individuos con estados prediabéticos no harán conversión a T2DM.

"Riesgo" en el contexto de la presente invención, se refiere a la probabilidad de que un evento ocurra en un período de tiempo específico, como en la conversión a diabetes franca, y puede referirse al riesgo "absoluto" o al riesgo "relativo" de un sujeto. El riesgo absoluto puede medirse con referencia a cualquier observación real después

de la medición para la cohorte en el tiempo pertinente o con referencia a los valores del índice desarrollados a partir de cohortes históricas estadísticamente válidas que se han seguido durante el período de tiempo pertinente. El riesgo relativo se refiere a la relación entre los riesgos absolutos de un sujeto en comparación con los riesgos absolutos de cohortes de bajo riesgo o un riesgo medio de la población, que puede variar según cómo se evalúen los factores de riesgo clínico. Las oportunidades relativas, la proporción de eventos positivos respecto a eventos negativos para un determinado resultado de ensayo, también son de uso común (las oportunidades son según la fórmula $p/(1-p)$, en la que p es la probabilidad del evento y $(1-p)$ es la probabilidad de no evento) para la no-conversión. Las medidas continuas alternativas que pueden evaluarse en el contexto de la presente invención incluyen el tiempo de conversión a diabetes y las relaciones terapéuticas de reducción de riesgo de conversión a diabetes.

"Evaluación de riesgo" o "evaluación del riesgo" en el contexto de la presente invención abarca hacer una predicción de la probabilidad, oportunidades o verosimilitud de que se produzca un evento o patología, la tasa de ocurrencia del evento o conversión de una patología en otra, es decir, de un estado normoglucémico en un estado prediabético o prediabetes, o de un estado prediabético en prediabetes o diabetes. La evaluación del riesgo puede comprender también la predicción de la glucosa en el futuro, las puntuaciones de HBA1c u otros índices de diabetes, ya sea en términos absolutos o relativos, en referencia a una población previamente medida. Los métodos de la presente invención pueden utilizarse para realizar mediciones continuas o cualitativas del riesgo de conversión a diabetes de tipo 2, diagnosticando y definiendo de este modo el espectro de riesgo de una categoría de sujetos definidos como prediabéticos. En el escenario cualitativo, la invención puede utilizarse para discriminar entre las cohortes de sujetos normales y con prediabetes. En otras formas de realización, la presente invención puede utilizarse para discriminar prediabetes de diabetes, o diabetes de la normalidad. Tal uso diferente puede necesitar diferentes combinaciones de biomarcadores en los paneles individuales, algoritmos matemáticos y/o puntos de corte, pero estar sometido a las mismas mediciones de precisión anteriormente mencionadas para el uso previsto.

Una "muestra" en el contexto de la presente invención es una muestra biológica aislada de un sujeto y puede incluir, a modo de ejemplo y no de limitación, sangre entera, suero, plasma, células sanguíneas, células endoteliales, biopsias de tejido, líquido linfático, líquido ascítico, líquido intersticial (también conocido como "líquido extracelular" y abarca el líquido que se encuentra en los espacios entre las células, incluido, entre otros, el fluido crevicular gingival), médula ósea, líquido cefalorraquídeo (CSF), saliva, mucosa, esputo, sudor, orina o cualquier otra secreción, excreción u otros fluidos corporales. "Muestra de sangre" se refiere a sangre entera o a cualquier fracción de la misma, incluidas células sanguíneas, suero y plasma; el suero es una muestra de sangre preferente.

La "sensibilidad" se calcula mediante $TP/(TP+FN)$ o la fracción de verdaderos positivos de los sujetos con enfermedad.

La "especificidad" se calcula mediante $TN/(TN+FP)$ o la fracción de verdaderos negativos de los sujetos sin enfermedad o normales.

Por "estadísticamente significativo" se entiende que la alteración es superior a lo que podría esperarse que ocurriese por casualidad solamente (que podría ser un "falso positivo"). La significación estadística puede determinarse mediante cualquier método conocido en la técnica. Las medidas de significación de uso común incluyen el valor p , que presenta la probabilidad de obtener un resultado al menos tan extremo como un determinado punto de datos, suponiendo que el punto de datos fuese el resultado de la casualidad solamente. Un resultado suele considerarse muy significativo a un valor p de 0,05 o menos.

Un "sujeto" en el contexto de la presente invención es preferentemente un mamífero. El mamífero puede ser un ser humano, un primate no humano, un ratón, una rata, un perro, un gato, un caballo o una vaca, pero no se limita a estos ejemplos. Pueden utilizarse ventajosamente mamíferos distintos de los seres humanos como sujetos que representan modelos animales de diabetes mellitus, prediabetes o estados prediabéticos. Un sujeto puede ser macho o hembra. Un sujeto puede ser uno con diagnóstico previo de o que se ha identificado tiene diabetes, prediabetes o un estado prediabético, y, opcionalmente ya ha sido sometido o está siendo sometido a una intervención terapéutica para la diabetes, la prediabetes o un estado prediabético. Como alternativa, un sujeto también puede ser uno sin diagnóstico previo de diabetes, prediabetes o un estado prediabético. Por ejemplo, un sujeto puede ser uno que presente uno o más factores de riesgo de diabetes, prediabetes o un estado prediabético, o un sujeto que no presente factores de riesgo de diabetes, o un sujeto que no presente síntomas de diabetes, prediabetes o estados prediabéticos. Un sujeto también puede ser uno que padece o que corren el riesgo de desarrollar diabetes, prediabetes o un estado prediabético.

"TN" es verdadero negativo, lo que para un ensayo patológico significa clasificar correctamente a un sujeto sin enfermedad o normal.

"TP" es verdadero positivo, lo que para un ensayo patológico significa clasificar correctamente a un sujeto con enfermedad.

Los "factores de riesgo tradicionales de laboratorio" o "TLRF" corresponden a biomarcadores aislados u obtenidos de muestras del sujeto y que actualmente se están evaluando en el laboratorio clínico y utilizando en algoritmos de evaluación de riesgo globales tradicionales, tales como Stem, Framingham, escala finlandesa de riesgo de diabetes, ARIC Diabetes y Archimedes. Los factores de riesgo tradicionales de laboratorio comúnmente ensayados a partir de muestras de sangre de sujetos incluyen, pero no se limitan a, niveles totales de colesterol (CHOL), LDL (LDL/LDLC), HDL (HDL/HDLC), VLDL (VLDLC), triglicéridos (TRIG), glucosa (incluida, sin limitación, la glucosa plasmática en ayunas (Glucose) y la prueba de tolerancia a la glucosa oral (OGTT)) y HBA1c (HBA1C).

El conjunto de biomarcadores RDMARKER de la invención están seleccionados de entre adiponectina (ADIPOQ), proteína C-reactiva (CRP); glucosa (GLUCOSE); glutamato-piruvato transaminasa (GPT o ALT); hemoglobina glicosilada (HBA1C); proteína de choque térmico de 70 kDa 1B (HSPA1B); proteína de unión al factor de crecimiento insulinoide 1 (IGFBP1); proteína de unión al factor de crecimiento insulinoide 2 (IGFBP2); insulina (INS, INSULIN-M, Proinsulin y SCp); leptina (LEP) y triglicéridos (TRIG). Puede analizarse el biomarcador GPT midiendo el nivel de proteína GPT o midiendo la actividad enzimática como una alanina aminotransferasa (ALT). Puede medirse la actividad enzimática de GPT (actividad de ALT) mediante métodos convencionales conocidos en la técnica. Estos marcadores son conocidos individualmente; véanse los documentos EE.UU. 2007/0218519 y EE.UU. 2007/0259377 para las descripciones de los marcadores individuales.

Indicaciones de diagnóstico y pronóstico de la invención

La invención proporciona un mejor diagnóstico y pronóstico de la diabetes, la prediabetes o un estado prediabético. El riesgo de desarrollar diabetes, prediabetes o un estado prediabético puede detectarse con un nivel predeterminado de previsibilidad midiendo diversos biomarcadores como los RDMARKER, ALLDBRISK, CP y TLRF (incluidos, pero no limitados a, proteínas, ácidos nucleicos, polimorfismos, metabolitos y otros analitos en una muestra de ensayo de un sujeto), y comparando los valores medidos con los valores de índice o referencia, utilizando con frecuencia fórmulas o algoritmos matemáticos con el fin de combinar la información de resultados de múltiples biomarcadores individuales y de parámetros clínicos no-analito en una única medición o índice. Pueden seleccionarse opcionalmente sujetos que se ha identificado tienen un mayor riesgo de diabetes, prediabetes o un estado prediabético para que reciban regímenes de tratamiento, tales como la administración de compuestos profilácticos o terapéuticos tales como "agentes moduladores de la diabetes" tal como se define en el presente documento, o la aplicación de regímenes de ejercicio o suplementos dietéticos para prevenir o retrasar la aparición de la diabetes, la prediabetes o un estado prediabético.

La cantidad de biomarcador puede medirse en una muestra de ensayo y compararse con el "nivel normal de control", mediante técnicas tales como los límites de referencia, los límites de discriminación o el riesgo que definen los umbrales para definir los puntos de corte y los valores anormales para la diabetes, prediabetes y los estados prediabéticos, todo como se describe en Vasan, 2006. Nivel normal de control se refiere al nivel de uno o más biomarcadores o índices combinados de biomarcadores que se encuentran por lo general en un sujeto que no padece diabetes, prediabetes o un estado prediabético. Tal nivel normal de control y puntos de corte pueden variar en función de si un biomarcador se utiliza en solitario o en una fórmula combinado con otros biomarcadores en un índice. Como alternativa, el nivel normal de control puede ser una base de datos de patrones de biomarcadores de sujetos ensayados con anterioridad que no hicieron conversión a diabetes en un horizonte temporal clínicamente pertinente.

La presente invención puede utilizarse para hacer mediciones continuas o cualitativas del riesgo de conversión a diabetes de tipo 2, diagnosticando y definiendo de este modo el espectro de riesgo de una categoría de sujetos definidos como prediabéticos. En el escenario cualitativo, los métodos de la presente invención pueden utilizarse para discriminar entre las cohortes de sujetos normales y con prediabetes. En otras formas de realización, la presente invención puede utilizarse con el fin de discriminar prediabetes de diabetes, o diabetes de la normalidad. Tal uso diferente puede necesitar diferentes combinaciones de biomarcadores en paneles individuales, algoritmos matemáticos y/o puntos de corte, pero sometido a las mismas mediciones de precisión anteriormente mencionadas para el uso previsto.

La identificación del sujeto prediabético permite seleccionar e iniciar diversos regímenes de tratamiento o intervenciones terapéuticas con el fin de retrasar, reducir o evitar la conversión del sujeto a una patología de diabetes franca. Los niveles de una cantidad eficaz de biomarcadores también permiten hacer seguimiento del tratamiento de la diabetes, prediabetes o un estado prediabético. En este método, puede proporcionarse una muestra biológica de un sujeto sometido a regímenes de tratamiento o intervenciones terapéuticas, por ejemplo, tratamientos farmacológicos, para la diabetes. Tales regímenes de tratamiento o intervenciones terapéuticas pueden incluir, pero se limitan a, regímenes de ejercicio, modificación de la dieta, complementación de la dieta, intervención quirúrgica bariátrica, administración de fármacos y tratamiento con agentes terapéuticos o profilácticos utilizados en sujetos con diagnóstico de o que se ha identificado tienen diabetes, prediabetes o un estado prediabético. Si se desea, las muestras biológicas se obtienen del sujeto en diversos instantes de tiempo antes, durante o después del tratamiento.

La presente invención también puede utilizarse para cribar poblaciones de sujetos o pacientes en multitud de escenarios. Por ejemplo, una organización de mantenimiento de la salud, entidad de salud pública o programa de salud escolar puede detectar un grupo de sujetos para identificar aquellos que necesitan intervenciones, como se ha descrito anteriormente, o para recoger datos epidemiológicos. Las compañías de seguros (por ejemplo, de salud, de vida o de discapacidad) pueden hacer un cribado de los solicitantes en el proceso de determinación de la cobertura o del precio, o de los clientes actuales para una posible intervención. Los datos recogidos en tales cribados de la población, especialmente cuando van ligados a cualquier evolución clínica para afecciones como la diabetes, prediabetes o un estado prediabético, serán de gran valor en las operaciones de, por ejemplo, las organizaciones de mantenimiento de la salud, los programas de salud pública y las compañías de seguros. Tales colecciones o matrices de datos pueden almacenarse en medios legibles por máquina y utilizarse en multitud de sistemas de gestión de datos relacionados con la salud para proporcionar mejores servicios de atención sanitaria, una atención sanitaria rentable, un mejor funcionamiento de los seguros, etc. Véase, por ejemplo, la solicitud de patente de EE.UU. Nº., la solicitud de patente de EE.UU. Nº 2002/0038227, la solicitud de patente de EE.UU. Nº 2004/0122296, la solicitud de patente de EE.UU. Nº 2004/0122297 y la patente de EE.UU. Nº 5.018.067. Tales sistemas pueden acceder a los datos directamente desde el almacenamiento de datos interno o a distancia desde uno o más sitios de almacenamiento de datos como se detalla adicionalmente en el presente documento. Por lo tanto, en un sistema de gestión de datos relacionados con la salud, en el que el riesgo de desarrollar un estado diabético para un sujeto o una población comprende analizar los factores de riesgo de diabetes, la presente invención proporciona una mejora que comprende el uso de una matriz de datos que abarca las mediciones de biomarcadores como se define en el presente documento y/o la evaluación del riesgo resultante de esas mediciones de biomarcadores.

Un medio de almacenamiento legible por máquina puede comprender un material de almacenamiento de datos codificado con matrices de datos o datos legibles por máquina que, al utilizarse una máquina programada con instrucciones para utilizar dichos datos, puede utilizarse para diversos fines, tales como, sin limitación, información sobre el sujeto en relación a los factores de riesgo de diabetes a lo largo del tiempo o en respuesta a tratamientos farmacológicos moduladoras de la diabetes, descubrimiento de fármacos, y similares. Las mediciones de las cantidades eficaces de los biomarcadores de la invención y/o la evaluación del riesgo resultante de esos biomarcadores puede ejecutarse en programas informáticos que se ejecutan en ordenadores programables, que comprenden, entre otros, un procesador, un sistema de almacenamiento de datos (incluidos elementos de almacenamiento y/o memoria volátil y no volátil), al menos un dispositivo de entrada y al menos un dispositivo de salida. Puede aplicarse a los datos de entrada un código de programa para realizar las funciones descritas anteriormente y generar información de salida. La información de salida puede aplicarse a uno o más dispositivos de salida, según métodos conocidos en la técnica. El ordenador puede ser, por ejemplo, un ordenador personal, un microordenador o una estación de trabajo de diseño convencional.

Cada programa puede ejecutarse en un lenguaje de programación procesal u orientado a objetos de alto nivel para comunicarse con un sistema informático. Sin embargo, los programas pueden ejecutarse en lenguaje ensamblador o de máquina, si se desea. El lenguaje puede ser un lenguaje compilado o interpretado. Cada uno de estos programas informáticos puede almacenarse en un dispositivo o medio de almacenamiento (por ejemplo, ROM o disquete magnético u otros tal como se define en otra parte de la presente descripción) legible por un ordenador programable de propósito general o especial, para configurar y operar el ordenador cuando el dispositivo o medio de almacenamiento es leído por el ordenador para realizar los procedimientos descritos en el presente documento. También puede considerarse el sistema de gestión de datos relacionados con la salud de la invención para ejecutarse como un medio de almacenamiento legible por ordenador, configurado con un programa informático, en el que el medio de almacenamiento así configurado hace que un ordenador opere de una manera específica y predefinida para realizar diversas funciones descritas en el presente documento. A continuación, pueden determinarse los niveles de una cantidad eficaz de biomarcadores y compararse con un valor de partida, por ejemplo, un sujeto o población de control cuyo estado diabético sea conocido o un valor de índice o valor de partida. La muestra de referencia o el valor de índice o valor de partida pueden tomarse o derivarse de uno o varios sujetos que hayan estado expuestos al tratamiento, o pueden tomarse o derivarse de uno o más sujetos con bajo riesgo de desarrollar diabetes, prediabetes o un estado prediabético, o pueden tomarse o derivarse de sujetos que han mostrado mejoras en los factores de riesgo de diabetes (tales como los parámetros clínicos o los factores de riesgo tradicionales de laboratorio como se definen en el presente documento) como resultado de la exposición al tratamiento. Como alternativa, la muestra de referencia o valor de índice o valor de partida pueden tomarse o derivarse de uno o más sujetos que no han sido expuestos al tratamiento. Por ejemplo, las muestras pueden recogerse de sujetos que han recibido tratamiento inicial para la diabetes, la prediabetes o un estado prediabético y posterior tratamiento para la diabetes, la prediabetes o un estado prediabético para hacer seguimiento del avance del tratamiento. Un valor de referencia puede comprender también un valor derivado de índices calculados o algoritmos de predicción de riesgo de estudios de población, tales como los descritos en el presente documento.

La figura 33 ilustra un ejemplo de un entorno de sistema informático adecuado 100 en el que puede ponerse en práctica un sistema para las etapas del método y del aparato reivindicados. El entorno de sistema informático 100 es sólo un de ejemplo un entorno informático adecuado y no se pretende sugerir ninguna limitación en cuanto al alcance del uso o la funcionalidad del método de aparato de las reivindicaciones. Tampoco debe interpretarse que el entorno informático 100 tenga ninguna dependencia o requisito relativo a cualquiera o una combinación de los componentes ilustrados en el entorno operativo ejemplar 100.

Las etapas del método y sistema reivindicado son operativos con muchas otras configuraciones o entornos de sistema informático de propósito general o de propósito especial. Los ejemplos de sistemas informáticos, entornos y/o configuraciones bien conocidos que pueden ser adecuados para su uso con los métodos o el sistema de las reivindicaciones incluyen, pero no se limitan a, ordenadores personales, ordenadores servidores, dispositivos de mano o portátiles, sistemas de multiprocesamiento, sistemas basados en microprocesadores, módulos de conexión, electrónica de consumo programable, ordenadores personales en red, miniordenadores, ordenadores centrales, entornos informáticos distribuidos que incluyen cualquiera de los sistemas o dispositivos anteriormente indicados, y similares, incluidos los sistemas, entornos, configuraciones y medios descritos en otra parte de la presente descripción.

Las etapas del método y sistema reivindicado pueden describirse en el contexto general de instrucciones ejecutables por ordenador, tales como módulos de programa, siendo ejecutadas por un ordenador. Generalmente, los módulos de programa incluyen rutinas, programas, objetos, componentes, estructuras de datos, etc., que realizan tareas concretas o ejecutan tipos concretos de datos abstractos. Los métodos y el aparato también pueden ponerse en práctica en entornos informáticos distribuidos en los que las tareas son realizadas por dispositivos de procesamiento remoto que están enlazados a través de una red de comunicaciones. En los entornos informáticos integrados y distribuidos, los módulos de programa pueden estar situados en medios de almacenamiento informático locales y remotos, incluidos dispositivos de almacenamiento de memoria.

Con respecto a la figura 33, un sistema ejemplar para ejecutar las etapas del método y sistema reivindicado incluye un dispositivo informático de propósito general en forma de ordenador 110. Los componentes del ordenador 110 pueden incluir, pero no se limitan a, una unidad de procesamiento 120, una memoria 130 del sistema, y un bus 121 del sistema que acopla diversos componentes del sistema, incluida la memoria del sistema, a la unidad de procesamiento 120. El bus 121 del sistema puede ser cualquiera de varios tipos de estructuras de bus, incluido un bus de memoria o controlador de memoria, un bus periférico y un bus local mediante cualquiera de diversas arquitecturas de bus. A modo de ejemplo, y sin limitación, tales arquitecturas incluyen el bus Industry Standard Architecture (ISA), el bus Micro Channel Architecture (MCA), el bus Enhanced ISA (EISA), el bus local Video Electronics Standards Association (VESA) y el bus Peripheral Component Interconnect (PCI) también conocido como bus Mezzanine.

El ordenador 110 incluye por lo general diversos medios legibles por ordenador. Los medios legibles por ordenador pueden ser cualquier medio disponible al que pueda accederse desde el ordenador 110 e incluye medios volátiles y no volátiles, medios extraíbles y no extraíbles. A modo de ejemplo, y no de limitación, los medios legibles por ordenador pueden comprender medios de almacenamiento informático y soportes de comunicación. Los medios de almacenamiento informático incluyen medios volátiles y no volátiles, extraíbles y no extraíbles, llevados a cabo en cualquier método o tecnología para el almacenamiento de información tal como instrucciones legibles por ordenador, estructuras de datos, módulos de programa u otros datos. Los medios de almacenamiento informático incluyen, pero no se limitan a, RAM, ROM, EEPROM, memoria flash u otra tecnología de memoria, CD-ROM, discos versátiles digitales (DVD) u otro almacenamiento en disco óptico, cintas magnéticas, cinta magnética, almacenamiento en disco magnético u otros dispositivos de almacenamiento magnético, o cualquier otro medio que pueda utilizarse para almacenar la información deseada y al que pueda acceder el ordenador 110. Los soportes de comunicación por lo general incorporan instrucciones legibles por ordenador, estructuras de datos, módulos de programa u otros datos en una señal de datos modulada tal como una onda portadora u otro mecanismo de transporte e incluyen cualquier medio de envío de información. La expresión "señal de datos modulada" se refiere a una señal que tiene una o más de sus características establecidas o cambiadas de manera que codifique la información en la señal. A modo de ejemplo, y no de limitación, los soportes de comunicación incluyen medios por cable tales como una red por cable o conexión directa por cable, y medios inalámbricos tales como acústicos, RF, infrarrojos y otros medios inalámbricos. Las combinaciones de la cualquiera de los anteriores también deben incluirse dentro del alcance del medio legibles por ordenador.

La memoria 130 del sistema incluye unos medios de almacenamiento informático en forma de memoria volátil y/o no volátil, tal como una memoria de solamente lectura (ROM) 131 y una memoria de acceso aleatorio (RAM) 132. Un sistema básico de entrada/salida 133 (BIOS), que contiene las rutinas básicas que ayudan a transferir información entre los elementos dentro del ordenador 110, tal como durante el arranque, se almacena por lo general en la ROM 131. La RAM 132 contiene por lo general datos y/o módulos de programa que son inmediatamente accesibles para y/o que actualmente están siendo operados por la unidad de procesamiento 120. A modo de ejemplo, y no de limitación, la figura 33 ilustra un sistema operativo 134, unos programas de aplicación 135, otros módulos de programa 136 y unos datos de programa 137.

El ordenador 110 también puede incluir otros medios de almacenamiento informático extraíbles/no extraíbles, volátiles/no volátiles. A modo de ejemplo solamente, la figura 33 ilustra una unidad de disco duro 140 que lee desde o escribe en medios magnéticos, no volátiles no extraíbles, una unidad de disco magnético 151 que lee desde o escribe en un disco magnético no volátil extraíble 152, y una unidad de disco óptico 155 que lee desde o escribe en un disco óptico no volátil extraíble 156 tal como un CD ROM u otros medios ópticos. Otros medios de almacenamiento informático extraíbles/no extraíbles, volátiles/no volátiles que pueden utilizarse en el entorno operativo ejemplar incluyen, pero no se limitan a, cintas de cinta magnética, tarjetas de memoria flash, discos

versátiles digitales, cinta de vídeo digital, RAM de estado sólido, ROM de estado sólido, y similares. La unidad de disco duro 141 está conectada por lo general al bus 121 del sistema a través de una interfaz de memoria no extraíble tal como la interfaz 140, y la unidad de disco magnético 151 y la unidad de disco óptico 155 están conectadas por lo general al bus 121 del sistema mediante una interfaz de memoria extraíble, tal como la interfaz 150.

Las unidades y sus medios de almacenamiento informático asociados analizados anteriormente e ilustrados en la figura 33, proporcionan al ordenador 110 almacenamiento de instrucciones legibles por ordenador, estructuras de datos, módulos de programa y otros datos. En la figura 33, por ejemplo, la unidad de disco duro 141 se ilustra como un sistema operativo de almacenamiento 144, unos programas de aplicación 145, otros módulos de programa 146 y unos datos de programa 147. Adviértase que estos componentes pueden ser el mismo que o diferente del sistema operativo 134, los programas de aplicación 135, otros módulos de programa 136 y los datos de programa 137. El sistema operativo 144, los programas de aplicación 145, otros módulos de programa 146 y los datos de programa 147 tienen números diferentes en el presente documento para ilustrar que, como mínimo, son copias diferentes. Un usuario puede introducir órdenes e información en el ordenador 20 a través de los dispositivos de entrada como un teclado 162 y un dispositivo señalador 161, comúnmente conocido como ratón, bola de seguimiento (trackball) o alfombrilla táctil. Otros dispositivos de entrada (no mostrados) pueden incluir un micrófono, una palanca de mando (joystick), una gamepad, una antena parabólica, un escáner, o similares. Estos y otros dispositivos de entrada suelen conectarse a la unidad de procesamiento 120 a través de una interfaz de entrada de usuario 160 que está acoplada al bus del sistema, pero pueden conectarse mediante otra interfaz y estructuras de bus, tales como un puerto paralelo, puerto de juegos o un bus de serie universal (USB). También se conecta un monitor 191 u otro tipo de dispositivo de visualización al bus 121 del sistema a través de una interfaz, tal como una interfaz de vídeo 190. Además del monitor, los ordenadores también pueden incluir otros dispositivos periféricos de salida, tales como altavoces 197 y una impresora 196, que puede conectarse a través de una interfaz periférica de salida 190.

Por lo tanto, los biomarcadores de la presente invención pueden utilizarse para generar un "perfil de biomarcadores de referencia" de los sujetos que no tienen diabetes, prediabetes o un estado prediabético tal como tolerancia alterada a la glucosa, y no sería de esperar que desarrollasen diabetes, prediabetes o un estado prediabético. Los biomarcadores descritos en el presente documento también pueden utilizarse para generar un "perfil de biomarcadores del sujeto", tomado de los sujetos que tienen diabetes, prediabetes o un estado prediabético como tolerancia alterada a la glucosa. Los perfiles de biomarcadores del sujeto pueden compararse con un perfil de biomarcadores de referencia para diagnosticar o identificar a los sujetos que corren el riesgo de desarrollar diabetes, prediabetes o un estado prediabético, para hacer seguimiento de la evolución de la enfermedad, así como la velocidad de evolución de la enfermedad, y para supervisar la eficacia de las modalidades de tratamiento de la diabetes, prediabetes o estado prediabético. Los perfiles de biomarcadores de referencia y del sujeto de la presente invención pueden estar contenidos en un medio legible por máquina, tales como, pero no limitados a, cintas analógicas como las legibles por un VCR, CD-ROM, DVD-ROM, medios flash USB, entre otros. Tales medios legibles por máquina pueden contener también resultados de ensayo adicionales, tales como, sin limitación, mediciones de los parámetros clínicos y factores de riesgo tradicionales de laboratorio. Además, o como alternativa, los medios legibles por máquina pueden comprender también información sobre el sujeto tal como los antecedentes médicos y cualquier antecedente familiar pertinente. Los medios legibles por máquina pueden contener también información relativa a otros algoritmos de riesgo de diabetes e índices calculados tales como los descritos en el presente documento.

Las diferencias en la composición genética de los sujetos pueden dar como resultado diferencias en sus capacidades relativas para metabolizar diversos fármacos, que pueden modular los síntomas o factores de riesgo de la diabetes, prediabetes o estado prediabético. Los sujetos que tienen diabetes, prediabetes o un estado prediabético, o que corren el riesgo de desarrollar diabetes, prediabetes o un estado prediabético varían en edad, etnicidad, índice de masa corporal (BMI), niveles totales de colesterol, niveles de glucosa en sangre, presión arterial, niveles de LDL y HDL, y otros parámetros. En consecuencia, el uso de los biomarcadores descritos en el presente documento, en solitario y juntos en combinación con factores genéticos conocidos para el metabolismo de fármacos, permitirá un nivel predeterminado de previsibilidad de que un supuesto agente terapéutico o profiláctico a ensayar en un sujeto seleccionado resulte adecuado para tratar o prevenir la diabetes, prediabetes o un estado prediabético en el sujeto.

Para identificar los agentes terapéuticos o fármacos que son apropiados para un sujeto concreto, también puede exponerse una muestra de ensayo del sujeto a un agente terapéutico o un fármaco, y puede determinarse el nivel de uno o más biomarcadores. Puede compararse el nivel de uno o más biomarcadores con una muestra obtenida del sujeto antes y después del tratamiento o la exposición a un agente terapéutico o un fármaco, o puede compararse con las muestras obtenidas de uno o más sujetos que han mostrado mejoras en los factores de riesgo de la diabetes o prediabetes (por ejemplo, parámetros clínicos o factores de riesgo tradicionales de laboratorio) como resultado de tal tratamiento o exposición.

Los agentes para reducir el riesgo de diabetes, prediabetes, estados prediabéticos o complicaciones de la diabetes incluyen, sin limitación de las siguientes, insulina, hipoglucemiantes, antiinflamatorios, agentes reductores

de lípidos, antihipertensivos tales como los bloqueadores de los canales de calcio, bloqueadores de los receptores beta-adrenérgicos, inhibidores de la ciclooxigenasa-2, inhibidores del sistema de la angiotensina, inhibidores de la ACE, inhibidores de renina, junto con otros agentes modificadores de los factores de riesgo comunes (en el presente documento "fármacos moduladores de la diabetes").

El término "insulina (INS)" incluye insulina madura (insulin-M), proinsulina y péptido C soluble (SCp). "Insulina" incluye las formas de acción rápida, tales como la insulina lispro, origen ADN: HUMALOG (1,5 ml, 10 ml, Eli Lilly and Company, Indianapolis, IN), inyección de insulina (insulina regular) de ganado vacuno y cerdo (ILETIN I Regular, Eli Lilly), humana: ADN: HUMULIN R (Eli Lilly), NOVOLIN R (Novo Nordisk, Nueva York, N.Y.), semisintética: VELOSULIN Humana (Novo Nordisk), humana ADN, tamponada: VELOSULIN BR, de cerdo: insulina regular (Novo Nordisk), purificada de cerdo: ILETIN II regular de cerdo (Eli Lilly), insulina de cerdo purificada regular (Novo Nordisk) e ILETIN II U-500 regular (concentrada) (500 unidades/ml, Eli Lilly); formas de acción intermedia, tal como suspensión de insulina zinc, de ganado vacuno y cerdo: LENTE ILETIN G I (Eli Lilly), humana, ADN: HUMULIN L (Eli Lilly), NOVOLIN L (Novo Nordisk), purificada de cerdo: LENTE ILETIN II (Eli Lilly), suspensión de insulina isofánica (NPH): de ganado vacuno y cerdo: NPH ILETIN I (Eli Lilly), humana, ADN: HUMULIN N (Eli Lilly), Novolin N (Novo Nordisk), purificada de cerdo: NPH Iletin II de cerdo (Eli Lilly), NPH-N (Novo Nordisk); y formas de acción prolongada tal como la suspensión de insulina zinc, prolongada (ULTRALENTE, Eli Lilly), humana, ADN: HUMULIN U (Eli Lilly).

Los "hipoglucemiantes" son preferentemente hipoglucemiantes orales e incluyen, sin limitación, sulfonilureas de primera generación: acetohexamida (Dymelor), clorpropamida (Diabinese), tolbutamida (Orinase); sulfonilureas de segunda generación: glipizida (Glucotrol, Glucotrol XL), gliburida (Diabeta, Micronase, Glynase), glimepirida (Amaryl); biguanidas: metformina (Glucophage); inhibidores de la alfa-glucosidasa: acarbosa (Precose), miglitol (Glyset), tiazolidinedionas: rosiglitazona (Avandia), pioglitazona (Actos), troglitazona (Rezulin); meglitinidas: repaglinida (Prandin); y otros hipoglucemiantes tales como acarbosa; buformina; clorhidrato de butoxamina; camiglibosa; ciglitazona; englitazona sódica, darglitazona sódica; clorhidrato de etoformina; gliamilida; glibomurida; glicetanil gliclazida sódica; gliflumida; glucagón; glihexamida; glimidina sódica; gliotamida; gliparamida; linoglitrida; fumarato de linoglitrida; palmoxirato de metilo; palmoxirato sódico; tartrato de piroglitrida; proinsulina humana; acetato de seglitida; tolazamida; tolpirramida; zoplorestat.

Los "antiinflamatorios" incluyen alclofenaco; dipropionato de alclometasona; acetónido de algestona; alfa amilasa; amcinafal; amcinafida; amfenaco sódico; clorhidrato de amiprilosa; anakinra; aniolaco; anitrazafeno; apazona; balsalazida disódica; bendazaco; benoxaprofeno; clorhidrato de bencidamina; bromelains; broperamol; budesonida; carprofeno; cicloprofeno; cintazona; cliprofeno; propionato de clobetasol; butirato de clobetasona; clopiraco; propionato de cloticasona; acetato de cornetasona; cortodoxona; deflazacort; desonida; desoximetasona; dipropionato de dexametasona; diclofenaco potásico; diclofenaco sódico; diacetato de diflorasona; diflumidona sódica; diflunisal; difluprednato; diftalona; dimetilsulfóxido; drocinonida; endrisona; enlimomab; enolicam sódico; epirizol; etodolaco; etofenamato; felbinaco; fenamol; fenbufeno; fenclofenaco; fencloraco; fendosal; fempipalona; fentiazaco; flazalona; fluazacort; ácido flufenámico; flumizol; acetato de flunisolido; flunixin; flunixin meglumina; fluocortin butílico; acetato de fluorometolona; fluquazona; flurbiprofeno; fluretofen; propionato de fluticasona; furaprofeno; furobufeno; halcinonida; propionato de halobetasol; acetato de halopredona; ibufenaco; ibuprofeno; ibuprofeno aluminico; ibuprofeno piconol; ilonidap; indometacina; indometacina sódica; indoprofeno; indoxol; intrazol; acetato de isoflupredona; isoxepaco; isoxicam; ketoprofeno; clorhidrato de lofemizol; lornoxicam; etabonato de loteprednol; meclofenamato sódico; ácido meclofenámico; dibutirato de meclorisona; ácido mefenámico; mesalamina; meseclazona; suleptanato de metilprednisolona; morniflumato; nabumetona; naproxeno; naproxeno sódico; naproxol; nimazona; olsalazina sódica; orgoteina; orpanoxina; oxaprozina; oxifenbutazona; clorhidrato de parnilina; polisulfato sódico de pentosán; glicerato sódico de fenbutazona; pifenidona; piroxicam; cinamato de piroxicam; piroxicam olamina; piroprofeno; prednazato; prifelona; ácido prodólico; proquazona; proxazol; citrato de proxazol; rimexolona; romazarit; salcolex; salnacedina; salsalato; salicilatos; cloruro de sanguinario; seclazona; sermetacina; sudoxicam; sulindac; suprofen; talmetacina; talniflumato; talosalato; tebufelona; tenidap; tenidap sódico; tenoxicam; tesicam; tesimida; tetridamina; tiopinaco; pivalato de tixocortol; tolmetina; tolmetina sódica; triclona; triflumidato; zidometacina; glucocorticoides; zomepirac sódico. Un antiinflamatorio importante es la aspirina.

Los antiinflamatorios preferentes son inhibidores de citoquinas. Los inhibidores de citoquinas importantes incluyen antagonistas de citoquinas (por ejemplo, antagonistas del receptor de IL-6), aza-alquil lisofosfolípidos (AALP), e inhibidores de factor de necrosis tumoral alfa (TNF-alfa), tales como anticuerpos anti-TNF alfa, receptor de TNF soluble, TNF-alfa, moléculas de ácido nucleico antisentido, guanilhidrazona multivalente (CNI-1493), N-acetilcisteína, pentoxifilina, oxpentifilina, análogos de nucleósidos carbocíclicos, S9a de molécula pequeña, PR 55778 (un inhibidor de la síntesis de TNF-alfa), dexamabinol (HU-211, es un cannabinoide sintético carente de efectos cannabimiméticos, inhibe la producción de TNF-alfa en una etapa post-transcripcional), MDL 201449A (9-[(1R,3R)-trans-ciclopentan-3-ol]adenina, y tricodimerol (BMS-182123). Los inhibidores de TNF-alfa preferentes son etanercept (ENBREL, Immunex, Seattle) e infliximab (REMICADE, Centocor, Malvern, PA).

Los "agentes reductores de lípidos" incluyen gemfibrozil, colistiramina, colestipol, ácido nicotínico e inhibidores de la HMG-CoA reductasa. Los inhibidores de la HMG-CoA reductasa útiles para la administración o la

administración conjunta con otros agentes incluyen, pero no se limitan a, simvastatina (patente de EE.UU. Nº 4.444.784), lovastatina (patente de EE.UU. Nº 4.231.938), pravastatina sódica (patente de EE.UU. Nº 4.346.227), fluvastatina (patente de EE.UU. Nº 4.739.073), atorvastatina (patente de EE.UU. Nº 5.273.995), cerivastatina y otros muchos descritos en la patente de EE.UU. Nº 5.622.985, patente de EE.UU. Nº 5.135.935, patente de EE.UU. Nº 5.356.896, patente de EE.UU. Nº 4.920.109, patente de EE.UU. Nº 5.286.895, patente de EE.UU. Nº 5.262.435, patente de EE.UU. Nº 5.260.332, patente de EE.UU. Nº 5.317.031, patente de EE.UU. Nº 5.283.256, patente de EE.UU. Nº 5.256.689, patente de EE.UU. Nº 5.182.298, patente de EE.UU. Nº 5.369.125, patente de EE.UU. Nº 5.302.604, patente de EE.UU. Nº 5.166.171, patente de EE.UU. Nº 5.202.327, patente de EE.UU. Nº 5.276.021, patente de EE.UU. Nº 5.196.440, patente de EE.UU. Nº 5.091.386, patente de EE.UU. Nº 5.091.378, patente de EE.UU. Nº 4.904.646, patente de EE.UU. Nº 5.385.932, patente de EE.UU. Nº 5.250.435, patente de EE.UU. Nº 5.132.312, patente de EE.UU. Nº 5.130.306, patente de EE.UU. Nº 5.116.870, patente de EE.UU. Nº 5.112.857, patente de EE.UU. Nº 5.102.911, patente de EE.UU. Nº 5.098.931, patente de EE.UU. Nº 5.081.136, patente de EE.UU. Nº 5.025.000, patente de EE.UU. Nº 5.021.453, patente de EE.UU. Nº 5.017.716, patente de EE.UU. Nº 5.001.144, patente de EE.UU. Nº 5.001.128, patente de EE.UU. Nº 4.997.837, patente de EE.UU. Nº 4.996.234, patente de EE.UU. Nº 4.994.494, patente de EE.UU. Nº 4.992.429, patente de EE.UU. Nº 4.970.231, patente de EE.UU. Nº 4.968.693, patente de EE.UU. Nº 4.963.538, patente de EE.UU. Nº 4.957.940, patente de EE.UU. Nº 4.950.675, patente de EE.UU. Nº 4.946.864, patente de EE.UU. Nº 4.946.860, patente de EE.UU. Nº 4.940.800, patente de EE.UU. Nº 4.940.727, patente de EE.UU. Nº 4.939.143, patente de EE.UU. Nº 4.929.620, patente de EE.UU. Nº 4.923.861, patente de EE.UU. Nº 4.906.657, patente de EE.UU. Nº 4.906.624 y la patente de EE.UU. Nº 4.897.402.

Los "bloqueadores de los canales de calcio" son una clase de compuestos químicamente diversa que tiene valor terapéutico importante en el control de diversas enfermedades, incluidos varios trastornos cardiovasculares, tal como la hipertensión, la angina de pecho y las arritmias cardíacas (Fleckenstein, Cir. Res. v. 52, (sup. 1), p. 13-16 (1983); Fleckenstein, Experimental Facts and Therapeutic Prospects, John Wiley, Nueva York (1983); McCall, D., Curr. Pract. Cardiol., v. 10, p. 1-11 (1985)). Los bloqueadores de los canales de calcio son un grupo heterogéneo de fármacos que pertenecen a uno de los tres principales grupos químicos de fármacos, las dihidropiridinas, tales como nifedipina, las fenilalquilaminas, tales como verapamilo, y las benzotiazepinas, tales como diltiazem. Otros bloqueadores de los canales de calcio útiles incluyen, pero no se limitan a, amrinona, amlodipina, benciclano, felodipina, fendilina, flunarizina, isradipina, nicardipina, nimodipina, perhexileno, galopamil, tiapamil y análogos de tiapamil (tal como 1993RO-11-2933), fenitoína, barbitúricos y los péptidos dinorfina, omega-conotoxina y omega-agatoxina y similares, y/o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

Los "agentes bloqueadores de los receptores beta-adrenérgicos" son una clase de fármacos que antagonizan los efectos cardiovasculares de las catecolaminas en la angina de pecho, la hipertensión y las arritmias cardíacas. Los bloqueadores de los receptores beta-adrenérgicos incluyen, pero no se limitan a, atenolol, acebutolol, alprenolol, befunolol, betaxolol, bunitrolol, carteolol, celiprolol, hedroxalol, indenolol, labetalol, levobunolol, mepindolol, metipranolol, metindol, metoprolol, metrizoranolol, oxprenolol, pindolol, propranolol, practolol, practolol, sotalolnadolol, tiprenolol, tomalolol, timolol, bupranolol, penbutolol, trimepranol, 2-(3-(1,1-dimetiletil)-amino-2-hidroxiopropoxi)-3-piridancarbonitril-HCl, 1-butilamino-3-(2,5-dichlorofenoxi)-2-propanol, 1-isopropilamino-3-(4-(2-ciclopropilmetoxietil)fenoxi)-2-propanol, 3-isopropilamino-1-(7-metilindan-4-iloxi)-2-butanol, 2-(3-t-butilamino-2-hidroxi-propilto)-4-(5-carbamoil-2-tienil)tiazol, 7-(2-hidroxi-3-t-butilaminopropoxi)ftalida. Los compuestos anteriormente identificados pueden utilizarse como mezclas isoméricas o en sus respectivas formas levógira o dextrógira.

Se conocen en la técnica varios "inhibidores de la COX-2" selectivos e incluyen, pero no se limitan a, los inhibidores de la COX-2 descritos en la patente de EE.UU. Nº 5.474.995 "Phenyl heterocycles as cox-2 inhibitors"; la patente de EE.UU. Nº 5.521.213 "Diaryl bicyclic heterocycles as inhibitors of cyclooxygenase-2"; la patente de EE.UU. Nº 5.536.752 "Phenyl heterocycles as COX-2 inhibitors"; la patente de EE.UU. Nº 5.550.142 "Phenyl heterocycles as COX-2 inhibitors"; la patente de EE.UU. Nº 5.552.422 "Aryl substituted 5,5 fused aromatic nitrogen compounds as anti-inflammatory agents"; la patente de EE.UU. Nº 5.604.253 "N-benzylindol-3-yl propanoic acid derivatives as cyclooxygenase inhibitors"; la patente de EE.UU. Nº 5.604.260 "5-methanesulfonamido-1-indanones as an inhibitor of cyclooxygenase-2"; la patente de EE.UU. Nº 5.639.780 "N-benzyl indol-3-yl butanoic acid derivatives as cyclooxygenase inhibitors"; la patente de EE.UU. Nº 5.677.318 "Diphenyl-1,2-3-thiadiazoles as anti-inflammatory agents"; la patente de EE.UU. Nº 5.691.374 "Diaryl- 5-oxygenated-2-(5H)-furanones as COX-2 inhibitors"; la patente de EE.UU. Nº 5.698.584 "3,4-diaryl-2-hydroxy-2,5-dihydrofurans as prodrugs to COX-2 inhibitors"; la patente de EE.UU. Nº 5.710.140 "Phenyl heterocycles as COX-2 inhibitors"; la patente de EE.UU. Nº 5.733.909 "Diphenyl stilbenes as prodrugs to COX-2 inhibitors"; la patente de EE.UU. Nº 5.789.413 "Alkylated styrenes as prodrugs to COX-2 inhibitors"; la patente de EE.UU. Nº 5.817.700 "Bisaryl cyclobutenes derivatives as cyclooxygenase inhibitors"; la patente de EE.UU. Nº 5.849.943 "Stilbene derivatives useful as cyclooxygenase-2 inhibitors"; la patente de EE.UU. Nº 5.861.419 "Substituted pyridines as selective cyclooxygenase-2 inhibitors"; la patente de EE.UU. Nº 5.922.742 "Pyridinyl-2-cyclopenten-1-ones as selective cyclooxygenase-2 inhibitors"; la patente de EE.UU. Nº 5.925.631 "Alkylated styrenes as prodrugs to COX-2 inhibitors"; todas ellas cedidas al mismo cesionario Merck Frosst Canada, Inc. (Kirkland, California). También se describen otros inhibidores de la COX-2 en la patente de

EE.UU. Nº 5.643.933, cedida a GD Searle & Co. (Skokie, Illinois), titulada: "Substituted sulfonylphenyl-heterocycles as cyclooxygenase-2 and 5-lipoxygenase inhibitors".

Varios los inhibidores de la COX-2 anteriormente identificados son profármacos de inhibidores selectivos de la COX-2, y ejercen su acción mediante su conversión *in vivo* en los inhibidores activos y selectivos de la COX-2. Los inhibidores activos y selectivos de la COX-2 formados a partir de los profármacos de inhibidores de la COX-2 anteriormente identificados se describen detalladamente en el documento WO 95/00501, publicado el 5 de enero de 1995, el documento WO 95/18799, publicado el 13 de julio de 1995 y la patente de EE.UU. Nº 5.474.995, expedida el 12 de diciembre de 1995. Teniendo en cuenta las enseñanzas de la patente de EE.UU. Nº 5.543.297, titulada: "Human cyclooxygenase-2 cDNA and assays for evaluating cyclooxygenase-2 activity", un experto en la materia será capaz de determinar si un agente es un inhibidor selectivo de la COX-2 o un precursor de un inhibidor de la COX-2.

Los "antagonistas de la angiotensina II" son compuestos que interfieren con la actividad de la angiotensina II uniéndose a los receptores de la angiotensina II e interfiriendo con su actividad. Los antagonistas de la angiotensina II son bien conocidos e incluyen compuestos péptido y compuestos no péptido. La mayoría de los antagonistas de la angiotensina II son congéneres ligeramente modificados en los que la actividad agonista es atenuada por el reemplazo de la fenilalanina en posición 8 con algún otro aminoácido; puede mejorarse la estabilidad mediante otros reemplazos que ralentizan la degeneración *in vivo*. Los ejemplos de antagonistas de la angiotensina II incluyen: compuestos peptídicos (por ejemplo, saralasina, [(San¹)(Val⁵)(Ala⁸)]angiotensina-(1-8) octapéptido y análogos relacionados); imidazol-2-ona N-sustituida (patente de EE.UU. Nº 5.087.634); derivados de acetato de imidazol, incluido ácido 2-N-butil-4-cloro-4-(2-clorobencil)imidazol-5-acético (véase Long *et al.*, J. Pharmacol. Exp. Ther. 247(1), 1-7 (1988)); ácido 4,5,6,7-tetrahidro-1H-imidazo[4,5-c]piridina-6-carboxílico y derivados análogos (patente de EE.UU. Nº 4.816.463); análogos de N2-tetrazol beta-glucurónido (patente de EE.UU. Nº 5.085.992.); pirroles, pirazoles y triazoles sustituidos (patente de EE.UU. Nº 5.081.127); fenol y derivados heterocíclicos tales como 1,3-imidazoles (patente de EE.UU. Nº 5.073.566); heterociclos de anillos de 7 miembros imidazo-condensados (patente de EE.UU. Nº 5.064.825); péptidos (por ejemplo, patente de EE.UU. Nº 4.772.684); anticuerpos contra la angiotensina II (por ejemplo, patente de EE.UU. Nº 4.302.386); y compuestos de aralquil-imidazol tales como imidazoles sustituidos con bifenil-metilo (por ejemplo, el documento EP Número 253.310, 20 de enero de 1988); ES8891 (N-morfolinoacetil-(-1-naftil)-L-alani-1-(4,tiazolil)-L-alanil(35,45)-4-amino-3-hidroxi-5-ciclohexapentanoil-N-hexilamida, Sankyo Company, Ltd., Tokio, Japón); SKF108566 (ácido E-alfa-2-[2-butil-1-(carboxifenil)metil]1H-imidazol-5-il[metilan-e]-2-tiofenepropanoico, Smith Kline Beecham Pharmaceuticals, Pa.); Losartán (DUP753/MK954, DuPont Merck Pharmaceutical Company); Remikirin (RO42-5892, F. Hoffman LaRoche AG); agonistas de A₂ (Marion Merrill Dow) y determinados heterociclos no péptidos (GD Searle and Company).

Los "inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (ACE)" incluyen aminoácidos y derivados de los mismos, péptidos, incluidos dipéptidos y tripéptidos y anticuerpos contra la ACE que intervienen en el sistema renina-angiotensina inhibiendo la actividad de la ACE, reduciendo o eliminando de ese modo la formación de sustancia presora angiotensina II. Los inhibidores de la ACE se han utilizado en medicina para tratar la hipertensión, la insuficiencia cardíaca congestiva, el infarto de miocardio y la enfermedad renal. Las clases de compuestos con utilidad conocida como inhibidores de la ACE incluyen acilmercapto y mercaptoalkanoil prolinas tales como captopril (patente de EE.UU. Nº 4.105.776) y zofenopril (patente de EE.UU. Nº 4.316.906), dipéptidos de carboxialquilo tales como enalapril (patente de EE.UU. Nº 4.374.829), lisinopril (patente de EE.UU. Nº 4.374.829), quinapril (patente de EE.UU. Nº 4.344.949), ramipril (patente de EE.UU. Nº 4.587.258) y perindopril (patente de EE.UU. Nº 4.508.729), miméticos de dipéptido de carboxialquilo tales como cilazapril (patente de EE.UU. Nº 4.512.924) y benazapril (patente de EE.UU. Nº 4.410.520), fosfinilalkanoil prolinas tales como fosinopril (patente de EE.UU. Nº 4.337.201) y trandolopril.

Los "inhibidores de la renina" son compuestos que interfieren con la actividad de la renina. Los inhibidores de la renina incluyen aminoácidos y derivados de los mismos, péptidos y derivados de los mismos, y anticuerpos contra la renina. Los ejemplos de inhibidores de la renina que son objeto de patentes de Estados Unidos son los siguientes: derivados de urea de péptidos (patente de EE.UU. Nº 5.116.835); aminoácidos conectados por enlaces no peptídicos (patente de EE.UU. Nº 5.114.937); derivados de dipéptidos y tripéptidos (patente de EE.UU. Nº 5.106.835); aminoácidos y derivados de los mismos (patentes de EE.UU. Nº 5.104.869 y Nº 5.095.119); diolsulfonamidas y sulfonilos (patente de EE.UU. Nº 5.098.924); péptidos modificados (patente de EE.UU. Nº 5.095.006); peptidil beta-aminoacil aminodiol carbamatos (patente de EE.UU. Nº 5.089.471); pirolimidazonas (patente de EE.UU. Nº 5.075.451), péptidos que contienen estatina o estatona con flúor y cloro (patente de EE.UU. Nº 5.066.643), peptidil aminodiolos (patentes de EE.UU. Nº 5.063.208 y Nº 4.845.079), derivados de N-morfolino (patente de EE.UU. Nº 5.055.466); derivados de pepstatina (patente de EE.UU. Nº 4.980.283); alcoholes N-heterocíclicos (patente de EE.UU. Nº 4.885.292); anticuerpos monoclonales contra la renina (patente de EE.UU. Nº 4.780.401); y diversos otros péptidos y análogos de los mismos (patentes de EE.UU. Nº 5.071.837, Nº 5.064.965, Nº 5.063.207, Nº 5.036.054, Nº 5.036.053, Nº 5.034.512 y Nº 4.894.437).

Otros fármacos moduladores de la diabetes incluyen, pero no se limitan a, inhibidores de la lipasa tales como cetilistat (ATL-962); análogos sintéticos de la amilina tales como la pramlintida Symlin con o sin leptina recombinante; inhibidores del cotransportador de glucosa-sodio 2 (SGLT2) como sergliflozin (869682; KGT-1251),

YM543, dapagliflozina, molécula 189075 de GlaxoSmithKline y molécula AVE2268 de Sanofi-Aventis; activadores dobles de la PI3 quinasa y lipasa de triglicéridos del adiposo como Adyvia (ID 1101); antagonistas de los receptores de neuropéptido Y2, Y4 e Y5 como la molécula Nastech PYY3-36, análogo sintético de hormonas humanas PYY3-36 y polipéptido pancreático (molécula TM30338 de 7TM); molécula S-2367 de Shionogi; antagonistas del receptor CB1 de cannabinoides tal como rimonabant (Acomplia), taranabant, CP-945.598, molécula SLV319 de Solvay, molécula V24343 de Vernalis; hormonas como oleoil-estrón; inhibidores de serotonina, dopamina y norepinefrina (también conocidos en la técnica como "inhibidores de la recaptación de monoaminas triples") como tesofensina (molécula NS2330 de Neurosearch); inhibidores de la recaptación de norepinefrina y dopamina, como Contrave (bupropión más antagonista opiáceo naltrexona) y Excalia (bupropión más anticonvulsivo zonisamida), inhibidores de la 11 β -hidroxiesteroide deshidrogenasa tipo 1 (11 β -HSD1) como la molécula JIFE 13739 de Incyte; inhibidores de la síntesis de cortisol, tal como ketoconazol (molécula DIO-902 de DiObex); inhibidores de la gluconeogénesis tales como la molécula CS-917 de Metabasis/Daiichi; activadores de la glucoquinasa tal como la molécula R1440 de Roche; inhibidores antisentido de la proteína tirosina fosfatasa-1B, tal como ISIS 113715; así como otros agentes como la molécula NCX 4016 de NicOx; inyecciones de análogos factor de crecimiento epidérmico (EGF) y gastrina tal como la terapia de neogénesis de islotes (E1-I.N.T.); y betahistina (molécula OBE101 de Obecure).

Puede incubarse una célula del sujeto (es decir, una célula aislada de un sujeto) en presencia de un agente candidato, y se mide el patrón de expresión de biomarcadores en la muestra de ensayo y se compara con un perfil de referencia, por ejemplo, un perfil de expresión de referencia de diabetes o un perfil de expresión de referencia de no diabetes o un valor de índice o valor de partida. El agente de ensayo puede ser cualquier compuesto o composición o combinación de los mismos. Por ejemplo, los agentes de ensayo son agentes utilizados con frecuencia en los regímenes de tratamiento de la diabetes y se describen en el presente documento.

Además, cualquiera de los métodos anteriormente mencionados puede utilizarse por separado o en combinación para evaluar si un sujeto ha mostrado una "mejora en los factores de riesgo de diabetes" o se ha desplazado dentro del espectro de riesgo de prediabetes. Tales mejoras incluyen, sin limitación, una reducción del índice de masa corporal (BMI), una reducción de los niveles de glucosa en sangre, un aumento de los niveles de HDL, una reducción de la presión arterial sistólica y/o diastólica, un aumento de los niveles de insulina, o combinaciones de los mismos.

Un sujeto que padece o que corre el riesgo de desarrollar diabetes o un estado prediabético también puede padecer o correr el riesgo de desarrollar enfermedad vascular arterial, hipertensión u obesidad. La diabetes de tipo 2 en concreto y la enfermedad vascular arterial tiene muchos factores de riesgo en común, y muchos de estos factores de riesgo están altamente correlacionados entre sí. La relación entre estos factores de riesgo puede ser atribuible a un pequeño número de fenómenos fisiológicos, tal vez incluso a un único fenómeno. Los sujetos que padecen o que corren el riesgo de desarrollar diabetes, enfermedad vascular arterial, hipertensión u obesidad se identifican mediante métodos conocidos en la técnica.

Debido a la interrelación entre la diabetes y la enfermedad vascular arterial, algunos o todos los biomarcadores individuales y paneles de biomarcadores de la presente invención pueden superponerse a o ser abarcados por los biomarcadores de la enfermedad vascular arterial, y de hecho pueden ser útiles en el diagnóstico del riesgo de enfermedad vascular arterial.

Medidas de precisión y rendimiento de la invención

El rendimiento y por tanto la utilidad clínica absoluta y relativa de la invención pueden evaluarse de múltiples maneras, como se ha indicado anteriormente. Entre las diversas evaluaciones de rendimiento, la invención pretende proporcionar precisión en el pronóstico y diagnóstico clínico. La precisión de una prueba, ensayo o método de pronóstico o diagnóstico se refiere a la capacidad de la prueba, ensayo o método para distinguir entre los sujetos que tienen diabetes, prediabetes o un estado prediabético, o que corren el riesgo de desarrollar diabetes, prediabetes o un estado prediabético; se basa en si los sujetos tienen una "cantidad eficaz" o una "alteración significativa" de los niveles de un biomarcador. "Cantidad eficaz" o "alteración significativa" se refiere a que la medición del biomarcador es diferente de la del punto de corte predeterminado (o valor umbral) para ese biomarcador y por lo tanto, indica que el sujeto tiene diabetes, prediabetes o un estado prediabético para el que el biomarcador es un factor determinante. La diferencia en el nivel de biomarcador entre normal y anormal es preferentemente estadísticamente significativa y puede ser un aumento del nivel de biomarcador o una disminución del nivel de biomarcador. Como se indica más adelante, y sin ninguna limitación de la invención, conseguir la significación estadística, y por lo tanto la precisión analítica y clínica preferente, necesita generalmente, pero no siempre, utilizar juntas combinaciones de varios biomarcadores en paneles y combinarlas con algoritmos matemáticos con el fin de conseguir un índice de biomarcadores estadísticamente significativo.

En el diagnóstico cualitativo de una patología, cambiar el punto de corte o valor umbral de una prueba (o ensayo) cambia habitualmente la sensibilidad y la especificidad, pero en una relación cualitativamente inversa. Por lo tanto, al evaluar la precisión y utilidad de una prueba, ensayo o método médico propuesto para evaluar el estado de un sujeto, deben tomarse siempre en cuenta la sensibilidad y la especificidad y ser consciente de cuál es el punto de corte en el que se están presentando la sensibilidad y la especificidad, ya que la sensibilidad y la especificidad

pueden variar significativamente a lo largo del intervalo de puntos de corte. El uso de valores estadísticos tales como las AUC, que abarcan todos los posibles valores de puntos de corte, resulta preferente para la mayoría de las medidas cualitativas de riesgo que utilizan la invención, mientras que para las medidas continuas de riesgo, resultan preferentes los valores estadísticos de bondad de ajuste y calibración a los resultados observados u otros métodos de referencia.

Mediante tales valores estadísticos, un "grado aceptable de precisión diagnóstica", se define en el presente documento como una prueba o ensayo (tal como el ensayo de la invención para determinar la presencia clínicamente significativa de biomarcadores, que indica de ese modo la presencia de diabetes, prediabetes o un estado prediabético) en el que el AUC (área bajo la curva ROC para la prueba o ensayo) es al menos 0,60, idealmente al menos 0,65, más idealmente al menos 0,70, preferentemente al menos 0,75, más preferentemente al menos 0,80, y lo más preferentemente al menos 0,85.

Un "grado muy alto de precisión diagnóstica", se refiere a una prueba o ensayo en el que el AUC (área bajo la curva ROC para la prueba o ensayo) es al menos 0,80, idealmente al menos 0,85, más idealmente al menos 0,875, preferentemente al menos 0,90, más preferentemente al menos 0,925, y lo más preferentemente al menos 0,95.

El valor diagnóstico de cualquier ensayo depende de la sensibilidad y de la especificidad del ensayo, y de la prevalencia de la afección en la población que se está ensayando. Esta noción, basada en el teorema de Bayes, establece que cuanto mayor sea la probabilidad de que la afección que se está cribando esté presente en un sujeto o en la población (probabilidad previa al ensayo), mayor será la validez de un ensayo positivo y mayor será la probabilidad de que el resultado sea un verdadero positivo. Por lo tanto, el problema con el uso de cualquier ensayo en cualquier población en la que haya una baja probabilidad de que la afección esté presente es que un resultado positivo tiene un valor más limitado (es decir, es más probable que un resultado positivo de ensayo sea un falso positivo). Del mismo modo, en poblaciones de muy alto riesgo, es más probable que un resultado negativo de ensayo sea un falso negativo.

Como resultado, ROC y AUC pueden ser engañosas en cuanto a la utilidad clínica de un ensayo en poblaciones ensayadas con baja prevalencia de la enfermedad (definidas como aquellas con menos de una frecuencia de aparición (incidencia) anual inferior a un 1%, o inferior a un 10% de prevalencia acumulada en un horizonte temporal determinado). Como alternativa, pueden emplearse las relaciones de riesgo absoluto y riesgo relativo como se definen en otra parte de la presente descripción para determinar el grado de utilidad clínica. Las poblaciones de los sujetos a ensayar también pueden clasificarse en cuartiles mediante los valores de medición del ensayo, en los que el cuartil superior (25% de la población) comprende el grupo de sujetos con el mayor riesgo relativo de desarrollar diabetes, prediabetes o un estado prediabético y el cuartil inferior comprende el grupo de sujetos con el menor riesgo relativo de desarrollar diabetes, prediabetes o un estado prediabético. En general, se considera que los valores derivados de las pruebas o ensayos con más de 2,5 veces el riesgo relativo del cuartil superior al inferior en una población de baja prevalencia tienen un "alto grado de precisión diagnóstica", y considera que aquellos con cinco a siete veces el riesgo relativo para cada cuartil tienen un "grado muy alto de precisión diagnóstica". No obstante, los valores derivados de las pruebas o ensayos con solamente 1,2 a 2,5 veces el riesgo relativo para cada cuartil siguen siendo clínicamente útiles y son ampliamente utilizados como factores de riesgo para una enfermedad; tal es el caso con el colesterol total y para muchos biomarcadores de inflamación con respecto a su predicción de futuros eventos cardiovasculares. A menudo, tales ensayos de menor precisión diagnóstica deben combinarse con parámetros adicionales con el fin de derivar umbrales clínicos significativos para la intervención terapéutica, como se hace con los índices de evaluación de riesgo globales anteriormente mencionados.

Una función de utilidad económica de la salud es otro medio más para medir el rendimiento y valor clínico de un determinado ensayo, que consiste en la ponderación de los posibles resultados de los ensayos cualitativos en base a medidas reales de valor clínico y económico para cada uno. El rendimiento económico de la salud está estrechamente relacionado con la precisión, ya que una función de utilidad económica de la salud asigna específicamente un valor económico a los beneficios de una correcta clasificación y los costes de una clasificación errónea de los sujetos ensayados. Como medida de rendimiento, no es inusual pedir a un ensayo que alcance un nivel de rendimiento que dé como resultado un aumento del valor económico de la salud por ensayo (antes de los costes de los ensayos) por encima del precio diana del ensayo.

En general, los métodos alternativos para determinar la precisión diagnóstica son de uso común para las medidas continuas, cuando una categoría de enfermedad o categoría de riesgo (tal como la prediabetes) aún no ha sido claramente definida por las sociedades médicas pertinentes y la práctica de la medicina, en las que aún no han sido establecidos los umbrales para uso terapéutico, o en las que no existen métodos de referencia para el diagnóstico de la pre-enfermedad. Para las medidas continuas de riesgo, las medidas de precisión diagnóstica para un índice calculado se basan por lo general en la calibración y el ajuste de la curva entre el valor continuo predicho y los valores reales observados (o un valor calculado del índice histórico) y utilizar medidas tales como R cuadrado, valor estadístico valor P de Hosmer-Lemeshow e intervalos de confianza. No es inusual que los valores predichos que utilizan tales algoritmos se presenten incluyendo un intervalo de confianza (por lo general 90% o CI del 95%) en

base a las predicciones observadas de una cohorte histórica, como en el ensayo para el riesgo de una futura recurrencia del cáncer de mama comercializado por Genomic Health, Inc. (Redwood City, California).

En general, definir el grado de precisión diagnóstica, es decir, los puntos de corte en una curva ROC, que definen un valor de AUC aceptable, y determinar los intervalos aceptables en la concentración relativa de lo que constituye una cantidad eficaz de los biomarcadores de la invención, permite a un experto en la materia utilizar los biomarcadores para diagnosticar o identificar sujetos con un rendimiento y nivel de previsibilidad predeterminado.

Cálculo de la puntuación de riesgo de diabetes ("DRS")

Después de la selección de un conjunto de biomarcadores como se describe en la presente invención, pueden utilizarse técnicas bien conocidas como correlación cruzada, análisis de componentes principales (PCA), rotación de factores, regresión logística (LogReg), análisis discriminante lineal (LDA), análisis discriminante lineal basado en eigengenes (ELDA), máquinas de vectores de soporte (SVM), bosque aleatorio (RF), árbol de particionamiento recursivo (RPART), técnicas de clasificación de árboles de decisión relacionadas, centroides reducidos (SC), StepAIC, K-vecino más próximo, *boosting*, árboles de decisión, redes neuronales, redes bayesianas, máquinas de vectores de soporte y modelos ocultos de Markov, algoritmos de clasificación o regresión lineal, algoritmos de clasificación o regresión no lineal, análisis de variantes (ANOVA), algoritmos de agrupamiento o análisis jerárquico; algoritmos jerárquicos mediante árboles de decisión; algoritmos de máquina basados en núcleos tal como algoritmos de mínimos cuadrados parciales con núcleos, algoritmos de "búsqueda de equiparación" ("Matching Pursuit") con núcleos, algoritmos de análisis discriminante de Fisher con núcleos o algoritmos de análisis de componentes principales con núcleos u otros métodos matemáticos y estadísticos, para desarrollar una fórmula DRS para calcular la puntuación de riesgo de diabetes. Se utiliza una población seleccionada de individuos, en la que hay información histórica disponible referente a los valores de los biomarcadores en la población y sus resultados clínicos. Para calcular un índice de riesgo de diabetes para un determinado individuo, se obtienen valores de los biomarcadores de una o más muestras recogidas del individuo y se utilizan como datos de entrada (entradas) en una fórmula DRS ajustada a los datos históricos reales obtenidos de la población de individuos seleccionada.

Puesta en práctica de los ensayos de biomarcadores

Pueden ponerse en práctica ensayos para medir biomarcadores y paneles de biomarcadores en una amplia variedad de sistemas de ensayo de diagnóstico. Los sistemas de ensayo de diagnóstico son aparatos que por lo general incluyen medios para obtener resultados de ensayo a partir de muestras biológicas. Ejemplos de tales medios incluyen módulos que automatizan los ensayos (por ejemplo, ensayos de detección de ácidos nucleicos, inmunológicos, bioquímicos). Algunos sistemas de ensayo de diagnóstico están diseñados para manejar múltiples muestras biológicas y pueden programarse para ejecutar los mismos ensayos o ensayos diferentes en cada muestra. Los sistemas de ensayo de diagnóstico suelen incluir medios para recoger, almacenar y/o rastrear los resultados de ensayo para cada muestra, por lo general en una estructura de datos o base de datos. Los ejemplos incluyen dispositivos de almacenamiento de datos electrónicos y físicos bien conocidos (por ejemplo, discos duros, memorias flash, cintas magnéticas, impresiones en papel). También es típico de los sistemas de ensayo de diagnóstico incluir medios para presentar los resultados de ensayo. Ejemplos de medios de presentación de resultados incluyen una pantalla de visualización, un enlace a una estructura de datos o base de datos, o una impresora. El medio de presentación de resultados puede ser simplemente un enlace de datos para enviar los resultados de ensayo a un dispositivo externo, tal como una estructura de datos, base de datos, pantalla de visualización o impresora.

Una forma de realización de la presente invención comprende un sistema de ensayo de diagnóstico que ha sido concebido para ayudar a identificar a individuos que corren el riesgo de desarrollar diabetes. El sistema de ensayo emplea un medio para aplicar una fórmula DRS a entradas que incluyen los niveles medidos de biomarcadores a partir de un panel de biomarcadores según la descripción del presente documento. Por lo general, los resultados de ensayo de un panel de biomarcadores de la presente invención sirven como entradas para un ordenador o microprocesador programado con la fórmula DRS. Cuando las entradas incluyen todas las entradas para una puntuación de riesgo de diabetes, entonces el sistema de ensayo de diagnóstico puede incluir la puntuación en los resultados de ensayo presentados. Si además de los biomarcadores ensayados en el sistema se utilizan algunos factores para calcular la puntuación de riesgo final, entonces pueden suministrarse al sistema de ensayo de diagnóstico estos factores para que pueda completar el cálculo de puntuación de riesgo, o la fórmula DRS puede producir un índice de puntuación que se presentará y se combinará externamente con las demás entradas para calcular una puntuación de riesgo final.

Se dispone de varios sistemas de ensayo de diagnóstico para su uso en la realización de la presente invención y ejemplifican medios adicionales para llevar a cabo la invención. Uno de tales dispositivos es el sistema Architect® de Abbott, un analizador de química clínica totalmente automatizado y de alto rendimiento (ARCHITECT es una marca registrada de Abbott Laboratories, Abbott Park, Illinois 60064 Estados Unidos de América, para la gestión de datos y sistemas de automatización de laboratorio compuesto por hardware y software para su uso en el campo de los diagnósticos médicos). El sistema Architect® se describe en el URL World-Wide-Web.abbottdiagnostics.com/pubs/2006/2006_AACC_Wilson_c16000.pdf (Wilson, C. *et al.*, "Clinical Chemistry

Analyzer Sub-System Level Performance", reunión anual de la American Association for Clinical Chemistry, Chicago, Illinois, 23-27 de julio de 2006, y en Kisner HJ, "Product development: the making of the Abbott ARCHITECT", Clin. Lab. Manage. Rev. noviembre-diciembre de 1997, 11(6):419-21; Ognibene A. *et al.*, "A new modular chemiluminescence immunoassay analyser evaluated", Clin. Chem. Lab. Med. marzo de 2000; 38(3):251-60; Park JW *et al.*, "Three-year experience in using total laboratory automation system", Southeast Asian J. Trop. Med. Public Health 2002;33 supl. 2:68-73; Pauli D *et al.*, "The Abbott Architect c8000: analytical performance and productivity characteristics of a new analyzer applied to general chemistry testing", Clin. Lab. 2005; 51(1-2):31-41. Otros sistemas útiles son los sistemas AxSYM® y AxSYM® Plus de Abbott, que se describen, junto con otros sistemas de Abbott, en el URL World-Wide-Web.abbottdiagnostics.com/Products/Instruments_by_Platform/.

Otros dispositivos útiles para llevar a cabo los ensayos para medir biomarcadores son el sistema Vitro® de Johnson & Johnson (VITROS es una marca registrada de Johnson & Johnson Corp., New Brunswick, New Jersey, Estados Unidos de América, para equipos médicos, es decir, un aparato analizador químico utilizado para generar resultados de ensayos de diagnóstico de sangre y otros fluidos corporales por los profesionales en hospitales, laboratorios, clínicas y consultorios médicos), véase el URL WorldWide-Web.jnjgateway.com/home.jhtml?loc=USENG&page= menu&nodekey=/Prod_Info/Specialty/Diagnostics/Laboratory_and_Transfusion_Medicine/Chemistry_Immunodiagnostics; y el sistema Dimension® de Dade-Behring (DIMENSION es una marca registrada de Dade Behring Inc., Deerfield Illinois, Estados Unidos de América para analizadores de diagnóstico médico para el análisis de fluidos corporales, y hardware y software para su uso en la operación de analizadores, y para su uso en el análisis de los datos generados por los analizadores), véase el URL diagnostics.siemens.com/webapp/wcs/stores/servlet/PSGenericDisplay~q_catalogId~e_-111~a_langId~e_-111~a_pageId~e_94489~a_storeId~e_10001.htm. 111~a_pageId~e_94489~a_storeId~e_10001.htm.

Los ensayos para los paneles de biomarcadores de la invención pueden ser llevados a cabo por laboratorios tales como los que están certificados bajo las Enmiendas de Mejoramiento de Laboratorio Clínico de los Estados Unidos (42 U.S.C. § 263(a)), u otro programa federal, nacional, estatal, provincial u otra ley de cualquier país, estado o provincia que rija el funcionamiento de los laboratorios que analizan muestras con fines clínicos. Tales laboratorios incluyen, por ejemplo, Laboratory Corporation of America, con sede en 358 South Main Street, Burlington, NC 27215, Estados Unidos de América; Quest Diagnostics, con sede corporativa en 3 Giralda Farms, Madison, NJ 07940, Estados Unidos de América; y laboratorios de química clínica y laboratorios de referencia hospitalarios.

Rendimiento relativo de la invención

Solamente una minoría de ALLDBRISK individuales alcanzan un grado aceptable de precisión diagnóstica como se ha definido anteriormente. Mediante una lista representativa de ALLDBRISK en cada estudio, se utilizó un análisis exhaustivo de todas las posibles combinaciones univariantes, bivariantes y trivariantes para obtener un modelo LDA de mejor ajuste para predecir el riesgo de conversión a diabetes en cada una de las poblaciones de ejemplo (véase la figura 31). Para cada posible combinación de ALLDBRISK de un determinado tamaño de panel se desarrolló un modelo LDA y a continuación se analizó para determinar sus valores estadísticos AUC.

Resulta inmediatamente evidente a partir de la figura que existe una probabilidad muy baja de biomarcadores individuales de alta precisión, e incluso resultan infrecuentes las combinaciones de alta precisión mediante múltiples biomarcadores. Como se demuestra en la figura 31, ninguno de los ALLDBRISK individuales, de los 53 y 49 ALLDBRISK ensayados en el Ejemplo 1 y el Ejemplo 2, respectivamente, presentados en el presente documento, consiguieron un AUC de 0,75 para la predicción de la diabetes en un modelo univariante de mejor ajuste. Los parámetros ALLDBRISK individuales ensayados incluían muchos de los parámetros clínicos y factores de riesgo tradicionales de laboratorio de uso común en los índices y la evaluación del riesgo global de diabetes y enfermedad vascular arterial.

Solamente dos ALLDBRISK individuales, glucosa en ayunas e insulina, consiguieron incluso un AUC de 0,70 en un modelo univariante; ninguno de estos dos biomarcadores lo hizo sistemáticamente en todas las cohortes de población en los estudios presentados. A pesar de esta falta de un nivel muy alto de precisión diagnóstica, la glucosa en ayunas sigue siendo el método más común de predecir el riesgo de diabetes, y sigue siendo además la definición y el método principal utilizado para el diagnóstico de la diabetes franca.

En los Ejemplos, conseguir una precisión definida por un AUC de 0,75 o superior necesitaba una combinación mínima de dos o más biomarcadores como se ilustra en la presente invención. A través de todos los ejemplos, solamente tres de esas combinaciones de dos ALLDBRISK produjeron modelos bivariantes que alcanzaban este umbral, y solamente cuando se utilizaban dentro de las cohortes de población de base de cada ejemplo, que tenían una selección de la población más exclusiva (más estrecha) (incluidas solamente aquellas con un BMI igual o superior a 25 y una edad igual o superior a 39) que la población total de cada Ejemplo. Tales combinaciones de dos biomarcadores se produjeron a una tasa aproximada de solamente una de cada mil posibles combinaciones.

Sin embargo, como se ha demostrado anteriormente, varios de los demás biomarcadores son útiles en combinaciones de tres ALLDBRISK, muchas de las cuales consiguen un rendimiento aceptable con o sin incluir glucosa o insulina. Cabe destacar que en dos estudios independientes, se ensayó un conjunto representativo de 53 y 49 biomarcadores seleccionados de entre los 266 ALLDBRISK, parámetros clínicos y factores de riesgo tradicionales de laboratorio, y de éstos, se descubrió que determinadas combinaciones de tres o más ALLDBRISK presentaban un rendimiento superior. Estos son los aspectos clave de la invención.

Cabe destacar que este análisis de la figura 31 demostró que no se necesitaba un solo biomarcador para poner en práctica la invención a un nivel aceptable de precisión diagnóstica, aunque varios biomarcadores identificados individualmente son partes de las formas de realización más preferentes, como se describe más adelante. Es una característica de la invención que la información perdida debido a la eliminación de un ALLDBRISK menudo puede ser reemplazada con frecuencia mediante la sustitución con uno o más de otros ALLDBRISK, y genéricamente aumentando el tamaño del panel, sujeto a la necesidad de aumentar el tamaño del estudio para que los estudios que examinan modelos muy grandes que abarcan muchos ALLDBRISK sigan siendo estadísticamente significativos. También es una característica de la invención que la precisión y el rendimiento global pueden mejorarse con frecuencia añadiendo biomarcadores adicionales (por ejemplo, ALLDBRISK, factores de riesgo tradicionales de laboratorio, y parámetros clínicos) como entradas adicionales a una fórmula o modelo, como se ha demostrado anteriormente en el rendimiento relativo de los modelos univariantes, bivariantes y trivariantes, y más adelante en el rendimiento de modelos más grandes.

El método de referencia y factor determinante último de verdadero riesgo de conversión a diabetes son las conversiones reales dentro de una población de estudio suficientemente grande y observada a lo largo del tiempo reivindicado, como se hizo en los ejemplos contenidos en el presente documento. Sin embargo, esto resulta problemático, ya que es necesariamente un punto de vista retrospectivo. Como resultado de ello, los sujetos que padecen o que corren el riesgo de desarrollar diabetes, prediabetes o un estado prediabético son comúnmente diagnosticados o identificados mediante métodos conocidos en la técnica, mediante generalmente cualquiera de los factores de riesgo tradicionales de laboratorio u otros parámetros clínicos no-analito, y el riesgo futuro se estima en base a la experiencia histórica y los estudios de los registros. Tales métodos incluyen, pero no se limitan a, la medición de la presión arterial sistólica y diastólica, mediciones del índice de masa corporal, determinación *in vitro* de los niveles totales de colesterol, LDL, HDL, insulina y glucosa de muestras de sangre, ensayos de tolerancia a la glucosa oral, ensayos de estrés, medición de proteína C-reactiva (CRP) de alta sensibilidad, electrocardiograma (ECG), niveles de péptido C, anticuerpos contra la insulina, anticuerpos contra las células beta y hemoglobina glicosilada (HBA1c).

Por ejemplo, la diabetes se diagnostica con frecuencia midiendo los niveles de HBA1c, insulina o glucosa en sangre en ayunas. Los niveles normales de glucosa en adultos son 60 mg/dl-126 mg/dl. Los niveles normales de insulina son 7 mU/ml $\pm$ 3 mU. Los niveles de HBA1c normales son generalmente inferiores a un 6%. La hipertensión se diagnostica por una presión sanguínea que se mantiene constante a o por encima de 140/90. El riesgo de enfermedad vascular arterial también puede diagnosticarse midiendo los niveles de colesterol. Por ejemplo, un colesterol LDL por encima de 137 o un colesterol total por encima de 200 indican un mayor riesgo de enfermedad vascular arterial. La obesidad se diagnostica por ejemplo, por el índice de masa corporal. Se mide (kg/m² (o lb/in² x 704,5)) el índice de masa corporal (BMI). Como alternativa, se mide el perímetro de cintura (estimación de la distribución de la grasa), la relación cintura-cadera (estimación de la distribución de la grasa), espesor del pliegue cutáneo (si se mide en varios sitios, estimación de la distribución de la grasa) o bioimpedancia (en base al principio de que la masa magra conduce la corriente mejor que la masa grasa (es decir, la masa grasa obstaculiza la corriente), estimación del % de grasa). Los parámetros para los individuos normales, con sobrepeso u obesos son los siguientes: Bajo peso: BMI <18,5; Normal: BMI de 18,5 a 24,9; Sobrepeso: BMI = de 25 a 29,9. Los individuos con sobrepeso se caracterizan por tener una perímetro de cintura >94 cm para los hombres y >80 cm para las mujeres y relaciones cintura-cadera de >0,95 en hombres y >0,80 en mujeres. Las personas obesas se caracterizan por tener un BMI de 30 a 34,9, siendo superior a un 20% por encima del peso "normal" para la altura, con un porcentaje de grasa corporal >30% para las mujeres y 25% para los hombres, y con una perímetro de cintura >102 cm (40 pulgadas) para los hombres o 88 cm (35 pulgadas) para las mujeres. Las personas con obesidad severa o mórbida se caracterizan por tener un BMI de >35.

Como se ha indicado anteriormente, la predicción de riesgo de diabetes, prediabetes o un estado prediabético también puede abarcar algoritmos de predicción de riesgo e índices calculados para evaluar y estimar el riesgo absoluto de que un sujeto desarrolle diabetes, prediabetes o un estado prediabético con respecto a una cohorte histórica. La evaluación de riesgo mediante este tipo de algoritmos matemáticos predictivos e índices calculados se ha incorporado cada vez más a las directrices para el tratamiento y el ensayo de diagnóstico, y abarca los índices obtenidos de y validados con, entre otras, las muestras polietápicas estratificadas de una población representativa.

A pesar de los numerosos estudios y algoritmos que se han utilizado para evaluar el riesgo de diabetes, prediabetes o un estado prediabético, el enfoque de evaluación sobre múltiples factores de riesgo basado en la evidencia es solamente moderadamente precisa para la predicción de riesgo a corto y largo plazo de manifestar diabetes, prediabetes o un estado prediabético en individuos asintomáticos o sujetos sanos. Tales algoritmos de

predicción de riesgo pueden utilizarse ventajosamente en combinación con el ALLDBRISK de la presente invención para distinguir entre los sujetos en una población de interés para determinar la estratificación del riesgo de desarrollar diabetes, prediabetes o un estado prediabético. El ALLDBRISK y los métodos de uso descritos en el presente documento proporcionan herramientas que pueden utilizarse en combinación con tales algoritmos de predicción de riesgo para evaluar, identificar o diagnosticar a sujetos asintomáticos y que no presentan los factores de riesgo convencionales.

Los datos derivados de los factores de riesgo, algoritmos de predicción de riesgo y de los métodos de la presente invención pueden combinarse y compararse mediante técnicas estadísticas conocidas con el fin de comparar el rendimiento relativo de la invención frente a las demás técnicas.

Además, la aplicación de tales técnicas a los paneles de múltiples ALLDBRISK queda abarcada por o está comprendida dentro del ámbito de la presente invención, al igual que el uso de tales combinaciones y fórmulas para crear "puntuaciones de riesgo" o "índices de riesgo" numéricos individuales que abarcan información de entradas de múltiples ALLDBRISK.

Selección de biomarcadores

Los biomarcadores y métodos de la presente invención permiten a un experto en la materia identificar, diagnosticar o evaluar a aquellos sujetos que no presentan ningún síntoma de diabetes, prediabetes o un estado prediabético, pero que sin embargo pueden correr el riesgo de desarrollar diabetes, prediabetes o experimentar síntomas característicos de un estado prediabético.

Se han identificado doscientos sesenta y seis (266) biomarcadores basados en analito que presentan niveles de concentración o presencia modificados o cambiados en sujetos que tienen diabetes o que presentan los síntomas característicos de un estado prediabético o que tienen prediabetes (tal como se definen en el presente documento), incluidos sujetos tales como los resistentes a la insulina, con la función de células beta modificada o que corren el riesgo de desarrollar diabetes en base a factores de riesgo tradicionales de laboratorio o parámetros clínicos conocidos, tales como antecedentes familiares de diabetes, bajo nivel de actividad, mala alimentación, exceso de peso (especialmente alrededor de la cintura), edad superior a 45 años, presión arterial alta, niveles altos de triglicéridos, colesterol HDL inferior a 35, tolerancia alterada a la glucosa detectada anteriormente, diabetes durante el embarazo (diabetes mellitus gestacional o GDM) previa o dar a luz a un bebé de más de nueve libras (4 kg), y la etnicidad.

Pueden seleccionarse biomarcadores de diversos grupos como se describe en la presente memoria descriptiva para formar un panel de n marcadores. Por ejemplo, una forma de realización de la invención abarca un método de evaluación del riesgo de desarrollar diabetes u otra afección relacionada con la diabetes, que comprende medir los niveles de al menos ADIPOQ, CRP y GLUCOSE y utilizar los niveles medidos de los biomarcadores para evaluar el riesgo de desarrollar diabetes o una afección relacionada con la diabetes. En este caso, n es 3. Cuando se seleccionan de diferentes grupos, deben utilizarse biomarcadores únicos; por ejemplo, en el ejemplo inmediatamente anterior, si ADIPOQ se selecciona del grupo de ADIPOQ; CRP; GLUCOSE; GPT; HBA1C; HSPA1B; IGFBP1, IGFBP2; INS; LEP y TRIG, entonces ADIPOQ no debería seleccionarse también de entre los marcadores de la Tabla 1, la Tabla 2 y la Tabla 3. Las afecciones relacionadas con la diabetes incluyen la diabetes y los estados prediabéticos definidos anteriormente.

La Tabla 1 comprende varios biomarcadores, denominados colectivamente ALLDBRISK, que son biomarcadores basados en analito o biomarcadores basados en los antecedentes individuales para su uso en la presente invención. Un experto en la materia reconocerá que los ALLDBRISK presentados en el presente documento abarcan todas las formas y variantes, incluidas pero no limitadas a, polimorfismos, isoformas, mutantes, derivados, precursores incluidos ácidos nucleicos y pro-proteínas, productos de escisión, receptores (incluidos receptores solubles y transmembrana), ligandos, complejos de proteína-ligando y variantes modificadas después de la traducción (tales como entrecruzamiento o glicosilación), fragmentos, y productos de degradación, así como cualquier estructura de glicoproteína, proteína y ácido nucleico de unidades múltiples compuesta por cualquiera de los ALLDBRISK como subunidades constitutivas de la estructura completamente ensamblada.

Tabla 1

ALLDBRISK	Nombre oficial	Nombre común	Enlace Entrez Gene
1	Casete de unión a ATP, subfamilia C (CFTR/MRP), miembro 8	receptor de sulfonilurea (SUR 1), HI; SUR; HHF1; MRP8; PHH1; SUR1; ABC36; HRINS	ABCC8
2	Casete de unión a ATP, subfamilia C (CFTR/MRP), miembro 9	receptor de sulfonilurea (SUR2A), SUR2; ABC37; CMD1O; FLJ36852	ABCC9
3	enzima convertidora de angiotensina I (peptidil-dipeptidasa A) 1	enzima convertidora de angiotensina (ACE) - ACE1, CD143, DCP, DCP1, antígeno CD143; enzima convertidora de angiotensina I; enzima convertidora de la angiotensina, isoforma somática; carboxicapepsina; dipeptidil carboxipeptidasa 1; quininas II; peptidasa P; peptidil-dipeptidasa A; ECA testicular	ACE
4	polipéptido 1 activador de la adenilato ciclasa (pituitaria)	polipéptido activador de la adenilato ciclasa	ADCYAP1
5	adiponectina, que contiene dominio de colágeno y C1Q	adiponectina - ACDC, ACRP30, APM-1, APM1, GBP28, adiponectina glicosilada, adiponectina, adipocito, que contiene dominio de colágeno y C1Q; adipocito, que contiene dominio de colágeno y C1Q; adiponectina; transcrito génico más abundante en tejido adiposo 1, proteína de unión a gelatina 28	ADIPOQ
6	receptor de adiponectina 1	Receptor acoplado a proteína G AdipoR1- ACDCR1, CGI-45, PAQR1, TESBPIA	ADIPOR1
7	receptor de adiponectina 2	Receptor acoplado a proteína G AdipoR2- ACDCR2, PAQR2	ADIPOR2
8	adrenomedulina	Adrenomedulina- AM, preadrenomedulina	ADM
9	adrenérgico, beta-2-, receptor, superficie	Adrenoreceptor beta-2 acoplado a proteína G - ADRB2R, ADRBR, B2AR, BAR, BETA2AR, receptor beta 2 adrenérgico; adrenoreceptor beta-2; receptor de catecolamina	ADRB2
10	Receptor específico de productos finales avanzados de glicosilación	Receptor específico de productos finales avanzados de glicosilación - RAGE - RAGE3; variante del receptor específico de productos finales avanzados de glicosilación sRAGE1; variante del receptor específico de productos finales avanzados de glicosilación sRAGE2; receptor de productos finales avanzados de glicosilación; receptor soluble	AGER
11	Homólogo de la proteína relacionada con agutí (ratón)	AGRT, ART, ASIP2, & transcrito relacionado con agutí, ratón, homólogo de; proteína relacionada con agutí (ratón); homólogo de la proteína relacionada con agutí	AGRP
12	angiotensinógeno (inhibidor de serpin peptidasa, clado A, miembro 8)	angiotensina I; pre-angiotensinógeno; precursor de la angiotensina II; angiotensinógeno (inhibidor de serin- (o cisteín-) peptidasa), clado A, miembro 8); angiotensinógeno (inhibidor de (serin- (o cisteín-) proteinase), clado A (antiproteinasa alfa-1, antitripsina), miembro 8)	AGT
13	receptor de angiotensina II, tipo 1	Receptor acoplado a proteína G AGTR1A - AG2S, AGTR1A, AGTR1B, AT1, AT1B, AT2R1, AT2R1A, AT2R1B, HAT1R, receptor de angiotensina 1; receptor de angiotensina 1B; receptor de angiotensina II, tipo 1B	AGTR1
14	Proteína asociada a receptor de angiotensina II	angiotensina II - ATRAP, proteína asociada a receptor AT1; angiotensina II, proteína asociada a receptor de tipo I	AGTRAP
15	alfa-2-HS-glicoproteína	A2HS, AHS, FETUA, HSGA, alfa-2-HS-glicoproteína; fetuina-A	AHSG

16	homólogo 1 de oncogén de timoma murino viral v-akt	Ser/Thr quinasa Akt - PKB, PRKBA, RAC, RAC-ALPHA, RAC-alfa serina/treonina proteína quinasa; homólogo 1 de oncogén de timoma murino viral (v-akt); proteína quinasa B; proteína quinasa rac-alfa	AKT1
17	homólogo 2 de oncogén de timoma murino viral v-akt	PKBBETA, PRKBB, RAC-BETA, homólogo 2 de oncogén de timoma murino viral (v-akt); proteína quinasa rac-beta	AKT2
18	albúmina	Albúmina modificada por isquemia (IMA) - proteína inhibidora del crecimiento celular 42; proteína inhibidora de crecimiento 20; albúmina de suero	ALB
19	Síndrome de Alstrom 1	ALSS	ALMS1
20	araquidonato 12-lipoxigenasa	LOG12, 12(S)- lipoxigenasa; 12- lipoxigenasa tipo plaqueta/araquidonato 12-lipoxigenasa	ALOX12
21	Angiogenina, ribonucleasa, familia ARNasa A, 5	Angiogenina, MGC71966, ARNasa 4, ARNasa 5, angiogenina, ribonucleasa, familia ARNasa A, 5	ANG
22	Dominio de repetición de ankirina 23	DARP, MARP3, proteína de repetición de ankirina relacionada con diabetes; proteína de repetición de ankirina de músculo 3	ANKRD23
23	Apelina, ligando AGTRL 1	XNPEP2, apelina, ligando pépido para receptor APJ	APLN
24	apolipoproteína A-1	apolipoproteínas A-1y B, amyloidosis; apolipoproteína AI, preproproteína; apolipoproteína A1; preproapolipoproteína	APOA1
25	apolipoproteína A-II	apolipoproteína A-II	APOA2
26	Apolipoproteína B (incluido antígeno Ag(x))	apolipoproteínas A-1y B - Apolipoproteína B, FLDB, apoB-100; apoB-48; apolipoproteína B; apolipoproteína B48	APOB
27	apolipoproteína E	APO E - AD2, apoproteína, enfermedad de Alzheimer 2 (asociada a APOE*E4, de inicio tardío); precursor de apolipoproteína E; apolipoproteína E3	APOE
28	translocador nuclear del receptor del hidrocarburo de arilo	receptor de dioxina, translocador nuclear; factor 1 inducible por hipoxia, subunidad beta	ARNT
29	Similar a translocador nuclear del receptor del hidrocarburo de arilo	Bmal1, TIC; JAP3; MOP-3; BMAL1; PASD3; BMAL1c; proteína bHLH-PAS JAP3, miembro de la superfamilia PAS 3; proteína similar a ARNT , cerebro y músculo; básico-hélice-bucle-hélice-PAS huérfano MOP-3	ARNTL
30	arrestina, beta 1	beta arrestina - ARB1, ARR1, arrestina beta 1	ARRB1
31	arginina vasopresina (neurofisisina II, hormona antidiurética, diabetes insípida, neurohipofisaria)	copeptina - - ADH, ARVP, AVP-NP11, AVRP, VP, arginina vasopresina neurofisisina II; vasopresina-neurofisisina II-copeptina, vasopresina	AVP
32	receptor de bombesina subtipo 3	Receptor acoplado a proteína G; receptor de bombesina subtipo 3	BRS3
33	betacelulina	betacelulina	BTC
34	receptor de benzodiazepina (periférico)	PBR - DBI, IBP, MBR, PBR, PKBS, PTBR, CARRIL DIN, PK18, sitio de unión periférico de benzodiazepina; receptor de benzodiazepina mitocondrial; receptor de benzodiazepina periférico; receptor de benzodiazepina periférico; receptor de benzodiazepina de tipo periférico	BZRP
35	Componente 3 del complemento	Complemento C3-acilación- producto de escisión de proteína estimuladora; componente C3 del complement, ASP; CPAMD1 I	C3
36	Componente 4 del complemento (grupo sanguíneo Rodgers)	Complemento C4 – anafilotoxina C4A; forma Rodgers de C4; C4 ácido; propéptido c4; Componente 4 del complement; Componente C4B del complemento	C4A
37	Componente 4B del complemento (grupo sanguíneo Chido)	C4A, C4A13, C4A91, C4B1, C4B 12, C4B2, C4B3, C4B5, C4F, CH, C04, CPAMD3, región C4d del complemento C4, forma Chido de C4; C4 básico; complemento C4B; componente 4B del complement; componente 4B del complemento, centromérico; componente 4B del complemento, telomérico; componente C4B del complemento	C4B
38	Componente 5 del complemento	Análogo de anafilotoxina C5a - CPAMD4	C5
39	Calpaina-10	Proteasa neutra activada por calcio	CAPN10
40	colecistoquinina	colecistoquinina	CCK

41	Receptor de colecistoquinina (CCK)-A	CCK-A; CCK-A; CCKRA; CCK1-R; receptor de colecistoquinina -1; receptor de colecistoquinina tipo-A	CCKAR
42	ligando 2 de quimiocina (motivo C-C)	Proteína quimioatrayente de monocitos-1 (MCP-1) - GDCF-2, GDCF-2 HC11, HC11, HSMCR30, MCAF, MCP-1, MCP1, SCYA2, SMC-CF, proteína quimioatrayente de monocitos-1, factor activador y quimiotáctico de monocitos; proteína quimiotáctica de monocitos 1, homóloga a Sig-je de ratón; proteína de secreción de monocitos JE; citocina inducible pequeña A2; citocina inducible pequeña A2 (proteína quimiotáctica de monocitos 1, homóloga a Sig-je de ratón); subfamilia A de citocinas inducibles pequeñas (Cys-Cys), miembro 2	CCL2
43	Molécula CD14	Antígeno CD14 - receptor de monocitos	CD14
44	Molécula CD163	CD163 - M130, MM130 - antígeno CD163; antígeno asociado a macrófagos, antígeno específico de macrófagos	CD 163
45	Molécula CD36 (receptor de trombospondina)	translocasa de ácidos grasos, FAT; GP4; GP3B; GPIV; PASIV; SCARB3, proteínas PAS-4; colágeno tipo I; glicoproteína IIIb; determinante de grupo 36; translocasa de ácidos grasos; receptor de trombospondina; receptor de colágeno tipo I; glicoproteína plaquetaria IV; receptor de colágeno plaquetario; receptor scavenger clase B, miembro 3; antígeno de diferenciación leucocitaria CD36; antígeno CD36 (receptor de colágeno tipo I, receptor de trombospondina)	CD36
46	Molécula CD38	T10; antígeno CD38 (p45); ADP-ribosa cíclica hidrolasa; ADP-ribosil ciclasa/ADP-ribosa cíclica hidrolasa	CD38
47	Molécula CD3d, delta (complejo CD3-TCR)	CD3-DELTA, T3D, antígeno CD3D, polipéptido delta; antígeno CD3d, polipéptido delta (complejo TiT3), cadena delta del receptor T3 de linfocitos T	CD3D
48	molécula CD3g, gamma (complejo CD3-TCR)	T3G; CD3-GAMMA, T3G, CD3G gamma; antígeno CD3g, polipéptido gamma (complejo TiT3); complejo del receptor de antígeno de Infocitos T, subunidad gamma de T3; cadena gamma del receptor T3 de linfocitos T; precursor de cadena CD3-gamma de glicoproteína de superficie de linfocitos T	CD3G
49	Molécula CD40, miembro 5 de la superfamilia de receptores de TNF	Bp50, CDW40, TNFRSF5, p50, antígeno de superficie celular CD40; molécula asociada a linfocitos B; antígeno CD40; antígeno CD40 (miembro 5 de la superfamilia de receptores de TNF); isoforma de CD40 tipo II; receptor CD40L; molécula d eactivación de linfocitos B relacionada con el receptor del factor de crecimiento nervioso; superfamilia de receptores del factor de necrosis tumoral, miembro 5	CD40
50	ligando de CD40 (superfamilia de TNF, miembro 5, síndrome de hiper-IgM)	ligando de CD40 (CD40L) (también llamado CD40L soluble vs. CD40L unido a plaquetas), CD154, CD40L, HIGM1, IGM, IMD3, T-BAM, TNFSF5, TRAP, gp39, hCD40L, ligando del antígeno CD40; ligando de CD40; molécula activadora de linfocitos T-B; proteína activadora relacionada con TNF; miembro 5 de la superfamilia del factor de necrosis tumoral (ligando); superfamilia del factor de necrosis tumoral (ligando), miembro 5 (síndrome de hiper-IgM); miembro 5 de la superfamilia de ligandos del factor de necrosis tumoral	CD40LG
51	Molécula CD68	GPT110; SCARD1; macrosialina; antígeno CD68; antígeno de macrófagos CD68; receptor scavenger clase D, miembro 1	CD68
52	quinasa 5 dependiente de ciclina	PSSALRE; quinasa 5 dependiente de ciclina	CDK5
53	factor D del complemento (adipsina)	ADN, DF, PFD, activador de convertasa C3; componente D del complemento (adipsina); adipsina; factor D del complemento; factor D de la properdina	CFD
54	regulador de la apoptosis similar a CASP8 y FADD	FLIP - inhibidor de la caspasa 8, CASH; FLIP; MRIT; CLARP; FLAME; Casper; c-FLIP; FLAME -1; I-FLICE; USURPIN; c-FLIPL; c-FLIPR; c-FLIPS; CASP8AP1, usurpin beta; molécula antiapoptótica similar a FADD; inhibidor de FLICE; inductor de la apoptosis relacionado con la caspasa; homólogo de caspasa; proteína reguladora de la apoptosis similar a caspasa	CFLAR

55	Homólogo de Clock (ratón)	proteína clock; homólogo de Clock (ratón); proteína reguladora de los ritmos circadianos ("circadian locomotor output cycles kaput")	CLOCK
56	Quimasa 1, mastocito	quimasa 1 - CYH, MCT1, transcrito E de preproteína quimasa 1; transcrito I de preproteína quimasa 1; quimasa, corazón; quimasa, mastocito; proteasa I de mastocitos	CMA1
57	receptor cannabinoide 1 (cerebro)	receptor cannabinoide 1 - CANN6, CBR, CB1, CB1A, CB1K5, CNR, receptor cannabinoide central	CNR1
58	receptor cannabinoide 2 (macrófagos)	receptor cannabinoide 2 (macrófagos), CB2, CX5	CNR2
59	Cortistatina	CST-14; CST-17; CST-29; cortistatina-14; cortistatina-17; cortistatina-29; preprocortistatina	CORT
60	carnitina palmitoil transferasa I	CPT1; CPTI-L, L-CPTI, carnitina palmitoil transferasa I; hígado	CPT1A
61	carnitina palmitoil transferasa II	CPT1, CPTASE	CPT2
62	Receptor 1 del componente (3b/4b) del complemento	Receptor del complemento CR1; KN; C3BR; CD35; antígeno CD35; receptor C3b/C4b; proteína de unión a C3; antígeno del grupo sanguíneo Knops; receptor 1 el componente del complemento, receptor 1 del componente (3b/4b) del complemento, incluyendo sistema del grupo sanguíneo Knops	CR1
63	Receptor 2 del componente (3d/virus Epstein Barr) del complemento	Receptor del complemento CR2; C3DR; CD21	CR2
64	Proteína de unión a CREB (síndrome de Rubinstein-Taybi)	Cbp; CBP; RTS; RSTS, proteína de unión a CREB	CREBBP
65	Proteína C-reactiva, relacionada con pentraxina	Proteína C-reactiva, CRP, PTX1	CRP
66	coactivador 2 de transcripción regulado por CREB	TORC2 (coactivador transcripcional); transductor de la proteína de unión al elemento respuesta al cAMP regulado (CREB) 2	CRTC2
67	Factor I estimulador de colonias (macrófagos)	M-CSF - Factor I estimulador de colonias; factor estimulador de colonias de macrófagos	CSF1
68	catepsina B	catepsina B - procatepsina B, APPS; CPSB, APP secretasa; secretasa de la proteína precursora del amiloide; catepsina B1; cisteín-proteasa; preprocatepsina B	CTSB
69	Catepsina L	CATL, MEP, proteína excretada principal	CTSL
70	citocromo P450, familia 19, subfamilia A, polipéptido 1	ARO, ARO1, CPV1, CYAR, CYP19, P-450AROM, aromatasa; citocromo P450, familia 19; citocromo P450, subfamilia XIX (aromatización de andrógenos); estrógeno sintetasa; monooxigenasa ligada a flavoproteína; monooxigenasa microsomal	CYP19A1
71	Dio-2, obliterador 1 inductor de muerte	factor 1 de transcripción asociado con la muerte; BYE1; DIO1; DATF1; DID02; DIDO3; DIO-1	DIDO1
72	dipeptidil-peptidasa 4 (CD26, proteína 2 complejante de adenosina desaminasa)	dipeptidil peptidasa IV - ADABP, ADCP2, CD26, DPPIV, TP103, antígeno de activación de linfocitos T CD26; proteína 2 complejante de adenosina desaminasa; dipeptidil peptidasa IV; dipeptidil peptidasa IV (CD26, proteína 2 complejante de adenosina desaminasa)	DPP4
73	factor de crecimiento epidérmico (beta urogastrona)	URG - urogastrona	EGF
74	respuesta de crecimiento temprano 1	Proteína dedo de zinc 225; factor de transcripción ETR103; proteína 1 de respuesta de crecimiento temprano, proteína A inducida por el factor de crecimiento nervioso	EGR1
75	proteína 1 de unión a espermatozoos del epidídimo	E12, HE12, proteína epididimal de secreción	ELSPBP1

76	ectonucleotide pirofosfatasa / fosfodiesterasa 1	ENPP1 - M6S1, NPP1, NPPS, PC-1, PCA1, PDNP1, antígeno Ly-41; fosfodiesterasa alcalina 1, componente de la membrana, cromosoma 6, marcador de superficie 1; fosfodiesterasa I / nucleótido pirofosfatasa 1; glicoproteína 1 de la membrana de células plasmáticas	ENPP1
77	Proteína p300 de unión a E1A	p300, proteína p300 de unión a E1A, proteína de unión a E1A, 300kD; proteína p300 asociada a E1A	EP300
78	factor de coagulación XIII, polipéptido A1	factor de coagulación XIII – cadena A del factor de coagulación XIII; factor de coagulación XIII, polipéptido A; TGasa; (factor de coagulación XIII, polipéptido A1); subunidad A1 del factor de coagulación XIII; factor XIIIa, subunidad A1 del factor de coagulación XIII	F13A1
79	factor de coagulación VIII, componente procoagulante (hemofilia A)	Factor VIII, AHF, proteína F8, F8B, F8C, FVIII, HEMA, factor de coagulación VIII; factor de coagulación VIII, isoforma b; factor de coagulación VIIIc; factor VIII F8B; componente procoagulante, isoforma b	F8
80	proteína 4 de unión de ácidos grasos, adipocitos	proteína 4 de unión de ácidos grasos, adipocitos - A-FABP	FABP4
81	Fas (superfamilia de receptores de TNF, miembro 6)	Fas/APO-1 soluble (sFas), ALPS1A, APO-1, APT1, Apo-1 Fas, CD95, FAS1, FASTM, TNFRSF6, antígeno de superficie celular APO-1; antígeno CD95; antígeno Fas; antígeno de apoptosis 1; superfamilia de receptores del factor de necrosis tumoral, miembro 6	FAS
82	Ligando de Fas (superfamilia TNF, miembro 6)	ligando de Fas (sFasL), APT1LG1, CD178, CD95L, FASL, TNFSF6, ligando de CD95; ligando del antígeno de apoptosis 1 (APO-1); ligando de fas, superfamilia del factor de necrosis tumoral (ligando), miembro 6	FASLG
83	receptor 1 de ácidos grasos libres	receptor 40 acoplado a proteína G - FFA1R, GPR40, receptor 40 acoplado a proteína G	FFAR1
84	cadena alfa del fibrinógeno	Fibrina, Fib2, fibrinógeno, polipéptido A alfa; fibrinógeno, cadena alfa, preproteína isoforma alfa; fibrinógeno, polipéptido alfa	FGA
85	caja forkhead A2	(FOXA2); HNF3B; TCF3B; factor nuclear hepático 3-beta; factor nuclear de hepatocitos 3, beta	FOXA2
86	caja forkhead O1A	Fkh1; FKHR; FOXO1; homólogo 1 (rabdomyosarcoma) de forkhead (<i>Drosophila</i>), forkhead, <i>Drosophila</i> , homólogo de, en el rabdomyosarcoma	FOXO1A
87	Ferritina	FTH; PLIF; FTHL6; PIG15; apoferritina; factor inmunorregulador placentario; proteína 15 inductora de la proliferación	FTH1
88	glutamato descarboxilasa 2	anticuerpos contra la glutamato descarboxilasa (GAD65); glutamato descarboxilasa-2 (páncreas); glutamato descarboxilasa 2 (islotos pancreáticos y cerebro, 65 kD)	GAD2
89	Galanina	GALN; GLNN; péptido relacionado con galanina	GAL
90	Gastrina	Gastrina - GAS	GAST
91	glucagón	Péptido 1 similar a glucagón, GLP-1, GLP2, GRPP, polipéptido relacionado con glicentina; péptido 1 similar a glucagón; péptido 2 similar a glucagón	GCG
92	glucoquinasa	hexoquinasa 4, diabetes del adulto de inicio juvenil 2; GK; GLK; HK4; HNF3; HKIV; HXKP; MODY2	GCK
93	gamma-glutamyl transferasa 1	GGT; GTG; CD224; glutamil transpeptidasa; gamma-glutamyl transpeptidasa	GGT1
94	Hormona del crecimiento 1	hormona de crecimiento - GH, GH-N, GHN, hGH-N, hormona pituitaria del crecimiento	GH1
95	Preprohormona grelina/obestatina	grelina - MTLRP, grelina, obestatina, grelina; precursor de grelina; grelina, ligando del receptor secretagogo de la hormona del crecimiento; péptido motilina relacionada	GHRL
96	polipéptido inhibidor gástrico	péptido insulínico dependiente de la glucosa	GIP
97	receptor del polipéptido inhibidor gástrico	Receptor GIP	GIPR

98	Receptor I del péptido similar a glucagón	Receptor I del péptido similar a glucagón	GLP1R
99	proteína de unión a nucleótidos de guanina (proteína G), polipéptido beta 3	subunidad beta-3 de la proteína G - proteína G, subunidad beta-3; cadena beta-3 de la proteína reguladora de la unión a GTP; subunidad beta 3 de la proteína G de unión a nucleótidos de guanina (I)/G(S)/G(T); proteína de unión a nucleótidos de guanina, subunidad beta-3; proteína asociada a la hipertensión; cadena beta 3 de transducina	GNB3
100	glutamato-piruvato transaminasa (alanina aminotransferasa)	glutamato-piruvato transaminasa (alanina aminotransferasa), AAT1 ALT1, GPT1	GPT
101	péptido liberador de gastrina (bombesina)	bombesina; BN; GRP-10; ProGRP; preproGRP; neuromedina C; péptido liberador de preprogastrina	GRP
102	gelsolina (amiloidosis tipo finlandés)	Gelsolina	GSN
103	Hemoglobina	CD31; alfa-1 globina; alfa-1-globina; alfa-2 globina; alfa-2-globina; alfa uno globina; hemoglobina alfa 2; hemoglobina alfa-2; cadena alfa-1 de la hemoglobina; cadena alfa 1 de la globina de la hemoglobina, hemoglobina glicosilada, HBA1c	HBA1
104	hemoglobina, beta	HBD, globina beta	HBB
105	neuropéptido precursor de hipocretina (orexina)	orexina A; OX; PPOX	HCRT
106	factor de crecimiento de hepatocitos (hepatopoyetina A; factor de dispersión)	Factor de crecimiento de hepatocitos (HGF) – F-TCF, HGFB, HPTA, SF, factor citotóxico tumoral derivado de fibroblastos; factor de crecimiento de hepatocitos; hepatopoyetina A; mitógeno derivado de fibroblastos pulmonares; factor de dispersión	HGF
107	factor nuclear de hepatocitos 4, alfa	Factor nuclear de hepatocitos 4 - HNF4, HNF4a7, HNF4a8, HNF4a9, MODY, MODY1, NR2A1, NR2A21, TCF, TCF14, HNF4-alfa; factor nuclear hepático 4 alfa; factor nuclear de hepatocitos 4 alfa; factor de transcripción-14	HNF4A
108	haptoglobina	haptoglobina - hp2-alfa	HP
109	hidroxiesteroide (11-beta) deshidrogenasa 1	Corticosteroide 11-beta deshidrogenasa, isoenzima 1; HDL; 11-DH; HSD11; HSD11B; HSD11L; 11-beta-HSD1	HSD11B1
110	proteína de choque térmico de 70 kDa 1B	HSP70-2, proteína de choque térmico de 70 kDa 1B	HSPA1B
111	Polipéptido amiloide de los islotes	amilina - DAP, IAP, polipéptido amiloide de los islotes (péptido asociado con la diabetes; amilina)	IAPP
112	molécula de adhesión intercelular 1 (CD54), receptor de rinovirus humano	molécula 1 de adhesión intercelular soluble, BB2, CD54, P3.58, 60 pb después del segmento 1; glicoproteína de superficie celular; glicoproteína de superficie celular P3.58; molécula de adhesión intercelular 1	ICAM1
113	Molécula 3 de adhesión intercelular (CD50),	CD50, CDW50, molécula-3 de adhesión intercelular ICAM-R	ICAM3
114	interferón, gamma	IFNG: IFG; IFI	IFNG
115	factor de crecimiento insulinoide 1 (somatomedina C)	IGF-1: somatomedina C. factor de crecimiento insulinoide 1	IGF1
116	factor de crecimiento insulinoide 2 (somatomedina A)	Polimorfismos IGF-II (somatomedina A) - C11orf43, INSIGF, pp9974, factor de crecimiento insulinoide 2; factor de crecimiento insulinoide II; factor de crecimiento insulinoide tipo 2; supuesta proteína asociada al factor de crecimiento insulinoide II	IGF2
117	proteína 1 de unión al factor de crecimiento insulinoide	Proteína-1 de unión al factor de crecimiento insulinoide (IGFBP-1) - AFBP, IBP1, IGF-BP25, PP12, hIGFBP-1, proteína 1 de unión a IGF; alfa globulina endometrial asociada al embarazo; proteína de unión de líquido amniótico; proteína de unión-25; proteína de unión-26; proteína de unión-28; proteína de unión independiente de la hormona del crecimiento; proteína placentaria 12	IGFBP1

118	proteína 3 de unión al factor de crecimiento insulinoide	proteína 3 de unión al factor de crecimiento insulinoide; proteína 3 de unión a IGF - BP-53, IBP3, proteína 3 de unión a IGF; del complejo 140 K IGF estable en medio ácido; proteína de unión 29; proteína de unión 53; proteína de unión dependiente de la hormona del crecimiento	IGFBP3
119	Potenciador del gen inhibidor del polipéptido ligero kappa en las células B, quinasa beta	IKK-beta; IKK2; IKKB; NFKBKB; IKK-beta; quinasa beta inhibidora del factor nuclear NF-kappa-B; subunidad de quinasa beta inhibidora del factor nuclear kappa B	IKKBK
120	Interleucina 10	IL-10, CSIF, IL-10, IL10A, TGIF, factor inhibidor de la síntesis de citocinas	IL10
121	Interleucina 18 (factor inductor de interferón-gamma)	IL-18 - IGIF, IL-18, IL-1g, IL1F4, IL-1 gamma, factor inductor de interferón-gamma; interleucina 18; interleucina-1 gamma; interleucina-18	IL18
122	Interleucina 1, alfa	IL 1 - IL-1A, IL1, IL1-ALFA, IL1F1, IL1A (IL1F1); hematopoyetina-1; preinterleucina 1 alfa; pro-interleucina- 1-alfa	IL1A
123	Interleucina 1, beta	interleucina-1 beta (IL-1 beta) - IL-1 IL1-BETA, IL1F2, catabolina; preinterleucina I beta; pro-interleucina-1-beta	IL1B
124	Antagonista del receptor de interleucina 1	Antagonista del receptor de interleucina 1 (IL-1Ra) - ICIL-1RA, IL-1ra3, IL1F3, IL1RA, IRAP, IL1RN (IL1F3); antagonista del receptor de IL-1 intracelular de tipo II; antagonista del receptor de interleucina-1 intracelular (icIL-1ra); antagonista del receptor de interleucina-1 de tipo II	IL1RN
125	Interleucina 2	interleucina-2 (IL-2) - IL-2, TCGF, linfocina, factor de crecimiento de linfocitos T; aldesleucina; interleucina-2; implicada en la regulación de la expansión clonal de linfocitos T	IL2
126	receptor de interleucina 2, alfa	receptor de interleucina 2; IL-2RA; IL2RA; RP11-536K7.1; CD25; IDDM10; IL2R; TCGFR; receptor de interleucina 2, cadena alfa	IL2RA
127	interleucina 6 (interferón, beta 2)	Interleucina-6 (IL-6), BSF2, HGF, HSF, IFNB2, IL-6	IL6
128	receptor de interleucina 6	receptor de interleucina-6, soluble (sIL-6R) - CD126, IL-6R-1, IL-6R-alfa, IL6RA, antígeno CD126; subunidad alfa del receptor de interleucina 6	IL6R
129	transductor de señales de interleucina 6 (gp130, receptor de oncostatina M)	CD130, CDw130, GP130, GP130-RAPS, IL6R-beta; antígeno CD130; variante nirs de IL6ST 3; gp130 de la forma soluble que porta péptido antigénico de la artritis reumatoide; cadena transductora gp130; transductor de señales de interleucina 6; cadena beta del receptor de interleucina; glicoproteína de membrana gp130; receptor de oncostatina M	116ST
130	Interleucina 8	interleucina-8 (IL-8), 3-10C, ACCM-I, CXCL8, GCG-1, GCP1, IL-8, K60, LECT, LUCT, LYNAP, MDNCF, MONAP, NAF, NAP-1, NAP1, SCYB8 , TSG-1, b-ENAP, ligando de quimiocina CXC 8; LUCT/interleucina-8; factor quimiotáctico de linfocitos T; proteína similar a beta-tromboglobulina; ligando de quimiocina (motivo C-X-C) 8; emoctakin; proteína quimiotáctica de granulocitos 1; factor activador de neutrófilos derivado de linfocitos; proteína activadora de neutrófilos derivada de monocitos; factor quimiotáctico de neutrófilos derivado de monocitos; factor activador de neutrófilos; péptido I activador de neutrófilos; proteína 1 activadora de neutrófilos; proteína 3-10C; subfamilia B de citocinas inducibles pequeñas, miembro 8	IL8
131	inhibina, beta A (activina A, activina AB polipéptido alfa)	activina A - EDF, FRP, inhibina, beta-1; beta inhibina A	INHBA
132	insulina	insulina (polipéptido maduro)	INSULIN-M
133	Receptor de insulina	CD220, HHF5	INSR
134	factor 1 promotor de insulina	IPF-1, PDX-1 (factor-1 con caja homeótica pancreática y duodenal)	IPF1
135	sustrato 1 receptor de insulina	HIRS-1	IRS1

136	sustrato 2 receptor de insulina	IRS2	IRS2
137	canal de potasio rectificador de entrada, subfamilia J, miembro 11	Canales de K+ dependientes de ATP, Kir 6.2; BIR; HHF2; PHHI; IKATP; KIR6.2	KCNJ11
138	canal de potasio rectificador de entrada, subfamilia J, miembro 8	Canales de K+ dependientes de ATP, Kir 6.1	KCNJ8
139	klotho	klotho	KL
140	calicreína B, plasma (factor de Fletcher) 1	calicreína 3 - KLK3 - calicreína, plasma; calicreína 3, plasma; calicreína B plasmática; kininopenina; calicreína plasmática B1	KLKB1
141	leptina (homólogo de obesidad, ratón)	leptina - OB, OBS, leptina; leptina (homólogo de obesidad murina); obesidad; obesidad (homólogo murino, leptina)	LEP
142	Receptor de leptina	Receptor de leptina, soluble - CD295, OBR, receptor de OB	LEPR
143	legumaina	supuesta cisteín proteasa 1 - AEP, LGMN1, PRSC1, asparaginil endopeptidasa; cisteín proteasa 1; proteasa, cisteína, 1 (lepumaina)	LGMN
144	lipoproteína, Lp(a)	lipoproteína (a) [Lp (a)], AK38, APOA, LP, apolipoproteína Lp (a); proteína antiangiogénica AK38; apolipoproteína (a)	LPA
145	lipoproteína lipasa	LPL - LIPD	LPL
146	homólogo A del oncogén del fibrosarcoma músculoaponeurótico v-maf (aviar)	MafA (factor de transcripción) - RIPE3bl, hMafA, homólogo A del oncogén del fibrosarcoma músculoaponeurótico v-maf	MAFA
147	proteína I de interacción con la proteína quinasa 8 activada por mitógenos	IB1, JIP-1, JIP1, PRKM8IP, proteína 1 de interacción con JNK; proteína de interacción con PRKM8; islote-cerebro 1	MAPK8IP1
148	lectina de unión a manosa (proteína C) 2, soluble (defecto opsónico)	COLEC1, HSMBPC, MBL, MBP, MBP1, lectina de unión a manosa 2, soluble (defecto opsónico); lecitina de unión a manano; proteína de unión a manano; proteína de unión a manosa; proteína C de unión a manosa; lectina de unión a manosa soluble	MBL2
149	Receptor de melanocortina 4	receptor MC4 acoplado a proteína G	MC4R
150	receptor 1 de la hormona concentradora de melanina	Receptor 24 acoplado a proteína G - GPR24, MCH1R, SLC1, receptor 24 acoplado a proteína G; isoforma 1 del receptor 24 acoplado a proteína G, GPCR24	MCHR1
151	metalopectidasa de matriz 12 (elastasa de macrófagos)	Metaloproteinasas de matriz (MMP), HME, MME, elastasa de macrófagos; metaloelastasa de macrófagos; metaloproteinasa de matriz 12; metaloproteinasa de matriz 12 (elastasa de macrófagos)	MMP12
152	metalopectidasa matriz 14 (insertada en membrana)	Metaloproteinasas de matriz (MMP), MMP-X1, MT1-MMP, MTMMP1, metaloproteinasa de matriz 14; metaloproteinasa de matriz 14 (insertada en membrana); metaloproteasa de membrana tipo 1; metaloproteinasa de matriz 1 de tipo membranario; metaloproteinasa de matriz de tipo membranario 1	MMP14
153	metalopectidasa de matriz 2 (gelatinasa A, gelatinasa de 72 kDa, collagenasa tipo IV de 72 kDa)	Metaloproteinasas de matriz (MMP), MMP-2, CLG4, CLG4A, MMP-II, MONA, TBE-1, collagenasa tipo IV de 72 kDa; collagenasa tipo IV-A; metaloproteinasa de matriz 2; metaloproteinasa de matriz 2 (gelatinasa A, gelatinasa de 72 kDa, collagenasa de tipo IV de 72 kDa); metaloproteinasa de matriz 2 (gelatinasa A, gelatinasa de 72 kDa, collagenasa tipo IV de 72 kDa); metaloproteinasa de matriz-II; gelatinasa de neutrófilos	MMP2
154	metalopectidasa de matriz 9 (gelatinasa B, gelatinasa de 92 kDa, collagenasa tipo IV de 92 kDa)	Metaloproteinasas de matriz (MMP), MMP-9, CLG4B, GELB, collagenasa tipo IV de 92 kDa; gelatinasa B; gelatinasa de macrófagos; metaloproteinasa de matriz 9; metaloproteinasa de matriz 9 (gelatinasa B, gelatinasa de 92 kDa, collagenasa tipo IV de 92 kDa); metaloproteinasa de matriz 9 (gelatinasa B, gelatinasa de 92 kDa, collagenasa tipo IV de 92 kDa), collagenasa tipo V	MMP9

155	correpresor del receptor nuclear 1	NCoR; correpresor 1 asociado al receptor del ácido retinoico y la hormona tiroidea	NCOR1
156	diferenciación neurogénica 1	neuroD (factor de transcripción) - BETA2, BHF-1, NEUROD	NEUROD1
157	factor nuclear 1 de potenciador génico de polipéptido ligero kappa en linfocitos B (p105)	factor nuclear, kappa B (NFKB); factor de unión a ADN KBF1; subunidad p50 del factor nuclear NF-kappa-B; subunidad de unión a DNA del factor nuclear kappa-B	NFKB1
158	factor de crecimiento nervioso, polipéptido beta	factor de crecimiento nerotrófico tipo B, (BNGF) - factor de crecimiento nervioso-beta; factor de crecimiento nervioso, subunidad beta	NGFB
159	diabetes mellitus no insulino dependiente (común, tipo 2) 1	NIDDM1	NIDDM1
160	diabetes mellitus no insulino dependiente (común, tipo 2) 2	NIDDM2	NIDDM2
161	diabetes mellitus no insulino dependiente 3	MDDM3	NIDDM3
162	nischarina (receptor de imidazolina)	receptor de imidazolina; IRAS; proteína candidata a receptor I-1, candidato a receptor de imidazolina; antisueros contra el receptor de imidazolina seleccionados	NISCH
163	factor represor de NF-kappaB	NRF; gen ITBA4; factor de transcripción NRF; factor represor de NF-kappa B; factor represor de NF-kappa B	NKRF
164	neuronatina	Peg5	NNAT
165	óxido nítrico sintasa 2A	NOS, tipo II; óxido nítrico sintasa, macrófagos	NOS2A
166	Enfermedad de Niemann-Pick, tipo C2	proteína epididimal de secreción 1 - HE1, NP-C2, proteína epididimal de secreción; proteína epididimal de secreción E1; proteína de secreción específica de tejido	NPC2
167	precursor del péptido natriurético B	péptido natriurético de tipo B (BNP), BNP, péptido natriurético de tipo cerebral, pro-BNP?, NPPB	NPPB
168	subfamilia 1 de receptores nucleares, grupo D, miembro 1	Receptor Nuclear Humano NR1D1 - EAR1, THRA1, THRAL, ear-1, hRev, Rev-erb-alfa; receptor de la hormona tiroidea, similar a alfa	NR1D1
169	Factor respiratorio nuclear 1	NRF1; ALPHA-PAL; proteína de unión a palindrómicos alfa	NRF1
170	oxitocina, prepro-(neurofina I)	oxitocina - OT, OT-NPI, oxitocina-neurofina I; oxitocina-neurofina I, preproproteína	OXT
171	receptor purinérgico P2Y, acoplado a proteína G, 10	receptor acoplado a proteína G P2Y10 - P2Y10, receptor purinérgico acoplado a proteína G P2Y10; purinoceptor P2Y 10; receptor similar a P2Y	P2RY10
172	receptor purinérgico P2Y, acoplado a proteína G, 12	receptor acoplado a proteína G P2Y12 - ADPG-R, HORK3, P2T (AC), P2Y (AC), P2Y (ADP), P2Y (cyc), P2Y12, SP1999, receptor de ADP-glucosa; receptor acoplado a proteína G SP1999; receptor de ADP acoplado a Gi HORK3; purinoceptor P2Y 12; receptor de ADP plaquetario; receptor purinérgico P2RY12; receptor purinérgico P2Y, acoplado a proteína G 12; receptor purinérgico P2Y12; supuesto receptor acoplado a proteína G	P2RY12
173	receptor purinérgico P2Y, acoplado a proteína G, 2	Purinoceptor Tipo 2 Y (P2Y2) - HP2U, P2RU1, P2U, P2U1, P2UR, P2Y2, P2Y2R, receptor de ATP; receptor de nucleótidos P2U; purinoceptor P2U 1; purinoceptor P2Y 2; receptor purinérgico P2Y2, purinoceptor P2Y2	P2RY2
174	proteína endometrial asociada a progestágeno (proteína placentaria 14, alfa-2-globulina endometrial asociada al embarazo, proteína alfa uterina)	glicodelina-A; glicodelina-F; glicodelina-S, proteína endometrial asociada a progesterona	PAEP
175	Gen paired box 4	Pax4 (factor de transcripción) – gen con dominio paired 4	PAX4

176	Factor potenciador de colonias de linfocitos pre-B	visfatina; nicotinamida fosforribosiltransferasa	PBEF1
177	fosfoenolpiruvato carboxiquinasa I (PEPCK 1)	PEPCKI; PEP carboxiquinasa; fosfopiruvato carboxilasa; fosfoenolpiruvato carboxilasa	PCK1
178	proteína convertasa subtilisina/kexina tipo 1	proteína convertasa 1 (PC1, PC3, PCSK1, escinde la pro-insulina)	PCSK1
179	factor de crecimiento placentario, proteína relacionada con el factor de crecimiento endotelial vascular	factor de crecimiento placentario - PLGF, PIGF- 2	PGF
180	fosfoinosítido-3-quinasa, catalítica, polipéptido alfa	PI3K, p110-alfa, subunidad p110 alfa de PI3-quinasa; PtdIns-3-quinasa p110; fosfatidilinositol 3-quinasa, catalítica, 110-KD, alfa; subunidad catalítica de fosfatidilinositol 3-quinasa, catalítica, polipéptido alfa; fosfatidilinositol-4,5-bisfosfato 3-quinasa, isoforma alfa	PIK3CA
181	fosfoinosítido-3-quinasa, subunidad reguladora 1 (p85 alfa)	fosfatidilinositol 3-quinasa; fosfatidilinositol 3-quinasa, reguladora 1; p-85 alfa asociada a fosfatidilinositol 3 - quinasa; fosfoinosítido -3-quinasa, subunidad reguladora, polipéptido 1 (p85 alfa); fosfatidilinositol 3-quinasa, subunidad reguladora, polipéptido 1 (p85 alfa)	PIK3R1
182	fosfolipasa A2, grupo XIA	PLA2G 12, fosfolipasa A2 secretada grupo XII, fosfolipasa A2 secretada grupo XIA	PLA2G12A
183	fosfolipasa A2, grupo IID	fosfolipasa A2, de secreción - SPLASH, sPLA2s, de secreción fosfolipasa A2s	PLA2G2D
184	activador del plasminógeno, tejido	activador del plasminógeno tisular (tPA), T-PA, TPA, alteplasa; activador del plasminógeno, de tipo tisular; reteplasa; activador del t-plasminogeno; activador del plasminógeno tisular (t-PA)	PLAT
185	Que contiene dominio fosfolipasa similar a palatina 2	lipasa del tejido adiposo, ATGL - ATGL, TTS-2.2, lipasa de triglicéridos del tejido adiposo; desnutrina; proteína de transporte-secreción 2.2; hidrolasa de triglicéridos	PNPLA2
186	proopiomelanocortina (adrenocorticotropina / beta-lipotropina / hormona estimuladora de melanocitos alfa / hormona estimuladora de melanocitos beta / beta-endorfina)	proopiomelanocortina - beta-LPH; beta-MSH; alfa-MSH; gamma-LPH; gamma-MSH; corticotropina; beta-endorfina; met-enkefalina; lipotropina beta; lipotropina gamma; melanotropina beta; péptido N-terminal; melanotropina alfa; melanotropina gamma; pro-ACTH-endorfina; adrenocorticotropina; proopiomelanocortina; corticotropina-lipotrofina; hormona adrenocorticotrópica; hormona estimuladora de mealnocitos alfa; péptido intermediario similar a la corticotropina	POMC
187	paraoxonasa 1 ESA, PON, paraoxonasa	paraoxonasa - ESA, PON, paraoxonasa	PON1
188	receptor activado por proliferador de peroxisomas, alfa	Receptor activado por proliferador de peroxisomas (PPAR), NR1C1, PPAR, hPPAR, PPAR alfa	PPARA
189	receptor activado por proliferador de peroxisomas, delta	Receptor activado por proliferador de peroxisomas (PPAR), FAAR, NR1C2, NUC1, NUCI, NUCII, PPAR-beta, PPARG, receptor hormonal nuclear 1, PPAR delta	PPARD
190	receptor activado por proliferador de peroxisomas, gamma	Receptor activado por proliferador de peroxisomas (PPAR), HUMPPARG, NR1C3, PPARG1, PPARG2, PPAR gamma; receptor gamma activado por proliferador de peroxisomas; receptor gamma activado por proliferador de peroxisomas; receptor gamma activado por proliferador de peroxisomas 1; ppar gamma2	PPARG
191	receptor activado por proliferador de peroxisomas, gamma, coactivador 1	Pgc1 alfa; coactivador de PPAR gamma-1; modulador efecto ligando-6; forma 3 de la variante del coactivador de PPAR gamma	PPARGC1A

192	proteína fosfatasa 1, subunidad 3A (subunidad de unión al retículo sarcoplásmico y glucógeno, músculo esquelético) reguladora (inhibidora)	PP1G, PPP1R3, subunidad reguladora asociada a glucógeno de proteína fosfatasa 1; subunidad 3 reguladora de unión a glucógeno de proteína fosfatasa 1; subunidad dirigida a glucógeno de tipo 1 de proteína fosfatasa; proteína fosfatasa específica de serina/treonina; subunidad dirigida a glucógeno de músculo esquelético de proteína fosfatasa de tipo-1	PPP1R3A
193	proteína fosfatasa 2A, subunidad reguladora B' (PR 53)	proteína fosfatasa 2A - PP2A, PR53, PTPA, PP2A, subunidad B'; activador de la fosfotirosil fosfatasa; proteína fosfatasa 2A, subunidad reguladora B'	PPP2R4
194	proteína quinasa, activada por AMP, subunidad no catalítica beta 1	en la lista como adenosina monofosfato quinasa? - AMPK, HAMPKb, subunidad beta-1 de proteína quinasa activada por 5'-AMP; subunidad no catalítica beta-1 de proteína quinasa activada por AMP; subunidad beta de proteína quinasa activada por AMP; cadena beta-1 de AMPK; beta 1 de AMPK; proteína quinasa, activada por AMP, no catalítica, beta-1	PRKAB1
195	proteína quinasa, dependiente de cAMP, catalítica, alfa	PKA (quinasa) - PKACA, PKA C-alfa; subunidad alfa catalítica de proteína quinasa dependiente de cAMP; subunidad alfa catalítica de proteína quinasa dependiente de cAMP, isoforma 1; subunidad catalítica de proteína quinasa A	PRKACA
196	proteína quinasa C, épsilon	PKC-épsilon - PKCE, nPKC-épsilon	PRKCE
197	subunidad del proteasoma 26S (prosome, macropaina), no-ATPasa, 9 (Bridge-1)	Bridge-1; homólogo de Bridge-1 de rata; subunidad reguladora p27 del proteasoma 26S; subunidad reguladora 9 del proteasoma 26S no-ATPasa	PSMD9
198	prostaglandina E sintasa	mPGES - MGST-IV, MGST1-L1, MGST1L1, PGES, PIG12, PP102, PP1294, TP53I12 Otras denominaciones: similar a MGST1-1; similar a glutatión S transferasa 1-1; similar a glutatión S transferasa 1 microsomal-1; proteína de apoptosis 12 inducida por p53; gen 12 inducido por p53; proteína 12 inducible por proteína tumoral p53	PTGES
199	prostaglandina-endoperoxido sintasa 2 (prostaglandina G/H sintasa y ciclooxigenasa)	ciclooxigenasa-2 (COX-2) - COX-2, COX2, PGG/HS, PGHS-2, PHS-2, hCOX-2, ciclooxigenasa 2b; prostaglandina G/H sintasa y ciclooxigenasa; prostaglandina-endoperoxido sintasa 2	PTGS2
200	proteína tirosina fosfatasa, mitocondrial 1	PTPMT1 - PLIP, PNAS-129, NB4, proteína relacionada con la apoptosis/diferenciación, fosfatasa similar a PTEN	PTPMT1
201	péptido YY	PYY1	PYY
202	proteína 4 de unión a retinol, plasma (RBP4)	RBP4; proteína 4 de unión a retinol, plasma; proteína 4 de unión a retinol, intersticial	RBP4
203	1 alfa derivado de islotes en regeneración (proteína de los cálculos pancreáticos, proteína filamentosa pancreática)	producto génico regenerador (Reg); proteína-X; litostatina 1 alfa; proteína filamentosa pancreática; proteína regeneradora I alfa; factor regenerador de las células de los islotes; proteína de los cálculos pancreáticos, de secreción; proteína regeneradora de los islotes de Langerhans	REG1A
204	resistina	resistina - ADSF, FIZZ3, RETN1, RSTN, XCP1, precursor de proteína 1 rico en cisteína secretado específico de mieloides regulado por C/EBP-épsilon; encontrado en la zona de inflamación 3	RETN
205	proteína ribosómica S6 quinasa, 90 kDa, polipéptido 1	S6 quinasa 1 - HU-1, RSK, RSK1, S6Kalfa 1, (proteína ribosómica S6 quinasa, 90 kD, polipéptido 1), p90-RSK 1; proteína ribosómica S6 quinasa alfa 1; proteína ribosómica S6 quinasa, 90 kD, 1; proteína ribosómica S6 quinasa, 90 kD, polipéptido 1	RPS6KA1
206	relacionada con Ras asociada con la diabetes	RAD, RAD1, REM3, de unión a GTP 3 similar a RAS (RAD y GEM)	RRAD

207	amiloide sérico A1	Amiloide sérico A (SAA), PIG4, SAA, TP53I4, proteína 4 inducible por proteína tumoral p53	SAAI
208	E selectina (molécula de adhesión endotelial 1)	E-selectina, CD62E, ELAM, ELAM1, ESEL, LECAM2, molécula de adhesión celular endotelial leucocitaria 2; E selectina, molécula de adhesión endotelial 1	SELE
209	selectina P (proteína de membrana granular 140kDa, antígeno CD62)	CD62, CD62P, FLJ45155, GMP 140, GRMP, PADGEM, PSEL; antígeno CD62; proteína de membrana de granulocitos; selectina P; selectina P (proteína de membrana granular 140kD, antígeno) CD62)	SELP
210	inhibidor de la serpina peptidasa, caldo A (alfa-1 antiproteinasa, antitripsina), miembro 6	globulina de unión a corticosteroides; transcortina; globulina de unión a corticosteroides; inhibidor de la serina (o cisteína) proteinasa, clado A (alfa-1 antiproteinasa, antitripsina), miembro 6	SERPINA6
211	inhibidor de la serpina peptidasa, caldo E (nexina, inhibidor del activador de plasminógeno tipo 1), miembro 1	inhibidor del activador de plasminógeno-1 - PAI, PAI-1, PAI1, PLANH1, inhibidor del activador de plasminógeno, tipo I; inhibidor del activador de plasminógeno-1; inhibidor de la serina (o cisteína) proteinasa, clado E (nexina, inhibidor del activador de plasminógeno tipo 1), miembro I	SERPINE1
212	quinasa regulada por suero/glucocorticoides	quinasa 1 regulada por suero/glucocorticoides - SGK1, serina/treonina proteína quinasa SGK; quinasa regulada por suero y glucocorticoides	SGK
213	globulina de unión a hormonas sexuales	globulina de unión a hormonas sexuales (SHBG) - ABP, Globulina de unión a hormonas sexuales (proteína de unión a andrógenos)	SHBG
214	proteína de interacción con tiorredoxina	SIRT1; SIR2alfa; similar a sir2 1; sirtuina tipo 1; sirtuina (regulación silenciosa de la información del tipo sexual 2, <i>S. cerevisiae</i> , homólogo) 1	SIRT1
215	familia de transportadores de solutos 2, miembro 10	Transportador de glucosa 10 (GLUT10); ATS	SLC2A10
216	familia de transportadores de solutos 2, miembro 2	Transportador de glucosa 2 (GLUT2)	SLC2A2
217	familia de transportadores de solutos 2, miembro 4	Transportador de glucosa 4 (GLUT4)	SLC2A4
218	familia de transportadores de solutos 7, (transportador de aminoácidos catiónicos, sistema y ⁺), miembro 1 (ERR)	ERR - ATRC1, CAT-1, ERR, HCAT1, RECO1L, transportador de aminoácidos, catiónico 1; receptor retroviral ecotrópico	SLC7A1
219	Quinasa 2 similar a SNF1	SIK2; quinasa 2 inducible por sal; serina/treonina quinasa 2 inducible por sal	SNF1LK2
220	supresor de la señalización de citoquinas 3	CIS3, Cish3, SOCS-3, SSI-3, SSI3, inhibidor de STAT inducido por STAT 3; proteína SH2 inducida por citoquinas 3	SOCS3
221	homólogo del oncogén viral (aviar) del sarcoma (Schmidt-Ruppin A-2) v-src	ASV, SRC1, c-SRC, p60-Src, proteína tirosina quinasa del protooncogén SRC; protooncogén SRC; sarcoma de Rous; tirosina quinasa pp60c-src; proteína tirosina quinasa SRC-1	SRC
222	factor de transcripción de unión al elemento regulador de esteroides 1	proteína 1c de unión al elemento regulador de esteroides (SREBP-1c)	SREBF1
223	familia de transportadores de solutos 2, miembro 4	SMST, somatostatina-14, somatostatina-28	SST

224	receptor de somatostatina 2	receptor de somatostatina subtipo 2	SSTR2
225	receptor de somatostatina 5	receptor de somatostatina 5 - receptor de somatostatina subtipo 5	SSTR5
226	factor de transcripción 1, hepático; LF-B1, factor nuclear hepático (HNF1)	HNF1α; factor proximal de albúmina; factor nuclear hepático 1; diabetes del adulto de inicio juvenil 3; factor regulador de la producción de interferón (HNF1)	TCF1
227	factor de transcripción 2, hepático; LF-B3; factor nuclear hepático variante	factor nuclear de hepatocitos 2 - FJHN, HNF1B, HNF1beta, HNF2, LFB3, MODY5, VHNF1, factor de transcripción 2	TCF2
228	Similar a factor de transcripción 7-2 (específico de linfocitos T, caja HMG)	TCF7L2 - TCF-4, TCF4	TCF7L2
229	factor de crecimiento transformante, beta 1 (enfermedad de Camurati-Engelmann)	TGF-beta: proteína TGF-beta I; displasia diafisaria 1, progresiva; factor de crecimiento transformante beta 1; factor de crecimiento transformante, beta 1; factor de crecimiento transformante-beta 1, CED, DPD1, TGFB:	TGFB1
230	transglutaminasa 2 (polipéptido C, proteína-glutamina-gamma-glutamyltransferasa)	TG2, TGC, polipéptido C; TGasa C; TGasa-H; proteína-glutamina-gamma-glutamyltransferasa; transglutaminasa tisular; transglutaminasa 2; transglutaminasa C	TGM2
231	trombospondina 1	trombospondina - THBS, TSP, TSP I, trombospondina-1p180	THBS1
232	trombospondina, tipo I, que contiene dominio 1	TMTSP, UNQ3010, que contiene dominio de trombospondina tipo I-1; trombospondina, tipo I, dominio 1; molécula transmembrana con módulo de trombospondina	THSD1
233	Inhibidor de metalopeptidasa TIMP	CSC-21K; inhibidor tisular de metaloproteinasa 2; precursor del inhibidor tisular de metaloproteinasas 2; inhibidor tisular de metaloproteinasas 2	TIMP2
234	factor de necrosis tumoral (superfamilia de TNF, miembro 2)	TNF-alfa (factor de necrosis tumoral-alfa) - DIP, TNF-alfa, TNFA, TNFSF2, proteína APC1; superfamilia de TNF, miembro 2; TNF, derivado de macrófagos; TNF, derivado de monocitos; caquectina; factor de necrosis tumoral alfa	TNF
235	superfamilia de receptores del factor de necrosis tumoral, miembro 11b (osteoprotegerina)	MGC29565, OCIF, OPG, TR1; factor inhibidor de la osteoclastogénesis; osteoprotegerina	TNFRSF11B
236	superfamilia de receptores del factor de necrosis tumoral, miembro 1A	polimorfismo del gen R92Q del receptor 1 del factor de necrosis tumoral - CD120a, FPF, TBP1, TNF-R, TNF-R-I, TNF-R55, TNFAR, TNFR1, TNFR55, TNFR60, p55, p55-R, p60, proteína de unión al factor de necrosis tumoral 1; receptor del factor de necrosis tumoral 1; receptor del factor de necrosis tumoral tipo 1; receptor del factor necrosis tumoral alfa	TNFRSF1A
237	superfamilia de receptores del factor de necrosis tumoral, miembro 1B	receptor del factor de necrosis soluble - CD120b, TBPII, TNF-R-II, TNF-R75, TNFBR, TNFR2, TNFR80, p75, p75TNFR, receptor p75 TNF, receptor beta del factor de necrosis tumoral; proteína de unión al factor de necrosis tumoral 2; receptor del factor de necrosis tumoral 2	TNFRSF1B
238	triptófano hidroxilasa 2	enzima sintetizadora de serotonina; triptófano hidroxilasa neuronal, NTPH	TPH2
239	hormona liberadora de tirotropina	hormona liberadora de tirotropina	TRH
240	canal catiónico receptor de potencial transitorio, subfamilia V, miembro 1	receptor vainilloide 1 - VR1, receptor de capsaicina; receptor de potencial transitorio vainilloide 1a; receptor de capsaicina; receptor de potencial transitorio vainilloide 1b; receptor vainilloide subtipo 1, receptor de capsaicina; receptor de potencial transitorio vainilloide subfamilia I (TRPV1)	TRPV1

241	proteína de interacción con tioredoxina	proteína de unión tioredoxina 2; regulada positivamente por 1,25-dihidroxivitamina D-3	TXNIP
242	tioredoxina reductasa 2	TR; TR3; SELZ; TRXR2; TR-BETA; selenoproteína Z; tioredoxina reductasa 3; tioredoxina reductasa beta	TXNRD2
243	urocortina 3 (estrescopina)	archipelina, urocortina III, SCP, SPC, UCNIII, estrescopina; urocortina 3	UCN3
244	proteína desacopladora 2 (mitocondrial, transportadora de protones)	UCPH, proteína desacopladora 2; proteína desacopladora-2	UCP2
245	factor de transcripción aguas arriba 1	factor de transcripción tardía principal 1	USF1
246	urotensina 2	PRO1068, U-II, UCN2, UII	UTS2
247	molécula de adhesión celular vascular 1	(soluble) molécula de adhesión celular vascular-1, CD106, INCAM-100, antígeno CD106, VCAM-1	VCAM1
248	factor de crecimiento endotelial vascular	VEGF - VEGFA, VPF, factor de crecimiento endotelial vascular A; factor de permeabilidad vascular	VEGF
249	vimentina	vimentina	VIM
250	péptido intestinal vasoactivo	péptido intestinal vasoactivo - PHM27	VIP
251	receptor del péptido intestinal vasoactivo 1	receptor del péptido intestinal vasoactivo 1 HVR1, II, PACAP-R-2, RCD1, RDC1, VIPR, VIRG, VAC1, receptor de PACAP de tipo II; receptor de VIP, tipo I; receptor del polipéptido activador de la adenilato ciclasa de la pituitaria, tipo II	VIPR1
252	receptor del péptido intestinal vasoactivo 2	receptor del péptido intestinal vasoactivo 2 - VPAC2	VIPR2
253	factor de von Willebrand	factor de von Willebrand, F8VWF, VWD, factor de coagulación VIII VWF	VWF
254	síndrome de Wolfram I (wolframina)	DFNA14, DFNA38, DFNA6, DIDMOAD, WFRS, WFS, WOLFRAMINA	WFS1
255	reparación por rayos X que complementa la reparación defectuosa en células de hámster chino 6	autoantígeno Ku, 70 kDa; subunidad p70 del autoantígeno Ku; autoantígeno tiroideo-lúpico p70; subunidad de 75 kDa del factor de unión a la caja CTC; autoantígeno tiroideo 70 kDa (antígeno Ku); autoantígeno tiroideo 70 kDa (antígeno Ku); helicasa II dependiente de ATP ADN, subunidad de 70 kDa	XRCC6
256	Péptido c	Péptido c, Péptido c soluble	SCp
257	cortisol	cortisol - hidrocortisona es la forma sintética	
258	vitamina D3	vitamina D3	
259	estrógeno	estrógeno	
260	estradiol	estradiol	
261	Factor similar a <i>digitalis</i>	Factor similar a digitalis	
262	oxintomodulina	oxintomodulina	
263	sulfato de dehidroepiandrosterona (DHEAS)	sulfato de dehidroepiandrosterona (DHEAS)	
264	serotonina (5-hidroxitriptamina)	serotonina (5-hidroxitriptamina)	
265	autoanticuerpos anti-CD38	autoanticuerpos anti-CD38	
266	autoanticuerpo gad65	Epitopos del autoanticuerpo gad65	
267	Proinsulina		PROINS
268	endoglina	END; ORW; HHT1; ORW1; CD105; FLJ41744; RP11-228B15.2	ENG
269	receptor de interleucina 2, beta	CD122, P70-75, antígeno CD122; OTTHUMP00000028799, subunidad beta del receptor de IL-2 de alta afinidad	IL2RB
270	proteína 2 de unión al factor de crecimiento insulinoide	IBP2; IGF-BP53	IBP2; IGF-BP53
271	Receptor del factor de crecimiento insulinoide 1	CD221, IGFIR, JTK13, MGC142170, MGC142172, MGC18216	IGF1R

Tabla 2

#	Parámetros clínicos ("CP")
272	Edad (AGE)
273	Índice de masa corporal (BMI)
274	Presión arterial diastólica (DBP)
275	Antecedentes familiares (FHX) (o FHX1 -un padre con diabetes; y FHX2 -dos padres con diabetes)
276	Diabetes mellitus gestacional (GDM), anterior
277	Altura (HT)
278	Perímetro de cadera (Hip)
279	Raza (RACE)
280	Sexo (SEX)
281	Presión arterial sistólica (SBP)
282	Perímetro de cintura (Waist)
283	Peso (WT)

(y otras combinaciones de los mismos, incluidas la relación cintura-cadera (WHR)).

Tabla 3

#	Factores tradicionales de riesgo de laboratorio ("TLRF")
284	Colesterol (CHOL)
285	Glucosa (glucosa plasmática en ayunas (FPG / Glucose) o ensayo de tolerancia oral a la glucosa (OGTT))
286	HBA1c (hemoglobina glucosilada (HBA1/HBA1C))
287	Lipoproteína de alta densidad (HDL/HDLC)
288	Lipoproteína de baja densidad (LDL/LDLC)
289	Lipoproteína de muy baja densidad (VLDLC)
290	Triglicéridos (TRIG)

Un experto en la materia advertirá que los marcadores ALLDBRISK anteriormente enumerados ("ALLDBRISK") provienen de un conjunto diverso de rutas fisiológicas y biológicas, incluidas muchas no aceptadas comúnmente como relacionadas con la diabetes. Estos agrupamientos de diferentes marcadores ALLDBRISK, incluso dentro de esos segmentos de alta significación, pueden presagiar diferentes señales de la fase o velocidad de evolución de la enfermedad. Tales agrupamientos distintos de marcadores ALLDBRISK pueden permitir una señal biológicamente más detallada y clínicamente útil de los marcadores ALLDBRISK, así como oportunidades para el reconocimiento de patrones dentro de los algoritmos ALLDBRISK combinando las señales de múltiples ALLDBRISK.

La presente invención se refiere, en un aspecto, a un subconjunto de marcadores ALLDBRISK; otros ALLDBRISK e incluso biomarcadores que no están enumerados en la Tabla 1 anterior, pero relacionados con estas rutas fisiológicas y biológicas, pueden llegar a ser útiles dada la señal y la información proporcionada a partir de estos estudios. En la medida que otros participantes de la ruta de biomarcadores (es decir, otros participantes biomarcadores en rutas comunes con los biomarcadores de la lista de ALLDBRISK en la Tabla 1 anterior) también sean participantes pertinentes de la ruta en la prediabetes, diabetes o un estado prediabético, pueden ser equivalentes funcionales de los biomarcadores descritos hasta el momento en la Tabla 1.

Estos otros participantes de la ruta también se consideran ALLDBRISK en el contexto de la presente invención, siempre que compartan además determinadas características definidas de un buen biomarcador, que incluirían estar implicados los procesos biológicos descritos en el presente documento y también características analíticamente importantes tales como la biodisponibilidad de dichos biomarcadores en una relación señal-ruido útil, y en una matriz de la muestra útil tal como suero sanguíneo. Tales requisitos limitan por lo general la utilidad diagnóstica de muchos miembros de una ruta biológica, y con frecuencia se dan solamente en los miembros de la ruta que constituyen sustancias de secreción, aquellos accesibles en las membranas plasmáticas de las células, así como aquellos que se liberan en el suero tras la muerte celular, debido a la apoptosis o por otras razones tales como la remodelación endotelial u otros procesos de renovación o necrosis celular, estén o no relacionados con la evolución de la enfermedad de la prediabetes, un estado prediabético y la diabetes. Sin embargo, es probable que sean muy valiosos los restantes y futuros biomarcadores que alcanzan este alto nivel para los ALLDBRISK.

Además, otros biomarcadores no enumerados estarán muy altamente correlacionados con los biomarcadores enumerados como ALLDBRISK en la Tabla 1 (para los fines de la presente solicitud, se considerará que dos variables cualquiera están "muy altamente correlacionadas" cuando tengan una correlación (R) de 0,4 o superior). La presente invención abarca tales equivalentes estadísticos y funcionales para los ALLDBRISK anteriormente mencionados. Además, la utilidad estadística de tales ALLDBRISK adicionales depende

sustancialmente de la correlación cruzada entre múltiples biomarcadores y con frecuencia cualquier nuevo biomarcador estará obligado a operar dentro de un panel con el fin de explicar en detalle el significado de la biología subyacente.

En la puesta en práctica de la presente invención pueden detectarse dos o más de los ALLDBRISK enumerados. Por ejemplo, pueden detectarse dos (2), tres (3), cuatro (4), cinco (5), diez (10), quince (15), veinte (20), cuarenta (40), cincuenta (50), setenta y cinco (75), cien (100), ciento veinticinco (125), ciento cincuenta (150), ciento setenta y cinco (175), doscientos (200), doscientos diez (210), doscientos veinte (220), doscientos treinta (230), doscientos cuarenta (240), doscientos cincuenta (250), doscientos sesenta (260) o más ALLDBRISK. En algunos aspectos, pueden detectarse todos los ALLDBRISK enumerados en el presente documento. Los intervalos preferentes de los que pueden detectarse el número de ALLDBRISK incluyen intervalos acotados por cualquier mínimo seleccionado de entre uno y todos los ALLDBRISK conocidos, particularmente hasta dos, cinco, diez, veinte, veinticinco, treinta, cuarenta, cincuenta, setenta y cinco, cien, ciento veinticinco, ciento cincuenta, ciento setenta y cinco, doscientos, doscientos diez, doscientos veinte, doscientos treinta, doscientos cuarenta, doscientos cincuenta, emparejados con cualquier máximo hasta el total de ALLDBRISK conocidos, particularmente hasta cinco, diez, veinte, cincuenta y setenta y cinco. Los intervalos especialmente preferentes incluyen de dos a cinco (2-5), de dos a diez (2-10), de dos a cincuenta (2-50), de dos a setenta y cinco (2-75), de dos a cien (2-100), de cinco a diez (5-10), de cinco a veinte (5-20), de cinco a cincuenta (5-50), de cinco a setenta y cinco (5-75), de cinco a cien (5-100), diez a veinte (10-20), de diez a cincuenta (10-50), de diez a setenta y cinco (10-75), de diez a cien (10-100), de veinte a cincuenta (20-50), a veinte setenta y cinco (20-75), de veinte a cien (20-100), de cincuenta a setenta y cinco (50-75), de cincuenta a cien (50-100), de cien a ciento veinticinco (100-125), de ciento veinticinco a ciento cincuenta (125-150), de ciento cincuenta a ciento setenta y cinco (150-175), de ciento setenta y cinco a doscientos (175-200), de doscientos a doscientos diez (200-210), de doscientos diez a doscientos veinte (210-220), de doscientos veinte a doscientos treinta (220-230), de doscientos treinta a doscientos cuarenta (230-240), de doscientos cuarenta a doscientos cincuenta (240-250), de doscientos cincuenta a doscientos sesenta (250-260) y de doscientos sesenta a más de doscientos sesenta (260+).

Construcción de paneles de ALLDBRISK

Los agrupamientos de ALLDBRISK pueden incluirse en "paneles". Un "panel" en el contexto de la presente invención se refiere a un grupo de biomarcadores (sean ALLDBRISK, parámetros clínicos o factores de riesgo tradicionales de laboratorio) que incluye más de un ALLDBRISK. Un panel también puede comprender biomarcadores adicionales, por ejemplo, parámetros clínicos, factores de riesgo tradicionales de laboratorio, que se sabe están presentes o asociados con la diabetes, en combinación con un grupo seleccionado de los ALLDBRISK enumerados en la Tabla 1.

Como se ha indicado anteriormente, muchos de los factores de riesgo tradicionales de laboratorio, parámetros clínicos y ALLDBRISK individuales enumerados, cuando se utilizan en solitario y no como miembro de un panel de ALLDBRISK de múltiples biomarcadores, tienen poca o ninguna utilidad clínica a la hora de distinguir entre sí de manera fiable sujetos individuales normales (o "normoglucémicos"), con prediabetes y con diabetes en una población general seleccionada, y por lo tanto no pueden utilizarse de manera fiable en solitario para clasificar a cualquier paciente entre esos tres estados. Aun cuando existen diferencias estadísticamente significativas en sus mediciones medias en cada una de estas poblaciones, como ocurre frecuentemente en los estudios con suficiente potencia, tales biomarcadores pueden quedar limitados en su aplicabilidad a un sujeto individual, y contribuyen poco a las predicciones diagnósticas o pronósticas para ese sujeto. Una medida común de la significación estadística es el valor p, que indica la probabilidad de que una observación haya surgido sólo por casualidad; preferentemente, tales valores p son 0,05 o inferior, lo que representa un 5% o menos de probabilidad de que la observación de interés haya surgido por casualidad. Tales valores p dependen significativamente de la potencia del estudio realizado.

Como se ha analizado anteriormente, en las poblaciones de estudio de los ejemplos que se presentan más adelante, ninguno de los ALLDBRISK individuales demostró un grado muy alto de precisión diagnóstica cuando se utilizó solo para el diagnóstico de la prediabetes, si bien muchos mostraron diferencias estadísticamente significativas entre las poblaciones de sujetos de los ejemplos (como se ve en la figura 5). Sin embargo, cuando se toma individualmente cada ALLDBRISK para evaluar a los sujetos individuales de la población, tales ALLDBRISK tienen utilidad limitada en las indicaciones de riesgo previstas para la invención (como se muestra en la figura 5). Las pocas excepciones a esto fueron en general en su utilidad para distinguir la diabetes franca de la normalidad, en las que varios de los biomarcadores (por ejemplo, glucosa, insulina, HBA1c) son parte de la definición clínica y la patología sintomática de la propia diabetes.

Las combinaciones de múltiples parámetros clínicos utilizados individualmente en solitario o juntos en fórmulas es otro enfoque, pero generalmente tiene también dificultades para conseguir de manera fiable un alto grado de precisión diagnóstica para los sujetos individuales cuando se ensayan en múltiples poblaciones de estudio, excepto cuando se incluyen los biomarcadores sanguíneos. Incluso cuando se añaden a los parámetros clínicos ALLDBRISK individuales que son biomarcadores sanguíneos de diabetes tradicionalmente utilizados, como con la glucosa y HDLC dentro del índice de riesgo de diabetes de Stem (2002), es difícil de conseguir de manera fiable un

alto grado de precisión diagnóstica para los sujetos individuales cuando se ensayan en múltiples poblaciones de estudio. Utilizado en el presente documento, para que una fórmula o biomarcador (incluidos ALLDBRISK, parámetros clínicos y factores de riesgo tradicionales de laboratorio) "consiga de manera fiable" un determinado nivel de precisión diagnóstica significaba conseguir este indicador bajo validación cruzada (tal como LOO-CV o CV de 10 iteraciones dentro de la población original) o en más de una población (por ejemplo, demostrarlo más allá de la población original en la que se midió y entrenó originalmente la fórmula o biomarcador). Se reconoce que la variabilidad biológica es tal que es poco probable que cualquier biomarcador o fórmula determinada alcance el mismo nivel de precisión diagnóstica en cada población individual en la que puede medirse, y que se presume y, de hecho, se necesita la similitud sustancial entre tales poblaciones de entrenamiento y de validación.

A pesar de este rendimiento de ALLDBRISK individual, y el rendimiento general de las fórmulas que combinan solamente los parámetros clínicos tradicionales y algunos factores de riesgo tradicionales de laboratorio, los autores de la presente invención han observado que también pueden utilizarse determinadas combinaciones específicas de dos o más ALLDBRISK como paneles de múltiples biomarcadores que comprenden combinaciones de ALLDBRISK con implicación conocida en una o más rutas fisiológicas o biológicas, y que tal información puede combinarse y hacerse clínicamente útil mediante el uso de diversas fórmulas, incluidos algoritmos de clasificación estadística y otros, combinando y en muchos casos extendiendo las características de rendimiento de la combinación más allá de los ALLDBRISK individuales. Estas combinaciones específicas presentan un nivel aceptable de precisión diagnóstica, y, cuando se combina suficiente información de múltiples ALLDBRISK en una fórmula entrenada, suelen conseguir de manera fiable un alto nivel de precisión diagnóstica que puede llevarse de una población a otra.

El concepto general de cómo dos ALLDBRISK menos específicos o de menor rendimiento se combinan en combinaciones novedosas y más útiles para las indicaciones previstas, es un aspecto clave de la invención. Con frecuencia, múltiples biomarcadores pueden producir un mayor rendimiento que los componentes individuales cuando se utilizan algoritmos matemáticos y clínicos apropiados; esto es con frecuencia evidente en la sensibilidad y la especificidad, y da como resultado una mayor AUC. En segundo lugar, suele haber información inadvertida novedosa en los biomarcadores existentes, ya que tal era necesaria para conseguir mediante la nueva fórmula un mayor nivel de sensibilidad o especificidad. Esta información oculta puede ser cierta incluso para los biomarcadores que generalmente se considera tienen un rendimiento clínico subóptimo por sí mismos. De hecho, el rendimiento subóptimo en términos de altas tasas de falsos positivos en un único biomarcador medido en solitario puede muy bien ser un indicador de que existe información adicional importante contenida en los resultados de los biomarcadores - información que no queda esclarecida en ausencia de la combinación con un segundo biomarcador y una fórmula matemática.

Pueden utilizarse varios algoritmos de modelado y estadísticos conocidos en la técnica para ayudar a las opciones de selección de ALLDBRISK y optimizar los algoritmos combinando estas opciones. Herramientas estadísticas tales como el análisis de la covarianza/correlación cruzada de biomarcadores y factores permiten enfoques más racionales para la construcción de paneles. Pueden utilizarse ventajosamente un agrupamiento matemático y un árbol de clasificación que muestren la distancia euclídea estandarizada entre los ALLDBRISK. Aunque tal agrupamiento puede o no dar una visión directa de la biología y las dianas con contenidos informativos deseados para la fórmula ideal de prediabetes, es el resultado de un método de análisis factorial previsto para agrupar grupos de ALLDBRISK con contenido informativo similar (véanse los ejemplos que se presentan más adelante para las técnicas estadísticas más comúnmente empleadas). También puede emplearse la siembra informada por la ruta de tales técnicas de clasificación estadística, al igual que los enfoques racionales basados en la selección de ALLDBRISK individuales en base a su participación en funciones fisiológicas o rutas concretas.

En última instancia, puede utilizarse directamente una fórmula tal como los algoritmos de clasificación estadística para la selección de ALLDBRISK y para generar y entrenar la fórmula óptima necesaria para combinar los resultados de múltiples ALLDBRISK en un único índice. Con frecuencia, se utilizan técnicas tal como la selección progresiva (de cero posibles parámetros explicativos) y la eliminación regresiva (de todos los posibles parámetros explicativos disponibles), y se utilizan criterios de información, tal como AIC o BIC, para cuantificar el compromiso entre el rendimiento y la precisión diagnóstica del panel y el número de ALLDBRISK utilizados. La posición del ALLDBRISK individual en un panel de selección progresiva o eliminación regresiva puede estar estrechamente relacionada con su provisión de contenido informativo incremental para el algoritmo, por lo que el orden de contribución depende fundamentalmente del otro ALLDBRISK constitutivo del panel.

Los inventores han observado que determinados ALLDBRISK se seleccionan con frecuencia en muchos tipos de modelos y fórmulas diferentes para la selección de biomarcadores y la construcción de la fórmula del modelo. Un aspecto de la presente invención se refiere a biomarcadores clave seleccionados que se clasifican en base a la frecuencia de la presencia del ALLDBRISK y en los modelos de mejor ajuste de determinados tipos tomados en múltiples estudios de población, tales como los que se muestran en los Ejemplos 1 y 2 del presente documento.

A continuación se presenta en la Tabla 4 y nuevamente en la figura 15 un agrupamiento de varias clases de ALLDBRISK de este tipo.

Tabla 4

Parámetros clínicos	Riesgos tradicionales de laboratorio	Biomarcadores principales I	Biomarcadores principales II	Biomarcadores adicionales I	Biomarcadores adicionales II
■ Edad (AGE) ■ Índice de masa corporal (BMI) ■ Presión arterial diastólica (DBP) ■ Antecedentes familiares (FHX) ■ Diabetes mellitus gestacional (GDM), anterior ■ Altura (HT) ■ Perímetro de cadera (Hip) ■ Raza (RACE) ■ Sexo (SEX) ■ Presión arterial sistólica (SBP) ■ Perímetro de cintura (Waist) ■ Peso (WT)	■ Colesterol (CHOL) ■ Glucosa (glucosa plasmática en ayunas (FPG / Glucose) o ensayo de tolerancia oral a la glucosa (OGTT)) ■ HBA1c (hemoglobina glucosilada (HBA1/HBA1C)) ■ Lipoproteína de alta densidad (HDL/HDLC) ■ Lipoproteína de baja densidad (LDL/LDLC) ■ Lipoproteína de muy baja densidad (VLDLC) ■ Triglicéridos (TRIG)	■ Adiponectina (ADIPOQ) ■ Proteína C reactiva (CRP) ■ Cadena alfa del fibrinógeno (FGA) ■ Insulina, proinsulina y péptido C soluble (cualquiera y/o todos los cuales, INS) ■ Leptina (LEP)	■ Receptor específico de productos finales avanzados de glicosilación (AGER) ■ Alfa-2-HS-glicoproteína (AHSG) ■ Angiogenina (ANG) ■ Apolipoproteína E (APOE) ■ Molécula CD14 (CD14) ■ Ferritina (FTH1) ■ Proteína 1 de unión al factor de crecimiento insulinoide (IGFBP1) ■ Receptor de interleucina 2, Alfa (IL2RA) ■ Molécula de adhesión celular vascular 1 (VCAM1) ■ Factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF) ■ Factor de Von Willebrand (VWF)	■ Ligando 2 de quimiocina (motivo C-C) también conocido como proteína quimioatrayente de monocitos-1 (CCL2) ■ Quinasa 5 dependiente de ciclina (CDK5) ■ Componente 3 del complemento (C3) ■ Fas, también conocido como superfamilia de receptores de TNF, miembro 6 (FAS) ■ Factor de crecimiento de hepatocitos (HGF) ■ Interleucina 18 (IL18) ■ Inhibina, beta A también conocida como activina-A (INHBA) ■ Resistina (RETN) ■ Selectina-P (SELP) ■ Superfamilia de receptores del factor de necrosis tumoral, miembro 1 B (TNFRSF1B)	■ Enzima convertidora de angiotensina (ACE) ■ Componente C4 del complemento (C4A) ■ Factor D del complemento (Adipsina) (CFD) ■ Dipeptidil-peptidasa 4 (CD26) (DPP-4) ■ Haptoglobina (HP) ■ Interleucina 8 (IL8) ■ Metalopeptidasa de matriz 2 (MMP2) ■ Selectina E (SELE) ■ Factor de Necrosis Tumoral (TNF-alfa) (TNF) ■ Superfamilia de receptores del factor de necrosis tumoral, miembro 1A (TNFRSF1A)

En el contexto de la presente invención, y sin limitación de lo anteriormente indicado, puede utilizarse la Tabla 4 anterior para construir un panel de ALLDBRISK que comprenda varios ALLDBRISK individuales. La tabla, obtenida mediante técnicas de clasificación estadística e informada por la ruta, pretende ayudar a construir formas de realización preferentes de la invención eligiendo ALLDBRISK individuales de entre las categorías seleccionadas de múltiples ALLDBRISK. Al menos se seleccionan tres biomarcadores de una o más de las listas anteriores de los parámetros clínicos, factores de riesgo tradicionales de laboratorio, Biomarcadores Principales I y II, y Biomarcadores Adicionales I y II, sin embargo, la invención se refiere también a la selección de al menos cuatro, al menos, cinco, al menos seis, al menos siete, al menos ocho, al menos nueve, al menos diez, al menos once y al menos doce de estos biomarcadores, y paneles más grandes de hasta todo el conjunto de biomarcadores enumerados en el presente documento. Por ejemplo, pueden seleccionarse al menos dos, al menos tres, al menos cuatro, al menos cinco, al menos seis, al menos siete, al menos ocho, al menos nueve, al menos diez, al menos once o al menos doce biomarcadores de entre los Biomarcadores Principales I y II o de entre los Biomarcadores Adicionales I y II.

Mediante las categorías presentadas anteriormente y sin pretender limitar la puesta en práctica de la invención, pueden utilizarse varios enfoques de selección de paneles de forma independiente o, cuando se deseen paneles más grandes, en combinación con el fin de conseguir mejoras en la precisión diagnóstica de un panel de ALLDBRISK frente al ALLDBRISK individual. Un enfoque preferente implica elegir primero uno o más ALLDBRISK de la columna llamada Biomarcadores Principales I, que representa los ALLDBRISK más frecuentemente elegidos mediante las diversas fórmulas de selección. Aunque las sustituciones de biomarcadores son posibles con este enfoque, varias fórmulas de selección de biomarcadores, en múltiples estudios y poblaciones, han demostrado y confirmado la importancia de los ALLDBRISK enumerados en la columna de Biomarcadores Principales I que se ha mostrado anteriormente para la discriminación de sujetos con probabilidad de conversión a diabetes (prediabéticos) de los que no es probable que lo hagan. En general, para los paneles más pequeños, los paneles de ALLDBRISK de mayor rendimiento contienen generalmente ALLDBRISK elegidos en primer lugar de la lista de la columna de Biomarcadores Principales I, con los mayores niveles de rendimiento cuando se eligen varios ALLDBRISK de esta categoría. También pueden elegirse en primer lugar ALLDBRISK de la columna de Biomarcadores Principales II, y, en paneles suficientemente grandes puede alcanzar también gran precisión, pero en general son más útiles en combinación con los ALLDBRISK de la columna de Biomarcadores Principales I mostrada anteriormente.

Los paneles de ALLDBRISK elegidos de la manera anteriormente indicada también pueden complementarse con uno o más ALLDBRISK elegidos de cualquiera de o ambas columnas llamadas Biomarcadores Adicionales I y Biomarcadores Adicionales II o de las columnas llamadas "Factores de riesgo tradicionales de laboratorio" y "Parámetros clínicos". De los factores de riesgo tradicionales de laboratorio, se da preferencia a Glucosa y HBA1c. De los parámetros clínicos, se da preferencia a las medidas de presión arterial (SBP y DBP) y del perímetro de cintura o cadera. Tales biomarcadores adicionales pueden añadirse a los paneles contruidos a partir de uno o más ALLDBRISK de las columnas de Biomarcadores Principales I y Biomarcadores Principales II.

Por último, también pueden utilizarse individualmente tales biomarcadores adicionales como semillas iniciales en la construcción de varios paneles junto con otros ALLDBRISK. Los ALLDBRISK identificados en la columna de Biomarcadores Adicionales I y Biomarcadores Adicionales II se identifican como estrategias de sustitución comunes para los Biomarcadores Principales particularmente en los paneles más grandes, y los paneles así contruidos suelen llegar todavía a un rendimiento global del panel de ALLDBRISK y una precisión diagnóstica aceptables. De hecho, como grupo, algunas sustituciones de Biomarcadores Principales por Biomarcadores Adicionales son beneficiosas para los paneles por encima de un determinado tamaño, y pueden dar como resultado diferentes modelos y conjuntos seleccionados de ALLDBRISK en los paneles seleccionados mediante la fórmula de selección progresiva frente a selección por etapas (mirando hacia atrás y ensayando cada contribución individual del ALLDBRISK anterior con cada nueva adición de ALLDBRISK a un panel). También pueden derivarse múltiples sustitutos de biomarcadores para los Biomarcadores Principales individuales a partir del análisis de sustitución (que presenta solamente un conjunto limitado de biomarcadores, sin el Biomarcador Principal pertinente, a la fórmula de selección utilizada, y comparando los paneles de antes y de después contruidos) y el análisis de reemplazo (reemplazando el Biomarcador Principal pertinente con todos los demás posibles parámetros biomarcadores, reoptimizando los coeficientes de la fórmula o los pesos de manera apropiada, y clasificando los mejores reemplazos mediante un criterio de rendimiento).

Como se ha dado a entender anteriormente, en todas estas técnicas de construcción de paneles, los Biomarcadores Principales o Adicionales, o factores de riesgo tradicionales de laboratorio o parámetros clínicos, iniciales o posteriores, también pueden seleccionarse deliberadamente de entre un campo de muchos ALLDBRISK potenciales mediante la fórmula de selección de ALLDBRISK, incluido el rendimiento real de cada propio algoritmo clasificador estadístico derivado en una población de sujetos de entrenamiento, con el fin de maximizar la mejora del rendimiento en cada adición gradual de un ALLDBRISK. De esta manera, pueden construirse muchos paneles de rendimiento aceptable mediante multitud de ALLDBRISK hasta el conjunto total medido en la propia puesta en práctica individual de la invención (como se resume en la figura 21, y detalladamente en las figuras 24, 27 y 28 para las poblaciones de ejemplo pertinentes). Esta técnica es también de gran utilidad cuando el número de ALLDBRISK potenciales está limitado por otras razones prácticas o económicas, ya que en los Ejemplos se demuestra que el orden de selección de los ALLDBRISK varía en función de los ALLDBRISK totales a disposición de la fórmula

utilizada en la selección. Es una característica de la invención que el orden y la identidad del ALLDBRISK específico seleccionado según cualquier fórmula determinada pueda variar en base a la lista de partida de posibles parámetros biomarcadores presentados a la fórmula (la combinación total a partir de la que pueden seleccionarse biomarcadores para formar paneles), así como debido a las características de la población de entrenamiento y el nivel de diversidad, como se muestra en los Ejemplos que se presentan más adelante.

Los ejemplos de la construcción específica de paneles de ALLDBRISK obtenidos mediante las técnicas generales anteriormente indicadas también se describen en el presente documento en los ejemplos, sin limitación de lo anteriormente indicado, las técnicas de construcción de paneles de biomarcadores de los inventores, o la aplicabilidad de biomarcadores o ALLDBRISK alternativos de clases funcionalmente equivalentes que también están implicadas en las mismas rutas biológicas y fisiológicas constitutivas. Destacan los paneles que se resumen en la figura 21 para el Ejemplo 1, y las figuras 16A y 16B, que incluyen los ALLDBRISK que se muestra en las Tablas 1 y 2 anteriormente indicadas, junto con los factores de riesgo tradicionales de laboratorio y los parámetros clínicos, y describen su rendimiento AUC en las fórmulas ajustadas dentro de la población identificada pertinente y los conjuntos de biomarcadores.

En otra forma de realización, las figuras 8, 9, 10, 11 y 12 son especialmente útiles para la construcción de paneles. La figura 8 indica los grupos clave de marcadores de utilidad en la construcción de paneles según la invención mediante las categorías de parámetros clínicos (CP), Factores Tradicionales de Riesgo de Laboratorio (TLRF), Marcadores de Nivel 1 y Nivel 2 (los dos juntos, RDMARKERS) y otros Marcadores de Nivel 3. Preferentemente, los paneles de ALLDBRISK se construyen utilizando en primer lugar dos o más RDMARKERS, con la opción de complementarlos a continuación con otros Marcadores TLRF, CP y de Nivel 3.

La figura 9 indica determinados agrupamientos de marcadores biológicos útiles en la construcción de paneles, clasificados en categorías funcionales generales, estando los ALLDBRISK ejemplares enumerados en cada una de las categorías de Control Glucémico, Señalización/Respuesta de Fase Aguda, Metabolismo de Lipoproteínas, Señalización de Adipocitos, Señalización Hepática/Hígado y Señalización Celular Endotelial/Sanguínea Inflamatoria. También pueden ser de utilidad en la puesta en práctica de la invención otros marcadores ALLDBRISK en las funciones fisiológicas indicadas, siempre que sean equivalentes estadísticos o funcionales de estos marcadores ejemplares, y también siempre que compartan las características deseables de un buen biomarcador anteriormente mencionadas. Preferentemente, se elige en primer lugar, en la puesta en práctica de la invención, un marcador de cada uno de Control Glucémico y Señalización/Respuesta de Fase Aguda, con la opción de complementarlo a continuación con uno o más de una o más de las demás categorías de Metabolismo de Lipoproteínas, Señalización de Adipocitos, Señalización Hepática/Hígado y Señalización Celular Endotelial/Sanguínea Inflamatoria.

Las figuras 10, 11 y 12 comprenden otros agrupamientos de marcadores que resultan útiles en la construcción de paneles según la puesta en práctica de la invención, y los paneles pueden construirse a partir de estos, o estos pueden utilizarse para complementar los paneles existentes en las poblaciones seleccionadas. La figura 10 proporciona marcadores individuales que resultan estar significativamente modificados en los Conversos frente a los No Conversos. La figura 11 comprende "marcadores sintéticos de interacción" formados a partir del producto de dos valores transformados de marcadores constitutivos (transformados según la figura 5) que resultan estar significativamente modificados en los Conversos frente a los No Conversos, así como un listado de los componentes de marcador individuales comúnmente encontrados en tales marcadores sintéticos de interacción. La figura 12 comprende un listado de marcadores de interés obtenidos cuando se utilizan varias de las fórmulas heurísticas anteriormente mencionadas en la selección de marcadores y la construcción de algoritmos, incluidos el análisis discriminante lineal, la selección progresiva, la selección por etapas, la eliminación regresiva, Kruskal-Wallis y el análisis discriminante lineal basado en eigengenes, que se explica más adelante.

Construcción de algoritmos clínicos

Puede utilizarse cualquier fórmula para combinar los resultados ALLDBRISK en índices útiles en la puesta en práctica de la invención. Como se ha indicado anteriormente, y sin limitación, tales índices pueden indicar, entre diversas otras indicaciones, la probabilidad, la verosimilitud, el riesgo absoluto o relativo, el tiempo para o la tasa de conversión de una a otra patología, o hacer predicciones de futuras mediciones de biomarcadores de diabetes, tales como Glucosa o HBA1c utilizados para la diabetes en el diagnóstico de la enfermedad franca. Esto puede ser durante un horizonte o período de tiempo específico, o durante el riesgo durante el resto de la vida, o proporcionarse simplemente como un índice con relación a otra población de sujetos de referencia.

Aunque en el presente documento se describen diversas fórmulas preferentes, un experto en la materia conoce otros varios tipos fórmulas y modelos más allá de los mencionados en el presente documento y en las definiciones anteriores. La propia fórmula o tipo de modelo real utilizado puede seleccionarse del campo de los modelos potenciales en base a las características de precisión diagnóstica y rendimiento de sus resultados en una población de entrenamiento. Los detalles de la propia fórmula pueden derivarse comúnmente de los resultados ALLDBRISK en la población de entrenamiento pertinente. Entre otros usos, tal fórmula puede estar destinada a asignar el espacio de características derivadas de una o más entradas ALLDBRISK a un conjunto de clases de

sujetos (por ejemplo, útil para predecir la pertenencia de los sujetos a una clase como normal, prediabetes, diabetes), para derivar una estimación de una función de probabilidad de riesgo mediante un enfoque bayesiano (por ejemplo, el riesgo de diabetes), o para estimar las probabilidades condicionales de clase, a continuación utilizar la regla de Bayes para producir la función de probabilidad de clase como en el caso anterior.

Las fórmulas preferentes incluyen la amplia clase de algoritmos de clasificación estadística, y, en concreto el uso del análisis discriminante. El objetivo del análisis discriminante es predecir la pertenencia a una clase a partir de un conjunto de características previamente identificadas. En el caso del análisis discriminante lineal (LDA), se identifica la combinación lineal de características que maximiza la separación entre los grupos de algunos criterios. Pueden identificarse características para LDA mediante un enfoque basado en eigengenes con diferentes umbrales (ELDA) o un algoritmo de escalonamiento basado en un análisis multivariado de la varianza (MANOVA). Pueden llevarse a cabo algoritmos de avance, de retroceso y escalonados que reduzcan al mínimo la probabilidad de no separación en base a la estadística de Hotelling-Lawley.

El análisis discriminante lineal basado en eigengenes (ELDA) es una técnica de selección de características desarrollada por Shen *et al.* (2006). La fórmula selecciona características (por ejemplo, biomarcadores) en un marco multivariante mediante un análisis propio modificado para identificar las características asociadas a los vectores propios más importantes. "Importante" se define como aquellos vectores propios que explican la mayor varianza de las diferencias entre las muestras que están tratando de ser clasificadas con relación a cierto umbral.

Una máquina de vectores de soporte (SVM) es una fórmula de clasificación que intenta encontrar un hiperplano que separe dos clases. Este hiperplano contiene vectores de soporte, puntos de datos que son exactamente la distancia margen al hiperplano. En el caso probable de que no exista ningún hiperplano de separación en las dimensiones actuales de los datos, la dimensionalidad se expande en gran medida proyectando los datos en dimensiones mayores adoptando funciones no lineales de las variables originales (Venables y Ripley, 2002). Aunque no es necesario, el filtrado de características para SVM suele mejorar la predicción. Pueden identificarse características (por ejemplo, biomarcadores) para una máquina de vectores de soporte mediante un ensayo de Kruskal-Wallis no paramétrico (KW) para seleccionar las mejores características univariantes. También pueden utilizarse el bosque aleatorio (RF, Breiman, 2001) o el particionamiento recursivo (RPART, Breiman *et al.*, 1984), por separado o en combinación, para identificar las combinaciones de biomarcadores que son más importantes. Tanto KW como RF necesitan que se seleccionen varias características de entre el total. RPART crea un único árbol de clasificación mediante un subconjunto de biomarcadores disponibles.

Puede utilizarse otra fórmula para preprocesar los resultados de una medición de ALLDBRISK individual en formas más valiosas de información, antes de su presentación a la fórmula de predicción. Muy en particular, la normalización de los resultados de biomarcadores, ya sea mediante transformaciones matemáticas comunes tales como funciones logísticas o logarítmicas, como posiciones de distribución normales o de otro tipo, en referencia a los valores medios de una población, etc., es bien conocida por los expertos en la materia (como se muestra en la figura 5, y se describe en el Ejemplo 1, tal transformación y normalización de las concentraciones de biomarcadores individuales puede realizarse comúnmente en la puesta en práctica de la invención). Son de particular interés un conjunto de normalizaciones basadas en parámetros clínicos tales como la edad, el género, la raza o el sexo, en las que se utiliza una fórmula específica únicamente en los sujetos dentro de una clase o combinando de manera continua un parámetro clínico como entrada. En otros casos, pueden combinarse biomarcadores basados en análisis en las variables calculadas (a pesar de que BMI sea un cálculo que utiliza altura y peso) que posteriormente se presentan a una fórmula.

Además de normalizar potencialmente los valores de los parámetros individuales de un sujeto, una fórmula predictiva global para todos los sujetos, o cualquier clase conocida de sujetos, puede ser recalibrada o ajustada de otro modo en base al ajuste para los valores medios de los parámetros biomarcadores y la prevalencia esperada de una población, según la técnica descrita en D'Agostino *et al.* (2001) JAMA 286:180-187, u otra técnica similar de normalización y recalibración. Tales valores estadísticos de ajuste epidemiológicos pueden recogerse, confirmarse, mejorarse y actualizarse continuamente mediante un registro de datos pasados presentados al modelo, que pueden ser legibles por máquina o de otra manera, o en ocasiones mediante la consulta retrospectiva de las muestras almacenadas o la referencia a estudios históricos de tales parámetros y valores estadísticos. Los ejemplos adicionales que pueden ser objeto de la recalibración de la fórmula u otros ajustes incluyen los valores estadísticos utilizados en los estudios de Pepe, M.S. *et al.*, 2004, sobre las limitaciones de las oportunidades relativas; Cook, N.R., 2007, referente a las curvas ROC; y Vasan, R.S., 2006 con respecto a los biomarcadores de la enfermedad cardiovascular.

Por último, puede transformarse el propio resultado numérico de una fórmula clasificadora post-procesamiento mediante su referencia a los criterios de valoración observados y los resultados del estudio y una población clínica real, con el fin de calibrar al riesgo absoluto y proporcionar intervalos de confianza para diferentes resultados numéricos del clasificador o la fórmula de riesgo. Un ejemplo de esto es la presentación del riesgo absoluto, y los intervalos de confianza para ese riesgo, obtenido mediante un estudio clínico real, elegido con respecto al resultado de la fórmula de puntuación de recurrencia en el producto Oncotype Dx de Genomic Health, Inc. (Redwood City, CA). Una modificación adicional es ajustarse a sub-poblaciones más pequeñas del estudio en

base al resultado de la fórmula de riesgo o clasificadora y definido y seleccionado por sus parámetros clínicos, tales como la edad o el sexo.

Resumen del proceso de desarrollo de algoritmos y la aplicación de algoritmos

La figura 34 es un diagrama de flujo de un método de ejemplo 200 para desarrollar un modelo que puede utilizarse para evaluar el riesgo que corre un individuo o grupo de individuos, de desarrollar un estado diabético. El método 200 puede llevarse a cabo mediante el entorno de sistema informático 100 de ejemplo de la figura 33 y se utilizará para explicar el funcionamiento del entorno 100. Sin embargo, hay que reconocer que el método 200 puede llevarse a cabo mediante un sistema diferente que el entorno de sistema informático 100. En un bloque 202, los datos de biomarcadores de una población representativa, como se ha descrito en el presente documento, se obtienen de un dispositivo de almacenamiento de datos, tal como la memoria 130 del sistema, una base de datos interna o externa, u otros medios de almacenamiento informático. Los datos de biomarcadores pueden obtenerse inicialmente mediante diversos medios, incluidos estudios prospectivos (longitudinales) que implican observaciones de la población representativa durante un período de tiempo, estudios retrospectivos de muestras de una población representativa que consulta las muestras y/o de un almacenamiento de datos epidemiológicos retrospectivos que contiene los resultados de estudios anteriores, tales como una base de datos de NIH. Los datos de biomarcadores pueden obtenerse de un único estudio o de múltiples estudios, y generalmente incluye datos relativos al criterio de valoración y la indicación deseada de la población representativa, incluidos los valores de los biomarcadores descritos en el presente documento, las anotaciones clínicas (que pueden incluir los criterios de valoración), y más concretamente los criterios de valoración deseados para entrenar un algoritmo para su uso en la invención, en muchos sujetos.

En un bloque 204, se prepara el conjunto de datos representativos de la población según resulte necesario para satisfacer los requisitos del modelo o análisis que se utilizará para la selección de biomarcadores, tal como se describe más adelante. Por ejemplo, la preparación del conjunto de datos puede incluir preparar los valores de los biomarcadores de cada sujeto dentro de la población representativa, o un subconjunto seleccionado de entre los mismos. Sin embargo, los datos de biomarcadores sin tratar por sí solos pueden no ser del todo útiles para los fines de entrenamiento del modelo. Como tal, pueden utilizarse diversos métodos de preparación de datos para preparar los datos, tales como técnicas de llenado de huecos (por ejemplo, la interpolación del vecino más próximo u otro reconocimiento de patrones), controles de calidad, combinación de datos mediante diversas fórmulas (por ejemplo, algoritmos de clasificación estadística), normalización y/o transformaciones, tales como funciones logarítmicas para cambiar la distribución de datos para satisfacer los requisitos del modelo (por ejemplo, base 10, logaritmo natural, etc.). Una vez más, los procedimientos concretos de preparación de datos dependen del modelo o modelos que se entrenarán utilizando los datos representativos de una población. Las técnicas de preparación de datos particulares para diversos tipos de modelos diferentes son conocidas, y no es necesario describirlas adicionalmente.

En el bloque 206, se seleccionan biomarcadores concretos para utilizarlos posteriormente en el entrenamiento del modelo utilizado para evaluar el riesgo de desarrollar un estado diabético. La selección de biomarcadores puede implicar utilizar un modelo de selección para validar el conjunto de datos representativos de la población y seleccionar los datos de biomarcadores del conjunto de datos que proporciona los resultados más reproducibles. Los ejemplos de validación del conjunto de datos pueden incluir, pero no se limitan a, la validación cruzada y el método bootstrap. A partir de la selección de marcadores, puede determinarse y seleccionarse el modelo a utilizar en la evaluación del riesgo de desarrollar un estado diabético. Sin embargo, hay que señalar que no todos los modelos proporcionan los mismos resultados con el mismo conjunto de datos. Por ejemplo, los diferentes modelos pueden utilizar diferentes números de biomarcadores y producir resultados diferentes, lo que añade significación a la combinación de los biomarcadores en el modelo seleccionado. En consecuencia, pueden elegirse múltiples modelos de selección y utilizarse con el conjunto de datos representativos de la población, o subconjuntos del conjunto de datos, con el fin de identificar el modelo óptimo para la evaluación de riesgos. Se han descrito anteriormente ejemplos de los modelos concretos, incluidos los modelos valores estadísticos, algoritmos, etc., que pueden utilizarse para seleccionar los biomarcadores.

Para cada modelo de selección utilizado con el conjunto de datos, o subconjunto de los mismos, los biomarcadores se seleccionan en base a la significación estadística de cada biomarcador en el modelo. Cuando se introducen en cada modelo, los biomarcadores se seleccionan en base a diversos criterios de significación estadística, y puede implicar adicionalmente la ponderación y votación acumulada. Los ensayos de significación estadística pueden incluir pruebas de salida y análisis de la varianza (ANOVA). El modelo puede incluir modelos de clasificación (por ejemplo, LDA, regresión logística, SVM, RF, modelos de árbol, etc.) y modelos de supervivencia (por ejemplo, cox), muchos ejemplos de los cuales se han descrito anteriormente.

Hay que señalar que mientras que los biomarcadores pueden aplicarse individualmente a cada modelo de selección para identificar los biomarcadores estadísticamente significativos, en algunos casos los biomarcadores individuales por sí solos pueden no ser completamente indicativos del riesgo de desarrollar un estado diabético, en cuyo caso pueden aplicarse al modelo de selección combinaciones de biomarcadores. Por ejemplo, en vez de utilizar la selección univariante de biomarcadores, puede utilizarse la selección multivariante de biomarcadores. Es decir, un biomarcador puede no ser un buen indicador cuando se utiliza como una entrada univariante al modelo de

selección, pero puede ser un buen indicador cuando se utiliza en combinación con otros biomarcadores (es decir, una entrada multivariante al modelo), porque cada marcador puede llevar información adicional a la combinación que no sería indicativa si se tomase en solitario.

En el bloque 208, se selecciona, entrena y valida el modelo que se utilizará para evaluar el riesgo. En concreto, los modelos candidatos principales pueden seleccionarse en base a uno o más criterios de rendimiento, ejemplos de los cuales se han descrito anteriormente. Por ejemplo, del uso del conjunto de datos, o subconjuntos de datos, con diversos modelos, los modelos no se utilizan solamente para determinar los biomarcadores estadísticamente significativos, sino que pueden utilizarse los resultados para seleccionar los modelos óptimos junto con los biomarcadores. Como tal, el modelo de evaluación utilizado para evaluar el riesgo puede incluir uno de los utilizados como un modelo de selección, incluidos modelos de clasificación y modelos de supervivencia. Las combinaciones de marcadores de modelos, incluidos subconjuntos de marcadores, pueden compararse y validarse en subconjuntos y conjuntos de datos individuales. La comparación y la validación pueden repetirse muchas veces para entrenar y validar el modelo y para elegir un modelo apropiado, que a continuación se utiliza como modelo de evaluación para evaluar el riesgo de desarrollar un estado diabético.

La figura 35 es un diagrama de flujo de un método de ejemplo 250 para utilizar un modelo para evaluar el riesgo de que un sujeto (por ejemplo, una persona o grupo de personas) desarrolle un estado diabético. En un bloque 252, los datos de biomarcadores del sujeto se obtienen de un dispositivo de almacenamiento de datos, que puede ser el mismo que, o diferente de, el dispositivo de almacenamiento de datos analizado anteriormente con respecto a la figura 34. Los datos de biomarcadores del sujeto pueden obtenerse inicialmente mediante diversos medios, incluidos autoinformes, examen físico, ensayos de laboratorio y bases de datos, gráficos o registros médicos existentes. Al igual que con los datos de biomarcadores de la población representativa en el bloque 204 de la figura 34, los datos de biomarcadores del sujeto del bloque 254 pueden prepararse mediante transformadas, logaritmos, combinaciones, normalización, etc. según resulte necesario de acuerdo con el tipo de modelo seleccionado y entrenado en la figura 34. Una vez preparados los datos, en el bloque 256, los datos de biomarcadores del sujeto se introducen en el modelo de evaluación, y en un bloque 258 el modelo de evaluación devuelve un valor de índice (por ejemplo, el índice de riesgo, el riesgo relativo, el tiempo de conversión, etc.). En el presente documento se han proporcionado muchos ejemplos en cuanto a cómo puede utilizarse un modelo para evaluar los biomarcadores del sujeto y devolver un valor de índice, por ejemplo, véase el Ejemplo 7.

Modificaciones para los paneles de intervención terapéutica

Puede construirse un panel de ALLDBRISK y derivarse de la fórmula específicamente para mejorar el rendimiento para utilizarse también en los sujetos sometidos a intervenciones terapéuticas, o pueden utilizarse como alternativa una fórmula y un panel independientes únicamente en tales poblaciones de pacientes. Un aspecto de la invención es el uso de características específicas conocidas de los ALLDBRISK y sus cambios en tales sujetos para tal construcción de paneles y obtención de fórmulas. Tales modificaciones pueden mejorar el rendimiento de diversas indicaciones anteriormente indicadas en la prevención de la diabetes, y el diagnóstico, tratamiento, seguimiento y pronóstico de la diabetes y la prediabetes.

Los expertos en la materia saben que varios de los ALLDBRISK descritos en el presente documento varían de manera predecible con la intervención terapéutica, ya sea la intervención en el estilo de vida (por ejemplo, dieta y ejercicio), quirúrgica (por ejemplo, cirugía bariátrica) o farmacéutica (por ejemplo, una de las diversas clases de fármacos mencionados en el presente documento o que se sabe modifican los factores de riesgo comunes o riesgo de diabetes). Por ejemplo, una búsqueda en PubMed mediante la expresión "fármaco para la adiponectina" devolverá más de 700 referencias, muchas de ellas con respecto a los cambios o no-cambios en los niveles de adiponectina (ADIPOQ) en los sujetos tratados con diversos agentes individuales moduladores de la diabetes. Están ampliamente disponibles pruebas similares de varianza con intervención terapéutica para muchos de los biomarcadores enumerados en la Tabla 1, tales como CRP, FGA, INS, LEP, entre otros. Algunos de los biomarcadores enumerados, más concretamente los parámetros clínicos y los factores de riesgo tradicionales de laboratorio, (y que incluyen biomarcadores tales como GLUCOSE, SBP, DBP, CHOL, HDL y HBA1c) se utilizan tradicionalmente como marcadores de eficacia del criterio de valoración principal o indirecto para todas las clases de agentes moduladores de la diabetes, cambiando sin duda así de una manera estadísticamente significativa.

Todavía otros, incluidos los biomarcadores genéticos, tales como los polimorfismos conocidos en el PPARG e INSR (y generalmente todos los biomarcadores genéticos en ausencia de mutación somática), son conocidos igualmente por no variar en su medición con determinadas intervenciones terapéuticas. Tal variación puede afectar o no a la validez general de un determinado panel, pero afectará con frecuencia a los valores de índice presentados, y puede necesitar una selección de marcadores diferente, la fórmula a re-optimizar u otros cambios en la puesta en práctica de la invención. También pueden ponerse en práctica calibraciones de modelo alternativas con el fin de ajustar los resultados presentados normalmente con una intervención terapéutica, incluido el uso de búsquedas manuales en la tabla y factores de ajuste.

Por lo tanto, pueden anticiparse y explotarse tales propiedades de los ALLDBRISK individuales para seleccionar, guiar y hacer seguimiento de las intervenciones terapéuticas. Por ejemplo, pueden añadirse

ALLDBRISK específicos a, o restarse de, el conjunto estudiado en la construcción de los paneles de ALLDBRISK, en función de si se sabe que varían, o no varían, con intervención terapéutica. Como alternativa, tales ALLDBRISK pueden recalibrarse mediante la fórmula o normalizarse individualmente para que se ajusten a tales efectos según lo anteriormente indicado y otros medios bien conocidos por los expertos en la materia.

Combinación con parámetros clínicos

Puede utilizarse cualquiera de los parámetros clínicos anteriormente mencionados en la puesta en práctica de la invención como entrada ALLDBRISK a una fórmula o como criterio de preselección que define una población pertinente a medir mediante una fórmula y un panel de ALLDBRISK concreto. Como se ha indicado anteriormente, los parámetros clínicos también pueden ser útiles en el preprocesamiento y la normalización de biomarcadores, o en la selección de ALLDBRISK, la construcción del panel, la derivación y selección del tipo de fórmula, y el resultado de la fórmula post-procesamiento.

Criterios de valoración de la invención

Una forma de realización de la invención es adaptar las fórmulas y los paneles de ALLDBRISK a la población y al criterio de valoración o uso que se pretende. Por ejemplo, Las fórmulas y los paneles de ALLDBRISK pueden utilizarse para evaluar a los sujetos para el diagnóstico y la prevención primaria y para la gestión y prevención secundaria. Para la evaluación primaria, Las fórmulas y los paneles de ALLDBRISK pueden utilizarse para predecir y estratificar el riesgo de los estados, para diagnosticar estados diabéticos, para pronosticar el nivel de glucosa y la velocidad de cambio y para indicar un futuro diagnóstico. Para la prevención y gestión secundaria, las fórmulas y los paneles de ALLDBRISK pueden utilizarse para el pronóstico, la estratificación del riesgo de complicaciones diabéticas. Las fórmulas y los paneles de ALLDBRISK pueden utilizarse para apoyar decisiones clínicas, tales como determinar si debe aplazarse la intervención a la siguiente visita, para recomendar revisiones médicas preventivas normales, para recomendar una mayor frecuencia de visitas, para recomendar más ensayos y para recomendar la intervención terapéutica. Las fórmulas y los paneles de ALLDBRISK también pueden ser útiles para realizar intervenciones en sujetos con estados diabéticos, tales como la selección y respuesta terapéutica, el ajuste y la dosificación del tratamiento, la supervisión de la eficacia terapéutica en curso y la indicación de un cambio en la intervención terapéutica.

Los criterios de valoración de la enfermedad de la invención incluyen la diabetes mellitus tipo I y tipo II y otros estados diabéticos y estados prediabéticos. Las fórmulas y los paneles de ALLDBRISK pueden utilizarse para evaluar el estado actual de los criterios de valoración de la enfermedad ayudando al diagnóstico de diabetes mellitus tipo II latente, y ayudando a determinar la gravedad de la diabetes mellitus tipo II y determinar la subclase de diabetes mellitus tipo II. Las fórmulas y los paneles de ALLDBRISK también son útiles para determinar el futuro estado de intervención como determinar el pronóstico de futura diabetes mellitus tipo II con la terapia, la intervención y el tratamiento farmacológico. La invención puede adaptarse a una clase de fármaco, clase terapéutica o terapia o tratamiento farmacológico o intervención específica, o una combinación de los mismos.

Los criterios indirectos de valoración de la invención incluyen la medición de HBA1c, glucosa (FPG y OGTT) y la clase de glucosa (tolerancia normal a la glucosa (NGT), IGT, IFG y T2DM). Las fórmulas y los paneles de ALLDBRISK son útiles para determinar el estado actual de los criterios indirectos de valoración mediante el diagnóstico de la clase de glucosa con o sin ayuno. Puede determinarse el futuro estado de los criterios indirectos de valoración mediante las fórmulas y los paneles de ALLDBRISK de la invención, tal como la determinación del pronóstico de la futura clase de glucosa. Las fórmulas y los paneles de ALLDBRISK también son útiles para determinar el futuro estado de intervención, tal como la determinación del pronóstico de la futura clase de glucosa con el tratamiento farmacológico.

Los criterios de valoración de las complicaciones de los estados diabéticos incluyen retinopatía ocular, daño microvascular, daño hepático, amputación de extremidades y complicaciones cardiovasculares, por nombrar algunos. Las fórmulas y los paneles de ALLDBRISK pueden utilizarse para evaluar el estado actual de los criterios de valoración de la enfermedad ayudando a diagnosticar el daño hepático. Puede determinarse el futuro estado de los criterios de valoración de las complicaciones mediante las fórmulas y los paneles de ALLDBRISK tales como la determinación del pronóstico de futura retinopatía. Las fórmulas y los paneles de ALLDBRISK también son útiles para determinar el futuro estado de la intervención, tal como la determinación del pronóstico de la futura retinopatía con la terapia o tratamiento farmacológico.

Medición de ALLDBRISK

Pueden medirse los biomarcadores mediante varias técnicas diseñadas para conseguir una variabilidad analítica y entre sujetos más predecible. En cuanto a la variabilidad entre sujetos, muchos de los ALLDBRISK anteriormente indicados se miden comúnmente en un estado de ayuno, y más comúnmente por la mañana, lo que proporciona un nivel reducido de variabilidad entre sujetos debido al consumo de alimentos y la variación diurna y del metabolismo. La invención reivindica por la presente todos los procedimientos de muestreo en ayunas y temporal

mediante los ALLDBRISK descritos en el presente documento. Los ajustes preprocesamiento de los resultados ALLDBRISK también pueden estar destinadas a reducir este efecto.

La medición real de los niveles de los ALLDBRISK puede determinarse a nivel de ácido nucleico o proteína mediante cualquier método conocido en la técnica. Por ejemplo, a nivel de ácido nucleico, puede utilizarse el análisis de hibridación Northern y Southern, así como los ensayos de protección frente a ribonucleasas mediante sondas que reconocen específicamente una o más de estas secuencias, para determinar la expresión génica. Como alternativa, pueden medirse los niveles de ALLDBRISK mediante ensayos de PCR con transcriptasa inversa (RT-PCR), por ejemplo, mediante cebadores específicos para la secuencia de genes expresados diferencialmente. También pueden determinarse los niveles de ALLDBRISK a nivel de proteína, por ejemplo, midiendo los niveles de péptidos codificados por los productos génicos descritos en el presente documento, o las actividades de los mismos. Tales métodos son bien conocidos en la técnica e incluyen, por ejemplo, inmunoensayos basados en anticuerpos contra proteínas codificadas por los genes, aptámeros o huellas moleculares. Puede utilizarse cualquier material biológico para la detección/cuantificación de la proteína o su actividad. Como alternativa, puede seleccionarse un método adecuado para determinar la actividad de las proteínas codificadas por los genes biomarcadores según la actividad de cada proteína analizada.

Las proteínas ALLDBRISK, polipéptidos, mutaciones y polimorfismos de las mismas pueden detectarse de cualquier manera adecuada, pero por lo general se detectan poniendo en contacto una muestra del sujeto con un anticuerpo que se une a la proteína ALLDBRISK, mutación, polipéptido o polimorfismo y a continuación detectando la presencia o ausencia de un producto de reacción. El anticuerpo puede ser monoclonal, policlonal, híbrido o un fragmento de los anteriores, como se ha analizado detalladamente anteriormente, y la etapa de detectar el producto de reacción puede llevarse a cabo con cualquier inmunoensayo adecuado. La muestra del sujeto es por lo general un fluido biológico tal como se ha descrito anteriormente, y puede ser la misma muestra de fluido biológico utilizada para llevar a cabo el método descrito anteriormente.

Los inmunoensayos llevados a cabo según la presente invención pueden ser ensayos homogéneos o ensayos heterogéneos. En un ensayo homogéneo la reacción inmunológica suele implicar al anticuerpo específico (por ejemplo, anticuerpo contra la proteína ALLDBRISK), un analito marcado y la muestra de interés. La señal que surge del marcador se modifica, directa o indirectamente, tras la unión del anticuerpo al analito marcado. La reacción inmunológica y la detección del alcance de la misma pueden llevarse a cabo en una solución homogénea. Los marcadores inmunoquímicos que pueden emplearse incluyen radicales libres, radioisótopos, colorantes fluorescentes, enzimas, bacteriófagos o coenzimas.

En un enfoque de ensayo heterogéneo, los reactivos suelen ser la muestra, el anticuerpo y un medio para producir una señal detectable. Pueden utilizarse muestras como se ha descrito anteriormente. El anticuerpo puede inmovilizarse sobre un soporte, tal como una perla (tal como perlas de agarosa con proteína A y proteína G), placa o portaobjetos, y ponerse en contacto con la muestra que se sospecha puede contener el antígeno en una fase líquida. A continuación, se separa el soporte de la fase líquida y se examina bien la fase de soporte o la fase líquida en busca de una señal detectable empleando medios para producir tal señal. La señal está relacionada con la presencia del analito en la muestra. El medio para producir una señal detectable incluye el uso de marcadores radiactivos, marcadores fluorescentes o marcadores enzimáticos. Por ejemplo, si el antígeno a detectar contiene un segundo sitio de unión, puede conjugarse un anticuerpo que se une a ese sitio con un grupo detectable y añadirse a la solución de reacción en fase líquida antes de la etapa de separación. La presencia del grupo detectable en el soporte sólido indica la presencia del antígeno en la muestra de ensayo. Ejemplos de inmunoensayos adecuados incluyen, pero no se limitan a, oligonucleótidos, inmunotransferencia, inmunoprecipitación, métodos de inmunofluorescencia, métodos de quimioluminiscencia, electroquimioluminiscencia (ECL) o inmunoensayos ligados a enzimas.

Los expertos en la materia estarán familiarizados con numerosos formatos de inmunoensayos específicos y variaciones de los mismos que pueden ser útiles para llevar a cabo el método descrito en el presente documento. Véase, en general E. Maggio, *Enzyme-Immunoassay*, (1980) (CRC Press, Inc., Boca Raton, Fla.); véase también la patente de EE.UU. Nº 4.727.022 de Skold *et al.* titulada "Methods for Modulating Ligand-Receptor Interactions and their Application", la patente de EE.UU. Nº 4.659.678 de Forrest *et al.* titulada "Immunoassay of Antigens", la patente de EE.UU. Nº 4.376.110 de David *et al.*, titulada "Immunometric Assays Using Monoclonal Antibodies", la patente de EE.UU. Nº 4.275.149 de Litman *et al.*, titulada "Macromolecular Environment Control in Specific Receptor Assays", la patente de EE.UU. Nº 4.233.402 de Maggio *et al.*, titulada "Reagents and Method Employing Channeling", y la patente de EE.UU. Nº 4.230.767 de Boguslaski *et al.*, titulada "Heterogeneous Specific Binding Assay Employing a Coenzyme as Label".

Los anticuerpos pueden conjugarse a un soporte sólido adecuado para un ensayo de diagnóstico (por ejemplo, perlas tales como agarosa con proteína A o proteína G, microesferas, placas, portaobjetos o pocillos hechos de materiales tales como látex o poliestireno) de acuerdo con las técnicas conocidas, tal como la unión pasiva. Los anticuerpos como los descritos en el presente documento pueden conjugarse análogamente a grupos o marcadores detectables tales como marcadores radiactivos (por ejemplo, ³⁵S, ¹²⁵I, ¹³¹I), marcadores enzimáticos

(por ejemplo, peroxidasa de rábano picante, fosfatasa alcalina) y marcadores fluorescentes (por ejemplo, fluoresceína, Alexa, proteína verde fluorescente, rodamina) de acuerdo con las técnicas conocidas.

Los anticuerpos también pueden ser útiles para detectar modificaciones post-traduccionales de las proteínas ALLDBRISK, polipéptidos, mutaciones y polimorfismos, tales como fosforilación de la tirosina, fosforilación de la treonina, fosforilación de la serina, glicosilación (por ejemplo, O-GlcNAc). Tales anticuerpos detectan específicamente los aminoácidos fosforilados en una proteína o proteínas de interés, y pueden utilizarse en los ensayos de inmunotransferencia, inmunofluorescencia y ELISA descritos en el presente documento. Estos anticuerpos son bien conocidos por los expertos en la materia, y están disponibles en el mercado. Las modificaciones post-traduccionales también pueden determinarse mediante iones metaestables en la espectrometría de desorción e ionización por láser asistida por matriz-tiempo de vuelo (MALDI-TOF) (Wirth, U. *et al.* (2002) *Proteomics* 2 (10): 1445-51).

Para las proteínas ALLDBRISK, polipéptidos, mutaciones y polimorfismos con actividad enzimática conocida, pueden determinarse *in vitro* las actividades mediante ensayos enzimáticos conocidos en la técnica. Tales ensayos incluyen, sin limitación, ensayos de quinasa, ensayos de fosfatasa, ensayos de reductasa, entre muchos otros. La modulación de la cinética de las actividades enzimáticas puede determinarse midiendo la constante de velocidad KM mediante algoritmos conocidos, tales como el gráfico de Hill, la ecuación de Michaelis-Menten, gráficos de regresión lineal tales como el análisis de Lineweaver-Burk y el gráfico de Scatchard.

Mediante la información de secuencias proporcionada por las entradas de la base de datos para las secuencias de ALLDBRISK, puede detectarse la expresión de las secuencias de ALLDBRISK (si existen) y medirse mediante técnicas bien conocidas por un experto habitual en la técnica. Por ejemplo, pueden utilizarse las secuencias dentro de las entradas de la base de datos de secuencias correspondientes a las secuencias de ALLDBRISK, o dentro de las secuencias descritas en el presente documento, para construir sondas para detectar secuencias de ARN de ALLDBRISK, por ejemplo, en un análisis de hibridación de transferencia de Northern o métodos que específicamente, y, preferentemente, amplifican cuantitativamente secuencias específicas de ácidos nucleicos. Como otro ejemplo, pueden utilizarse las secuencias para construir cebadores para amplificar específicamente las secuencias de ALLDBRISK, por ejemplo, en métodos de detección basados en la amplificación tales como la reacción en cadena de la polimerasa con transcriptasa inversa (RT-PCR). Cuando las modificaciones en la expresión génica se asocian con mutaciones, polimorfismos, delección y amplificación de genes, pueden hacerse comparaciones de secuencias en las poblaciones de ensayo y de referencia comparando las cantidades relativas de las secuencias de ADN examinadas en las poblaciones de células de ensayo y de referencia.

La expresión de los genes descrita en el presente documento puede medirse a nivel de ARN mediante cualquier método conocido en la técnica. Por ejemplo, puede utilizarse un análisis de hibridación Northern mediante sondas que reconocen específicamente una o más de estas secuencias, para determinar la expresión génica. Como alternativa, puede medirse la expresión mediante ensayos de PCR con transcriptasa inversa (RT-PCR), por ejemplo, mediante cebadores específicos para las secuencias expresadas diferencialmente. También puede cuantificarse el ARN mediante, por ejemplo, otros métodos de amplificación de dianas (por ejemplo, TMA, SDA, NASBA), o métodos de amplificación de señales (por ejemplo, bADN), y similares.

Como alternativa, pueden medirse metabolitos de ácidos nucleicos y proteínas ALLDBRISK. El término "metabolito" incluye cualquier producto químico o bioquímico de un proceso metabólico, tal como cualquier compuesto producido por el procesamiento, la escisión o el consumo de una molécula biológica (por ejemplo, una proteína, ácido nucleico, carbohidrato o lípido). Los metabolitos pueden detectarse de diversas formas conocidas por un experto en la materia, incluidas la espectroscopía de índice de refracción (RI), espectroscopía ultravioleta (UV), análisis de fluorescencia, análisis radioquímico, espectroscopía del infrarrojo cercano (NIRS), espectroscopía de resonancia magnética nuclear (RMN), análisis de dispersión de luz (LS), espectrometría de masas, espectrometría de masas con pirólisis, nefelometría, espectroscopía de dispersión Raman, cromatografía de gases combinada con espectrometría de masas, cromatografía líquida combinada con espectrometría de masas, desorción e ionización por láser asistida por matriz-tiempo de vuelo (MALDI-TOF) combinada con espectrometría de masas, espectroscopía por pulverización de iones combinada con espectrometría de masas, electroforesis capilar, RMN y detección IR. (Véanse los documentos WO 04/056456 y WO 04/0883091). A este respecto, pueden medirse otros analitos ALLDBRISK mediante los métodos de detección anteriormente mencionados, u otros métodos conocidos por el experto en la materia. Por ejemplo, pueden detectarse iones de calcio circulante (Ca²⁺) en una muestra mediante colorantes fluorescentes tales como la serie Fluo, Fura-2A, Rhod-2, entre otros. Pueden detectarse de manera similar otros metabolitos de ALLDBRISK mediante reactivos que específicamente diseñados o adaptados para detectar estos metabolitos.

Kits

La invención también incluye un reactivo de detección de ALLDBRISK, por ejemplo, ácidos nucleicos que identifican específicamente a uno o más ácidos nucleicos ALLDBRISK por tener secuencias homólogas de ácidos nucleicos, tales como secuencias de oligonucleótidos o aptámeros, complementarias a una porción de los anticuerpos o ácidos nucleicos ALLDBRISK frente a proteínas codificadas por los ácidos nucleicos ALLDBRISK

envasados juntos en forma de kit. Los oligonucleótidos pueden ser fragmentos de los genes ALLDBRISK. Por ejemplo, los oligonucleótidos pueden ser de 200, 150, 100, 50, 25, 10 o menos nucleótidos de longitud. El kit puede contener en recipientes separados un ácido nucleico o anticuerpo (ya unidos a una matriz sólida o envasados por separado con reactivos para unirlos a la matriz), formulaciones de control (positivo y/o negativo), y/o un marcador detectable tal como fluoresceína, proteína verde fluorescente, rodamina, colorantes de cianina, colorantes Alexa, luciferasa, radiomarcadores, entre otros. Pueden incluirse en el kit instrucciones (por ejemplo, por escrito, en cinta, VCR, CD-ROM, etc.) para llevar a cabo el ensayo. El ensayo puede estar, por ejemplo, en forma de sándwich ELISA o hibridación Northern como se conoce en la técnica.

Por ejemplo, los reactivos de detección de ALLDBRISK pueden inmovilizarse en una matriz sólida tal como una tira porosa para formar al menos un sitio de detección de ALLDBRISK. La región de detección o medición de la tira porosa puede incluir una pluralidad de sitios que contienen un ácido nucleico. Una tira de ensayo puede contener también sitios para los controles negativos y/o positivos. Como alternativa, los sitios de control pueden estar situados en una tira separada de la tira de ensayo. Opcionalmente, los diferentes sitios de detección pueden contener diferentes cantidades de ácidos nucleicos inmovilizados, por ejemplo, una cantidad mayor en el primer sitio de detección y cantidades menores en sitios posteriores. Tras la adición de la muestra de ensayo, el número de sitios que presentan una señal detectable proporciona una indicación cuantitativa de la cantidad de ALLDBRISK presentes en la muestra. Los sitios de detección pueden configurarse de cualquier forma detectable adecuada y están por lo general en forma de barra o de puntos que se extienden por el ancho una tira de ensayo.

Como alternativa, el kit contiene una matriz de sustrato de ácidos nucleicos que comprende una o más secuencias de ácidos nucleicos. Los ácidos nucleicos de la matriz identifican específicamente una o más secuencias de ácidos nucleicos representadas por los ALLDBRISK 1-271. En diversas formas de realización, la expresión de 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 20, 25, 40, 50, 100, 125, 150, 175, 200, 210, 220, 230, 240, 250, 260 o más de las secuencias representadas por los ALLDBRISK 1-271 pueden identificarse en virtud de la unión a la matriz. La matriz de sustrato puede estar, por ejemplo, en un sustrato sólido, por ejemplo, un "chip" como se describe en la patente de EE.UU. Nº 5.744.305. Como alternativa, la matriz de sustrato puede ser una matriz en solución, por ejemplo, xMAP (Luminex, Austin, TX), Cyvera (Illumina, San Diego, CA), CellCard (Vitra Bioscience, Mountain View, CA) y Quantum Dots' Mosaic (Invitrogen, Carlsbad, CA).

Las fuentes adecuadas de anticuerpos para la detección de ALLDBRISK incluyen fuentes disponibles en el mercado tales como, por ejemplo, Abazyme, Abnova, Affinity Biologicals, AntibodyShop, Biogenesis, Biosense Laboratories, Calbiochem, Cell Sciences, Chemicon International, Chemokine, Clontech, Cytolab, DAKO, Diagnostic BioSystems, eBioscience, Endocrine Technologies, Enzo Biochem, Eurogentec, Fusion Antibodies, Genesis Biotech, GloboZymes, Haematologic Technologies, Immunodetect, Immunodiagnostik, Immunometrics, Immunostar, Immunovision, Biogenex, Invitrogen, Jackson ImmunoResearch Laboratory, KMI Diagnostics, Koma Biotech, LabFrontier Life Science Institute, Lee Laboratories, Lifescreen, Maine Biotechnology Services, Mediclone, MicroPharm Ltd., ModiQuest, Molecular Innovations, Molecular Probes, Neoclone, Neuromics, New England Biolabs, Novocastra, Novus Biologicals, Oncogene Research Products, Orbigen, Oxford Biotechnology, Panvera, PerkinElmer Life Sciences, Pharmingen, Phoenix Pharmaceuticals, Pierce Chemical Company, Polymun Scientific, Polysciences, Inc., Promega Corporation, Proteogenix, Protos Immunoresearch, QED Biosciences, Inc., R&D Systems, Repligen, Research Diagnostics, Roboscreen, Santa Cruz Biotechnology, Seikagaku America, Serological Corporation, Serotec, SigmaAldrich, StemCell Technologies, Synaptic Systems GmbH, Technopharm, Terra Nova Biotechnology, TiterMax, Trillium Diagnostics, Upstate Biotechnology, US Biological, Vector Laboratories, Wako Pure Chemical Industries y Zeptomatrix. Sin embargo, el experto en la materia puede crear de manera rutinaria anticuerpos, sondas de ácidos nucleicos, por ejemplo, oligonucleótidos, aptámeros, ARNs, oligonucleótidos antisentido, contra alguno de los ALLDBRISK de la Tabla 1.

Lo anterior empezando después de la Tabla 3, la invención se describe con relación al conjunto de marcadores de ALLDBRISK. Se entiende que las formas de realización adicionales de la invención incluyen el análisis anterior con relación a los RDMARKERS y el análisis anterior se reincorpora en el presente documento sustituyendo los RDMARKERS según sea apropiado.

EJEMPLOS

Materiales y Métodos: Reactivos de partida: Se utilizó una gran y diversa variedad de proveedores para aprovisionarse de los inmunorreactivos como punto de partida para desarrollar el ensayo, tales como, pero no limitados a, Abazyme, Abnova, Affinity Biologicals, AntibodyShop, Biogenesis, Biosense Laboratories, Calbiochem, Cell Sciences, Chemicon International, Chemokine, Clontech, Cytolab, DAKO, Diagnostic BioSystems, eBioscience, Endocrine Technologies, Enzo Biochem, Eurogentec, Fusion Antibodies, Genesis Biotech, GloboZymes, Haematologic Technologies, Immunodetect, Immunodiagnostik, Immunometrics, Immunostar, Immunovision, Biogenex, Invitrogen, Jackson ImmunoResearch Laboratory, KMI Diagnostics, Koma Biotech, LabFrontier Life Science Institute, Lee Laboratories, Lifescreen, Maine Biotechnology Services, Mediclone, MicroPharm Ltd., ModiQuest, Molecular Innovations, Molecular Probes, Neoclone, Neuromics, New England Biolabs, Novocastra, Novus Biologicals, Oncogene Research Products, Orbigen, Oxford Biotechnology, Panvera, PerkinElmer Life Sciences, Pharmingen, Phoenix Pharmaceuticals, Pierce Chemical Company, Polymun Scientific, Polysciences, Inc.,

Promega Corporation, Proteogenix, Protos Immunoresearch, QED Biosciences, Inc., R&D Systems, Repligen, Research Diagnostics, Roboscreen, Santa Cruz Biotechnology, Seikagaku America, Serological Corporation, Serotec, SigmaAldrich, StemCell Technologies, Synaptic Systems GmbH, Technopharm, Terra Nova Biotechnology, TiterMax, Trillium Diagnostics, Upstate Biotechnology, US Biological, Vector Laboratories, Wako Pure Chemical Industries y Zeptometrix. Se realizó una búsqueda de anticuerpos de captura, anticuerpos de detección y analitos para configurar un inmunoensayo de trabajo de tipo sándwich. Los reactivos se solicitaron y se recibieron en inventario.

Los inmunoensayos se desarrollaron en tres etapas: creación de prototipos, validación y lanzamiento del kit. La creación de prototipos se llevó a cabo mediante formatos convencionales de ELISA cuando los dos anticuerpos utilizados en el ensayo eran de diferentes especies hospedadoras. Mediante condiciones convencionales, se evaluaron los anticuerpos secundarios contra el hospedador conjugados con peroxidasa de rábano picante en una curva patrón. Si se detectaba una buena curva patrón, el ensayo continuaba a la siguiente etapa. Los ensayos que tenían los mismos anticuerpos del hospedador pasaron directamente a la siguiente etapa (por ejemplo, ensayos de tipo sándwich monoclonal de ratón).

La validación de los ensayos de trabajo se realizó mediante la plataforma de detección Zeptosense de Singulex, Inc. (St. Louis, MO). El anticuerpo de detección se conjugó primero al colorante fluorescente Alexa 647. Las conjugaciones utilizaron la química convencional del éster de NHS, por ejemplo, según el fabricante. Una vez macado el anticuerpo, el ensayo se probó en un formato de ensayo de tipo sándwich mediante las condiciones convencionales. Se solubilizó cada pocillo de ensayo en un tampón de desnaturalización, y se leyó el material en la plataforma Zeptosense.

Una vez mostrada una curva patrón Zeptosense de trabajo, los ensayos se aplicaron por lo general a 24- 96 muestras de suero para determinar la distribución normal del analito diana en las muestras clínicas. Se determinó la cantidad de suero necesario para medir el biomarcador dentro del intervalo dinámico lineal del ensayo, y el ensayo continuó hasta el lanzamiento del kit. Para los ensayos validados iniciales, se utilizaron como promedio 0,004 microlitros por pocillo.

Cada componente del kit incluidos el fabricante, los números de catálogo, los números de lote, las concentraciones de trabajo y de reserva, la curva patrón y los requisitos del suero se compilaron en un procedimiento de operación convencional para cada ensayo de biomarcadores. A continuación se lanzó este kit para utilizarse en ensayos de muestras clínicas.

Ejemplo 1

El Ejemplo 1 presenta la puesta en práctica de la invención en un diseño de estudio de casos y controles emparejados por riesgo (edad, sexo, BMI, entre otros). Se seleccionaron inicialmente sujetos que hicieron conversión a diabetes y se emparejaron por riesgo en base a las características de partida con sujetos que no hicieron conversión a diabetes, a partir de un estudio de población general longitudinal más grande. Para los fines del descubrimiento de la fórmula, los sujetos se seleccionaron del estudio más grande con las siguientes características: Conversos (C): la conversión a diabetes debe haber sido en los 5 años siguientes, No Conversos (NC): deben haber tenido al menos 8 años de seguimiento sin documentación de conversión a diabetes.

Se analizaron la "población total" de todos estos sujetos y una sub-población "población de base" seleccionada. La población de base estaba compuesta por todos los sujetos dentro de la población total que además satisfacían los criterios de inclusión de Edad igual o superior a 39 años y BMI igual o superior a 25 kg/m².

Los valores estadísticos descriptivos que resumen cada uno de los grupos de población de estudio del Ejemplo 1 se presentan a continuación en la Tabla 5. (Adviértase que HOMA – IR = Evaluación del modelo de homeostasis - Resistencia a la insulina)

Tabla 5: características de partida de los conversores y no conversores del ejemplo 1

Variables	Niveles	Ejemplo 1			
		Población total		Población de base	
		C (n=60)	NC (n=177)	C (n=47)	NC (n=120)
Medida inicial del estado de tolerancia a la glucosa	NGT	20	91	14	55
	IFG	6	22	5	18
	IGT	21	47	18	34
	IFG- GT	13	17	10	13
Sexo	mujer	28	84	22	60
	varón	32	93	25	60
Antecedentes familiares DD (padres y hermanos-hermanas)	No	8	21	6	14
	Sí	52	156	41	106
Cintura	Media	96,98	92,8	98,73	94,7
	SD	11,725	11,679	10,37	10,865
	Mediana	97,5	92,5	100	94
	Mín	72	67,5	73	75
	Máx	127	138	127	138
	N	60	177	47	120
Edad	Media	52,11	50,85	55,5	54,8
	SD	11,826	11,957	8,214	8,981
	Mediana	51,99	51,11	56,83	55,32
	Mín	14,1	17,87	41,37	39,26
	Máx	72,47	74,72	72,47	74,72
	N	60	177	47	120
BMI	Media	28,84	27,76	29,32	28,71
	SD	3,889	4,108	3,557	3,348
	Mediana	28,12	27,17	28,55	27,72
	Mín	21,98	19,94	25,14	25,03
	Máx	43,71	44,55	43,71	44,55
	N	60	177	47	120
SBP	Media	142,76	132,53	145,78	136,64
	SD	22,819	16,886	21,471	16,863
	Mediana	139,5	132	141	136,25
	Mín	105	99	105	99
	Máx	199	185	196	185
	N	60	177	47	120
DBP	Media	84,78	81,25	86,47	83,17
	SD	10,506	9,653	10,017	9,422
	Mediana	85	80	88	82
	Mín	62	56	67	60
	Máx	109	110	109	110
	N	60	177	47	120
CHOL	Media	5,9	5,92	5,94	6,13
	SD	1,177	1,245	1,163	1,253
	Mediana	5,67	5,81	5,71	6,02
	Mín	4,08	3,39	4,08	3,77
	Máx	10,04	12,51	10,04	12,51
	N	57	168	44	114

HDLC	Media	1,28	1,36	1,22	1,36
	SD	0,319	0,31	0,281	0,33
	Mediana	1,25	1,34	1,16	1,34
	Mín	0,724	0,776	0,724	0,776
	Máx	1,959	2,109	1,893	2,109
	N	56	167	44	115
TRIG	Media	1,7	1,49	1,75	1,51
	SD	1,113	0,88	0,959	0,79
	Mediana	1,58	1,21	1,62	1,27
	Mín	0,61	0,508	0,63	0,587
	Máx	6,57	6,78	5,56	3,90
	N	57	168	44	114
Insulina	Media	13,09	8,45	14,04	8,61
	SD	8,684	4,553	9,217	4,393
	Mediana	10,5	7,05	12,92	7,46
	Mín	2,58	2,72	2,58	2,90
	Máx	55,50	27,42	55,50	24,69
	N	59	171	46	117
Glucosa	Media	5,94	5,84	5,94	5,89
	SD	0,601	0,572	0,616	0,569
	Mediana	5,94	5,82	6,05	5,93
	Mín	4,24	4,63	4,24	4,63
	Máx	6,89	6,89	6,89	6,89
	N	60	177	47	120
Glucosa 120 min	Media	7,92	6,82	8,05	6,92
	SD	2,121	1,541	2,186	1,437
	Mediana	7,95	6,78	8,14	7,01
	Mín	4,52	2,60	4,52	3,62
	Máx	15,82	10,396	15,82	10,396
	N	60	177	47	120
HBA1C	Media	5,75	5,44	5,79	5,51
	SD	0,443	0,511	0,427	0,55
	Mediana	5,7	5,4	5,8	5,5
	Mín	4,80	3,90	5,10	3,90
	Máx	7,14	7,05	7,14	7,05
	N	53	138	41	93
HOMA	Media	3,5	2,22	3,75	2,28
	SD	2,46	1,26	2,615	1,232
	Mediana	2,86	1,85	3,49	1,91
	Mín	0,59	0,62	0,59	0,70
	Máx	16,30	7,37	16,30	7,13
	N	59	171	46	117

Se ensayaron las muestras de partida (al inicio del estudio). Los ALLDBRISK totales medidos en esta población se presentan en la figura 15 del documento EE.UU. 2007/0259377 (figura 29 del presente documento), en la columna del Ejemplo 1.

Antes de aplicar los métodos estadísticos, se revisó cada placa de ensayo de ALLDBRISK para determinar los criterios de éxito/fracaso. Los parámetros tomados en consideración incluyen el número de muestras dentro del intervalo de la curva patrón, el control de suero dentro del intervalo de la curva patrón, las CV de las muestras y el intervalo dinámico del ensayo.

Se calculó un modelo único de parámetro clínico de mejor ajuste con el fin de tener un valor de partida para medir la mejora a partir de la incorporación de los ALLDBRISK basados en analito en las posibles fórmulas. La figura 2 del documento EE.UU. 2007/0259377 (figura 16 del presente documento), representa una curva ROC de un modelo de clasificación LDA derivada únicamente de los parámetros clínicos, según lo medido y calculado para la población de base del Ejemplo 1. La figura 2 del documento EE.UU. 2007/0259377 (figura 16 del presente documento) también contiene las AUC, así como los métodos de validación cruzada de 10 iteraciones y LOO. En este análisis no se midieron biomarcadores sanguíneos.

También se calculó la comparación de los valores de partida mediante un índice común de riesgo de diabetes global de la literatura que abarca los parámetros clínicos seleccionados más los factores de riesgo

tradicionales comunes seleccionados. La figura 3 del documento EE.UU. 2007/0259377 (figura 17 del presente documento), es una representación gráfica de un índice de evaluación de riesgo global clínico según el modelo de Stem de riesgo de diabetes, según lo medido y calculado para la población de base del Ejemplo 1.

Antes del análisis de la fórmula, se transformaron los parámetros ALLDBRISK, según las metodologías que se muestran para cada ALLDBRISK en la figura 4 del documento EE.UU. 2007/0259377 (figura 18 del presente documento), y se imputaron los resultados que faltaban. Si la cantidad de datos que faltaban era superior al 1%, se emplearon diversas técnicas de imputación para evaluar el efecto sobre los resultados, o bien se utilizó el método del vecino k-más próximo (EMV de biblioteca, R Project) utilizando la correlación como la función de distancia y 6 vecinos más próximos para estimar los valores que faltan.

La excesiva covariación, multicolinealidad, entre las variables se evaluó gráficamente y mediante el cálculo de los coeficientes de correlación por pares. Cuando los coeficientes de correlación superaron 0,75, se indicaba una gran falta de independencia entre los biomarcadores, lo que sugiere que deben evaluarse por separado. Se calcularon mediante regresión logística los valores estadísticos univariantes de resumen incluidas medias, desviaciones estándar y oportunidades relativas.

La figura 4 del documento EE.UU. 2007/0259377 (figura 18 del presente documento) es una tabla que resume los resultados del análisis univariante de las varianzas de los parámetros, las transformaciones de biomarcadores y los valores medios de la concentración de biomarcador obtenidos por transformación inversa medidos para los grupos Converso y No Converso dentro la población de base del Ejemplo 1.

La figura 5 del documento EE.UU. 2007/0259377 (figura 19 del presente documento) presenta una tabla que resume un análisis de correlación cruzada de los parámetros clínicos y los biomarcadores como se describe en el presente documento, según lo medido en la población de base del Ejemplo 1.

Las figuras 6A a 6C del documento EE.UU. 2007/0259377 (figuras 20A-20C del presente documento) representan diversas representaciones gráficas de los resultados del agrupamiento jerárquico y el análisis de componentes principales (PCA) de los parámetros clínicos y los biomarcadores de la invención, según lo medido en la población de base del Ejemplo 1.

Selección de biomarcadores y construcción de modelos

Se tuvieron en cuenta las características de la población de base del Ejemplo 1 en diversos modelos predictivos, tipos de modelos y parámetros del modelo, y los resultados de AUC de estas fórmulas se resumen en la figura 7 del documento EE.UU. 2007/0259377 (figura 21 del presente documento). En general, la fórmula de análisis discriminante lineal (LDA) mantuvo el rendimiento más predecible bajo validación cruzada.

Como modelo LDA de ejemplo, los coeficientes que se presentan a continuación representan los términos de la discriminante lineal (LD) de los respectivos modelos LDA, dados en forma de:

$$LD = \text{coeficiente1} * \text{biomarcador1} + \text{coeficiente2} * \text{biomarcador2} + \text{coeficiente3} * \text{biomarcador3} + \dots$$

Los términos "biomarcador1", "biomarcador2", "biomarcador3"... representan los valores transformados de los respectivos parámetros tal como se han presentado anteriormente en la figura 4, generalmente transformándose logarítmicamente las concentraciones, transformándose el DBP mediante la función de raíz cuadrada, y utilizándose el valor HBA1c original. Las transformaciones se realizaron para corregir los biomarcadores por violaciones de la normalidad univariante.

Para un determinado sujeto, la probabilidad posterior de conversión a diabetes mellitus tipo 2 en un horizonte de cinco años bajo la LDA pertinente se aproxima mediante $1/(1+\text{EXP}(-1*LD))$. Si la solución es $>0,5$, el sujeto era clasificado por el modelo como converso.

La Tabla 6 muestra los resultados de los análisis ELDA y LDA SWS en un conjunto seleccionado de ALLDBRISK y factores de riesgo sanguíneos tradicionales en las muestras de la cohorte A

Tabla 6

ELDA		LDA SWS	
DBP	-0,28145	Insulina	-2,78863
Insulina	-1,71376	HBA1C	-0,76414
HBA1C	-0,73139	ADIPOQ	1,818677
ADIPOQ	1,640633	CRP	-0,83886
CRP	-0,92502	FAS	1,041641
FGA	0,955317	FGA	0,827067
		IGFBP1	-1,2481

Validación de modelos

Para validar el proceso de selección de biomarcadores y el algoritmo predictivo subyacente, se utilizó una validación cruzada exhaustiva que incorporaba la selección de características y la estimación de algoritmos. Se utilizaron dos sistemas comunes de validación cruzada para determinar el rendimiento del modelo. Se sabe que una validación cruzada "dejando uno fuera" produce estimaciones del error de predicción casi imparciales, pero suele criticarse que la estimación es muy variable. Por el contrario, una validación cruzada de 10 iteraciones reduce la variabilidad, pero puede introducir un sesgo en las estimaciones de error (Braga-Neto y Dougherty, 2004). Para reducir el sesgo en esta estimación se repitió 10 veces la validación cruzada de 10 iteraciones de manera que las muestras de entrenamiento se dividieron 100 veces al azar en grupos de entrenamiento que consistían en un 90% de las muestras y grupos de ensayo que consistían en el 10% restante de las muestras. Tal estimador de validación cruzada de 10 iteraciones ha sido recomendado como un estimador de error global de elección en términos de reducción de la varianza (Kohavi, 1995). A continuación se calculó la media de las características de rendimiento del modelo en las 10 validaciones cruzadas.

Se estimó la importancia de los biomarcadores clasificando las características por sus frecuencias de aparición en las etapas de CV, porque la selección de biomarcadores se llevó a cabo dentro de los bucles de CV. Se evaluó la calidad del modelo en base al modelo con la mayor área bajo la curva ROC, así como la sensibilidad y la especificidad en el límite de la región de la curva ROC con el área más grande (es decir, el punto de inflexión de los gráficos de sensibilidad).

La figura 8 del documento EE.UU. 2007/0259377 (figura 22 del presente documento) es un gráfico que muestra las curvas ROC para los modelos LDA univariantes, bivariantes y trivariantes principales por el AUC, según lo medido y calculado en la población de base del Ejemplo 1, mientras que la figura 9 del documento EE.UU. 2007/0259377 (figura 23 del presente documento) muestra gráficamente las curvas ROC para el modelo de selección por etapas LDA, también según lo medido y calculado en la población de base del Ejemplo 1. Todo el conjunto de selección progresiva LDA de todos los parámetros ensayados con los valores estadísticos del criterio de información de Akaike (AIC) y AUC del modelo en cada etapa de adición de biomarcador se muestra en el gráfico de la figura 10 del documento EE.UU. 2007/0259377 (figura 24 del presente documento), según lo medido y calculado en la población de base del Ejemplo 1.

Ejemplo 2

El ejemplo 2 demuestra la puesta en práctica de la invención en un estudio longitudinal general independiente basado en la población, con una sub-población base seleccionada comparativamente y un sub-análisis de diabetes franca.

Al igual que en el Ejemplo 1, para fines de descubrimiento del modelo, los sujetos se seleccionaron de entre los conjuntos de muestras con las siguientes características:

- Conversos (C): la conversión a diabetes debe de haber sido en los 5 años siguientes
- No Conversos (NC): deben haber tenido al menos 8 años de seguimiento sin documentación de diabetes.

Al igual que en el Ejemplo 1, se analizaron la "población total" de todos esos sujetos y una sub-población "población de base" seleccionada. La población de base estaba compuesta por todos los sujetos dentro de la población total que, además de satisfacer los criterios de inclusión de Edad igual o superior a 39 años y BMI igual o superior a 25 kg/m².

Los valores estadísticos descriptivos que resumen cada uno de los grupos de población de estudio del Ejemplo 2 se presentan a continuación en la Tabla 7.

Tabla 7: Características de partida del Ejemplo 2 y subconjuntos

Variables	Niveles	Ejemplo 2				
		Población total		Población de base		Diabético (n=48)
		C (n=100)	NC (n=236)	C (n=83)	NC (n=236)	
Trombosis coronaria	No	95	225	78	225	45
	Sí	0	1	0	1	1
Actividad física	Activo	12	32	12	32	4
	Atleta	0	3	0	3	1
	Sedentario	26	50	24	50	21
	Camina	60	146	45	146	21
Antecedentes familiares de CVD	No	94	211	78	211	45
	Sí	6	25	5	25	3
Medida inicial del stado de tolerancia a la glucosa	NGT	21	163	14	163	0
	IFG	18	39	15	39	0
	IGT	59	27	52	27	0
	SDM	0	0	0	0	27
	KDM	0	0	0	0	21
Dieta	promedio	57	160	46	head	27
	saludable	13	34	13	34	9
	no saludable	23	31	18	31	9
Sexo	mujer	39	91	31	91	19
	varón	61	145	52	145	29
Antecedentes familiares DD (padres y hermanos-hermanas)	No	71	182	57	182	32
	Sí	29	54	26	54	16
Antecedentes familiares DB (niños)	No	97	236	81	236	47
	Sí	3	0	2	0	1
Alto riesgo	No	9	79	5	79	0
	Sí	91	157	78	157	48
Intervención sobre el tabaquismo	No ofrecido	59	90	53	90	39
	Rechazado	21	43	16	43	6
	Aceptado	11	24	9	24	3
Intervención sobre la dieta y el ejercicio	No ofrecido	14	62	9	62	12
	Rechazado	22	36	19	36	11
	Aceptado	55	59	50	59	25
Altura	Media	172,4	172,97	172,43	172,97	170,85
	SD	9,112	9,486	9,445	9,486	10,664
	Mediana	172	173	172	173	170,5
	Mín	148	151	148	151	149
	Máx	192	195	192	195	194
	N	100	236	83	236	48
Peso	Media	87,44	86,35	90,61	86,35	90,98
	SD	16,398	14,457	14,968	14,457	18,396
	Mediana	84,5	84,45	88	84,45	86,3
	Mín	49,8	57	67,2	57	64,3
	Máx	126	183	126	183	141,2
	N	100	236	83	236	48
Cintura	Media	96,05	93,39	98,49	93,39	101,31
	SD	12,567	11,05	11,651	11,05	13,246
	Mediana	94,5	93	96	93	99
	Mín	66	68	72	68	79
	Máx	125	165	125	165	136
	N	100	235	83	235	48
Cadera	Media	105,34	105,37	106,72	105,37	108,02
	SD	9,47	9,774	9,021	9,774	11,412
	Mediana	105,5	104	107	104	105,5
	Mín	81	88	81	88	91
	Máx	135	165	135	165	151
	N	100	235	83	235	48

Edad	Media	49,6	48,81	50,07	48,81	51,26
	SD	6,786	6,325	6,325	6,325	6,426
	Mediana	50	49,8	50	49,8	50,15
	Mín	34,7	39,7	39,8	39,7	39,8
	Máx	60,5	60,3	60,5	60,3	60,8
	N	100	236	83	236	48
BMI	Media	29,36	28,82	30,42	28,82	31,13
	SD	4,656	4,115	4,051	4,115	5,472
	Mediana	28,7	27,65	29,7	27,65	29,8
	Mín	18,7	25	25	25	25
	Máx	45,2	55,7	45,2	55,7	48,9
	N	100	236	83	236	48
Ingesta semanal de alcohol, en unidades	Media	12,61	13,68	12,3	13,68	15,55
	SD	13,561	28,03	13,419	28,03	22,115
	Mediana	6	8	6	8	6,5
	Mín	0	0	0	0	0
	Máx	59	330	59	330	102
	N	95	219	79	219	44
SBP	Media	138,07	133,91	139,18	133,91	144,15
	SD	18,265	18,508	15,798	18,508	23,448
	Mediana	140	130	140	130	140
	Mín	104	100	110	100	100
	Máx	195	198	180	198	212
	N	100	236	83	236	48
DBP	Media	87,28	84,91	87,61	84,91	87,1
	SD	12,874	11,708	12,151	11,708	10,446
	Mediana	85	85	85	85	87
	Mín	58	60	66	60	60
	Máx	140	128	140	128	110
	N	100	236	83	236	48
CHOL	Media	5,92	5,81	5,95	5,81	5,85
	SD	1,092	1,033	1,033	1,033	1,015
	Mediana	5,8	5,7	5,8	5,7	5,9
	Mín	3,4	3,5	3,6	3,5	4,1
	Máx	9,2	9	8,5	9	7,7
	N	100	236	83	236	48
HDLc	Media	1,29	1,35	1,26	1,35	1,25
	SD	0,352	0,388	0,343	0,388	0,35
	Mediana	1,23	1,29	1,21	1,29	1,21
	Mín	0,66	0,6	0,66	0,6	0,74
	Máx	2,19	3,37	2,19	3,37	2,6
	N	100	236	83	236	48
LDL	Media	3,8	3,75	3,83	3,75	3,62
	SD	0,992	0,912	0,952	0,912	0,843
	Mediana	3,7	3,7	3,72	3,7	3,6
	Mín	1,61	1,2	2,1	1,2	1,6
	Máx	6,62	6,86	6,62	6,86	5,4
	N	97	232	80	232	45
TRIG	Media	1,92	1,6	2	1,6	2,2
	SD	1,107	1,454	1,143	1,454	1,444
	Mediana	1,6	1,3	1,6	1,3	1,9
	Mín	0,5	0,4	0,6	0,4	0,6
	Máx	5,6	15,2	5,6	15,2	7
	N	100	236	83	236	48
SCp0	Media	652,08	595,81	670,23	595,81	706,33
	SD	197,944	177,582	197,384	177,582	195,637
	Mediana	659,5	564	706,5	564	727
	Mín	280	273	280	273	10
	Máx	972	988	972	988	996
	N	72	209	56	209	33

Insulina	Media	63,14	45,85	67,24	45,85	71,26
	SD	39,01	28,065	40,203	28,065	38,414
	Mediana	53,5	37	57	37	62
	Mín	12	10	12	10	26
	Máx	210	164	210	164	217
	N	100	236	83	236	47
Ins120	Media	382,89	213,13	401,88	213,13	464,34
	SD	231,912	157,625	227,478	157,625	295,239
	Mediana	323,5	181	351,5	181	441
	Mín	55	11	55	11	53
	Máx	958	913	958	913	990
	N	90	224	74	224	32
Glucosa	Media	5,95	5,61	6	5,61	8,91
	SD	0,55	0,504	0,528	0,504	3,843
	Mediana	6	5,6	6	5,6	7,3
	Mín	4,7	4,1	4,7	4,1	4,9
	Máx	6,8	6,9	6,8	6,9	21
	N	100	236	83	236	48
Glucosa 120 min	Media	8,07	6,08	8,22	6,08	12,5
	SD	1,876	1,543	1,791	1,543	4,349
	Mediana	8,5	6	8,6	6	12,5
	Mín	4	2,4	4	2,4	4,2
	Máx	11	10,7	11	10,7	25,6
	N	98	229	81	229	36

Los biomarcadores ALLDBRISK se procesaron en las muestras de partida de la misma manera descrita para las muestras obtenidas del Ejemplo 2.

La figura 11 del documento EE.UU. 2007/0259377 (figura 25 del presente documento) muestra las tablas que resumen los análisis univariantes ANOVA de las varianzas de los parámetros, incluida la transformación de biomarcadores y los valores medios de la concentración de biomarcadores obtenidos por transformación inversa en las poblaciones de diabéticos, Conversos y No Conversos, según lo medido y calculado al inicio del estudio en la población total del Ejemplo 2. La correlación cruzada de los parámetros clínicos y los biomarcadores seleccionados se muestran en la figura 12 del documento EE.UU. 2007/0259377, (figura 26 del presente documento) que se midió en las poblaciones totales del Ejemplo 2. La figura 13 del documento EE.UU. 2007/0259377 (figura 27 del presente documento) es una representación gráfica de todo el conjunto de selección progresiva LDA de los parámetros ensayados con los valores estadísticos AUC y AIC del modelo en cada etapa de adición de biomarcadores, según lo medido y calculado en la población total del Ejemplo 2, mientras que la figura 14 del documento EE.UU. 2007/0259377 (figura 28 del presente documento) muestra gráficamente un conjunto de selección progresiva LDA de biomarcadores sanguíneos (excluidos los parámetros clínicos) en solitario con las características del modelo en cada etapa de adición de biomarcadores tal como se describe en el presente documento en la misma población.

Ejemplo 3

El ejemplo 3 es un estudio de las diferencias y similitudes entre los resultados obtenidos en los dos ejemplos anteriores.

La figura 29 es una representación tabular de todos los parámetros ensayados en el Ejemplo 1 y en el Ejemplo 2, según las categorías de biomarcadores ALLDBRISK descritas en el presente documento.

Las tablas que resumen la selección de biomarcadores ALLDBRISK bajo diversos escenarios de tipos de modelos de clasificación y las poblaciones totales y de base de los Ejemplos 1 y 2 se muestran en las figuras 16A y 16B, respectivamente.

La figura 31 resume adicionalmente la enumeración completa de modelos LDA ajustados para todas las posibles combinaciones univariantes, bivariantes y trivariantes, según lo medido y calculado para las poblaciones total y de base de los ejemplos 1 y 2, y que abarca los 53 y 49 parámetros ALLDBRISK registrados, respectivamente, para cada estudio como posibles parámetros del modelo. En la figura 32 se muestra una representación gráfica de los datos presentados en la figura 31, que muestra el número y el porcentaje de los modelos univariantes, bivariantes y trivariantes totales que alcanzan diversos umbrales de AUC mediante la población total del Ejemplo 1.

Ejemplo 4

Ejemplo de una puntuación de riesgo de diabetes en base a nueve biomarcadores

5 El parámetro D se calcula mediante la siguiente fórmula: $D = -13,56 \cdot \text{glucose} - 0,62 \cdot \text{CRP} - 0,70 \cdot \text{insulin} - 0,89 \cdot \text{GPT} - 0,92 \cdot \text{HSPA1B} + 0,04 \cdot \text{IGFBP2} + 0,66 \cdot \text{ADIPOQ} - 0,67 \cdot \text{LEP} - 0,69 \cdot \text{TRIG}$. La puntuación de riesgo de diabetes, o DRS, viene dada por la fórmula $\text{DRS} = \exp(D) / [1 + \exp(D)]$.

Ejemplo 5

10 En la misma población de estudio global que en el Ejemplo 1, durante un período medio de estudio de 7,7 años, 148 de los 2.753 individuos hicieron conversión a diabetes de tipo 2. Cada Converso fue emparejado en una relación 1:2 (296 sujetos) con los No Conversos. Los sujetos no relacionados se emparejaron por edad al inicio del estudio y la edad de diagnóstico o de la última visita de seguimiento, el estado de tolerancia a la glucosa, BMI, el sexo y la presencia (o ausencia) de antecedentes familiares de diabetes. Los resultados de ensayo de partida para los sujetos (por ejemplo, BMI, edad, SBP, DBP, glucosa en ayunas, glucosa a las 2 horas, colesterol total, colesterol HDL, triglicéridos e insulina en suero) se utilizaron junto con la cuantificación de biomarcadores.

15 Se realizó un análisis de la población mediante los índices de riesgo de diabetes calculados según la presente invención. El grupo de mayor riesgo, EC, que hizo conversión a diabetes en menos de 5 años, tiene una mediana de DRS de 0,63, en comparación con el grupo NC con una puntuación de 0,37 ($p < 0,0001$). También es posible separar el grupo LC, que hicieron conversión a diabetes en >5 años, del grupo EC ($p = 0,008$). Por lo tanto, pueden identificarse las poblaciones de bajo, medio y alto riesgo, y puede predecirse el tiempo de conversión.

Ejemplo 6

20 Una puntuación DRS también puede correlacionar y predecir la OGTT. La figura 14 muestra el rendimiento de correlación de tres de tales puntuaciones, entrenadas para predecir la diabetes.

30 Aunque la precedente invención se ha descrito con cierto detalle a modo de ilustración y ejemplo por razones de claridad de comprensión, es evidente para los expertos en la materia que pueden ponerse en práctica determinadas modificaciones y cambios de menor importancia. Por lo tanto, la descripción y los ejemplos no deben interpretarse como limitativos del alcance de la invención.

Ejemplo 7

35 Esta es una descripción del cálculo del riesgo mediante el algoritmo LDA y la fórmula que se expone en el Ejemplo 4 ($\text{DRS} = \exp(D) / [1 + \exp(D)]$).

Selección de marcadores

40 Un conjunto ejemplar de datos recogidos de sujetos humanos incluye 632 observaciones en este conjunto de datos y 65 posibles biomarcadores sanguíneos (entradas). Para reducir el número de entradas, se utilizaron tres algoritmos de selección de marcadores generales: selección de marcadores univariantes, búsquedas exhaustivas de modelos pequeños y repeticiones de bootstrap de las técnicas heurísticas comunes de selección de marcadores. El proceso de selección de marcadores por bootstrap incluía la selección progresiva, eliminación regresiva y selección por etapas en base a los criterios de información de Akaike (AIC) y T^2 de Hoetelling, análisis de filtros basados en la varianza, filtros de bosques aleatorios y análisis discriminante lineal basado en eigengenes. Estas técnicas de selección se utilizaron en 100 repeticiones de bootstrap y se tabularon y obtuvieron los promedios de los recuentos de marcadores. Para controlar el tamaño del modelo, se ponderaron los recuentos de marcadores por $1/k$, donde k es el tamaño del modelo. Los marcadores se seleccionaron para el modelado en base a un ensayo de permutación de la siguiente manera: se permutaron los resultados del algoritmo y se utilizaron las 100 repeticiones de bootstrap para calcular los promedios ponderados de recuentos de marcadores de las seis técnicas de selección. Este proceso se repitió 20 veces y se utilizó el centilo 95 de los promedios ponderados de recuentos de marcadores como punto de corte para identificar los marcadores que se seleccionaron significativamente más que al azar. Se utilizaron técnicas de permutación similares para identificar las características univariantes y las búsquedas exhaustivas que eran diferentes de al azar.

Construcción de algoritmos

60 A continuación se combinaron los marcadores seleccionados como se ha descrito anteriormente para calcular los coeficientes que dan como resultado un modelo de funcionamiento. Se utilizaron la regresión logística y/o el análisis discriminante lineal para calcular los coeficientes en base a la máxima verosimilitud y la media de mínimos cuadrados, respectivamente. Inicialmente, se evaluaron los marcadores individuales para determinar la linealidad mediante gráficos de deciles y se intentó hacer las transformaciones si se observaban desviaciones fuertes. A continuación se construyeron modelos que incluían todos los marcadores y se examinaron los coeficientes

para determinar si todos eran necesarios. Se evaluó la capacidad de reducir el número de marcadores mediante modelos de regresión de componentes principales de las entradas, eliminación regresiva y métodos de bootstrapping. Se utilizó el resto de parámetros para producir un algoritmo que es un modelo lineal construido a una probabilidad a priori de pertenencia al grupo de un 50% para cada uno de los dos resultados del modelo. Esta ponderación es útil para equilibrar la sensibilidad y la especificidad del modelo resultante cuando se disequilibra el número de casos y controles (también conocidos como Conversos y No Conversos, respectivamente). Los casos se refieren a las muestras que se están analizando para determinar si son diferentes de los controles.

Para fines ilustrativos, en la Tabla 8 se exponen los coeficientes ejemplares para los biomarcadores seleccionados con el intercepto resultante para el análisis. Los valores transformados para los biomarcadores también se exponen bajo el título 20311 (1) y 77884 (0).

Tabla 8

	LDA.BWD	LDA.SWS	LDA.KW10	LDA.RF10	LDA.ELDA3	LDA.ELDA2	20311(1)	77884(0)
Intercepto	-26,4567	-27,9154	-25,1138	-25,4264	-5,96578	-13,1593		
ADIPOQ	-0,66724	-0,74205		-0,13523		-0,47984	3,837386	3,59833
CHOL	-2,66393						0,90309	0,690196
CRP	10,70821	0,717325	0,603214		0,514556	0,6277	4,136395	2,709206
DPP4				0,078344			2,624639	2,55854
ENG	-1,12999	-1,14016					0,433883	-0,025635
FTH1	0,711809	0,706316	0,473219	0,389999	0,620951	0,586941	3,600816	3,079284
GHI					-0,23073	-0,04613	-0,331038	-0,607982
GLUCOSE	17,46311	17,41075	17,37771	16,54193		19,69818	0,812913	0,653213
GPT	1,087745	1,021178				0,788968	0,325215	0,441237
HBA1C	12,05816	11,23972	9,050276	10,31996			-0,770852	0,755875
HDL			0,390531				0,269513	0,093422
HGF			0,026509			-0,10911	-0,201097	-0,417961
HSPA1B						0,789939	1,238439	0,348427
IGFBP1						0,045342	0,294254	0,918387
IGFBP2					-0,00518	-0,01889	20,68154	14,95522
IL18			0,759557	1,049944	0,808142	0,820012	-0,702241	-0,627808
IL2RA			0,60912			0,74837	-0,787264	-0,301986
INSULIN	0,665954	0,882926	1,194011	1,36753	1,576526	1,103641	1,869232	0,954243
LEP	0,696587	0,69285				0,658789	1,016614	0,35699
PLAT	-0,99971	-0,94709					1,024778	0,885599
SELE						-0,51067	1,978515	2,085064
SELP						-0,2501	2,539756	2,537585
SERPINE1					0,019556	-0,08744	7,794406	4,859024
SGK						-0,39277	3,019246	3,989198
SHBG						-0,39018	4,185424	3,527613
TRIG	0,846546		0,591921	0,495268	0,848019	0,171855	0,079181	-0,09691
VCAM1	0,995924	1,073903		0,497995			2,726349	2,497237
VEGF						0,653159	-0,53022	-1,569929
VWF				0,226829		-0,08	4,484484	3,835305

Cálculo de riesgo

El algoritmo produce un predictor lineal, lp , que se relaciona con la pertenencia a grupo de la muestra (por ejemplo, casos o controles), asumiendo una probabilidad a priori de un 50% de pertenecer a un grupo de Conversos de ser el caso. Este lp se puede convertir en una puntuación conveniente para un sujeto individual (DRS) en una escala de 0-10 mediante la siguiente ecuación:

$$DRS = 10 * e^{lp} / (1 + e^{lp})$$

Esta puntuación se correlaciona con el riesgo absoluto de conversión a una probabilidad a priori determinada (asumiendo una probabilidad determinada de un 50%). El cambio de la probabilidad a priori que se utilizó para construir el algoritmo a una probabilidad que refleja el porcentaje real de "casos" en la población (en base a los datos epidemiológicos de esa población) desplaza efectivamente el modelo lineal cambiando el término intercepto, α , de la siguiente manera:

$$\alpha' = \alpha + \ln(\pi_1 / \pi_0)$$

Cuando α' es el nuevo intercepto, α es el intercepto suponiendo un 50% a priori, π_1 es la probabilidad a priori de ser un caso y π_0 es la probabilidad a priori de ser un control. Los coeficientes restantes permanecen igual y se calcula un nuevo predictor lineal, lp . A partir de esto, se calcula el riesgo de la siguiente manera:

$$\text{Riesgo} = e^{lp'} / (1 + e^{lp'})$$

- 5 El riesgo es la probabilidad de que un sujeto se convertiría en un caso (un converso). Por ejemplo, un riesgo del 25% indica que el 25% de las personas con un DRS similar se convertirá en diabético dentro de los 5 años siguientes.

Ejemplo de cálculo de riesgo

- 10 Para calcular el riesgo para el algoritmo LDA.BWD de la Tabla 8, se utilizaron los siguientes coeficientes de valor de biomarcador e intercepto: intercepto 26,4567, coeficiente de ADIPOQ -0,66724, coeficiente de CHOL -2,66393, coeficiente de CRP 0,70821, coeficiente de ENG -1,12999, coeficiente de FTH1 0,711809, coeficiente de GLUCOSE 17,46311, coeficiente de GPT 1,087745, coeficiente de HBA1c 12,05816, coeficiente de INSULIN 665954, coeficiente de LEP 0,696587, coeficiente de PLAT -0,99971, coeficiente de TRIG 0,846546 y coeficiente de VCAM1 0,995924.

15 Para dos sujetos los valores transformados de los biomarcadores (concentración medida) como se indica en la Tabla 8, el lp y la puntuación se calcularon de la siguiente manera y se exponen en la Tabla 9.

$$lp = (\text{ADIPOQ} * -0,66724) + (\text{CHOL} * -2,66393) + (\text{CRP} * 0,70821) + (\text{ENG} * -1,12999) + (\text{FTH1} * 0,711809) + (\text{GLUCOSE} * 17,46311) + (\text{GPT} * 1,087745) + (\text{HBA1C} * 12,05816) + (\text{INSULIN} * 665954) + (\text{LEP} * 0,696587) + (\text{PLAT} * -0,99971) + (\text{TRIG} * 0,846546) + (\text{VCAM1} * 0,995924) + -26,4567$$

$$\text{DRS} = 10 * e^{lp} / (1 + e^{lp})$$

20

Tabla 9

Sujetos	Grupo	lp	DRS
77884	0	1,426083	8,062902
20311	1	-2,41455	0,820701

Para calcular el riesgo la previsibilidad a priori de se deslaza en vista de los datos epidemiológicos de la población de la que es miembro el sujeto que está analizado. En este ejemplo, la previsibilidad a priori se deslaza al 12,5%, y mediante la siguiente ecuación el nuevo intercepto resultante (α') es -28,4026

$$\alpha' = \alpha + \ln(\pi_1 / \pi_0)$$

- 25 Utilizando el nuevo intercepto el predictor lineal ajustado (lp') y el riesgo se calculan mediante las siguientes ecuaciones. Las calificaciones de riesgo se exponen en la Tabla 12.

$$lp' = (\text{ADIPOQ} * -0,66724) + (\text{CHOL} * -2,66393) + (\text{CRP} * 0,70821) + (\text{ENG} * -1,12999) + (\text{FTH1} * 0,711809) + (\text{GLUCOSE} * 17,46311) + (\text{GPT} * 1,087745) + (\text{HBA1C} * 12,05816) + (\text{INSULIN} * 665954) + (\text{LEP} * 0,696587) + (\text{PLAT} * -0,99971) + (\text{TRIG} * 0,846546) + (\text{VCAM1} * 0,995924) + -24,5108$$

$$\text{Riesgo} = e^{lp'} / (1 + e^{lp'})$$

Tabla 10

Sujetos	Grupo	lp'	Puntuación	Riesgo
77884	0	-0,51983	8,062902	0,372893
20311	1	-4,36046	0,820701	0,012611

Ejemplo 8

5 El ejemplo 8 demuestra la puesta en práctica de la invención en un estudio longitudinal general ampliado basado en la población, con un sub-análisis de diabetes franca y una sub-población de base seleccionada similar.

Al igual que en el Ejemplo 1, para los fines del descubrimiento del modelo, los sujetos se seleccionaron de entre los conjuntos de muestras con las siguientes características:

- 10
- Conversos (C): conversión a diabetes para el quinto año de examen
 - No Conversos (NC): deben haber tenido al menos 5 años de seguimiento sin documentación de diabetes.

15 Al igual que en el Ejemplo 1, se analizaron la "población total" de todos estos sujetos y una sub-población "población de base" seleccionada. La población de base estaba compuesta por todos los sujetos dentro de la población total que satisfacían adicionalmente los criterios de inclusión Edad igual o superior a 39 años y BMI igual o superior a 25 kg/m².

20 Los valores estadísticos descriptivos que resumen los grupos de estudio ampliados de la población total utilizados en el Ejemplo 8 se presentan a continuación en la Tabla 11.

Tabla 11

	Conversos	No Conversos	p
N	160	472	
Varón	110(68,8%)	279(59,1%)	0,031
NFG/NGT	12(7,6%)	226(49,7%)	<0,0001
Sólo IFG	46(29,1%)	174(38,2%)	0,0433
Sólo IGT	25(15,8%)	19(4,2%)	<0,0001
IFG e IGT	75(47,5%)	36(7,9%)	<0,0001
Antecedentes Familiares	48(30%)	98(20,8%)	0,0223
Edad (años)	50,15(45,2-55)	49,8(44,8-54,8)	<0,0001
Altura (cm)	172(166-179,125)	172(166-179)	0,9277
Peso (kg)	88,75(80,375-100,025)	84(76,7-93,2)	0,0001
BMI (kg/m2)	29,7(27,475-32,85)	27,55(26,1-30,125)	<0,0001
Cintura (cm)	97(90,5-108,5)	93(86-98,5)	<0,0001
Cadera (cm)	106(101,5-113)	104(100-109)	0,004
Colesterol total (mmol/l)	5,8(5,1-6,5)	5,7(5-6,4)	0,2513
Colesterol HDL (mmol/l)	1,2(1,01-1,43)	1,3(1,09-1,57)	0,0013
colesterol LDL (mmol/l)	3,645(3,12-4,4)	3,605(3,0525-4,3)	0,6898
Triglicéridos (mmol/l)	1,6(1,275-2,2)	1,3(0,9-1,8)	<0,0001
SBP (mm Hg)	140(130-150)	130(120-144,25)	<0,0001
DBP (mm Hg)	90(80-96)	85(80-90)	0,0008
Insulina en ayunas (pmol/l)	57,5(37-81,25)	40(27-59)	<0,0001
Insulina a las 2 horas (pmol/l)	324,5(210-486,25)	186(100-298)	<0,0001
Glucosa en ayunas (mmol/l)	6,1(5,7-6,5)	5,6(5,3-6)	<0,0001
Glucosa a las 2 horas (mmol/l)	8,4(7,1-9,475)	6,1(5,1-7)	<0,0001
HBA1C (%)	6,1(5,8-6,4)	5,9(5,6-6,1)	<0,0001

REIVINDICACIONES

1. Método de evaluación del riesgo de desarrollar un estado diabético, comprendiendo el método:
 - 5 obtener datos de medición de biomarcadores, en el que los datos de medición de biomarcadores son representativos de las mediciones de biomarcadores en al menos una muestra biológica de un individuo; y evaluar el riesgo de desarrollar un estado diabético en base a un resultado de un modelo, en el que el modelo se ejecuta en base a una entrada de los datos de medición de biomarcadores; en el que dichos biomarcadores comprenden al menos adiponectina (ADIPOQ), proteína C-reactiva (CRP) y glucosa (GLUCOSE).
- 10 2. Método de evaluación del riesgo de desarrollar un estado diabético que comprende:
 - 15 obtener mediciones de biomarcadores de al menos una muestra biológica de un individuo que es un sujeto sin diagnóstico previo de diabetes, prediabetes o un estado prediabético; comparar la medición de biomarcadores con los niveles normales de control; y evaluar, a partir de la comparación, el riesgo de que el individuo desarrolle un estado diabético; en el que los biomarcadores comprenden al menos ADIPOQ, CRP y GLUCOSE.
- 20 3. Método según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 2, en el que la evaluación del riesgo comprende (a) calcular un valor de índice mediante el modelo en base a los datos de medición de biomarcadores, en el que el valor de índice se correlaciona con el riesgo de desarrollar un estado diabético en el sujeto, y/o (b) normalizar los datos de medición de biomarcadores a los valores de referencia.
- 25 4. Método de seguimiento durante el tratamiento de la diabetes, la prediabetes o un estado prediabético que comprende:
 - 30 obtener mediciones de biomarcadores a partir de una muestra biológica de un sujeto sometido a un régimen de tratamiento o intervención terapéutica para la diabetes, la prediabetes o un estado prediabético, en el que los biomarcadores comprenden al menos ADIPOQ, CRP y GLUCOSE.
- 35 5. Método según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en el que el estado diabético es (a) la diabetes de tipo 2, (b) la prediabetes, o (c) está seleccionada del grupo que consiste en el síndrome metabólico, la tolerancia alterada a la glucosa y glucemia en ayunas alterada.
6. Método según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en el que la etapa de obtención de datos de medición de biomarcadores comprende medir el nivel de al menos uno de los biomarcadores en al menos una muestra biológica de dicho individuo.
- 40 7. Método según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en el que la al menos una muestra biológica comprende una muestra de sangre.
8. Método según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en el que obtener los datos de medición de biomarcadores comprende obtener datos representativos de una medición del nivel de al menos un biomarcador a partir de un registro preexistente.
- 45 9. Método según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, en el que evaluar el riesgo comprende calcular una puntuación de riesgo de diabetes.
- 50 10. Método según la reivindicación 9, que comprende adicionalmente presentar la puntuación de riesgo de diabetes a al menos una entidad seleccionada de entre: el individuo, una organización o una base de datos.
11. Método según cualquiera de las reivindicaciones 6 a 10, en el que el individuo no tiene un diagnóstico de diabetes.
- 55 12. Método según cualquiera de las reivindicaciones 8 a 11, en el que la puntuación de riesgo de diabetes es una puntuación de riesgo de diabetes de tipo II.
13. Método según cualquiera de las reivindicaciones 8 a 12, que comprende adicionalmente calcular una segunda puntuación de riesgo de diabetes para el individuo, en el que las puntuaciones de riesgo de diabetes primera y segunda se basan en los datos de medición de biomarcadores que representan mediciones del estado de los biomarcadores en diferentes instantes en el tiempo.
- 60 14. Kit que comprende reactivos para medir un grupo de biomarcadores, en el que los biomarcadores comprenden al menos ADIPOQ, CRP y GLUCOSE; en el que, opcionalmente, al menos uno de los reactivos comprende un marcador detectable.
- 65

15. Sistema de ensayo de diagnóstico médico para evaluar el riesgo de desarrollar un estado diabético, comprendiendo el sistema:

- 5 (a) una herramienta de recogida de datos concebida para recoger los datos de medición de biomarcadores representativos de las mediciones de biomarcadores en al menos una muestra biológica de un individuo;
 (b) una herramienta de análisis que comprende un motor de análisis estadístico concebido para generar una
 10 representación de una correlación entre el riesgo de desarrollar un estado diabético y las mediciones de los biomarcadores, en la que la representación de la correlación está concebida para ejecutarse para generar un resultado; y
 (c) una herramienta de cálculo de índice concebida para analizar los resultados para determinar el riesgo de que un individuo desarrolle un estado diabético y representar el resultado como un valor de índice; en la que dichos biomarcadores comprenden al menos ADIPOQ, CRP y GLUCOSE.

15 16. Método, kit o sistema de ensayo según cualquier reivindicación anterior, en el que dichos biomarcadores comprenden:

- (i) ADIPOQ, CRP, GLUCOSE y HBA1C;
 20 (ii) ADIPOQ, CRP, GLUCOSE e INSULIN-M;
 (iii) ADIPOQ, CRP, GLUCOSE y LEP;
 (iv) ADIPOQ, CRP, GLUCOSE, HBA1C e INSULIN-M;
 (v) ADIPOQ, CRP, GLUCOSE y HBA1C;
 (vi) ADIPOQ, CRP, GLUCOSE y LEP;
 25 (vii) ADIPOQ, CRP, GLUCOSE y GPT;
 (viii) ADIPOQ, CRP, GLUCOSE y HBA1C;
 (ix) ADIPOQ, CRP, GLUCOSE e IGFBP2;
 (x) ADIPOQ, CRP, GLUCOSE e INSULIN-M;
 (xi) ADIPOQ, CRP, GLUCOSE, GPT y HBA1C;
 (xii) ADIPOQ, CRP, GLUCOSE, GPT y HSPA1B;
 30 (xiii) ADIPOQ, CRP, GLUCOSE, GPT e INSULIN-M;
 (xiv) ADIPOQ, CRP, GLUCOSE, GPT y LEP;
 (xv) ADIPOQ, CRP, GLUCOSE, GPT y TRIG;
 (xvi) ADIPOQ, CRP, GLUCOSE, HBA1C y HSPA1B;
 (xvii) ADIPOQ, CRP, GLUCOSE, HBA1C e IGFBP1;
 35 (xviii) ADIPOQ, CRP, GLUCOSE, HBA1C e INSULIN-M;
 (xix) ADIPOQ, CRP, GLUCOSE, HBA1C y LEP;
 (xx) ADIPOQ, CRP, GLUCOSE, HBA1C y TRIG;
 (xxi) ADIPOQ, CRP, GLUCOSE, HSPA1B e IGFBP1;
 (xxii) ADIPOQ, CRP, GLUCOSE, HSPA1B e INSULIN-M;
 40 (xxiii) ADIPOQ, CRP, GLUCOSE, HSPA1B y LEP;
 (xxiv) ADIPOQ, CRP, GLUCOSE, HSPA1B y TRIG;
 (xxv) ADIPOQ, CRP, GLUCOSE, IGFBP1 e IGFBP2;
 (xxvi) ADIPOQ, CRP, GLUCOSE, IGFBP1 e INSULIN-M;
 (xxvii) ADIPOQ, CRP, GLUCOSE, IGFBP1 y LEP;
 45 (xxviii) ADIPOQ, CRP, GLUCOSE, IGFBP1 y TRIG;
 (xxix) ADIPOQ, CRP, GLUCOSE, IGFBP2 y LEP;
 (xxx) ADIPOQ, CRP, GLUCOSE, INSULIN-M y LEP;
 (xxxi) ADIPOQ, CRP, GLUCOSE, INSULIN-M y TRIG;
 (xxxii) ADIPOQ, CRP, GLUCOSE, LEP y TRIG;
 50 (xxxiii) ADIPOQ, CRP, GLUCOSE, GPT, HBA1C y HSPA1B;
 (xxxiv) ADIPOQ, CRP, GLUCOSE, GPT, HBA1C e IGFBP1;
 (xxxv) ADIPOQ, CRP, GLUCOSE, GPT, HBA1C e IGFBP2;
 (xxxvi) ADIPOQ, CRP, GLUCOSE, GPT, HBA1C e INSULIN-M;
 (xxxvii) ADIPOQ, CRP, GLUCOSE, GPT, HBA1C y LEP;
 55 (xxxviii) ADIPOQ, CRP, GLUCOSE, GPT, HBA1C y TRIG;
 (xxxix) ADIPOQ, CRP, GLUCOSE, GPT, HSPA1B e INSULIN-M;
 (xl) ADIPOQ, CRP, GLUCOSE, GPT, HSPA1B y LEP;
 (xli) ADIPOQ, CRP, GLUCOSE, GPT, HSPA1B y TRIG;
 (xlii) ADIPOQ, CRP, GLUCOSE, GPT, IGFBP1 e IGFBP2;
 60 (xliii) ADIPOQ, CRP, GLUCOSE, GPT, IGFBP1 e INSULIN-M;
 (xliv) ADIPOQ, CRP, GLUCOSE, GPT, IGFBP1 y LEP;
 (xlv) ADIPOQ, CRP, GLUCOSE, GPT, IGFBP2 e INSULIN-M;
 (xlv) ADIPOQ, CRP, GLUCOSE, GPT, IGFBP2 y LEP;
 (xlvii) ADIPOQ, CRP, GLUCOSE, GPT, IGFBP2 y TRIG;
 65 (xlviii) ADIPOQ, CRP, GLUCOSE, GPT, INSULIN-M y LEP;
 (xlix) ADIPOQ, CRP, GLUCOSE, GPT, INSULIN-M y TRIG;

- (l) ADIPOQ, CRP, GLUCOSE, GPT, LEP y TRIG;
 (li) ADIPOQ, CRP, GLUCOSE, HBA1C, HSPA1B e IGFBP1;
 (lii) ADIPOQ, CRP, GLUCOSE, HBA1C, HSPA1B e IGFBP2;
 (liii) ADIPOQ, CRP, GLUCOSE, HBA1C, HSPA1B e INSULIN-M;
 5 (liv) ADIPOQ, CRP, GLUCOSE, HBA1C, HSPA1B y LEP;
 (lv) ADIPOQ, CRP, GLUCOSE, HBA1C, HSPA1B y TRIG;
 (lvi) ADIPOQ, CRP, GLUCOSE, HBA1C, IGFBP1 e IGFBP2;
 (lvii) ADIPOQ, CRP, GLUCOSE, HBA1C, IGFBP1 e INSULIN-M;
 (lviii) ADIPOQ, CRP, GLUCOSE, HBA1C, IGFBP1 y LEP;
 10 (lix) ADIPOQ, CRP, GLUCOSE, HBA1C, IGFBP1 y TRIG;
 (lx) ADIPOQ, CRP, GLUCOSE, HBA1C, IGFBP2 e INSULIN-M;
 (lxi) ADIPOQ, CRP, GLUCOSE, HBA1C, IGFBP2 y LEP;
 (lxii) ADIPOQ, CRP, GLUCOSE, HBA1C, IGFBP2 y TRIG;
 (lxiii) ADIPOQ, CRP, GLUCOSE, HBA1C, INSULIN-M y LEP;
 15 (lxiv) ADIPOQ, CRP, GLUCOSE, HBA1C, INSULIN-M y TRIG;
 (lxv) ADIPOQ, CRP, GLUCOSE, HBA1C, LEP y TRIG;
 (lxvi) ADIPOQ, CRP, GLUCOSE, HSPA1B, IGFBP1 e IGFBP2;
 (lxvii) ADIPOQ, CRP, GLUCOSE, HSPA1B, IGFBP1 e INSULIN-M;
 (lxviii) ADIPOQ, CRP, GLUCOSE, HSPA1B, IGFBP1 y LEP;
 20 (lxix) ADIPOQ, CRP, GLUCOSE, HSPA1B, IGFBP1 y TRIG;
 (lxx) ADIPOQ, CRP, GLUCOSE, HSPA1B, IGFBP2 e INSULIN-M;
 (lxxi) ADIPOQ, CRP, GLUCOSE, HSPA1B, IGFBP2 y LEP;
 (lxxii) ADIPOQ, CRP, GLUCOSE, HSPA1B, INSULIN-M y LEP;
 (lxxiii) ADIPOQ, CRP, GLUCOSE, HSPA1B, INSULIN-M y TRIG;
 25 (lxxiv) ADIPOQ, CRP, GLUCOSE, HSPA1B, LEP y TRIG;
 (lxxv) ADIPOQ, CRP, GLUCOSE, IGFBP1, IGFBP2 e INSULIN-M;
 (lxxvi) ADIPOQ, CRP, GLUCOSE, IGFBP1, IGFBP2 y LEP;
 (lxxvii) ADIPOQ, CRP, GLUCOSE, IGFBP1, INSULIN-M y LEP;
 (lxxviii) ADIPOQ, CRP, GLUCOSE, IGFBP1, INSULIN-M y TRIG;
 30 (lxxix) ADIPOQ, CRP, GLUCOSE, IGFBP1, LEP y TRIG;
 (lxxx) ADIPOQ, CRP, GLUCOSE, IGFBP2, INSULIN-M y LEP;
 (lxxxi) ADIPOQ, CRP, GLUCOSE, IGFBP2, INSULIN-M y TRIG;
 (lxxxii) ADIPOQ, CRP, GLUCOSE, IGFBP2, LEP y TRIG;
 (lxxxiii) ADIPOQ, CRP, GLUCOSE, INSULIN-M, LEP y TRIG;
 35 (lxxxiv) ADIPOQ, CRP, GLUCOSE, GPT, HBA1C, HSPA1B e INSULIN-M;
 (lxxxv) ADIPOQ, CRP, GLUCOSE, GPT, HBA1C, HSPA1B y LEP;
 (lxxxvi) ADIPOQ, CRP, GLUCOSE, GPT, HBA1C, HSPA1B y LEP;
 (lxxxvii) ADIPOQ, CRP, GLUCOSE, GPT, HBA1C, HSPA1B y LEP;
 (lxxxviii) ADIPOQ, CRP, GLUCOSE, GPT, HBA1C, HSPA1B y TRIG;
 40 (lxxxix) ADIPOQ, CRP, GLUCOSE, GPT, HBA1C, IGFBP1 y LEP;
 (xc) ADIPOQ, CRP, GLUCOSE, GPT, HBA1C, IGFBP1 y LEP;
 (xci) ADIPOQ, CRP, GLUCOSE, GPT, HBA1C, IGFBP1 y LEP;
 (xcii) ADIPOQ, CRP, GLUCOSE, GPT, HBA1C, IGFBP1 y TRIG;
 (xciii) ADIPOQ, CRP, GLUCOSE, GPT, HBA1C, IGFBP2 y LEP;
 45 (xciv) ADIPOQ, CRP, GLUCOSE, GPT, HBA1C, IGFBP2 y LEP;
 (xcv) ADIPOQ, CRP, GLUCOSE, GPT, HBA1C, IGFBP2 y TRIG;
 (xcvi) ADIPOQ, CRP, GLUCOSE, GPT, HBA1C, INSULIN-M y LEP;
 (xcvii) ADIPOQ, CRP, GLUCOSE, GPT, HBA1C, INSULIN-M y TRIG;
 (xcviii) ADIPOQ, CRP, GLUCOSE, GPT, HBA1C, LEP e IGFBP2;
 50 (xcix) ADIPOQ, CRP, GLUCOSE, GPT, HSPA1B, IGFBP1 e INSULIN-M;
 (c) ADIPOQ, CRP, GLUCOSE, GPT, HSPA1B, IGFBP1 y LEP;
 (ci) ADIPOQ, CRP, GLUCOSE, GPT, HSPA1B, IGFBP1 y TRIG;
 (cii) ADIPOQ, CRP, GLUCOSE, GPT, HSPA1B, IGFBP2 y LEP;
 (ciii) ADIPOQ, CRP, GLUCOSE, GPT, HSPA1B, IGFBP2 y TRIG;
 55 (civ) ADIPOQ, CRP, GLUCOSE, GPT, HSPA1B, INSULIN-M y TRIG;
 (cv) ADIPOQ, CRP, GLUCOSE, GPT, HSPA1B, INSULIN-M y TRIG;
 (cvi) ADIPOQ, CRP, GLUCOSE, GPT, HSPA1B, LEP y TRIG;
 (cvii) ADIPOQ, CRP, GLUCOSE, GPT, IGFBP1, IGFBP2 y LEP;
 (cviii) ADIPOQ, CRP, GLUCOSE, GPT, IGFBP1, IGFBP2 y TRIG;
 60 (cix) ADIPOQ, CRP, GLUCOSE, GPT, IGFBP1, IGFBP2 e INSULIN-M;
 (cx) ADIPOQ, CRP, GLUCOSE, GPT, IGFBP1, INSULIN-M e INSULIN-M;
 (cxii) ADIPOQ, CRP, GLUCOSE, GPT, IGFBP1, INSULIN-M y TRIG;
 (cxiii) ADIPOQ, CRP, GLUCOSE, GPT, IGFBP1, LEP e INSULIN-M;
 (cxiv) ADIPOQ, CRP, GLUCOSE, GPT, IGFBP2, INSULIN-M y TRIG;
 65 (cxv) ADIPOQ, CRP, GLUCOSE, GPT, IGFBP2, LEP e IGFBP2;

	(cxvi) ADIPOQ, CRP, GLUCOSE, GPT, INSULIN-M, LEP e INSULIN-M;
	(cxvii) ADIPOQ, CRP, GLUCOSE, HBA1C, HSPA1B, IGFBP1 e IGFBP1;
	(cxviii) ADIPOQ, CRP, GLUCOSE, HBA1C, HSPA1B, IGFBP1 y LEP;
5	(cxix) ADIPOQ, CRP, GLUCOSE, HBA1C, HSPA1B, IGFBP1 y TRIG;
	(cxx) ADIPOQ, CRP, GLUCOSE, HBA1C, HSPA1B, IGFBP2 y LEP;
	(cxxi) ADIPOQ, CRP, GLUCOSE, HBA1C, HSPA1B, IGFBP2 y TRIG;
	(cxxii) ADIPOQ, CRP, GLUCOSE, HBA1C, HSPA1B, IGFBP2 y TRIG;
	(cxxiii) ADIPOQ, CRP, GLUCOSE, HBA1C, HSPA1B, INSULIN-M e IGFBP2;
10	(cxxiv) ADIPOQ, CRP, GLUCOSE, HBA1C, HSPA1B, INSULIN-M y TRIG;
	(cxxv) ADIPOQ, CRP, GLUCOSE, HBA1C, HSPA1B, LEP y LEP;
	(cxxvi) ADIPOQ, CRP, GLUCOSE, HBA1C, IGFBP1, IGFBP2 y LEP;
	(cxxvii) ADIPOQ, CRP, GLUCOSE, HBA1C, IGFBP1, IGFBP2 y TRIG;
	(cxxviii) ADIPOQ, CRP, GLUCOSE, HBA1C, IGFBP1, IGFBP2 y TRIG;
15	(cxxix) ADIPOQ, CRP, GLUCOSE, HBA1C, IGFBP1, INSULIN-M y TRIG;
	(cxxx) ADIPOQ, CRP, GLUCOSE, HBA1C, IGFBP1, LEP y TRIG;
	(cxxxi) ADIPOQ, CRP, GLUCOSE, HBA1C, IGFBP2, INSULIN-M e INSULIN-M;
	(cxxxii) ADIPOQ, CRP, GLUCOSE, HBA1C, IGFBP2, INSULIN-M y TRIG;
	(cxxxiii) ADIPOQ, CRP, GLUCOSE, HBA1C, IGFBP2, LEP y TRIG;
20	(cxxxiv) ADIPOQ, CRP, GLUCOSE, HBA1C, INSULIN-M, LEP y TRIG;
	(cxxxv) ADIPOQ, CRP, GLUCOSE, HSPA1B, IGFBP1, IGFBP2 e INSULIN-M;
	(cxxxvi) ADIPOQ, CRP, GLUCOSE, HSPA1B, IGFBP1, IGFBP2 e INSULIN-M;
	(cxxxvii) ADIPOQ, CRP, GLUCOSE, HSPA1B, IGFBP1, IGFBP2 y TRIG;
	(cxxxviii) ADIPOQ, CRP, GLUCOSE, HSPA1B, IGFBP1, INSULIN-M TRIG;
25	(cxxxix) ADIPOQ, CRP, GLUCOSE, HSPA1B, IGFBP1, LEP y TRIG;
	(cxl) ADIPOQ, CRP, GLUCOSE, HSPA1B, IGFBP2, INSULIN-M y LEP;
	(cxli) ADIPOQ, CRP, GLUCOSE, HSPA1B, IGFBP2, INSULIN-M y LEP;
	(cxlii) ADIPOQ, CRP, GLUCOSE, HSPA1B, IGFBP2, LEP y TRIG;
	(cxliii) ADIPOQ, CRP, GLUCOSE, HSPA1B, INSULIN-M, LEP y LEP;
30	(cxliv) ADIPOQ, CRP, GLUCOSE, IGFBP1, IGFBP2, INSULIN-M y TRIG;
	(cxlv) ADIPOQ, CRP, GLUCOSE, IGFBP1, IGFBP2, INSULIN-M y TRIG;
	(cxlvi) ADIPOQ, CRP, GLUCOSE, IGFBP1, IGFBP2, LEP y TRIG;
	(cxlvii) ADIPOQ, CRP, GLUCOSE, IGFBP2, INSULIN-M, LEP y TRIG;
	(cxlviii) ADIPOQ, CRP, GLUCOSE, GPT, HBA1C, HSPA1B, IGFBP2 e INSULIN-M;
35	(cxlix) ADIPOQ, CRP, GLUCOSE, GPT, HBA1C, HSPA1B, IGFBP2 y LEP;
	(cl) ADIPOQ, CRP, GLUCOSE, GPT, HBA1C, HSPA1B, INSULIN-M y LEP;
	(cli) ADIPOQ, CRP, GLUCOSE, GPT, HBA1C, HSPA1B, INSULIN-M y LEP;
	(clii) ADIPOQ, CRP, GLUCOSE, GPT, HBA1C, HSPA1B, INSULIN-M y LEP;
	(cliii) ADIPOQ, CRP, GLUCOSE, GPT, HBA1C, HSPA1B, INSULIN-M y LEP;
40	(cliv) ADIPOQ, CRP, GLUCOSE, GPT, HBA1C, HSPA1B, LEP y TRIG;
	(clv) ADIPOQ, CRP, GLUCOSE, GPT, HBA1C, HSPA1B, LEP y TRIG;
	(clvi) ADIPOQ, CRP, GLUCOSE, GPT, HBA1C, HSPA1B, LEP y TRIG;
	(clvii) ADIPOQ, CRP, GLUCOSE, GPT, HBA1C, IGFBP1, IGFBP2 e IGFBP2;
	(clviii) ADIPOQ, CRP, GLUCOSE, GPT, HBA1C, IGFBP1, IGFBP2 e INSULIN-M;
45	(clix) ADIPOQ, CRP, GLUCOSE, GPT, HBA1C, IGFBP1, INSULIN-M y LEP;
	(clx) ADIPOQ, CRP, GLUCOSE, GPT, HBA1C, IGFBP1, INSULIN-M y TRIG;
	(clxi) ADIPOQ, CRP, GLUCOSE, GPT, HBA1C, IGFBP1, LEP y TRIG;
	(clxii) ADIPOQ, CRP, GLUCOSE, GPT, HBA1C, IGFBP1, LEP y TRIG;
	(clxiii) ADIPOQ, CRP, GLUCOSE, GPT, HBA1C, IGFBP2, IGFBP2 y TRIG;
50	(clxiv) ADIPOQ, CRP, GLUCOSE, GPT, HBA1C, IGFBP2, INSULIN-M y TRIG;
	(clxv) ADIPOQ, CRP, GLUCOSE, GPT, HBA1C, IGFBP2, INSULIN-M y TRIG;
	(clxvi) ADIPOQ, CRP, GLUCOSE, GPT, HBA1C, INSULIN-M, LEP y TRIG;
	(clxvii) ADIPOQ, CRP, GLUCOSE, GPT, HSPA1B, IGFBP1, IGFBP2 y LEP;
	(clxviii) ADIPOQ, CRP, GLUCOSE, GPT, HSPA1B, IGFBP1, INSULIN-M y LEP;
55	(clxix) ADIPOQ, CRP, GLUCOSE, GPT, HSPA1B, IGFBP1, INSULIN-M y LEP;
	(clxx) ADIPOQ, CRP, GLUCOSE, GPT, HSPA1B, IGFBP1, INSULIN-M y LEP;
	(clxxi) ADIPOQ, CRP, GLUCOSE, GPT, HSPA1B, IGFBP1, LEP y TRIG;
	(clxxii) ADIPOQ, CRP, GLUCOSE, GPT, HSPA1B, IGFBP2, INSULIN-M y TRIG;
60	(clxxiii) ADIPOQ, CRP, GLUCOSE, GPT, HSPA1B, IGFBP2, LEP y TRIG;
	(clxxiv) ADIPOQ, CRP, GLUCOSE, GPT, HSPA1B, IGFBP2, LEP y TRIG;
	(clxxv) ADIPOQ, CRP, GLUCOSE, GPT, HSPA1B, INSULIN-M, IGFBP2 y LEP;
	(clxxvi) ADIPOQ, CRP, GLUCOSE, GPT, IGFBP1, IGFBP2, IGFBP2 e INSULIN-M;
	(clxxvii) ADIPOQ, CRP, GLUCOSE, GPT, IGFBP1, IGFBP2, INSULIN-M y LEP;
	(clxxviii) ADIPOQ, CRP, GLUCOSE, GPT, IGFBP1, IGFBP2, LEP y TRIG;
65	(clxxix) ADIPOQ, CRP, GLUCOSE, GPT, IGFBP1, INSULIN-M, IGFBP1 y LEP;
	(clxxx) ADIPOQ, CRP, GLUCOSE, GPT, IGFBP2, INSULIN-M, IGFBP1 y TRIG;
	(clxxxi) ADIPOQ, CRP, GLUCOSE, HBA1C, HSPA1B, IGFBP1, IGFBP1 e INSULIN-M;

5	(clxxxii) ADIPOQ, CRP, GLUCOSE, HBA1C, HSPA1B, IGFBP1, INSULIN-M y TRIG;
	(clxxxiii) ADIPOQ, CRP, GLUCOSE, HBA1C, HSPA1B, IGFBP1, LEP y TRIG;
	(clxxxiv) ADIPOQ, CRP, GLUCOSE, HBA1C, HSPA1B, IGFBP1, LEP y TRIG;
	(clxxxv) ADIPOQ, CRP, GLUCOSE, HBA1C, HSPA1B, IGFBP1, LEP y TRIG;
	(clxxxvi) ADIPOQ, CRP, GLUCOSE, HBA1C, HSPA1B, IGFBP1, LEP y TRIG;
10	(clxxxvii) ADIPOQ, CRP, GLUCOSE, HBA1C, HSPA1B, IGFBP2, IGFBP2 y TRIG;
	(clxxxviii) ADIPOQ, CRP, GLUCOSE, HBA1C, HSPA1B, IGFBP2, INSULIN-M y TRIG;
	(clxxxix) ADIPOQ, CRP, GLUCOSE, HBA1C, HSPA1B, IGFBP2, INSULIN-M y TRIG;
	(cxc) ADIPOQ, CRP, GLUCOSE, HBA1C, HSPA1B, INSULIN-M, LEP y TRIG;
	(cxcii) ADIPOQ, CRP, GLUCOSE, HBA1C, IGFBP1, IGFBP2, INSULIN-M y TRIG;
15	(cxciii) ADIPOQ, CRP, GLUCOSE, HBA1C, IGFBP1, IGFBP2, LEP y TRIG;
	(cxciv) ADIPOQ, CRP, GLUCOSE, HBA1C, IGFBP1, INSULIN-M, LEP y TRIG;
	(cxcv) ADIPOQ, CRP, GLUCOSE, HBA1C, IGFBP2, INSULIN-M, LEP y TRIG;
	(cxcvi) ADIPOQ, CRP, GLUCOSE, HSPA1B, IGFBP1, IGFBP2, IGFBP2 e INSULIN-M;
	(cxcvii) ADIPOQ, CRP, GLUCOSE, HSPA1B, IGFBP1, IGFBP2, INSULIN-M y LEP;
20	(cxcviii) ADIPOQ, CRP, GLUCOSE, HSPA1B, IGFBP1, INSULIN-M, LEP y TRIG;
	(cxcix) ADIPOQ, CRP, GLUCOSE, HSPA1B, IGFBP2, INSULIN-M, IGFBP2 y LEP;
	(cc) ADIPOQ, CRP, GLUCOSE, IGFBP1, IGFBP2, INSULIN-M, INSULIN-M y TRIG;
	(ccii) ADIPOQ, CRP, GLUCOSE, GPT, HBA1C, HSPA1B, IGFBP1, IGFBP2 e INSULIN-M;
	(cciii) ADIPOQ, CRP, GLUCOSE, GPT, HBA1C, HSPA1B, IGFBP1, LEP y TRIG;
25	(cciv) ADIPOQ, CRP, GLUCOSE, GPT, HBA1C, HSPA1B, IGFBP2, INSULIN-M y LEP;
	(ccv) ADIPOQ, CRP, GLUCOSE, GPT, HBA1C, HSPA1B, IGFBP2, INSULIN-M y TRIG;
	(ccvi) ADIPOQ, CRP, GLUCOSE, GPT, HBA1C, HSPA1B, IGFBP2, INSULIN-M y TRIG;
	(ccvii) ADIPOQ, CRP, GLUCOSE, GPT, HBA1C, HSPA1B, IGFBP2, LEP y TRIG;
	(ccviii) ADIPOQ, CRP, GLUCOSE, GPT, HBA1C, HSPA1B, IGFBP2, LEP y TRIG;
30	(ccix) ADIPOQ, CRP, GLUCOSE, GPT, HBA1C, HSPA1B, INSULIN-M, LEP y TRIG;
	(ccx) ADIPOQ, CRP, GLUCOSE, GPT, HBA1C, HSPA1B, INSULIN-M, LEP y TRIG;
	(ccxi) ADIPOQ, CRP, GLUCOSE, GPT, HBA1C, IGFBP1, IGFBP2, INSULIN-M y LEP;
	(ccxii) ADIPOQ, CRP, GLUCOSE, GPT, HBA1C, IGFBP1, IGFBP2, LEP y TRIG;
	(ccxiii) ADIPOQ, CRP, GLUCOSE, GPT, HBA1C, IGFBP1, IGFBP2, LEP y TRIG;
35	(ccxiv) ADIPOQ, CRP, GLUCOSE, GPT, HBA1C, IGFBP1, INSULIN-M, LEP y TRIG;
	(ccxv) ADIPOQ, CRP, GLUCOSE, GPT, HBA1C, IGFBP2, INSULIN-M, LEP y TRIG;
	(ccxvi) ADIPOQ, CRP, GLUCOSE, GPT, HSPA1B, IGFBP1, IGFBP1, INSULIN-M y LEP;
	(ccxvii) ADIPOQ, CRP, GLUCOSE, GPT, HSPA1B, IGFBP1, IGFBP2, INSULIN-M y LEP;
	(ccxviii) ADIPOQ, CRP, GLUCOSE, GPT, HSPA1B, IGFBP1, IGFBP2, INSULIN-M y LEP;
40	(ccxix) ADIPOQ, CRP, GLUCOSE, GPT, HSPA1B, IGFBP2, INSULIN-M, LEP y TRIG;
	(ccxx) ADIPOQ, CRP, GLUCOSE, GPT, IGFBP1, IGFBP2, INSULIN-M, LEP y TRIG;
	(ccxxi) ADIPOQ, CRP, GLUCOSE, HBA1C, HSPA1B, IGFBP1, IGFBP1, INSULIN-M y TRIG;
	(ccxxii) ADIPOQ, CRP, GLUCOSE, HBA1C, HSPA1B, IGFBP1, INSULIN-M, LEP y TRIG;
	(ccxxiii) ADIPOQ, CRP, GLUCOSE, HBA1C, HSPA1B, IGFBP1, INSULIN-M, LEP y TRIG;
45	(ccxxiv) ADIPOQ, CRP, GLUCOSE, HBA1C, HSPA1B, IGFBP1, INSULIN-M, LEP y TRIG;
	(ccxxv) ADIPOQ, CRP, GLUCOSE, HBA1C, HSPA1B, IGFBP2, IGFBP1, IGFBP2 y TRIG;
	(ccxxvi) ADIPOQ, CRP, GLUCOSE, HBA1C, IGFBP1, IGFBP2, IGFBP2, INSULIN-M y TRIG;
	(ccxxvii) ADIPOQ, CRP, GLUCOSE, HSPA1B, IGFBP1, IGFBP2, INSULIN-M, LEP y TRIG;
	(ccxxviii) ADIPOQ, CRP, GLUCOSE, GPT, HBA1C, HSPA1B, IGFBP1, IGFBP2, INSULIN-M y LEP;
50	(ccxxix) ADIPOQ, CRP, GLUCOSE, GPT, HBA1C, HSPA1B, IGFBP1, IGFBP2, INSULIN-M y TRIG;
	(ccxxx) ADIPOQ, CRP, GLUCOSE, GPT, HBA1C, HSPA1B, IGFBP1, IGFBP2, LEP y TRIG;
	(ccxxxi) ADIPOQ, CRP, GLUCOSE, GPT, HBA1C, HSPA1B, IGFBP1, INSULIN-M, LEP y TRIG;
	(ccxxxii) ADIPOQ, CRP, GLUCOSE, GPT, HBA1C, HSPA1B, IGFBP2, INSULIN-M, LEP y TRIG;
	(ccxxxiii) ADIPOQ, CRP, GLUCOSE, GPT, HBA1C, IGFBP1, IGFBP2, LEP, INSULIN-M y TRIG;
55	(ccxxxiv) ADIPOQ, CRP, GLUCOSE, GPT, HSPA1B, IGFBP1, IGFBP2, LEP, INSULIN-M y TRIG;
	(ccxxxv) ADIPOQ, CRP, GLUCOSE, HBA1C, HSPA1B, IGFBP1, IGFBP2, INSULIN-M, LEP y TRIG;
	(ccxxxvi) ADIPOQ, CRP, GLUCOSE, GPT, HBA1C, HSPA1B, IGFBP1, IGFBP2, INSULIN-M, LEP y TRIG;
	(ccxxxvii) ADIPOQ, CRP, GLUCOSE y GPT;
	(ccxxxviii) ADIPOQ, CRP, GLUCOSE y HBA1C;
60	(ccxxxix) ADIPOQ, CRP, GLUCOSE y HP;
	(ccxl) ADIPOQ, CRP, GLUCOSE y HSPA1B;
	(ccxli) ADIPOQ, CRP, GLUCOSE e IGF1R;
	(ccxlii) ADIPOQ, CRP, GLUCOSE e IGFBP1;
	(ccxliii) ADIPOQ, CRP, GLUCOSE e IGFBP2;
65	(ccxliv) ADIPOQ, CRP, GLUCOSE e IL2RA;
	(ccxlv) ADIPOQ, CRP, GLUCOSE e IL2RB;
	(ccxlvi) ADIPOQ, CRP, GLUCOSE e IL6R;

5	(ccxlvii) ADIPOQ, CRP, GLUCOSE e INSULIN-M;
	(ccxlviii) ADIPOQ, CRP, GLUCOSE y LEP;
	(ccxlix) ADIPOQ, CRP, GLUCOSE y SCp;
	(ccl) ADIPOQ, CRP, GLUCOSE y SHBG;
	(ccli) ADIPOQ, CRP, GLUCOSE y TIMP2;
10	(cclii) ADIPOQ, CRP, GLUCOSE y TRIG;
	(ccliii) ADIPOQ, CRP, GLUCOSE y VWF;
	(ccliv) ADIPOQ, CRP, GLUCOSE, GPT y HBA1C;
	(cclv) ADIPOQ, CRP, GLUCOSE, GPT y HP;
	(cclvi) ADIPOQ, CRP, GLUCOSE, GPT y HSPA1B;
15	(cclvii) ADIPOQ, CRP, GLUCOSE, GPT e IGFBP2;
	(cclviii) ADIPOQ, CRP, GLUCOSE, GPT e IL2RA;
	(cclix) ADIPOQ, CRP, GLUCOSE, GPT e INSULIN-M;
	(cclx) ADIPOQ, CRP, GLUCOSE, GPT y LEP;
	(cclxi) ADIPOQ, CRP, GLUCOSE, GPT y TIMP2;
20	(cclxii) ADIPOQ, CRP, GLUCOSE, GPT y TRIG;
	(cclxiii) ADIPOQ, CRP, GLUCOSE, GPT y VWF;
	(cclxiv) ADIPOQ, CRP, GLUCOSE, HBA1C y HP;
	(cclxv) ADIPOQ, CRP, GLUCOSE, HBA1C y HSPA1B;
	(cclxvi) ADIPOQ, CRP, GLUCOSE, HBA1C e IGFBP2;
25	(cclxvii) ADIPOQ, CRP, GLUCOSE, HBA1C e IGFBP1;
	(cclxviii) ADIPOQ, CRP, GLUCOSE, HBA1C e IGFBP2;
	(cclxix) ADIPOQ, CRP, GLUCOSE, HBA1C e IL2RA;
	(cclxx) ADIPOQ, CRP, GLUCOSE, HBA1C e IL2RB;
	(cclxxi) ADIPOQ, CRP, GLUCOSE, HBA1C e IL6R;
30	(cclxxii) ADIPOQ, CRP, GLUCOSE, HBA1C e INSULIN-M;
	(cclxxiii) ADIPOQ, CRP, GLUCOSE, HBA1C y LEP;
	(cclxxiv) ADIPOQ, CRP, GLUCOSE, HBA1C y SCp;
	(cclxxv) ADIPOQ, CRP, GLUCOSE, HBA1C y SHBG;
	(cclxxvi) ADIPOQ, CRP, GLUCOSE, HBA1C y TIMP2;
35	(cclxxvii) ADIPOQ, CRP, GLUCOSE, HBA1C y TRIG;
	(cclxxviii) ADIPOQ, CRP, GLUCOSE, HBA1C y VWF;
	(cclxxix) ADIPOQ, CRP, GLUCOSE, HP y HSPA1B;
	(cclxxx) ADIPOQ, CRP, GLUCOSE, HP e INSULIN-M;
	(cclxxxi) ADIPOQ, CRP, GLUCOSE, HP y LEP;
40	(cclxxxii) ADIPOQ, CRP, GLUCOSE, HP y TRIG;
	(cclxxxiii) ADIPOQ, CRP, GLUCOSE, HSPA1B e IL2RA;
	(cclxxxiv) ADIPOQ, CRP, GLUCOSE, HSPA1B e INSULIN-M;
	(cclxxxv) ADIPOQ, CRP, GLUCOSE, HSPA1B y LEP;
	(cclxxxvi) ADIPOQ, CRP, GLUCOSE, HSPA1B y TIMP2;
45	(cclxxxvii) ADIPOQ, CRP, GLUCOSE, HSPA1B y TRIG;
	(cclxxxviii) ADIPOQ, CRP, GLUCOSE, IGF1R y LEP;
	(cclxxxix) ADIPOQ, CRP, GLUCOSE, IGFBP1 y LEP;
	(ccxc) ADIPOQ, CRP, GLUCOSE, IGFBP2 e INSULIN-M;
	(ccxci) ADIPOQ, CRP, GLUCOSE, IGFBP2 y LEP;
50	(ccxcii) ADIPOQ, CRP, GLUCOSE, IL2RA y LEP;
	(ccxciii) ADIPOQ, CRP, GLUCOSE, IL2RB y LEP;
	(ccxciv) ADIPOQ, CRP, GLUCOSE, IL2RB y TRIG;
	(ccxcv) ADIPOQ, CRP, GLUCOSE, IL6R y LEP;
	(ccxcvi) ADIPOQ, CRP, GLUCOSE, INSULIN-M y LEP;
55	(ccxcvii) ADIPOQ, CRP, GLUCOSE, INSULIN-M y SCp;
	(ccxcviii) ADIPOQ, CRP, GLUCOSE, INSULIN-M y SHBG;
	(ccxcix) ADIPOQ, CRP, GLUCOSE, INSULIN-M y TIMP2;
	(ccc) ADIPOQ, CRP, GLUCOSE, INSULIN-M y TRIG;
	(ccci) ADIPOQ, CRP, GLUCOSE, INSULIN-M y VWF;
60	(cccii) ADIPOQ, CRP, GLUCOSE, LEP y SCp;
	(ccciii) ADIPOQ, CRP, GLUCOSE, LEP y SHBG;
	(ccciv) ADIPOQ, CRP, GLUCOSE, LEP y TIMP2;
	(cccv) ADIPOQ, CRP, GLUCOSE, LEP y TRIG;
	(cccvii) ADIPOQ, CRP, GLUCOSE, LEP y VWF;
65	(cccviii) ADIPOQ, CRP, GLUCOSE, TIMP2 y TRIG;
	(cccviii) ADIPOQ, CRP, GLUCOSE, TRIG y VWF;
	(cccix) ADIPOQ, CRP, GLUCOSE, GPT, HBA1C y HP;
	(cccix) ADIPOQ, CRP, GLUCOSE, GPT, HBA1C y HSPA1B;
	(cccxi) ADIPOQ, CRP, GLUCOSE, GPT, HBA1C e IGF1R;
	(cccxi) ADIPOQ, CRP, GLUCOSE, GPT, HBA1C e IGFBP2;

	(cccxi) ADIPOQ, CRP, GLUCOSE, GPT, HBA1C e IL2RB;
	(cccxi) ADIPOQ, CRP, GLUCOSE, GPT, HBA1C e INSULIN-M;
	(cccxi) ADIPOQ, CRP, GLUCOSE, GPT, HBA1C y LEP;
5	(cccxi) ADIPOQ, CRP, GLUCOSE, GPT, HBA1C y TIMP2;
	(cccxi) ADIPOQ, CRP, GLUCOSE, GPT, HBA1C y TRIG;
	(cccxi) ADIPOQ, CRP, GLUCOSE, GPT, HP e IGFBP2;
	(cccxi) ADIPOQ, CRP, GLUCOSE, GPT, HP e INSULIN-M;
	(cccxi) ADIPOQ, CRP, GLUCOSE, GPT, HP y LEP;
10	(cccxi) ADIPOQ, CRP, GLUCOSE, GPT, HSPA1B y LEP;
	(cccxi) ADIPOQ, CRP, GLUCOSE, GPT, IGF1R y LEP;
	(cccxi) ADIPOQ, CRP, GLUCOSE, GPT, IGFBP1 y LEP;
	(cccxi) ADIPOQ, CRP, GLUCOSE, GPT, IGFBP2 e INSULIN-M;
	(cccxi) ADIPOQ, CRP, GLUCOSE, GPT, IGFBP2 y LEP;
15	(cccxi) ADIPOQ, CRP, GLUCOSE, GPT, IL2RA y LEP;
	(cccxi) ADIPOQ, CRP, GLUCOSE, GPT, IL2RB y LEP;
	(cccxi) ADIPOQ, CRP, GLUCOSE, GPT, IL6R y LEP;
	(cccxi) ADIPOQ, CRP, GLUCOSE, GPT, INSULIN-M y LEP;
	(cccxi) ADIPOQ, CRP, GLUCOSE, GPT, LEP y SCp;
20	(cccxi) ADIPOQ, CRP, GLUCOSE, GPT, LEP y SHBG;
	(cccxi) ADIPOQ, CRP, GLUCOSE, GPT, LEP y TIMP2;
	(cccxi) ADIPOQ, CRP, GLUCOSE, GPT, LEP y TRIG;
	(cccxi) ADIPOQ, CRP, GLUCOSE, GPT, LEP y VWF;
	(cccxi) ADIPOQ, CRP, GLUCOSE, HBA1C, HP y HSPA1B;
25	(cccxi) ADIPOQ, CRP, GLUCOSE, HBA1C, HP e IGFBP2;
	(cccxi) ADIPOQ, CRP, GLUCOSE, HBA1C, HP e INSULIN-M;
	(cccxi) ADIPOQ, CRP, GLUCOSE, HBA1C, HP y LEP;
	(cccxi) ADIPOQ, CRP, GLUCOSE, HBA1C, HP y TIMP2;
	(cccxi) ADIPOQ, CRP, GLUCOSE, HBA1C, HP y TRIG;
30	(cccxi) ADIPOQ, CRP, GLUCOSE, HBA1C, HSPA1B e INSULIN-M;
	(cccxi) ADIPOQ, CRP, GLUCOSE, HBA1C, HSPA1B y LEP;
	(cccxi) ADIPOQ, CRP, GLUCOSE, HBA1C, HSPA1B y TRIG;
	(cccxi) ADIPOQ, CRP, GLUCOSE, HBA1C, IGF1R y LEP;
	(cccxi) ADIPOQ, CRP, GLUCOSE, HBA1C, IGFBP1 e INSULIN-M;
35	(cccxi) ADIPOQ, CRP, GLUCOSE, HBA1C, IGFBP2 e INSULIN-M;
	(cccxi) ADIPOQ, CRP, GLUCOSE, HBA1C, IGFBP2 y TIMP2;
	(cccxi) ADIPOQ, CRP, GLUCOSE, HBA1C, IL2RB e INSULIN-M;
	(cccxi) ADIPOQ, CRP, GLUCOSE, HBA1C, IL6R e INSULIN-M;
	(cccxi) ADIPOQ, CRP, GLUCOSE, HBA1C, IL6R y LEP;
40	(cccxi) ADIPOQ, CRP, GLUCOSE, HBA1C, INSULIN-M y LEP;
	(cccxi) ADIPOQ, CRP, GLUCOSE, HBA1C, INSULIN-M y SCp;
	(cccxi) ADIPOQ, CRP, GLUCOSE, HBA1C, INSULIN-M y SHBG;
	(cccxi) ADIPOQ, CRP, GLUCOSE, HBA1C, INSULIN-M y TIMP2;
	(cccxi) ADIPOQ, CRP, GLUCOSE, HBA1C, INSULIN-M y TRIG;
45	(cccxi) ADIPOQ, CRP, GLUCOSE, HBA1C, INSULIN-M y VWF;
	(cccxi) ADIPOQ, CRP, GLUCOSE, HBA1C, LEP y TIMP2;
	(cccxi) ADIPOQ, CRP, GLUCOSE, HBA1C, LEP y TRIG;
	(cccxi) ADIPOQ, CRP, GLUCOSE, HBA1C, TIMP2 y TRIG;
	(cccxi) ADIPOQ, CRP, GLUCOSE, HP, HSPA1B e INSULIN-M;
50	(cccxi) ADIPOQ, CRP, GLUCOSE, HP, HSPA1B y LEP;
	(cccxi) ADIPOQ, CRP, GLUCOSE, HP, LEP y TRIG;
	(cccxi) ADIPOQ, CRP, GLUCOSE, HSPA1B, IGF1R y LEP;
	(cccxi) ADIPOQ, CRP, GLUCOSE, HSPA1B, IGFBP y LEP;
	(cccxi) ADIPOQ, CRP, GLUCOSE, HSPA1B, IGFBP2 y LEP;
55	(cccxi) ADIPOQ, CRP, GLUCOSE, HSPA1B, IL2RA y LEP;
	(cccxi) ADIPOQ, CRP, GLUCOSE, HSPA1B, IL2RB y LEP;
	(cccxi) ADIPOQ, CRP, GLUCOSE, HSPA1B, IL6R y LEP;
	(cccxi) ADIPOQ, CRP, GLUCOSE, HSPA1B, INSULIN-M y LEP;
	(cccxi) ADIPOQ, CRP, GLUCOSE, HSPA1B, LEP y SCp;
60	(cccxi) ADIPOQ, CRP, GLUCOSE, HSPA1B, LEP y SHBG;
	(cccxi) ADIPOQ, CRP, GLUCOSE, HSPA1B, LEP y TIMP2;
	(cccxi) ADIPOQ, CRP, GLUCOSE, HSPA1B, LEP y TRIG;
	(cccxi) ADIPOQ, CRP, GLUCOSE, HSPA1B, LEP y VWF;
	(cccxi) ADIPOQ, CRP, GLUCOSE, LEP, SCp y TRIG;
65	(cccxi) ADIPOQ, CRP, GLUCOSE, LEP, TRIG y VWF;
	(cccxi) ADIPOQ, CRP, GLUCOSE, GPT, HBA1C, HP e IGF1R;
	(cccxi) ADIPOQ, CRP, GLUCOSE, GPT, HBA1C, HP e IGFBP2;

	(ccclxxxix) ADIPOQ, CRP, GLUCOSE, GPT, HBA1C, HP e IL2RB;
	(ccclxxx) ADIPOQ, CRP, GLUCOSE, GPT, HBA1C, HP e INSULIN-M;
	(ccclxxxii) ADIPOQ, CRP, GLUCOSE, GPT, HBA1C, HP y LEP;
5	(ccclxxxiii) ADIPOQ, CRP, GLUCOSE, GPT, HBA1C, HP y SHBG;
	(ccclxxxiv) ADIPOQ, CRP, GLUCOSE, GPT, HBA1C, HP y TIMP2;
	(ccclxxxv) ADIPOQ, CRP, GLUCOSE, GPT, HBA1C, HSPA1B e INSULIN-M;
	(ccclxxxvi) ADIPOQ, CRP, GLUCOSE, GPT, HBA1C, HSPA1B y LEP;
10	(ccclxxxvii) ADIPOQ, CRP, GLUCOSE, GPT, HBA1C, IGF1R y LEP;
	(ccclxxxviii) ADIPOQ, CRP, GLUCOSE, GPT, HBA1C, IGFBP1 y LEP;
	(ccclxxxix) ADIPOQ, CRP, GLUCOSE, GPT, HBA1C, IGFBP2 e INSULIN-M;
	(cccxc) ADIPOQ, CRP, GLUCOSE, GPT, HBA1C, IGFBP2 y LEP;
	(cccxcii) ADIPOQ, CRP, GLUCOSE, GPT, HBA1C, IGFBP2 y TIMP2;
15	(cccxciii) ADIPOQ, CRP, GLUCOSE, GPT, HBA1C, IL2RA y LEP;
	(cccxciv) ADIPOQ, CRP, GLUCOSE, GPT, HBA1C, IL2RB y LEP;
	(cccxcv) ADIPOQ, CRP, GLUCOSE, GPT, HBA1C, IL6R y LEP;
	(cccxcvi) ADIPOQ, CRP, GLUCOSE, GPT, HBA1C, INSULIN-M y LEP;
	(cccxcvii) ADIPOQ, CRP, GLUCOSE, GPT, HBA1C, INSULIN-M y SHBG;
20	(cccxcviii) ADIPOQ, CRP, GLUCOSE, GPT, HBA1C, INSULIN-M y TIMP2;
	(cccxcix) ADIPOQ, CRP, GLUCOSE, GPT, HBA1C, LEP y SHBG;
	(cd) ADIPOQ, CRP, GLUCOSE, GPT, HBA1C, LEP y TRIG;
	(cdi) ADIPOQ, CRP, GLUCOSE, GPT, HBA1C, LEP y VWF;
25	(cdii) ADIPOQ, CRP, GLUCOSE, GPT, HBA1C, TIMP2 y TRIG;
	(cdiii) ADIPOQ, CRP, GLUCOSE, GPT, HP, HSPA1B y LEP;
	(cdiv) ADIPOQ, CRP, GLUCOSE, GPT, HP, IGFBP2 e INSULIN-M;
	(cdv) ADIPOQ, CRP, GLUCOSE, GPT, HP, IGFBP2 y LEP;
	(cdvi) ADIPOQ, CRP, GLUCOSE, GPT, HP, INSULIN-M y LEP;
	(cdvii) ADIPOQ, CRP, GLUCOSE, GPT, HP, INSULIN-M y SHBG;
30	(cdviii) ADIPOQ, CRP, GLUCOSE, GPT, HP, LEP y SHBG;
	(cdix) ADIPOQ, CRP, GLUCOSE, GPT, HP, LEP y TRIG;
	(cdx) ADIPOQ, CRP, GLUCOSE, GPT, HP, LEP y VWF;
	(cdxi) ADIPOQ, CRP, GLUCOSE, GPT, HSPA1B, IGF1R y LEP;
35	(cdxii) ADIPOQ, CRP, GLUCOSE, GPT, HSPA1B, IGFBP2 y LEP;
	(cdxiii) ADIPOQ, CRP, GLUCOSE, GPT, HSPA1B, IL2RA y LEP;
	(cdxiv) ADIPOQ, CRP, GLUCOSE, GPT, HSPA1B, IL2RB y LEP;
	(cdxv) ADIPOQ, CRP, GLUCOSE, GPT, HSPA1B, INSULIN-M y LEP;
	(cdxvi) ADIPOQ, CRP, GLUCOSE, GPT, HSPA1B, LEP y TIMP2;
40	(cdxvii) ADIPOQ, CRP, GLUCOSE, GPT, HSPA1B, LEP y TRIG;
	(cdxviii) ADIPOQ, CRP, GLUCOSE, GPT, IGFBP2, LEP y TIMP2;
	(cdxix) ADIPOQ, CRP, GLUCOSE, HBA1C, HP, HSPA1B e IGFBP2;
	(cdxx) ADIPOQ, CRP, GLUCOSE, HBA1C, HP, HSPA1B e INSULIN-M;
	(cdxxi) ADIPOQ, CRP, GLUCOSE, HBA1C, HP, HSPA1B y LEP;
45	(cdxxii) ADIPOQ, CRP, GLUCOSE, HBA1C, HP, HSPA1B y TRIG;
	(cdxxiii) ADIPOQ, CRP, GLUCOSE, HBA1C, HP, IGFBP2 e INSULIN-M;
	(cdxxiv) ADIPOQ, CRP, GLUCOSE, HBA1C, HP, IGFBP2 y LEP;
	(cdxxv) ADIPOQ, CRP, GLUCOSE, HBA1C, HP, INSULIN-M y LEP;
	(cdxxvi) ADIPOQ, CRP, GLUCOSE, HBA1C, HP, INSULIN-M y SHBG;
50	(cdxxvii) ADIPOQ, CRP, GLUCOSE, HBA1C, HP, INSULIN-M y TIMP2;
	(cdxxviii) ADIPOQ, CRP, GLUCOSE, HBA1C, HP, INSULIN-M y TRIG;
	(cdxxix) ADIPOQ, CRP, GLUCOSE, HBA1C, HP, LEP y TIMP2;
	(cdxxx) ADIPOQ, CRP, GLUCOSE, HBA1C, HP, LEP y TRIG;
	(cdxxxi) ADIPOQ, CRP, GLUCOSE, HBA1C, HP, SHBG y TRIG;
55	(cdxxxii) ADIPOQ, CRP, GLUCOSE, HBA1C, HP, TIMP2 y TRIG;
	(cdxxxiii) ADIPOQ, CRP, GLUCOSE, HBA1C, HSPA1B, IGF1R y LEP;
	(cdxxxiv) ADIPOQ, CRP, GLUCOSE, HBA1C, HSPA1B, IGFBP2 e INSULIN-M;
	(cdxxxv) ADIPOQ, CRP, GLUCOSE, HBA1C, HSPA1B, IGFBP2 y LEP;
	(cdxxxvi) ADIPOQ, CRP, GLUCOSE, HBA1C, HSPA1B, INSULIN-M y LEP;
60	(cdxxxvii) ADIPOQ, CRP, GLUCOSE, HBA1C, HSPA1B, LEP y TIMP2;
	(cdxxxviii) ADIPOQ, CRP, GLUCOSE, HBA1C, HSPA1B, LEP y TRIG;
	(cdxxxix) ADIPOQ, CRP, GLUCOSE, HBA1C, HSPA1B, TIMP2 y TRIG;
	(cdxl) ADIPOQ, CRP, GLUCOSE, HBA1C, LEP, TIMP2 y TRIG;
	(cdxli) ADIPOQ, CRP, GLUCOSE, HP, HSPA1B, IGFBP2 y LEP;
65	(cdxlii) ADIPOQ, CRP, GLUCOSE, HP, HSPA1B, IL2RA y LEP;
	(cdxliii) ADIPOQ, CRP, GLUCOSE, HP, HSPA1B, LEP y TIMP2;
	(cdxliv) ADIPOQ, CRP, GLUCOSE, HP, HSPA1B, LEP y TRIG;

5

(cdxlv) ADIPOQ, CRP, GLUCOSE, HSPA1B, IGFBP2, IL2RB y LEP;
(cdxlvj) ADIPOQ, CRP, GLUCOSE, HSPA1B, IGFBP2, INSULIN-M y LEP;
(cdxlvii) ADIPOQ, CRP, GLUCOSE, HSPA1B, IGFBP2, LEP y TRIG;
(cdxlviii) ADIPOQ, CRP, GLUCOSE, HSPA1B, IL6R, LEP y TRIG; o
(cdxlix) ADIPOQ, CRP, GLUCOSE, HSPA1B, LEP, TIMP2 y TRIG.

FIGURA 1

Sin marcadores anteriores						
P. corte	C1	P1	C2	P2	C3	P3
0	84	1	3486	1	95284	1
0,05	84	1	3486	1	95284	1
0,1	84	1	3486	1	95284	1
0,15	84	1	3486	1	95284	1
0,2	84	1	3486	1	95284	1
0,25	84	1	3486	1	95284	1
0,3	84	1	3486	1	95284	1
0,35	84	1	3486	1	95284	1
0,4	84	1	3486	1	95284	1
0,45	84	1	3469	0,995123	94481	0,991573
0,5	74	0,880952	3225	0,925129	86828	0,911255
0,55	34	0,404762	2141	0,614171	66909	0,702206
0,6	11	0,130952	942	0,270224	36627	0,384398
0,65	5	0,059524	399	0,114458	16302	0,171089
0,7	0	0	77	0,022088	3385	0,035525
0,75	0	0	1	0,000287	77	0,000808
0,8	0	0	0	0	0	0
0,85	0	0	0	0	0	0
0,9	0	0	0	0	0	0
0,95	0	0	0	0	0	0
1	0	0	0	0	0	0

FIGURA 2

Posición 1	Posición 2	Posición 3
ACE	CRP	GLUCOSE
ADIPOQ	CRP	GLUCOSE
AGE	CRP	GLUCOSE
AGER	CRP	GLUCOSE
AHSG	CRP	GLUCOSE
ANG	CRP	GLUCOSE
APOA1	CRP	GLUCOSE
APOB	CRP	GLUCOSE
APOE	CRP	GLUCOSE
BAX	CRP	GLUCOSE
BCL2	CRP	GLUCOSE
BMI	CRP	GLUCOSE
C3	CRP	GLUCOSE
CCL2	CRP	GLUCOSE
CD14	CRP	GLUCOSE
CD40	CRP	GLUCOSE
CDK5	CRP	GLUCOSE
CHOL	CRP	GLUCOSE
CRP	CTSB	GLUCOSE
CRP	DBP	GLUCOSE
CRP	DPP4	GLUCOSE
CRP	EGF	GLUCOSE
CRP	ENG	GLUCOSE
CRP	FAS	GLUCOSE
CRP	FGA	GLUCOSE
CRP	FHx1	GLUCOSE
CRP	FHx2	GLUCOSE
CRP	FTH1	GLUCOSE
CRP	GH1	GLUCOSE
CRP	GLUCOSE	GPT
CRP	GLUCOSE	HBA1C
CRP	GLUCOSE	HDL
CRP	GLUCOSE	HEIGHT
CRP	GLUCOSE	HGF
CRP	GLUCOSE	HIP
CRP	GLUCOSE	HP
CRP	GLUCOSE	HSPA1B
CRP	GLUCOSE	ICAM1
CRP	GLUCOSE	IGF1

FIGURA 2 (continuación)

Posición 1	Posición 2	Posición 3
CRP	GLUCOSE	IGF1R
CRP	GLUCOSE	IGFBP1
CRP	GLUCOSE	IGFBP2
CRP	GLUCOSE	IGFBP3
CRP	GLUCOSE	IL18
CRP	GLUCOSE	IL2RA
CRP	GLUCOSE	IL2RB
CRP	GLUCOSE	IL6
CRP	GLUCOSE	IL6R
CRP	GLUCOSE	IL6ST
CRP	GLUCOSE	IL8
CRP	GLUCOSE	INHBA
CRP	GLUCOSE	INSULIN-M
CRP	GLUCOSE	LDL
CRP	GLUCOSE	LEP
CRP	GLUCOSE	PLAT
CRP	GLUCOSE	POMC
CRP	GLUCOSE	Proinsulin
CRP	GLUCOSE	RETN
CRP	GLUCOSE	SBP
CRP	GLUCOSE	SCp
CRP	GLUCOSE	SELE
CRP	GLUCOSE	SELP
CRP	GLUCOSE	SERPINE1
CRP	GLUCOSE	SEX
CRP	GLUCOSE	SGK
CRP	GLUCOSE	SHBG
CRP	GLUCOSE	TGFB1
CRP	GLUCOSE	TIMP2
CRP	GLUCOSE	TNFRSF1B
CRP	GLUCOSE	TRIG
CRP	GLUCOSE	VCAM1
CRP	GLUCOSE	VEGF
CRP	GLUCOSE	VWF
CRP	GLUCOSE	WAIST
CRP	GLUCOSE	WEIGHT
CRP	GLUCOSE	WHr
GLUCOSE	HBA1C	INSULIN-M

FIGURA 3

LDA - Selección progresiva completa - Todos los marcadores

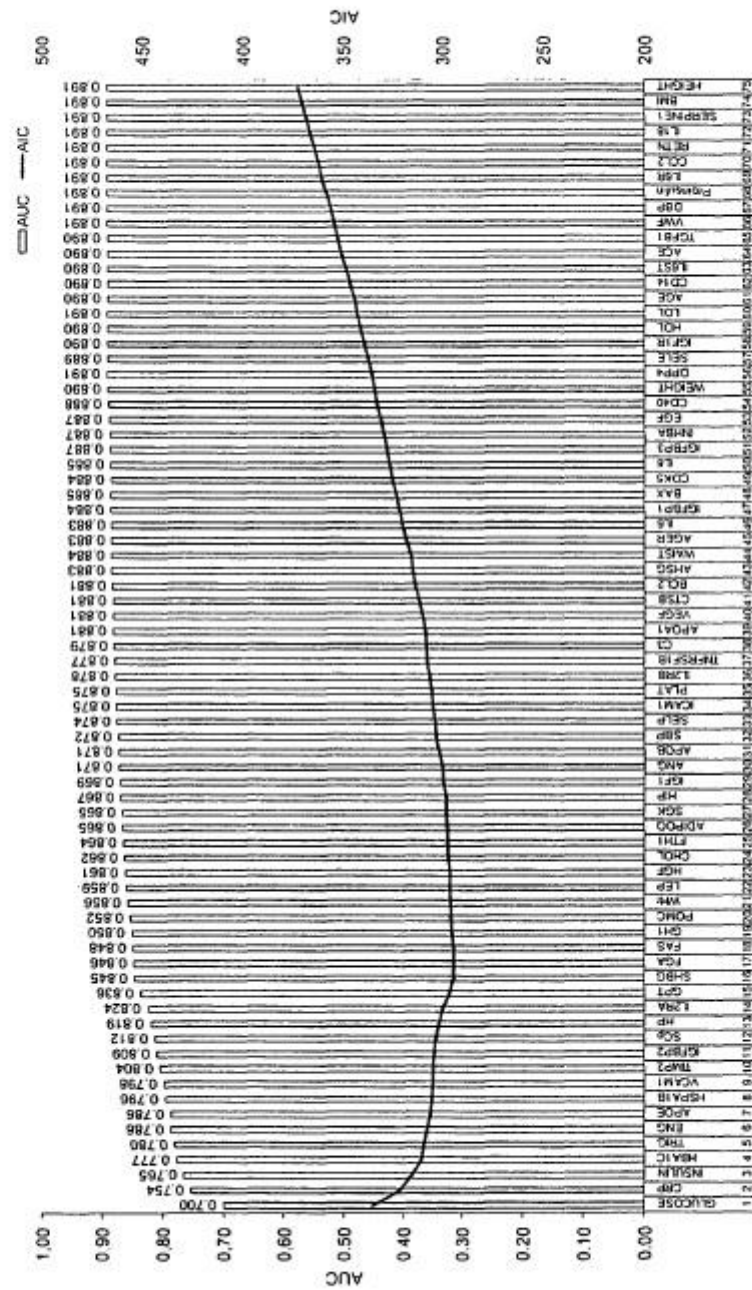


FIGURA 4

LDA - Selección progresiva completa - Todos los marcadores hematógenos

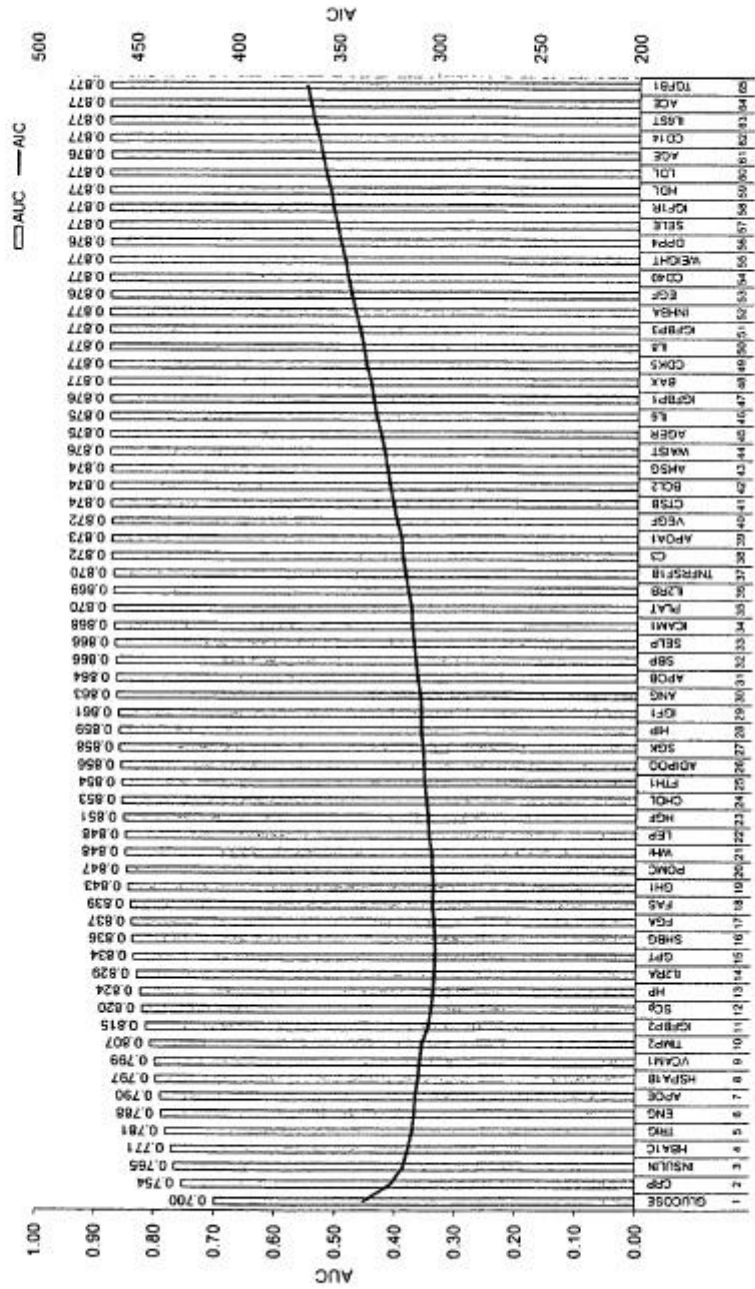


FIGURA 5

Variable	Unidades	Transform.	Conversos (n=83)			No conversos (n=236)			vals p
			Media	SD	BT (Media sin transformar)	Media	SD	BT (Media sin transformar)	
ADIPOQ	ng/ml	Log	4.29	0.49	19309.48	4.38	0.46	24126.04	0.1066
AGE	years	Raw	50.07	6.32	50.07	48.81	6.32	48.81	0.1196
BMI	kg/m ²	Log	1.48	0.06	30.17	1.46	0.05	28.58	0.0012
CCL2	ng/ml	Log	-0.79	0.50	0.16	-0.86	0.24	0.14	0.0933
CD40	ng/ml	Log	-1.00	0.26	0.10	-1.00	0.36	0.10	0.9657
CHOL	mmol/L	Log	0.77	0.07	5.86	0.76	0.08	5.72	0.2742
CRP	ng/ml	Log	3.62	0.53	4122.90	3.30	0.58	1987.13	1.6E-06
DBP	mm Hg	Log	1.94	0.06	86.86	1.92	0.06	84.12	0.0648
EGF	ng/ml	Log	-0.43	0.29	0.37	-0.39	0.29	0.40	0.3004
ENG	ng/ml	Log	0.11	0.26	1.30	0.19	0.27	1.55	0.0284
FGA	ng/ml	Log	6.23	0.31	1698371.56	6.24	0.30	1737402.00	0.7987
FTH1	ng/ml	Log	2.79	0.58	610.40	2.67	0.53	468.82	0.0969
GLUCOSE	mmol/L	Log	0.78	0.04	5.97	0.75	0.04	5.59	1.5E-08
GPT	ng/ml	Log	0.44	0.22	2.75	0.35	0.25	2.25	0.0053
HBA1C	percent	Log	0.79	0.03	6.10	0.77	0.03	5.85	3.8E-06
HDL	mmol/L	Log	0.08	0.12	1.21	0.11	0.12	1.30	0.0366
HEIGHT	cm	Raw	172.43	9.44	172.43	172.97	9.49	172.97	0.6572
HIP	cm	Log	2.03	0.04	106.35	2.02	0.04	105.12	0.3057
HP	ng/ml	Log	5.60	0.77	395666.07	5.70	0.74	500947.78	0.2777
HSPA1B	ng/ml	Log	0.36	0.27	2.29	0.30	0.19	1.99	0.0278
IGF1R	ng/ml	Log	-0.63	0.41	0.23	-0.69	0.38	0.20	0.2322
IGFBP1	ng/ml	Log	0.72	0.58	5.23	0.78	0.45	6.00	0.3402
IGFBP2	ng/ml	Sqrt	14.41	4.82	207.54	15.66	5.01	245.14	0.0451
IL2RA	ng/ml	Log	-0.50	0.21	0.32	-0.56	0.22	0.28	0.0262
IL2RB	ng/ml	Log	-0.11	0.46	0.79	-0.11	0.44	0.77	0.8737
IL6R	ng/ml	Log	1.32	0.19	20.80	1.31	0.21	20.26	0.6640
INSULIN-M	ul U/ml	Log	1.75	0.27	56.26	1.59	0.24	39.11	1.2E-06
LEP	ng/ml	Log	1.29	0.40	19.70	1.16	0.44	14.32	0.0117
SBP	mm Hg	Log	2.14	0.05	138.30	2.12	0.06	132.68	0.0127

FIGURA 5 (Continuación)

SCp	pg/ml	Raw	666.81	171.44	666.81	602.70	170.44	602.70	0.0035
SHBG	ng/ml	Log	3.72	0.31	5240.56	3.75	0.25	5670.75	0.2986
TIMP2	ng/ml	Sqrt	8.31	1.80	69.01	7.99	1.73	63.80	0.1530
TRIG	mmol/L	Log	0.24	0.22	1.75	0.13	0.23	1.34	0.0001
VWF	ng/ml	Log	4.17	0.30	14765.56	4.14	0.25	13788.06	0.3786
WAIST	cm	Log	1.99	0.05	97.81	1.97	0.05	92.93	0.0008
WEIGHT	kg	Log	1.95	0.07	89.44	1.93	0.07	85.27	0.0189

FIGURA 6A

Panel No.	Marcador 1	Marcador 2	Marcador 3
3.1	ADIPOQ	CRP	GLUCOSE
3.2	CRP	GLUCOSE	GPT
3.3	CRP	GLUCOSE	HBA1C
3.4	CRP	GLUCOSE	IGFBP2
3.5	CRP	GLUCOSE	INSULIN-M
3.6	CRP	GLUCOSE	TRIG
3.7	GLUCOSE	HBA1C	INSULIN-M

FIGURA 6B

Panel No.	Marcador 1	Marcador 2	Marcador 3	Marcador 4
4.1	ADIPOQ	CRP	GLUCOSE	LEP
4.2	ADIPOQ	CRP	GLUCOSE	GPT
4.3	ADIPOQ	CRP	GLUCOSE	HBA1C
4.4	ADIPOQ	CRP	GLUCOSE	IGFBP2
4.5	ADIPOQ	CRP	GLUCOSE	INSULIN-M
4.6	ADIPOQ	GLUCOSE	HSPA1B	LEP
4.7	CRP	GLUCOSE	GPT	HBA1C
4.8	CRP	GLUCOSE	GPT	HSPA1B
4.9	CRP	GLUCOSE	GPT	IGFBP2
4.10	CRP	GLUCOSE	HBA1C	IGFBP2
4.11	CRP	GLUCOSE	HBA1C	INSULIN-M
4.12	CRP	GLUCOSE	HBA1C	INSULIN-M
4.13	CRP	GLUCOSE	HBA1C	INSULIN-M
4.14	CRP	GLUCOSE	HBA1C	LEP
4.15	CRP	GLUCOSE	HSPA1B	LEP
4.16	CRP	GLUCOSE	IGFBP1	LEP
4.17	CRP	GLUCOSE	IGFBP2	TRIG
4.18	CRP	GLUCOSE	INSULIN-M	TRIG
4.19	CRP	GLUCOSE	INSULIN-M	TRIG
4.20	CRP	GLUCOSE	LEP	TRIG
4.21	CRP	GPT	HBA1C	INSULIN-M
4.22	CRP	HBA1C	INSULIN-M	TRIG
4.23	GLUCOSE	GPT	HBA1C	INSULIN-M
4.24	GLUCOSE	HBA1C	INSULIN-M	LEP
4.25	GLUCOSE	HBA1C	LEP	TRIG

FIGURA 6C

Panel No.	Marcador 1	Marcador 2	Marcador 3	Marcador 4	Marcador 5
5.1	ADIPOQ	CRP	GLUCOSE	GPT	HBA1C
5.2	ADIPOQ	CRP	GLUCOSE	GPT	HSPA1B
5.3	ADIPOQ	CRP	GLUCOSE	GPT	INSULIN-M
5.4	ADIPOQ	CRP	GLUCOSE	GPT	LEP
5.5	ADIPOQ	CRP	GLUCOSE	GPT	TRIG
5.6	ADIPOQ	CRP	GLUCOSE	HBA1C	HSPA1B
5.7	ADIPOQ	CRP	GLUCOSE	HBA1C	IGFBP1
5.8	ADIPOQ	CRP	GLUCOSE	HBA1C	INSULIN-M
5.9	ADIPOQ	CRP	GLUCOSE	HBA1C	LEP
5.10	ADIPOQ	CRP	GLUCOSE	HBA1C	TRIG
5.11	ADIPOQ	CRP	GLUCOSE	HSPA1B	IGFBP1
5.12	ADIPOQ	CRP	GLUCOSE	HSPA1B	INSULIN-M
5.13	ADIPOQ	CRP	GLUCOSE	HSPA1B	LEP
5.14	ADIPOQ	CRP	GLUCOSE	HSPA1B	TRIG
5.15	ADIPOQ	CRP	GLUCOSE	IGFBP1	IGFBP2
5.16	ADIPOQ	CRP	GLUCOSE	IGFBP1	INSULIN-M
5.17	ADIPOQ	CRP	GLUCOSE	IGFBP1	LEP
5.18	ADIPOQ	CRP	GLUCOSE	IGFBP1	TRIG
5.19	ADIPOQ	CRP	GLUCOSE	IGFBP2	LEP
5.20	ADIPOQ	CRP	GLUCOSE	INSULIN-M	LEP
5.21	ADIPOQ	CRP	GLUCOSE	INSULIN-M	TRIG
5.22	ADIPOQ	CRP	GLUCOSE	LEP	TRIG
5.23	ADIPOQ	CRP	GPT	HBA1C	INSULIN-M
5.24	ADIPOQ	GLUCOSE	GPT	HBA1C	INSULIN-M
5.25	ADIPOQ	GLUCOSE	GPT	HBA1C	LEP
5.26	ADIPOQ	GLUCOSE	GPT	INSULIN-M	LEP
5.27	ADIPOQ	GLUCOSE	HBA1C	IGFBP2	LEP
5.28	ADIPOQ	GLUCOSE	HSPA1B	LEP	TRIG
5.29	CRP	GLUCOSE	GPT	HBA1C	HSPA1B
5.30	CRP	GLUCOSE	GPT	HBA1C	IGFBP1
5.31	CRP	GLUCOSE	GPT	HBA1C	IGFBP2
5.32	CRP	GLUCOSE	GPT	HBA1C	INSULIN-M
5.33	CRP	GLUCOSE	GPT	HBA1C	TRIG
5.34	CRP	GLUCOSE	GPT	HSPA1B	LEP
5.35	CRP	GLUCOSE	GPT	HSPA1B	TRIG
5.36	CRP	GLUCOSE	GPT	IGFBP1	INSULIN-M
5.37	CRP	GLUCOSE	GPT	IGFBP2	INSULIN-M
5.38	CRP	GLUCOSE	GPT	IGFBP2	LEP
5.39	CRP	GLUCOSE	GPT	IGFBP2	TRIG
5.40	CRP	GLUCOSE	GPT	INSULIN-M	LEP

FIGURA 6C (Continuación)

Panel No.	Marcador 1	Marcador 2	Marcador 3	Marcador 4	Marcador 5
5.41	CRP	GLUCOSE	GPT	INSULIN-M	TRIG
5.42	CRP	GLUCOSE	GPT	LEP	TRIG
5.43	CRP	GLUCOSE	HBA1C	HSPA1B	IGFBP1
5.44	CRP	GLUCOSE	HBA1C	HSPA1B	IGFBP2
5.45	CRP	GLUCOSE	HBA1C	HSPA1B	INSULIN-M
5.46	CRP	GLUCOSE	HBA1C	HSPA1B	TRIG
5.47	CRP	GLUCOSE	HBA1C	IGFBP1	INSULIN-M
5.48	CRP	GLUCOSE	HBA1C	IGFBP1	LEP
5.49	CRP	GLUCOSE	HBA1C	IGFBP1	TRIG
5.50	CRP	GLUCOSE	HBA1C	INSULIN-M	LEP
5.51	CRP	GLUCOSE	HBA1C	INSULIN-M	TRIG
5.52	CRP	GLUCOSE	HSPA1B	IGFBP2	INSULIN-M
5.53	CRP	GLUCOSE	HSPA1B	INSULIN-M	LEP
5.54	CRP	GLUCOSE	HSPA1B	INSULIN-M	TRIG
5.55	CRP	GLUCOSE	IGFBP1	INSULIN-M	TRIG
5.56	CRP	GLUCOSE	IGFBP2	INSULIN-M	TRIG
5.57	CRP	GLUCOSE	IGFBP2	LEP	TRIG
5.58	CRP	HBA1C	HSPA1B	IGFBP1	TRIG
5.59	GLUCOSE	GPT	HBA1C	HSPA1B	LEP
5.60	GLUCOSE	GPT	HBA1C	INSULIN-M	LEP
5.61	GLUCOSE	GPT	HBA1C	LEP	TRIG
5.62	GLUCOSE	GPT	HSPA1B	IGFBP2	INSULIN-M
5.63	GLUCOSE	HBA1C	HSPA1B	IGFBP2	INSULIN-M
5.64	GLUCOSE	HBA1C	HSPA1B	INSULIN-M	TRIG
5.65	GLUCOSE	HBA1C	HSPA1B	LEP	TRIG

FIGURA 6D

Panci No.	Marcador 1	Marcador 2	Marcador 3	Marcador 4	Marcador 5	Marcador 6
6.1	ADIPOQ	CRP	GLUCOSE	GPT	HBA1C	HSPA1B
6.2	ADIPOQ	CRP	GLUCOSE	GPT	HBA1C	IGFBP1
6.3	ADIPOQ	CRP	GLUCOSE	GPT	HBA1C	IGFBP2
6.4	ADIPOQ	CRP	GLUCOSE	GPT	HBA1C	INSULIN-M
6.5	ADIPOQ	CRP	GLUCOSE	GPT	HBA1C	LEP
6.6	ADIPOQ	CRP	GLUCOSE	GPT	HBA1C	TRIG
6.7	ADIPOQ	CRP	GLUCOSE	GPT	HSPA1B	INSULIN-M
6.8	ADIPOQ	CRP	GLUCOSE	GPT	HSPA1B	LEP
6.9	ADIPOQ	CRP	GLUCOSE	GPT	HSPA1B	TRIG
6.10	ADIPOQ	CRP	GLUCOSE	GPT	IGFBP1	IGFBP2
6.11	ADIPOQ	CRP	GLUCOSE	GPT	IGFBP1	INSULIN-M
6.12	ADIPOQ	CRP	GLUCOSE	GPT	IGFBP1	LEP
6.13	ADIPOQ	CRP	GLUCOSE	GPT	IGFBP2	INSULIN-M
6.14	ADIPOQ	CRP	GLUCOSE	GPT	IGFBP2	LEP
6.15	ADIPOQ	CRP	GLUCOSE	GPT	IGFBP2	TRIG
6.16	ADIPOQ	CRP	GLUCOSE	GPT	INSULIN-M	LEP
6.17	ADIPOQ	CRP	GLUCOSE	GPT	INSULIN-M	TRIG
6.18	ADIPOQ	CRP	GLUCOSE	GPT	LEP	TRIG
6.19	ADIPOQ	CRP	GLUCOSE	HBA1C	HSPA1B	IGFBP1
6.20	ADIPOQ	CRP	GLUCOSE	HBA1C	HSPA1B	IGFBP2
6.21	ADIPOQ	CRP	GLUCOSE	HBA1C	HSPA1B	INSULIN-M
6.22	ADIPOQ	CRP	GLUCOSE	HBA1C	HSPA1B	LEP
6.23	ADIPOQ	CRP	GLUCOSE	HBA1C	HSPA1B	TRIG
6.24	ADIPOQ	CRP	GLUCOSE	HBA1C	IGFBP1	IGFBP2
6.25	ADIPOQ	CRP	GLUCOSE	HBA1C	IGFBP1	INSULIN-M
6.26	ADIPOQ	CRP	GLUCOSE	HBA1C	IGFBP1	LEP
6.27	ADIPOQ	CRP	GLUCOSE	HBA1C	IGFBP1	TRIG
6.28	ADIPOQ	CRP	GLUCOSE	HBA1C	IGFBP2	INSULIN-M
6.29	ADIPOQ	CRP	GLUCOSE	HBA1C	IGFBP2	LEP
6.30	ADIPOQ	CRP	GLUCOSE	HBA1C	IGFBP2	TRIG
6.31	ADIPOQ	CRP	GLUCOSE	HBA1C	INSULIN-M	LEP
6.32	ADIPOQ	CRP	GLUCOSE	HBA1C	INSULIN-M	TRIG
6.33	ADIPOQ	CRP	GLUCOSE	HBA1C	LEP	TRIG
6.34	ADIPOQ	CRP	GLUCOSE	HSPA1B	IGFBP1	IGFBP2
6.35	ADIPOQ	CRP	GLUCOSE	HSPA1B	IGFBP1	INSULIN-M
6.36	ADIPOQ	CRP	GLUCOSE	HSPA1B	IGFBP1	LEP
6.37	ADIPOQ	CRP	GLUCOSE	HSPA1B	IGFBP1	TRIG
6.38	ADIPOQ	CRP	GLUCOSE	HSPA1B	IGFBP2	INSULIN-M
6.39	ADIPOQ	CRP	GLUCOSE	HSPA1B	IGFBP2	LEP
6.40	ADIPOQ	CRP	GLUCOSE	HSPA1B	INSULIN-M	LEP

FIGURA 6D (Continuación)

Panel No.	Marcador 1	Marcador 2	Marcador 3	Marcador 4	Marcador 5	Marcador 6
6.41	ADIPOQ	CRP	GLUCOSE	HSPA1B	INSULIN-M	TRIG
6.42	ADIPOQ	CRP	GLUCOSE	HSPA1B	LEP	TRIG
6.43	ADIPOQ	CRP	GLUCOSE	IGFBP1	IGFBP2	INSULIN-M
6.44	ADIPOQ	CRP	GLUCOSE	IGFBP1	IGFBP2	LEP
6.45	ADIPOQ	CRP	GLUCOSE	IGFBP1	INSULIN-M	LEP
6.46	ADIPOQ	CRP	GLUCOSE	IGFBP1	INSULIN-M	TRIG
6.47	ADIPOQ	CRP	GLUCOSE	IGFBP1	LEP	TRIG
6.48	ADIPOQ	CRP	GLUCOSE	IGFBP2	INSULIN-M	LEP
6.49	ADIPOQ	CRP	GLUCOSE	IGFBP2	INSULIN-M	TRIG
6.50	ADIPOQ	CRP	GLUCOSE	IGFBP2	LEP	TRIG
6.51	ADIPOQ	CRP	GLUCOSE	INSULIN-M	LEP	TRIG
6.52	ADIPOQ	CRP	GPT	HBA1C	HSPA1B	INSULIN-M
6.53	ADIPOQ	CRP	GPT	HBA1C	IGFBP2	INSULIN-M
6.54	ADIPOQ	CRP	GPT	HBA1C	INSULIN-M	TRIG
6.55	ADIPOQ	GLUCOSE	GPT	HBA1C	HSPA1B	INSULIN-M
6.56	ADIPOQ	GLUCOSE	GPT	HBA1C	IGFBP2	INSULIN-M
6.57	ADIPOQ	GLUCOSE	GPT	HBA1C	IGFBP2	LEP
6.58	ADIPOQ	GLUCOSE	GPT	HBA1C	INSULIN-M	LEP
6.59	ADIPOQ	GLUCOSE	GPT	HBA1C	LEP	TRIG
6.60	ADIPOQ	GLUCOSE	GPT	HSPA1B	IGFBP2	LEP
6.61	ADIPOQ	GLUCOSE	GPT	HSPA1B	INSULIN-M	LEP
6.62	ADIPOQ	GLUCOSE	GPT	HSPA1B	LEP	TRIG
6.63	ADIPOQ	GLUCOSE	GPT	IGFBP2	LEP	TRIG
6.64	ADIPOQ	GLUCOSE	HBA1C	HSPA1B	IGFBP2	INSULIN-M
6.65	ADIPOQ	GLUCOSE	HBA1C	HSPA1B	IGFBP2	LEP
6.66	ADIPOQ	GLUCOSE	HBA1C	HSPA1B	INSULIN-M	LEP
6.67	ADIPOQ	GLUCOSE	HBA1C	HSPA1B	INSULIN-M	TRIG
6.68	ADIPOQ	GLUCOSE	HBA1C	HSPA1B	LEP	TRIG
6.69	ADIPOQ	GLUCOSE	HBA1C	IGFBP2	LEP	TRIG
6.70	ADIPOQ	GLUCOSE	HBA1C	INSULIN-M	LEP	TRIG
6.71	ADIPOQ	GLUCOSE	HSPA1B	IGFBP1	IGFBP2	LEP
6.72	ADIPOQ	GLUCOSE	HSPA1B	IGFBP1	LEP	TRIG
6.73	ADIPOQ	GLUCOSE	HSPA1B	IGFBP2	INSULIN-M	LEP
6.74	ADIPOQ	GLUCOSE	HSPA1B	IGFBP2	LEP	TRIG
6.75	ADIPOQ	GLUCOSE	HSPA1B	INSULIN-M	LEP	TRIG
6.76	CRP	GLUCOSE	GPT	HBA1C	HSPA1B	IGFBP1
6.77	CRP	GLUCOSE	GPT	HBA1C	HSPA1B	IGFBP2
6.78	CRP	GLUCOSE	GPT	HBA1C	HSPA1B	INSULIN-M
6.79	CRP	GLUCOSE	GPT	HBA1C	HSPA1B	LEP
6.80	CRP	GLUCOSE	GPT	HBA1C	HSPA1B	TRIG

FIGURA 6D (Continuación)

6.81	CRP	GLUCOSE	GPT	HBA1C	IGFBP1	IGFBP2
6.82	CRP	GLUCOSE	GPT	HBA1C	IGFBP1	INSULIN-M
6.83	CRP	GLUCOSE	GPT	HBA1C	IGFBP1	LEP
6.84	CRP	GLUCOSE	GPT	HBA1C	IGFBP1	TRIG
6.85	CRP	GLUCOSE	GPT	HBA1C	IGFBP2	INSULIN-M
6.86	CRP	GLUCOSE	GPT	HBA1C	INSULIN-M	LEP
6.87	CRP	GLUCOSE	GPT	HBA1C	INSULIN-M	TRIG
6.88	CRP	GLUCOSE	GPT	HBA1C	LEP	TRIG
6.89	CRP	GLUCOSE	GPT	HSPA1B	IGFBP2	INSULIN-M
6.90	CRP	GLUCOSE	GPT	HSPA1B	IGFBP2	LEP
6.91	CRP	GLUCOSE	GPT	HSPA1B	IGFBP2	TRIG
6.92	CRP	GLUCOSE	GPT	HSPA1B	INSULIN-M	LEP
6.93	CRP	GLUCOSE	GPT	HSPA1B	INSULIN-M	TRIG
6.94	CRP	GLUCOSE	GPT	IGFBP1	IGFBP2	INSULIN-M
6.95	CRP	GLUCOSE	GPT	IGFBP1	INSULIN-M	LEP
6.96	CRP	GLUCOSE	GPT	IGFBP1	LEP	TRIG
6.97	CRP	GLUCOSE	GPT	IGFBP2	INSULIN-M	TRIG
6.98	CRP	GLUCOSE	GPT	IGFBP2	LEP	TRIG
6.99	CRP	GLUCOSE	GPT	INSULIN-M	LEP	TRIG
6.100	CRP	GLUCOSE	HBA1C	HSPA1B	IGFBP1	INSULIN-M
6.101	CRP	GLUCOSE	HBA1C	HSPA1B	IGFBP1	LEP
6.102	CRP	GLUCOSE	HBA1C	HSPA1B	IGFBP1	TRIG
6.103	CRP	GLUCOSE	HBA1C	HSPA1B	IGFBP2	INSULIN-M
6.104	CRP	GLUCOSE	HBA1C	HSPA1B	IGFBP2	LEP
6.105	CRP	GLUCOSE	HBA1C	HSPA1B	INSULIN-M	LEP
6.106	CRP	GLUCOSE	HBA1C	HSPA1B	INSULIN-M	TRIG
6.107	CRP	GLUCOSE	HBA1C	HSPA1B	LEP	TRIG
6.108	CRP	GLUCOSE	HBA1C	IGFBP1	IGFBP2	INSULIN-M
6.109	CRP	GLUCOSE	HBA1C	IGFBP1	IGFBP2	TRIG
6.110	CRP	GLUCOSE	HBA1C	IGFBP1	INSULIN-M	LEP
6.111	CRP	GLUCOSE	HBA1C	IGFBP1	INSULIN-M	TRIG
6.112	CRP	GLUCOSE	HBA1C	IGFBP1	LEP	TRIG
6.113	CRP	GLUCOSE	HBA1C	IGFBP2	INSULIN-M	LEP
6.114	CRP	GLUCOSE	HBA1C	IGFBP2	INSULIN-M	TRIG
6.115	CRP	GLUCOSE	HBA1C	IGFBP2	LEP	TRIG
6.116	CRP	GLUCOSE	HBA1C	INSULIN-M	LEP	TRIG
6.117	CRP	GLUCOSE	HSPA1B	IGFBP1	IGFBP2	INSULIN-M
6.118	CRP	GLUCOSE	HSPA1B	IGFBP1	LEP	TRIG
6.119	CRP	GLUCOSE	HSPA1B	IGFBP2	INSULIN-M	LEP
6.120	CRP	GLUCOSE	HSPA1B	IGFBP2	INSULIN-M	TRIG

FIGURA 6D (Continuación)

Panel No.	Marcador 1	Marcador 2	Marcador 3	Marcador 4	Marcador 5	Marcador 6
6.121	CRP	GLUCOSE	HSPA1B	IGFBP2	LEP	TRIG
6.122	CRP	GLUCOSE	IGFBP1	IGFBP2	INSULIN-M	TRIG
6.123	CRP	GLUCOSE	IGFBP1	INSULIN-M	LEP	TRIG
6.124	CRP	GLUCOSE	IGFBP2	INSULIN-M	LEP	TRIG
6.125	CRP	GPT	HBA1C	HSPA1B	INSULIN-M	TRIG
6.126	GLUCOSE	GPT	HBA1C	HSPA1B	IGFBP2	INSULIN-M
6.127	GLUCOSE	GPT	HBA1C	HSPA1B	IGFBP2	LEP
6.128	GLUCOSE	GPT	HBA1C	IGFBP2	INSULIN-M	LEP
6.129	GLUCOSE	GPT	HBA1C	INSULIN-M	LEP	TRIG
6.130	GLUCOSE	HBA1C	HSPA1B	IGFBP1	IGFBP2	INSULIN-M
6.131	GLUCOSE	HBA1C	HSPA1B	IGFBP2	INSULIN-M	LEP
6.132	GLUCOSE	HBA1C	HSPA1B	IGFBP2	INSULIN-M	TRIG
6.133	GLUCOSE	HBA1C	HSPA1B	IGFBP2	LEP	TRIG
6.134	GLUCOSE	HBA1C	IGFBP1	INSULIN-M	LEP	TRIG

FIGURA 6E

Panel No.	Marcador 1	Marcador 2	Marcador 3	Marcador 4	Marcador 5	Marcador 6	Marcador 7
7.1	ADIPOQ	CRP	GLUCOSE	GPT	HBA1C	HSPA1B	INSULIN-M
7.2	ADIPOQ	CRP	GLUCOSE	GPT	HBA1C	HSPA1B	LEP
7.3	ADIPOQ	CRP	GLUCOSE	GPT	HBA1C	HSPA1B	LEP
7.4	ADIPOQ	CRP	GLUCOSE	GPT	HBA1C	HSPA1B	LEP
7.5	ADIPOQ	CRP	GLUCOSE	GPT	HBA1C	HSPA1B	TRIG
7.6	ADIPOQ	CRP	GLUCOSE	GPT	HBA1C	IGFBP1	LEP
7.7	ADIPOQ	CRP	GLUCOSE	GPT	HBA1C	IGFBP1	LEP
7.8	ADIPOQ	CRP	GLUCOSE	GPT	HBA1C	IGFBP1	LEP
7.9	ADIPOQ	CRP	GLUCOSE	GPT	HBA1C	IGFBP1	TRIG
7.10	ADIPOQ	CRP	GLUCOSE	GPT	HBA1C	IGFBP2	LEP
7.11	ADIPOQ	CRP	GLUCOSE	GPT	HBA1C	IGFBP2	LEP
7.12	ADIPOQ	CRP	GLUCOSE	GPT	HBA1C	IGFBP2	TRIG
7.13	ADIPOQ	CRP	GLUCOSE	GPT	HBA1C	INSULIN-M	LEP
7.14	ADIPOQ	CRP	GLUCOSE	GPT	HBA1C	INSULIN-M	TRIG
7.15	ADIPOQ	CRP	GLUCOSE	GPT	HBA1C	LEP	IGFBP2
7.16	ADIPOQ	CRP	GLUCOSE	GPT	HSPA1B	IGFBP1	INSULIN-M
7.17	ADIPOQ	CRP	GLUCOSE	GPT	HSPA1B	IGFBP1	LEP
7.18	ADIPOQ	CRP	GLUCOSE	GPT	HSPA1B	IGFBP1	TRIG
7.19	ADIPOQ	CRP	GLUCOSE	GPT	HSPA1B	IGFBP2	LEP
7.20	ADIPOQ	CRP	GLUCOSE	GPT	HSPA1B	IGFBP2	TRIG
7.21	ADIPOQ	CRP	GLUCOSE	GPT	HSPA1B	INSULIN-M	TRIG
7.22	ADIPOQ	CRP	GLUCOSE	GPT	HSPA1B	INSULIN-M	TRIG
7.23	ADIPOQ	CRP	GLUCOSE	GPT	HSPA1B	LEP	TRIG
7.24	ADIPOQ	CRP	GLUCOSE	GPT	IGFBP1	IGFBP2	LEP
7.25	ADIPOQ	CRP	GLUCOSE	GPT	IGFBP1	IGFBP2	TRIG
7.26	ADIPOQ	CRP	GLUCOSE	GPT	IGFBP1	IGFBP2	INSULIN-M
7.27	ADIPOQ	CRP	GLUCOSE	GPT	IGFBP1	INSULIN-M	INSULIN-M
7.28	ADIPOQ	CRP	GLUCOSE	GPT	IGFBP1	INSULIN-M	TRIG
7.29	ADIPOQ	CRP	GLUCOSE	GPT	IGFBP1	LEP	INSULIN-M
7.30	ADIPOQ	CRP	GLUCOSE	GPT	IGFBP2	INSULIN-M	LEP
7.31	ADIPOQ	CRP	GLUCOSE	GPT	IGFBP2	INSULIN-M	TRIG
7.32	ADIPOQ	CRP	GLUCOSE	GPT	IGFBP2	LEP	IGFBP2
7.33	ADIPOQ	CRP	GLUCOSE	GPT	INSULIN-M	LEP	INSULIN-M
7.34	ADIPOQ	CRP	GLUCOSE	HBA1C	HSPA1B	IGFBP1	IGFBP1
7.35	ADIPOQ	CRP	GLUCOSE	HBA1C	HSPA1B	IGFBP1	LEP
7.36	ADIPOQ	CRP	GLUCOSE	HBA1C	HSPA1B	IGFBP1	TRIG
7.37	ADIPOQ	CRP	GLUCOSE	HBA1C	HSPA1B	IGFBP2	LEP
7.38	ADIPOQ	CRP	GLUCOSE	HBA1C	HSPA1B	IGFBP2	TRIG
7.39	ADIPOQ	CRP	GLUCOSE	HBA1C	HSPA1B	IGFBP2	TRIG
7.40	ADIPOQ	CRP	GLUCOSE	HBA1C	HSPA1B	INSULIN-M	IGFBP2

FIGURA 6E (Continuación)

Panel No.	Marcador 1	Marcador 2	Marcador 3	Marcador 4	Marcador 5	Marcador 6	Marcador 7
7.41	ADIPOQ	CRP	GLUCOSE	HBA1C	HSPA1B	INSULIN-M	TRIG
7.42	ADIPOQ	CRP	GLUCOSE	HBA1C	HSPA1B	LEP	LEP
7.43	ADIPOQ	CRP	GLUCOSE	HBA1C	IGFBP1	IGFBP2	LEP
7.44	ADIPOQ	CRP	GLUCOSE	HBA1C	IGFBP1	IGFBP2	TRIG
7.45	ADIPOQ	CRP	GLUCOSE	HBA1C	IGFBP1	IGFBP2	TRIG
7.46	ADIPOQ	CRP	GLUCOSE	HBA1C	IGFBP1	INSULIN-M	TRIG
7.47	ADIPOQ	CRP	GLUCOSE	HBA1C	IGFBP1	LEP	TRIG
7.48	ADIPOQ	CRP	GLUCOSE	HBA1C	IGFBP2	INSULIN-M	INSULIN-M
7.49	ADIPOQ	CRP	GLUCOSE	HBA1C	IGFBP2	INSULIN-M	TRIG
7.50	ADIPOQ	CRP	GLUCOSE	HBA1C	IGFBP2	LEP	TRIG
7.51	ADIPOQ	CRP	GLUCOSE	HBA1C	INSULIN-M	LEP	TRIG
7.52	ADIPOQ	CRP	GLUCOSE	HSPA1B	IGFBP1	IGFBP2	INSULIN-M
7.53	ADIPOQ	CRP	GLUCOSE	HSPA1B	IGFBP1	IGFBP2	INSULIN-M
7.54	ADIPOQ	CRP	GLUCOSE	HSPA1B	IGFBP1	IGFBP2	TRIG
7.55	ADIPOQ	CRP	GLUCOSE	HSPA1B	IGFBP1	INSULIN-M	TRIG
7.56	ADIPOQ	CRP	GLUCOSE	HSPA1B	IGFBP1	LEP	TRIG
7.57	ADIPOQ	CRP	GLUCOSE	HSPA1B	IGFBP2	INSULIN-M	LEP
7.58	ADIPOQ	CRP	GLUCOSE	HSPA1B	IGFBP2	INSULIN-M	LEP
7.59	ADIPOQ	CRP	GLUCOSE	HSPA1B	IGFBP2	LEP	TRIG
7.60	ADIPOQ	CRP	GLUCOSE	HSPA1B	INSULIN-M	LEP	LEP
7.61	ADIPOQ	CRP	GLUCOSE	IGFBP1	IGFBP2	INSULIN-M	TRIG
7.62	ADIPOQ	CRP	GLUCOSE	IGFBP1	IGFBP2	INSULIN-M	TRIG
7.63	ADIPOQ	CRP	GLUCOSE	IGFBP1	IGFBP2	LEP	TRIG
7.64	ADIPOQ	CRP	GLUCOSE	IGFBP2	INSULIN-M	LEP	TRIG
7.65	ADIPOQ	CRP	GPT	HBA1C	HSPA1B	IGFBP2	INSULIN-M
7.66	ADIPOQ	CRP	GPT	HBA1C	HSPA1B	IGFBP2	TRIG
7.67	ADIPOQ	CRP	GPT	HBA1C	HSPA1B	INSULIN-M	TRIG
7.68	ADIPOQ	CRP	HBA1C	HSPA1B	IGFBP2	INSULIN-M	LEP
7.69	ADIPOQ	CRP	HBA1C	HSPA1B	IGFBP2	INSULIN-M	TRIG
7.70	ADIPOQ	CRP	HBA1C	HSPA1B	INSULIN-M	LEP	TRIG
7.71	ADIPOQ	GLUCOSE	GPT	HBA1C	HSPA1B	IGFBP1	LEP
7.72	ADIPOQ	GLUCOSE	GPT	HBA1C	HSPA1B	IGFBP2	LEP
7.73	ADIPOQ	GLUCOSE	GPT	HBA1C	HSPA1B	IGFBP2	TRIG
7.74	ADIPOQ	GLUCOSE	GPT	HBA1C	HSPA1B	INSULIN-M	INSULIN-M
7.75	ADIPOQ	GLUCOSE	GPT	HBA1C	HSPA1B	INSULIN-M	LEP
7.76	ADIPOQ	GLUCOSE	GPT	HBA1C	HSPA1B	LEP	TRIG
7.77	ADIPOQ	GLUCOSE	GPT	HBA1C	IGFBP1	INSULIN-M	TRIG
7.78	ADIPOQ	GLUCOSE	GPT	HBA1C	IGFBP2	INSULIN-M	LEP
7.79	ADIPOQ	GLUCOSE	GPT	HBA1C	IGFBP2	LEP	INSULIN-M
7.80	ADIPOQ	GLUCOSE	GPT	HSPA1B	IGFBP1	INSULIN-M	TRIG

FIGURA 6E (Continuación)

Panel No.	Marcador 1	Marcador 2	Marcador 3	Marcador 4	Marcador 5	Marcador 6	Marcador 7
7.81	ADIPOQ	GLUCOSE	GPT	HSPA1B	IGFBP2	LEP	LEP
7.82	ADIPOQ	GLUCOSE	GPT	HSPA1B	INSULIN-M	LEP	LEP
7.83	ADIPOQ	GLUCOSE	GPT	IGFBP1	IGFBP2	INSULIN-M	TRIG
7.84	ADIPOQ	GLUCOSE	HBA1C	HSPA1B	IGFBP1	IGFBP2	LEP
7.85	ADIPOQ	GLUCOSE	HBA1C	HSPA1B	IGFBP1	INSULIN-M	TRIG
7.86	ADIPOQ	GLUCOSE	HBA1C	HSPA1B	IGFBP1	LEP	LEP
7.87	ADIPOQ	GLUCOSE	HBA1C	HSPA1B	IGFBP2	INSULIN-M	INSULIN-M
7.88	ADIPOQ	GLUCOSE	HBA1C	HSPA1B	IGFBP2	INSULIN-M	TRIG
7.89	ADIPOQ	GLUCOSE	HBA1C	HSPA1B	IGFBP2	LEP	TRIG
7.90	ADIPOQ	GLUCOSE	HBA1C	HSPA1B	INSULIN-M	LEP	TRIG
7.91	ADIPOQ	GLUCOSE	HBA1C	IGFBP2	INSULIN-M	LEP	TRIG
7.92	ADIPOQ	GLUCOSE	HSPA1B	IGFBP2	INSULIN-M	LEP	TRIG
7.93	CRP	GLUCOSE	GPT	HBA1C	HSPA1B	IGFBP1	INSULIN-M
7.94	CRP	GLUCOSE	GPT	HBA1C	HSPA1B	IGFBP1	LEP
7.95	CRP	GLUCOSE	GPT	HBA1C	HSPA1B	IGFBP2	INSULIN-M
7.96	CRP	GLUCOSE	GPT	HBA1C	HSPA1B	IGFBP2	LEP
7.97	CRP	GLUCOSE	GPT	HBA1C	HSPA1B	IGFBP2	TRIG
7.98	CRP	GLUCOSE	GPT	HBA1C	HSPA1B	INSULIN-M	TRIG
7.99	CRP	GLUCOSE	GPT	HBA1C	HSPA1B	INSULIN-M	TRIG
7.100	CRP	GLUCOSE	GPT	HBA1C	HSPA1B	LEP	TRIG
7.101	CRP	GLUCOSE	GPT	HBA1C	IGFBP1	IGFBP2	LEP
7.102	CRP	GLUCOSE	GPT	HBA1C	IGFBP1	IGFBP2	TRIG
7.103	CRP	GLUCOSE	GPT	HBA1C	IGFBP1	IGFBP2	TRIG
7.104	CRP	GLUCOSE	GPT	HBA1C	IGFBP1	INSULIN-M	TRIG
7.105	CRP	GLUCOSE	GPT	HBA1C	IGFBP1	INSULIN-M	TRIG
7.106	CRP	GLUCOSE	GPT	HBA1C	IGFBP1	LEP	LEP
7.107	CRP	GLUCOSE	GPT	HBA1C	IGFBP2	INSULIN-M	TRIG
7.108	CRP	GLUCOSE	GPT	HBA1C	IGFBP2	INSULIN-M	TRIG
7.109	CRP	GLUCOSE	GPT	HBA1C	IGFBP2	LEP	INSULIN-M
7.110	CRP	GLUCOSE	GPT	HBA1C	INSULIN-M	LEP	LEP
7.111	CRP	GLUCOSE	GPT	HSPA1B	IGFBP1	IGFBP2	INSULIN-M
7.112	CRP	GLUCOSE	GPT	HSPA1B	IGFBP1	INSULIN-M	LEP
7.113	CRP	GLUCOSE	GPT	HSPA1B	IGFBP1	LEP	TRIG
7.114	CRP	GLUCOSE	GPT	HSPA1B	IGFBP2	INSULIN-M	LEP
7.115	CRP	GLUCOSE	GPT	HSPA1B	IGFBP2	INSULIN-M	TRIG
7.116	CRP	GLUCOSE	GPT	HSPA1B	INSULIN-M	LEP	TRIG
7.117	CRP	GLUCOSE	GPT	IGFBP1	IGFBP2	INSULIN-M	TRIG
7.118	CRP	GLUCOSE	GPT	IGFBP1	INSULIN-M	LEP	TRIG
7.119	CRP	GLUCOSE	HBA1C	HSPA1B	IGFBP1	IGFBP2	LEP
7.120	CRP	GLUCOSE	HBA1C	HSPA1B	IGFBP1	IGFBP2	TRIG

FIGURA 6E (Continuación)

Panel No.	Marcador 1	Marcador 2	Marcador 3	Marcador 4	Marcador 5	Marcador 6	Marcador 7
7.121	CRP	GLUCOSE	HBA1C	HSPA1B	IGFBP1	IGFBP2	TRIG
7.122	CRP	GLUCOSE	HBA1C	HSPA1B	IGFBP1	INSULIN-M	INSULIN-M
7.123	CRP	GLUCOSE	HBA1C	HSPA1B	IGFBP1	INSULIN-M	TRIG
7.124	CRP	GLUCOSE	HBA1C	HSPA1B	IGFBP1	LEP	TRIG
7.125	CRP	GLUCOSE	HBA1C	HSPA1B	IGFBP2	INSULIN-M	LEP
7.126	CRP	GLUCOSE	HBA1C	HSPA1B	IGFBP2	INSULIN-M	LEP
7.127	CRP	GLUCOSE	HBA1C	HSPA1B	IGFBP2	LEP	TRIG
7.128	CRP	GLUCOSE	HBA1C	HSPA1B	INSULIN-M	LEP	TRIG
7.129	CRP	GLUCOSE	HBA1C	IGFBP1	IGFBP2	INSULIN-M	TRIG
7.130	CRP	GLUCOSE	HBA1C	IGFBP1	IGFBP2	LEP	LEP
7.131	CRP	GLUCOSE	HBA1C	IGFBP1	INSULIN-M	LEP	TRIG
7.132	CRP	GLUCOSE	HBA1C	IGFBP2	INSULIN-M	LEP	TRIG
7.133	CRP	GLUCOSE	HSPA1B	IGFBP1	IGFBP2	LEP	TRIG
7.134	CRP	GLUCOSE	HSPA1B	IGFBP1	INSULIN-M	LEP	TRIG
7.135	CRP	GLUCOSE	HSPA1B	IGFBP2	INSULIN-M	LEP	TRIG
7.136	CRP	GLUCOSE	IGFBP1	IGFBP2	INSULIN-M	LEP	TRIG
7.137	CRP	GPT	HBA1C	HSPA1B	IGFBP1	IGFBP2	TRIG
7.138	GLUCOSE	GPT	HBA1C	HSPA1B	IGFBP1	INSULIN-M	TRIG
7.139	GLUCOSE	GPT	HBA1C	HSPA1B	IGFBP1	INSULIN-M	TRIG
7.140	GLUCOSE	GPT	HBA1C	HSPA1B	IGFBP2	INSULIN-M	LEP
7.141	GLUCOSE	GPT	HBA1C	HSPA1B	IGFBP2	INSULIN-M	TRIG
7.142	GLUCOSE	GPT	HBA1C	HSPA1B	IGFBP2	LEP	LEP
7.143	GLUCOSE	GPT	HBA1C	HSPA1B	INSULIN-M	LEP	INSULIN-M
7.144	GLUCOSE	GPT	HBA1C	IGFBP2	INSULIN-M	LEP	TRIG
7.145	GLUCOSE	GPT	HSPA1B	IGFBP1	INSULIN-M	LEP	TRIG
7.146	GLUCOSE	GPT	HSPA1B	IGFBP2	INSULIN-M	LEP	TRIG
7.147	GLUCOSE	HBA1C	HSPA1B	IGFBP1	IGFBP2	INSULIN-M	LEP

FIGURA 6F

Panel No.	Marcador 1	Marcador 2	Marcador 3	Marcador 4	Marcador 5	Marcador 6	Marcador 7	Marcador 8
8.1	ADIPOQ	CRP	GLUCOSE	GPT	HBA1C	HSPA1B	IGFBP2	INSULIN-M
8.2	ADIPOQ	CRP	GLUCOSE	GPT	HBA1C	HSPA1B	IGFBP2	LEP
8.3	ADIPOQ	CRP	GLUCOSE	GPT	HBA1C	HSPA1B	INSULIN-M	LEP
8.4	ADIPOQ	CRP	GLUCOSE	GPT	HBA1C	HSPA1B	INSULIN-M	LEP
8.5	ADIPOQ	CRP	GLUCOSE	GPT	HBA1C	HSPA1B	INSULIN-M	LEP
8.6	ADIPOQ	CRP	GLUCOSE	GPT	HBA1C	HSPA1B	INSULIN-M	LEP
8.7	ADIPOQ	CRP	GLUCOSE	GPT	HBA1C	HSPA1B	LEP	TRIG
8.8	ADIPOQ	CRP	GLUCOSE	GPT	HBA1C	HSPA1B	LEP	TRIG
8.9	ADIPOQ	CRP	GLUCOSE	GPT	HBA1C	HSPA1B	LEP	TRIG
8.10	ADIPOQ	CRP	GLUCOSE	GPT	HBA1C	IGFBP1	IGFBP1	IGFBP2
8.11	ADIPOQ	CRP	GLUCOSE	GPT	HBA1C	IGFBP1	IGFBP2	INSULIN-M
8.12	ADIPOQ	CRP	GLUCOSE	GPT	HBA1C	IGFBP1	INSULIN-M	LEP
8.13	ADIPOQ	CRP	GLUCOSE	GPT	HBA1C	IGFBP1	INSULIN-M	TRIG
8.14	ADIPOQ	CRP	GLUCOSE	GPT	HBA1C	IGFBP1	LEP	TRIG
8.15	ADIPOQ	CRP	GLUCOSE	GPT	HBA1C	IGFBP1	LEP	TRIG
8.16	ADIPOQ	CRP	GLUCOSE	GPT	HBA1C	IGFBP2	IGFBP2	TRIG
8.17	ADIPOQ	CRP	GLUCOSE	GPT	HBA1C	IGFBP2	INSULIN-M	TRIG
8.18	ADIPOQ	CRP	GLUCOSE	GPT	HBA1C	IGFBP2	INSULIN-M	TRIG
8.19	ADIPOQ	CRP	GLUCOSE	GPT	HBA1C	INSULIN-M	LEP	TRIG
8.20	ADIPOQ	CRP	GLUCOSE	GPT	HSPA1B	IGFBP1	IGFBP2	LEP
8.21	ADIPOQ	CRP	GLUCOSE	GPT	HSPA1B	IGFBP1	INSULIN-M	LEP
8.22	ADIPOQ	CRP	GLUCOSE	GPT	HSPA1B	IGFBP1	INSULIN-M	LEP
8.23	ADIPOQ	CRP	GLUCOSE	GPT	HSPA1B	IGFBP1	INSULIN-M	LEP
8.24	ADIPOQ	CRP	GLUCOSE	GPT	HSPA1B	IGFBP1	LEP	TRIG
8.25	ADIPOQ	CRP	GLUCOSE	GPT	HSPA1B	IGFBP2	INSULIN-M	TRIG
8.26	ADIPOQ	CRP	GLUCOSE	GPT	HSPA1B	IGFBP2	LEP	TRIG
8.27	ADIPOQ	CRP	GLUCOSE	GPT	HSPA1B	IGFBP2	LEP	TRIG
8.28	ADIPOQ	CRP	GLUCOSE	GPT	HSPA1B	INSULIN-M	IGFBP2	LEP
8.29	ADIPOQ	CRP	GLUCOSE	GPT	IGFBP1	IGFBP2	IGFBP2	INSULIN-M
8.30	ADIPOQ	CRP	GLUCOSE	GPT	IGFBP1	IGFBP2	INSULIN-M	LEP
8.31	ADIPOQ	CRP	GLUCOSE	GPT	IGFBP1	IGFBP2	LEP	TRIG
8.32	ADIPOQ	CRP	GLUCOSE	GPT	IGFBP1	INSULIN-M	IGFBP1	LEP
8.33	ADIPOQ	CRP	GLUCOSE	GPT	IGFBP2	INSULIN-M	IGFBP1	TRIG
8.34	ADIPOQ	CRP	GLUCOSE	HBA1C	HSPA1B	IGFBP1	IGFBP1	INSULIN-M
8.35	ADIPOQ	CRP	GLUCOSE	HBA1C	HSPA1B	IGFBP1	INSULIN-M	TRIG
8.36	ADIPOQ	CRP	GLUCOSE	HBA1C	HSPA1B	IGFBP1	LEP	TRIG
8.37	ADIPOQ	CRP	GLUCOSE	HBA1C	HSPA1B	IGFBP1	LEP	TRIG
8.38	ADIPOQ	CRP	GLUCOSE	HBA1C	HSPA1B	IGFBP1	LEP	TRIG
8.39	ADIPOQ	CRP	GLUCOSE	HBA1C	HSPA1B	IGFBP1	LEP	TRIG
8.40	ADIPOQ	CRP	GLUCOSE	HBA1C	HSPA1B	IGFBP2	IGFBP2	TRIG

FIGURA 6F (Continuación)

Panel No.	Marcador 1	Marcador 2	Marcador 3	Marcador 4	Marcador 5	Marcador 6	Marcador 7	Marcador 8
8.41	ADIPOQ	CRP	GLUCOSE	HBA1C	HSPA1B	IGFBP2	INSULIN-M	TRIG
8.42	ADIPOQ	CRP	GLUCOSE	HBA1C	HSPA1B	IGFBP2	INSULIN-M	TRIG
8.43	ADIPOQ	CRP	GLUCOSE	HBA1C	HSPA1B	INSULIN-M	LEP	TRIG
8.44	ADIPOQ	CRP	GLUCOSE	HBA1C	IGFBP1	IGFBP2	INSULIN-M	TRIG
8.45	ADIPOQ	CRP	GLUCOSE	HBA1C	IGFBP1	IGFBP2	LEP	TRIG
8.46	ADIPOQ	CRP	GLUCOSE	HBA1C	IGFBP1	IGFBP2	LEP	TRIG
8.47	ADIPOQ	CRP	GLUCOSE	HBA1C	IGFBP1	INSULIN-M	LEP	TRIG
8.48	ADIPOQ	CRP	GLUCOSE	HBA1C	IGFBP2	INSULIN-M	LEP	TRIG
8.49	ADIPOQ	CRP	GLUCOSE	HSPA1B	IGFBP1	IGFBP2	IGFBP2	INSULIN-M
8.50	ADIPOQ	CRP	GLUCOSE	HSPA1B	IGFBP1	IGFBP2	INSULIN-M	LEP
8.51	ADIPOQ	CRP	GLUCOSE	HSPA1B	IGFBP1	INSULIN-M	LEP	TRIG
8.52	ADIPOQ	CRP	GLUCOSE	HSPA1B	IGFBP2	INSULIN-M	IGFBP2	LEP
8.53	ADIPOQ	CRP	GLUCOSE	IGFBP1	IGFBP2	INSULIN-M	INSULIN-M	TRIG
8.54	ADIPOQ	CRP	GPT	HBA1C	HSPA1B	IGFBP2	INSULIN-M	LEP
8.55	ADIPOQ	CRP	GPT	HBA1C	HSPA1B	IGFBP2	INSULIN-M	TRIG
8.56	ADIPOQ	GLUCOSE	GPT	HBA1C	HSPA1B	IGFBP1	INSULIN-M	LEP
8.57	ADIPOQ	GLUCOSE	GPT	HBA1C	HSPA1B	IGFBP1	LEP	TRIG
8.58	ADIPOQ	GLUCOSE	GPT	HBA1C	HSPA1B	IGFBP1	LEP	TRIG
8.59	ADIPOQ	GLUCOSE	GPT	HBA1C	HSPA1B	IGFBP2	IGFBP2	LEP
8.60	ADIPOQ	GLUCOSE	GPT	HBA1C	HSPA1B	IGFBP2	LEP	TRIG
8.61	ADIPOQ	GLUCOSE	GPT	HBA1C	HSPA1B	IGFBP2	LEP	TRIG
8.62	ADIPOQ	GLUCOSE	GPT	HBA1C	HSPA1B	INSULIN-M	IGFBP2	INSULIN-M
8.63	ADIPOQ	GLUCOSE	GPT	HBA1C	IGFBP1	IGFBP2	LEP	TRIG
8.64	ADIPOQ	GLUCOSE	GPT	HBA1C	IGFBP2	INSULIN-M	INSULIN-M	LEP
8.65	ADIPOQ	GLUCOSE	GPT	HSPA1B	IGFBP1	IGFBP2	INSULIN-M	TRIG
8.66	ADIPOQ	GLUCOSE	GPT	HSPA1B	IGFBP1	INSULIN-M	LEP	TRIG
8.67	ADIPOQ	GLUCOSE	GPT	HSPA1B	IGFBP2	INSULIN-M	LEP	TRIG
8.68	ADIPOQ	GLUCOSE	HBA1C	HSPA1B	IGFBP1	IGFBP2	INSULIN-M	LEP
8.69	ADIPOQ	GLUCOSE	HBA1C	HSPA1B	IGFBP1	IGFBP2	LEP	TRIG
8.70	ADIPOQ	GLUCOSE	HBA1C	HSPA1B	IGFBP1	IGFBP2	LEP	TRIG
8.71	ADIPOQ	GLUCOSE	HBA1C	HSPA1B	IGFBP2	INSULIN-M	INSULIN-M	TRIG
8.72	CRP	GLUCOSE	GPT	HBA1C	HSPA1B	IGFBP1	IGFBP2	TRIG
8.73	CRP	GLUCOSE	GPT	HBA1C	HSPA1B	IGFBP1	INSULIN-M	LEP
8.74	CRP	GLUCOSE	GPT	HBA1C	HSPA1B	IGFBP1	INSULIN-M	TRIG
8.75	CRP	GLUCOSE	GPT	HBA1C	HSPA1B	IGFBP1	INSULIN-M	TRIG
8.76	CRP	GLUCOSE	GPT	HBA1C	HSPA1B	IGFBP1	LEP	TRIG
8.77	CRP	GLUCOSE	GPT	HBA1C	HSPA1B	IGFBP1	LEP	TRIG
8.78	CRP	GLUCOSE	GPT	HBA1C	HSPA1B	IGFBP2	IGFBP2	LEP
8.79	CRP	GLUCOSE	GPT	HBA1C	HSPA1B	IGFBP2	LEP	TRIG
8.80	CRP	GLUCOSE	GPT	HBA1C	HSPA1B	IGFBP2	LEP	TRIG

FIGURA 6F (Continuación)

Panel No.	Marcador 1	Marcador 2	Marcador 3	Marcador 4	Marcador 5	Marcador 6	Marcador 7	Marcador 8
8.81	CRP	GLUCOSE	GPT	HBA1C	HSPA1B	INSULIN-M	LEP	TRIG
8.82	CRP	GLUCOSE	GPT	HBA1C	IGFBP1	IGFBP2	INSULIN-M	LEP
8.83	CRP	GLUCOSE	GPT	HBA1C	IGFBP1	IGFBP2	LEP	TRIG
8.84	CRP	GLUCOSE	GPT	HBA1C	IGFBP1	IGFBP2	LEP	TRIG
8.85	CRP	GLUCOSE	GPT	HBA1C	IGFBP1	INSULIN-M	INSULIN-M	TRIG
8.86	CRP	GLUCOSE	GPT	HBA1C	IGFBP2	INSULIN-M	IGFBP2	INSULIN-M
8.87	CRP	GLUCOSE	GPT	HSPA1B	IGFBP1	IGFBP2	INSULIN-M	LEP
8.88	CRP	GLUCOSE	GPT	HSPA1B	IGFBP1	IGFBP2	INSULIN-M	LEP
8.89	CRP	GLUCOSE	GPT	HSPA1B	IGFBP1	IGFBP2	INSULIN-M	TRIG
8.90	CRP	GLUCOSE	GPT	HSPA1B	IGFBP1	INSULIN-M	LEP	TRIG
8.91	CRP	GLUCOSE	GPT	HSPA1B	IGFBP2	INSULIN-M	LEP	TRIG
8.92	CRP	GLUCOSE	GPT	IGFBP1	IGFBP2	INSULIN-M	LEP	TRIG
8.93	CRP	GLUCOSE	HBA1C	HSPA1B	IGFBP1	IGFBP2	LEP	TRIG
8.94	CRP	GLUCOSE	HBA1C	HSPA1B	IGFBP1	INSULIN-M	LEP	TRIG
8.95	CRP	GLUCOSE	HBA1C	HSPA1B	IGFBP2	INSULIN-M	LEP	TRIG
8.96	CRP	GLUCOSE	HBA1C	IGFBP1	IGFBP2	INSULIN-M	LEP	TRIG
8.97	CRP	GPT	HBA1C	HSPA1B	IGFBP1	IGFBP2	INSULIN-M	TRIG
8.98	GLUCOSE	GPT	HBA1C	HSPA1B	IGFBP1	IGFBP2	INSULIN-M	LEP
8.99	GLUCOSE	GPT	HBA1C	HSPA1B	IGFBP1	IGFBP2	LEP	TRIG
8.100	GLUCOSE	GPT	HBA1C	HSPA1B	IGFBP2	INSULIN-M	INSULIN-M	TRIG

FIGURA 6G

Panel No.	Marcador 1	Marcador 2	Marcador 3	Marcador 4	Marcador 5	Marcador 6	Marcador 7	Marcador 8	Marcador 9
9.1	ADIPOQ	CRP	GLUCOSE	GPT	HBA1C	HSPA1B	IGFBP1	IGFBP2	INSULIN-M
9.2	ADIPOQ	CRP	GLUCOSE	GPT	HBA1C	HSPA1B	IGFBP1	IGFBP2	LEP
9.3	ADIPOQ	CRP	GLUCOSE	GPT	HBA1C	HSPA1B	IGFBP1	LEP	TRIG
9.4	ADIPOQ	CRP	GLUCOSE	GPT	HBA1C	HSPA1B	IGFBP2	INSULIN-M	LEP
9.5	ADIPOQ	CRP	GLUCOSE	GPT	HBA1C	HSPA1B	IGFBP2	INSULIN-M	TRIG
9.6	ADIPOQ	CRP	GLUCOSE	GPT	HBA1C	HSPA1B	IGFBP2	INSULIN-M	TRIG
9.7	ADIPOQ	CRP	GLUCOSE	GPT	HBA1C	HSPA1B	IGFBP2	LEP	TRIG
9.8	ADIPOQ	CRP	GLUCOSE	GPT	HBA1C	HSPA1B	IGFBP2	LEP	TRIG
9.9	ADIPOQ	CRP	GLUCOSE	GPT	HBA1C	HSPA1B	INSULIN-M	LEP	TRIG
9.10	ADIPOQ	CRP	GLUCOSE	GPT	HBA1C	HSPA1B	INSULIN-M	LEP	TRIG
9.11	ADIPOQ	CRP	GLUCOSE	GPT	HBA1C	IGFBP1	IGFBP2	INSULIN-M	LEP
9.12	ADIPOQ	CRP	GLUCOSE	GPT	HBA1C	IGFBP1	IGFBP2	LEP	TRIG
9.13	ADIPOQ	CRP	GLUCOSE	GPT	HBA1C	IGFBP1	IGFBP2	LEP	TRIG
9.14	ADIPOQ	CRP	GLUCOSE	GPT	HBA1C	IGFBP1	INSULIN-M	LEP	TRIG
9.15	ADIPOQ	CRP	GLUCOSE	GPT	HBA1C	IGFBP2	INSULIN-M	LEP	TRIG
9.16	ADIPOQ	CRP	GLUCOSE	GPT	HSPA1B	IGFBP1	IGFBP1	INSULIN-M	LEP
9.17	ADIPOQ	CRP	GLUCOSE	GPT	HSPA1B	IGFBP1	IGFBP1	INSULIN-M	LEP
9.18	ADIPOQ	CRP	GLUCOSE	GPT	HSPA1B	IGFBP1	IGFBP2	INSULIN-M	LEP
9.19	ADIPOQ	CRP	GLUCOSE	GPT	HSPA1B	IGFBP2	INSULIN-M	LEP	TRIG
9.20	ADIPOQ	CRP	GLUCOSE	GPT	IGFBP1	IGFBP2	INSULIN-M	LEP	TRIG
9.21	ADIPOQ	CRP	GLUCOSE	HBA1C	HSPA1B	IGFBP1	IGFBP1	INSULIN-M	TRIG
9.22	ADIPOQ	CRP	GLUCOSE	HBA1C	HSPA1B	IGFBP1	INSULIN-M	LEP	TRIG
9.23	ADIPOQ	CRP	GLUCOSE	HBA1C	HSPA1B	IGFBP1	INSULIN-M	LEP	TRIG
9.24	ADIPOQ	CRP	GLUCOSE	HBA1C	HSPA1B	IGFBP1	INSULIN-M	LEP	TRIG
9.25	ADIPOQ	CRP	GLUCOSE	HBA1C	HSPA1B	IGFBP2	IGFBP1	IGFBP2	TRIG
9.26	ADIPOQ	CRP	GLUCOSE	HBA1C	IGFBP1	IGFBP2	IGFBP2	INSULIN-M	TRIG
9.27	ADIPOQ	CRP	GLUCOSE	HSPA1B	IGFBP1	IGFBP2	INSULIN-M	LEP	TRIG
9.28	ADIPOQ	CRP	GPT	HBA1C	HSPA1B	IGFBP1	IGFBP2	INSULIN-M	LEP
9.29	ADIPOQ	CRP	GPT	HBA1C	HSPA1B	IGFBP1	IGFBP2	INSULIN-M	TRIG
9.30	ADIPOQ	GLUCOSE	GPT	HBA1C	HSPA1B	IGFBP1	IGFBP2	INSULIN-M	LEP
9.31	ADIPOQ	GLUCOSE	GPT	HBA1C	HSPA1B	IGFBP1	IGFBP2	LEP	TRIG
9.32	ADIPOQ	GLUCOSE	GPT	HBA1C	HSPA1B	IGFBP1	INSULIN-M	LEP	TRIG
9.33	ADIPOQ	GLUCOSE	GPT	HBA1C	HSPA1B	IGFBP1	INSULIN-M	LEP	TRIG
9.34	ADIPOQ	GLUCOSE	GPT	HBA1C	HSPA1B	IGFBP2	INSULIN-M	LEP	TRIG
9.35	ADIPOQ	GLUCOSE	GPT	HBA1C	IGFBP1	IGFBP2	IGFBP2	INSULIN-M	TRIG
9.36	ADIPOQ	GLUCOSE	GPT	HSPA1B	IGFBP1	IGFBP2	INSULIN-M	LEP	TRIG
9.37	ADIPOQ	GLUCOSE	HBA1C	HSPA1B	IGFBP1	IGFBP2	INSULIN-M	LEP	TRIG
9.38	CRP	GLUCOSE	GPT	HSPA1B	IGFBP1	IGFBP2	INSULIN-M	LEP	TRIG
9.39	CRP	GLUCOSE	GPT	HBA1C	HSPA1B	IGFBP1	IGFBP2	INSULIN-M	LEP
9.40	CRP	GLUCOSE	GPT	HBA1C	HSPA1B	IGFBP1	IGFBP2	INSULIN-M	TRIG
9.41	CRP	GLUCOSE	GPT	HBA1C	HSPA1B	IGFBP1	IGFBP2	LEP	TRIG
9.42	CRP	GLUCOSE	GPT	HBA1C	HSPA1B	IGFBP1	INSULIN-M	LEP	TRIG
9.43	CRP	GLUCOSE	GPT	HBA1C	HSPA1B	IGFBP2	INSULIN-M	LEP	TRIG
9.44	CRP	GLUCOSE	GPT	HBA1C	IGFBP1	IGFBP2	INSULIN-M	LEP	TRIG

FIGURA 6H

Panel No.	Marcador 1	Marcador 2	Marcador 3	Marcador 4	Marcador 5	Marcador 6	Marcador 7	Marcador 8	Marcador 9	Marcador 10
10.1	ADIPOQ	CRP	GLUCOSE	GPT	HBA1C	HSPA1B	IGFBP1	IGFBP2	INSULIN-M	LEP
10.2	ADIPOQ	CRP	GLUCOSE	GPT	HBA1C	HSPA1B	IGFBP1	IGFBP2	INSULIN-M	TRIG
10.3	ADIPOQ	CRP	GLUCOSE	GPT	HBA1C	HSPA1B	IGFBP1	IGFBP2	LEP	TRIG
10.4	ADIPOQ	CRP	GLUCOSE	GPT	HBA1C	HSPA1B	IGFBP1	INSULIN-M	LEP	TRIG
10.5	ADIPOQ	CRP	GLUCOSE	GPT	HBA1C	HSPA1B	IGFBP2	INSULIN-M	LEP	TRIG
10.6	ADIPOQ	CRP	GLUCOSE	GPT	HBA1C	IGFBP1	IGFBP2	INSULIN-M	LEP	TRIG
10.7	ADIPOQ	CRP	GLUCOSE	GPT	HSPA1B	IGFBP1	IGFBP2	INSULIN-M	LEP	TRIG
10.8	ADIPOQ	CRP	GLUCOSE	HBA1C	HSPA1B	IGFBP1	IGFBP2	INSULIN-M	LEP	TRIG
10.9	ADIPOQ	CRP	GPT	HBA1C	HSPA1B	IGFBP1	IGFBP2	INSULIN-M	LEP	TRIG
10.10	ADIPOQ	GLUCOSE	GPT	HBA1C	HSPA1B	IGFBP1	IGFBP2	INSULIN-M	LEP	TRIG
10.11	CRP	GLUCOSE	GPT	HBA1C	HSPA1B	IGFBP1	IGFBP2	INSULIN-M	LEP	TRIG

FIGURA 6I

Panel No.	Marcador1	Marcador2	Marcador3	Marcador4	Marcador5	Marcador6	Marcador7	Marcador8
11.1	ADIPOQ	CRP	GLUCOSE	GPT	HBA1C	HSPA1B	IGFBP1	IGFBP2

Panel No.	Marcador9	Marcador10	Marcador11
11.1 cont.	INSULIN-M	LEP	TRIG

FIGURA 7A

Panel No.	Marcador 1	Marcador 2	Marcador 3
7.3.1	ADIPOQ	CRP	GLUCOSE
7.3.2	CCL2	CRP	GLUCOSE
7.3.3	CD40	CRP	GLUCOSE
7.3.4	CRP	EGF	GLUCOSE
7.3.5	CRP	ENG	GLUCOSE
7.3.6	CRP	FGA	GLUCOSE
7.3.7	CRP	FTH1	GLUCOSE
7.3.8	CRP	GLUCOSE	GPT
7.3.9	CRP	GLUCOSE	HBA1C
7.3.10	CRP	GLUCOSE	HP
7.3.11	CRP	GLUCOSE	HSPA1B
7.3.12	CRP	GLUCOSE	IGF1R
7.3.13	CRP	GLUCOSE	IGFBP1
7.3.14	CRP	GLUCOSE	IGFBP2
7.3.15	CRP	GLUCOSE	IL2RA
7.3.16	CRP	GLUCOSE	IL2RB
7.3.17	CRP	GLUCOSE	IL6R
7.3.18	CRP	GLUCOSE	INSULIN-M
7.3.19	CRP	GLUCOSE	LEP
7.3.20	CRP	GLUCOSE	SCp
7.3.21	CRP	GLUCOSE	SHBG
7.3.22	CRP	GLUCOSE	TIMP2
7.3.23	CRP	GLUCOSE	TRIG
7.3.24	CRP	GLUCOSE	VWF
7.3.25	GLUCOSE	HBA1C	INSULIN-M

FIGURA 7B

Panel No.	Marcador 1	Marcador 2	Marcador 3	Marcador 4
7.4.1	ADIPOQ	CCL2	CRP	GLUCOSE
7.4.2	ADIPOQ	CD40	CRP	GLUCOSE
7.4.3	ADIPOQ	CRP	EGF	GLUCOSE
7.4.4	ADIPOQ	CRP	ENG	GLUCOSE
7.4.5	ADIPOQ	CRP	FGA	GLUCOSE
7.4.6	ADIPOQ	CRP	FTH1	GLUCOSE
7.4.7	ADIPOQ	CRP	GLUCOSE	GPT
7.4.8	ADIPOQ	CRP	GLUCOSE	HBA1C
7.4.9	ADIPOQ	CRP	GLUCOSE	HP
7.4.10	ADIPOQ	CRP	GLUCOSE	HSPA1B
7.4.11	ADIPOQ	CRP	GLUCOSE	IGF1R
7.4.12	ADIPOQ	CRP	GLUCOSE	IGFBP1
7.4.13	ADIPOQ	CRP	GLUCOSE	IGFBP2
7.4.14	ADIPOQ	CRP	GLUCOSE	IL2RA
7.4.15	ADIPOQ	CRP	GLUCOSE	IL2RB
7.4.16	ADIPOQ	CRP	GLUCOSE	IL6R
7.4.17	ADIPOQ	CRP	GLUCOSE	INSULIN-M
7.4.18	ADIPOQ	CRP	GLUCOSE	LEP
7.4.19	ADIPOQ	CRP	GLUCOSE	SCp
7.4.20	ADIPOQ	CRP	GLUCOSE	SHBG
7.4.21	ADIPOQ	CRP	GLUCOSE	TIMP2
7.4.22	ADIPOQ	CRP	GLUCOSE	TRIG
7.4.23	ADIPOQ	CRP	GLUCOSE	VWF
7.4.24	ADIPOQ	GLUCOSE	GPT	LEP
7.4.25	ADIPOQ	GLUCOSE	HBA1C	INSULIN-M
7.4.26	ADIPOQ	GLUCOSE	HBA1C	LEP
7.4.27	ADIPOQ	GLUCOSE	HSPA1B	LEP
7.4.28	ADIPOQ	GLUCOSE	IGFBP2	LEP
7.4.29	ADIPOQ	GLUCOSE	INSULIN-M	LEP
7.4.30	ADIPOQ	GLUCOSE	LEP	TRIG
7.4.31	ADIPOQ	GLUCOSE	LEP	VWF
7.4.32	CCL2	CD40	CRP	GLUCOSE
7.4.33	CCL2	CRP	EGF	GLUCOSE
7.4.34	CCL2	CRP	ENG	GLUCOSE
7.4.35	CCL2	CRP	FGA	GLUCOSE
7.4.36	CCL2	CRP	FTH1	GLUCOSE
7.4.37	CCL2	CRP	GLUCOSE	GPT
7.4.38	CCL2	CRP	GLUCOSE	HBA1C
7.4.39	CCL2	CRP	GLUCOSE	HP
7.4.40	CCL2	CRP	GLUCOSE	HSPA1B

FIGURA 7B (Continuación)

Panel No.	Marcador 1	Marcador 2	Marcador 3	Marcador 4
7.4.41	CCL2	CRP	GLUCOSE	IGF1R
7.4.42	CCL2	CRP	GLUCOSE	IGFBP1
7.4.43	CCL2	CRP	GLUCOSE	IGFBP2
7.4.44	CCL2	CRP	GLUCOSE	IL2RA
7.4.45	CCL2	CRP	GLUCOSE	IL2RB
7.4.46	CCL2	CRP	GLUCOSE	IL6R
7.4.47	CCL2	CRP	GLUCOSE	INSULIN-M
7.4.48	CCL2	CRP	GLUCOSE	LEP
7.4.49	CCL2	CRP	GLUCOSE	SCp
7.4.50	CCL2	CRP	GLUCOSE	SHBG
7.4.51	CCL2	CRP	GLUCOSE	TIMP2
7.4.52	CCL2	CRP	GLUCOSE	TRIG
7.4.53	CCL2	CRP	GLUCOSE	VWF
7.4.54	CCL2	CRP	HBA1C	INSULIN-M
7.4.55	CCL2	GLUCOSE	HBA1C	INSULIN-M
7.4.56	CCL2	GLUCOSE	HBA1C	LEP
7.4.57	CCL2	GLUCOSE	HSPA1B	INSULIN-M
7.4.58	CCL2	GLUCOSE	LEP	TRIG
7.4.59	CD40	CRP	EGF	GLUCOSE
7.4.60	CD40	CRP	ENG	GLUCOSE
7.4.61	CD40	CRP	FGA	GLUCOSE
7.4.62	CD40	CRP	FTH1	GLUCOSE
7.4.63	CD40	CRP	GLUCOSE	GPT
7.4.64	CD40	CRP	GLUCOSE	HBA1C
7.4.65	CD40	CRP	GLUCOSE	HP
7.4.66	CD40	CRP	GLUCOSE	HSPA1B
7.4.67	CD40	CRP	GLUCOSE	IGF1R
7.4.68	CD40	CRP	GLUCOSE	IGFBP1
7.4.69	CD40	CRP	GLUCOSE	IGFBP2
7.4.70	CD40	CRP	GLUCOSE	IL2RA
7.4.71	CD40	CRP	GLUCOSE	IL2RB
7.4.72	CD40	CRP	GLUCOSE	IL6R
7.4.73	CD40	CRP	GLUCOSE	INSULIN-M
7.4.74	CD40	CRP	GLUCOSE	LEP
7.4.75	CD40	CRP	GLUCOSE	SCp
7.4.76	CD40	CRP	GLUCOSE	SHBG
7.4.77	CD40	CRP	GLUCOSE	TIMP2
7.4.78	CD40	CRP	GLUCOSE	TRIG
7.4.79	CD40	CRP	GLUCOSE	VWF
7.4.80	CD40	GLUCOSE	HBA1C	INSULIN-M

FIGURA 7B (Continuación)

Panel No.	Marcador 1	Marcador 2	Marcador 3	Marcador 4
7.4.81	CRP	EGF	ENG	GLUCOSE
7.4.82	CRP	EGF	FGA	GLUCOSE
7.4.83	CRP	EGF	FTH1	GLUCOSE
7.4.84	CRP	EGF	GLUCOSE	GPT
7.4.85	CRP	EGF	GLUCOSE	HBA1C
7.4.86	CRP	EGF	GLUCOSE	HP
7.4.87	CRP	EGF	GLUCOSE	HSPA1B
7.4.88	CRP	EGF	GLUCOSE	IGF1R
7.4.89	CRP	EGF	GLUCOSE	IGFBP1
7.4.90	CRP	EGF	GLUCOSE	IGFBP2
7.4.91	CRP	EGF	GLUCOSE	IL2RA
7.4.92	CRP	EGF	GLUCOSE	IL2RB
7.4.93	CRP	EGF	GLUCOSE	IL6R
7.4.94	CRP	EGF	GLUCOSE	INSULIN-M
7.4.95	CRP	EGF	GLUCOSE	LEP
7.4.96	CRP	EGF	GLUCOSE	SCp
7.4.97	CRP	EGF	GLUCOSE	SHBG
7.4.98	CRP	EGF	GLUCOSE	TIMP2
7.4.99	CRP	EGF	GLUCOSE	TRIG
7.4.100	CRP	EGF	GLUCOSE	VWF
7.4.101	CRP	EGF	HBA1C	INSULIN-M
7.4.102	CRP	EGF	HBA1C	TRIG
7.4.103	CRP	ENG	FGA	GLUCOSE
7.4.104	CRP	ENG	FTH1	GLUCOSE
7.4.105	CRP	ENG	GLUCOSE	GPT
7.4.106	CRP	ENG	GLUCOSE	HBA1C
7.4.107	CRP	ENG	GLUCOSE	HP
7.4.108	CRP	ENG	GLUCOSE	HSPA1B
7.4.109	CRP	ENG	GLUCOSE	IGF1R
7.4.110	CRP	ENG	GLUCOSE	IGFBP1
7.4.111	CRP	ENG	GLUCOSE	IGFBP2
7.4.112	CRP	ENG	GLUCOSE	IL2RA
7.4.113	CRP	ENG	GLUCOSE	IL2RB
7.4.114	CRP	ENG	GLUCOSE	IL6R
7.4.115	CRP	ENG	GLUCOSE	INSULIN-M
7.4.116	CRP	ENG	GLUCOSE	LEP
7.4.117	CRP	ENG	GLUCOSE	SCp
7.4.118	CRP	ENG	GLUCOSE	SHBG
7.4.119	CRP	ENG	GLUCOSE	TIMP2
7.4.120	CRP	ENG	GLUCOSE	TRIG

FIGURA 7B (Continuación)

Panel No.	Marcador 1	Marcador 2	Marcador 3	Marcador 4
7.4.121	CRP	ENG	GLUCOSE	VWF
7.4.122	CRP	ENG	HBA1C	INSULIN-M
7.4.123	CRP	ENG	HBA1C	TRIG
7.4.124	CRP	FGA	FTH1	GLUCOSE
7.4.125	CRP	FGA	GLUCOSE	GPT
7.4.126	CRP	FGA	GLUCOSE	HBA1C
7.4.127	CRP	FGA	GLUCOSE	HP
7.4.128	CRP	FGA	GLUCOSE	HSPA1B
7.4.129	CRP	FGA	GLUCOSE	IGF1R
7.4.130	CRP	FGA	GLUCOSE	IGFBP1
7.4.131	CRP	FGA	GLUCOSE	IGFBP2
7.4.132	CRP	FGA	GLUCOSE	IL2RA
7.4.133	CRP	FGA	GLUCOSE	IL2RB
7.4.134	CRP	FGA	GLUCOSE	IL6R
7.4.135	CRP	FGA	GLUCOSE	INSULIN-M
7.4.136	CRP	FGA	GLUCOSE	LEP
7.4.137	CRP	FGA	GLUCOSE	SCp
7.4.138	CRP	FGA	GLUCOSE	SHBG
7.4.139	CRP	FGA	GLUCOSE	TIMP2
7.4.140	CRP	FGA	GLUCOSE	TRIG
7.4.141	CRP	FGA	GLUCOSE	VWF
7.4.142	CRP	FTH1	GLUCOSE	GPT
7.4.143	CRP	FTH1	GLUCOSE	HBA1C
7.4.144	CRP	FTH1	GLUCOSE	HP
7.4.145	CRP	FTH1	GLUCOSE	HSPA1B
7.4.146	CRP	FTH1	GLUCOSE	IGF1R
7.4.147	CRP	FTH1	GLUCOSE	IGFBP1
7.4.148	CRP	FTH1	GLUCOSE	IGFBP2
7.4.149	CRP	FTH1	GLUCOSE	IL2RA
7.4.150	CRP	FTH1	GLUCOSE	IL2RB
7.4.151	CRP	FTH1	GLUCOSE	IL6R
7.4.152	CRP	FTH1	GLUCOSE	INSULIN-M
7.4.153	CRP	FTH1	GLUCOSE	LEP
7.4.154	CRP	FTH1	GLUCOSE	SCp
7.4.155	CRP	FTH1	GLUCOSE	SHBG
7.4.156	CRP	FTH1	GLUCOSE	TIMP2
7.4.157	CRP	FTH1	GLUCOSE	TRIG
7.4.158	CRP	FTH1	GLUCOSE	VWF
7.4.159	CRP	FTH1	HBA1C	INSULIN-M
7.4.160	CRP	GLUCOSE	GPT	HBA1C

FIGURA 7B (Continuación)

Panel No.	Marcador 1	Marcador 2	Marcador 3	Marcador 4
7.4.161	CRP	GLUCOSE	GPT	HP
7.4.162	CRP	GLUCOSE	GPT	HSPA1B
7.4.163	CRP	GLUCOSE	GPT	IGF1R
7.4.164	CRP	GLUCOSE	GPT	IGFBP1
7.4.165	CRP	GLUCOSE	GPT	IGFBP2
7.4.166	CRP	GLUCOSE	GPT	IL2RA
7.4.167	CRP	GLUCOSE	GPT	IL2RB
7.4.168	CRP	GLUCOSE	GPT	IL6R
7.4.169	CRP	GLUCOSE	GPT	INSULIN-M
7.4.170	CRP	GLUCOSE	GPT	LEP
7.4.171	CRP	GLUCOSE	GPT	SCp
7.4.172	CRP	GLUCOSE	GPT	SHBG
7.4.173	CRP	GLUCOSE	GPT	TIMP2
7.4.174	CRP	GLUCOSE	GPT	TRIG
7.4.175	CRP	GLUCOSE	GPT	VWF
7.4.176	CRP	GLUCOSE	HBA1C	HP
7.4.177	CRP	GLUCOSE	HBA1C	HSPA1B
7.4.178	CRP	GLUCOSE	HBA1C	IGF1R
7.4.179	CRP	GLUCOSE	HBA1C	IGFBP1
7.4.180	CRP	GLUCOSE	HBA1C	IGFBP2
7.4.181	CRP	GLUCOSE	HBA1C	IL2RA
7.4.182	CRP	GLUCOSE	HBA1C	IL2RB
7.4.183	CRP	GLUCOSE	HBA1C	IL6R
7.4.184	CRP	GLUCOSE	HBA1C	INSULIN-M
7.4.185	CRP	GLUCOSE	HBA1C	LEP
7.4.186	CRP	GLUCOSE	HBA1C	SCp
7.4.187	CRP	GLUCOSE	HBA1C	SHBG
7.4.188	CRP	GLUCOSE	HBA1C	TIMP2
7.4.189	CRP	GLUCOSE	HBA1C	TRIG
7.4.190	CRP	GLUCOSE	HBA1C	VWF
7.4.191	CRP	GLUCOSE	HP	HSPA1B
7.4.192	CRP	GLUCOSE	HP	IGF1R
7.4.193	CRP	GLUCOSE	HP	IGFBP1
7.4.194	CRP	GLUCOSE	HP	IGFBP2
7.4.195	CRP	GLUCOSE	HP	IL2RA
7.4.196	CRP	GLUCOSE	HP	IL2RB
7.4.197	CRP	GLUCOSE	HP	IL6R
7.4.198	CRP	GLUCOSE	HP	INSULIN-M
7.4.199	CRP	GLUCOSE	HP	LEP
7.4.200	CRP	GLUCOSE	HP	SCp

FIGURA 7B (Continuación)

Panel No.	Marcador 1	Marcador 2	Marcador 3	Marcador 4
7.4.201	CRP	GLUCOSE	HP	SHBG
7.4.202	CRP	GLUCOSE	HP	TIMP2
7.4.203	CRP	GLUCOSE	HP	TRIG
7.4.204	CRP	GLUCOSE	HP	VWF
7.4.205	CRP	GLUCOSE	HSPA1B	IGF1R
7.4.206	CRP	GLUCOSE	HSPA1B	IGFBP1
7.4.207	CRP	GLUCOSE	HSPA1B	IGFBP2
7.4.208	CRP	GLUCOSE	HSPA1B	IL2RA
7.4.209	CRP	GLUCOSE	HSPA1B	IL2RB
7.4.210	CRP	GLUCOSE	HSPA1B	IL6R
7.4.211	CRP	GLUCOSE	HSPA1B	INSULIN-M
7.4.212	CRP	GLUCOSE	HSPA1B	LEP
7.4.213	CRP	GLUCOSE	HSPA1B	SCp
7.4.214	CRP	GLUCOSE	HSPA1B	SHBG
7.4.215	CRP	GLUCOSE	HSPA1B	TIMP2
7.4.216	CRP	GLUCOSE	HSPA1B	TRIG
7.4.217	CRP	GLUCOSE	HSPA1B	VWF
7.4.218	CRP	GLUCOSE	IGF1R	IGFBP1
7.4.219	CRP	GLUCOSE	IGF1R	IGFBP2
7.4.220	CRP	GLUCOSE	IGF1R	IL2RA
7.4.221	CRP	GLUCOSE	IGF1R	IL2RB
7.4.222	CRP	GLUCOSE	IGF1R	IL6R
7.4.223	CRP	GLUCOSE	IGF1R	INSULIN-M
7.4.224	CRP	GLUCOSE	IGF1R	LEP
7.4.225	CRP	GLUCOSE	IGF1R	SCp
7.4.226	CRP	GLUCOSE	IGF1R	SHBG
7.4.227	CRP	GLUCOSE	IGF1R	TIMP2
7.4.228	CRP	GLUCOSE	IGF1R	TRIG
7.4.229	CRP	GLUCOSE	IGF1R	VWF
7.4.230	CRP	GLUCOSE	IGFBP1	IGFBP2
7.4.231	CRP	GLUCOSE	IGFBP1	IL2RA
7.4.232	CRP	GLUCOSE	IGFBP1	IL2RB
7.4.233	CRP	GLUCOSE	IGFBP1	IL6R
7.4.234	CRP	GLUCOSE	IGFBP1	INSULIN-M
7.4.235	CRP	GLUCOSE	IGFBP1	LEP
7.4.236	CRP	GLUCOSE	IGFBP1	SCp
7.4.237	CRP	GLUCOSE	IGFBP1	SHBG
7.4.238	CRP	GLUCOSE	IGFBP1	TIMP2
7.4.239	CRP	GLUCOSE	IGFBP1	TRIG
7.4.240	CRP	GLUCOSE	IGFBP1	VWF

FIGURA 7B (Continuación)

Panel No.	Marcador 1	Marcador 2	Marcador 3	Marcador 4
7.4.241	CRP	GLUCOSE	IGFBP2	IL2RA
7.4.242	CRP	GLUCOSE	IGFBP2	IL2RB
7.4.243	CRP	GLUCOSE	IGFBP2	IL6R
7.4.244	CRP	GLUCOSE	IGFBP2	INSULIN-M
7.4.245	CRP	GLUCOSE	IGFBP2	LEP
7.4.246	CRP	GLUCOSE	IGFBP2	SCp
7.4.247	CRP	GLUCOSE	IGFBP2	SHBG
7.4.248	CRP	GLUCOSE	IGFBP2	TIMP2
7.4.249	CRP	GLUCOSE	IGFBP2	TRIG
7.4.250	CRP	GLUCOSE	IGFBP2	VWF
7.4.251	CRP	GLUCOSE	IL2RA	IL2RB
7.4.252	CRP	GLUCOSE	IL2RA	IL6R
7.4.253	CRP	GLUCOSE	IL2RA	INSULIN-M
7.4.254	CRP	GLUCOSE	IL2RA	LEP
7.4.255	CRP	GLUCOSE	IL2RA	SCp
7.4.256	CRP	GLUCOSE	IL2RA	SHBG
7.4.257	CRP	GLUCOSE	IL2RA	TIMP2
7.4.258	CRP	GLUCOSE	IL2RA	TRIG
7.4.259	CRP	GLUCOSE	IL2RA	VWF
7.4.260	CRP	GLUCOSE	IL2RB	IL6R
7.4.261	CRP	GLUCOSE	IL2RB	INSULIN-M
7.4.262	CRP	GLUCOSE	IL2RB	LEP
7.4.263	CRP	GLUCOSE	IL2RB	SCp
7.4.264	CRP	GLUCOSE	IL2RB	SHBG
7.4.265	CRP	GLUCOSE	IL2RB	TIMP2
7.4.266	CRP	GLUCOSE	IL2RB	TRIG
7.4.267	CRP	GLUCOSE	IL2RB	VWF
7.4.268	CRP	GLUCOSE	IL6R	INSULIN-M
7.4.269	CRP	GLUCOSE	IL6R	LEP
7.4.270	CRP	GLUCOSE	IL6R	SCp
7.4.271	CRP	GLUCOSE	IL6R	SHBG
7.4.272	CRP	GLUCOSE	IL6R	TIMP2
7.4.273	CRP	GLUCOSE	IL6R	TRIG
7.4.274	CRP	GLUCOSE	IL6R	VWF
7.4.275	CRP	GLUCOSE	INSULIN-M	LEP
7.4.276	CRP	GLUCOSE	INSULIN-M	SCp
7.4.277	CRP	GLUCOSE	INSULIN-M	SHBG
7.4.278	CRP	GLUCOSE	INSULIN-M	TIMP2
7.4.279	CRP	GLUCOSE	INSULIN-M	TRIG
7.4.280	CRP	GLUCOSE	INSULIN-M	VWF

FIGURA 7B (Continuación)

Panel No.	Marcador 1	Marcador 2	Marcador 3	Marcador 4
7.4.281	CRP	GLUCOSE	LEP	SCp
7.4.282	CRP	GLUCOSE	LEP	SHBG
7.4.283	CRP	GLUCOSE	LEP	TIMP2
7.4.284	CRP	GLUCOSE	LEP	TRIG
7.4.285	CRP	GLUCOSE	LEP	VWF
7.4.286	CRP	GLUCOSE	SCp	SHBG
7.4.287	CRP	GLUCOSE	SCp	TIMP2
7.4.288	CRP	GLUCOSE	SCp	TRIG
7.4.289	CRP	GLUCOSE	SCp	VWF
7.4.290	CRP	GLUCOSE	SHBG	TIMP2
7.4.291	CRP	GLUCOSE	SHBG	TRIG
7.4.292	CRP	GLUCOSE	SHBG	VWF
7.4.293	CRP	GLUCOSE	TIMP2	TRIG
7.4.294	CRP	GLUCOSE	TIMP2	VWF
7.4.295	CRP	GLUCOSE	TRIG	VWF
7.4.296	CRP	GPT	HBA1C	INSULIN-M
7.4.297	CRP	HBA1C	HP	INSULIN-M
7.4.298	CRP	HBA1C	HP	TRIG
7.4.299	CRP	HBA1C	HSPA1B	INSULIN-M
7.4.300	CRP	HBA1C	HSPA1B	TRIG
7.4.301	CRP	HBA1C	INSULIN-M	TRIG
7.4.302	CRP	HBA1C	TIMP2	TRIG
7.4.303	EGF	GLUCOSE	HBA1C	INSULIN-M
7.4.304	EGF	GLUCOSE	HBA1C	LEP
7.4.305	ENG	GLUCOSE	HBA1C	INSULIN-M
7.4.306	ENG	GLUCOSE	HBA1C	LEP
7.4.307	ENG	GLUCOSE	HSPA1B	INSULIN-M
7.4.308	ENG	GLUCOSE	HSPA1B	LEP
7.4.309	ENG	GLUCOSE	LEP	TRIG
7.4.310	FGA	GLUCOSE	HBA1C	INSULIN-M
7.4.311	FTH1	GLUCOSE	HBA1C	INSULIN-M
7.4.312	FTH1	GLUCOSE	HBA1C	LEP
7.4.313	GLUCOSE	GPT	HBA1C	INSULIN-M
7.4.314	GLUCOSE	GPT	HBA1C	LEP
7.4.315	GLUCOSE	GPT	HSPA1B	LEP
7.4.316	GLUCOSE	GPT	INSULIN-M	LEP
7.4.317	GLUCOSE	GPT	LEP	TRIG
7.4.318	GLUCOSE	HBA1C	HP	INSULIN-M
7.4.319	GLUCOSE	HBA1C	HSPA1B	INSULIN-M
7.4.320	GLUCOSE	HBA1C	HSPA1B	LEP

FIGURA 7B (Continuación)

Panel No.	Marcador 1	Marcador 2	Marcador 3	Marcador 4
7.4.321	GLUCOSE	HBA1C	IGF1R	INSULIN-M
7.4.322	GLUCOSE	HBA1C	IGFBP1	INSULIN-M
7.4.323	GLUCOSE	HBA1C	IGFBP2	INSULIN-M
7.4.324	GLUCOSE	HBA1C	IL2RA	INSULIN-M
7.4.325	GLUCOSE	HBA1C	IL2RB	INSULIN-M
7.4.326	GLUCOSE	HBA1C	IL6R	INSULIN-M
7.4.327	GLUCOSE	HBA1C	INSULIN-M	LEP
7.4.328	GLUCOSE	HBA1C	INSULIN-M	SCp
7.4.329	GLUCOSE	HBA1C	INSULIN-M	SHBG
7.4.330	GLUCOSE	HBA1C	INSULIN-M	TIMP2
7.4.331	GLUCOSE	HBA1C	INSULIN-M	TRIG
7.4.332	GLUCOSE	HBA1C	INSULIN-M	VWF
7.4.333	GLUCOSE	HBA1C	LEP	TRIG
7.4.334	GLUCOSE	HSPA1B	IGFBP2	INSULIN-M
7.4.335	GLUCOSE	HSPA1B	IL2RA	INSULIN-M
7.4.336	GLUCOSE	HSPA1B	IL2RA	LEP
7.4.337	GLUCOSE	HSPA1B	INSULIN-M	LEP
7.4.338	GLUCOSE	HSPA1B	LEP	TRIG

FIGURA 7C

Panel No.	Marcador 1	Marcador 2	Marcador 3	Marcador 4	Marcador 5
7.5.1	ADIPOQ	CCL2	CRP	EGF	GLUCOSE
7.5.2	ADIPOQ	CCL2	CRP	ENG	GLUCOSE
7.5.3	ADIPOQ	CCL2	CRP	GLUCOSE	GPT
7.5.4	ADIPOQ	CCL2	CRP	GLUCOSE	HBA1C
7.5.5	ADIPOQ	CCL2	CRP	GLUCOSE	HP
7.5.6	ADIPOQ	CCL2	CRP	GLUCOSE	HSPA1B
7.5.7	ADIPOQ	CCL2	CRP	GLUCOSE	IGFBP2
7.5.8	ADIPOQ	CCL2	CRP	GLUCOSE	IL2RA
7.5.9	ADIPOQ	CCL2	CRP	GLUCOSE	INSULIN-M
7.5.10	ADIPOQ	CCL2	CRP	GLUCOSE	LEP
7.5.11	ADIPOQ	CCL2	CRP	GLUCOSE	TIMP2
7.5.12	ADIPOQ	CCL2	CRP	GLUCOSE	TRIG
7.5.13	ADIPOQ	CCL2	CRP	GLUCOSE	VWF
7.5.14	ADIPOQ	CD40	CRP	GLUCOSE	HBA1C
7.5.15	ADIPOQ	CD40	CRP	GLUCOSE	INSULIN-M
7.5.16	ADIPOQ	CD40	CRP	GLUCOSE	LEP
7.5.17	ADIPOQ	CRP	EGF	GLUCOSE	GPT
7.5.18	ADIPOQ	CRP	EGF	GLUCOSE	HBA1C
7.5.19	ADIPOQ	CRP	EGF	GLUCOSE	LEP
7.5.20	ADIPOQ	CRP	EGF	GLUCOSE	TRIG
7.5.21	ADIPOQ	CRP	ENG	GLUCOSE	GPT
7.5.22	ADIPOQ	CRP	ENG	GLUCOSE	HBA1C
7.5.23	ADIPOQ	CRP	ENG	GLUCOSE	HSPA1B
7.5.24	ADIPOQ	CRP	ENG	GLUCOSE	IL2RA
7.5.25	ADIPOQ	CRP	ENG	GLUCOSE	INSULIN-M
7.5.26	ADIPOQ	CRP	ENG	GLUCOSE	LEP
7.5.27	ADIPOQ	CRP	ENG	GLUCOSE	TIMP2
7.5.28	ADIPOQ	CRP	ENG	GLUCOSE	TRIG
7.5.29	ADIPOQ	CRP	ENG	GLUCOSE	VWF
7.5.30	ADIPOQ	CRP	FGA	GLUCOSE	GPT
7.5.31	ADIPOQ	CRP	FGA	GLUCOSE	HBA1C
7.5.32	ADIPOQ	CRP	FGA	GLUCOSE	LEP
7.5.33	ADIPOQ	CRP	FTH1	GLUCOSE	HBA1C
7.5.34	ADIPOQ	CRP	FTH1	GLUCOSE	INSULIN-M
7.5.35	ADIPOQ	CRP	FTH1	GLUCOSE	LEP
7.5.36	ADIPOQ	CRP	GLUCOSE	GPT	HBA1C
7.5.37	ADIPOQ	CRP	GLUCOSE	GPT	HP
7.5.38	ADIPOQ	CRP	GLUCOSE	GPT	HSPA1B
7.5.39	ADIPOQ	CRP	GLUCOSE	GPT	IGFBP2
7.5.40	ADIPOQ	CRP	GLUCOSE	GPT	IL2RA

FIGURA 7C (Continuación)

Panel No.	Marcador 1	Marcador 2	Marcador 3	Marcador 4	Marcador 5
7.5.41	ADIPOQ	CRP	GLUCOSE	GPT	INSULIN-M
7.5.42	ADIPOQ	CRP	GLUCOSE	GPT	LEP
7.5.43	ADIPOQ	CRP	GLUCOSE	GPT	TIMP2
7.5.44	ADIPOQ	CRP	GLUCOSE	GPT	TRIG
7.5.45	ADIPOQ	CRP	GLUCOSE	GPT	VWF
7.5.46	ADIPOQ	CRP	GLUCOSE	HBA1C	HP
7.5.47	ADIPOQ	CRP	GLUCOSE	HBA1C	HSPA1B
7.5.48	ADIPOQ	CRP	GLUCOSE	HBA1C	IGF1R
7.5.49	ADIPOQ	CRP	GLUCOSE	HBA1C	IGFBP1
7.5.50	ADIPOQ	CRP	GLUCOSE	HBA1C	IGFBP2
7.5.51	ADIPOQ	CRP	GLUCOSE	HBA1C	IL2RA
7.5.52	ADIPOQ	CRP	GLUCOSE	HBA1C	IL2RB
7.5.53	ADIPOQ	CRP	GLUCOSE	HBA1C	IL6R
7.5.54	ADIPOQ	CRP	GLUCOSE	HBA1C	INSULIN-M
7.5.55	ADIPOQ	CRP	GLUCOSE	HBA1C	LEP
7.5.56	ADIPOQ	CRP	GLUCOSE	HBA1C	SCp
7.5.57	ADIPOQ	CRP	GLUCOSE	HBA1C	SHBG
7.5.58	ADIPOQ	CRP	GLUCOSE	HBA1C	TIMP2
7.5.59	ADIPOQ	CRP	GLUCOSE	HBA1C	TRIG
7.5.60	ADIPOQ	CRP	GLUCOSE	HBA1C	VWF
7.5.61	ADIPOQ	CRP	GLUCOSE	HP	HSPA1B
7.5.62	ADIPOQ	CRP	GLUCOSE	HP	INSULIN-M
7.5.63	ADIPOQ	CRP	GLUCOSE	HP	LEP
7.5.64	ADIPOQ	CRP	GLUCOSE	HP	TRIG
7.5.65	ADIPOQ	CRP	GLUCOSE	HSPA1B	IL2RA
7.5.66	ADIPOQ	CRP	GLUCOSE	HSPA1B	INSULIN-M
7.5.67	ADIPOQ	CRP	GLUCOSE	HSPA1B	LEP
7.5.68	ADIPOQ	CRP	GLUCOSE	HSPA1B	TIMP2
7.5.69	ADIPOQ	CRP	GLUCOSE	HSPA1B	TRIG
7.5.70	ADIPOQ	CRP	GLUCOSE	IGF1R	LEP
7.5.71	ADIPOQ	CRP	GLUCOSE	IGFBP1	LEP
7.5.72	ADIPOQ	CRP	GLUCOSE	IGFBP2	INSULIN-M
7.5.73	ADIPOQ	CRP	GLUCOSE	IGFBP2	LEP
7.5.74	ADIPOQ	CRP	GLUCOSE	IL2RA	LEP
7.5.75	ADIPOQ	CRP	GLUCOSE	IL2RB	LEP
7.5.76	ADIPOQ	CRP	GLUCOSE	IL2RB	TRIG
7.5.77	ADIPOQ	CRP	GLUCOSE	IL6R	LEP
7.5.78	ADIPOQ	CRP	GLUCOSE	INSULIN-M	LEP
7.5.79	ADIPOQ	CRP	GLUCOSE	INSULIN-M	SCp
7.5.80	ADIPOQ	CRP	GLUCOSE	INSULIN-M	SHBG

FIGURA 7C (Continuación)

Panel No.	Marcador 1	Marcador 2	Marcador 3	Marcador 4	Marcador 5
7.5.81	ADIPOQ	CRP	GLUCOSE	INSULIN-M	TIMP2
7.5.82	ADIPOQ	CRP	GLUCOSE	INSULIN-M	TRIG
7.5.83	ADIPOQ	CRP	GLUCOSE	INSULIN-M	VWF
7.5.84	ADIPOQ	CRP	GLUCOSE	LEP	SCp
7.5.85	ADIPOQ	CRP	GLUCOSE	LEP	SHBG
7.5.86	ADIPOQ	CRP	GLUCOSE	LEP	TIMP2
7.5.87	ADIPOQ	CRP	GLUCOSE	LEP	TRIG
7.5.88	ADIPOQ	CRP	GLUCOSE	LEP	VWF
7.5.89	ADIPOQ	CRP	GLUCOSE	TIMP2	TRIG
7.5.90	ADIPOQ	CRP	GLUCOSE	TRIG	VWF
7.5.91	ADIPOQ	GLUCOSE	HBA1C	HSPA1B	LEP
7.5.92	CCL2	CD40	CRP	GLUCOSE	HBA1C
7.5.93	CCL2	CD40	CRP	GLUCOSE	INSULIN-M
7.5.94	CCL2	CRP	EGF	GLUCOSE	HBA1C
7.5.95	CCL2	CRP	EGF	GLUCOSE	INSULIN-M
7.5.96	CCL2	CRP	EGF	GLUCOSE	TRIG
7.5.97	CCL2	CRP	ENG	GLUCOSE	GPT
7.5.98	CCL2	CRP	ENG	GLUCOSE	HBA1C
7.5.99	CCL2	CRP	ENG	GLUCOSE	HP
7.5.100	CCL2	CRP	ENG	GLUCOSE	HSPA1B
7.5.101	CCL2	CRP	ENG	GLUCOSE	IL2RA
7.5.102	CCL2	CRP	ENG	GLUCOSE	INSULIN-M
7.5.103	CCL2	CRP	ENG	GLUCOSE	LEP
7.5.104	CCL2	CRP	ENG	GLUCOSE	TRIG
7.5.105	CCL2	CRP	FGA	GLUCOSE	HBA1C
7.5.106	CCL2	CRP	FGA	GLUCOSE	INSULIN-M
7.5.107	CCL2	CRP	FGA	GLUCOSE	TRIG
7.5.108	CCL2	CRP	FTH1	GLUCOSE	HBA1C
7.5.109	CCL2	CRP	GLUCOSE	GPT	HBA1C
7.5.110	CCL2	CRP	GLUCOSE	GPT	HP
7.5.111	CCL2	CRP	GLUCOSE	GPT	IL2RA
7.5.112	CCL2	CRP	GLUCOSE	GPT	INSULIN-M
7.5.113	CCL2	CRP	GLUCOSE	GPT	LEP
7.5.114	CCL2	CRP	GLUCOSE	GPT	TRIG
7.5.115	CCL2	CRP	GLUCOSE	HBA1C	HP
7.5.116	CCL2	CRP	GLUCOSE	HBA1C	HSPA1B
7.5.117	CCL2	CRP	GLUCOSE	HBA1C	IGF1R
7.5.118	CCL2	CRP	GLUCOSE	HBA1C	IGFBP1
7.5.119	CCL2	CRP	GLUCOSE	HBA1C	IGFBP2
7.5.120	CCL2	CRP	GLUCOSE	HBA1C	IL2RA

FIGURA 7C (Continuación)

Panel No.	Marcador 1	Marcador 2	Marcador 3	Marcador 4	Marcador 5
7.5.121	CCL2	CRP	GLUCOSE	HBA1C	IL2RB
7.5.122	CCL2	CRP	GLUCOSE	HBA1C	IL6R
7.5.123	CCL2	CRP	GLUCOSE	HBA1C	INSULIN-M
7.5.124	CCL2	CRP	GLUCOSE	HBA1C	LEP
7.5.125	CCL2	CRP	GLUCOSE	HBA1C	SCp
7.5.126	CCL2	CRP	GLUCOSE	HBA1C	SHBG
7.5.127	CCL2	CRP	GLUCOSE	HBA1C	TIMP2
7.5.128	CCL2	CRP	GLUCOSE	HBA1C	TRIG
7.5.129	CCL2	CRP	GLUCOSE	HBA1C	VWF
7.5.130	CCL2	CRP	GLUCOSE	HP	HSPA1B
7.5.131	CCL2	CRP	GLUCOSE	HP	IGFBP2
7.5.132	CCL2	CRP	GLUCOSE	HP	INSULIN-M
7.5.133	CCL2	CRP	GLUCOSE	HP	LEP
7.5.134	CCL2	CRP	GLUCOSE	HP	SHBG
7.5.135	CCL2	CRP	GLUCOSE	HP	TIMP2
7.5.136	CCL2	CRP	GLUCOSE	HP	TRIG
7.5.137	CCL2	CRP	GLUCOSE	HSPA1B	INSULIN-M
7.5.138	CCL2	CRP	GLUCOSE	HSPA1B	LEP
7.5.139	CCL2	CRP	GLUCOSE	HSPA1B	TRIG
7.5.140	CCL2	CRP	GLUCOSE	IGF1R	INSULIN-M
7.5.141	CCL2	CRP	GLUCOSE	IGFBP1	INSULIN-M
7.5.142	CCL2	CRP	GLUCOSE	IGFBP2	INSULIN-M
7.5.143	CCL2	CRP	GLUCOSE	IL2RA	INSULIN-M
7.5.144	CCL2	CRP	GLUCOSE	IL2RA	TRIG
7.5.145	CCL2	CRP	GLUCOSE	IL2RB	INSULIN-M
7.5.146	CCL2	CRP	GLUCOSE	IL6R	INSULIN-M
7.5.147	CCL2	CRP	GLUCOSE	INSULIN-M	LEP
7.5.148	CCL2	CRP	GLUCOSE	INSULIN-M	SCp
7.5.149	CCL2	CRP	GLUCOSE	INSULIN-M	SHBG
7.5.150	CCL2	CRP	GLUCOSE	INSULIN-M	TIMP2
7.5.151	CCL2	CRP	GLUCOSE	INSULIN-M	TRIG
7.5.152	CCL2	CRP	GLUCOSE	INSULIN-M	VWF
7.5.153	CCL2	CRP	GLUCOSE	LEP	TRIG
7.5.154	CCL2	CRP	GLUCOSE	TIMP2	TRIG
7.5.155	CCL2	GLUCOSE	GPT	HBA1C	INSULIN-M
7.5.156	CCL2	GLUCOSE	HBA1C	HSPA1B	INSULIN-M
7.5.157	CD40	CRP	ENG	GLUCOSE	INSULIN-M
7.5.158	CD40	CRP	GLUCOSE	GPT	HBA1C
7.5.159	CD40	CRP	GLUCOSE	GPT	INSULIN-M
7.5.160	CD40	CRP	GLUCOSE	HBA1C	HP

FIGURA 7C (Continuación)

Panel No.	Marcador 1	Marcador 2	Marcador 3	Marcador 4	Marcador 5
7.5.161	CD40	CRP	GLUCOSE	HBA1C	INSULIN-M
7.5.162	CD40	CRP	GLUCOSE	HBA1C	TRIG
7.5.163	CD40	CRP	GLUCOSE	HP	INSULIN-M
7.5.164	CRP	EGF	ENG	GLUCOSE	HBA1C
7.5.165	CRP	EGF	ENG	GLUCOSE	INSULIN-M
7.5.166	CRP	EGF	ENG	GLUCOSE	TRIG
7.5.167	CRP	EGF	FGA	GLUCOSE	HBA1C
7.5.168	CRP	EGF	FTH1	GLUCOSE	HBA1C
7.5.169	CRP	EGF	GLUCOSE	GPT	HBA1C
7.5.170	CRP	EGF	GLUCOSE	GPT	IL2RA
7.5.171	CRP	EGF	GLUCOSE	GPT	INSULIN-M
7.5.172	CRP	EGF	GLUCOSE	GPT	LEP
7.5.173	CRP	EGF	GLUCOSE	GPT	TRIG
7.5.174	CRP	EGF	GLUCOSE	HBA1C	HP
7.5.175	CRP	EGF	GLUCOSE	HBA1C	HSPA1B
7.5.176	CRP	EGF	GLUCOSE	HBA1C	IGF1R
7.5.177	CRP	EGF	GLUCOSE	HBA1C	IGFBP2
7.5.178	CRP	EGF	GLUCOSE	HBA1C	IL2RA
7.5.179	CRP	EGF	GLUCOSE	HBA1C	IL2RB
7.5.180	CRP	EGF	GLUCOSE	HBA1C	INSULIN-M
7.5.181	CRP	EGF	GLUCOSE	HBA1C	LEP
7.5.182	CRP	EGF	GLUCOSE	HBA1C	SHBG
7.5.183	CRP	EGF	GLUCOSE	HBA1C	TIMP2
7.5.184	CRP	EGF	GLUCOSE	HBA1C	TRIG
7.5.185	CRP	EGF	GLUCOSE	HP	INSULIN-M
7.5.186	CRP	EGF	GLUCOSE	HSPA1B	IL2RA
7.5.187	CRP	EGF	GLUCOSE	HSPA1B	INSULIN-M
7.5.188	CRP	EGF	GLUCOSE	HSPA1B	TRIG
7.5.189	CRP	EGF	GLUCOSE	IGFBP2	INSULIN-M
7.5.190	CRP	EGF	GLUCOSE	IL2RA	TRIG
7.5.191	CRP	EGF	GLUCOSE	INSULIN-M	SHBG
7.5.192	CRP	EGF	GLUCOSE	INSULIN-M	TRIG
7.5.193	CRP	EGF	GLUCOSE	LEP	TRIG
7.5.194	CRP	EGF	GLUCOSE	SHBG	TRIG
7.5.195	CRP	EGF	GLUCOSE	TIMP2	TRIG
7.5.196	CRP	EGF	GLUCOSE	TRIG	VWF
7.5.197	CRP	ENG	FGA	GLUCOSE	INSULIN-M
7.5.198	CRP	ENG	FGA	GLUCOSE	TRIG
7.5.199	CRP	ENG	FTH1	GLUCOSE	HBA1C
7.5.200	CRP	ENG	FTH1	GLUCOSE	INSULIN-M

FIGURA 7C (Continuación)

Panel No.	Marcador 1	Marcador 2	Marcador 3	Marcador 4	Marcador 5
7.5.201	CRP	ENG	FTH1	GLUCOSE	TRIG
7.5.202	CRP	ENG	GLUCOSE	GPT	HBA1C
7.5.203	CRP	ENG	GLUCOSE	GPT	IGFBP2
7.5.204	CRP	ENG	GLUCOSE	GPT	IL2RA
7.5.205	CRP	ENG	GLUCOSE	GPT	IL2RB
7.5.206	CRP	ENG	GLUCOSE	GPT	INSULIN-M
7.5.207	CRP	ENG	GLUCOSE	GPT	LEP
7.5.208	CRP	ENG	GLUCOSE	GPT	TIMP2
7.5.209	CRP	ENG	GLUCOSE	GPT	TRIG
7.5.210	CRP	ENG	GLUCOSE	HBA1C	HP
7.5.211	CRP	ENG	GLUCOSE	HBA1C	HSPA1B
7.5.212	CRP	ENG	GLUCOSE	HBA1C	IGF1R
7.5.213	CRP	ENG	GLUCOSE	HBA1C	IGFBP1
7.5.214	CRP	ENG	GLUCOSE	HBA1C	IL2RA
7.5.215	CRP	ENG	GLUCOSE	HBA1C	IL2RB
7.5.216	CRP	ENG	GLUCOSE	HBA1C	INSULIN-M
7.5.217	CRP	ENG	GLUCOSE	HBA1C	LEP
7.5.218	CRP	ENG	GLUCOSE	HBA1C	SCp
7.5.219	CRP	ENG	GLUCOSE	HBA1C	SHBG
7.5.220	CRP	ENG	GLUCOSE	HBA1C	TIMP2
7.5.221	CRP	ENG	GLUCOSE	HBA1C	TRIG
7.5.222	CRP	ENG	GLUCOSE	HBA1C	VWF
7.5.223	CRP	ENG	GLUCOSE	HP	INSULIN-M
7.5.224	CRP	ENG	GLUCOSE	HP	TRIG
7.5.225	CRP	ENG	GLUCOSE	HSPA1B	IL2RA
7.5.226	CRP	ENG	GLUCOSE	HSPA1B	INSULIN-M
7.5.227	CRP	ENG	GLUCOSE	HSPA1B	LEP
7.5.228	CRP	ENG	GLUCOSE	HSPA1B	TRIG
7.5.229	CRP	ENG	GLUCOSE	IGF1R	INSULIN-M
7.5.230	CRP	ENG	GLUCOSE	IGFBP1	INSULIN-M
7.5.231	CRP	ENG	GLUCOSE	IGFBP1	TRIG
7.5.232	CRP	ENG	GLUCOSE	IGFBP2	INSULIN-M
7.5.233	CRP	ENG	GLUCOSE	IGFBP2	TRIG
7.5.234	CRP	ENG	GLUCOSE	IL2RA	INSULIN-M
7.5.235	CRP	ENG	GLUCOSE	IL2RA	TRIG
7.5.236	CRP	ENG	GLUCOSE	IL2RB	INSULIN-M
7.5.237	CRP	ENG	GLUCOSE	IL2RB	TRIG
7.5.238	CRP	ENG	GLUCOSE	IL6R	INSULIN-M
7.5.239	CRP	ENG	GLUCOSE	IL6R	TRIG
7.5.240	CRP	ENG	GLUCOSE	INSULIN-M	LEP

FIGURA 7C (Continuación)

Panel No.	Marcador 1	Marcador 2	Marcador 3	Marcador 4	Marcador 5
7.5.241	CRP	ENG	GLUCOSE	INSULIN-M	SCp
7.5.242	CRP	ENG	GLUCOSE	INSULIN-M	SHBG
7.5.243	CRP	ENG	GLUCOSE	INSULIN-M	TIMP2
7.5.244	CRP	ENG	GLUCOSE	INSULIN-M	TRIG
7.5.245	CRP	ENG	GLUCOSE	INSULIN-M	VWF
7.5.246	CRP	ENG	GLUCOSE	LEP	TRIG
7.5.247	CRP	ENG	GLUCOSE	SCp	TRIG
7.5.248	CRP	ENG	GLUCOSE	SHBG	TRIG
7.5.249	CRP	ENG	GLUCOSE	TIMP2	TRIG
7.5.250	CRP	ENG	GLUCOSE	TRIG	VWF
7.5.251	CRP	FGA	GLUCOSE	GPT	HBA1C
7.5.252	CRP	FGA	GLUCOSE	GPT	IL2RA
7.5.253	CRP	FGA	GLUCOSE	GPT	INSULIN-M
7.5.254	CRP	FGA	GLUCOSE	GPT	LEP
7.5.255	CRP	FGA	GLUCOSE	HBA1C	HP
7.5.256	CRP	FGA	GLUCOSE	HBA1C	INSULIN-M
7.5.257	CRP	FGA	GLUCOSE	HBA1C	TRIG
7.5.258	CRP	FGA	GLUCOSE	HP	INSULIN-M
7.5.259	CRP	FGA	GLUCOSE	HSPA1B	INSULIN-M
7.5.260	CRP	FGA	GLUCOSE	INSULIN-M	TRIG
7.5.261	CRP	FTH1	GLUCOSE	GPT	HBA1C
7.5.262	CRP	FTH1	GLUCOSE	GPT	INSULIN-M
7.5.263	CRP	FTH1	GLUCOSE	HBA1C	HP
7.5.264	CRP	FTH1	GLUCOSE	HBA1C	INSULIN-M
7.5.265	CRP	FTH1	GLUCOSE	HBA1C	LEP
7.5.266	CRP	FTH1	GLUCOSE	HBA1C	TRIG
7.5.267	CRP	FTH1	GLUCOSE	HP	INSULIN-M
7.5.268	CRP	FTH1	GLUCOSE	INSULIN-M	TRIG
7.5.269	CRP	GLUCOSE	GPT	HBA1C	HP
7.5.270	CRP	GLUCOSE	GPT	HBA1C	HSPA1B
7.5.271	CRP	GLUCOSE	GPT	HBA1C	IGF1R
7.5.272	CRP	GLUCOSE	GPT	HBA1C	IGFBP1
7.5.273	CRP	GLUCOSE	GPT	HBA1C	IGFBP2
7.5.274	CRP	GLUCOSE	GPT	HBA1C	IL2RA
7.5.275	CRP	GLUCOSE	GPT	HBA1C	IL2RB
7.5.276	CRP	GLUCOSE	GPT	HBA1C	IL6R
7.5.277	CRP	GLUCOSE	GPT	HBA1C	INSULIN-M
7.5.278	CRP	GLUCOSE	GPT	HBA1C	LEP
7.5.279	CRP	GLUCOSE	GPT	HBA1C	SCp
7.5.280	CRP	GLUCOSE	GPT	HBA1C	SHBG

FIGURA 7C (Continuación)

Panel No.	Marcador 1	Marcador 2	Marcador 3	Marcador 4	Marcador 5
7.5.281	CRP	GLUCOSE	GPT	HBA1C	TIMP2
7.5.282	CRP	GLUCOSE	GPT	HBA1C	TRIG
7.5.283	CRP	GLUCOSE	GPT	HBA1C	VWF
7.5.284	CRP	GLUCOSE	GPT	HP	IGFBP2
7.5.285	CRP	GLUCOSE	GPT	HP	IL2RA
7.5.286	CRP	GLUCOSE	GPT	HP	IL2RB
7.5.287	CRP	GLUCOSE	GPT	HP	INSULIN-M
7.5.288	CRP	GLUCOSE	GPT	HP	LEP
7.5.289	CRP	GLUCOSE	GPT	HP	TRIG
7.5.290	CRP	GLUCOSE	GPT	HSPA1B	INSULIN-M
7.5.291	CRP	GLUCOSE	GPT	IGF1R	INSULIN-M
7.5.292	CRP	GLUCOSE	GPT	IGFBP1	INSULIN-M
7.5.293	CRP	GLUCOSE	GPT	IGFBP2	INSULIN-M
7.5.294	CRP	GLUCOSE	GPT	IL2RA	INSULIN-M
7.5.295	CRP	GLUCOSE	GPT	IL2RA	LEP
7.5.296	CRP	GLUCOSE	GPT	IL2RA	TRIG
7.5.297	CRP	GLUCOSE	GPT	IL2RB	INSULIN-M
7.5.298	CRP	GLUCOSE	GPT	IL2RB	LEP
7.5.299	CRP	GLUCOSE	GPT	IL2RB	TRIG
7.5.300	CRP	GLUCOSE	GPT	IL6R	INSULIN-M
7.5.301	CRP	GLUCOSE	GPT	INSULIN-M	LEP
7.5.302	CRP	GLUCOSE	GPT	INSULIN-M	SCp
7.5.303	CRP	GLUCOSE	GPT	INSULIN-M	SHBG
7.5.304	CRP	GLUCOSE	GPT	INSULIN-M	TIMP2
7.5.305	CRP	GLUCOSE	GPT	INSULIN-M	TRIG
7.5.306	CRP	GLUCOSE	GPT	INSULIN-M	VWF
7.5.307	CRP	GLUCOSE	GPT	LEP	TRIG
7.5.308	CRP	GLUCOSE	GPT	TIMP2	TRIG
7.5.309	CRP	GLUCOSE	HBA1C	HP	HSPA1B
7.5.310	CRP	GLUCOSE	HBA1C	HP	IGF1R
7.5.311	CRP	GLUCOSE	HBA1C	HP	IGFBP1
7.5.312	CRP	GLUCOSE	HBA1C	HP	IGFBP2
7.5.313	CRP	GLUCOSE	HBA1C	HP	IL2RA
7.5.314	CRP	GLUCOSE	HBA1C	HP	IL2RB
7.5.315	CRP	GLUCOSE	HBA1C	HP	IL6R
7.5.316	CRP	GLUCOSE	HBA1C	HP	INSULIN-M
7.5.317	CRP	GLUCOSE	HBA1C	HP	LEP
7.5.318	CRP	GLUCOSE	HBA1C	HP	SCp
7.5.319	CRP	GLUCOSE	HBA1C	HP	SHBG
7.5.320	CRP	GLUCOSE	HBA1C	HP	TIMP2

FIGURA 7C (Continuación)

Panel No.	Marcador 1	Marcador 2	Marcador 3	Marcador 4	Marcador 5
7.5.321	CRP	GLUCOSE	HBA1C	HP	TRIG
7.5.322	CRP	GLUCOSE	HBA1C	HP	VWF
7.5.323	CRP	GLUCOSE	HBA1C	HSPA1B	IL2RA
7.5.324	CRP	GLUCOSE	HBA1C	HSPA1B	IL2RB
7.5.325	CRP	GLUCOSE	HBA1C	HSPA1B	INSULIN-M
7.5.326	CRP	GLUCOSE	HBA1C	HSPA1B	LEP
7.5.327	CRP	GLUCOSE	HBA1C	HSPA1B	TIMP2
7.5.328	CRP	GLUCOSE	HBA1C	HSPA1B	TRIG
7.5.329	CRP	GLUCOSE	HBA1C	IGF1R	INSULIN-M
7.5.330	CRP	GLUCOSE	HBA1C	IGF1R	LEP
7.5.331	CRP	GLUCOSE	HBA1C	IGF1R	TRIG
7.5.332	CRP	GLUCOSE	HBA1C	IGFBP1	INSULIN-M
7.5.333	CRP	GLUCOSE	HBA1C	IGFBP1	TRIG
7.5.334	CRP	GLUCOSE	HBA1C	IGFBP2	INSULIN-M
7.5.335	CRP	GLUCOSE	HBA1C	IGFBP2	TRIG
7.5.336	CRP	GLUCOSE	HBA1C	IL2RA	INSULIN-M
7.5.337	CRP	GLUCOSE	HBA1C	IL2RA	TIMP2
7.5.338	CRP	GLUCOSE	HBA1C	IL2RA	TRIG
7.5.339	CRP	GLUCOSE	HBA1C	IL2RB	INSULIN-M
7.5.340	CRP	GLUCOSE	HBA1C	IL2RB	LEP
7.5.341	CRP	GLUCOSE	HBA1C	IL2RB	TRIG
7.5.342	CRP	GLUCOSE	HBA1C	IL6R	INSULIN-M
7.5.343	CRP	GLUCOSE	HBA1C	IL6R	LEP
7.5.344	CRP	GLUCOSE	HBA1C	IL6R	TIMP2
7.5.345	CRP	GLUCOSE	HBA1C	IL6R	TRIG
7.5.346	CRP	GLUCOSE	HBA1C	INSULIN-M	LEP
7.5.347	CRP	GLUCOSE	HBA1C	INSULIN-M	SCp
7.5.348	CRP	GLUCOSE	HBA1C	INSULIN-M	SHBG
7.5.349	CRP	GLUCOSE	HBA1C	INSULIN-M	TIMP2
7.5.350	CRP	GLUCOSE	HBA1C	INSULIN-M	TRIG
7.5.351	CRP	GLUCOSE	HBA1C	INSULIN-M	VWF
7.5.352	CRP	GLUCOSE	HBA1C	LEP	TRIG
7.5.353	CRP	GLUCOSE	HBA1C	SCp	TRIG
7.5.354	CRP	GLUCOSE	HBA1C	SHBG	TRIG
7.5.355	CRP	GLUCOSE	HBA1C	TIMP2	TRIG
7.5.356	CRP	GLUCOSE	HBA1C	TRIG	VWF
7.5.357	CRP	GLUCOSE	HP	HSPA1B	INSULIN-M
7.5.358	CRP	GLUCOSE	HP	HSPA1B	TRIG
7.5.359	CRP	GLUCOSE	HP	IGFBP2	INSULIN-M
7.5.360	CRP	GLUCOSE	HP	IGFBP2	TRIG

FIGURA 7C (Continuación)

Panel No.	Marcador 1	Marcador 2	Marcador 3	Marcador 4	Marcador 5
7.5.361	CRP	GLUCOSE	HP	IL2RA	INSULIN-M
7.5.362	CRP	GLUCOSE	HP	IL2RB	INSULIN-M
7.5.363	CRP	GLUCOSE	HP	IL2RB	TRIG
7.5.364	CRP	GLUCOSE	HP	IL6R	INSULIN-M
7.5.365	CRP	GLUCOSE	HP	INSULIN-M	LEP
7.5.366	CRP	GLUCOSE	HP	INSULIN-M	SCp
7.5.367	CRP	GLUCOSE	HP	INSULIN-M	SHBG
7.5.368	CRP	GLUCOSE	HP	INSULIN-M	TIMP2
7.5.369	CRP	GLUCOSE	HP	INSULIN-M	TRIG
7.5.370	CRP	GLUCOSE	HP	INSULIN-M	VWF
7.5.371	CRP	GLUCOSE	HP	LEP	TRIG
7.5.372	CRP	GLUCOSE	HP	SHBG	TRIG
7.5.373	CRP	GLUCOSE	HP	TIMP2	TRIG
7.5.374	CRP	GLUCOSE	HP	TRIG	VWF
7.5.375	CRP	GLUCOSE	HSPA1B	IGFBP2	INSULIN-M
7.5.376	CRP	GLUCOSE	HSPA1B	IL2RA	INSULIN-M
7.5.377	CRP	GLUCOSE	HSPA1B	IL2RA	LEP
7.5.378	CRP	GLUCOSE	HSPA1B	IL2RA	TRIG
7.5.379	CRP	GLUCOSE	HSPA1B	IL2RB	INSULIN-M
7.5.380	CRP	GLUCOSE	HSPA1B	INSULIN-M	LEP
7.5.381	CRP	GLUCOSE	HSPA1B	INSULIN-M	TIMP2
7.5.382	CRP	GLUCOSE	HSPA1B	INSULIN-M	TRIG
7.5.383	CRP	GLUCOSE	HSPA1B	LEP	TRIG
7.5.384	CRP	GLUCOSE	HSPA1B	TIMP2	TRIG
7.5.385	CRP	GLUCOSE	IGFBP2	INSULIN-M	TRIG
7.5.386	CRP	GLUCOSE	IGFBP2	LEP	TRIG
7.5.387	CRP	GLUCOSE	IL2RA	INSULIN-M	TRIG
7.5.388	CRP	GLUCOSE	IL2RA	LEP	TRIG
7.5.389	CRP	GLUCOSE	IL2RA	TIMP2	TRIG
7.5.390	CRP	GLUCOSE	IL2RB	LEP	TRIG
7.5.391	CRP	GLUCOSE	IL6R	INSULIN-M	TRIG
7.5.392	CRP	GLUCOSE	INSULIN-M	LEP	TRIG
7.5.393	CRP	GLUCOSE	INSULIN-M	SCp	TRIG
7.5.394	CRP	GLUCOSE	INSULIN-M	SHBG	TRIG
7.5.395	CRP	GLUCOSE	INSULIN-M	TIMP2	TRIG
7.5.396	CRP	GLUCOSE	INSULIN-M	TRIG	VWF
7.5.397	CRP	GLUCOSE	LEP	TIMP2	TRIG
7.5.398	GLUCOSE	GPT	HBA1C	INSULIN-M	LEP
7.5.399	GLUCOSE	HBA1C	HSPA1B	IGFBP2	INSULIN-M
7.5.400	GLUCOSE	HBA1C	HSPA1B	INSULIN-M	LEP

FIGURA 7D

Panel No.	Marcador1	Marcador2	Marcador3	Marcador4	Marcador5	Marcador6
7.6.1	ADIPOQ	CCL2	CRP	EGF	GLUCOSE	HBA1C
7.6.2	ADIPOQ	CCL2	CRP	ENG	GLUCOSE	GPT
7.6.3	ADIPOQ	CCL2	CRP	ENG	GLUCOSE	HBA1C
7.6.4	ADIPOQ	CCL2	CRP	ENG	GLUCOSE	LEP
7.6.5	ADIPOQ	CCL2	CRP	GLUCOSE	GPT	HBA1C
7.6.6	ADIPOQ	CCL2	CRP	GLUCOSE	GPT	HP
7.6.7	ADIPOQ	CCL2	CRP	GLUCOSE	GPT	INSULIN-M
7.6.8	ADIPOQ	CCL2	CRP	GLUCOSE	GPT	LEP
7.6.9	ADIPOQ	CCL2	CRP	GLUCOSE	HBA1C	HP
7.6.10	ADIPOQ	CCL2	CRP	GLUCOSE	HBA1C	HSPA1B
7.6.11	ADIPOQ	CCL2	CRP	GLUCOSE	HBA1C	INSULIN-M
7.6.12	ADIPOQ	CCL2	CRP	GLUCOSE	HBA1C	LEP
7.6.13	ADIPOQ	CCL2	CRP	GLUCOSE	HBA1C	TIMP2
7.6.14	ADIPOQ	CCL2	CRP	GLUCOSE	HBA1C	TRIG
7.6.15	ADIPOQ	CCL2	CRP	GLUCOSE	HP	HSPA1B
7.6.16	ADIPOQ	CCL2	CRP	GLUCOSE	HP	LEP
7.6.17	ADIPOQ	CCL2	CRP	GLUCOSE	HSPA1B	INSULIN-M
7.6.18	ADIPOQ	CCL2	CRP	GLUCOSE	HSPA1B	LEP
7.6.19	ADIPOQ	CD40	CRP	GLUCOSE	GPT	LEP
7.6.20	ADIPOQ	CD40	CRP	GLUCOSE	HBA1C	INSULIN-M
7.6.21	ADIPOQ	CD40	CRP	GLUCOSE	HSPA1B	LEP
7.6.22	ADIPOQ	CRP	EGF	GLUCOSE	GPT	HBA1C
7.6.23	ADIPOQ	CRP	EGF	GLUCOSE	GPT	LEP
7.6.24	ADIPOQ	CRP	EGF	GLUCOSE	HBA1C	INSULIN-M
7.6.25	ADIPOQ	CRP	EGF	GLUCOSE	HBA1C	LEP
7.6.26	ADIPOQ	CRP	EGF	GLUCOSE	HBA1C	TRIG
7.6.27	ADIPOQ	CRP	EGF	GLUCOSE	HSPA1B	LEP
7.6.28	ADIPOQ	CRP	ENG	GLUCOSE	GPT	HBA1C
7.6.29	ADIPOQ	CRP	ENG	GLUCOSE	GPT	INSULIN-M
7.6.30	ADIPOQ	CRP	ENG	GLUCOSE	GPT	LEP
7.6.31	ADIPOQ	CRP	ENG	GLUCOSE	HBA1C	HP
7.6.32	ADIPOQ	CRP	ENG	GLUCOSE	HBA1C	INSULIN-M
7.6.33	ADIPOQ	CRP	ENG	GLUCOSE	HBA1C	LEP
7.6.34	ADIPOQ	CRP	ENG	GLUCOSE	HBA1C	TRIG
7.6.35	ADIPOQ	CRP	ENG	GLUCOSE	HSPA1B	INSULIN-M
7.6.36	ADIPOQ	CRP	ENG	GLUCOSE	HSPA1B	LEP
7.6.37	ADIPOQ	CRP	ENG	GLUCOSE	LEP	TRIG
7.6.38	ADIPOQ	CRP	FGA	GLUCOSE	GPT	LEP
7.6.39	ADIPOQ	CRP	FGA	GLUCOSE	HBA1C	INSULIN-M
7.6.40	ADIPOQ	CRP	FGA	GLUCOSE	HBA1C	LEP

FIGURA 7D (Continuación)

Panel No.	Marcador1	Marcador2	Marcador3	Marcador4	Marcador5	Marcador6
7.6.41	ADIPOQ	CRP	FGA	GLUCOSE	HSPA1B	LEP
7.6.42	ADIPOQ	CRP	FTH1	GLUCOSE	GPT	LEP
7.6.43	ADIPOQ	CRP	FTH1	GLUCOSE	HBA1C	INSULIN-M
7.6.44	ADIPOQ	CRP	FTH1	GLUCOSE	HBA1C	LEP
7.6.45	ADIPOQ	CRP	FTH1	GLUCOSE	HSPA1B	LEP
7.6.46	ADIPOQ	CRP	GLUCOSE	GPT	HBA1C	HP
7.6.47	ADIPOQ	CRP	GLUCOSE	GPT	HBA1C	HSPA1B
7.6.48	ADIPOQ	CRP	GLUCOSE	GPT	HBA1C	IGF1R
7.6.49	ADIPOQ	CRP	GLUCOSE	GPT	HBA1C	IGFBP2
7.6.50	ADIPOQ	CRP	GLUCOSE	GPT	HBA1C	IL2RB
7.6.51	ADIPOQ	CRP	GLUCOSE	GPT	HBA1C	INSULIN-M
7.6.52	ADIPOQ	CRP	GLUCOSE	GPT	HBA1C	LEP
7.6.53	ADIPOQ	CRP	GLUCOSE	GPT	HBA1C	TIMP2
7.6.54	ADIPOQ	CRP	GLUCOSE	GPT	HBA1C	TRIG
7.6.55	ADIPOQ	CRP	GLUCOSE	GPT	HP	IGFBP2
7.6.56	ADIPOQ	CRP	GLUCOSE	GPT	HP	INSULIN-M
7.6.57	ADIPOQ	CRP	GLUCOSE	GPT	HP	LEP
7.6.58	ADIPOQ	CRP	GLUCOSE	GPT	HSPA1B	LEP
7.6.59	ADIPOQ	CRP	GLUCOSE	GPT	IGF1R	LEP
7.6.60	ADIPOQ	CRP	GLUCOSE	GPT	IGFBP1	LEP
7.6.61	ADIPOQ	CRP	GLUCOSE	GPT	IGFBP2	INSULIN-M
7.6.62	ADIPOQ	CRP	GLUCOSE	GPT	IGFBP2	LEP
7.6.63	ADIPOQ	CRP	GLUCOSE	GPT	IL2RA	LEP
7.6.64	ADIPOQ	CRP	GLUCOSE	GPT	IL2RB	LEP
7.6.65	ADIPOQ	CRP	GLUCOSE	GPT	IL6R	LEP
7.6.66	ADIPOQ	CRP	GLUCOSE	GPT	INSULIN-M	LEP
7.6.67	ADIPOQ	CRP	GLUCOSE	GPT	LEP	SCp
7.6.68	ADIPOQ	CRP	GLUCOSE	GPT	LEP	SHBG
7.6.69	ADIPOQ	CRP	GLUCOSE	GPT	LEP	TIMP2
7.6.70	ADIPOQ	CRP	GLUCOSE	GPT	LEP	TRIG
7.6.71	ADIPOQ	CRP	GLUCOSE	GPT	LEP	VWF
7.6.72	ADIPOQ	CRP	GLUCOSE	HBA1C	HP	HSPA1B
7.6.73	ADIPOQ	CRP	GLUCOSE	HBA1C	HP	IGFBP2
7.6.74	ADIPOQ	CRP	GLUCOSE	HBA1C	HP	INSULIN-M
7.6.75	ADIPOQ	CRP	GLUCOSE	HBA1C	HP	LEP
7.6.76	ADIPOQ	CRP	GLUCOSE	HBA1C	HP	TIMP2
7.6.77	ADIPOQ	CRP	GLUCOSE	HBA1C	HP	TRIG
7.6.78	ADIPOQ	CRP	GLUCOSE	HBA1C	HSPA1B	INSULIN-M
7.6.79	ADIPOQ	CRP	GLUCOSE	HBA1C	HSPA1B	LEP
7.6.80	ADIPOQ	CRP	GLUCOSE	HBA1C	HSPA1B	TRIG

FIGURA 7D (Continuación)

Panel No.	Marcador 1	Marcador 2	Marcador 3	Marcador 4	Marcador 5	Marcador 6
7.6.81	ADIPOQ	CRP	GLUCOSE	HBA1C	IGF1R	LEP
7.6.82	ADIPOQ	CRP	GLUCOSE	HBA1C	IGFBP1	INSULIN-M
7.6.83	ADIPOQ	CRP	GLUCOSE	HBA1C	IGFBP2	INSULIN-M
7.6.84	ADIPOQ	CRP	GLUCOSE	HBA1C	IGFBP2	TIMP2
7.6.85	ADIPOQ	CRP	GLUCOSE	HBA1C	IL2RB	INSULIN-M
7.6.86	ADIPOQ	CRP	GLUCOSE	HBA1C	IL6R	INSULIN-M
7.6.87	ADIPOQ	CRP	GLUCOSE	HBA1C	IL6R	LEP
7.6.88	ADIPOQ	CRP	GLUCOSE	HBA1C	INSULIN-M	LEP
7.6.89	ADIPOQ	CRP	GLUCOSE	HBA1C	INSULIN-M	SCp
7.6.90	ADIPOQ	CRP	GLUCOSE	HBA1C	INSULIN-M	SHBG
7.6.91	ADIPOQ	CRP	GLUCOSE	HBA1C	INSULIN-M	TIMP2
7.6.92	ADIPOQ	CRP	GLUCOSE	HBA1C	INSULIN-M	TRIG
7.6.93	ADIPOQ	CRP	GLUCOSE	HBA1C	INSULIN-M	VWF
7.6.94	ADIPOQ	CRP	GLUCOSE	HBA1C	LEP	TIMP2
7.6.95	ADIPOQ	CRP	GLUCOSE	HBA1C	LEP	TRIG
7.6.96	ADIPOQ	CRP	GLUCOSE	HBA1C	TIMP2	TRIG
7.6.97	ADIPOQ	CRP	GLUCOSE	HP	HSPA1B	INSULIN-M
7.6.98	ADIPOQ	CRP	GLUCOSE	HP	HSPA1B	LEP
7.6.99	ADIPOQ	CRP	GLUCOSE	HP	LEP	TRIG
7.6.100	ADIPOQ	CRP	GLUCOSE	HSPA1B	IGF1R	LEP
7.6.101	ADIPOQ	CRP	GLUCOSE	HSPA1B	IGFBP1	LEP
7.6.102	ADIPOQ	CRP	GLUCOSE	HSPA1B	IGFBP2	LEP
7.6.103	ADIPOQ	CRP	GLUCOSE	HSPA1B	IL2RA	LEP
7.6.104	ADIPOQ	CRP	GLUCOSE	HSPA1B	IL2RB	LEP
7.6.105	ADIPOQ	CRP	GLUCOSE	HSPA1B	IL6R	LEP
7.6.106	ADIPOQ	CRP	GLUCOSE	HSPA1B	INSULIN-M	LEP
7.6.107	ADIPOQ	CRP	GLUCOSE	HSPA1B	LEP	SCp
7.6.108	ADIPOQ	CRP	GLUCOSE	HSPA1B	LEP	SHBG
7.6.109	ADIPOQ	CRP	GLUCOSE	HSPA1B	LEP	TIMP2
7.6.110	ADIPOQ	CRP	GLUCOSE	HSPA1B	LEP	TRIG
7.6.111	ADIPOQ	CRP	GLUCOSE	HSPA1B	LEP	VWF
7.6.112	ADIPOQ	CRP	GLUCOSE	LEP	SCp	TRIG
7.6.113	ADIPOQ	CRP	GLUCOSE	LEP	TRIG	VWF
7.6.114	CCL2	CD40	CRP	GLUCOSE	HBA1C	HP
7.6.115	CCL2	CD40	CRP	GLUCOSE	HBA1C	INSULIN-M
7.6.116	CCL2	CRP	EGF	GLUCOSE	GPT	HBA1C
7.6.117	CCL2	CRP	EGF	GLUCOSE	HBA1C	HP
7.6.118	CCL2	CRP	EGF	GLUCOSE	HBA1C	HSPA1B
7.6.119	CCL2	CRP	EGF	GLUCOSE	HBA1C	INSULIN-M
7.6.120	CCL2	CRP	EGF	GLUCOSE	HBA1C	TRIG

FIGURA 7D (Continuación)

Panel No.	Marcador1	Marcador2	Marcador3	Marcador4	Marcador5	Marcador6
7.6.121	CCL2	CRP	EGF	GLUCOSE	HSPA1B	INSULIN-M
7.6.122	CCL2	CRP	ENG	FTH1	GLUCOSE	HBA1C
7.6.123	CCL2	CRP	ENG	GLUCOSE	GPT	HBA1C
7.6.124	CCL2	CRP	ENG	GLUCOSE	GPT	HP
7.6.125	CCL2	CRP	ENG	GLUCOSE	GPT	INSULIN-M
7.6.126	CCL2	CRP	ENG	GLUCOSE	HBA1C	HP
7.6.127	CCL2	CRP	ENG	GLUCOSE	HBA1C	HSPA1B
7.6.128	CCL2	CRP	ENG	GLUCOSE	HBA1C	INSULIN-M
7.6.129	CCL2	CRP	ENG	GLUCOSE	HBA1C	LEP
7.6.130	CCL2	CRP	ENG	GLUCOSE	HBA1C	TRIG
7.6.131	CCL2	CRP	ENG	GLUCOSE	HSPA1B	INSULIN-M
7.6.132	CCL2	CRP	FGA	GLUCOSE	GPT	HBA1C
7.6.133	CCL2	CRP	FGA	GLUCOSE	HBA1C	HP
7.6.134	CCL2	CRP	FGA	GLUCOSE	HBA1C	INSULIN-M
7.6.135	CCL2	CRP	FGA	GLUCOSE	HBA1C	TRIG
7.6.136	CCL2	CRP	FTH1	GLUCOSE	GPT	HBA1C
7.6.137	CCL2	CRP	FTH1	GLUCOSE	HBA1C	HP
7.6.138	CCL2	CRP	FTH1	GLUCOSE	HBA1C	INSULIN-M
7.6.139	CCL2	CRP	GLUCOSE	GPT	HBA1C	HP
7.6.140	CCL2	CRP	GLUCOSE	GPT	HBA1C	IGFBP1
7.6.141	CCL2	CRP	GLUCOSE	GPT	HBA1C	IGFBP2
7.6.142	CCL2	CRP	GLUCOSE	GPT	HBA1C	IL2RB
7.6.143	CCL2	CRP	GLUCOSE	GPT	HBA1C	IL6R
7.6.144	CCL2	CRP	GLUCOSE	GPT	HBA1C	INSULIN-M
7.6.145	CCL2	CRP	GLUCOSE	GPT	HBA1C	LEP
7.6.146	CCL2	CRP	GLUCOSE	GPT	HBA1C	SHBG
7.6.147	CCL2	CRP	GLUCOSE	GPT	HBA1C	TIMP2
7.6.148	CCL2	CRP	GLUCOSE	GPT	HBA1C	TRIG
7.6.149	CCL2	CRP	GLUCOSE	GPT	HBA1C	VWF
7.6.150	CCL2	CRP	GLUCOSE	GPT	HP	IL2RA
7.6.151	CCL2	CRP	GLUCOSE	GPT	HP	INSULIN-M
7.6.152	CCL2	CRP	GLUCOSE	GPT	HP	LEP
7.6.153	CCL2	CRP	GLUCOSE	GPT	HP	SHBG
7.6.154	CCL2	CRP	GLUCOSE	GPT	HP	TRIG
7.6.155	CCL2	CRP	GLUCOSE	GPT	HSPA1B	INSULIN-M
7.6.156	CCL2	CRP	GLUCOSE	GPT	IGFBP2	INSULIN-M
7.6.157	CCL2	CRP	GLUCOSE	HBA1C	HP	HSPA1B
7.6.158	CCL2	CRP	GLUCOSE	HBA1C	HP	IGFBP1
7.6.159	CCL2	CRP	GLUCOSE	HBA1C	HP	IGFBP2
7.6.160	CCL2	CRP	GLUCOSE	HBA1C	HP	IL2RB

FIGURA 7D (Continuación)

Panel No.	Marcador 1	Marcador 2	Marcador 3	Marcador 4	Marcador 5	Marcador 6
7.6.161	CCL2	CRP	GLUCOSE	HBA1C	HP	IL6R
7.6.162	CCL2	CRP	GLUCOSE	HBA1C	HP	INSULIN-M
7.6.163	CCL2	CRP	GLUCOSE	HBA1C	HP	LEP
7.6.164	CCL2	CRP	GLUCOSE	HBA1C	HP	SCp
7.6.165	CCL2	CRP	GLUCOSE	HBA1C	HP	SHBG
7.6.166	CCL2	CRP	GLUCOSE	HBA1C	HP	TIMP2
7.6.167	CCL2	CRP	GLUCOSE	HBA1C	HP	TRIG
7.6.168	CCL2	CRP	GLUCOSE	HBA1C	HSPA1B	INSULIN-M
7.6.169	CCL2	CRP	GLUCOSE	HBA1C	HSPA1B	TRIG
7.6.170	CCL2	CRP	GLUCOSE	HBA1C	IGF1R	INSULIN-M
7.6.171	CCL2	CRP	GLUCOSE	HBA1C	IGFBP1	INSULIN-M
7.6.172	CCL2	CRP	GLUCOSE	HBA1C	IGFBP2	INSULIN-M
7.6.173	CCL2	CRP	GLUCOSE	HBA1C	IL2RA	INSULIN-M
7.6.174	CCL2	CRP	GLUCOSE	HBA1C	IL2RB	INSULIN-M
7.6.175	CCL2	CRP	GLUCOSE	HBA1C	IL2RB	TRIG
7.6.176	CCL2	CRP	GLUCOSE	HBA1C	IL6R	INSULIN-M
7.6.177	CCL2	CRP	GLUCOSE	HBA1C	IL6R	TRIG
7.6.178	CCL2	CRP	GLUCOSE	HBA1C	INSULIN-M	LEP
7.6.179	CCL2	CRP	GLUCOSE	HBA1C	INSULIN-M	SCp
7.6.180	CCL2	CRP	GLUCOSE	HBA1C	INSULIN-M	SHBG
7.6.181	CCL2	CRP	GLUCOSE	HBA1C	INSULIN-M	TIMP2
7.6.182	CCL2	CRP	GLUCOSE	HBA1C	INSULIN-M	TRIG
7.6.183	CCL2	CRP	GLUCOSE	HBA1C	INSULIN-M	VWF
7.6.184	CCL2	CRP	GLUCOSE	HBA1C	LEP	TRIG
7.6.185	CCL2	CRP	GLUCOSE	HBA1C	TIMP2	TRIG
7.6.186	CCL2	CRP	GLUCOSE	HP	HSPA1B	INSULIN-M
7.6.187	CCL2	CRP	GLUCOSE	HP	HSPA1B	LEP
7.6.188	CCL2	CRP	GLUCOSE	HP	HSPA1B	TRIG
7.6.189	CCL2	CRP	GLUCOSE	HP	IGFBP2	INSULIN-M
7.6.190	CCL2	CRP	GLUCOSE	HP	INSULIN-M	SCp
7.6.191	CCL2	CRP	GLUCOSE	HP	INSULIN-M	SHBG
7.6.192	CCL2	CRP	GLUCOSE	HP	INSULIN-M	TIMP2
7.6.193	CCL2	CRP	GLUCOSE	HSPA1B	IL2RA	INSULIN-M
7.6.194	CCL2	CRP	GLUCOSE	HSPA1B	INSULIN-M	TIMP2
7.6.195	CCL2	CRP	GLUCOSE	HSPA1B	TIMP2	TRIG
7.6.196	CD40	CRP	ENG	GLUCOSE	GPT	INSULIN-M
7.6.197	CD40	CRP	ENG	GLUCOSE	HBA1C	INSULIN-M
7.6.198	CD40	CRP	ENG	GLUCOSE	HBA1C	TRIG
7.6.199	CD40	CRP	GLUCOSE	GPT	HBA1C	HP
7.6.200	CD40	CRP	GLUCOSE	GPT	HBA1C	INSULIN-M

FIGURA 7D (Continuación)

Panel No.	Marcador1	Marcador2	Marcador3	Marcador4	Marcador5	Marcador6
7.6.201	CD40	CRP	GLUCOSE	GPT	HP	INSULIN-M
7.6.202	CD40	CRP	GLUCOSE	HBA1C	HP	INSULIN-M
7.6.203	CD40	CRP	GLUCOSE	HBA1C	HP	TRIG
7.6.204	CD40	CRP	GLUCOSE	HBA1C	INSULIN-M	TRIG
7.6.205	CD40	CRP	GLUCOSE	HBA1C	TIMP2	TRIG
7.6.206	CRP	EGF	ENG	GLUCOSE	GPT	INSULIN-M
7.6.207	CRP	EGF	ENG	GLUCOSE	HBA1C	INSULIN-M
7.6.208	CRP	EGF	ENG	GLUCOSE	HBA1C	TRIG
7.6.209	CRP	EGF	FGA	GLUCOSE	HBA1C	INSULIN-M
7.6.210	CRP	EGF	FTH1	GLUCOSE	HBA1C	INSULIN-M
7.6.211	CRP	EGF	GLUCOSE	GPT	HBA1C	HP
7.6.212	CRP	EGF	GLUCOSE	GPT	HBA1C	INSULIN-M
7.6.213	CRP	EGF	GLUCOSE	GPT	HBA1C	LEP
7.6.214	CRP	EGF	GLUCOSE	GPT	HBA1C	TRIG
7.6.215	CRP	EGF	GLUCOSE	HBA1C	HP	INSULIN-M
7.6.216	CRP	EGF	GLUCOSE	HBA1C	HP	TRIG
7.6.217	CRP	EGF	GLUCOSE	HBA1C	HSPA1B	INSULIN-M
7.6.218	CRP	EGF	GLUCOSE	HBA1C	HSPA1B	LEP
7.6.219	CRP	EGF	GLUCOSE	HBA1C	HSPA1B	TRIG
7.6.220	CRP	EGF	GLUCOSE	HBA1C	IGFBP2	INSULIN-M
7.6.221	CRP	EGF	GLUCOSE	HBA1C	IL2RB	TRIG
7.6.222	CRP	EGF	GLUCOSE	HBA1C	INSULIN-M	SHBG
7.6.223	CRP	EGF	GLUCOSE	HBA1C	INSULIN-M	TIMP2
7.6.224	CRP	EGF	GLUCOSE	HBA1C	INSULIN-M	TRIG
7.6.225	CRP	EGF	GLUCOSE	HBA1C	LEP	TRIG
7.6.226	CRP	EGF	GLUCOSE	HBA1C	SHBG	TRIG
7.6.227	CRP	EGF	GLUCOSE	HBA1C	TIMP2	TRIG
7.6.228	CRP	EGF	GLUCOSE	HSPA1B	TIMP2	TRIG
7.6.229	CRP	ENG	FGA	GLUCOSE	GPT	INSULIN-M
7.6.230	CRP	ENG	FGA	GLUCOSE	HBA1C	INSULIN-M
7.6.231	CRP	ENG	FGA	GLUCOSE	HBA1C	TRIG
7.6.232	CRP	ENG	FTH1	GLUCOSE	GPT	HBA1C
7.6.233	CRP	ENG	FTH1	GLUCOSE	GPT	INSULIN-M
7.6.234	CRP	ENG	FTH1	GLUCOSE	HBA1C	INSULIN-M
7.6.235	CRP	ENG	FTH1	GLUCOSE	HBA1C	LEP
7.6.236	CRP	ENG	FTH1	GLUCOSE	HBA1C	TRIG
7.6.237	CRP	ENG	FTH1	GLUCOSE	HSPA1B	INSULIN-M
7.6.238	CRP	ENG	GLUCOSE	GPT	HBA1C	HP
7.6.239	CRP	ENG	GLUCOSE	GPT	HBA1C	IGF1R
7.6.240	CRP	ENG	GLUCOSE	GPT	HBA1C	IGFBP2

FIGURA 7D (Continuación)

Panel No.	Marcador1	Marcador2	Marcador3	Marcador4	Marcador5	Marcador6
7.6.241	CRP	ENG	GLUCOSE	GPT	HBA1C	IL2RB
7.6.242	CRP	ENG	GLUCOSE	GPT	HBA1C	INSULIN-M
7.6.243	CRP	ENG	GLUCOSE	GPT	HBA1C	LEP
7.6.244	CRP	ENG	GLUCOSE	GPT	HBA1C	TIMP2
7.6.245	CRP	ENG	GLUCOSE	GPT	HBA1C	TRIG
7.6.246	CRP	ENG	GLUCOSE	GPT	HP	INSULIN-M
7.6.247	CRP	ENG	GLUCOSE	GPT	HSPA1B	INSULIN-M
7.6.248	CRP	ENG	GLUCOSE	GPT	IGFBP1	INSULIN-M
7.6.249	CRP	ENG	GLUCOSE	GPT	IGFBP2	INSULIN-M
7.6.250	CRP	ENG	GLUCOSE	GPT	IL2RA	INSULIN-M
7.6.251	CRP	ENG	GLUCOSE	GPT	IL6R	INSULIN-M
7.6.252	CRP	ENG	GLUCOSE	GPT	INSULIN-M	LEP
7.6.253	CRP	ENG	GLUCOSE	GPT	INSULIN-M	SCp
7.6.254	CRP	ENG	GLUCOSE	GPT	INSULIN-M	SHBG
7.6.255	CRP	ENG	GLUCOSE	GPT	INSULIN-M	TIMP2
7.6.256	CRP	ENG	GLUCOSE	GPT	INSULIN-M	TRIG
7.6.257	CRP	ENG	GLUCOSE	GPT	INSULIN-M	VWF
7.6.258	CRP	ENG	GLUCOSE	GPT	LEP	TRIG
7.6.259	CRP	ENG	GLUCOSE	HBA1C	HP	INSULIN-M
7.6.260	CRP	ENG	GLUCOSE	HBA1C	HP	TRIG
7.6.261	CRP	ENG	GLUCOSE	HBA1C	HSPA1B	INSULIN-M
7.6.262	CRP	ENG	GLUCOSE	HBA1C	HSPA1B	TRIG
7.6.263	CRP	ENG	GLUCOSE	HBA1C	IGF1R	INSULIN-M
7.6.264	CRP	ENG	GLUCOSE	HBA1C	IGF1R	TRIG
7.6.265	CRP	ENG	GLUCOSE	HBA1C	IGFBP1	INSULIN-M
7.6.266	CRP	ENG	GLUCOSE	HBA1C	IGFBP1	TRIG
7.6.267	CRP	ENG	GLUCOSE	HBA1C	IGFBP2	INSULIN-M
7.6.268	CRP	ENG	GLUCOSE	HBA1C	IGFBP2	TRIG
7.6.269	CRP	ENG	GLUCOSE	HBA1C	IL2RA	INSULIN-M
7.6.270	CRP	ENG	GLUCOSE	HBA1C	IL2RA	TRIG
7.6.271	CRP	ENG	GLUCOSE	HBA1C	IL2RB	INSULIN-M
7.6.272	CRP	ENG	GLUCOSE	HBA1C	IL2RB	TRIG
7.6.273	CRP	ENG	GLUCOSE	HBA1C	IL6R	INSULIN-M
7.6.274	CRP	ENG	GLUCOSE	HBA1C	IL6R	TRIG
7.6.275	CRP	ENG	GLUCOSE	HBA1C	INSULIN-M	LEP
7.6.276	CRP	ENG	GLUCOSE	HBA1C	INSULIN-M	SCp
7.6.277	CRP	ENG	GLUCOSE	HBA1C	INSULIN-M	SHBG
7.6.278	CRP	ENG	GLUCOSE	HBA1C	INSULIN-M	TIMP2
7.6.279	CRP	ENG	GLUCOSE	HBA1C	INSULIN-M	TRIG
7.6.280	CRP	ENG	GLUCOSE	HBA1C	INSULIN-M	VWF

FIGURA 7D (Continuación)

Panel No.	Marcador1	Marcador 2	Marcador3	Marcador4	Marcador 5	Marcador6
7.6.281	CRP	ENG	GLUCOSE	HBA1C	LEP	TRIG
7.6.282	CRP	ENG	GLUCOSE	HBA1C	SCp	TRIG
7.6.283	CRP	ENG	GLUCOSE	HBA1C	SHBG	TRIG
7.6.284	CRP	ENG	GLUCOSE	HBA1C	TIMP2	TRIG
7.6.285	CRP	ENG	GLUCOSE	HBA1C	TRIG	VWF
7.6.286	CRP	ENG	GLUCOSE	HP	HSPA1B	INSULIN-M
7.6.287	CRP	ENG	GLUCOSE	HP	INSULIN-M	SHBG
7.6.288	CRP	ENG	GLUCOSE	HSPA1B	IGFBP2	INSULIN-M
7.6.289	CRP	ENG	GLUCOSE	HSPA1B	IL2RA	INSULIN-M
7.6.290	CRP	ENG	GLUCOSE	HSPA1B	IL2RA	TRIG
7.6.291	CRP	ENG	GLUCOSE	HSPA1B	INSULIN-M	LEP
7.6.292	CRP	ENG	GLUCOSE	HSPA1B	INSULIN-M	SHBG
7.6.293	CRP	ENG	GLUCOSE	HSPA1B	LEP	TRIG
7.6.294	CRP	FGA	GLUCOSE	GPT	HBA1C	HP
7.6.295	CRP	FGA	GLUCOSE	GPT	HBA1C	INSULIN-M
7.6.296	CRP	FGA	GLUCOSE	GPT	HP	INSULIN-M
7.6.297	CRP	FGA	GLUCOSE	HBA1C	HP	INSULIN-M
7.6.298	CRP	FGA	GLUCOSE	HBA1C	HP	TRIG
7.6.299	CRP	FGA	GLUCOSE	HBA1C	HSPA1B	INSULIN-M
7.6.300	CRP	FGA	GLUCOSE	HBA1C	INSULIN-M	TRIG
7.6.301	CRP	FGA	GLUCOSE	HBA1C	TIMP2	TRIG
7.6.302	CRP	FTH1	GLUCOSE	GPT	HBA1C	HP
7.6.303	CRP	FTH1	GLUCOSE	GPT	HBA1C	INSULIN-M
7.6.304	CRP	FTH1	GLUCOSE	HBA1C	HP	INSULIN-M
7.6.305	CRP	FTH1	GLUCOSE	HBA1C	HP	TRIG
7.6.306	CRP	FTH1	GLUCOSE	HBA1C	INSULIN-M	TRIG
7.6.307	CRP	FTH1	GLUCOSE	HBA1C	TIMP2	TRIG
7.6.308	CRP	GLUCOSE	GPT	HBA1C	HP	HSPA1B
7.6.309	CRP	GLUCOSE	GPT	HBA1C	HP	IGF1R
7.6.310	CRP	GLUCOSE	GPT	HBA1C	HP	IGFBP1
7.6.311	CRP	GLUCOSE	GPT	HBA1C	HP	IGFBP2
7.6.312	CRP	GLUCOSE	GPT	HBA1C	HP	IL2RA
7.6.313	CRP	GLUCOSE	GPT	HBA1C	HP	IL2RB
7.6.314	CRP	GLUCOSE	GPT	HBA1C	HP	INSULIN-M
7.6.315	CRP	GLUCOSE	GPT	HBA1C	HP	LEP
7.6.316	CRP	GLUCOSE	GPT	HBA1C	HP	SCp
7.6.317	CRP	GLUCOSE	GPT	HBA1C	HP	SHBG
7.6.318	CRP	GLUCOSE	GPT	HBA1C	HP	TIMP2
7.6.319	CRP	GLUCOSE	GPT	HBA1C	HP	TRIG
7.6.320	CRP	GLUCOSE	GPT	HBA1C	HP	VWF

FIGURA 7D (Continuación)

Panel No.	Marcado 1	Marcado 2	Marcado 3	Marcado 4	Marcado 5	Marcado 6
7.6.321	CRP	GLUCOSE	GPT	HBA1C	HSPA1B	INSULIN-M
7.6.322	CRP	GLUCOSE	GPT	HBA1C	IGF1R	INSULIN-M
7.6.323	CRP	GLUCOSE	GPT	HBA1C	IGFBP1	INSULIN-M
7.6.324	CRP	GLUCOSE	GPT	HBA1C	IGFBP2	INSULIN-M
7.6.325	CRP	GLUCOSE	GPT	HBA1C	IL2RA	INSULIN-M
7.6.326	CRP	GLUCOSE	GPT	HBA1C	IL2RB	INSULIN-M
7.6.327	CRP	GLUCOSE	GPT	HBA1C	IL2RB	LEP
7.6.328	CRP	GLUCOSE	GPT	HBA1C	IL2RB	TRIG
7.6.329	CRP	GLUCOSE	GPT	HBA1C	IL6R	INSULIN-M
7.6.330	CRP	GLUCOSE	GPT	HBA1C	INSULIN-M	LEP
7.6.331	CRP	GLUCOSE	GPT	HBA1C	INSULIN-M	SCp
7.6.332	CRP	GLUCOSE	GPT	HBA1C	INSULIN-M	SHBG
7.6.333	CRP	GLUCOSE	GPT	HBA1C	INSULIN-M	TIMP2
7.6.334	CRP	GLUCOSE	GPT	HBA1C	INSULIN-M	TRIG
7.6.335	CRP	GLUCOSE	GPT	HBA1C	INSULIN-M	VWF
7.6.336	CRP	GLUCOSE	GPT	HBA1C	LEP	TRIG
7.6.337	CRP	GLUCOSE	GPT	HBA1C	TIMP2	TRIG
7.6.338	CRP	GLUCOSE	GPT	HP	HSPA1B	INSULIN-M
7.6.339	CRP	GLUCOSE	GPT	HP	IGFBP2	INSULIN-M
7.6.340	CRP	GLUCOSE	GPT	HP	INSULIN-M	LEP
7.6.341	CRP	GLUCOSE	GPT	HP	INSULIN-M	SCp
7.6.342	CRP	GLUCOSE	GPT	HP	INSULIN-M	SHBG
7.6.343	CRP	GLUCOSE	GPT	HP	INSULIN-M	TRIG
7.6.344	CRP	GLUCOSE	GPT	HP	LEP	TRIG
7.6.345	CRP	GLUCOSE	HBA1C	HP	HSPA1B	INSULIN-M
7.6.346	CRP	GLUCOSE	HBA1C	HP	HSPA1B	TRIG
7.6.347	CRP	GLUCOSE	HBA1C	HP	IGF1R	INSULIN-M
7.6.348	CRP	GLUCOSE	HBA1C	HP	IGF1R	TRIG
7.6.349	CRP	GLUCOSE	HBA1C	HP	IGFBP1	INSULIN-M
7.6.350	CRP	GLUCOSE	HBA1C	HP	IGFBP1	TRIG
7.6.351	CRP	GLUCOSE	HBA1C	HP	IGFBP2	INSULIN-M
7.6.352	CRP	GLUCOSE	HBA1C	HP	IGFBP2	TRIG
7.6.353	CRP	GLUCOSE	HBA1C	HP	IL2RA	INSULIN-M
7.6.354	CRP	GLUCOSE	HBA1C	HP	IL2RA	TRIG
7.6.355	CRP	GLUCOSE	HBA1C	HP	IL2RB	INSULIN-M
7.6.356	CRP	GLUCOSE	HBA1C	HP	IL2RB	TRIG
7.6.357	CRP	GLUCOSE	HBA1C	HP	IL6R	INSULIN-M
7.6.358	CRP	GLUCOSE	HBA1C	HP	IL6R	TRIG
7.6.359	CRP	GLUCOSE	HBA1C	HP	INSULIN-M	LEP
7.6.360	CRP	GLUCOSE	HBA1C	HP	INSULIN-M	SCp

FIGURA 7D (Continuación)

Panel No.	Marcador1	Marcador 2	Marcador3	Marcador4	Marcador5	Marcador6
7.6.361	CRP	GLUCOSE	HBA1C	HP	INSULIN-M	SHBG
7.6.362	CRP	GLUCOSE	HBA1C	HP	INSULIN-M	TIMP2
7.6.363	CRP	GLUCOSE	HBA1C	HP	INSULIN-M	TRIG
7.6.364	CRP	GLUCOSE	HBA1C	HP	INSULIN-M	VWF
7.6.365	CRP	GLUCOSE	HBA1C	HP	LEP	TRIG
7.6.366	CRP	GLUCOSE	HBA1C	HP	SCp	TRIG
7.6.367	CRP	GLUCOSE	HBA1C	HP	SHBG	TRIG
7.6.368	CRP	GLUCOSE	HBA1C	HP	TIMP2	TRIG
7.6.369	CRP	GLUCOSE	HBA1C	HP	TRIG	VWF
7.6.370	CRP	GLUCOSE	HBA1C	HSPA1B	IGFBP2	INSULIN-M
7.6.371	CRP	GLUCOSE	HBA1C	HSPA1B	IL2RA	INSULIN-M
7.6.372	CRP	GLUCOSE	HBA1C	HSPA1B	IL2RA	TRIG
7.6.373	CRP	GLUCOSE	HBA1C	HSPA1B	IL2RB	INSULIN-M
7.6.374	CRP	GLUCOSE	HBA1C	HSPA1B	IL2RB	TRIG
7.6.375	CRP	GLUCOSE	HBA1C	HSPA1B	IL6R	INSULIN-M
7.6.376	CRP	GLUCOSE	HBA1C	HSPA1B	INSULIN-M	LEP
7.6.377	CRP	GLUCOSE	HBA1C	HSPA1B	INSULIN-M	TIMP2
7.6.378	CRP	GLUCOSE	HBA1C	HSPA1B	INSULIN-M	TRIG
7.6.379	CRP	GLUCOSE	HBA1C	HSPA1B	LEP	TRIG
7.6.380	CRP	GLUCOSE	HBA1C	HSPA1B	TIMP2	TRIG
7.6.381	CRP	GLUCOSE	HBA1C	IGFBP1	INSULIN-M	TRIG
7.6.382	CRP	GLUCOSE	HBA1C	IGFBP2	INSULIN-M	TRIG
7.6.383	CRP	GLUCOSE	HBA1C	IGFBP2	TIMP2	TRIG
7.6.384	CRP	GLUCOSE	HBA1C	IL2RA	TIMP2	TRIG
7.6.385	CRP	GLUCOSE	HBA1C	IL2RB	INSULIN-M	TRIG
7.6.386	CRP	GLUCOSE	HBA1C	IL2RB	TIMP2	TRIG
7.6.387	CRP	GLUCOSE	HBA1C	IL6R	INSULIN-M	TIMP2
7.6.388	CRP	GLUCOSE	HBA1C	IL6R	INSULIN-M	TRIG
7.6.389	CRP	GLUCOSE	HBA1C	IL6R	TIMP2	TRIG
7.6.390	CRP	GLUCOSE	HBA1C	INSULIN-M	LEP	TRIG
7.6.391	CRP	GLUCOSE	HBA1C	INSULIN-M	SCp	TRIG
7.6.392	CRP	GLUCOSE	HBA1C	INSULIN-M	SHBG	TRIG
7.6.393	CRP	GLUCOSE	HBA1C	INSULIN-M	TIMP2	TRIG
7.6.394	CRP	GLUCOSE	HBA1C	LEP	TIMP2	TRIG
7.6.395	CRP	GLUCOSE	HBA1C	SCp	TIMP2	TRIG
7.6.396	CRP	GLUCOSE	HBA1C	TIMP2	TRIG	VWF
7.6.397	CRP	GLUCOSE	HP	HSPA1B	IGFBP2	INSULIN-M
7.6.398	CRP	GLUCOSE	HP	INSULIN-M	SHBG	TRIG
7.6.399	CRP	GLUCOSE	HSPA1B	IL2RA	TIMP2	TRIG
7.6.400	ENG	GLUCOSE	HBA1C	HSPA1B	LEP	TRIG

FIGURA 7E

Panel No.	Marcador 1	Marcador 2	Marcador 3	Marcador 4	Marcador 5	Marcador 6	Marcador 7
7.7.1	ADIPOQ	CCL2	CRP	EGF	GLUCOSE	HSPA1B	LEP
7.7.2	ADIPOQ	CCL2	CRP	ENG	GLUCOSE	GPT	HBA1C
7.7.3	ADIPOQ	CCL2	CRP	ENG	GLUCOSE	GPT	LEP
7.7.4	ADIPOQ	CCL2	CRP	ENG	GLUCOSE	HBA1C	INSULIN-M
7.7.5	ADIPOQ	CCL2	CRP	GLUCOSE	GPT	HBA1C	HP
7.7.6	ADIPOQ	CCL2	CRP	GLUCOSE	GPT	HBA1C	IGFBP2
7.7.7	ADIPOQ	CCL2	CRP	GLUCOSE	GPT	HBA1C	INSULIN-M
7.7.8	ADIPOQ	CCL2	CRP	GLUCOSE	GPT	HBA1C	LEP
7.7.9	ADIPOQ	CCL2	CRP	GLUCOSE	GPT	HBA1C	TIMP2
7.7.10	ADIPOQ	CCL2	CRP	GLUCOSE	GPT	HP	LEP
7.7.11	ADIPOQ	CCL2	CRP	GLUCOSE	GPT	HSPA1B	LEP
7.7.12	ADIPOQ	CCL2	CRP	GLUCOSE	HBA1C	HP	HSPA1B
7.7.13	ADIPOQ	CCL2	CRP	GLUCOSE	HBA1C	HP	INSULIN-M
7.7.14	ADIPOQ	CCL2	CRP	GLUCOSE	HBA1C	HP	LEP
7.7.15	ADIPOQ	CCL2	CRP	GLUCOSE	HBA1C	HP	SHBG
7.7.16	ADIPOQ	CCL2	CRP	GLUCOSE	HBA1C	HP	TIMP2
7.7.17	ADIPOQ	CCL2	CRP	GLUCOSE	HBA1C	HP	TRIG
7.7.18	ADIPOQ	CCL2	CRP	GLUCOSE	HBA1C	HSPA1B	INSULIN-M
7.7.19	ADIPOQ	CCL2	CRP	GLUCOSE	HBA1C	HSPA1B	LEP
7.7.20	ADIPOQ	CCL2	CRP	GLUCOSE	HBA1C	LEP	TRIG
7.7.21	ADIPOQ	CCL2	CRP	GLUCOSE	HBA1C	TIMP2	TRIG
7.7.22	ADIPOQ	CCL2	CRP	GLUCOSE	HP	HSPA1B	LEP
7.7.23	ADIPOQ	CCL2	CRP	GLUCOSE	HSPA1B	IGFBP2	LEP
7.7.24	ADIPOQ	CCL2	CRP	GLUCOSE	HSPA1B	INSULIN-M	LEP
7.7.25	ADIPOQ	CCL2	CRP	GLUCOSE	HSPA1B	LEP	TRIG
7.7.26	ADIPOQ	CD40	CRP	GLUCOSE	GPT	HBA1C	LEP
7.7.27	ADIPOQ	CRP	EGF	GLUCOSE	GPT	HBA1C	LEP
7.7.28	ADIPOQ	CRP	EGF	GLUCOSE	GPT	HSPA1B	LEP
7.7.29	ADIPOQ	CRP	EGF	GLUCOSE	HBA1C	LEP	TRIG
7.7.30	ADIPOQ	CRP	EGF	GLUCOSE	HSPA1B	IGFBP2	LEP
7.7.31	ADIPOQ	CRP	EGF	GLUCOSE	HSPA1B	LEP	TRIG
7.7.32	ADIPOQ	CRP	ENG	FTH1	GLUCOSE	GPT	LEP
7.7.33	ADIPOQ	CRP	ENG	FTH1	GLUCOSE	HSPA1B	LEP
7.7.34	ADIPOQ	CRP	ENG	GLUCOSE	GPT	HBA1C	INSULIN-M
7.7.35	ADIPOQ	CRP	ENG	GLUCOSE	GPT	HBA1C	LEP
7.7.36	ADIPOQ	CRP	ENG	GLUCOSE	GPT	HP	LEP
7.7.37	ADIPOQ	CRP	ENG	GLUCOSE	GPT	HSPA1B	LEP
7.7.38	ADIPOQ	CRP	ENG	GLUCOSE	GPT	IGFBP2	LEP
7.7.39	ADIPOQ	CRP	ENG	GLUCOSE	GPT	LEP	TRIG
7.7.40	ADIPOQ	CRP	ENG	GLUCOSE	HBA1C	HP	INSULIN-M

FIGURA 7E (Continuación)

Panel No.	Marcador 1	Marcador 2	Marcador 3	Marcador 4	Marcador 5	Marcador 6	Marcador 7
7.7.41	ADIPOQ	CRP	ENG	GLUCOSE	HBA1C	HP	LEP
7.7.42	ADIPOQ	CRP	ENG	GLUCOSE	HBA1C	HSPA1B	INSULIN-M
7.7.43	ADIPOQ	CRP	ENG	GLUCOSE	HBA1C	HSPA1B	LEP
7.7.44	ADIPOQ	CRP	ENG	GLUCOSE	HBA1C	HSPA1B	TRIG
7.7.45	ADIPOQ	CRP	ENG	GLUCOSE	HBA1C	INSULIN-M	SHBG
7.7.46	ADIPOQ	CRP	ENG	GLUCOSE	HBA1C	LEP	TRIG
7.7.47	ADIPOQ	CRP	ENG	GLUCOSE	HBA1C	TIMP2	TRIG
7.7.48	ADIPOQ	CRP	ENG	GLUCOSE	HP	HSPA1B	LEP
7.7.49	ADIPOQ	CRP	ENG	GLUCOSE	HSPA1B	IGFBP2	LEP
7.7.50	ADIPOQ	CRP	ENG	GLUCOSE	HSPA1B	IL2RA	LEP
7.7.51	ADIPOQ	CRP	ENG	GLUCOSE	HSPA1B	INSULIN-M	LEP
7.7.52	ADIPOQ	CRP	ENG	GLUCOSE	HSPA1B	LEP	TRIG
7.7.53	ADIPOQ	CRP	FGA	GLUCOSE	GPT	HBA1C	INSULIN-M
7.7.54	ADIPOQ	CRP	FGA	GLUCOSE	GPT	HBA1C	LEP
7.7.55	ADIPOQ	CRP	FTH1	GLUCOSE	GPT	HBA1C	LEP
7.7.56	ADIPOQ	CRP	FTH1	GLUCOSE	GPT	HP	LEP
7.7.57	ADIPOQ	CRP	FTH1	GLUCOSE	GPT	HSPA1B	LEP
7.7.58	ADIPOQ	CRP	FTH1	GLUCOSE	HP	HSPA1B	LEP
7.7.59	ADIPOQ	CRP	GLUCOSE	GPT	HBA1C	HP	IGF1R
7.7.60	ADIPOQ	CRP	GLUCOSE	GPT	HBA1C	HP	IGFBP2
7.7.61	ADIPOQ	CRP	GLUCOSE	GPT	HBA1C	HP	IL2RB
7.7.62	ADIPOQ	CRP	GLUCOSE	GPT	HBA1C	HP	INSULIN-M
7.7.63	ADIPOQ	CRP	GLUCOSE	GPT	HBA1C	HP	LEP
7.7.64	ADIPOQ	CRP	GLUCOSE	GPT	HBA1C	HP	SHBG
7.7.65	ADIPOQ	CRP	GLUCOSE	GPT	HBA1C	HP	TIMP2
7.7.66	ADIPOQ	CRP	GLUCOSE	GPT	HBA1C	HP	TRIG
7.7.67	ADIPOQ	CRP	GLUCOSE	GPT	HBA1C	HSPA1B	INSULIN-M
7.7.68	ADIPOQ	CRP	GLUCOSE	GPT	HBA1C	HSPA1B	LEP
7.7.69	ADIPOQ	CRP	GLUCOSE	GPT	HBA1C	IGF1R	LEP
7.7.70	ADIPOQ	CRP	GLUCOSE	GPT	HBA1C	IGFBP1	LEP
7.7.71	ADIPOQ	CRP	GLUCOSE	GPT	HBA1C	IGFBP2	INSULIN-M
7.7.72	ADIPOQ	CRP	GLUCOSE	GPT	HBA1C	IGFBP2	LEP
7.7.73	ADIPOQ	CRP	GLUCOSE	GPT	HBA1C	IGFBP2	TIMP2
7.7.74	ADIPOQ	CRP	GLUCOSE	GPT	HBA1C	IL2RA	LEP
7.7.75	ADIPOQ	CRP	GLUCOSE	GPT	HBA1C	IL2RB	LEP
7.7.76	ADIPOQ	CRP	GLUCOSE	GPT	HBA1C	IL6R	LEP
7.7.77	ADIPOQ	CRP	GLUCOSE	GPT	HBA1C	INSULIN-M	LEP
7.7.78	ADIPOQ	CRP	GLUCOSE	GPT	HBA1C	INSULIN-M	SHBG
7.7.79	ADIPOQ	CRP	GLUCOSE	GPT	HBA1C	INSULIN-M	TIMP2
7.7.80	ADIPOQ	CRP	GLUCOSE	GPT	HBA1C	LEP	SHBG

FIGURA 7E (Continuación)

Panel No.	Marcador 1	Marcador 2	Marcador 3	Marcador 4	Marcador 5	Marcador 6	Marcador 7
7.7.81	ADIPOQ	CRP	GLUCOSE	GPT	HBA1C	LEP	TIMP2
7.7.82	ADIPOQ	CRP	GLUCOSE	GPT	HBA1C	LEP	TRIG
7.7.83	ADIPOQ	CRP	GLUCOSE	GPT	HBA1C	LEP	VWF
7.7.84	ADIPOQ	CRP	GLUCOSE	GPT	HBA1C	TIMP2	TRIG
7.7.85	ADIPOQ	CRP	GLUCOSE	GPT	HP	HSPA1B	LEP
7.7.86	ADIPOQ	CRP	GLUCOSE	GPT	HP	IGFBP2	INSULIN-M
7.7.87	ADIPOQ	CRP	GLUCOSE	GPT	HP	IGFBP2	LEP
7.7.88	ADIPOQ	CRP	GLUCOSE	GPT	HP	INSULIN-M	LEP
7.7.89	ADIPOQ	CRP	GLUCOSE	GPT	HP	INSULIN-M	SHBG
7.7.90	ADIPOQ	CRP	GLUCOSE	GPT	HP	LEP	SHBG
7.7.91	ADIPOQ	CRP	GLUCOSE	GPT	HP	LEP	TRIG
7.7.92	ADIPOQ	CRP	GLUCOSE	GPT	HP	LEP	VWF
7.7.93	ADIPOQ	CRP	GLUCOSE	GPT	HSPA1B	IGF1R	LEP
7.7.94	ADIPOQ	CRP	GLUCOSE	GPT	HSPA1B	IGFBP2	LEP
7.7.95	ADIPOQ	CRP	GLUCOSE	GPT	HSPA1B	IL2RA	LEP
7.7.96	ADIPOQ	CRP	GLUCOSE	GPT	HSPA1B	IL2RB	LEP
7.7.97	ADIPOQ	CRP	GLUCOSE	GPT	HSPA1B	INSULIN-M	LEP
7.7.98	ADIPOQ	CRP	GLUCOSE	GPT	HSPA1B	LEP	TIMP2
7.7.99	ADIPOQ	CRP	GLUCOSE	GPT	HSPA1B	LEP	TRIG
7.7.100	ADIPOQ	CRP	GLUCOSE	GPT	IGFBP2	LEP	TIMP2
7.7.101	ADIPOQ	CRP	GLUCOSE	HBA1C	HP	HSPA1B	IGFBP2
7.7.102	ADIPOQ	CRP	GLUCOSE	HBA1C	HP	HSPA1B	INSULIN-M
7.7.103	ADIPOQ	CRP	GLUCOSE	HBA1C	HP	HSPA1B	LEP
7.7.104	ADIPOQ	CRP	GLUCOSE	HBA1C	HP	HSPA1B	TRIG
7.7.105	ADIPOQ	CRP	GLUCOSE	HBA1C	HP	IGFBP2	INSULIN-M
7.7.106	ADIPOQ	CRP	GLUCOSE	HBA1C	HP	IGFBP2	LEP
7.7.107	ADIPOQ	CRP	GLUCOSE	HBA1C	HP	INSULIN-M	LEP
7.7.108	ADIPOQ	CRP	GLUCOSE	HBA1C	HP	INSULIN-M	SHBG
7.7.109	ADIPOQ	CRP	GLUCOSE	HBA1C	HP	INSULIN-M	TIMP2
7.7.110	ADIPOQ	CRP	GLUCOSE	HBA1C	HP	INSULIN-M	TRIG
7.7.111	ADIPOQ	CRP	GLUCOSE	HBA1C	HP	LEP	TIMP2
7.7.112	ADIPOQ	CRP	GLUCOSE	HBA1C	HP	LEP	TRIG
7.7.113	ADIPOQ	CRP	GLUCOSE	HBA1C	HP	SHBG	TRIG
7.7.114	ADIPOQ	CRP	GLUCOSE	HBA1C	HP	TIMP2	TRIG
7.7.115	ADIPOQ	CRP	GLUCOSE	HBA1C	HSPA1B	IGF1R	LEP
7.7.116	ADIPOQ	CRP	GLUCOSE	HBA1C	HSPA1B	IGFBP2	INSULIN-M
7.7.117	ADIPOQ	CRP	GLUCOSE	HBA1C	HSPA1B	IGFBP2	LEP
7.7.118	ADIPOQ	CRP	GLUCOSE	HBA1C	HSPA1B	INSULIN-M	LEP
7.7.119	ADIPOQ	CRP	GLUCOSE	HBA1C	HSPA1B	LEP	TIMP2
7.7.120	ADIPOQ	CRP	GLUCOSE	HBA1C	HSPA1B	LEP	TRIG

FIGURA 7E (Continuación)

Panel No.	Marcador 1	Marcador 2	Marcador 3	Marcador 4	Marcador 5	Marcador 6	Marcador 7
7.7.121	ADIPOQ	CRP	GLUCOSE	HBA1C	HSPA1B	TIMP2	TRIG
7.7.122	ADIPOQ	CRP	GLUCOSE	HBA1C	LEP	TIMP2	TRIG
7.7.123	ADIPOQ	CRP	GLUCOSE	HP	HSPA1B	IGFBP2	LEP
7.7.124	ADIPOQ	CRP	GLUCOSE	HP	HSPA1B	IL2RA	LEP
7.7.125	ADIPOQ	CRP	GLUCOSE	HP	HSPA1B	LEP	TIMP2
7.7.126	ADIPOQ	CRP	GLUCOSE	HP	HSPA1B	LEP	TRIG
7.7.127	ADIPOQ	CRP	GLUCOSE	HSPA1B	IGFBP2	IL2RB	LEP
7.7.128	ADIPOQ	CRP	GLUCOSE	HSPA1B	IGFBP2	INSULIN-M	LEP
7.7.129	ADIPOQ	CRP	GLUCOSE	HSPA1B	IGFBP2	LEP	TRIG
7.7.130	ADIPOQ	CRP	GLUCOSE	HSPA1B	IL6R	LEP	TRIG
7.7.131	ADIPOQ	CRP	GLUCOSE	HSPA1B	LEP	TIMP2	TRIG
7.7.132	CCL2	CD40	CRP	GLUCOSE	GPT	HBA1C	HP
7.7.133	CCL2	CD40	CRP	GLUCOSE	GPT	HBA1C	INSULIN-M
7.7.134	CCL2	CD40	CRP	GLUCOSE	HBA1C	HP	INSULIN-M
7.7.135	CCL2	CRP	EGF	ENG	GLUCOSE	HBA1C	INSULIN-M
7.7.136	CCL2	CRP	EGF	GLUCOSE	GPT	HBA1C	HP
7.7.137	CCL2	CRP	EGF	GLUCOSE	GPT	HBA1C	INSULIN-M
7.7.138	CCL2	CRP	EGF	GLUCOSE	GPT	HBA1C	TRIG
7.7.139	CCL2	CRP	EGF	GLUCOSE	HBA1C	HP	INSULIN-M
7.7.140	CCL2	CRP	EGF	GLUCOSE	HBA1C	HSPA1B	INSULIN-M
7.7.141	CCL2	CRP	EGF	GLUCOSE	HBA1C	HSPA1B	TRIG
7.7.142	CCL2	CRP	EGF	GLUCOSE	HBA1C	INSULIN-M	SHBG
7.7.143	CCL2	CRP	EGF	GLUCOSE	HBA1C	TIMP2	TRIG
7.7.144	CCL2	CRP	ENG	FGA	GLUCOSE	HBA1C	INSULIN-M
7.7.145	CCL2	CRP	ENG	FTH1	GLUCOSE	GPT	HBA1C
7.7.146	CCL2	CRP	ENG	FTH1	GLUCOSE	HBA1C	INSULIN-M
7.7.147	CCL2	CRP	ENG	FTH1	GLUCOSE	HBA1C	LEP
7.7.148	CCL2	CRP	ENG	GLUCOSE	GPT	HBA1C	HP
7.7.149	CCL2	CRP	ENG	GLUCOSE	GPT	HBA1C	INSULIN-M
7.7.150	CCL2	CRP	ENG	GLUCOSE	GPT	HBA1C	LEP
7.7.151	CCL2	CRP	ENG	GLUCOSE	GPT	HBA1C	TIMP2
7.7.152	CCL2	CRP	ENG	GLUCOSE	GPT	HBA1C	TRIG
7.7.153	CCL2	CRP	ENG	GLUCOSE	GPT	HP	INSULIN-M
7.7.154	CCL2	CRP	ENG	GLUCOSE	GPT	HSPA1B	INSULIN-M
7.7.155	CCL2	CRP	ENG	GLUCOSE	GPT	INSULIN-M	SHBG
7.7.156	CCL2	CRP	ENG	GLUCOSE	HBA1C	HP	HSPA1B
7.7.157	CCL2	CRP	ENG	GLUCOSE	HBA1C	HP	INSULIN-M
7.7.158	CCL2	CRP	ENG	GLUCOSE	HBA1C	HP	TRIG
7.7.159	CCL2	CRP	ENG	GLUCOSE	HBA1C	HSPA1B	INSULIN-M
7.7.160	CCL2	CRP	ENG	GLUCOSE	HBA1C	HSPA1B	TRIG

FIGURA 7E (Continuación)

Panel No.	Marcador 1	Marcador 2	Marcador 3	Marcador 4	Marcador 5	Marcador 6	Marcador 7
7.7.161	CCL2	CRP	ENG	GLUCOSE	HBA1C	IGFBP2	INSULIN-M
7.7.162	CCL2	CRP	ENG	GLUCOSE	HBA1C	IL6R	INSULIN-M
7.7.163	CCL2	CRP	ENG	GLUCOSE	HBA1C	INSULIN-M	LEP
7.7.164	CCL2	CRP	ENG	GLUCOSE	HBA1C	INSULIN-M	SCp
7.7.165	CCL2	CRP	ENG	GLUCOSE	HBA1C	INSULIN-M	SHBG
7.7.166	CCL2	CRP	ENG	GLUCOSE	HBA1C	INSULIN-M	TIMP2
7.7.167	CCL2	CRP	ENG	GLUCOSE	HBA1C	INSULIN-M	TRIG
7.7.168	CCL2	CRP	ENG	GLUCOSE	HBA1C	LEP	TRIG
7.7.169	CCL2	CRP	ENG	GLUCOSE	HBA1C	SHBG	TRIG
7.7.170	CCL2	CRP	ENG	GLUCOSE	HBA1C	TIMP2	TRIG
7.7.171	CCL2	CRP	ENG	GLUCOSE	HP	HSPA1B	INSULIN-M
7.7.172	CCL2	CRP	FGA	GLUCOSE	GPT	HBA1C	HP
7.7.173	CCL2	CRP	FGA	GLUCOSE	GPT	HBA1C	INSULIN-M
7.7.174	CCL2	CRP	FGA	GLUCOSE	HBA1C	HP	INSULIN-M
7.7.175	CCL2	CRP	FGA	GLUCOSE	HBA1C	HSPA1B	INSULIN-M
7.7.176	CCL2	CRP	FTH1	GLUCOSE	GPT	HBA1C	HP
7.7.177	CCL2	CRP	FTH1	GLUCOSE	GPT	HBA1C	INSULIN-M
7.7.178	CCL2	CRP	FTH1	GLUCOSE	HBA1C	HP	INSULIN-M
7.7.179	CCL2	CRP	GLUCOSE	GPT	HBA1C	HP	HSPA1B
7.7.180	CCL2	CRP	GLUCOSE	GPT	HBA1C	HP	IGF1R
7.7.181	CCL2	CRP	GLUCOSE	GPT	HBA1C	HP	IGFBP1
7.7.182	CCL2	CRP	GLUCOSE	GPT	HBA1C	HP	IGFBP2
7.7.183	CCL2	CRP	GLUCOSE	GPT	HBA1C	HP	IL2RA
7.7.184	CCL2	CRP	GLUCOSE	GPT	HBA1C	HP	IL2RB
7.7.185	CCL2	CRP	GLUCOSE	GPT	HBA1C	HP	IL6R
7.7.186	CCL2	CRP	GLUCOSE	GPT	HBA1C	HP	INSULIN-M
7.7.187	CCL2	CRP	GLUCOSE	GPT	HBA1C	HP	LEP
7.7.188	CCL2	CRP	GLUCOSE	GPT	HBA1C	HP	SCp
7.7.189	CCL2	CRP	GLUCOSE	GPT	HBA1C	HP	SHBG
7.7.190	CCL2	CRP	GLUCOSE	GPT	HBA1C	HP	TIMP2
7.7.191	CCL2	CRP	GLUCOSE	GPT	HBA1C	HP	TRIG
7.7.192	CCL2	CRP	GLUCOSE	GPT	HBA1C	HP	VWF
7.7.193	CCL2	CRP	GLUCOSE	GPT	HBA1C	HSPA1B	INSULIN-M
7.7.194	CCL2	CRP	GLUCOSE	GPT	HBA1C	IGF1R	INSULIN-M
7.7.195	CCL2	CRP	GLUCOSE	GPT	HBA1C	IGFBP1	INSULIN-M
7.7.196	CCL2	CRP	GLUCOSE	GPT	HBA1C	IGFBP2	INSULIN-M
7.7.197	CCL2	CRP	GLUCOSE	GPT	HBA1C	IL2RB	INSULIN-M
7.7.198	CCL2	CRP	GLUCOSE	GPT	HBA1C	IL6R	INSULIN-M
7.7.199	CCL2	CRP	GLUCOSE	GPT	HBA1C	INSULIN-M	LEP
7.7.200	CCL2	CRP	GLUCOSE	GPT	HBA1C	INSULIN-M	SCp

FIGURA 7E (Continuación)

Panel No.	Marcador 1	Marcador 2	Marcador 3	Marcador 4	Marcador 5	Marcador 6	Marcador 7
7.7.201	CCL2	CRP	GLUCOSE	GPT	HBA1C	INSULIN-M	SHBG
7.7.202	CCL2	CRP	GLUCOSE	GPT	HBA1C	INSULIN-M	TIMP2
7.7.203	CCL2	CRP	GLUCOSE	GPT	HBA1C	INSULIN-M	TRIG
7.7.204	CCL2	CRP	GLUCOSE	GPT	HBA1C	INSULIN-M	VWF
7.7.205	CCL2	CRP	GLUCOSE	GPT	HBA1C	TIMP2	TRIG
7.7.206	CCL2	CRP	GLUCOSE	GPT	HP	HSPA1B	INSULIN-M
7.7.207	CCL2	CRP	GLUCOSE	GPT	HP	IGFBP2	INSULIN-M
7.7.208	CCL2	CRP	GLUCOSE	GPT	HP	IL2RA	INSULIN-M
7.7.209	CCL2	CRP	GLUCOSE	GPT	HP	INSULIN-M	LEP
7.7.210	CCL2	CRP	GLUCOSE	GPT	HP	INSULIN-M	SHBG
7.7.211	CCL2	CRP	GLUCOSE	HBA1C	HP	HSPA1B	IGFBP2
7.7.212	CCL2	CRP	GLUCOSE	HBA1C	HP	HSPA1B	INSULIN-M
7.7.213	CCL2	CRP	GLUCOSE	HBA1C	HP	HSPA1B	LEP
7.7.214	CCL2	CRP	GLUCOSE	HBA1C	HP	HSPA1B	TRIG
7.7.215	CCL2	CRP	GLUCOSE	HBA1C	HP	IGF1R	INSULIN-M
7.7.216	CCL2	CRP	GLUCOSE	HBA1C	HP	IGFBP1	INSULIN-M
7.7.217	CCL2	CRP	GLUCOSE	HBA1C	HP	IGFBP1	TRIG
7.7.218	CCL2	CRP	GLUCOSE	HBA1C	HP	IGFBP2	INSULIN-M
7.7.219	CCL2	CRP	GLUCOSE	HBA1C	HP	IGFBP2	TRIG
7.7.220	CCL2	CRP	GLUCOSE	HBA1C	HP	IL2RA	INSULIN-M
7.7.221	CCL2	CRP	GLUCOSE	HBA1C	HP	IL2RB	INSULIN-M
7.7.222	CCL2	CRP	GLUCOSE	HBA1C	HP	IL6R	INSULIN-M
7.7.223	CCL2	CRP	GLUCOSE	HBA1C	HP	IL6R	TRIG
7.7.224	CCL2	CRP	GLUCOSE	HBA1C	HP	INSULIN-M	LEP
7.7.225	CCL2	CRP	GLUCOSE	HBA1C	HP	INSULIN-M	SCp
7.7.226	CCL2	CRP	GLUCOSE	HBA1C	HP	INSULIN-M	SHBG
7.7.227	CCL2	CRP	GLUCOSE	HBA1C	HP	INSULIN-M	TIMP2
7.7.228	CCL2	CRP	GLUCOSE	HBA1C	HP	INSULIN-M	TRIG
7.7.229	CCL2	CRP	GLUCOSE	HBA1C	HP	INSULIN-M	VWF
7.7.230	CCL2	CRP	GLUCOSE	HBA1C	HP	LEP	TRIG
7.7.231	CCL2	CRP	GLUCOSE	HBA1C	HP	SHBG	TRIG
7.7.232	CCL2	CRP	GLUCOSE	HBA1C	HP	TIMP2	TRIG
7.7.233	CCL2	CRP	GLUCOSE	HBA1C	HSPA1B	IGFBP2	INSULIN-M
7.7.234	CCL2	CRP	GLUCOSE	HBA1C	HSPA1B	IL6R	INSULIN-M
7.7.235	CCL2	CRP	GLUCOSE	HBA1C	HSPA1B	INSULIN-M	SCp
7.7.236	CCL2	CRP	GLUCOSE	HBA1C	HSPA1B	INSULIN-M	TIMP2
7.7.237	CCL2	CRP	GLUCOSE	HBA1C	HSPA1B	INSULIN-M	TRIG
7.7.238	CCL2	CRP	GLUCOSE	HBA1C	HSPA1B	INSULIN-M	VWF
7.7.239	CCL2	CRP	GLUCOSE	HBA1C	HSPA1B	LEP	TRIG
7.7.240	CCL2	CRP	GLUCOSE	HBA1C	HSPA1B	TIMP2	TRIG

FIGURA 7E (Continuación)

Panel No.	Marcador 1	Marcador 2	Marcador 3	Marcador 4	Marcador 5	Marcador 6	Marcador 7
7.7.241	CCL2	CRP	GLUCOSE	HBA1C	IL6R	INSULIN-M	TIMP2
7.7.242	CCL2	CRP	GLUCOSE	HBA1C	IL6R	TIMP2	TRIG
7.7.243	CCL2	CRP	GLUCOSE	HBA1C	INSULIN-M	SCp	TRIG
7.7.244	CCL2	CRP	GLUCOSE	HBA1C	INSULIN-M	TIMP2	TRIG
7.7.245	CCL2	CRP	GLUCOSE	HP	HSPA1B	INSULIN-M	SHBG
7.7.246	CCL2	CRP	GLUCOSE	HP	HSPA1B	INSULIN-M	TIMP2
7.7.247	CD40	CRP	ENG	GLUCOSE	GPT	HBA1C	INSULIN-M
7.7.248	CD40	CRP	GLUCOSE	GPT	HBA1C	HP	INSULIN-M
7.7.249	CRP	EGF	ENG	GLUCOSE	GPT	HBA1C	INSULIN-M
7.7.250	CRP	EGF	ENG	GLUCOSE	HBA1C	INSULIN-M	SHBG
7.7.251	CRP	EGF	GLUCOSE	GPT	HBA1C	HP	INSULIN-M
7.7.252	CRP	EGF	GLUCOSE	GPT	HBA1C	IGFBP2	INSULIN-M
7.7.253	CRP	EGF	GLUCOSE	GPT	HBA1C	INSULIN-M	SHBG
7.7.254	CRP	EGF	GLUCOSE	HBA1C	HP	INSULIN-M	SHBG
7.7.255	CRP	EGF	GLUCOSE	HBA1C	HP	SHBG	TRIG
7.7.256	CRP	EGF	GLUCOSE	HBA1C	HSPA1B	IGFBP2	INSULIN-M
7.7.257	CRP	EGF	GLUCOSE	HBA1C	HSPA1B	IL2RA	TRIG
7.7.258	CRP	EGF	GLUCOSE	HBA1C	HSPA1B	LEP	TRIG
7.7.259	CRP	EGF	GLUCOSE	HBA1C	HSPA1B	TIMP2	TRIG
7.7.260	CRP	EGF	GLUCOSE	HSPA1B	IL2RA	TIMP2	TRIG
7.7.261	CRP	ENG	FGA	GLUCOSE	GPT	HBA1C	INSULIN-M
7.7.262	CRP	ENG	FTH1	GLUCOSE	GPT	HBA1C	INSULIN-M
7.7.263	CRP	ENG	FTH1	GLUCOSE	GPT	HBA1C	LEP
7.7.264	CRP	ENG	FTH1	GLUCOSE	GPT	HBA1C	TRIG
7.7.265	CRP	ENG	FTH1	GLUCOSE	HBA1C	HP	INSULIN-M
7.7.266	CRP	ENG	FTH1	GLUCOSE	HBA1C	HSPA1B	INSULIN-M
7.7.267	CRP	ENG	FTH1	GLUCOSE	HBA1C	INSULIN-M	LEP
7.7.268	CRP	ENG	FTH1	GLUCOSE	HBA1C	INSULIN-M	SHBG
7.7.269	CRP	ENG	FTH1	GLUCOSE	HBA1C	LEP	TRIG
7.7.270	CRP	ENG	GLUCOSE	GPT	HBA1C	HP	IGFBP2
7.7.271	CRP	ENG	GLUCOSE	GPT	HBA1C	HP	IL2RB
7.7.272	CRP	ENG	GLUCOSE	GPT	HBA1C	HP	INSULIN-M
7.7.273	CRP	ENG	GLUCOSE	GPT	HBA1C	HP	LEP
7.7.274	CRP	ENG	GLUCOSE	GPT	HBA1C	HP	SHBG
7.7.275	CRP	ENG	GLUCOSE	GPT	HBA1C	HP	TRIG
7.7.276	CRP	ENG	GLUCOSE	GPT	HBA1C	HSPA1B	INSULIN-M
7.7.277	CRP	ENG	GLUCOSE	GPT	HBA1C	IGF1R	INSULIN-M
7.7.278	CRP	ENG	GLUCOSE	GPT	HBA1C	IGFBP1	INSULIN-M
7.7.279	CRP	ENG	GLUCOSE	GPT	HBA1C	IGFBP2	IL2RA
7.7.280	CRP	ENG	GLUCOSE	GPT	HBA1C	IGFBP2	INSULIN-M

FIGURA 7E (Continuación)

Panel No.	Marcador 1	Marcador 2	Marcador 3	Marcador 4	Marcador 5	Marcador 6	Marcador 7
7.7.281	CRP	ENG	GLUCOSE	GPT	HBA1C	IL2RA	INSULIN-M
7.7.282	CRP	ENG	GLUCOSE	GPT	HBA1C	IL2RA	TRIG
7.7.283	CRP	ENG	GLUCOSE	GPT	HBA1C	IL2RB	INSULIN-M
7.7.284	CRP	ENG	GLUCOSE	GPT	HBA1C	IL2RB	LEP
7.7.285	CRP	ENG	GLUCOSE	GPT	HBA1C	IL2RB	TRIG
7.7.286	CRP	ENG	GLUCOSE	GPT	HBA1C	IL6R	INSULIN-M
7.7.287	CRP	ENG	GLUCOSE	GPT	HBA1C	INSULIN-M	LEP
7.7.288	CRP	ENG	GLUCOSE	GPT	HBA1C	INSULIN-M	SCp
7.7.289	CRP	ENG	GLUCOSE	GPT	HBA1C	INSULIN-M	SHBG
7.7.290	CRP	ENG	GLUCOSE	GPT	HBA1C	INSULIN-M	TIMP2
7.7.291	CRP	ENG	GLUCOSE	GPT	HBA1C	INSULIN-M	TRIG
7.7.292	CRP	ENG	GLUCOSE	GPT	HBA1C	INSULIN-M	VWF
7.7.293	CRP	ENG	GLUCOSE	GPT	HBA1C	LEP	TRIG
7.7.294	CRP	ENG	GLUCOSE	GPT	HBA1C	TIMP2	TRIG
7.7.295	CRP	ENG	GLUCOSE	GPT	HP	IGFBP2	INSULIN-M
7.7.296	CRP	ENG	GLUCOSE	GPT	HP	INSULIN-M	SHBG
7.7.297	CRP	ENG	GLUCOSE	GPT	HSPA1B	IGFBP2	IL2RA
7.7.298	CRP	ENG	GLUCOSE	GPT	HSPA1B	IGFBP2	INSULIN-M
7.7.299	CRP	ENG	GLUCOSE	GPT	HSPA1B	IL2RA	INSULIN-M
7.7.300	CRP	ENG	GLUCOSE	GPT	HSPA1B	IL2RA	TRIG
7.7.301	CRP	ENG	GLUCOSE	GPT	HSPA1B	INSULIN-M	LEP
7.7.302	CRP	ENG	GLUCOSE	GPT	HSPA1B	INSULIN-M	SHBG
7.7.303	CRP	ENG	GLUCOSE	GPT	IGFBP2	INSULIN-M	SCp
7.7.304	CRP	ENG	GLUCOSE	HBA1C	HP	HSPA1B	INSULIN-M
7.7.305	CRP	ENG	GLUCOSE	HBA1C	HP	HSPA1B	TRIG
7.7.306	CRP	ENG	GLUCOSE	HBA1C	HP	IGFBP2	INSULIN-M
7.7.307	CRP	ENG	GLUCOSE	HBA1C	HP	INSULIN-M	SHBG
7.7.308	CRP	ENG	GLUCOSE	HBA1C	HP	INSULIN-M	TRIG
7.7.309	CRP	ENG	GLUCOSE	HBA1C	HP	LEP	TRIG
7.7.310	CRP	ENG	GLUCOSE	HBA1C	HP	SHBG	TRIG
7.7.311	CRP	ENG	GLUCOSE	HBA1C	HSPA1B	IGFBP2	INSULIN-M
7.7.312	CRP	ENG	GLUCOSE	HBA1C	HSPA1B	IL2RA	INSULIN-M
7.7.313	CRP	ENG	GLUCOSE	HBA1C	HSPA1B	IL2RA	TRIG
7.7.314	CRP	ENG	GLUCOSE	HBA1C	HSPA1B	IL2RB	TRIG
7.7.315	CRP	ENG	GLUCOSE	HBA1C	HSPA1B	INSULIN-M	SHBG
7.7.316	CRP	ENG	GLUCOSE	HBA1C	HSPA1B	INSULIN-M	TIMP2
7.7.317	CRP	ENG	GLUCOSE	HBA1C	HSPA1B	INSULIN-M	TRIG
7.7.318	CRP	ENG	GLUCOSE	HBA1C	HSPA1B	LEP	TRIG
7.7.319	CRP	ENG	GLUCOSE	HBA1C	HSPA1B	TIMP2	TRIG
7.7.320	CRP	ENG	GLUCOSE	HBA1C	IL2RB	LEP	TRIG

FIGURA 7E (Continuación)

Panel No.	Marcador 1	Marcador 2	Marcador 3	Marcador 4	Marcador 5	Marcador 6	Marcador 7
7.7.321	CRP	ENG	GLUCOSE	HBA1C	INSULIN-M	LEP	TRIG
7.7.322	CRP	ENG	GLUCOSE	HBA1C	INSULIN-M	SCp	TRIG
7.7.323	CRP	ENG	GLUCOSE	HBA1C	INSULIN-M	SHBG	TRIG
7.7.324	CRP	ENG	GLUCOSE	HBA1C	INSULIN-M	TIMP2	TRIG
7.7.325	CRP	ENG	GLUCOSE	HSPA1B	IL2RA	LEP	TRIG
7.7.326	CRP	ENG	GLUCOSE	HSPA1B	IL2RA	TIMP2	TRIG
7.7.327	CRP	FGA	GLUCOSE	GPT	HBA1C	HP	INSULIN-M
7.7.328	CRP	FGA	GLUCOSE	GPT	HBA1C	INSULIN-M	TIMP2
7.7.329	CRP	FGA	GLUCOSE	HBA1C	HP	HSPA1B	INSULIN-M
7.7.330	CRP	FGA	GLUCOSE	HBA1C	HP	INSULIN-M	SHBG
7.7.331	CRP	FTH1	GLUCOSE	GPT	HBA1C	HP	INSULIN-M
7.7.332	CRP	FTH1	GLUCOSE	GPT	HBA1C	HP	LEP
7.7.333	CRP	FTH1	GLUCOSE	HBA1C	HP	IGFBP2	INSULIN-M
7.7.334	CRP	FTH1	GLUCOSE	HBA1C	HP	INSULIN-M	SHBG
7.7.335	CRP	FTH1	GLUCOSE	HBA1C	HP	INSULIN-M	TRIG
7.7.336	CRP	GLUCOSE	GPT	HBA1C	HP	HSPA1B	IL2RB
7.7.337	CRP	GLUCOSE	GPT	HBA1C	HP	HSPA1B	INSULIN-M
7.7.338	CRP	GLUCOSE	GPT	HBA1C	HP	IGF1R	IGFBP2
7.7.339	CRP	GLUCOSE	GPT	HBA1C	HP	IGF1R	INSULIN-M
7.7.340	CRP	GLUCOSE	GPT	HBA1C	HP	IGF1R	TRIG
7.7.341	CRP	GLUCOSE	GPT	HBA1C	HP	IGFBP1	INSULIN-M
7.7.342	CRP	GLUCOSE	GPT	HBA1C	HP	IGFBP2	IL2RB
7.7.343	CRP	GLUCOSE	GPT	HBA1C	HP	IGFBP2	INSULIN-M
7.7.344	CRP	GLUCOSE	GPT	HBA1C	HP	IGFBP2	LEP
7.7.345	CRP	GLUCOSE	GPT	HBA1C	HP	IGFBP2	SHBG
7.7.346	CRP	GLUCOSE	GPT	HBA1C	HP	IGFBP2	TIMP2
7.7.347	CRP	GLUCOSE	GPT	HBA1C	HP	IGFBP2	TRIG
7.7.348	CRP	GLUCOSE	GPT	HBA1C	HP	IL2RA	INSULIN-M
7.7.349	CRP	GLUCOSE	GPT	HBA1C	HP	IL2RB	INSULIN-M
7.7.350	CRP	GLUCOSE	GPT	HBA1C	HP	IL2RB	LEP
7.7.351	CRP	GLUCOSE	GPT	HBA1C	HP	IL2RB	SHBG
7.7.352	CRP	GLUCOSE	GPT	HBA1C	HP	IL2RB	TRIG
7.7.353	CRP	GLUCOSE	GPT	HBA1C	HP	IL6R	INSULIN-M
7.7.354	CRP	GLUCOSE	GPT	HBA1C	HP	INSULIN-M	LEP
7.7.355	CRP	GLUCOSE	GPT	HBA1C	HP	INSULIN-M	SCp
7.7.356	CRP	GLUCOSE	GPT	HBA1C	HP	INSULIN-M	SHBG
7.7.357	CRP	GLUCOSE	GPT	HBA1C	HP	INSULIN-M	TIMP2
7.7.358	CRP	GLUCOSE	GPT	HBA1C	HP	INSULIN-M	TRIG
7.7.359	CRP	GLUCOSE	GPT	HBA1C	HP	INSULIN-M	VWF
7.7.360	CRP	GLUCOSE	GPT	HBA1C	HP	LEP	SHBG

FIGURA 7E (Continuación)

Panel No.	Marcador 1	Marcador 2	Marcador 3	Marcador 4	Marcador 5	Marcador 6	Marcador 7
7.7.361	CRP	GLUCOSE	GPT	HBA1C	HP	LEP	TIMP2
7.7.362	CRP	GLUCOSE	GPT	HBA1C	HP	LEP	TRIG
7.7.363	CRP	GLUCOSE	GPT	HBA1C	HP	SHBG	TRIG
7.7.364	CRP	GLUCOSE	GPT	HBA1C	HP	TIMP2	TRIG
7.7.365	CRP	GLUCOSE	GPT	HBA1C	HSPA1B	IGFBP2	INSULIN-M
7.7.366	CRP	GLUCOSE	GPT	HBA1C	IGFBP2	IL2RB	INSULIN-M
7.7.367	CRP	GLUCOSE	GPT	HBA1C	IGFBP2	INSULIN-M	SCp
7.7.368	CRP	GLUCOSE	GPT	HBA1C	IGFBP2	INSULIN-M	TIMP2
7.7.369	CRP	GLUCOSE	GPT	HBA1C	IL6R	INSULIN-M	TIMP2
7.7.370	CRP	GLUCOSE	GPT	HP	IGFBP2	INSULIN-M	SCp
7.7.371	CRP	GLUCOSE	GPT	HP	IGFBP2	INSULIN-M	SHBG
7.7.372	CRP	GLUCOSE	GPT	HP	IGFBP2	INSULIN-M	TIMP2
7.7.373	CRP	GLUCOSE	HBA1C	HP	HSPA1B	IGFBP2	INSULIN-M
7.7.374	CRP	GLUCOSE	HBA1C	HP	HSPA1B	IGFBP2	TRIG
7.7.375	CRP	GLUCOSE	HBA1C	HP	HSPA1B	IL2RA	INSULIN-M
7.7.376	CRP	GLUCOSE	HBA1C	HP	HSPA1B	INSULIN-M	LEP
7.7.377	CRP	GLUCOSE	HBA1C	HP	HSPA1B	INSULIN-M	SHBG
7.7.378	CRP	GLUCOSE	HBA1C	HP	HSPA1B	INSULIN-M	TIMP2
7.7.379	CRP	GLUCOSE	HBA1C	HP	HSPA1B	INSULIN-M	TRIG
7.7.380	CRP	GLUCOSE	HBA1C	HP	HSPA1B	LEP	TRIG
7.7.381	CRP	GLUCOSE	HBA1C	HP	HSPA1B	TIMP2	TRIG
7.7.382	CRP	GLUCOSE	HBA1C	HP	IGFBP2	INSULIN-M	SHBG
7.7.383	CRP	GLUCOSE	HBA1C	HP	IGFBP2	INSULIN-M	TIMP2
7.7.384	CRP	GLUCOSE	HBA1C	HP	IGFBP2	INSULIN-M	TRIG
7.7.385	CRP	GLUCOSE	HBA1C	HP	IGFBP2	TIMP2	TRIG
7.7.386	CRP	GLUCOSE	HBA1C	HP	IL6R	INSULIN-M	SHBG
7.7.387	CRP	GLUCOSE	HBA1C	HP	INSULIN-M	LEP	TRIG
7.7.388	CRP	GLUCOSE	HBA1C	HP	INSULIN-M	SCp	SHBG
7.7.389	CRP	GLUCOSE	HBA1C	HP	INSULIN-M	SCp	TRIG
7.7.390	CRP	GLUCOSE	HBA1C	HP	INSULIN-M	SHBG	TIMP2
7.7.391	CRP	GLUCOSE	HBA1C	HP	INSULIN-M	SHBG	TRIG
7.7.392	CRP	GLUCOSE	HBA1C	HP	INSULIN-M	SHBG	VWF
7.7.393	CRP	GLUCOSE	HBA1C	HP	INSULIN-M	TIMP2	TRIG
7.7.394	CRP	GLUCOSE	HBA1C	HP	SHBG	TIMP2	TRIG
7.7.395	CRP	GLUCOSE	HBA1C	HSPA1B	IL2RA	TIMP2	TRIG
7.7.396	CRP	GLUCOSE	HBA1C	HSPA1B	IL2RB	TIMP2	TRIG
7.7.397	CRP	GLUCOSE	HBA1C	HSPA1B	IL6R	TIMP2	TRIG
7.7.398	CRP	GLUCOSE	HBA1C	HSPA1B	INSULIN-M	TIMP2	TRIG
7.7.399	CRP	GLUCOSE	HBA1C	HSPA1B	LEP	TIMP2	TRIG
7.7.400	ENG	GLUCOSE	HBA1C	HSPA1B	IL2RA	LEP	TRIG

FIGURA 8

Parámetros clínicos	Fact. trad. de riesgo de laboratorio	Marcadores de nivel 1	Marcadores de nivel 2	Marcadores de nivel 3
▪ Edad (AGE) ▪ Índice de masa corporal (BMI) ▪ Presión arterial diastólica (DBP) ▪ Antecedentes familiares (FHx) ▪ Diabetes Mellitus gestacional (GDM), anterior ▪ Altura (HT) ▪ Perímetro de cadera (Hip) ▪ Raza (RACE) ▪ Sexo (SEX) ▪ Presión arterial sistólica (SBP) ▪ Perímetro de cintura (Waist) ▪ WHr ▪ Peso (WT)	▪ Colesterol (CHOL) ▪ Glucosa (glucosa plasmática en ayunas (FPG/Glucose) o con ensayo de tolerancia oral a la glucosa (OGTT)) ▪ HBA1c (hemoglobina glicosilada (HBA1/HBA1C)) ▪ Lipoproteína de alta densidad (HDL/HDLC) ▪ Lipoproteína de baja densidad (LDL/LDLC) ▪ Lipoproteína de muy baja densidad (VLDLC) ▪ Triglicéridos (TRIG)	▪ CRP ▪ INSULIN-M ▪ GLUCOSE ▪ TRIG ▪ HBA1C	▪ GPT ▪ HSPA1B ▪ IGFBP2 ▪ LEP ▪ ADIPOQ ▪ IGFBP1	▪ CCL2 ▪ ENG ▪ HP ▪ IL2RA ▪ SCp ▪ SHBG ▪ TIMP2 ▪ FGA ▪ VWF ▪ APOA2 ▪ CD40 ▪ EGF ▪ FTH1 ▪ IGF1R ▪ IL2RB ▪ IL6R ▪ MMP9

FIGURA 9

Control glicémico	Señalización de respuesta de fase aguda	Metabolismo de lipoproteínas	Señalización de adipocitos	Señalización hepática/hígado	Señalización celular endotelias y sanguínea inflamatoria
▪ GLU ▪ HBA1C	▪ CRP ▪ FGA ▪ FTH1 ▪ HP ▪ IL6 ▪ IL6R ▪ IL18 ▪ VWF	▪ APOA1 ▪ APOA2 ▪ APOB ▪ APOE ▪ CHOL ▪ TRIG	▪ ADIPOQ ▪ DPP4 ▪ INHBA ▪ INS ▪ IGF1R ▪ IGFBP1 ▪ IGFBP2 ▪ LEP ▪ SHBG	▪ ENG ▪ EGF ▪ IL6 ▪ IL6R ▪ IL8 ▪ GPT(ALT)	▪ CCL2 ▪ DPP4 ▪ FAS ▪ IL2RA ▪ IL6 ▪ IL8 ▪ MMP9 ▪ SELP ▪ TIMP1 ▪ TIMP2 ▪ VCAM1 ▪ VEGF

FIGURA 10**9 marcadores sanguíneos candidatos con valor p significativo**

		Conversos (n=83)			No conversos (n=236)			vals p
	Transform.	Media	SD	BT	Media	SD	BT	
GLUCOSE	Log	0,78	0,039	6,0	0,75	0,039	5,6	1,5E-08
INSULIN	Log	1,75	0,268	56,3	1,59	0,242	39,1	1,2E-06
HBA1C	Log	0,79	0,031	6,1	0,77	0,033	5,8	3,8E-06
CRP	Log	3,62	0,527	4122,9	3,30	0,577	1987,1	1,6E-05
TRIG	Log	0,24	0,222	1,8	0,13	0,231	1,3	0,0001
WHr	sin transf.	0,92	0,078	0,9	0,89	0,079	0,9	0,0004
WAIST	Log	1,99	0,052	97,8	1,97	0,051	92,9	0,0008
BMI	Log	1,48	0,056	30,2	1,46	0,054	28,6	0,0012
SCp	sin transf.	666,81	171,439	666,8	602,70	170,438	602,7	0,0035
GPT	Log	0,44	0,224	2,8	0,35	0,252	2,2	0,0053
LEP	Log	1,29	0,405	19,7	1,16	0,439	14,3	0,0117
SBP	Log	2,14	0,049	138,3	2,12	0,058	132,7	0,0127
SERPINE1	Sqrt	7,11	1,785	50,5	6,56	1,674	43,0	0,0139
WEIGHT	Log	1,95	0,070	89,4	1,93	0,068	85,3	0,0189
IL18	Log	-0,47	0,178	0,3	-0,54	0,253	0,3	0,0225

Ensayo de permutación → val. p <0,024 es no aleatorio

FIGURA 11

A. Interacciones más importantes

Marcador 1		Marcador 2
GLUCOSE	x	INSULIN
CRP	x	INSULIN
CRP	x	GLUCOSE
INSULIN	x	SELP
APOA1	x	INSULIN
LEP	x	TRIG
INSULIN	x	VWF
CHOL	x	INSULIN
APOB	x	INSULIN
FGA	x	INSULIN
INSULIN	x	Proinsulin
APOA1	x	GLUCOSE
IL6ST	x	INSULIN
GLUCOSE	x	VWF
CRP	x	TRIG
INSULIN	x	TRIG
ACE	x	INSULIN
DPP4	x	INSULIN

B. Marcadores individuales que comprenden términos de interacción

Marcador
 ACE
 APOA1
 APOB
 CHOL
 CRP
 DPP4
 FGA
 GLUCOSE
 IL6ST
 INSULIN
 LEP
 Proinsulin
 SELP
 TRIG
 VCAM1
 VWF

FIGURA 12

Marcadores de interés

ADIPOQ
ANG
C3
CCL2
CDK5
CRP
ENG
GLUCOSE
GPT
HP
HSPA1B
IGFBP2
IL2RA
INSULIN-M
LEP
SHBG
TIMP2
TRIG

FIGURA 13

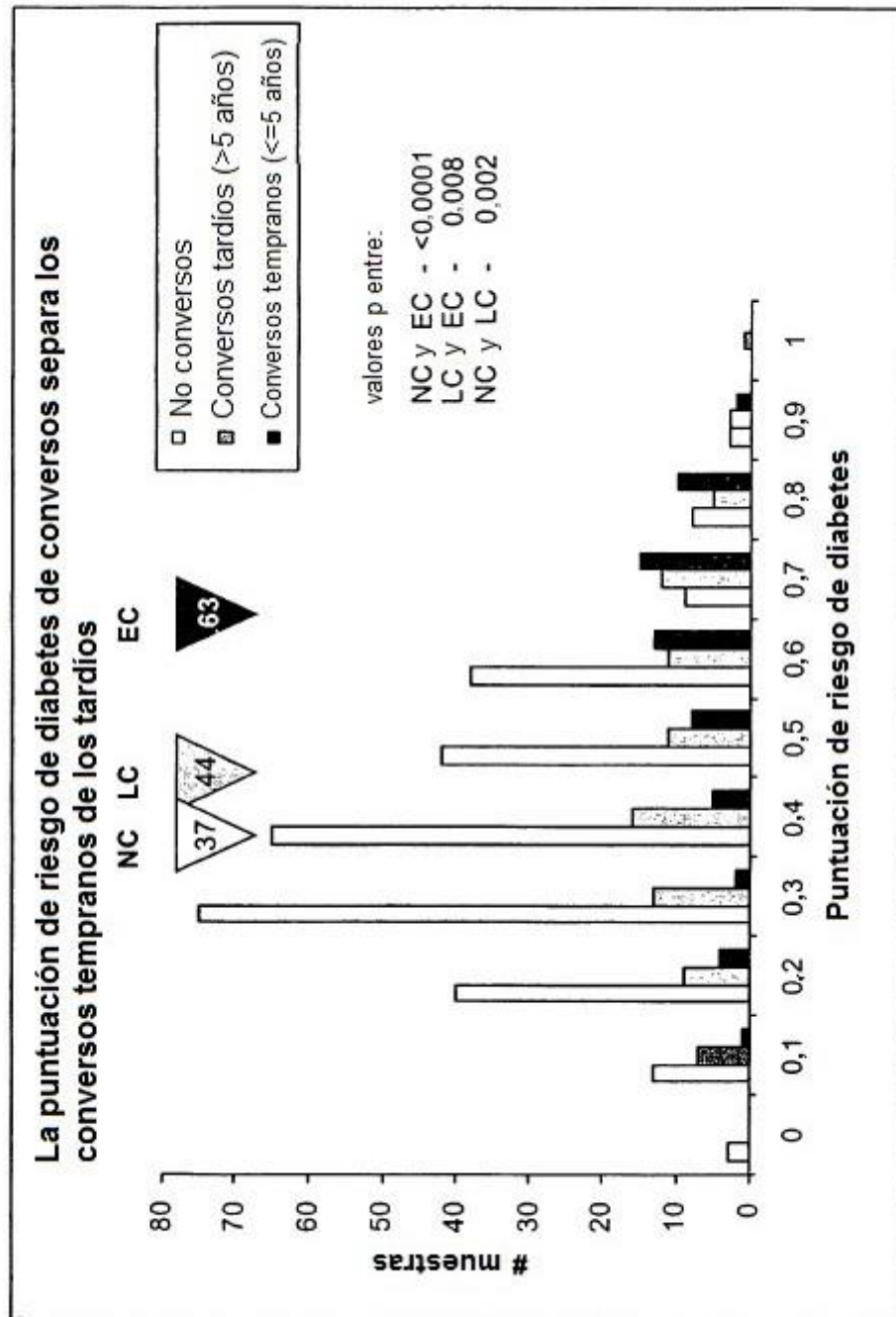


FIGURA 14

	DRS1	DRS2	DRS3						
AUC	0,798	0,769	0,780						
AUC.SE	0,0007	0,0008	0,0008						
Pearson	0,426	0,396	0,422						
Pearson.p	4.2E-15	4.2E-13	8.7E-15						
Spearman	0,421	0,385	0,408						
Spearman.p	9.8E-15	2.2E-12	7.1E-14						
	1	2	3	4	5	6	7	8	9
DRS1:	GLUCOSE	CRP	INSULIN-M	GPT	HSPA1B	IGFBP2	ADIPOQ	LEP	TRIG
DRS2:	GLUCOSE	CRP	INSULIN-M	TRIG					
DRS3:	GLUCOSE	CRP	INSULIN-M	TRIG	HBA1C				

Pearson es el coeficiente de correlación convencional, Spearman es una correlación de rangos
 Los valores p ponen a prueba la hipótesis de que el coeficiente = 0

FIGURA 15

Parámetros clínicos	Riesgos tradicionales de laboratorio	Biomarcadores principales I	Biomarcadores principales II	Biomarcadores adicionales I	Biomarcadores adicionales II
■ Edad (AGE) ■ Índice de masa corporal (BMI) ■ Presión arterial diastólica (DBP) ■ Antecedentes familiares (FHx) ■ Diabetes mellitus gestacional (GDM), anterior ■ Altura (HT) ■ Perímetro de cadera (Hip) ■ Sexo (SEX) ■ Presión arterial sistólica (SBP) ■ Perímetro de cintura (Waist) ■ Peso (WT)	■ Colesterol (CHOL) ■ Glucosa (glucosa plasmática en ayunas (FPG / Glucose) o ensayo de tolerancia oral a la glucosa (OGTT)) ■ HBA1c (hemoglobina glucosilada (HBA1/HBA 1C)) ■ Lipoproteína de alta densidad (HDL/HDLc) ■ Lipoproteína de baja densidad (LDL/LDLc) ■ Lipoproteína de muy baja densidad (VLDLc) ■ Triglicéridos (TRIG)	■ Adiponectina (ADIPOQ) ■ Proteína C reactiva (CRP) ■ Cadena alfa del fibrinógeno (FGA) ■ Insulina, proinsulina y péptido C soluble (cualesquiera y/o todos los cuales, INS) ■ Leptina (LEP)	■ Receptor específico de productos finales avanzados de glicosilación (AGER) ■ Alfa-2-HS-glicoproteína (AHSG) ■ Angiogenina (ANG) ■ Apolipoproteína E (APOE) ■ Molécula CD14 (CD14) ■ Ferritina (FTH1) ■ Proteína 1 de unión al factor de crecimiento insulinoide (IGFBP1) ■ Receptor de interleucina 2, Alfa (IL2RA) ■ Molécula de adhesión celular vascular 1 (VCAM1) ■ Factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF) ■ Factor de Von Willebrand (VWF)	■ Ligando 2 de quimiocina (motivo C-C) también conocido como proteína quimioatrayente de monocitos-1 (CCL2) ■ Quinasa 5 dependiente de ciclina (CDK5) ■ Componente 3 del complemento (C3) ■ Fas, también conocido como superfamilia de receptores de TNF, miembro 6 (FAS) ■ Factor de crecimiento de hepatocitos (HGF) ■ Interleucina 18 (IL18) ■ Inhibina, beta A también conocida como activina-A (INHBA) ■ Resistina (RETN) ■ Selectina-P (SELP) ■ Superfamilia de receptores del factor de necrosis tumoral, miembro 1 B (TNFRSF1B)	■ Enzima convertidora de angiotensina (ACE) ■ Componente C4 del complemento (C4A) ■ Factor D del complemento (Adipsina) (CFD) ■ Dipeptidil-peptidasa 4 (CD26) (DPP-4) ■ Haptoglobina (HP) ■ Interleucina 8 (IL8) ■ Metaloproteína de matriz 2 (MMP2) ■ Selectina E (SELE) ■ Factor de Necrosis Tumoral (TNF-alfa) (TNF) ■ Superfamilia de receptores del factor de necrosis tumoral, miembro 1A (TNFRSF1A)

FIGURA 16

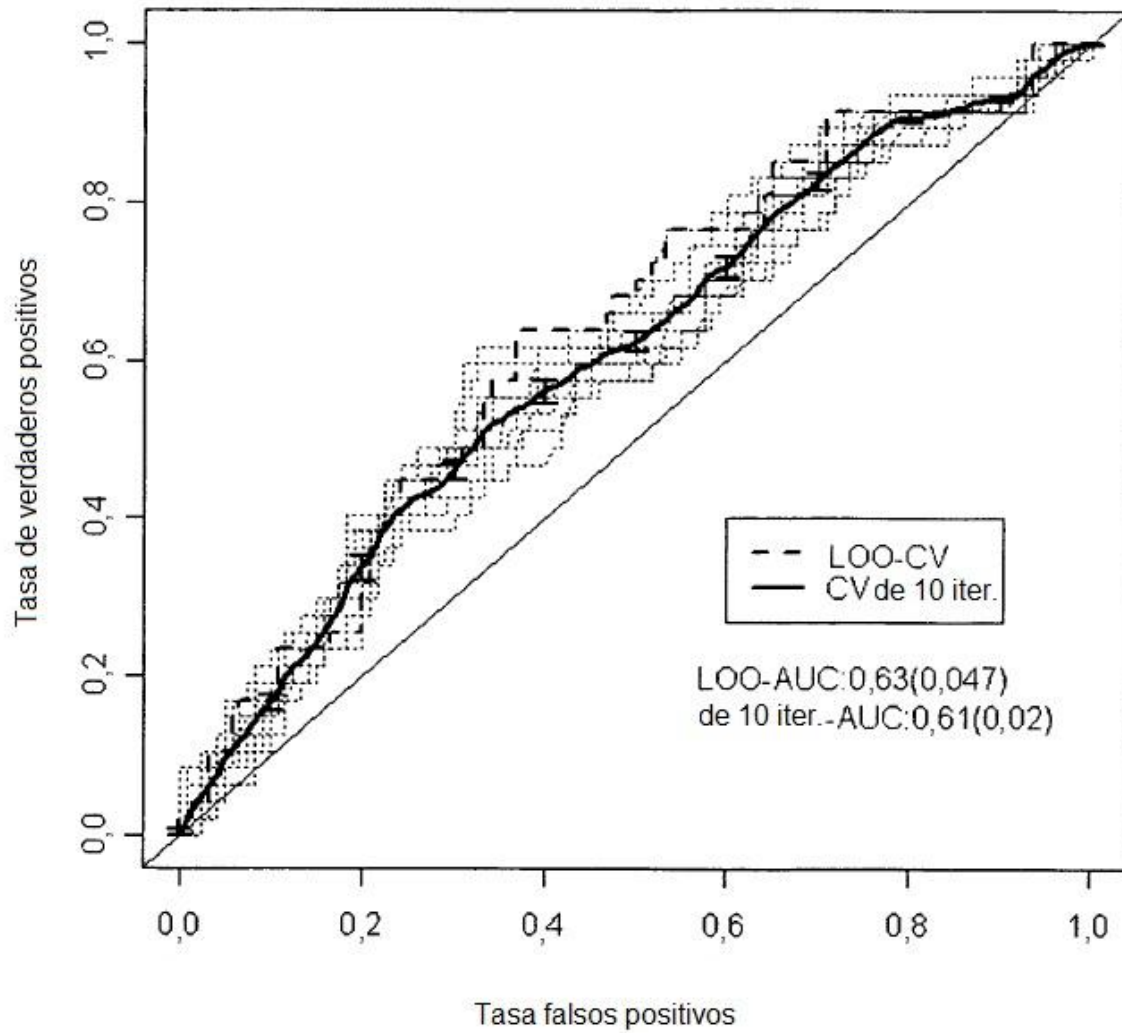


FIGURA 17

Modelo de Stern

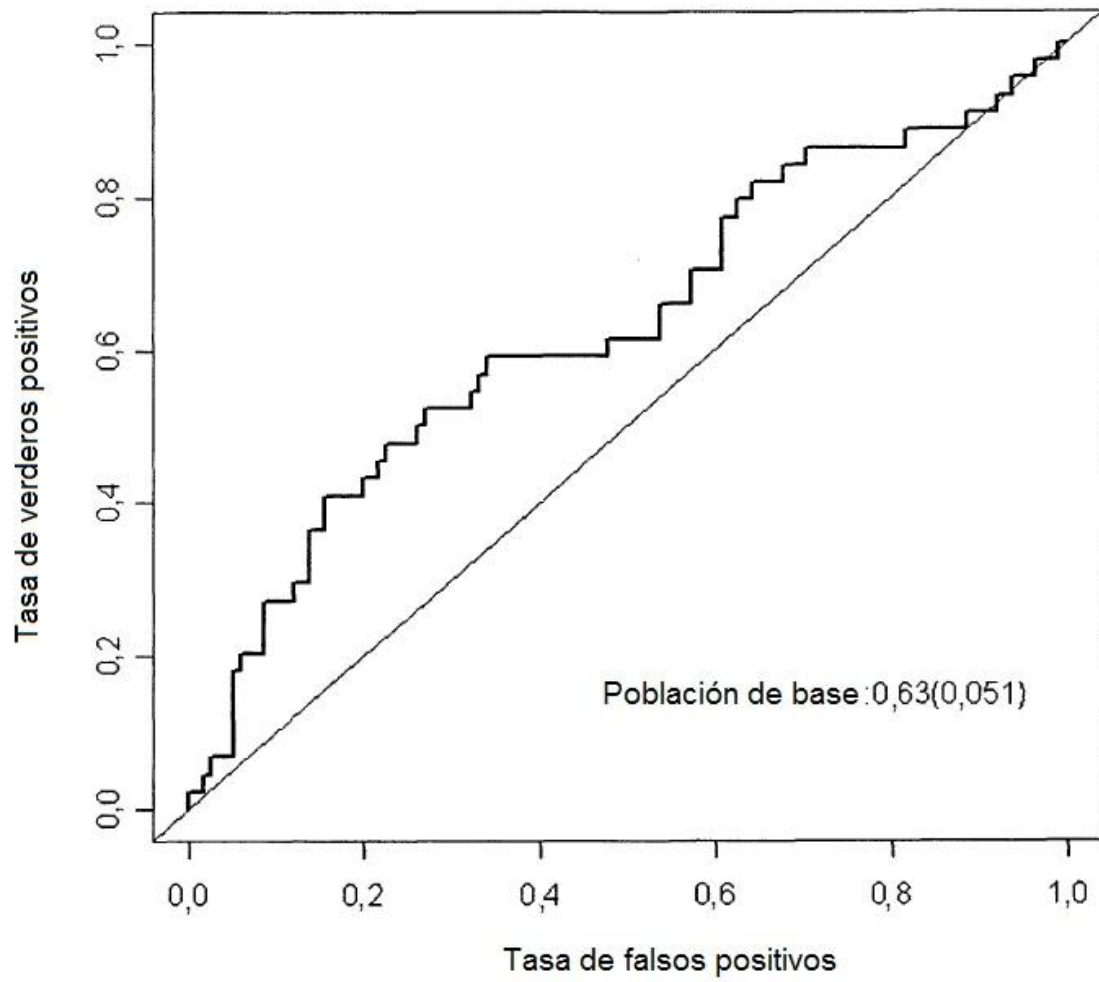


FIGURA 18

Variable		Controles/no conversos (120)	Conversos/casos (47)	p	OR	CI
Antecedentes familiares	No Si	14 106	6 41	0.8449	0.90	(0.34-2.69)
Estado glucosa	NGT IFG IGT IFG & IGT	55 18 34 13	14 5 18 10	0.1009	1.09 2.08 3.02	(0.32-3.31) (0.92-4.78) (1.09-8.39)
Sexo	Varón Hembra	60 60	25 22	0.7106	0.88	(0.45-1.73)

Variable	Unidades	Transform	No conversos (n=120)				Conversos (n=47)				vals p
			N	Media	SD	BT (Raw Mean)	N	Media	SD	BT (Media sin trans.)	
BMI	kg/m2	Log	120	1.46	0.05	28.5	47	1.46	0.05	29.1	0.2655
AGE	años	Cuadr.	120	3,082.81	998.08	55.5	47	3,146.58	919.92	56.1	0.7049
WAIJST	cm	Log	120	1.97	0.05	94.1	47	1.99	0.05	98.2	0.0271
SBP	mm Hg	Log	120	2.13	0.05	135.6	47	2.16	0.06	144.3	0.0061
DBP	mm Hg	Log	120	1.92	0.05	82.6	47	1.93	0.05	85.9	0.0539
Glucose	mmol/L	sin trans.	120	5.89	0.57	5.9	47	5.94	0.62	5.9	0.6218
Insulin	uIU/ml	Log	117	0.88	0.21	7.7	46	1.07	0.28	11.6	0.0000
HBA1C	porcent	Raw	93	5.51	0.55	5.5	41	5.79	0.43	5.8	0.0034
CHOL	mmol/L	Log	114	0.78	0.08	6.0	44	0.77	0.08	5.8	0.3665
TRIG	mmol/L	Log	114	0.13	0.21	1.3	44	0.19	0.22	1.5	0.1206
HDL	mmol/L	Log	115	0.12	0.10	1.3	44	0.08	0.10	1.2	0.0106
ACE	ng/ml	Log	93	2.28	0.17	192.1	37	2.21	0.24	160.5	0.0354
ADIPOQ	ng/ml	Log	120	4.18	0.31	14,980.6	47	3.97	0.33	9,388.8	0.0002
AGER	ng/ml	Log	120	(0.88)	0.41	0.1	47	(0.97)	0.43	0.1	0.1929
AHSG	ng/ml	Log	120	6.21	0.12	1,603,578.7	47	6.20	0.10	1,588,769.2	0.8422
ANG	ng/ml	Log	119	2.52	0.30	332.8	46	2.58	0.28	384.2	0.2234
APOA2	ng/ml	Log	120	4.51	0.53	32,668.1	46	4.58	0.57	37,724.7	0.5040
APOE	ng/ml	Log	94	4.48	0.35	30,120.1	37	4.44	0.32	27,510.1	0.5539
C3	ng/ml	Log	94	6.09	0.29	1,240,086.9	37	6.15	0.31	1,420,122.3	0.3048
CCL2	ng/ml	Log	120	(0.89)	0.27	0.1	47	(0.90)	0.29	0.1	0.7503
CD14	ng/ml	Log	120	3.14	0.17	1,385.8	47	3.17	0.16	1,491.2	0.2717
CD36	ng/ml	Log	120	0.92	0.54	8.3	47	0.95	0.42	8.9	0.7441
CD40	ng/ml	Log	120	(1.09)	0.40	0.1	46	(1.11)	0.39	0.1	0.7815
CD40LG	ng/ml	Log	120	(0.69)	0.26	0.2	47	(0.72)	0.22	0.2	0.5541
CDK5	ng/ml	Log	120	2.07	0.19	116.4	47	2.06	0.17	113.5	0.7303
CRP	ng/ml	Log	120	3.15	0.56	1,424.4	47	3.50	0.51	3,172.0	0.0003
DPP4	ng/ml	Log	94	2.61	0.32	404.1	37	2.55	0.37	355.7	0.3959
EGF	ng/ml	Log	120	(0.15)	0.40	0.7	46	(0.17)	0.31	0.7	0.8324
FAS	ng/ml	Log	120	0.11	0.24	1.3	47	0.11	0.22	1.3	0.9680
FASLG	ng/ml	Log	120	(0.98)	0.20	0.1	46	(1.02)	0.21	0.1	0.2359
FGA	ng/ml	Log	120	5.54	0.46	346,906.9	46	5.37	0.38	235,418.9	0.0291
FTH1	ng/ml	Log	120	2.80	0.55	635.4	47	2.72	0.57	520.9	0.3695
HGF	ng/ml	Log	120	(0.18)	0.23	0.7	47	(0.09)	0.24	0.8	0.0328
ICAM1	ng/ml	Log	91	2.85	0.65	704.2	36	2.81	0.72	650.0	0.7936
IGFBP1	ng/ml	Log	120	0.65	0.37	4.5	47	0.65	0.44	4.5	0.9993
IGFBP3	ng/ml	Log	120	1.52	0.43	32.8	46	1.56	0.40	36.5	0.5364
IL18	ng/ml	Log	120	(0.84)	0.17	0.1	47	(0.79)	0.23	0.2	0.1617
IL2	ng/ml	Log	120	(0.26)	0.84	0.6	46	(0.24)	0.93	0.6	0.9027
IL2RA	ng/ml	Log	120	(0.49)	0.22	0.3	46	(0.46)	0.27	0.3	0.6937
IL6R	ng/ml	Log	120	0.70	0.17	5.1	47	0.75	0.18	5.6	0.1540
IL6ST	ng/ml	Log	120	2.07	0.35	118.2	46	1.99	0.38	96.6	0.1585
IL8	ng/ml	Log	120	(1.86)	0.60	0.0	46	(1.83)	0.70	0.0	0.7787
INHBA	ng/ml	Log	120	(0.28)	0.42	0.5	46	(0.23)	0.48	0.6	0.5650
LEP	ng/ml	Log	119	1.22	0.42	16.5	47	1.29	0.38	19.6	0.2958
MMP2	ng/ml	Log	120	1.89	0.37	78.1	47	1.91	0.32	80.5	0.6327
MMP9	ng/ml	Log	120	2.39	0.32	243.7	47	2.46	0.24	288.9	0.1508
RETN	ng/ml	Log	120	1.23	0.21	17.1	46	1.28	0.23	19.1	0.2028
SELE	ng/ml	Log	115	1.51	0.27	32.6	46	1.55	0.24	35.2	0.4615
SELP	ng/ml	Log	94	2.17	0.31	147.8	37	2.15	0.27	140.2	0.6968
TNFRSF1B	ng/ml	Log	120	0.59	0.19	3.9	46	0.62	0.21	4.1	0.4655
VCAM1	ng/ml	Log	120	2.53	0.15	339.5	47	2.52	0.18	335.0	0.8294
VEGF	ng/ml	Log	120	(0.83)	0.36	0.1	46	(0.82)	0.39	0.2	0.8580
VWF	ng/ml	Log	120	4.22	0.30	16,666.2	47	4.18	0.35	15,080.2	0.4289

FIGURA 20A

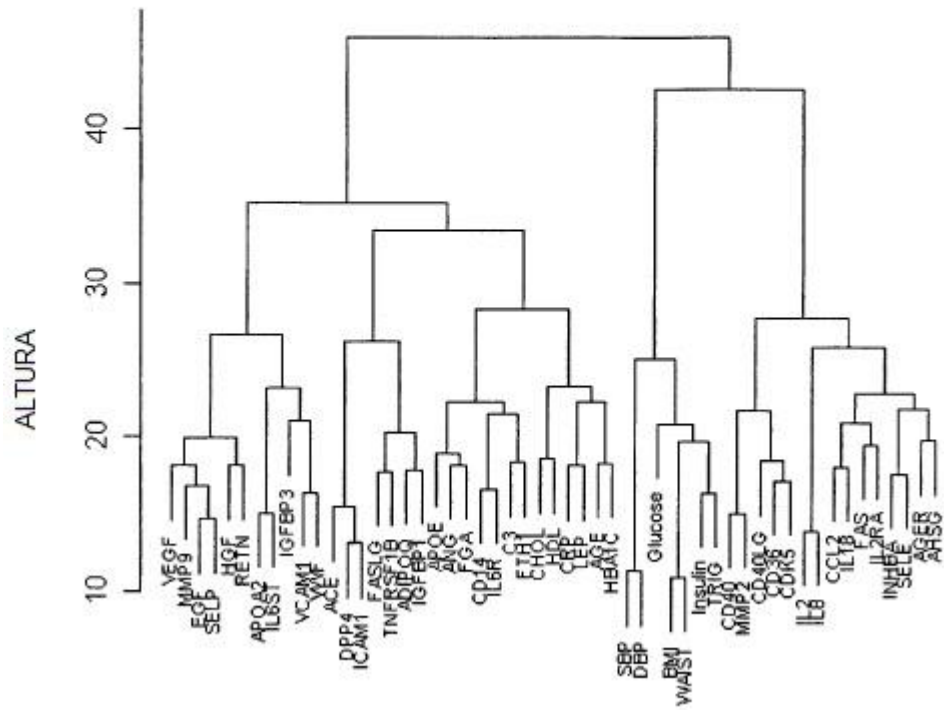


FIGURA 20B

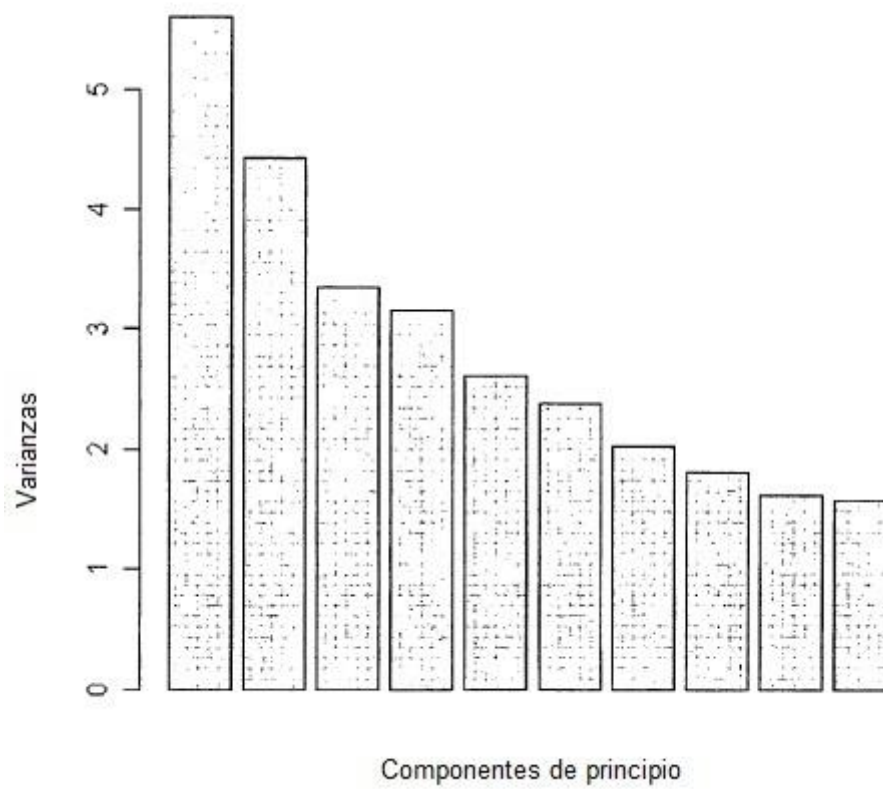


FIGURA 20C

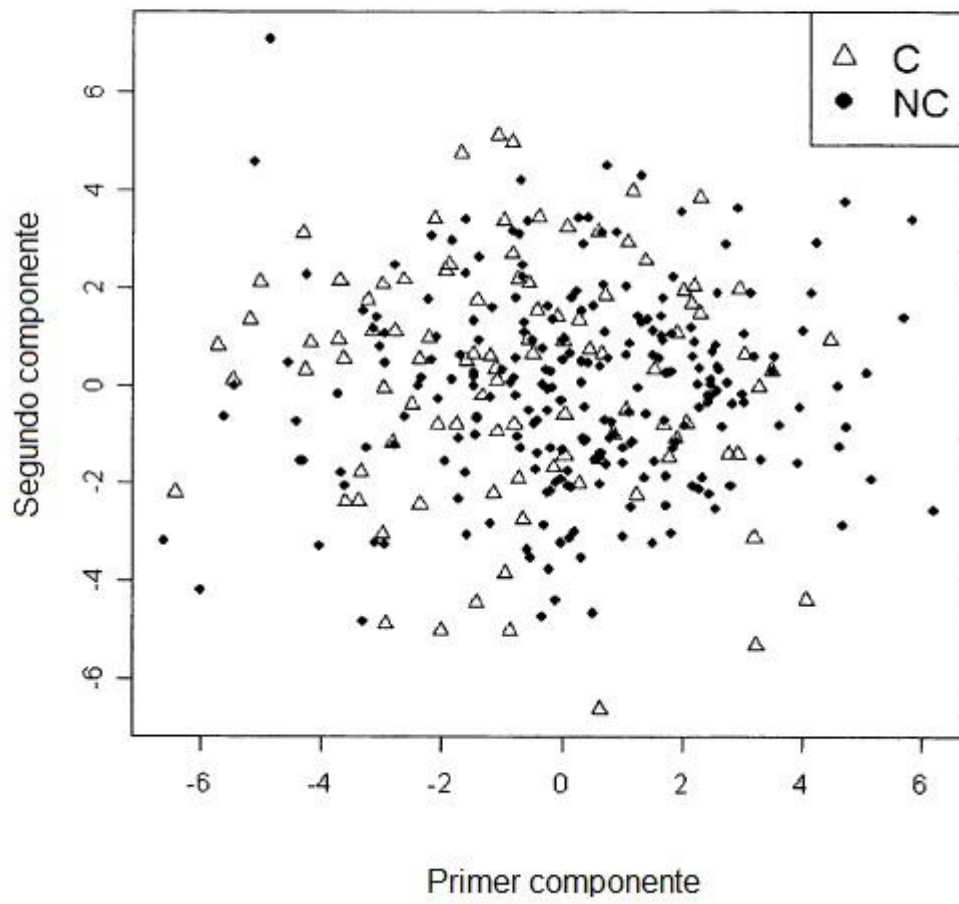


FIGURA 21

Modelo	Selección de marcadores	AUC		Parámetros incluidos
		Ajustad	CV 10 iter.	
Clínico (LDA)	Escalonada	0.67	0.61	Waist, SBP
Stern et al. (2002)			0.63	Age, Sex, Fasting Glucose, SBP, HDLC, BMI, Family History, Race
LDA	Univariante	0.71	0.71	Insulin
LDA	Bivariante	0.75	0.74	ADIPOQ, CRP
LDA	Trivariante	0.79	0.76	ADIPOQ, IGFBP1, Insulin
Regresión logística	Progresiva (AIC)	0.86	0.61	Insulin, ADIPOQ, IGFBP1, CRP, HBA1C, FGA, AGER
Regresión logística	Regresiva (AIC)	0.91	0.57	SBP, Glucose, Insulin, HBA1C, CHOL, TRIG, ADIPOQ, APOA2, CRP, DPP4, EGF, FAS, FGA, IGFBP1, IL6ST, INHBA, MMP2, RETN, TNFRSF1B, VCAM1, VWF
LDA	Progresiva (T2)	0.86	0.76	Insulin, HBA1C, ADIPOQ, CRP, FAS, FGA, IGFBP1, RETN, VCAM1, VWF
LDA	Regresiva (T2)	0.86	0.74	Insulin, HBA1C, ADIPOQ, CRP, FAS, FGA, IGFBP1, RETN, VCAM1, VWF
LDA	Escalonada (T2)	0.85	0.78	Insulin, HBA1C, ADIPOQ, CRP, FAS, FGA, IGFBP1
LDA	ELDA	0.83	0.76	DBP, Insulin, HBA1C, ADIPOQ, CRP, FGA
SVM	KW (5)	0.80	0.75	Insulin, HBA1C, ADIPOQ, CRP, HGF
SVM	RF (9)	0.97	0.73	BMI, Insulin, HBA1C, HDLC, ADIPOQ, ANG, CRP, FGA, HGF

FIGURA 22

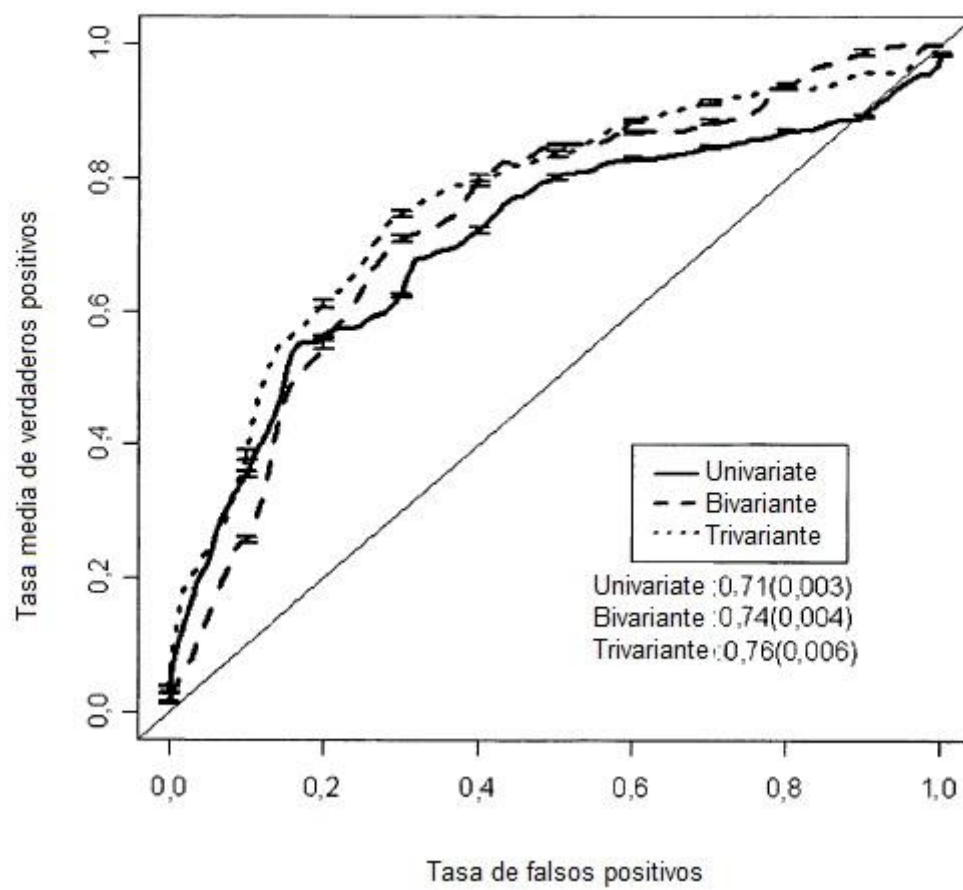


FIGURA 23

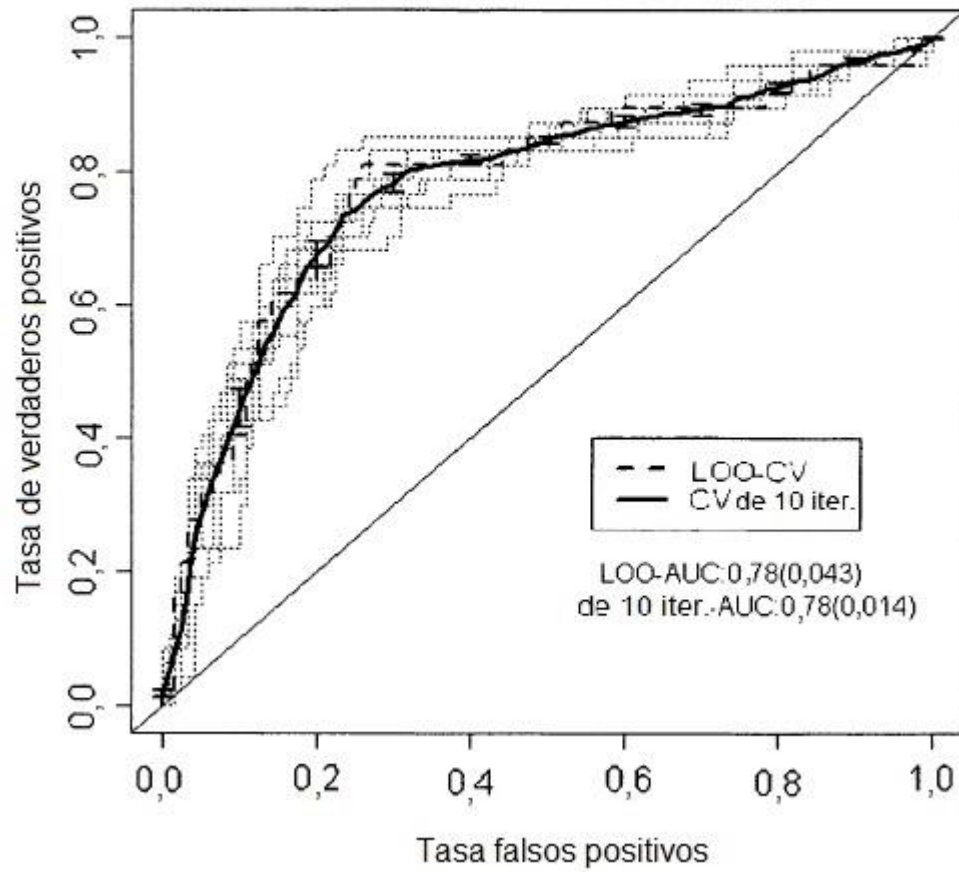


FIGURA 24

Todo el conjunto de selección progresiva LDA de parámetros ensayados

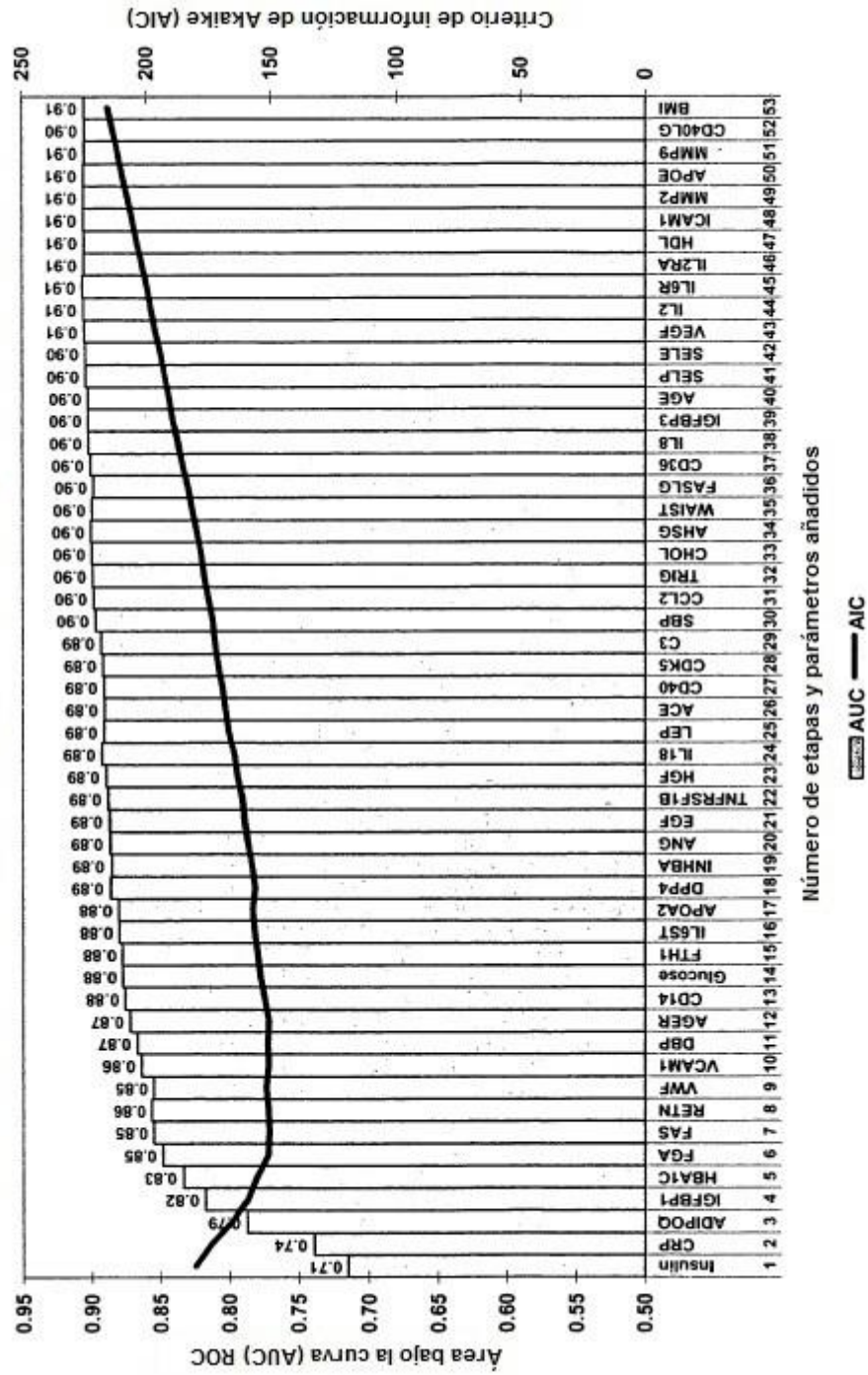


FIGURA 25

Variable	Unidades	Transform.	No conversos (n=295)			Conversos (n=166)			Dobletes (n=14)			value p	KW
		sin tran.	N	Media	SD	BT (Media sin tran.)	N	Media	SD	BT (Media sin tran.)			
Glucose	mmol/L		236	5.61	0.50	5.6	100	5.95	0.55	5.9	49	0.91	233E-37 637E-23
Insulin	pmol/L	Log	236	1.59	0.24	39.1	100	1.72	0.27	52.8	47	1.80	1.02E-08 2.08E-08
POMC	ng/ml	Log	236	1.21	0.33	17.1	100	1.27	0.34	31.4	48	1.50	2.72E-06 7.66E-07
TRIG	mmol/L	Log	236	0.13	0.23	1.3	100	0.22	0.23	18.6	48	0.27	3.25E-05 1.53E-05
CRP	mg/ml	Log	236	3.39	0.59	1,667.1	100	3.99	0.53	1.7	43	3.51	4.70E-05 2.62E-05
Wald	cm	Log	235	1.97	0.05	92.8	100	3.99	0.53	3,837.8	48	2.00	1.35E-04 6.25E-04
HGF	ng/ml	Log	236	(0.07)	0.27	0.9	100	(0.04)	0.20	85.2	45	0.09	2.55E-04 2.62E-08
FTH1	ng/ml	Log	236	2.67	0.53	498.8	100	2.78	0.66	603.3	48	3.00	5.65E-04 3.95E-04
SELP	ng/ml	Log	236	2.65	0.39	443.9	100	2.73	0.30	531.4	48	2.81	8.70E-04 1.28E-03
APOL1	ng/ml	Log	236	6.89	0.24	3,940.732.2	100	6.59	0.20	3,877.087.1	48	6.72	0.002 0.002
APOBQ	mm Hg	Log	236	4.38	0.48	34,126.9	100	4.32	0.48	20,673.6	48	4.13	0.003 0.000
SBP	mm Hg	Log	236	2.12	0.06	132.7	100	2.14	0.06	136.9	48	2.15	0.003 0.004
LEP	ng/ml	Log	236	1.16	0.44	14.3	100	1.26	0.42	18.4	48	1.36	0.005 0.003
BMI	kg/m2	Log	236	1.46	0.05	20.6	100	1.46	0.07	25.0	48	1.49	0.005 0.008
SCp	ppm	Cuad.	209	24.14	3.64	802.6	72	25.22	4.05	635.9	33	26.11	0.009 0.001
IGFBP3	ng/ml	Log	238	1.85	0.18	71.3	100	1.84	0.17	71.3	48	1.77	0.009 0.008
IL2RA	ng/ml	Log	236	(0.56)	0.22	0.3	100	(0.51)	0.20	0.3	48	(0.61)	0.016 0.005
IL18	ng/ml	Log	236	(0.34)	0.25	0.3	100	(0.48)	0.18	0.3	48	(0.55)	0.020 0.005
SELE	ng/ml	Log	236	1.90	0.29	78.8	100	1.94	0.28	86.9	48	2.01	0.038 0.048
VCAMh	ng/ml	Log	236	2.50	0.17	354.2	100	2.80	0.22	302.6	48	2.67	0.039 0.018
VEGF	ng/ml	Log	236	(0.59)	0.32	0.3	100	(0.51)	0.29	0.3	48	(0.51)	0.043 0.055
Age	years	sin tran.	236	48.81	6.32	40.8	100	49.60	6.79	49.6	48	51.25	0.051 0.043
C3	ng/ml	Log	236	6.82	0.64	4,159.750.5	100	6.56	0.57	3,641.204.8	48	6.40	0.061 0.346
HDLC	mmol/L	Log	236	0.80	0.18	4.0	100	0.64	0.18	4.4	48	0.64	0.067 0.065
TNFRSF18	ng/ml	Log	236	0.11	0.12	1.3	100	0.09	0.12	1.2	48	0.08	0.130 0.139
CCL2	ng/ml	Log	236	(0.80)	0.24	0.1	100	(0.79)	0.48	0.2	48	(0.84)	0.138 0.563
DBP	mm Hg	Log	236	1.92	0.06	84.1	100	1.94	0.06	86.5	48	1.94	0.170 0.205
VWF	ng/ml	Log	236	4.14	0.25	13,786.1	100	4.17	0.28	14,781.2	47	4.21	0.304 0.278
Hip	cm	Log	236	2.02	0.04	105.0	100	2.02	0.04	104.3	48	2.03	0.219 0.342
IL6ST	ng/ml	Log	236	2.44	0.20	275.0	100	2.46	0.22	281.1	48	2.49	0.226 0.238
WT	kg/m2	Log	236	1.93	0.07	85.3	100	1.93	0.08	85.9	48	1.95	0.229 0.521
AHSG	ng/ml	Log	204	5.83	0.55	688.647.2	85	5.75	0.52	567.482.2	48	5.91	0.232 0.513
HT	cm	sin tran.	236	172.97	8.49	173.0	100	172.40	8.11	172.4	48	170.85	0.370 0.443
LDL	mmol/L	Cuad.	232	1.92	0.24	3.7	97	1.93	0.25	3.7	45	1.89	0.370 0.753
FGA	ng/ml	Log	236	6.24	0.39	1,737.402.0	100	6.23	0.30	1,716.234.3	48	6.19	0.500 0.543
ICAM1	ng/ml	Log	236	2.95	0.27	886.6	100	2.97	0.28	926.0	48	2.92	0.558 0.814
IL6	ng/ml	Log	236	(2.08)	0.41	0.0	100	(2.04)	0.39	0.0	48	(2.06)	0.805 0.629
CHOL	mmol/L	Log	236	0.76	0.08	5.7	100	0.77	0.08	5.8	48	0.76	0.593 0.818
IL6R	ng/ml	Log	236	1.31	0.21	20.3	100	1.32	0.19	20.8	48	1.33	0.747 0.791
AGER	ng/ml	Log	236	(1.09)	0.34	0.1	100	(1.11)	0.38	0.1	48	(1.13)	0.748 0.503
CDK5	ng/ml	Log	236	1.71	0.25	51.6	100	1.70	0.25	50.0	48	1.60	0.769 0.542
IGF1	ng/ml	Log	236	1.02	0.40	10.4	100	1.03	0.40	10.6	48	1.00	0.819 0.726
INHBA	ng/ml	Log	236	0.52	0.31	3.3	100	0.52	0.32	3.3	48	0.52	0.845 0.723
CD14	ng/ml	Log	236	3.95	0.34	3,852.3	100	3.96	0.35	3,626.5	48	3.93	0.865 0.816
ANG	ng/ml	Log	202	2.64	0.32	442.9	85	2.65	0.36	444.7	48	2.62	0.871 0.796
APOE	ng/ml	Log	236	4.70	0.33	50,802.9	100	4.69	0.35	48,821.5	48	4.71	0.914 0.689
DPP4	ng/ml	Log	231	2.99	0.23	490.1	94	2.70	0.23	499.4	48	2.68	0.915 0.907
IGFBP1	ng/ml	Log	236	0.78	0.45	6.0	100	0.76	0.56	5.7	48	0.78	0.935 0.385
ACE	ng/ml	Log	236	2.29	0.19	194.0	89	2.29	0.20	194.4	48	2.30	0.955 0.466

Legend



FIGURA 27

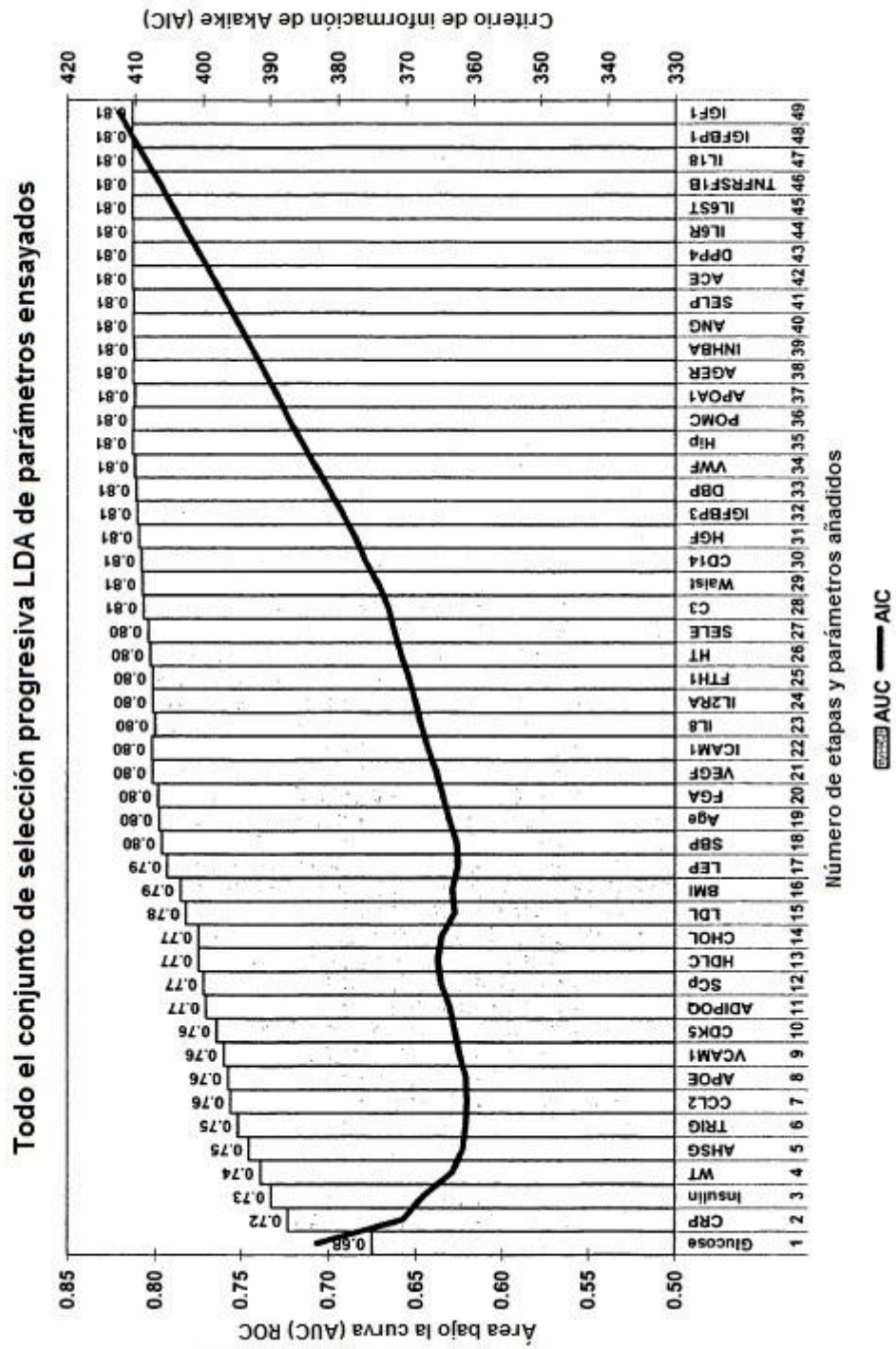


FIGURA 28

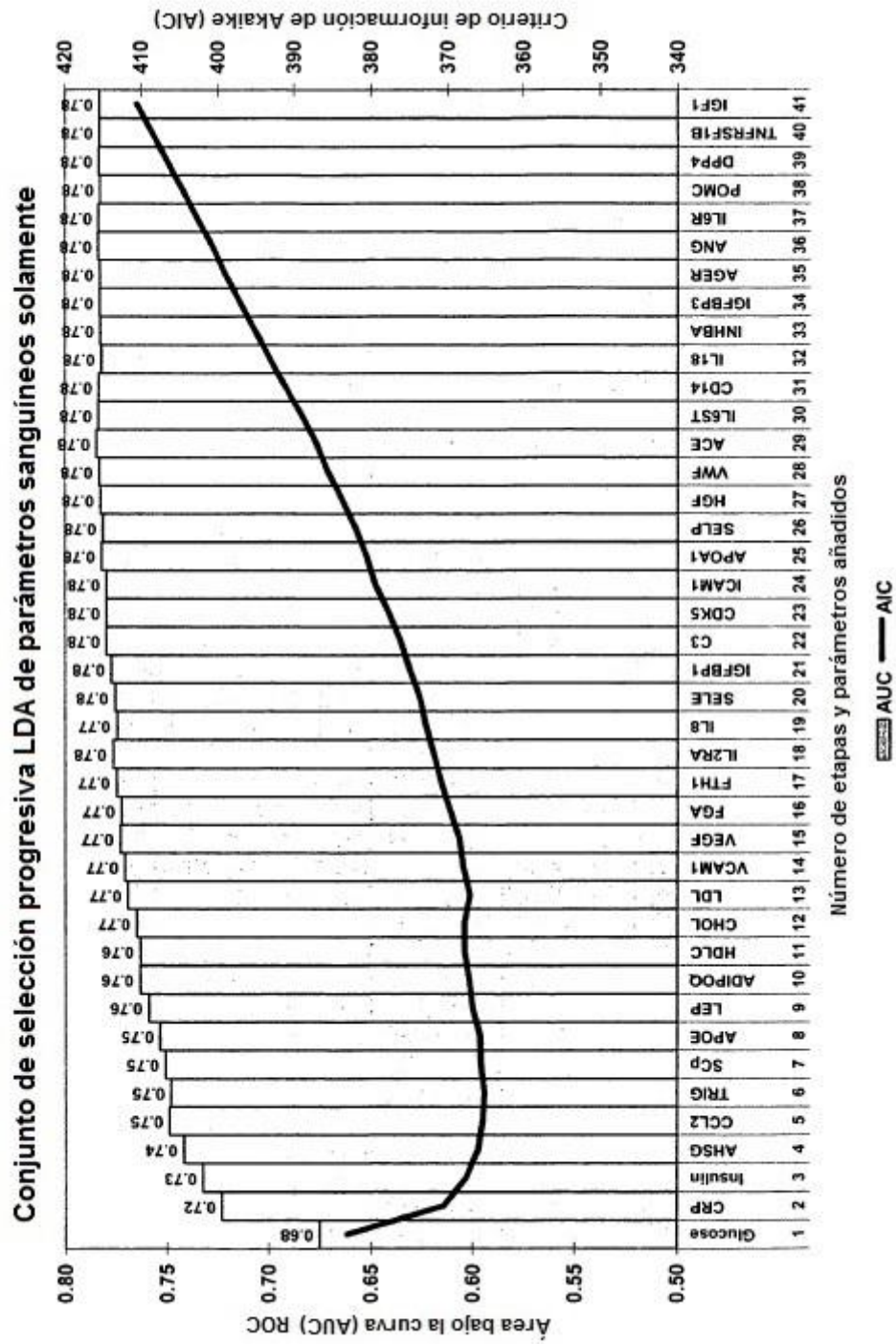


FIGURA 29

Parámetro	Ejemplo 1	Ejemplo 2	Parámetros clínicos	Marcadores de riesgos tradicionales laboratorio	Biomarcadores Biomarkers I	Biomarcadores principales II	Biomarcadores adicionales I	Biomarcadores adicionales II
AGE	X	X	X					
BMI	X	X	X					
DBP	X	X	X					
FHX	X	X	X					
GDM			X					
Hip	X		X					
HT	X		X					
RACE			X					
SBP	X	X	X					
SEX	X	X	X					
WAIST	X	X	X					
WT	X		X					
CHOL	X	X		X				
Glucose	X	X		X				
HBA1C	X			X				
HDL/HDL C	X	X		X				
LDL/LDL C	X			X				
VLDL				X				
TRIG	X	X		X				
ACE	X	X						X
ADIPOQ	X	X			X			
AGER	X	X				X		
AHSG	X	X				X		
ANG	X	X				X		
APOA1		X						
APOA2	X							
APOE	X	X				X		
C3	X	X					X	
C4A								X
CCL2	X	X					X	
CD14	X	X				X		
CD36	X							
CD40	X							
CD40LG	X							
CDK5	X	X					X	
CFD								X
CRP	X	X			X			
DPP4	X	X						X
EGF	X							
FAS	X						X	
FASLG	X							
FGA	X	X			X			
FTN1	X	X				X		
HGF	X	X					X	
HP								X
ICAM1	X	X						
IGF1		X						
IGFBP1	X	X				X		
IGFBP3	X	X						
IL18	X	X					X	
IL2	X							
IL2RA	X	X				X		
IL6R	X	X						
IL6ST	X	X						
IL8	X	X						X
INHBA	X	X					X	
Insulin	X	X			X			
LEP	X	X			X			
MMP2	X							X
MMP9	X							
POMC		X						
RETN	X						X	
SCp/sCP	X				X			
SELE	X	X						X
SELP	X	X					X	
TNF								X
TNFRSF1A								X
TNFRSF1B	X	X					X	
VCAM1	X	X				X		
VEGF	X	X				X		
VWF	X	X				X		

FIGURA 30A

		Todos los parámetros, población de ejemplo 1 total							Todos los parámetros, sólo población de ejemplo 1 de base								
		LDA-FWD	LDA-BWD	LDA-SWS	SVM-KWS	SVM-RF9	LDA-ELDA	LDA-ELDA2	LDA-FWD	LDA-BWD	LDA-SWS	SVM-KWS	SVM-RF9	LDA-ELDA	LDA-ELDA2		
AGE								X								AGE	
BMI														X		BMI	
SBP					X	X										SBP	
DBP							X	X							X	DBP	
Glucose							X	X								Glucose	
Insulin	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	Insulin	
HBA1C	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	HBA1C	
TRIG								X								TRIG	
HDL													X			HDL	
ADIPOQ	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	ADIPOQ	
AGER	X	X	X													AGER	
ANG													X			ANG	
APOE	X	X														APOE	
C3																C3	
CD36																CD36	
CD40LG						X										CD40LG	
CRP	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	CRP	
FAS									X	X	X					FAS	
FASLG						X		X								FASLG	
FGA	X	X	X			X		X	X	X			X	X	X	FGA	
HGF								X				X	X			HGF	
IGFBP1	X	X							X	X	X					IGFBP1	
IGFBP3								X								IGFBP3	
IL2								X								IL2	
IL18																IL18	
INHBA																INHBA	
LEP								X								LEP	
MMP2								X								MMP2	
MMP9																MMP9	
RETN									X	X						RETN	
SELP						X			X	X						SELP	
VWF		X							X	X						VWF	
AUC		0.62	0.62	0.60	0.74	0.96	0.77	0.76	0.66	0.66	0.65	0.60	0.97	0.63	0.64	AUC	

		Sólo biomarcadores sanguíneos, población de ejemplo 1 total							Sólo biomarcadores sanguíneos, sólo población de ejemplo 1 base								
		LDA-FWD	LDA-BWD	LDA-SWS	SVM-KWS	SVM-RF9	LDA-ELDA	LDA-ELDA2	LDA-FWD	LDA-BWD	LDA-SWS	SVM-KWS	SVM-RF9	LDA-ELDA	LDA-ELDA2		
Glucose								X								Glucose	
Insulin	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	Insulin	
HBA1C	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	HBA1C	
TRIG						X							X			TRIG	
ACE								X								ACE	
ADIPOQ	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	ADIPOQ	
AGER	X	X	X					X								AGER	
ANG						X		X			X					ANG	
APOA2																APOA2	
APOE	X	X						X								APOE	
CD14													X			CD14	
CD36																CD36	
CD40LG								X								CD40LG	
CRP	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	CRP	
EGF													X			EGF	
FAS									X	X						FAS	
FASLG								X					X			FASLG	
FGA	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X		X	X	X	FGA	
FTTH																FTTH	
HGF								X				X				HGF	
IGFBP1	X	X							X	X	X					IGFBP1	
IGFBP3								X								IGFBP3	
IL2																IL2	
IL18						X										IL18	
LEP						X		X								LEP	
MMP9								X								MMP9	
SELP													X			SELP	
VCAM1									X	X						VCAM1	
VWF		X							X	X						VWF	
AUC		0.62	0.62	0.60	0.79	0.96	0.80	0.85	0.66	0.67	0.64	0.60	0.94	0.62	0.65	AUC	

FIGURA 30B

Todos los parámetros, población de ejemplo 2 total														Todos los parámetros, sólo población de ejemplo 2 de base													
	LDA-FWD	LDA-BWD	LDA-SWS	SVM-KWS	SVM-RFS	LDA-ELD1	LDA-ELD2							LDA-FWD	LDA-BWD	LDA-SWS	SVM-KWS	SVM-RFS	LDA-ELD1	LDA-ELD2							
Age																											
WT	X		X		X													X									X
Waist					X																						
BMI		X			X												X	X									
SBP		X																									
CHOL		X																									
HDL		X																									
LDL		X																									
TRIG		X		X			X			X					X		X	X						X			
SCp		X		X			X			X					X		X	X		X				X			
Insulin	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Glucose	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
ADIPOQ	X	X								X	X	X	X														
AHSQ	X		X																								
C3																											
CD14																		X									
CRP	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
FTH1							X																				
IL18																											X
IL2RA					X													X									X
LEP		X			X																						X
VEGF		X					X																				X
VWF					X													X									X
AUC	0.75	0.88	0.75	0.74	0.87	0.72	0.74			0.77	0.77	0.77	0.77				0.86	0.96	0.76	0.78							

Sólo biomarcadores sanguíneos, población de ejemplo 2 total														Sólo biomarcadores sanguíneos, sólo población de ejemplo 2 base													
	LDA-FWD	LDA-BWD	LDA-SWS	SVM-KWS	SVM-RFS	LDA-ELD1	LDA-ELD2							LDA-FWD	LDA-BWD	LDA-SWS	SVM-KWS	SVM-RFS	LDA-ELD1	LDA-ELD2							
TRIG		X		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X		X		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	
SCp				X		X	X	X	X	X	X	X	X		X		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	
Insulin	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Glucose	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
ADIPOQ	X	X	X		X					X	X	X	X														
AHSQ																											
CD14																		X								X	
CRP	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
FTH1							X																				
IGFBP1					X													X									X
IL2RA																											X
INHBA					X		X	X	X	X	X	X	X					X									X
LEP							X																				X
SELP																											X
VCAM1																		X									X
VEGF							X																				X
VWF					X													X									X
AUC	0.74	0.74	0.74	0.74	0.87	0.72	0.75			0.75	0.70	0.77	0.77				0.99	0.99	0.77	0.75							

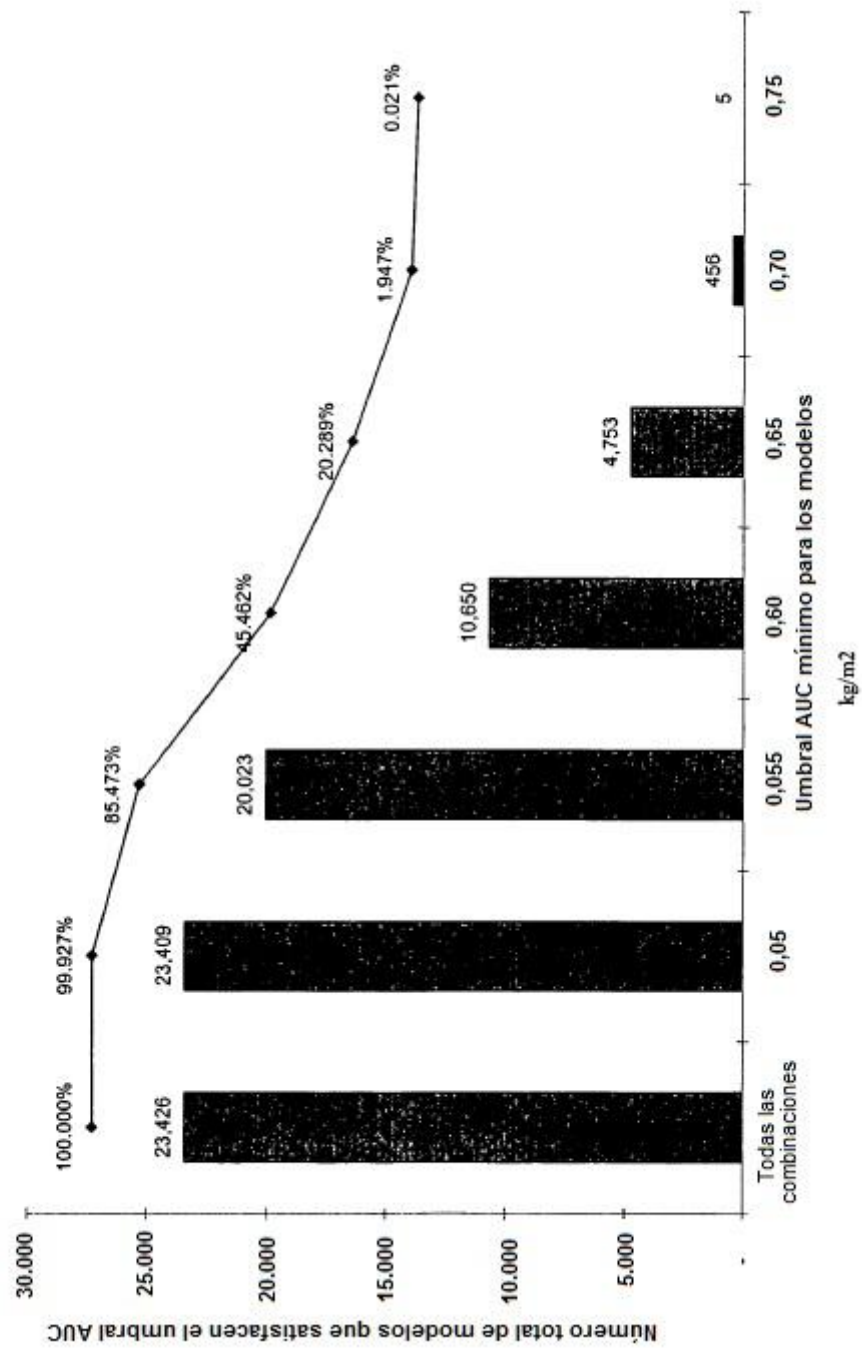
FIGURA 31

Enumeración exhaustiva de todos los modelos LDA univariantes, bivariantes y trivariantes
Número de paneles multi-parámetro que satisfacen las tasas umbral de AUC seleccionadas

Número	Número de parámetros	Todas las combinaciones	0,50	0,55	0,60	0,65	0,70	0,75
Ejemplo 1 - Total	Univariante	53	48	21	7	3	-	-
	Bivariante	1.378	1.368	952	410	174	2	-
	Trivariante	23.426	23.409	20.023	10.650	4.753	456	5
Ejemplo 1 - Base	Univariante	53	50	23	10	3	1	-
	Bivariante	1.378	1.372	988	519	214	73	2
	Trivariante	23.426	23.407	20.398	12.856	5.917	2.431	159
Ejemplo 2 - Total	Univariante	49	45	16	5	2	-	-
	Bivariante	1.176	1.169	735	275	108	3	-
	Trivariante	18.424	18.410	13.564	6.970	2.849	164	-
Ejemplo 2 - Base	Univariante	49	47	22	9	4	1	-
	Bivariante	1.176	1.174	875	425	210	50	1
	Trivariante	18.424	18.422	16.563	10.612	5.332	1.270	48
Porcentaje	Número de parámetros	Todas las combinaciones	0,50	0,55	0,60	0,65	0,70	0,75
Ejemplo 1 - Total	Univariante	100.000%	90.566%	39.623%	13.208%	5.660%	0.000%	0.000%
	Bivariante	100.000%	99.274%	69.086%	29.753%	12.627%	0.145%	0.000%
	Trivariante	100.000%	99.927%	85.473%	45.462%	20.289%	1.947%	0.021%
Ejemplo 1 - Base	Univariante	100.000%	94.340%	43.398%	18.868%	5.660%	1.887%	0.000%
	Bivariante	100.000%	99.565%	71.698%	37.663%	15.530%	5.298%	0.145%
	Trivariante	100.000%	99.919%	87.074%	54.879%	25.258%	10.377%	0.679%
Ejemplo 2 - Total	Univariante	100.000%	91.837%	32.653%	10.204%	4.082%	0.000%	0.000%
	Bivariante	100.000%	99.405%	62.500%	23.384%	9.184%	0.255%	0.000%
	Trivariante	100.000%	99.924%	73.621%	37.831%	15.464%	0.890%	0.000%
Ejemplo 2 - Base	Univariante	100.000%	95.918%	44.898%	18.367%	8.163%	2.041%	0.000%
	Bivariante	100.000%	99.830%	74.405%	36.139%	17.857%	4.252%	0.085%
	Trivariante	100.000%	99.989%	89.899%	57.599%	28.941%	6.893%	0.261%

FIGURA
32

Enumeración exhaustiva de todos los modelos LDA trivariantes (3 parámetros)



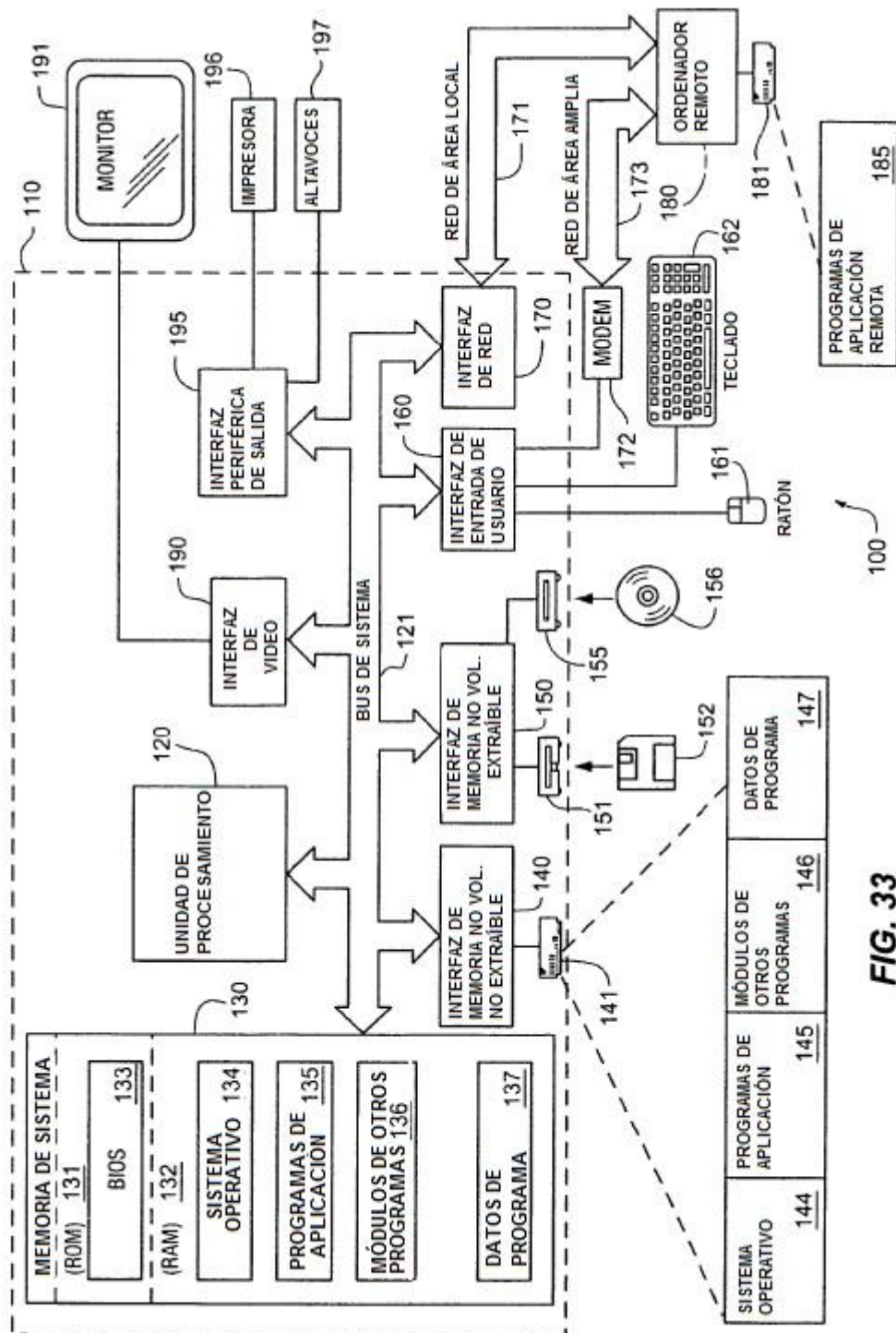


FIG. 33

FIG. 34



FIG. 35

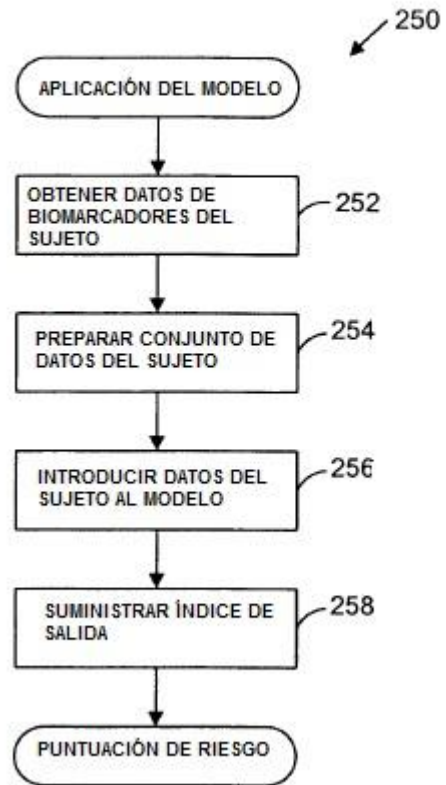


FIGURA 36

Bins	C1	P1	C2	P2	C3	P3
0	65	1	2080	1	43680	1
0,05	65	1	2080	1	43680	1
0,1	65	1	2080	1	43680	1
0,15	65	1	2080	1	43680	1
0,2	65	1	2080	1	43680	1
0,25	65	1	2080	1	43680	1
0,3	65	1	2080	1	43680	1
0,35	65	1	2080	1	43680	1
0,4	65	1	2080	1	43680	1
0,45	65	1	2080	1	43680	1
0,5	65	1	2077	0,998558	43663	0,999611
0,55	22	0,338462	1222	0,5875	33950	0,777244
0,6	7	0,107692	453	0,217788	14973	0,342788
0,65	3	0,046154	201	0,096635	6771	0,155014
0,7	1	0,015385	65	0,03125	2099	0,048054
0,75	0	0	1	0,000481	101	0,002312
0,8	0	0	0	0	0	0
0,85	0	0	0	0	0	0
0,9	0	0	0	0	0	0
0,95	0	0	0	0	0	0
1	0	0	0	0	0	0

FIGURA 37

ACE	CRP	GLUCOSE
ADIPOQ	CRP	GLUCOSE
AGER	CRP	GLUCOSE
AHSG	CRP	GLUCOSE
ANG	CRP	GLUCOSE
APOA1	CRP	GLUCOSE
APOB	CRP	GLUCOSE
APOE	CRP	GLUCOSE
BAX	CRP	GLUCOSE
BCL2	CRP	GLUCOSE
C3	CRP	GLUCOSE
CCL2	CRP	GLUCOSE
CD14	CRP	GLUCOSE
CD40	CRP	GLUCOSE
CDK5	CRP	GLUCOSE
CHOL	CRP	GLUCOSE
CRP	CTSB	GLUCOSE
CRP	DPP4	GLUCOSE
CRP	EGF	GLUCOSE
CRP	ENG	GLUCOSE
CRP	FAS	GLUCOSE
CRP	FGA	GLUCOSE
CRP	FTH1	GLUCOSE
CRP	GHI	GLUCOSE
CRP	GLUCOSE	GPT
CRP	GLUCOSE	HBA1C
CRP	GLUCOSE	HDL
CRP	GLUCOSE	HGF
CRP	GLUCOSE	HP
CRP	GLUCOSE	HSPA1B
CRP	GLUCOSE	ICAM1
CRP	GLUCOSE	IGF1
CRP	GLUCOSE	IGF1R
CRP	GLUCOSE	IGFBP1
CRP	GLUCOSE	IGFBP2
CRP	GLUCOSE	IGFBP3
CCL2	GLUCOSE	IL18
CRP	GLUCOSE	IL18
GLUCOSE	HBA1C	IL18
GLUCOSE	HSPA1B	IL18

FIGURA 37 (Continuación)

CRP	GLUCOSE	IL2RA
CRP	GLUCOSE	IL2RB
CRP	GLUCOSE	IL6
CRP	GLUCOSE	IL6R
CRP	GLUCOSE	IL6ST
CRP	GLUCOSE	IL8
CRP	GLUCOSE	INHBA
ADIPOQ	GLUCOSE	INSULIN
BCL2	GLUCOSE	INSULIN
C3	GLUCOSE	INSULIN
CCL2	GLUCOSE	INSULIN
CD14	GLUCOSE	INSULIN
CDK5	GLUCOSE	INSULIN
CRP	GLUCOSE	INSULIN
DPP4	GLUCOSE	INSULIN
FTH1	GLUCOSE	INSULIN
GH1	GLUCOSE	INSULIN
GLUCOSE	GPT	INSULIN
GLUCOSE	HBA1C	INSULIN
GLUCOSE	HGF	INSULIN
GLUCOSE	HSPA1B	INSULIN
GLUCOSE	IGF1	INSULIN
GLUCOSE	IL18	INSULIN
GLUCOSE	IL2RA	INSULIN
GLUCOSE	IL6ST	INSULIN
GLUCOSE	IL8	INSULIN
CRP	GLUCOSE	LDL
GLUCOSE	INSULIN	LDL
CRP	GLUCOSE	LEP
FTH1	GLUCOSE	LEP
GLUCOSE	IL18	LEP
GLUCOSE	INSULIN	LEP
CRP	GLUCOSE	PLAT
GLUCOSE	IL18	PLAT
GLUCOSE	INSULIN	PLAT
CRP	GLUCOSE	POMC
CRP	GLUCOSE	Proinsulin
CRP	GLUCOSE	RETN
CRP	GLUCOSE	SELE
CRP	GLUCOSE	SELP

FIGURA 37 (Continuación)

GLUCOSE	INSULIN	SELP
CRP	GLUCOSE	SERPINE1
CRP	GLUCOSE	SGK
GLUCOSE	IL18	SGK
GLUCOSE	INSULIN	SGK
CRP	GLUCOSE	SHBG
CRP	GLUCOSE	TGFB1
CRP	GLUCOSE	TIMP2
CRP	GLUCOSE	TNFRSF1B
GLUCOSE	INSULIN	TNFRSF1B
CRP	GLUCOSE	TRIG
GLUCOSE	HBA1C	TRIG
GLUCOSE	IL18	TRIG
GLUCOSE	INSULIN	TRIG
GLUCOSE	LEP	TRIG
CRP	GLUCOSE	VCAM1
GLUCOSE	INSULIN	VCAM1
CRP	GLUCOSE	VEGF
GLUCOSE	INSULIN	VEGF
CRP	GLUCOSE	VWF
GLUCOSE	INSULIN	VWF

FIGURA 38

ADIPOQ	ANG	CRP	GLUCOSE
ADIPOQ	C3	CRP	GLUCOSE
ADIPOQ	C3	GLUCOSE	INSULIN
ADIPOQ	CCL2	CRP	GLUCOSE
ADIPOQ	CCL2	GLUCOSE	IL18
ADIPOQ	CCL2	GLUCOSE	INSULIN
ADIPOQ	CCL2	GLUCOSE	LEP
ADIPOQ	CDK5	CRP	GLUCOSE
ADIPOQ	CDK5	GLUCOSE	INSULIN
ADIPOQ	CRP	ENG	GLUCOSE
ADIPOQ	CRP	FTH1	GLUCOSE
ADIPOQ	CRP	GLUCOSE	GPT
ADIPOQ	CRP	GLUCOSE	HBA1C
ADIPOQ	CRP	GLUCOSE	HDL
ADIPOQ	CRP	GLUCOSE	HGF
ADIPOQ	CRP	GLUCOSE	HSPA1B
ADIPOQ	CRP	GLUCOSE	IGFBP1
ADIPOQ	CRP	GLUCOSE	IGFBP2
ADIPOQ	CRP	GLUCOSE	IL18
ADIPOQ	CRP	GLUCOSE	IL2RA
ADIPOQ	CRP	GLUCOSE	INHBA
ADIPOQ	CRP	GLUCOSE	INSULIN
ADIPOQ	CRP	GLUCOSE	LEP
ADIPOQ	CRP	GLUCOSE	PLAT
ADIPOQ	CRP	GLUCOSE	SERPINE1
ADIPOQ	CRP	GLUCOSE	TRIG
ADIPOQ	CRP	GLUCOSE	VEGF
ADIPOQ	CRP	GLUCOSE	VWF
ADIPOQ	ENG	GLUCOSE	INSULIN
ADIPOQ	FTH1	GLUCOSE	IL18
ADIPOQ	FTH1	GLUCOSE	INSULIN
ADIPOQ	FTH1	GLUCOSE	LEP
ADIPOQ	GLUCOSE	GPT	INSULIN
ADIPOQ	GLUCOSE	GPT	LEP
ADIPOQ	GLUCOSE	HBA1C	IL18
ADIPOQ	GLUCOSE	HBA1C	INSULIN
ADIPOQ	GLUCOSE	HBA1C	LEP
ADIPOQ	GLUCOSE	HBA1C	TRIG
ADIPOQ	GLUCOSE	HDL	INSULIN
ADIPOQ	GLUCOSE	HDL	LEP

FIGURA 38 (Continuación)

ADIPOQ	GLUCOSE	HGF	INSULIN
ADIPOQ	GLUCOSE	HSPA1B	IL18
ADIPOQ	GLUCOSE	HSPA1B	INSULIN
ADIPOQ	GLUCOSE	HSPA1B	LEP
ADIPOQ	GLUCOSE	IGFBP1	INSULIN
ADIPOQ	GLUCOSE	IGFBP2	IL18
ADIPOQ	GLUCOSE	IGFBP2	INSULIN
ADIPOQ	GLUCOSE	IL18	INSULIN
ADIPOQ	GLUCOSE	IL18	LEP
ADIPOQ	GLUCOSE	IL18	PLAT
ADIPOQ	GLUCOSE	IL18	TRIG
ADIPOQ	GLUCOSE	IL18	VEGF
ADIPOQ	GLUCOSE	IL18	VWF
ADIPOQ	GLUCOSE	IL2RA	INSULIN
ADIPOQ	GLUCOSE	IL2RA	LEP
ADIPOQ	GLUCOSE	INSULIN	LEP
ADIPOQ	GLUCOSE	INSULIN	PLAT
ADIPOQ	GLUCOSE	INSULIN	TRIG
ADIPOQ	GLUCOSE	INSULIN	VEGF
ADIPOQ	GLUCOSE	INSULIN	VWF
ADIPOQ	GLUCOSE	LEP	PLAT
ADIPOQ	GLUCOSE	LEP	TRIG
ADIPOQ	GLUCOSE	LEP	VEGF
ADIPOQ	GLUCOSE	LEP	VWF
ANG	C3	CRP	GLUCOSE
ANG	C3	GLUCOSE	INSULIN
ANG	CCL2	CRP	GLUCOSE
ANG	CCL2	GLUCOSE	IL18
ANG	CCL2	GLUCOSE	INSULIN
ANG	CDK5	CRP	GLUCOSE
ANG	CDK5	GLUCOSE	INSULIN
ANG	CRP	ENG	GLUCOSE
ANG	CRP	FTH1	GLUCOSE
ANG	CRP	GLUCOSE	GPT
ANG	CRP	GLUCOSE	HBA1C
ANG	CRP	GLUCOSE	HDL
ANG	CRP	GLUCOSE	HGF
ANG	CRP	GLUCOSE	HSPA1B
ANG	CRP	GLUCOSE	IGFBP1
ANG	CRP	GLUCOSE	IGFBP2

FIGURA 38 (Continuación)

ANG	CRP	GLUCOSE	IL18
ANG	CRP	GLUCOSE	IL2RA
ANG	CRP	GLUCOSE	INHBA
ANG	CRP	GLUCOSE	INSULIN
ANG	CRP	GLUCOSE	LEP
ANG	CRP	GLUCOSE	PLAT
ANG	CRP	GLUCOSE	SERPINE1
ANG	CRP	GLUCOSE	TRIG
ANG	CRP	GLUCOSE	VEGF
ANG	CRP	GLUCOSE	VWF
ANG	ENG	GLUCOSE	INSULIN
ANG	FTH1	GLUCOSE	IL18
ANG	FTH1	GLUCOSE	INSULIN
ANG	FTH1	GLUCOSE	LEP
ANG	GLUCOSE	GPT	INSULIN
ANG	GLUCOSE	HBA1C	IL18
ANG	GLUCOSE	HBA1C	INSULIN
ANG	GLUCOSE	HBA1C	LEP
ANG	GLUCOSE	HBA1C	TRIG
ANG	GLUCOSE	HDL	INSULIN
ANG	GLUCOSE	HGF	INSULIN
ANG	GLUCOSE	HSPA1B	IL18
ANG	GLUCOSE	HSPA1B	INSULIN
ANG	GLUCOSE	IGFBP2	INSULIN
ANG	GLUCOSE	IL18	INSULIN
ANG	GLUCOSE	IL18	LEP
ANG	GLUCOSE	IL18	PLAT
ANG	GLUCOSE	IL18	TRIG
ANG	GLUCOSE	IL18	VWF
ANG	GLUCOSE	IL2RA	INSULIN
ANG	GLUCOSE	INSULIN	LEP
ANG	GLUCOSE	INSULIN	PLAT
ANG	GLUCOSE	INSULIN	TRIG
ANG	GLUCOSE	INSULIN	VEGF
ANG	GLUCOSE	INSULIN	VWF
ANG	GLUCOSE	LEP	TRIG
C3	CCL2	CRP	GLUCOSE
C3	CCL2	GLUCOSE	IL18
C3	CCL2	GLUCOSE	INSULIN
C3	CDK5	CRP	GLUCOSE

FIGURA 38 (Continuación)

C3	CDK5	GLUCOSE	INSULIN
C3	CRP	ENG	GLUCOSE
C3	CRP	FTH1	GLUCOSE
C3	CRP	GLUCOSE	GPT
C3	CRP	GLUCOSE	HBA1C
C3	CRP	GLUCOSE	HDL
C3	CRP	GLUCOSE	HGF
C3	CRP	GLUCOSE	HSPA1B
C3	CRP	GLUCOSE	IGFBP1
C3	CRP	GLUCOSE	IGFBP2
C3	CRP	GLUCOSE	IL18
C3	CRP	GLUCOSE	IL2RA
C3	CRP	GLUCOSE	INHBA
C3	CRP	GLUCOSE	INSULIN
C3	CRP	GLUCOSE	LEP
C3	CRP	GLUCOSE	PLAT
C3	CRP	GLUCOSE	SERPINE1
C3	CRP	GLUCOSE	TRIG
C3	CRP	GLUCOSE	VEGF
C3	CRP	GLUCOSE	VWF
C3	ENG	GLUCOSE	INSULIN
C3	FTH1	GLUCOSE	IL18
C3	FTH1	GLUCOSE	INSULIN
C3	FTH1	GLUCOSE	LEP
C3	GLUCOSE	GPT	INSULIN
C3	GLUCOSE	HBA1C	IL18
C3	GLUCOSE	HBA1C	INSULIN
C3	GLUCOSE	HBA1C	LEP
C3	GLUCOSE	HBA1C	TRIG
C3	GLUCOSE	HDL	INSULIN
C3	GLUCOSE	HGF	INSULIN
C3	GLUCOSE	HSPA1B	INSULIN
C3	GLUCOSE	IGFBP1	INSULIN
C3	GLUCOSE	IGFBP2	INSULIN
C3	GLUCOSE	IL18	INSULIN
C3	GLUCOSE	IL18	LEP
C3	GLUCOSE	IL18	TRIG
C3	GLUCOSE	IL2RA	INSULIN
C3	GLUCOSE	INHBA	INSULIN
C3	GLUCOSE	INSULIN	LEP

FIGURA 38 (Continuación)

C3	GLUCOSE	INSULIN	PLAT
C3	GLUCOSE	INSULIN	SERPINE1
C3	GLUCOSE	INSULIN	TRIG
C3	GLUCOSE	INSULIN	VEGF
C3	GLUCOSE	INSULIN	VWF
C3	GLUCOSE	LEP	TRIG
CCL2	CDK5	CRP	GLUCOSE
CCL2	CDK5	GLUCOSE	IL18
CCL2	CDK5	GLUCOSE	INSULIN
CCL2	CRP	ENG	GLUCOSE
CCL2	CRP	FTH1	GLUCOSE
CCL2	CRP	GLUCOSE	GPT
CCL2	CRP	GLUCOSE	HBA1C
CCL2	CRP	GLUCOSE	HDL
CCL2	CRP	GLUCOSE	HGF
CCL2	CRP	GLUCOSE	HSPA1B
CCL2	CRP	GLUCOSE	IGFBP1
CCL2	CRP	GLUCOSE	IGFBP2
CCL2	CRP	GLUCOSE	IL18
CCL2	CRP	GLUCOSE	IL2RA
CCL2	CRP	GLUCOSE	INHBA
CCL2	CRP	GLUCOSE	INSULIN
CCL2	CRP	GLUCOSE	LEP
CCL2	CRP	GLUCOSE	PLAT
CCL2	CRP	GLUCOSE	SERPINE1
CCL2	CRP	GLUCOSE	TRIG
CCL2	CRP	GLUCOSE	VEGF
CCL2	CRP	GLUCOSE	VWF
CCL2	ENG	GLUCOSE	IL18
CCL2	ENG	GLUCOSE	INSULIN
CCL2	FTH1	GLUCOSE	HBA1C
CCL2	FTH1	GLUCOSE	HGF
CCL2	FTH1	GLUCOSE	IL18
CCL2	FTH1	GLUCOSE	IL2RA
CCL2	FTH1	GLUCOSE	INSULIN
CCL2	FTH1	GLUCOSE	LEP
CCL2	FTH1	GLUCOSE	PLAT
CCL2	FTH1	GLUCOSE	TRIG
CCL2	GLUCOSE	GPT	IL18
CCL2	GLUCOSE	GPT	INSULIN

FIGURA 38 (Continuación)

CCL2	GLUCOSE	GPT	LEP
CCL2	GLUCOSE	HBA1C	HDL
CCL2	GLUCOSE	HBA1C	HGF
CCL2	GLUCOSE	HBA1C	HSPA1B
CCL2	GLUCOSE	HBA1C	IL18
CCL2	GLUCOSE	HBA1C	INSULIN
CCL2	GLUCOSE	HBA1C	LEP
CCL2	GLUCOSE	HBA1C	PLAT
CCL2	GLUCOSE	HBA1C	TRIG
CCL2	GLUCOSE	HBA1C	VWF
CCL2	GLUCOSE	HDL	IL18
CCL2	GLUCOSE	HDL	INSULIN
CCL2	GLUCOSE	HDL	LEP
CCL2	GLUCOSE	HGF	IL18
CCL2	GLUCOSE	HGF	INSULIN
CCL2	GLUCOSE	HGF	PLAT
CCL2	GLUCOSE	HGF	TRIG
CCL2	GLUCOSE	HSPA1B	IL18
CCL2	GLUCOSE	HSPA1B	INSULIN
CCL2	GLUCOSE	HSPA1B	LEP
CCL2	GLUCOSE	IGFBP1	IL18
CCL2	GLUCOSE	IGFBP1	INSULIN
CCL2	GLUCOSE	IGFBP2	IL18
CCL2	GLUCOSE	IGFBP2	INSULIN
CCL2	GLUCOSE	IL18	IL2RA
CCL2	GLUCOSE	IL18	INSULIN
CCL2	GLUCOSE	IL18	LEP
CCL2	GLUCOSE	IL18	PLAT
CCL2	GLUCOSE	IL18	SERPINE1
CCL2	GLUCOSE	IL18	TRIG
CCL2	GLUCOSE	IL18	VEGF
CCL2	GLUCOSE	IL18	VWF
CCL2	GLUCOSE	IL2RA	INSULIN
CCL2	GLUCOSE	IL2RA	LEP
CCL2	GLUCOSE	IL2RA	TRIG
CCL2	GLUCOSE	INHBA	INSULIN
CCL2	GLUCOSE	INSULIN	LEP
CCL2	GLUCOSE	INSULIN	PLAT
CCL2	GLUCOSE	INSULIN	SERPINE1
CCL2	GLUCOSE	INSULIN	TRIG

FIGURA 38 (Continuación)

CCL2	GLUCOSE	INSULIN	VEGF
CCL2	GLUCOSE	INSULIN	VWF
CCL2	GLUCOSE	LEP	PLAT
CCL2	GLUCOSE	LEP	TRIG
CCL2	GLUCOSE	LEP	VEGF
CCL2	GLUCOSE	LEP	VWF
CCL2	GLUCOSE	PLAT	TRIG
CCL2	GLUCOSE	TRIG	VEGF
CCL2	GLUCOSE	TRIG	VWF
CDK5	CRP	ENG	GLUCOSE
CDK5	CRP	FTH1	GLUCOSE
CDK5	CRP	GLUCOSE	GPT
CDK5	CRP	GLUCOSE	HBA1C
CDK5	CRP	GLUCOSE	HDL
CDK5	CRP	GLUCOSE	HGF
CDK5	CRP	GLUCOSE	HSPA1B
CDK5	CRP	GLUCOSE	IGFBP1
CDK5	CRP	GLUCOSE	IGFBP2
CDK5	CRP	GLUCOSE	IL18
CDK5	CRP	GLUCOSE	IL2RA
CDK5	CRP	GLUCOSE	INHBA
CDK5	CRP	GLUCOSE	INSULIN
CDK5	CRP	GLUCOSE	LEP
CDK5	CRP	GLUCOSE	PLAT
CDK5	CRP	GLUCOSE	SERPINE1
CDK5	CRP	GLUCOSE	TRIG
CDK5	CRP	GLUCOSE	VEGF
CDK5	CRP	GLUCOSE	VWF
CDK5	ENG	GLUCOSE	INSULIN
CDK5	FTH1	GLUCOSE	IL18
CDK5	FTH1	GLUCOSE	INSULIN
CDK5	FTH1	GLUCOSE	LEP
CDK5	GLUCOSE	GPT	INSULIN
CDK5	GLUCOSE	HBA1C	IL18
CDK5	GLUCOSE	HBA1C	INSULIN
CDK5	GLUCOSE	HBA1C	LEP
CDK5	GLUCOSE	HBA1C	TRIG
CDK5	GLUCOSE	HDL	INSULIN
CDK5	GLUCOSE	HGF	INSULIN
CDK5	GLUCOSE	HSPA1B	IL18

FIGURA 38 (Continuación)

CDK5	GLUCOSE	HSPA1B	INSULIN
CDK5	GLUCOSE	IGFBP1	INSULIN
CDK5	GLUCOSE	IGFBP2	INSULIN
CDK5	GLUCOSE	IL18	IL2RA
CDK5	GLUCOSE	IL18	INSULIN
CDK5	GLUCOSE	IL18	LEP
CDK5	GLUCOSE	IL18	PLAT
CDK5	GLUCOSE	IL18	TRIG
CDK5	GLUCOSE	IL18	VEGF
CDK5	GLUCOSE	IL2RA	INSULIN
CDK5	GLUCOSE	INHBA	INSULIN
CDK5	GLUCOSE	INSULIN	LEP
CDK5	GLUCOSE	INSULIN	PLAT
CDK5	GLUCOSE	INSULIN	SERPINE1
CDK5	GLUCOSE	INSULIN	TRIG
CDK5	GLUCOSE	INSULIN	VEGF
CDK5	GLUCOSE	INSULIN	VWF
CDK5	GLUCOSE	LEP	TRIG
CRP	ENG	FTH1	GLUCOSE
CRP	ENG	GLUCOSE	GPT
CRP	ENG	GLUCOSE	HBA1C
CRP	ENG	GLUCOSE	HDL
CRP	ENG	GLUCOSE	HGF
CRP	ENG	GLUCOSE	HSPA1B
CRP	ENG	GLUCOSE	IGFBP1
CRP	ENG	GLUCOSE	IGFBP2
CRP	ENG	GLUCOSE	IL18
CRP	ENG	GLUCOSE	IL2RA
CRP	ENG	GLUCOSE	INHBA
CRP	ENG	GLUCOSE	INSULIN
CRP	ENG	GLUCOSE	LEP
CRP	ENG	GLUCOSE	PLAT
CRP	ENG	GLUCOSE	SERPINE1
CRP	ENG	GLUCOSE	TRIG
CRP	ENG	GLUCOSE	VEGF
CRP	ENG	GLUCOSE	VWF
CRP	FTH1	GLUCOSE	GPT
CRP	FTH1	GLUCOSE	HBA1C
CRP	FTH1	GLUCOSE	HDL
CRP	FTH1	GLUCOSE	HGF

FIGURA 38 (Continuación)

CRP	FTH1	GLUCOSE	HSPA1B
CRP	FTH1	GLUCOSE	IGFBP1
CRP	FTH1	GLUCOSE	IGFBP2
CRP	FTH1	GLUCOSE	IL18
CRP	FTH1	GLUCOSE	IL2RA
CRP	FTH1	GLUCOSE	INHBA
CRP	FTH1	GLUCOSE	INSULIN
CRP	FTH1	GLUCOSE	LEP
CRP	FTH1	GLUCOSE	PLAT
CRP	FTH1	GLUCOSE	SERPINE1
CRP	FTH1	GLUCOSE	TRIG
CRP	FTH1	GLUCOSE	VEGF
CRP	FTH1	GLUCOSE	VWF
CRP	GLUCOSE	GPT	HBA1C
CRP	GLUCOSE	GPT	HDL
CRP	GLUCOSE	GPT	HGF
CRP	GLUCOSE	GPT	HSPA1B
CRP	GLUCOSE	GPT	IGFBP1
CRP	GLUCOSE	GPT	IGFBP2
CRP	GLUCOSE	GPT	IL18
CRP	GLUCOSE	GPT	IL2RA
CRP	GLUCOSE	GPT	INHBA
CRP	GLUCOSE	GPT	INSULIN
CRP	GLUCOSE	GPT	LEP
CRP	GLUCOSE	GPT	PLAT
CRP	GLUCOSE	GPT	SERPINE1
CRP	GLUCOSE	GPT	TRIG
CRP	GLUCOSE	GPT	VEGF
CRP	GLUCOSE	GPT	VWF
CRP	GLUCOSE	HBA1C	HDL
CRP	GLUCOSE	HBA1C	HGF
CRP	GLUCOSE	HBA1C	HSPA1B
CRP	GLUCOSE	HBA1C	IGFBP1
CRP	GLUCOSE	HBA1C	IGFBP2
CRP	GLUCOSE	HBA1C	IL18
CRP	GLUCOSE	HBA1C	IL2RA
CRP	GLUCOSE	HBA1C	INHBA
CRP	GLUCOSE	HBA1C	INSULIN
CRP	GLUCOSE	HBA1C	LEP
CRP	GLUCOSE	HBA1C	PLAT

FIGURA 38 (Continuación)

CRP	GLUCOSE	HBA1C	SERPINE1
CRP	GLUCOSE	HBA1C	TRIG
CRP	GLUCOSE	HBA1C	VEGF
CRP	GLUCOSE	HBA1C	VWF
CRP	GLUCOSE	HDL	HGF
CRP	GLUCOSE	HDL	HSPA1B
CRP	GLUCOSE	HDL	IGFBP1
CRP	GLUCOSE	HDL	IGFBP2
CRP	GLUCOSE	HDL	IL18
CRP	GLUCOSE	HDL	IL2RA
CRP	GLUCOSE	HDL	INHBA
CRP	GLUCOSE	HDL	INSULIN
CRP	GLUCOSE	HDL	LEP
CRP	GLUCOSE	HDL	PLAT
CRP	GLUCOSE	HDL	SERPINE1
CRP	GLUCOSE	HDL	TRIG
CRP	GLUCOSE	HDL	VEGF
CRP	GLUCOSE	HDL	VWF
CRP	GLUCOSE	HGF	HSPA1B
CRP	GLUCOSE	HGF	IGFBP1
CRP	GLUCOSE	HGF	IGFBP2
CRP	GLUCOSE	HGF	IL18
CRP	GLUCOSE	HGF	IL2RA
CRP	GLUCOSE	HGF	INHBA
CRP	GLUCOSE	HGF	INSULIN
CRP	GLUCOSE	HGF	LEP
CRP	GLUCOSE	HGF	PLAT
CRP	GLUCOSE	HGF	SERPINE1
CRP	GLUCOSE	HGF	TRIG
CRP	GLUCOSE	HGF	VEGF
CRP	GLUCOSE	HGF	VWF
CRP	GLUCOSE	HSPA1B	IGFBP1
CRP	GLUCOSE	HSPA1B	IGFBP2
CRP	GLUCOSE	HSPA1B	IL18
CRP	GLUCOSE	HSPA1B	IL2RA
CRP	GLUCOSE	HSPA1B	INHBA
CRP	GLUCOSE	HSPA1B	INSULIN
CRP	GLUCOSE	HSPA1B	LEP
CRP	GLUCOSE	HSPA1B	PLAT
CRP	GLUCOSE	HSPA1B	SERPINE1

FIGURA 38 (Continuación)

CRP	GLUCOSE	HSPA1B	TRIG
CRP	GLUCOSE	HSPA1B	VEGF
CRP	GLUCOSE	HSPA1B	VWF
CRP	GLUCOSE	IGFBP1	IGFBP2
CRP	GLUCOSE	IGFBP1	IL18
CRP	GLUCOSE	IGFBP1	IL2RA
CRP	GLUCOSE	IGFBP1	INHBA
CRP	GLUCOSE	IGFBP1	INSULIN
CRP	GLUCOSE	IGFBP1	LEP
CRP	GLUCOSE	IGFBP1	PLAT
CRP	GLUCOSE	IGFBP1	SERPINE1
CRP	GLUCOSE	IGFBP1	TRIG
CRP	GLUCOSE	IGFBP1	VEGF
CRP	GLUCOSE	IGFBP1	VWF
CRP	GLUCOSE	IGFBP2	IL18
CRP	GLUCOSE	IGFBP2	IL2RA
CRP	GLUCOSE	IGFBP2	INHBA
CRP	GLUCOSE	IGFBP2	INSULIN
CRP	GLUCOSE	IGFBP2	LEP
CRP	GLUCOSE	IGFBP2	PLAT
CRP	GLUCOSE	IGFBP2	SERPINE1
CRP	GLUCOSE	IGFBP2	TRIG
CRP	GLUCOSE	IGFBP2	VEGF
CRP	GLUCOSE	IGFBP2	VWF
CRP	GLUCOSE	IL18	IL2RA
CRP	GLUCOSE	IL18	INHBA
CRP	GLUCOSE	IL18	INSULIN
CRP	GLUCOSE	IL18	LEP
CRP	GLUCOSE	IL18	PLAT
CRP	GLUCOSE	IL18	SERPINE1
CRP	GLUCOSE	IL18	TRIG
CRP	GLUCOSE	IL18	VEGF
CRP	GLUCOSE	IL18	VWF
CRP	GLUCOSE	IL2RA	INHBA
CRP	GLUCOSE	IL2RA	INSULIN
CRP	GLUCOSE	IL2RA	LEP
CRP	GLUCOSE	IL2RA	PLAT
CRP	GLUCOSE	IL2RA	SERPINE1
CRP	GLUCOSE	IL2RA	TRIG
CRP	GLUCOSE	IL2RA	VEGF

FIGURA 38 (Continuación)

CRP	GLUCOSE	IL2RA	VWF
CRP	GLUCOSE	INHBA	INSULIN
CRP	GLUCOSE	INHBA	LEP
CRP	GLUCOSE	INHBA	PLAT
CRP	GLUCOSE	INHBA	SERPINE1
CRP	GLUCOSE	INHBA	TRIG
CRP	GLUCOSE	INHBA	VEGF
CRP	GLUCOSE	INHBA	VWF
CRP	GLUCOSE	INSULIN	LEP
CRP	GLUCOSE	INSULIN	PLAT
CRP	GLUCOSE	INSULIN	SERPINE1
CRP	GLUCOSE	INSULIN	TRIG
CRP	GLUCOSE	INSULIN	VEGF
CRP	GLUCOSE	INSULIN	VWF
CRP	GLUCOSE	LEP	PLAT
CRP	GLUCOSE	LEP	SERPINE1
CRP	GLUCOSE	LEP	TRIG
CRP	GLUCOSE	LEP	VEGF
CRP	GLUCOSE	LEP	VWF
CRP	GLUCOSE	PLAT	SERPINE1
CRP	GLUCOSE	PLAT	TRIG
CRP	GLUCOSE	PLAT	VEGF
CRP	GLUCOSE	PLAT	VWF
CRP	GLUCOSE	SERPINE1	TRIG
CRP	GLUCOSE	SERPINE1	VEGF
CRP	GLUCOSE	SERPINE1	VWF
CRP	GLUCOSE	TRIG	VEGF
CRP	GLUCOSE	TRIG	VWF
CRP	GLUCOSE	VEGF	VWF
ENG	FTH1	GLUCOSE	HBA1C
ENG	FTH1	GLUCOSE	IL18
ENG	FTH1	GLUCOSE	INSULIN
ENG	FTH1	GLUCOSE	LEP
ENG	GLUCOSE	GPT	IL18
ENG	GLUCOSE	GPT	INSULIN
ENG	GLUCOSE	HBA1C	IL18
ENG	GLUCOSE	HBA1C	INSULIN
ENG	GLUCOSE	HBA1C	LEP
ENG	GLUCOSE	HBA1C	TRIG
ENG	GLUCOSE	HDL	INSULIN

FIGURA 38 (Continuación)

ENG	GLUCOSE	HGF	IL18
ENG	GLUCOSE	HGF	INSULIN
ENG	GLUCOSE	HSPA1B	IL18
ENG	GLUCOSE	HSPA1B	INSULIN
ENG	GLUCOSE	IGFBP1	INSULIN
ENG	GLUCOSE	IGFBP2	IL18
ENG	GLUCOSE	IGFBP2	INSULIN
ENG	GLUCOSE	IL18	IL2RA
ENG	GLUCOSE	IL18	INSULIN
ENG	GLUCOSE	IL18	LEP
ENG	GLUCOSE	IL18	PLAT
ENG	GLUCOSE	IL18	TRIG
ENG	GLUCOSE	IL18	VEGF
ENG	GLUCOSE	IL18	VWF
ENG	GLUCOSE	IL2RA	INSULIN
ENG	GLUCOSE	INSULIN	LEP
ENG	GLUCOSE	INSULIN	PLAT
ENG	GLUCOSE	INSULIN	SERPINE1
ENG	GLUCOSE	INSULIN	TRIG
ENG	GLUCOSE	INSULIN	VEGF
ENG	GLUCOSE	INSULIN	VWF
ENG	GLUCOSE	LEP	TRIG
FTH1	GLUCOSE	GPT	HBA1C
FTH1	GLUCOSE	GPT	HGF
FTH1	GLUCOSE	GPT	IL18
FTH1	GLUCOSE	GPT	INSULIN
FTH1	GLUCOSE	GPT	LEP
FTH1	GLUCOSE	HBA1C	HDL
FTH1	GLUCOSE	HBA1C	HGF
FTH1	GLUCOSE	HBA1C	HSPA1B
FTH1	GLUCOSE	HBA1C	IGFBP2
FTH1	GLUCOSE	HBA1C	IL18
FTH1	GLUCOSE	HBA1C	IL2RA
FTH1	GLUCOSE	HBA1C	INSULIN
FTH1	GLUCOSE	HBA1C	LEP
FTH1	GLUCOSE	HBA1C	PLAT
FTH1	GLUCOSE	HBA1C	SERPINE1
FTH1	GLUCOSE	HBA1C	TRIG
FTH1	GLUCOSE	HBA1C	VEGF
FTH1	GLUCOSE	HBA1C	VWF

FIGURA 38 (Continuación)

FTH1	GLUCOSE	HDL	IL18
FTH1	GLUCOSE	HDL	INSULIN
FTH1	GLUCOSE	HDL	LEP
FTH1	GLUCOSE	HGF	IL18
FTH1	GLUCOSE	HGF	IL2RA
FTH1	GLUCOSE	HGF	INSULIN
FTH1	GLUCOSE	HGF	LEP
FTH1	GLUCOSE	HGF	PLAT
FTH1	GLUCOSE	HGF	TRIG
FTH1	GLUCOSE	HSPA1B	IL18
FTH1	GLUCOSE	HSPA1B	INSULIN
FTH1	GLUCOSE	HSPA1B	LEP
FTH1	GLUCOSE	IGFBP1	IL18
FTH1	GLUCOSE	IGFBP1	INSULIN
FTH1	GLUCOSE	IGFBP1	LEP
FTH1	GLUCOSE	IGFBP2	IL18
FTH1	GLUCOSE	IGFBP2	INSULIN
FTH1	GLUCOSE	IGFBP2	LEP
FTH1	GLUCOSE	IL18	IL2RA
FTH1	GLUCOSE	IL18	INHBA
FTH1	GLUCOSE	IL18	INSULIN
FTH1	GLUCOSE	IL18	LEP
FTH1	GLUCOSE	IL18	PLAT
FTH1	GLUCOSE	IL18	SERPINE1
FTH1	GLUCOSE	IL18	TRIG
FTH1	GLUCOSE	IL18	VEGF
FTH1	GLUCOSE	IL18	VWF
FTH1	GLUCOSE	IL2RA	INSULIN
FTH1	GLUCOSE	IL2RA	LEP
FTH1	GLUCOSE	IL2RA	TRIG
FTH1	GLUCOSE	IL2RA	VEGF
FTH1	GLUCOSE	INHBA	INSULIN
FTH1	GLUCOSE	INHBA	LEP
FTH1	GLUCOSE	INSULIN	LEP
FTH1	GLUCOSE	INSULIN	PLAT
FTH1	GLUCOSE	INSULIN	SERPINE1
FTH1	GLUCOSE	INSULIN	TRIG
FTH1	GLUCOSE	INSULIN	VEGF
FTH1	GLUCOSE	INSULIN	VWF
FTH1	GLUCOSE	LEP	PLAT

FIGURA 38 (Continuación)

FTH1	GLUCOSE	LEP	SERPINE1
FTH1	GLUCOSE	LEP	TRIG
FTH1	GLUCOSE	LEP	VEGF
FTH1	GLUCOSE	LEP	VWF
FTH1	GLUCOSE	TRIG	VEGF
GLUCOSE	GPT	HBA1C	HDL
GLUCOSE	GPT	HBA1C	HGF
GLUCOSE	GPT	HBA1C	IL18
GLUCOSE	GPT	HBA1C	INSULIN
GLUCOSE	GPT	HBA1C	LEP
GLUCOSE	GPT	HBA1C	TRIG
GLUCOSE	GPT	HDL	IL18
GLUCOSE	GPT	HDL	INSULIN
GLUCOSE	GPT	HDL	LEP
GLUCOSE	GPT	HGF	IL18
GLUCOSE	GPT	HGF	INSULIN
GLUCOSE	GPT	HSPA1B	IL18
GLUCOSE	GPT	HSPA1B	INSULIN
GLUCOSE	GPT	IGFBP1	INSULIN
GLUCOSE	GPT	IGFBP2	IL18
GLUCOSE	GPT	IGFBP2	INSULIN
GLUCOSE	GPT	IL18	IL2RA
GLUCOSE	GPT	IL18	INSULIN
GLUCOSE	GPT	IL18	LEP
GLUCOSE	GPT	IL18	PLAT
GLUCOSE	GPT	IL18	TRIG
GLUCOSE	GPT	IL18	VEGF
GLUCOSE	GPT	IL18	VWF
GLUCOSE	GPT	IL2RA	INSULIN
GLUCOSE	GPT	INHBA	INSULIN
GLUCOSE	GPT	INSULIN	LEP
GLUCOSE	GPT	INSULIN	PLAT
GLUCOSE	GPT	INSULIN	SERPINE1
GLUCOSE	GPT	INSULIN	TRIG
GLUCOSE	GPT	INSULIN	VEGF
GLUCOSE	GPT	INSULIN	VWF
GLUCOSE	GPT	LEP	TRIG
GLUCOSE	GPT	LEP	VEGF
GLUCOSE	HBA1C	HDL	HGF
GLUCOSE	HBA1C	HDL	HSPA1B

FIGURA 38 (Continuación)

GLUCOSE	HBA1C	HDL	IL18
GLUCOSE	HBA1C	HDL	IL2RA
GLUCOSE	HBA1C	HDL	INSULIN
GLUCOSE	HBA1C	HDL	LEP
GLUCOSE	HBA1C	HDL	PLAT
GLUCOSE	HBA1C	HDL	TRIG
GLUCOSE	HBA1C	HDL	VEGF
GLUCOSE	HBA1C	HDL	VWF
GLUCOSE	HBA1C	HGF	HSPA1B
GLUCOSE	HBA1C	HGF	IL18
GLUCOSE	HBA1C	HGF	INSULIN
GLUCOSE	HBA1C	HGF	LEP
GLUCOSE	HBA1C	HGF	PLAT
GLUCOSE	HBA1C	HGF	TRIG
GLUCOSE	HBA1C	HSPA1B	IL18
GLUCOSE	HBA1C	HSPA1B	INSULIN
GLUCOSE	HBA1C	HSPA1B	LEP
GLUCOSE	HBA1C	HSPA1B	TRIG
GLUCOSE	HBA1C	IGFBP1	IL18
GLUCOSE	HBA1C	IGFBP1	INSULIN
GLUCOSE	HBA1C	IGFBP1	LEP
GLUCOSE	HBA1C	IGFBP1	TRIG
GLUCOSE	HBA1C	IGFBP2	IL18
GLUCOSE	HBA1C	IGFBP2	INSULIN
GLUCOSE	HBA1C	IGFBP2	LEP
GLUCOSE	HBA1C	IGFBP2	TRIG
GLUCOSE	HBA1C	IL18	IL2RA
GLUCOSE	HBA1C	IL18	INHBA
GLUCOSE	HBA1C	IL18	INSULIN
GLUCOSE	HBA1C	IL18	LEP
GLUCOSE	HBA1C	IL18	PLAT
GLUCOSE	HBA1C	IL18	SERPINE1
GLUCOSE	HBA1C	IL18	TRIG
GLUCOSE	HBA1C	IL18	VEGF
GLUCOSE	HBA1C	IL18	VWF
GLUCOSE	HBA1C	IL2RA	INSULIN
GLUCOSE	HBA1C	IL2RA	LEP
GLUCOSE	HBA1C	IL2RA	PLAT
GLUCOSE	HBA1C	IL2RA	TRIG
GLUCOSE	HBA1C	INHBA	INSULIN

FIGURA 38 (Continuación)

GLUCOSE	HBA1C	INSULIN	LEP
GLUCOSE	HBA1C	INSULIN	PLAT
GLUCOSE	HBA1C	INSULIN	SERPINE1
GLUCOSE	HBA1C	INSULIN	TRIG
GLUCOSE	HBA1C	INSULIN	VEGF
GLUCOSE	HBA1C	INSULIN	VWF
GLUCOSE	HBA1C	LEP	PLAT
GLUCOSE	HBA1C	LEP	SERPINE1
GLUCOSE	HBA1C	LEP	TRIG
GLUCOSE	HBA1C	LEP	VEGF
GLUCOSE	HBA1C	LEP	VWF
GLUCOSE	HBA1C	PLAT	TRIG
GLUCOSE	HBA1C	SERPINE1	TRIG
GLUCOSE	HBA1C	TRIG	VEGF
GLUCOSE	HBA1C	TRIG	VWF
GLUCOSE	HDL	HGF	IL18
GLUCOSE	HDL	HGF	INSULIN
GLUCOSE	HDL	HSPA1B	IL18
GLUCOSE	HDL	HSPA1B	INSULIN
GLUCOSE	HDL	HSPA1B	LEP
GLUCOSE	HDL	IGFBP2	INSULIN
GLUCOSE	HDL	IL18	IL2RA
GLUCOSE	HDL	IL18	INSULIN
GLUCOSE	HDL	IL18	LEP
GLUCOSE	HDL	IL18	PLAT
GLUCOSE	HDL	IL18	TRIG
GLUCOSE	HDL	IL18	VEGF
GLUCOSE	HDL	IL18	VWF
GLUCOSE	HDL	IL2RA	INSULIN
GLUCOSE	HDL	IL2RA	LEP
GLUCOSE	HDL	INSULIN	LEP
GLUCOSE	HDL	INSULIN	PLAT
GLUCOSE	HDL	INSULIN	SERPINE1
GLUCOSE	HDL	INSULIN	TRIG
GLUCOSE	HDL	INSULIN	VEGF
GLUCOSE	HDL	INSULIN	VWF
GLUCOSE	HDL	LEP	PLAT
GLUCOSE	HDL	LEP	TRIG
GLUCOSE	HDL	LEP	VEGF
GLUCOSE	HDL	LEP	VWF

FIGURA 38 (Continuación)

GLUCOSE	HGF	HSPA1B	IL18
GLUCOSE	HGF	HSPA1B	INSULIN
GLUCOSE	HGF	IGFBP1	INSULIN
GLUCOSE	HGF	IGFBP2	IL18
GLUCOSE	HGF	IGFBP2	INSULIN
GLUCOSE	HGF	IL18	IL2RA
GLUCOSE	HGF	IL18	INSULIN
GLUCOSE	HGF	IL18	LEP
GLUCOSE	HGF	IL18	PLAT
GLUCOSE	HGF	IL18	TRIG
GLUCOSE	HGF	IL18	VEGF
GLUCOSE	HGF	IL18	VWF
GLUCOSE	HGF	IL2RA	INSULIN
GLUCOSE	HGF	IL2RA	TRIG
GLUCOSE	HGF	INHBA	INSULIN
GLUCOSE	HGF	INSULIN	LEP
GLUCOSE	HGF	INSULIN	PLAT
GLUCOSE	HGF	INSULIN	SERPINE1
GLUCOSE	HGF	INSULIN	TRIG
GLUCOSE	HGF	INSULIN	VEGF
GLUCOSE	HGF	INSULIN	VWF
GLUCOSE	HGF	LEP	TRIG
GLUCOSE	HGF	PLAT	TRIG
GLUCOSE	HSPA1B	IGFBP1	IL18
GLUCOSE	HSPA1B	IGFBP1	INSULIN
GLUCOSE	HSPA1B	IGFBP2	IL18
GLUCOSE	HSPA1B	IGFBP2	INSULIN
GLUCOSE	HSPA1B	IL18	IL2RA
GLUCOSE	HSPA1B	IL18	INHBA
GLUCOSE	HSPA1B	IL18	INSULIN
GLUCOSE	HSPA1B	IL18	LEP
GLUCOSE	HSPA1B	IL18	PLAT
GLUCOSE	HSPA1B	IL18	TRIG
GLUCOSE	HSPA1B	IL18	VEGF
GLUCOSE	HSPA1B	IL18	VWF
GLUCOSE	HSPA1B	IL2RA	INSULIN
GLUCOSE	HSPA1B	IL2RA	TRIG
GLUCOSE	HSPA1B	INHBA	INSULIN
GLUCOSE	HSPA1B	INSULIN	LEP
GLUCOSE	HSPA1B	INSULIN	PLAT

FIGURA 38 (Continuación)

GLUCOSE	HSPA1B	INSULIN	SERPINE1
GLUCOSE	HSPA1B	INSULIN	TRIG
GLUCOSE	HSPA1B	INSULIN	VEGF
GLUCOSE	HSPA1B	INSULIN	VWF
GLUCOSE	HSPA1B	LEP	TRIG
GLUCOSE	HSPA1B	LEP	VEGF
GLUCOSE	IGFBP1	IL18	INSULIN
GLUCOSE	IGFBP1	IL18	LEP
GLUCOSE	IGFBP1	IL18	PLAT
GLUCOSE	IGFBP1	IL18	TRIG
GLUCOSE	IGFBP1	IL18	VEGF
GLUCOSE	IGFBP1	IL18	VWF
GLUCOSE	IGFBP1	IL2RA	INSULIN
GLUCOSE	IGFBP1	INSULIN	LEP
GLUCOSE	IGFBP1	INSULIN	PLAT
GLUCOSE	IGFBP1	INSULIN	TRIG
GLUCOSE	IGFBP1	INSULIN	VEGF
GLUCOSE	IGFBP1	INSULIN	VWF
GLUCOSE	IGFBP1	LEP	TRIG
GLUCOSE	IGFBP2	IL18	IL2RA
GLUCOSE	IGFBP2	IL18	INSULIN
GLUCOSE	IGFBP2	IL18	LEP
GLUCOSE	IGFBP2	IL18	PLAT
GLUCOSE	IGFBP2	IL18	TRIG
GLUCOSE	IGFBP2	IL18	VEGF
GLUCOSE	IGFBP2	IL18	VWF
GLUCOSE	IGFBP2	IL2RA	INSULIN
GLUCOSE	IGFBP2	INSULIN	LEP
GLUCOSE	IGFBP2	INSULIN	PLAT
GLUCOSE	IGFBP2	INSULIN	SERPINE1
GLUCOSE	IGFBP2	INSULIN	TRIG
GLUCOSE	IGFBP2	INSULIN	VEGF
GLUCOSE	IGFBP2	INSULIN	VWF
GLUCOSE	IGFBP2	LEP	TRIG
GLUCOSE	IL18	IL2RA	INSULIN
GLUCOSE	IL18	IL2RA	LEP
GLUCOSE	IL18	IL2RA	PLAT
GLUCOSE	IL18	IL2RA	TRIG
GLUCOSE	IL18	IL2RA	VEGF
GLUCOSE	IL18	IL2RA	VWF

FIGURA 38 (Continuación)

GLUCOSE	IL18	INHBA	INSULIN
GLUCOSE	IL18	INHBA	LEP
GLUCOSE	IL18	INHBA	PLAT
GLUCOSE	IL18	INHBA	TRIG
GLUCOSE	IL18	INSULIN	LEP
GLUCOSE	IL18	INSULIN	PLAT
GLUCOSE	IL18	INSULIN	SERPINE1
GLUCOSE	IL18	INSULIN	TRIG
GLUCOSE	IL18	INSULIN	VEGF
GLUCOSE	IL18	INSULIN	VWF
GLUCOSE	IL18	LEP	PLAT
GLUCOSE	IL18	LEP	SERPINE1
GLUCOSE	IL18	LEP	TRIG
GLUCOSE	IL18	LEP	VEGF
GLUCOSE	IL18	LEP	VWF
GLUCOSE	IL18	PLAT	SERPINE1
GLUCOSE	IL18	PLAT	TRIG
GLUCOSE	IL18	PLAT	VEGF
GLUCOSE	IL18	PLAT	VWF
GLUCOSE	IL18	SERPINE1	TRIG
GLUCOSE	IL18	SERPINE1	VWF
GLUCOSE	IL18	TRIG	VEGF
GLUCOSE	IL18	TRIG	VWF
GLUCOSE	IL18	VEGF	VWF
GLUCOSE	IL2RA	INHBA	INSULIN
GLUCOSE	IL2RA	INSULIN	LEP
GLUCOSE	IL2RA	INSULIN	PLAT
GLUCOSE	IL2RA	INSULIN	SERPINE1
GLUCOSE	IL2RA	INSULIN	TRIG
GLUCOSE	IL2RA	INSULIN	VEGF
GLUCOSE	IL2RA	INSULIN	VWF
GLUCOSE	IL2RA	LEP	PLAT
GLUCOSE	IL2RA	LEP	TRIG
GLUCOSE	IL2RA	LEP	VEGF
GLUCOSE	IL2RA	PLAT	TRIG
GLUCOSE	IL2RA	TRIG	VEGF
GLUCOSE	IL2RA	TRIG	VWF
GLUCOSE	INHBA	INSULIN	LEP
GLUCOSE	INHBA	INSULIN	PLAT
GLUCOSE	INHBA	INSULIN	TRIG

FIGURA 38 (Continuación)

GLUCOSE	INHBA	INSULIN	VEGF
GLUCOSE	INHBA	INSULIN	VWF
GLUCOSE	INHBA	LEP	TRIG
GLUCOSE	INSULIN	LEP	PLAT
GLUCOSE	INSULIN	LEP	SERPINE1
GLUCOSE	INSULIN	LEP	TRIG
GLUCOSE	INSULIN	LEP	VEGF
GLUCOSE	INSULIN	LEP	VWF
GLUCOSE	INSULIN	PLAT	SERPINE1
GLUCOSE	INSULIN	PLAT	TRIG
GLUCOSE	INSULIN	PLAT	VEGF
GLUCOSE	INSULIN	PLAT	VWF
GLUCOSE	INSULIN	SERPINE1	TRIG
GLUCOSE	INSULIN	SERPINE1	VEGF
GLUCOSE	INSULIN	SERPINE1	VWF
GLUCOSE	INSULIN	TRIG	VEGF
GLUCOSE	INSULIN	TRIG	VWF
GLUCOSE	INSULIN	VEGF	VWF
GLUCOSE	LEP	PLAT	TRIG
GLUCOSE	LEP	PLAT	VEGF
GLUCOSE	LEP	TRIG	VEGF
GLUCOSE	LEP	TRIG	VWF
GLUCOSE	LEP	VEGF	VWF
GLUCOSE	PLAT	TRIG	VEGF
GLUCOSE	PLAT	TRIG	VWF
GLUCOSE	TRIG	VEGF	VWF

FIGURA 39

ADIPOQ	ANG	CRP	GLUCOSE	INSULIN
ADIPOQ	C3	CRP	GLUCOSE	HBA1C
ADIPOQ	CCL2	CRP	FTH1	GLUCOSE
ADIPOQ	CCL2	CRP	GLUCOSE	HBA1C
ADIPOQ	CCL2	CRP	GLUCOSE	INSULIN
ADIPOQ	CCL2	CRP	GLUCOSE	PLAT
ADIPOQ	CDK5	CRP	GLUCOSE	HBA1C
ADIPOQ	CDK5	CRP	GLUCOSE	INSULIN
ADIPOQ	CRP	ENG	FTH1	GLUCOSE
ADIPOQ	CRP	ENG	GLUCOSE	HBA1C
ADIPOQ	CRP	ENG	GLUCOSE	INSULIN
ADIPOQ	CRP	FTH1	GLUCOSE	HBA1C
ADIPOQ	CRP	FTH1	GLUCOSE	IL18
ADIPOQ	CRP	FTH1	GLUCOSE	INSULIN
ADIPOQ	CRP	FTH1	GLUCOSE	LEP
ADIPOQ	CRP	GLUCOSE	GPT	HBA1C
ADIPOQ	CRP	GLUCOSE	HBA1C	IL18
ADIPOQ	CRP	GLUCOSE	HBA1C	INSULIN
ADIPOQ	CRP	GLUCOSE	HBA1C	LEP
ADIPOQ	CRP	GLUCOSE	HBA1C	PLAT
ADIPOQ	CRP	GLUCOSE	HBA1C	TRIG
ADIPOQ	CRP	GLUCOSE	IL18	INSULIN
ADIPOQ	CRP	GLUCOSE	IL18	LEP
ADIPOQ	CRP	GLUCOSE	IL18	PLAT
ADIPOQ	CRP	GLUCOSE	INSULIN	PLAT
ADIPOQ	CRP	GLUCOSE	LEP	PLAT
ANG	CCL2	CRP	FTH1	GLUCOSE
ANG	CCL2	CRP	GLUCOSE	HBA1C
ANG	CCL2	CRP	GLUCOSE	INSULIN
ANG	CRP	FTH1	GLUCOSE	HBA1C
ANG	CRP	FTH1	GLUCOSE	INSULIN
ANG	CRP	GLUCOSE	HBA1C	IL18
ANG	CRP	GLUCOSE	HBA1C	INSULIN
ANG	CRP	GLUCOSE	HBA1C	TRIG
ANG	CRP	GLUCOSE	IL18	INSULIN
ANG	CRP	GLUCOSE	INSULIN	PLAT
C3	CCL2	CRP	GLUCOSE	INSULIN
C3	CRP	GLUCOSE	HBA1C	IL18
C3	CRP	GLUCOSE	HBA1C	INSULIN
CCL2	CDK5	CRP	GLUCOSE	HBA1C

FIGURA 39 (Continuación)

CCL2	CDK5	CRP	GLUCOSE	INSULIN
CCL2	CRP	ENG	FTH1	GLUCOSE
CCL2	CRP	FTH1	GLUCOSE	HBA1C
CCL2	CRP	FTH1	GLUCOSE	INSULIN
CCL2	CRP	FTH1	GLUCOSE	LEP
CCL2	CRP	GLUCOSE	HBA1C	HDL
CCL2	CRP	GLUCOSE	HBA1C	IGFBP1
CCL2	CRP	GLUCOSE	HBA1C	IL18
CCL2	CRP	GLUCOSE	HBA1C	INSULIN
CCL2	CRP	GLUCOSE	HBA1C	PLAT
CCL2	CRP	GLUCOSE	HBA1C	TRIG
CCL2	CRP	GLUCOSE	HSPA1B	INSULIN
CCL2	CRP	GLUCOSE	IL18	INSULIN
CCL2	CRP	GLUCOSE	INSULIN	PLAT
CDK5	CRP	GLUCOSE	HBA1C	IL18
CDK5	CRP	GLUCOSE	HBA1C	INSULIN
CRP	ENG	FTH1	GLUCOSE	HBA1C
CRP	ENG	FTH1	GLUCOSE	IL18
CRP	ENG	FTH1	GLUCOSE	INSULIN
CRP	ENG	GLUCOSE	HBA1C	IL18
CRP	ENG	GLUCOSE	HBA1C	INSULIN
CRP	ENG	GLUCOSE	HBA1C	TRIG
CRP	ENG	GLUCOSE	IL18	INSULIN
CRP	FTH1	GLUCOSE	GPT	INSULIN
CRP	FTH1	GLUCOSE	HBA1C	HDL
CRP	FTH1	GLUCOSE	HBA1C	IL18
CRP	FTH1	GLUCOSE	HBA1C	IL2RA
CRP	FTH1	GLUCOSE	HBA1C	INSULIN
CRP	FTH1	GLUCOSE	HBA1C	LEP
CRP	FTH1	GLUCOSE	HBA1C	PLAT
CRP	FTH1	GLUCOSE	HBA1C	TRIG
CRP	FTH1	GLUCOSE	IL18	INSULIN
CRP	FTH1	GLUCOSE	INSULIN	PLAT
CRP	GLUCOSE	GPT	HBA1C	IL18
CRP	GLUCOSE	GPT	HBA1C	INSULIN
CRP	GLUCOSE	HBA1C	HDL	IL18
CRP	GLUCOSE	HBA1C	HDL	INSULIN
CRP	GLUCOSE	HBA1C	HDL	PLAT
CRP	GLUCOSE	HBA1C	HSPA1B	IL18
CRP	GLUCOSE	HBA1C	HSPA1B	INSULIN

FIGURA 39 (Continuación)

CRP	GLUCOSE	HBA1C	IGFBP1	IL18
CRP	GLUCOSE	HBA1C	IGFBP2	IL18
CRP	GLUCOSE	HBA1C	IGFBP2	INSULIN
CRP	GLUCOSE	HBA1C	IL18	INSULIN
CRP	GLUCOSE	HBA1C	IL18	LEP
CRP	GLUCOSE	HBA1C	IL18	PLAT
CRP	GLUCOSE	HBA1C	IL18	TRIG
CRP	GLUCOSE	HBA1C	IL18	VEGF
CRP	GLUCOSE	HBA1C	IL2RA	INSULIN
CRP	GLUCOSE	HBA1C	INSULIN	PLAT
CRP	GLUCOSE	HBA1C	INSULIN	TRIG
CRP	GLUCOSE	HBA1C	INSULIN	VEGF
CRP	GLUCOSE	HBA1C	PLAT	TRIG
CRP	GLUCOSE	HSPA1B	IL18	INSULIN
CRP	GLUCOSE	IL18	INSULIN	PLAT
FTH1	GLUCOSE	HBA1C	IL18	INSULIN
FTH1	GLUCOSE	HBA1C	IL18	LEP
FTH1	GLUCOSE	HBA1C	INSULIN	PLAT
GLUCOSE	HBA1C	IL18	INSULIN	PLAT

FIGURA 40

ADIPOQ	ANG	CRP	FTH1	GLUCOSE	HBA1C
ADIPOQ	ANG	CRP	FTH1	GLUCOSE	INSULIN
ADIPOQ	ANG	CRP	GLUCOSE	HBA1C	IL18
ADIPOQ	CCL2	CRP	FTH1	GLUCOSE	HBA1C
ADIPOQ	CCL2	CRP	FTH1	GLUCOSE	INSULIN
ADIPOQ	CCL2	CRP	FTH1	GLUCOSE	LEP
ADIPOQ	CCL2	CRP	GLUCOSE	HBA1C	IL18
ADIPOQ	CCL2	CRP	GLUCOSE	HBA1C	INSULIN
ADIPOQ	CCL2	CRP	GLUCOSE	HBA1C	PLAT
ADIPOQ	CCL2	CRP	GLUCOSE	INSULIN	PLAT
ADIPOQ	CDK5	CRP	FTH1	GLUCOSE	HBA1C
ADIPOQ	CRP	ENG	FTH1	GLUCOSE	HBA1C
ADIPOQ	CRP	ENG	FTH1	GLUCOSE	INSULIN
ADIPOQ	CRP	ENG	FTH1	GLUCOSE	LEP
ADIPOQ	CRP	FTH1	GLUCOSE	HBA1C	IL18
ADIPOQ	CRP	FTH1	GLUCOSE	HBA1C	INSULIN
ADIPOQ	CRP	FTH1	GLUCOSE	HBA1C	LEP
ADIPOQ	CRP	FTH1	GLUCOSE	HBA1C	PLAT
ADIPOQ	CRP	FTH1	GLUCOSE	IL18	LEP
ADIPOQ	CRP	FTH1	GLUCOSE	INSULIN	PLAT
ADIPOQ	CRP	FTH1	GLUCOSE	LEP	PLAT
ADIPOQ	CRP	GLUCOSE	HBA1C	IL18	INSULIN
ADIPOQ	CRP	GLUCOSE	HBA1C	IL18	LEP
ADIPOQ	CRP	GLUCOSE	HBA1C	IL18	PLAT
ADIPOQ	CRP	GLUCOSE	HBA1C	INSULIN	PLAT
ADIPOQ	CRP	GLUCOSE	HBA1C	LEP	PLAT
ADIPOQ	CRP	GLUCOSE	HBA1C	PLAT	TRIG
ADIPOQ	CRP	GLUCOSE	IL18	LEP	PLAT
ANG	CCL2	CRP	FTH1	GLUCOSE	HBA1C
ANG	CCL2	CRP	FTH1	GLUCOSE	INSULIN
ANG	CCL2	CRP	GLUCOSE	HBA1C	INSULIN
ANG	CRP	ENG	FTH1	GLUCOSE	HBA1C
ANG	CRP	ENG	FTH1	GLUCOSE	INSULIN
ANG	CRP	FTH1	GLUCOSE	HBA1C	IL18
ANG	CRP	FTH1	GLUCOSE	HBA1C	IL2RA
ANG	CRP	FTH1	GLUCOSE	HBA1C	INSULIN
ANG	CRP	FTH1	GLUCOSE	HBA1C	LEP
ANG	CRP	FTH1	GLUCOSE	HBA1C	TRIG
ANG	CRP	FTH1	GLUCOSE	INSULIN	PLAT
ANG	CRP	GLUCOSE	HBA1C	IL18	INSULIN

FIGURA 40 (Continuación)

ANG	CRP	GLUCOSE	HBA1C	IL18	PLAT
ANG	CRP	GLUCOSE	HBA1C	INSULIN	PLAT
C3	CCL2	CRP	FTH1	GLUCOSE	HBA1C
C3	CCL2	CRP	GLUCOSE	HBA1C	INSULIN
C3	CRP	FTH1	GLUCOSE	HBA1C	INSULIN
C3	CRP	GLUCOSE	HBA1C	IL18	INSULIN
CCL2	CDK5	CRP	FTH1	GLUCOSE	HBA1C
CCL2	CDK5	CRP	FTH1	GLUCOSE	INSULIN
CCL2	CDK5	CRP	GLUCOSE	HBA1C	INSULIN
CCL2	CRP	ENG	FTH1	GLUCOSE	HBA1C
CCL2	CRP	ENG	FTH1	GLUCOSE	INSULIN
CCL2	CRP	ENG	GLUCOSE	HBA1C	INSULIN
CCL2	CRP	FTH1	GLUCOSE	GPT	HBA1C
CCL2	CRP	FTH1	GLUCOSE	GPT	INSULIN
CCL2	CRP	FTH1	GLUCOSE	HBA1C	IGFBP1
CCL2	CRP	FTH1	GLUCOSE	HBA1C	IL18
CCL2	CRP	FTH1	GLUCOSE	HBA1C	INSULIN
CCL2	CRP	FTH1	GLUCOSE	HBA1C	LEP
CCL2	CRP	FTH1	GLUCOSE	HBA1C	PLAT
CCL2	CRP	FTH1	GLUCOSE	HBA1C	TRIG
CCL2	CRP	FTH1	GLUCOSE	INSULIN	PLAT
CCL2	CRP	GLUCOSE	GPT	HBA1C	INSULIN
CCL2	CRP	GLUCOSE	HBA1C	HSPA1B	INSULIN
CCL2	CRP	GLUCOSE	HBA1C	IL18	INSULIN
CCL2	CRP	GLUCOSE	HBA1C	IL18	PLAT
CCL2	CRP	GLUCOSE	HBA1C	INSULIN	PLAT
CCL2	CRP	GLUCOSE	HBA1C	PLAT	TRIG
CCL2	CRP	GLUCOSE	IL18	INSULIN	PLAT
CCL2	FTH1	GLUCOSE	HBA1C	INSULIN	PLAT
CDK5	CRP	FTH1	GLUCOSE	HBA1C	INSULIN
CRP	ENG	FTH1	GLUCOSE	GPT	INSULIN
CRP	ENG	FTH1	GLUCOSE	HBA1C	IL18
CRP	ENG	FTH1	GLUCOSE	HBA1C	INSULIN
CRP	ENG	FTH1	GLUCOSE	HBA1C	LEP
CRP	ENG	FTH1	GLUCOSE	HBA1C	TRIG
CRP	ENG	FTH1	GLUCOSE	IL18	INSULIN
CRP	ENG	FTH1	GLUCOSE	IL2RA	INSULIN
CRP	ENG	FTH1	GLUCOSE	INSULIN	PLAT
CRP	ENG	FTH1	GLUCOSE	INSULIN	TRIG
CRP	ENG	FTH1	GLUCOSE	INSULIN	VEGF

FIGURA 40 (Continuación)

CRP	ENG	GLUCOSE	HBA1C	IL18	INSULIN
CRP	ENG	GLUCOSE	HBA1C	IL18	PLAT
CRP	ENG	GLUCOSE	HBA1C	IL18	TRIG
CRP	ENG	GLUCOSE	HBA1C	INSULIN	PLAT
CRP	FTH1	GLUCOSE	GPT	HBA1C	INSULIN
CRP	FTH1	GLUCOSE	HBA1C	HGF	INSULIN
CRP	FTH1	GLUCOSE	HBA1C	HSPA1B	INSULIN
CRP	FTH1	GLUCOSE	HBA1C	IL18	INSULIN
CRP	FTH1	GLUCOSE	HBA1C	IL18	LEP
CRP	FTH1	GLUCOSE	HBA1C	IL18	PLAT
CRP	FTH1	GLUCOSE	HBA1C	IL2RA	INSULIN
CRP	FTH1	GLUCOSE	HBA1C	INSULIN	LEP
CRP	FTH1	GLUCOSE	HBA1C	INSULIN	PLAT
CRP	FTH1	GLUCOSE	HBA1C	INSULIN	TRIG
CRP	FTH1	GLUCOSE	HBA1C	INSULIN	VEGF
CRP	GLUCOSE	GPT	HBA1C	IL18	INSULIN
CRP	GLUCOSE	HBA1C	HSPA1B	IL18	INSULIN
CRP	GLUCOSE	HBA1C	IL18	INSULIN	PLAT
CRP	GLUCOSE	HBA1C	IL18	PLAT	TRIG
FTH1	GLUCOSE	HBA1C	IL18	INSULIN	PLAT

FIGURA 41

ADIPOQ	ANG	CRP	FTH1	GLUCOSE	HBA1C	IL18
ADIPOQ	ANG	CRP	FTH1	GLUCOSE	HBA1C	INSULIN
ADIPOQ	ANG	CRP	FTH1	GLUCOSE	HBA1C	LEP
ADIPOQ	ANG	CRP	FTH1	GLUCOSE	HBA1C	PLAT
ADIPOQ	ANG	CRP	GLUCOSE	HBA1C	IL18	PLAT
ADIPOQ	ANG	CRP	GLUCOSE	HBA1C	INSULIN	PLAT
ADIPOQ	C3	CRP	FTH1	GLUCOSE	HBA1C	INSULIN
ADIPOQ	C3	CRP	FTH1	GLUCOSE	HBA1C	LEP
ADIPOQ	CCL2	CRP	ENG	FTH1	GLUCOSE	HBA1C
ADIPOQ	CCL2	CRP	ENG	FTH1	GLUCOSE	LEP
ADIPOQ	CCL2	CRP	FTH1	GLUCOSE	HBA1C	INSULIN
ADIPOQ	CCL2	CRP	FTH1	GLUCOSE	HBA1C	LEP
ADIPOQ	CCL2	CRP	FTH1	GLUCOSE	HBA1C	PLAT
ADIPOQ	CCL2	CRP	FTH1	GLUCOSE	LEP	PLAT
ADIPOQ	CCL2	CRP	GLUCOSE	HBA1C	IL18	PLAT
ADIPOQ	CCL2	CRP	GLUCOSE	HBA1C	INSULIN	PLAT
ADIPOQ	CDK5	CRP	FTH1	GLUCOSE	HBA1C	LEP
ADIPOQ	CRP	ENG	FTH1	GLUCOSE	HBA1C	IL18
ADIPOQ	CRP	ENG	FTH1	GLUCOSE	HBA1C	INSULIN
ADIPOQ	CRP	ENG	FTH1	GLUCOSE	HBA1C	LEP
ADIPOQ	CRP	ENG	FTH1	GLUCOSE	HBA1C	PLAT
ADIPOQ	CRP	ENG	FTH1	GLUCOSE	IL18	LEP
ADIPOQ	CRP	ENG	FTH1	GLUCOSE	INSULIN	PLAT
ADIPOQ	CRP	ENG	FTH1	GLUCOSE	LEP	PLAT
ADIPOQ	CRP	FTH1	GLUCOSE	GPT	HBA1C	LEP
ADIPOQ	CRP	FTH1	GLUCOSE	HBA1C	HSPA1B	LEP
ADIPOQ	CRP	FTH1	GLUCOSE	HBA1C	IL18	INSULIN
ADIPOQ	CRP	FTH1	GLUCOSE	HBA1C	IL18	LEP
ADIPOQ	CRP	FTH1	GLUCOSE	HBA1C	IL18	PLAT
ADIPOQ	CRP	FTH1	GLUCOSE	HBA1C	INSULIN	LEP
ADIPOQ	CRP	FTH1	GLUCOSE	HBA1C	INSULIN	PLAT
ADIPOQ	CRP	FTH1	GLUCOSE	HBA1C	LEP	PLAT
ADIPOQ	CRP	GLUCOSE	HBA1C	IL18	INSULIN	PLAT
ADIPOQ	CRP	GLUCOSE	HBA1C	IL18	LEP	PLAT
ANG	CCL2	CRP	FTH1	GLUCOSE	HBA1C	IL18
ANG	CCL2	CRP	FTH1	GLUCOSE	HBA1C	INSULIN
ANG	CCL2	CRP	FTH1	GLUCOSE	HBA1C	LEP
ANG	CCL2	CRP	FTH1	GLUCOSE	HBA1C	PLAT
ANG	CCL2	CRP	FTH1	GLUCOSE	INSULIN	PLAT
ANG	CCL2	CRP	GLUCOSE	HBA1C	INSULIN	PLAT

FIGURA 41 (Continuación)

ANG	CDK5	CRP	FTH1	GLUCOSE	HBA1C	INSULIN
ANG	CRP	ENG	FTH1	GLUCOSE	HBA1C	IL18
ANG	CRP	ENG	FTH1	GLUCOSE	HBA1C	INSULIN
ANG	CRP	FTH1	GLUCOSE	GPT	HBA1C	INSULIN
ANG	CRP	FTH1	GLUCOSE	HBA1C	HSPA1B	INSULIN
ANG	CRP	FTH1	GLUCOSE	HBA1C	IL18	INSULIN
ANG	CRP	FTH1	GLUCOSE	HBA1C	IL18	LEP
ANG	CRP	FTH1	GLUCOSE	HBA1C	IL18	PLAT
ANG	CRP	FTH1	GLUCOSE	HBA1C	IL2RA	INSULIN
ANG	CRP	FTH1	GLUCOSE	HBA1C	INSULIN	LEP
ANG	CRP	FTH1	GLUCOSE	HBA1C	INSULIN	PLAT
ANG	CRP	FTH1	GLUCOSE	HBA1C	INSULIN	TRIG
ANG	CRP	FTH1	GLUCOSE	HBA1C	PLAT	TRIG
ANG	CRP	GLUCOSE	HBA1C	IL18	INSULIN	PLAT
C3	CCL2	CRP	FTH1	GLUCOSE	HBA1C	INSULIN
C3	CRP	ENG	FTH1	GLUCOSE	HBA1C	INSULIN
C3	CRP	FTH1	GLUCOSE	HBA1C	IL18	INSULIN
CCL2	CDK5	CRP	FTH1	GLUCOSE	HBA1C	INSULIN
CCL2	CRP	ENG	FTH1	GLUCOSE	GPT	HBA1C
CCL2	CRP	ENG	FTH1	GLUCOSE	GPT	INSULIN
CCL2	CRP	ENG	FTH1	GLUCOSE	HBA1C	IL18
CCL2	CRP	ENG	FTH1	GLUCOSE	HBA1C	INSULIN
CCL2	CRP	ENG	FTH1	GLUCOSE	HBA1C	LEP
CCL2	CRP	ENG	FTH1	GLUCOSE	HBA1C	PLAT
CCL2	CRP	ENG	FTH1	GLUCOSE	HBA1C	TRIG
CCL2	CRP	ENG	FTH1	GLUCOSE	INSULIN	PLAT
CCL2	CRP	FTH1	GLUCOSE	GPT	HBA1C	INSULIN
CCL2	CRP	FTH1	GLUCOSE	HBA1C	HSPA1B	INSULIN
CCL2	CRP	FTH1	GLUCOSE	HBA1C	IL18	INSULIN
CCL2	CRP	FTH1	GLUCOSE	HBA1C	IL18	LEP
CCL2	CRP	FTH1	GLUCOSE	HBA1C	IL18	PLAT
CCL2	CRP	FTH1	GLUCOSE	HBA1C	INSULIN	LEP
CCL2	CRP	FTH1	GLUCOSE	HBA1C	INSULIN	PLAT
CCL2	CRP	FTH1	GLUCOSE	HBA1C	INSULIN	VEGF
CCL2	CRP	FTH1	GLUCOSE	HBA1C	LEP	PLAT
CCL2	CRP	GLUCOSE	HBA1C	IL18	INSULIN	PLAT
CDK5	CRP	ENG	FTH1	GLUCOSE	HBA1C	INSULIN
CRP	ENG	FTH1	GLUCOSE	GPT	HBA1C	IL18
CRP	ENG	FTH1	GLUCOSE	GPT	HBA1C	INSULIN
CRP	ENG	FTH1	GLUCOSE	GPT	HBA1C	LEP

FIGURA 41 (Continuación)

CRP	ENG	FTH1	GLUCOSE	HBA1C	HDL	INSULIN
CRP	ENG	FTH1	GLUCOSE	HBA1C	HGF	INSULIN
CRP	ENG	FTH1	GLUCOSE	HBA1C	HSPA1B	INSULIN
CRP	ENG	FTH1	GLUCOSE	HBA1C	IGFBP2	INSULIN
CRP	ENG	FTH1	GLUCOSE	HBA1C	IL18	INSULIN
CRP	ENG	FTH1	GLUCOSE	HBA1C	IL18	LEP
CRP	ENG	FTH1	GLUCOSE	HBA1C	IL18	PLAT
CRP	ENG	FTH1	GLUCOSE	HBA1C	IL18	TRIG
CRP	ENG	FTH1	GLUCOSE	HBA1C	IL2RA	INSULIN
CRP	ENG	FTH1	GLUCOSE	HBA1C	INSULIN	LEP
CRP	ENG	FTH1	GLUCOSE	HBA1C	INSULIN	PLAT
CRP	ENG	FTH1	GLUCOSE	HBA1C	INSULIN	SERPINE1
CRP	ENG	FTH1	GLUCOSE	HBA1C	INSULIN	TRIG
CRP	ENG	FTH1	GLUCOSE	HBA1C	INSULIN	VEGF
CRP	ENG	FTH1	GLUCOSE	HBA1C	LEP	TRIG
CRP	ENG	GLUCOSE	HBA1C	IL18	INSULIN	PLAT
CRP	FTH1	GLUCOSE	HBA1C	HSPA1B	IL18	INSULIN
CRP	FTH1	GLUCOSE	HBA1C	IL18	INSULIN	PLAT
CRP	FTH1	GLUCOSE	HBA1C	IL2RA	INSULIN	PLAT
CRP	FTH1	GLUCOSE	HBA1C	INSULIN	PLAT	TRIG

FIGURA 42

ADIPOQ	CCL2	CRP	ENG	FTH1	GLUCOSE	HBA1C	INSULIN
ADIPOQ	CCL2	CRP	ENG	FTH1	GLUCOSE	HBA1C	LEP
ADIPOQ	CCL2	CRP	ENG	FTH1	GLUCOSE	HBA1C	PLAT
ADIPOQ	CCL2	CRP	ENG	FTH1	GLUCOSE	INSULIN	PLAT
ADIPOQ	CCL2	CRP	ENG	FTH1	GLUCOSE	LEP	PLAT
ADIPOQ	CCL2	CRP	FTH1	GLUCOSE	HBA1C	HSPA1B	LEP
ADIPOQ	CCL2	CRP	FTH1	GLUCOSE	HBA1C	IL18	INSULIN
ADIPOQ	CCL2	CRP	FTH1	GLUCOSE	HBA1C	IL18	LEP
ADIPOQ	CCL2	CRP	FTH1	GLUCOSE	HBA1C	IL18	PLAT
ADIPOQ	CCL2	CRP	FTH1	GLUCOSE	HBA1C	INSULIN	LEP
ADIPOQ	CCL2	CRP	FTH1	GLUCOSE	HBA1C	INSULIN	PLAT
ADIPOQ	CCL2	CRP	FTH1	GLUCOSE	HBA1C	LEP	PLAT
ADIPOQ	CCL2	CRP	GLUCOSE	HBA1C	IL18	INSULIN	PLAT
ADIPOQ	CRP	ENG	FTH1	GLUCOSE	GPT	HBA1C	INSULIN
ADIPOQ	CRP	ENG	FTH1	GLUCOSE	GPT	HBA1C	LEP
ADIPOQ	CRP	ENG	FTH1	GLUCOSE	HBA1C	HSPA1B	INSULIN
ADIPOQ	CRP	ENG	FTH1	GLUCOSE	HBA1C	HSPA1B	LEP
ADIPOQ	CRP	ENG	FTH1	GLUCOSE	HBA1C	IL18	INSULIN
ADIPOQ	CRP	ENG	FTH1	GLUCOSE	HBA1C	IL18	LEP
ADIPOQ	CRP	ENG	FTH1	GLUCOSE	HBA1C	IL18	PLAT
ADIPOQ	CRP	ENG	FTH1	GLUCOSE	HBA1C	INSULIN	LEP
ADIPOQ	CRP	ENG	FTH1	GLUCOSE	HBA1C	INSULIN	PLAT
ADIPOQ	CRP	ENG	FTH1	GLUCOSE	HBA1C	INSULIN	VEGF
ADIPOQ	CRP	ENG	FTH1	GLUCOSE	HBA1C	LEP	PLAT
ADIPOQ	CRP	ENG	FTH1	GLUCOSE	HBA1C	LEP	TRIG
ADIPOQ	CRP	ENG	FTH1	GLUCOSE	HBA1C	LEP	VEGF
ADIPOQ	CRP	ENG	FTH1	GLUCOSE	HBA1C	PLAT	TRIG
ADIPOQ	CRP	ENG	FTH1	GLUCOSE	IL18	LEP	PLAT
ADIPOQ	CRP	FTH1	GLUCOSE	GPT	HBA1C	INSULIN	PLAT
ADIPOQ	CRP	FTH1	GLUCOSE	GPT	HBA1C	LEP	PLAT
ADIPOQ	CRP	FTH1	GLUCOSE	HBA1C	HSPA1B	IL18	LEP
ADIPOQ	CRP	FTH1	GLUCOSE	HBA1C	HSPA1B	INSULIN	PLAT
ADIPOQ	CRP	FTH1	GLUCOSE	HBA1C	HSPA1B	LEP	PLAT
ADIPOQ	CRP	FTH1	GLUCOSE	HBA1C	IL18	INSULIN	LEP
ADIPOQ	CRP	FTH1	GLUCOSE	HBA1C	IL18	INSULIN	PLAT
ADIPOQ	CRP	FTH1	GLUCOSE	HBA1C	IL18	LEP	PLAT
ADIPOQ	CRP	FTH1	GLUCOSE	HBA1C	IL2RA	INSULIN	PLAT
ADIPOQ	CRP	FTH1	GLUCOSE	HBA1C	INSULIN	LEP	PLAT
ADIPOQ	CRP	FTH1	GLUCOSE	HBA1C	INSULIN	PLAT	TRIG
ADIPOQ	CRP	FTH1	GLUCOSE	HBA1C	LEP	PLAT	TRIG

FIGURA 42 (Continuación)

ADIPOQ	CRP	FTH1	GLUCOSE	HBA1C	LEP	PLAT	VEGF
ADIPOQ	CRP	GLUCOSE	HBA1C	IL18	INSULIN	LEP	PLAT
CCL2	CRP	ENG	FTH1	GLUCOSE	GPT	HBA1C	INSULIN
CCL2	CRP	ENG	FTH1	GLUCOSE	GPT	HBA1C	LEP
CCL2	CRP	ENG	FTH1	GLUCOSE	GPT	HBA1C	PLAT
CCL2	CRP	ENG	FTH1	GLUCOSE	GPT	INSULIN	PLAT
CCL2	CRP	ENG	FTH1	GLUCOSE	HBA1C	HGF	INSULIN
CCL2	CRP	ENG	FTH1	GLUCOSE	HBA1C	HSPA1B	INSULIN
CCL2	CRP	ENG	FTH1	GLUCOSE	HBA1C	IGFBP1	INSULIN
CCL2	CRP	ENG	FTH1	GLUCOSE	HBA1C	IGFBP1	PLAT
CCL2	CRP	ENG	FTH1	GLUCOSE	HBA1C	IL18	INSULIN
CCL2	CRP	ENG	FTH1	GLUCOSE	HBA1C	IL18	LEP
CCL2	CRP	ENG	FTH1	GLUCOSE	HBA1C	IL18	PLAT
CCL2	CRP	ENG	FTH1	GLUCOSE	HBA1C	IL2RA	INSULIN
CCL2	CRP	ENG	FTH1	GLUCOSE	HBA1C	INSULIN	LEP
CCL2	CRP	ENG	FTH1	GLUCOSE	HBA1C	INSULIN	PLAT
CCL2	CRP	ENG	FTH1	GLUCOSE	HBA1C	INSULIN	TRIG
CCL2	CRP	ENG	FTH1	GLUCOSE	HBA1C	INSULIN	VEGF
CCL2	CRP	ENG	FTH1	GLUCOSE	HBA1C	LEP	PLAT
CCL2	CRP	ENG	FTH1	GLUCOSE	HBA1C	LEP	TRIG
CCL2	CRP	ENG	FTH1	GLUCOSE	HBA1C	PLAT	TRIG
CCL2	CRP	FTH1	GLUCOSE	GPT	HBA1C	INSULIN	PLAT
CCL2	CRP	FTH1	GLUCOSE	HBA1C	HGF	INSULIN	PLAT
CCL2	CRP	FTH1	GLUCOSE	HBA1C	HSPA1B	IL18	INSULIN
CCL2	CRP	FTH1	GLUCOSE	HBA1C	HSPA1B	INSULIN	PLAT
CCL2	CRP	FTH1	GLUCOSE	HBA1C	IGFBP1	INSULIN	PLAT
CCL2	CRP	FTH1	GLUCOSE	HBA1C	IL18	INSULIN	PLAT
CCL2	CRP	FTH1	GLUCOSE	HBA1C	IL2RA	INSULIN	PLAT
CCL2	CRP	FTH1	GLUCOSE	HBA1C	INSULIN	LEP	PLAT
CCL2	CRP	FTH1	GLUCOSE	HBA1C	INSULIN	PLAT	TRIG
CCL2	CRP	FTH1	GLUCOSE	HBA1C	INSULIN	PLAT	VEGF
CCL2	CRP	GLUCOSE	HBA1C	HSPA1B	IL18	INSULIN	PLAT
CRP	ENG	FTH1	GLUCOSE	GPT	HBA1C	IL18	INSULIN
CRP	ENG	FTH1	GLUCOSE	GPT	HBA1C	IL18	LEP
CRP	ENG	FTH1	GLUCOSE	GPT	HBA1C	IL2RA	INSULIN
CRP	ENG	FTH1	GLUCOSE	GPT	HBA1C	INSULIN	LEP
CRP	ENG	FTH1	GLUCOSE	GPT	HBA1C	INSULIN	PLAT
CRP	ENG	FTH1	GLUCOSE	HBA1C	HGF	IL18	INSULIN
CRP	ENG	FTH1	GLUCOSE	HBA1C	HGF	INSULIN	PLAT
CRP	ENG	FTH1	GLUCOSE	HBA1C	HSPA1B	IL18	INSULIN

FIGURA 42 (Continuación)

CRP	ENG	FTH1	GLUCOSE	HBA1C	HSPA1B	IL18	LEP
CRP	ENG	FTH1	GLUCOSE	HBA1C	HSPA1B	INSULIN	PLAT
CRP	ENG	FTH1	GLUCOSE	HBA1C	IGFBP1	IL18	INSULIN
CRP	ENG	FTH1	GLUCOSE	HBA1C	IL18	IL2RA	INSULIN
CRP	ENG	FTH1	GLUCOSE	HBA1C	IL18	INSULIN	LEP
CRP	ENG	FTH1	GLUCOSE	HBA1C	IL18	INSULIN	PLAT
CRP	ENG	FTH1	GLUCOSE	HBA1C	IL18	INSULIN	TRIG
CRP	ENG	FTH1	GLUCOSE	HBA1C	IL18	INSULIN	VEGF
CRP	ENG	FTH1	GLUCOSE	HBA1C	IL18	LEP	PLAT
CRP	ENG	FTH1	GLUCOSE	HBA1C	IL18	LEP	TRIG
CRP	ENG	FTH1	GLUCOSE	HBA1C	IL18	PLAT	TRIG
CRP	ENG	FTH1	GLUCOSE	HBA1C	IL2RA	INSULIN	PLAT
CRP	ENG	FTH1	GLUCOSE	HBA1C	INSULIN	LEP	PLAT
CRP	ENG	FTH1	GLUCOSE	HBA1C	INSULIN	PLAT	TRIG
CRP	ENG	FTH1	GLUCOSE	HBA1C	INSULIN	PLAT	VEGF
CRP	ENG	FTH1	GLUCOSE	HBA1C	LEP	PLAT	TRIG
CRP	FTH1	GLUCOSE	HBA1C	HSPA1B	IL18	INSULIN	PLAT
CRP	FTH1	GLUCOSE	HBA1C	IL18	INSULIN	LEP	PLAT
CRP	FTH1	GLUCOSE	HBA1C	IL18	INSULIN	PLAT	TRIG
CRP	FTH1	GLUCOSE	HBA1C	IL18	INSULIN	PLAT	VEGF

FIGURA 43

ADIPOQ	CCL2	CRP	ENG	FTH1	GLUCOSE	GPT	HBA1C	INSULIN
ADIPOQ	CCL2	CRP	ENG	FTH1	GLUCOSE	GPT	HBA1C	LEP
ADIPOQ	CCL2	CRP	ENG	FTH1	GLUCOSE	GPT	HBA1C	PLAT
ADIPOQ	CCL2	CRP	ENG	FTH1	GLUCOSE	HBA1C	HSPA1B	INSULIN
ADIPOQ	CCL2	CRP	ENG	FTH1	GLUCOSE	HBA1C	HSPA1B	LEP
ADIPOQ	CCL2	CRP	ENG	FTH1	GLUCOSE	HBA1C	HSPA1B	PLAT
ADIPOQ	CCL2	CRP	ENG	FTH1	GLUCOSE	HBA1C	IL18	INSULIN
ADIPOQ	CCL2	CRP	ENG	FTH1	GLUCOSE	HBA1C	IL18	LEP
ADIPOQ	CCL2	CRP	ENG	FTH1	GLUCOSE	HBA1C	IL18	PLAT
ADIPOQ	CCL2	CRP	ENG	FTH1	GLUCOSE	HBA1C	INSULIN	LEP
ADIPOQ	CCL2	CRP	ENG	FTH1	GLUCOSE	HBA1C	INSULIN	PLAT
ADIPOQ	CCL2	CRP	ENG	FTH1	GLUCOSE	HBA1C	LEP	PLAT
ADIPOQ	CCL2	CRP	ENG	FTH1	GLUCOSE	HBA1C	PLAT	TRIG
ADIPOQ	CCL2	CRP	ENG	FTH1	GLUCOSE	HSPA1B	LEP	PLAT
ADIPOQ	CCL2	CRP	ENG	FTH1	GLUCOSE	IL18	LEP	PLAT
ADIPOQ	CCL2	CRP	ENG	FTH1	GLUCOSE	INSULIN	LEP	PLAT
ADIPOQ	CCL2	CRP	FTH1	GLUCOSE	GPT	HBA1C	INSULIN	PLAT
ADIPOQ	CCL2	CRP	FTH1	GLUCOSE	GPT	HBA1C	LEP	PLAT
ADIPOQ	CCL2	CRP	FTH1	GLUCOSE	HBA1C	HSPA1B	INSULIN	PLAT
ADIPOQ	CCL2	CRP	FTH1	GLUCOSE	HBA1C	HSPA1B	LEP	PLAT
ADIPOQ	CCL2	CRP	FTH1	GLUCOSE	HBA1C	IL18	INSULIN	PLAT
ADIPOQ	CCL2	CRP	FTH1	GLUCOSE	HBA1C	IL18	LEP	PLAT
ADIPOQ	CCL2	CRP	FTH1	GLUCOSE	HBA1C	INSULIN	LEP	PLAT
ADIPOQ	CCL2	CRP	FTH1	GLUCOSE	HBA1C	INSULIN	PLAT	VEGF
ADIPOQ	CCL2	CRP	FTH1	GLUCOSE	HBA1C	LEP	PLAT	TRIG
ADIPOQ	CCL2	CRP	FTH1	GLUCOSE	HBA1C	LEP	PLAT	VEGF
ADIPOQ	CRP	ENG	FTH1	GLUCOSE	GPT	HBA1C	IL18	INSULIN
ADIPOQ	CRP	ENG	FTH1	GLUCOSE	GPT	HBA1C	IL18	LEP
ADIPOQ	CRP	ENG	FTH1	GLUCOSE	GPT	HBA1C	IL18	PLAT
ADIPOQ	CRP	ENG	FTH1	GLUCOSE	GPT	HBA1C	INSULIN	LEP
ADIPOQ	CRP	ENG	FTH1	GLUCOSE	GPT	HBA1C	INSULIN	PLAT
ADIPOQ	CRP	ENG	FTH1	GLUCOSE	GPT	HBA1C	LEP	PLAT
ADIPOQ	CRP	ENG	FTH1	GLUCOSE	HBA1C	HGF	INSULIN	PLAT
ADIPOQ	CRP	ENG	FTH1	GLUCOSE	HBA1C	HGF	LEP	PLAT
ADIPOQ	CRP	ENG	FTH1	GLUCOSE	HBA1C	HSPA1B	IL18	LEP
ADIPOQ	CRP	ENG	FTH1	GLUCOSE	HBA1C	HSPA1B	INSULIN	LEP
ADIPOQ	CRP	ENG	FTH1	GLUCOSE	HBA1C	HSPA1B	INSULIN	PLAT
ADIPOQ	CRP	ENG	FTH1	GLUCOSE	HBA1C	HSPA1B	LEP	PLAT
ADIPOQ	CRP	ENG	FTH1	GLUCOSE	HBA1C	IGFBP1	INSULIN	PLAT
ADIPOQ	CRP	ENG	FTH1	GLUCOSE	HBA1C	IGFBP1	LEP	PLAT

FIGURA 43 (Continuación)

ADIPOQ	CRP	ENG	FTH1	GLUCOSE	HBA1C	IL18	INSULIN	LEP
ADIPOQ	CRP	ENG	FTH1	GLUCOSE	HBA1C	IL18	INSULIN	PLAT
ADIPOQ	CRP	ENG	FTH1	GLUCOSE	HBA1C	IL18	LEP	PLAT
ADIPOQ	CRP	ENG	FTH1	GLUCOSE	HBA1C	IL18	LEP	TRIG
ADIPOQ	CRP	ENG	FTH1	GLUCOSE	HBA1C	IL18	LEP	VEGF
ADIPOQ	CRP	ENG	FTH1	GLUCOSE	HBA1C	IL18	PLAT	TRIG
ADIPOQ	CRP	ENG	FTH1	GLUCOSE	HBA1C	IL2RA	INSULIN	PLAT
ADIPOQ	CRP	ENG	FTH1	GLUCOSE	HBA1C	IL2RA	LEP	PLAT
ADIPOQ	CRP	ENG	FTH1	GLUCOSE	HBA1C	INSULIN	LEP	PLAT
ADIPOQ	CRP	ENG	FTH1	GLUCOSE	HBA1C	INSULIN	PLAT	TRIG
ADIPOQ	CRP	ENG	FTH1	GLUCOSE	HBA1C	INSULIN	PLAT	VEGF
ADIPOQ	CRP	ENG	FTH1	GLUCOSE	HBA1C	LEP	PLAT	TRIG
ADIPOQ	CRP	ENG	FTH1	GLUCOSE	HBA1C	LEP	PLAT	VEGF
ADIPOQ	CRP	ENG	FTH1	GLUCOSE	HSPA1B	IL18	LEP	PLAT
ADIPOQ	CRP	FTH1	GLUCOSE	GPT	HBA1C	IL18	INSULIN	PLAT
ADIPOQ	CRP	FTH1	GLUCOSE	HBA1C	HSPA1B	IL18	INSULIN	PLAT
ADIPOQ	CRP	FTH1	GLUCOSE	HBA1C	HSPA1B	IL18	LEP	PLAT
ADIPOQ	CRP	FTH1	GLUCOSE	HBA1C	IGFBP1	IL18	INSULIN	PLAT
ADIPOQ	CRP	FTH1	GLUCOSE	HBA1C	IL18	INSULIN	LEP	PLAT
ADIPOQ	CRP	FTH1	GLUCOSE	HBA1C	IL18	LEP	PLAT	TRIG
ADIPOQ	ENG	FTH1	GLUCOSE	HBA1C	HSPA1B	IL18	LEP	PLAT
CCL2	CRP	ENG	FTH1	GLUCOSE	GPT	HBA1C	HSPA1B	INSULIN
CCL2	CRP	ENG	FTH1	GLUCOSE	GPT	HBA1C	IL18	INSULIN
CCL2	CRP	ENG	FTH1	GLUCOSE	GPT	HBA1C	IL18	LEP
CCL2	CRP	ENG	FTH1	GLUCOSE	GPT	HBA1C	IL2RA	INSULIN
CCL2	CRP	ENG	FTH1	GLUCOSE	GPT	HBA1C	INSULIN	LEP
CCL2	CRP	ENG	FTH1	GLUCOSE	GPT	HBA1C	INSULIN	PLAT
CCL2	CRP	ENG	FTH1	GLUCOSE	GPT	HBA1C	INSULIN	VEGF
CCL2	CRP	ENG	FTH1	GLUCOSE	GPT	HBA1C	LEP	PLAT
CCL2	CRP	ENG	FTH1	GLUCOSE	HBA1C	HGF	INSULIN	PLAT
CCL2	CRP	ENG	FTH1	GLUCOSE	HBA1C	HSPA1B	IL18	INSULIN
CCL2	CRP	ENG	FTH1	GLUCOSE	HBA1C	HSPA1B	IL18	LEP
CCL2	CRP	ENG	FTH1	GLUCOSE	HBA1C	HSPA1B	INSULIN	LEP
CCL2	CRP	ENG	FTH1	GLUCOSE	HBA1C	HSPA1B	INSULIN	PLAT
CCL2	CRP	ENG	FTH1	GLUCOSE	HBA1C	HSPA1B	LEP	PLAT
CCL2	CRP	ENG	FTH1	GLUCOSE	HBA1C	IGFBP1	INSULIN	PLAT
CCL2	CRP	ENG	FTH1	GLUCOSE	HBA1C	IL18	INSULIN	LEP
CCL2	CRP	ENG	FTH1	GLUCOSE	HBA1C	IL18	INSULIN	PLAT
CCL2	CRP	ENG	FTH1	GLUCOSE	HBA1C	IL18	LEP	PLAT
CCL2	CRP	ENG	FTH1	GLUCOSE	HBA1C	IL2RA	INSULIN	PLAT

FIGURA 43 (Continuación)

CCL2	CRP	ENG	FTH1	GLUCOSE	HBA1C	INSULIN	LEP	PLAT
CCL2	CRP	ENG	FTH1	GLUCOSE	HBA1C	INSULIN	PLAT	TRIG
CCL2	CRP	ENG	FTH1	GLUCOSE	HBA1C	INSULIN	PLAT	VEGF
CCL2	CRP	ENG	FTH1	GLUCOSE	HBA1C	LEP	PLAT	TRIG
CCL2	CRP	FTH1	GLUCOSE	HBA1C	HSPA1B	IL18	INSULIN	PLAT
CCL2	CRP	FTH1	GLUCOSE	HBA1C	IL18	INSULIN	LEP	PLAT
CRP	ENG	FTH1	GLUCOSE	GPT	HBA1C	HSPA1B	IL18	INSULIN
CRP	ENG	FTH1	GLUCOSE	GPT	HBA1C	IL18	INSULIN	LEP
CRP	ENG	FTH1	GLUCOSE	GPT	HBA1C	IL18	INSULIN	PLAT
CRP	ENG	FTH1	GLUCOSE	GPT	HBA1C	IL2RA	INSULIN	PLAT
CRP	ENG	FTH1	GLUCOSE	GPT	HBA1C	INSULIN	LEP	PLAT
CRP	ENG	FTH1	GLUCOSE	HBA1C	HGF	IL18	INSULIN	PLAT
CRP	ENG	FTH1	GLUCOSE	HBA1C	HSPA1B	IL18	INSULIN	LEP
CRP	ENG	FTH1	GLUCOSE	HBA1C	HSPA1B	IL18	INSULIN	PLAT
CRP	ENG	FTH1	GLUCOSE	HBA1C	IGFBP1	IL18	INSULIN	PLAT
CRP	ENG	FTH1	GLUCOSE	HBA1C	IL18	IL2RA	INSULIN	PLAT
CRP	ENG	FTH1	GLUCOSE	HBA1C	IL18	INSULIN	LEP	PLAT
CRP	ENG	FTH1	GLUCOSE	HBA1C	IL18	INSULIN	PLAT	TRIG
CRP	ENG	FTH1	GLUCOSE	HBA1C	IL18	INSULIN	PLAT	VEGF
CRP	ENG	FTH1	GLUCOSE	HBA1C	IL18	LEP	PLAT	TRIG

FIGURA 44

ADIPOQ	CCL2	CRP	ENG	FTH1	GLUCOSE	GPT	HBA1C	HSPA1B	LEP
ADIPOQ	CCL2	CRP	ENG	FTH1	GLUCOSE	GPT	HBA1C	IL18	LEP
ADIPOQ	CCL2	CRP	ENG	FTH1	GLUCOSE	GPT	HBA1C	IL18	PLAT
ADIPOQ	CCL2	CRP	ENG	FTH1	GLUCOSE	GPT	HBA1C	INSULIN	LEP
ADIPOQ	CCL2	CRP	ENG	FTH1	GLUCOSE	GPT	HBA1C	INSULIN	PLAT
ADIPOQ	CCL2	CRP	ENG	FTH1	GLUCOSE	GPT	HBA1C	LEP	PLAT
ADIPOQ	CCL2	CRP	ENG	FTH1	GLUCOSE	HBA1C	HGF	INSULIN	PLAT
ADIPOQ	CCL2	CRP	ENG	FTH1	GLUCOSE	HBA1C	HGF	LEP	PLAT
ADIPOQ	CCL2	CRP	ENG	FTH1	GLUCOSE	HBA1C	HSPA1B	IL18	LEP
ADIPOQ	CCL2	CRP	ENG	FTH1	GLUCOSE	HBA1C	HSPA1B	INSULIN	LEP
ADIPOQ	CCL2	CRP	ENG	FTH1	GLUCOSE	HBA1C	HSPA1B	INSULIN	PLAT
ADIPOQ	CCL2	CRP	ENG	FTH1	GLUCOSE	HBA1C	HSPA1B	LEP	PLAT
ADIPOQ	CCL2	CRP	ENG	FTH1	GLUCOSE	HBA1C	IGFBP1	INSULIN	PLAT
ADIPOQ	CCL2	CRP	ENG	FTH1	GLUCOSE	HBA1C	IGFBP1	LEP	PLAT
ADIPOQ	CCL2	CRP	ENG	FTH1	GLUCOSE	HBA1C	IL18	INSULIN	PLAT
ADIPOQ	CCL2	CRP	ENG	FTH1	GLUCOSE	HBA1C	IL18	LEP	PLAT
ADIPOQ	CCL2	CRP	ENG	FTH1	GLUCOSE	HBA1C	IL2RA	INSULIN	PLAT
ADIPOQ	CCL2	CRP	ENG	FTH1	GLUCOSE	HBA1C	IL2RA	LEP	PLAT
ADIPOQ	CCL2	CRP	ENG	FTH1	GLUCOSE	HBA1C	INSULIN	LEP	PLAT
ADIPOQ	CCL2	CRP	ENG	FTH1	GLUCOSE	HBA1C	INSULIN	PLAT	TRIG
ADIPOQ	CCL2	CRP	ENG	FTH1	GLUCOSE	HBA1C	INSULIN	PLAT	VEGF
ADIPOQ	CCL2	CRP	ENG	FTH1	GLUCOSE	HBA1C	LEP	PLAT	TRIG
ADIPOQ	CCL2	CRP	ENG	FTH1	GLUCOSE	HBA1C	LEP	PLAT	VEGF
ADIPOQ	CCL2	CRP	ENG	FTH1	GLUCOSE	HSPA1B	INSULIN	LEP	PLAT
ADIPOQ	CCL2	CRP	FTH1	GLUCOSE	GPT	HBA1C	INSULIN	LEP	PLAT
ADIPOQ	CCL2	CRP	FTH1	GLUCOSE	HBA1C	HSPA1B	IL18	INSULIN	PLAT
ADIPOQ	CCL2	CRP	FTH1	GLUCOSE	HBA1C	HSPA1B	IL18	LEP	PLAT
ADIPOQ	CCL2	CRP	FTH1	GLUCOSE	HBA1C	HSPA1B	INSULIN	LEP	PLAT
ADIPOQ	CCL2	CRP	FTH1	GLUCOSE	HBA1C	IL18	INSULIN	LEP	PLAT
ADIPOQ	CRP	ENG	FTH1	GLUCOSE	GPT	HBA1C	HGF	LEP	PLAT
ADIPOQ	CRP	ENG	FTH1	GLUCOSE	GPT	HBA1C	HSPA1B	IL18	LEP
ADIPOQ	CRP	ENG	FTH1	GLUCOSE	GPT	HBA1C	HSPA1B	LEP	PLAT
ADIPOQ	CRP	ENG	FTH1	GLUCOSE	GPT	HBA1C	IGFBP1	LEP	PLAT
ADIPOQ	CRP	ENG	FTH1	GLUCOSE	GPT	HBA1C	IL18	INSULIN	LEP
ADIPOQ	CRP	ENG	FTH1	GLUCOSE	GPT	HBA1C	IL18	INSULIN	PLAT
ADIPOQ	CRP	ENG	FTH1	GLUCOSE	GPT	HBA1C	IL18	LEP	PLAT
ADIPOQ	CRP	ENG	FTH1	GLUCOSE	GPT	HBA1C	IL2RA	INSULIN	PLAT
ADIPOQ	CRP	ENG	FTH1	GLUCOSE	GPT	HBA1C	IL2RA	LEP	PLAT
ADIPOQ	CRP	ENG	FTH1	GLUCOSE	GPT	HBA1C	INSULIN	LEP	PLAT
ADIPOQ	CRP	ENG	FTH1	GLUCOSE	GPT	HBA1C	LEP	PLAT	TRIG

FIGURA 44 (Continuación)

ADIPOQ	CRP	ENG	FTHI	GLUCOSE	GPT	HBA1C	LEP	PLAT	VEGF
ADIPOQ	CRP	ENG	FTHI	GLUCOSE	HBA1C	HGF	IL18	INSULIN	PLAT
ADIPOQ	CRP	ENG	FTHI	GLUCOSE	HBA1C	HGF	IL18	LEP	PLAT
ADIPOQ	CRP	ENG	FTHI	GLUCOSE	HBA1C	HGF	INSULIN	LEP	PLAT
ADIPOQ	CRP	ENG	FTHI	GLUCOSE	HBA1C	HSPA1B	IL18	INSULIN	PLAT
ADIPOQ	CRP	ENG	FTHI	GLUCOSE	HBA1C	HSPA1B	IL18	LEP	PLAT
ADIPOQ	CRP	ENG	FTHI	GLUCOSE	HBA1C	HSPA1B	INSULIN	LEP	PLAT
ADIPOQ	CRP	ENG	FTHI	GLUCOSE	HBA1C	HSPA1B	LEP	PLAT	TRIG
ADIPOQ	CRP	ENG	FTHI	GLUCOSE	HBA1C	HSPA1B	LEP	PLAT	VEGF
ADIPOQ	CRP	ENG	FTHI	GLUCOSE	HBA1C	IGFBP1	IL18	INSULIN	PLAT
ADIPOQ	CRP	ENG	FTHI	GLUCOSE	HBA1C	IGFBP1	IL18	LEP	PLAT
ADIPOQ	CRP	ENG	FTHI	GLUCOSE	HBA1C	IGFBP1	INSULIN	LEP	PLAT
ADIPOQ	CRP	ENG	FTHI	GLUCOSE	HBA1C	IL18	IL2RA	INSULIN	PLAT
ADIPOQ	CRP	ENG	FTHI	GLUCOSE	HBA1C	IL18	IL2RA	LEP	PLAT
ADIPOQ	CRP	ENG	FTHI	GLUCOSE	HBA1C	IL18	INSULIN	LEP	PLAT
ADIPOQ	CRP	ENG	FTHI	GLUCOSE	HBA1C	IL18	INSULIN	PLAT	TRIG
ADIPOQ	CRP	ENG	FTHI	GLUCOSE	HBA1C	IL18	INSULIN	PLAT	VEGF
ADIPOQ	CRP	ENG	FTHI	GLUCOSE	HBA1C	IL18	LEP	PLAT	TRIG
ADIPOQ	CRP	ENG	FTHI	GLUCOSE	HBA1C	IL18	LEP	PLAT	VEGF
ADIPOQ	CRP	ENG	FTHI	GLUCOSE	HBA1C	IL2RA	INSULIN	LEP	PLAT
ADIPOQ	CRP	ENG	FTHI	GLUCOSE	HBA1C	IL2RA	LEP	PLAT	TRIG
ADIPOQ	CRP	ENG	FTHI	GLUCOSE	HBA1C	INSULIN	LEP	PLAT	TRIG
ADIPOQ	CRP	ENG	FTHI	GLUCOSE	HBA1C	INSULIN	LEP	PLAT	VEGF
ADIPOQ	CRP	ENG	FTHI	GLUCOSE	HBA1C	LEP	PLAT	TRIG	VEGF
ADIPOQ	CRP	ENG	FTHI	GLUCOSE	HBA1C	HSPA1B	IL18	INSULIN	LEP
CCL2	CRP	ENG	FTHI	GLUCOSE	GPT	HBA1C	HGF	INSULIN	PLAT
CCL2	CRP	ENG	FTHI	GLUCOSE	GPT	HBA1C	HSPA1B	IL18	INSULIN
CCL2	CRP	ENG	FTHI	GLUCOSE	GPT	HBA1C	HSPA1B	INSULIN	LEP
CCL2	CRP	ENG	FTHI	GLUCOSE	GPT	HBA1C	HSPA1B	INSULIN	PLAT
CCL2	CRP	ENG	FTHI	GLUCOSE	GPT	HBA1C	IGFBP1	INSULIN	PLAT
CCL2	CRP	ENG	FTHI	GLUCOSE	GPT	HBA1C	IL18	INSULIN	PLAT
CCL2	CRP	ENG	FTHI	GLUCOSE	GPT	HBA1C	IL18	LEP	PLAT
CCL2	CRP	ENG	FTHI	GLUCOSE	GPT	HBA1C	IL2RA	INSULIN	PLAT
CCL2	CRP	ENG	FTHI	GLUCOSE	GPT	HBA1C	INSULIN	LEP	PLAT
CCL2	CRP	ENG	FTHI	GLUCOSE	GPT	HBA1C	INSULIN	PLAT	TRIG
CCL2	CRP	ENG	FTHI	GLUCOSE	GPT	HBA1C	INSULIN	PLAT	VEGF
CCL2	CRP	ENG	FTHI	GLUCOSE	HBA1C	HGF	HSPA1B	INSULIN	PLAT
CCL2	CRP	ENG	FTHI	GLUCOSE	HBA1C	HGF	IL18	INSULIN	PLAT
CCL2	CRP	ENG	FTHI	GLUCOSE	HBA1C	HGF	INSULIN	LEP	PLAT
CCL2	CRP	ENG	FTHI	GLUCOSE	HBA1C	HSPA1B	IGFBP1	INSULIN	PLAT

FIGURA 44 (Continuación)

CCL2	CRP	ENG	FTH1	GLUCOSE	HBA1C	HSPA1B	IL18	INSULIN	LEP
CCL2	CRP	ENG	FTH1	GLUCOSE	HBA1C	HSPA1B	IL18	INSULIN	PLAT
CCL2	CRP	ENG	FTH1	GLUCOSE	HBA1C	HSPA1B	IL18	LEP	PLAT
CCL2	CRP	ENG	FTH1	GLUCOSE	HBA1C	HSPA1B	IL2RA	INSULIN	PLAT
CCL2	CRP	ENG	FTH1	GLUCOSE	HBA1C	HSPA1B	INSULIN	LEP	PLAT
CCL2	CRP	ENG	FTH1	GLUCOSE	HBA1C	HSPA1B	INSULIN	PLAT	TRIG
CCL2	CRP	ENG	FTH1	GLUCOSE	HBA1C	HSPA1B	INSULIN	PLAT	VEGF
CCL2	CRP	ENG	FTH1	GLUCOSE	HBA1C	HSPA1B	LEP	PLAT	TRIG
CCL2	CRP	ENG	FTH1	GLUCOSE	HBA1C	IL18	INSULIN	LEP	PLAT
CCL2	CRP	ENG	FTH1	GLUCOSE	HBA1C	IL18	INSULIN	PLAT	TRIG
CCL2	CRP	ENG	FTH1	GLUCOSE	HBA1C	IL18	INSULIN	PLAT	VEGF
CCL2	CRP	ENG	FTH1	GLUCOSE	HBA1C	IL18	LEP	PLAT	TRIG
CCL2	CRP	ENG	FTH1	GLUCOSE	HBA1C	INSULIN	LEP	PLAT	TRIG
CCL2	CRP	ENG	FTH1	GLUCOSE	HBA1C	INSULIN	LEP	PLAT	VEGF
CCL2	CRP	ENG	FTH1	GLUCOSE	HBA1C	INSULIN	PLAT	TRIG	VEGF
CCL2	ENG	FTH1	GLUCOSE	HBA1C	HSPA1B	IL18	INSULIN	LEP	PLAT
CRP	ENG	FTH1	GLUCOSE	GPT	HBA1C	IL18	IL2RA	INSULIN	PLAT
CRP	ENG	FTH1	GLUCOSE	GPT	HBA1C	IL18	INSULIN	LEP	PLAT
CRP	ENG	FTH1	GLUCOSE	HBA1C	HSPA1B	IL18	INSULIN	LEP	PLAT
CRP	ENG	FTH1	GLUCOSE	HBA1C	IL18	INSULIN	LEP	PLAT	TRIG

FIGURA 45

ADIPOQ	CCL2	CRP	ENG	FTH1	GLUCOSE	GPT	HBA1C	HGF	INSULIN	PLAT
ADIPOQ	CCL2	CRP	ENG	FTH1	GLUCOSE	GPT	HBA1C	HGF	LEP	PLAT
ADIPOQ	CCL2	CRP	ENG	FTH1	GLUCOSE	GPT	HBA1C	HSPA1B	IL18	LEP
ADIPOQ	CCL2	CRP	ENG	FTH1	GLUCOSE	GPT	HBA1C	HSPA1B	INSULIN	PLAT
ADIPOQ	CCL2	CRP	ENG	FTH1	GLUCOSE	GPT	HBA1C	HSPA1B	LEP	PLAT
ADIPOQ	CCL2	CRP	ENG	FTH1	GLUCOSE	GPT	HBA1C	IGFBP1	INSULIN	PLAT
ADIPOQ	CCL2	CRP	ENG	FTH1	GLUCOSE	GPT	HBA1C	IGFBP1	LEP	PLAT
ADIPOQ	CCL2	CRP	ENG	FTH1	GLUCOSE	GPT	HBA1C	IL18	INSULIN	PLAT
ADIPOQ	CCL2	CRP	ENG	FTH1	GLUCOSE	GPT	HBA1C	IL18	LEP	PLAT
ADIPOQ	CCL2	CRP	ENG	FTH1	GLUCOSE	GPT	HBA1C	IL2RA	INSULIN	PLAT
ADIPOQ	CCL2	CRP	ENG	FTH1	GLUCOSE	GPT	HBA1C	IL2RA	LEP	PLAT
ADIPOQ	CCL2	CRP	ENG	FTH1	GLUCOSE	GPT	HBA1C	INSULIN	LEP	PLAT
ADIPOQ	CCL2	CRP	ENG	FTH1	GLUCOSE	GPT	HBA1C	INSULIN	PLAT	TRIG
ADIPOQ	CCL2	CRP	ENG	FTH1	GLUCOSE	GPT	HBA1C	INSULIN	PLAT	VEGF
ADIPOQ	CCL2	CRP	ENG	FTH1	GLUCOSE	GPT	HBA1C	LEP	PLAT	TRIG
ADIPOQ	CCL2	CRP	ENG	FTH1	GLUCOSE	GPT	HBA1C	LEP	PLAT	VEGF
ADIPOQ	CCL2	CRP	ENG	FTH1	GLUCOSE	HBA1C	HGF	HSPA1B	LEP	PLAT
ADIPOQ	CCL2	CRP	ENG	FTH1	GLUCOSE	HBA1C	HGF	IL18	INSULIN	PLAT
ADIPOQ	CCL2	CRP	ENG	FTH1	GLUCOSE	HBA1C	HGF	IL18	LEP	PLAT
ADIPOQ	CCL2	CRP	ENG	FTH1	GLUCOSE	HBA1C	HGF	INSULIN	LEP	PLAT
ADIPOQ	CCL2	CRP	ENG	FTH1	GLUCOSE	HBA1C	HSPA1B	IGFBP1	LEP	PLAT
ADIPOQ	CCL2	CRP	ENG	FTH1	GLUCOSE	HBA1C	HSPA1B	IL18	INSULIN	LEP
ADIPOQ	CCL2	CRP	ENG	FTH1	GLUCOSE	HBA1C	HSPA1B	IL18	INSULIN	PLAT
ADIPOQ	CCL2	CRP	ENG	FTH1	GLUCOSE	HBA1C	HSPA1B	IL18	LEP	PLAT
ADIPOQ	CCL2	CRP	ENG	FTH1	GLUCOSE	HBA1C	HSPA1B	IL2RA	INSULIN	PLAT
ADIPOQ	CCL2	CRP	ENG	FTH1	GLUCOSE	HBA1C	HSPA1B	IL2RA	LEP	PLAT
ADIPOQ	CCL2	CRP	ENG	FTH1	GLUCOSE	HBA1C	HSPA1B	INSULIN	LEP	PLAT

FIGURA 45 (Continuación)

ADIPOQ	CCL2	CRP	ENG	FTHI	GLUCOSE	HBA1C	HSPA1B	INSULIN	PLAT	TRIG
ADIPOQ	CCL2	CRP	ENG	FTHI	GLUCOSE	HBA1C	HSPA1B	LEP	PLAT	TRIG
ADIPOQ	CCL2	CRP	ENG	FTHI	GLUCOSE	HBA1C	HSPA1B	LEP	PLAT	VEGF
ADIPOQ	CCL2	CRP	ENG	FTHI	GLUCOSE	HBA1C	IGFBP1	IL18	INSULIN	PLAT
ADIPOQ	CCL2	CRP	ENG	FTHI	GLUCOSE	HBA1C	IGFBP1	IL18	LEP	PLAT
ADIPOQ	CCL2	CRP	ENG	FTHI	GLUCOSE	HBA1C	IGFBP1	INSULIN	LEP	PLAT
ADIPOQ	CCL2	CRP	ENG	FTHI	GLUCOSE	HBA1C	IL18	IL2RA	LEP	PLAT
ADIPOQ	CCL2	CRP	ENG	FTHI	GLUCOSE	HBA1C	IL18	INSULIN	LEP	PLAT
ADIPOQ	CCL2	CRP	ENG	FTHI	GLUCOSE	HBA1C	IL18	INSULIN	PLAT	TRIG
ADIPOQ	CCL2	CRP	ENG	FTHI	GLUCOSE	HBA1C	IL18	INSULIN	PLAT	VEGF
ADIPOQ	CCL2	CRP	ENG	FTHI	GLUCOSE	HBA1C	IL18	LEP	PLAT	TRIG
ADIPOQ	CCL2	CRP	ENG	FTHI	GLUCOSE	HBA1C	IL18	LEP	PLAT	TRIG
ADIPOQ	CCL2	CRP	ENG	FTHI	GLUCOSE	HBA1C	IL18	LEP	PLAT	VEGF
ADIPOQ	CCL2	CRP	ENG	FTHI	GLUCOSE	HBA1C	IL18	LEP	PLAT	VEGF
ADIPOQ	CCL2	CRP	ENG	FTHI	GLUCOSE	HBA1C	IL2RA	INSULIN	LEP	PLAT
ADIPOQ	CCL2	CRP	ENG	FTHI	GLUCOSE	HBA1C	INSULIN	LEP	PLAT	TRIG
ADIPOQ	CCL2	CRP	ENG	FTHI	GLUCOSE	HBA1C	INSULIN	LEP	PLAT	VEGF
ADIPOQ	CCL2	CRP	ENG	FTHI	GLUCOSE	HBA1C	LEP	PLAT	TRIG	VEGF
ADIPOQ	CCL2	CRP	ENG	FTHI	GLUCOSE	HSPA1B	IL18	INSULIN	LEP	PLAT
ADIPOQ	CRP	ENG	FTHI	GLUCOSE	GPT	HBA1C	HGF	IL18	LEP	PLAT
ADIPOQ	CRP	ENG	FTHI	GLUCOSE	GPT	HBA1C	HGF	INSULIN	LEP	PLAT
ADIPOQ	CRP	ENG	FTHI	GLUCOSE	GPT	HBA1C	HSPA1B	IL18	INSULIN	PLAT
ADIPOQ	CRP	ENG	FTHI	GLUCOSE	GPT	HBA1C	HSPA1B	IL18	LEP	PLAT
ADIPOQ	CRP	ENG	FTHI	GLUCOSE	GPT	HBA1C	HSPA1B	IL2RA	LEP	PLAT
ADIPOQ	CRP	ENG	FTHI	GLUCOSE	GPT	HBA1C	HSPA1B	INSULIN	LEP	PLAT
ADIPOQ	CRP	ENG	FTHI	GLUCOSE	GPT	HBA1C	HSPA1B	LEP	PLAT	VEGF
ADIPOQ	CRP	ENG	FTHI	GLUCOSE	GPT	HBA1C	IGFBP1	IL18	LEP	PLAT
ADIPOQ	CRP	ENG	FTHI	GLUCOSE	GPT	HBA1C	IGFBP1	INSULIN	LEP	PLAT

FIGURA 45 (Continuación)

ADIPOQ	CRP	ENG	FTHI	GLUCOSE	GPT	HBA1C	IL18	IL2RA	INSULIN	PLAT
ADIPOQ	CRP	ENG	FTHI	GLUCOSE	GPT	HBA1C	IL18	IL2RA	LEP	PLAT
ADIPOQ	CRP	ENG	FTHI	GLUCOSE	GPT	HBA1C	IL18	INSULIN	LEP	PLAT
ADIPOQ	CRP	ENG	FTHI	GLUCOSE	GPT	HBA1C	IL18	LEP	PLAT	TRIG
ADIPOQ	CRP	ENG	FTHI	GLUCOSE	GPT	HBA1C	IL18	LEP	PLAT	VEGF
ADIPOQ	CRP	ENG	FTHI	GLUCOSE	GPT	HBA1C	IL2RA	INSULIN	LEP	PLAT
ADIPOQ	CRP	ENG	FTHI	GLUCOSE	GPT	HBA1C	INSULIN	LEP	PLAT	TRIG
ADIPOQ	CRP	ENG	FTHI	GLUCOSE	GPT	HBA1C	INSULIN	LEP	PLAT	VEGF
ADIPOQ	CRP	ENG	FTHI	GLUCOSE	GPT	HBA1C	LEP	PLAT	TRIG	VEGF
ADIPOQ	CRP	ENG	FTHI	GLUCOSE	HBA1C	HGF	HSPA1B	IL18	LEP	PLAT
ADIPOQ	CRP	ENG	FTHI	GLUCOSE	HBA1C	HGF	IL18	INSULIN	LEP	PLAT
ADIPOQ	CRP	ENG	FTHI	GLUCOSE	HBA1C	HSPA1B	IGFBP1	IL18	LEP	PLAT
ADIPOQ	CRP	ENG	FTHI	GLUCOSE	HBA1C	HSPA1B	IL18	IL2RA	INSULIN	PLAT
ADIPOQ	CRP	ENG	FTHI	GLUCOSE	HBA1C	HSPA1B	IL18	IL2RA	LEP	PLAT
ADIPOQ	CRP	ENG	FTHI	GLUCOSE	HBA1C	HSPA1B	IL18	INSULIN	LEP	PLAT
ADIPOQ	CRP	ENG	FTHI	GLUCOSE	HBA1C	HSPA1B	IL18	INSULIN	PLAT	TRIG
ADIPOQ	CRP	ENG	FTHI	GLUCOSE	HBA1C	HSPA1B	IL18	LEP	PLAT	TRIG
ADIPOQ	CRP	ENG	FTHI	GLUCOSE	HBA1C	HSPA1B	IL18	LEP	PLAT	VEGF
ADIPOQ	CRP	ENG	FTHI	GLUCOSE	HBA1C	HSPA1B	IL2RA	INSULIN	LEP	PLAT
ADIPOQ	CRP	ENG	FTHI	GLUCOSE	HBA1C	HSPA1B	INSULIN	LEP	PLAT	TRIG
ADIPOQ	CRP	ENG	FTHI	GLUCOSE	HBA1C	HSPA1B	LEP	PLAT	TRIG	VEGF
ADIPOQ	CRP	ENG	FTHI	GLUCOSE	HBA1C	IGFBP1	IL18	INSULIN	LEP	PLAT
ADIPOQ	CRP	ENG	FTHI	GLUCOSE	HBA1C	IL18	IL2RA	INSULIN	LEP	PLAT
ADIPOQ	CRP	ENG	FTHI	GLUCOSE	HBA1C	IL18	IL2RA	INSULIN	LEP	PLAT
ADIPOQ	CRP	ENG	FTHI	GLUCOSE	HBA1C	HSPA1B	IL18	INSULIN	PLAT	TRIG
ADIPOQ	CRP	ENG	FTHI	GLUCOSE	HBA1C	HSPA1B	IL18	LEP	PLAT	TRIG
ADIPOQ	CRP	ENG	FTHI	GLUCOSE	HBA1C	HSPA1B	IL18	LEP	PLAT	VEGF
ADIPOQ	CRP	ENG	FTHI	GLUCOSE	HBA1C	HSPA1B	IL2RA	INSULIN	LEP	TRIG
ADIPOQ	CRP	ENG	FTHI	GLUCOSE	HBA1C	HSPA1B	INSULIN	LEP	PLAT	TRIG
ADIPOQ	CRP	ENG	FTHI	GLUCOSE	HBA1C	HSPA1B	LEP	PLAT	TRIG	VEGF
ADIPOQ	CRP	ENG	FTHI	GLUCOSE	HBA1C	IGFBP1	IL18	INSULIN	LEP	PLAT
ADIPOQ	CRP	ENG	FTHI	GLUCOSE	HBA1C	IL18	IL2RA	INSULIN	LEP	PLAT
ADIPOQ	CRP	ENG	FTHI	GLUCOSE	HBA1C	IL18	INSULIN	LEP	PLAT	TRIG
ADIPOQ	CRP	ENG	FTHI	GLUCOSE	HBA1C	IL18	INSULIN	LEP	PLAT	VEGF
ADIPOQ	CRP	ENG	FTHI	GLUCOSE	HBA1C	IL18	LEP	PLAT	TRIG	VEGF
ADIPOQ	CRP	ENG	FTHI	GLUCOSE	HBA1C	IL18	HSPA1B	IL18	INSULIN	PLAT
ADIPOQ	CRP	ENG	FTHI	GLUCOSE	GPT	HBA1C	HSPA1B	IL18	INSULIN	PLAT
CCL2	CRP	ENG	FTHI	GLUCOSE	GPT	HBA1C	HSPA1B	IL18	INSULIN	PLAT

FIGURA 45 (Continuación)

CCL2	CRP	ENG	FTH1	GLUCOSE	GPT	HBA1C	HSPA1B	IL2RA	INSULIN	PLAT
CCL2	CRP	ENG	FTH1	GLUCOSE	GPT	HBA1C	HSPA1B	INSULIN	LEP	PLAT
CCL2	CRP	ENG	FTH1	GLUCOSE	GPT	HBA1C	IL18	IL2RA	INSULIN	PLAT
CCL2	CRP	ENG	FTH1	GLUCOSE	GPT	HBA1C	IL18	INSULIN	LEP	PLAT
CCL2	CRP	ENG	FTH1	GLUCOSE	GPT	HBA1C	IL18	INSULIN	PLAT	VEGF
CCL2	CRP	ENG	FTH1	GLUCOSE	GPT	HBA1C	IL2RA	INSULIN	LEP	PLAT
CCL2	CRP	ENG	FTH1	GLUCOSE	GPT	HBA1C	INSULIN	LEP	PLAT	TRIG
CCL2	CRP	ENG	FTH1	GLUCOSE	GPT	HBA1C	INSULIN	LEP	PLAT	VEGF
CCL2	CRP	ENG	FTH1	GLUCOSE	HBA1C	HGF	HSPA1B	IL18	INSULIN	PLAT
CCL2	CRP	ENG	FTH1	GLUCOSE	HBA1C	HSPA1B	IGFBP1	IL18	INSULIN	PLAT
CCL2	CRP	ENG	FTH1	GLUCOSE	HBA1C	HSPA1B	IL18	IL2RA	INSULIN	PLAT
CCL2	CRP	ENG	FTH1	GLUCOSE	HBA1C	HSPA1B	IL18	INSULIN	LEP	PLAT
CCL2	CRP	ENG	FTH1	GLUCOSE	HBA1C	HSPA1B	IL18	INSULIN	PLAT	TRIG
CCL2	CRP	ENG	FTH1	GLUCOSE	HBA1C	HSPA1B	IL18	INSULIN	PLAT	VEGF
CCL2	CRP	ENG	FTH1	GLUCOSE	HBA1C	HSPA1B	IL18	INSULIN	PLAT	TRIG
CCL2	CRP	ENG	FTH1	GLUCOSE	HBA1C	HSPA1B	IL18	LEP	PLAT	TRIG
CCL2	CRP	ENG	FTH1	GLUCOSE	HBA1C	HSPA1B	IL2RA	INSULIN	LEP	PLAT
CCL2	CRP	ENG	FTH1	GLUCOSE	HBA1C	HSPA1B	IL2RA	INSULIN	PLAT	TRIG
CCL2	CRP	ENG	FTH1	GLUCOSE	HBA1C	HSPA1B	INSULIN	LEP	PLAT	TRIG
CCL2	CRP	ENG	FTH1	GLUCOSE	HBA1C	HSPA1B	INSULIN	LEP	PLAT	VEGF
CCL2	CRP	ENG	FTH1	GLUCOSE	HBA1C	IL18	INSULIN	LEP	PLAT	TRIG

FIGURA 46

ADIPOQ	CCL2	CRP	ENG	FTH1	GLUCOSE	GPT	HBA1C	HGF	HSPA1B	INSULIN	PLAT
ADIPOQ	CCL2	CRP	ENG	FTH1	GLUCOSE	GPT	HBA1C	HGF	HSPA1B	LEP	PLAT
ADIPOQ	CCL2	CRP	ENG	FTH1	GLUCOSE	GPT	HBA1C	HGF	IL18	INSULIN	PLAT
ADIPOQ	CCL2	CRP	ENG	FTH1	GLUCOSE	GPT	HBA1C	HGF	IL18	LEP	PLAT
ADIPOQ	CCL2	CRP	ENG	FTH1	GLUCOSE	GPT	HBA1C	HGF	IL2RA	INSULIN	PLAT
ADIPOQ	CCL2	CRP	ENG	FTH1	GLUCOSE	GPT	HBA1C	HGF	INSULIN	LEP	PLAT
ADIPOQ	CCL2	CRP	ENG	FTH1	GLUCOSE	GPT	HBA1C	HGF	LEP	PLAT	VEGF
ADIPOQ	CCL2	CRP	ENG	FTH1	GLUCOSE	GPT	HBA1C	HSPA1B	IGFBP1	LEP	PLAT
ADIPOQ	CCL2	CRP	ENG	FTH1	GLUCOSE	GPT	HBA1C	HSPA1B	IL18	INSULIN	PLAT
ADIPOQ	CCL2	CRP	ENG	FTH1	GLUCOSE	GPT	HBA1C	HSPA1B	IL18	LEP	PLAT
ADIPOQ	CCL2	CRP	ENG	FTH1	GLUCOSE	GPT	HBA1C	HSPA1B	IL2RA	INSULIN	PLAT
ADIPOQ	CCL2	CRP	ENG	FTH1	GLUCOSE	GPT	HBA1C	HSPA1B	IL2RA	LEP	PLAT
ADIPOQ	CCL2	CRP	ENG	FTH1	GLUCOSE	GPT	HBA1C	HSPA1B	INSULIN	LEP	PLAT
ADIPOQ	CCL2	CRP	ENG	FTH1	GLUCOSE	GPT	HBA1C	HSPA1B	INSULIN	PLAT	TRIG
ADIPOQ	CCL2	CRP	ENG	FTH1	GLUCOSE	GPT	HBA1C	HSPA1B	LEP	PLAT	TRIG
ADIPOQ	CCL2	CRP	ENG	FTH1	GLUCOSE	GPT	HBA1C	HSPA1B	LEP	PLAT	VEGF
ADIPOQ	CCL2	CRP	ENG	FTH1	GLUCOSE	GPT	HBA1C	IGFBP1	IL18	INSULIN	PLAT
ADIPOQ	CCL2	CRP	ENG	FTH1	GLUCOSE	GPT	HBA1C	IGFBP1	IL18	LEP	PLAT
ADIPOQ	CCL2	CRP	ENG	FTH1	GLUCOSE	GPT	HBA1C	IGFBP1	INSULIN	LEP	PLAT
ADIPOQ	CCL2	CRP	ENG	FTH1	GLUCOSE	GPT	HBA1C	IGFBP1	LEP	PLAT	TRIG
ADIPOQ	CCL2	CRP	ENG	FTH1	GLUCOSE	GPT	HBA1C	IGFBP1	LEP	PLAT	VEGF
ADIPOQ	CCL2	CRP	ENG	FTH1	GLUCOSE	GPT	HBA1C	IL18	IL2RA	INSULIN	PLAT
ADIPOQ	CCL2	CRP	ENG	FTH1	GLUCOSE	GPT	HBA1C	IL18	IL2RA	LEP	PLAT
ADIPOQ	CCL2	CRP	ENG	FTH1	GLUCOSE	GPT	HBA1C	IL18	INSULIN	LEP	PLAT
ADIPOQ	CCL2	CRP	ENG	FTH1	GLUCOSE	GPT	HBA1C	IL18	INSULIN	PLAT	VEGF
ADIPOQ	CCL2	CRP	ENG	FTH1	GLUCOSE	GPT	HBA1C	IL18	INSULIN	PLAT	TRIG
ADIPOQ	CCL2	CRP	ENG	FTH1	GLUCOSE	GPT	HBA1C	IL18	LEP	PLAT	VEGF

FIGURA 46 (Continuación)

ADIPOQ	CCL2	CRP	ENG	FTH1	GLUCOSE	GPT	HBA1C	IL2RA	INSULIN	LEP	PLAT
ADIPOQ	CCL2	CRP	ENG	FTH1	GLUCOSE	GPT	HBA1C	INSULIN	LEP	PLAT	TRIG
ADIPOQ	CCL2	CRP	ENG	FTH1	GLUCOSE	GPT	HBA1C	INSULIN	LEP	PLAT	VEGF
ADIPOQ	CCL2	CRP	ENG	FTH1	GLUCOSE	GPT	HBA1C	LEP	PLAT	TRIG	VEGF
ADIPOQ	CCL2	CRP	ENG	FTH1	GLUCOSE	HBA1C	HGF	HSPA1B	IL18	INSULIN	PLAT
ADIPOQ	CCL2	CRP	ENG	FTH1	GLUCOSE	HBA1C	HGF	HSPA1B	IL18	LEP	PLAT
ADIPOQ	CCL2	CRP	ENG	FTH1	GLUCOSE	HBA1C	HGF	HSPA1B	INSULIN	LEP	PLAT
ADIPOQ	CCL2	CRP	ENG	FTH1	GLUCOSE	HBA1C	HGF	HSPA1B	LEP	PLAT	VEGF
ADIPOQ	CCL2	CRP	ENG	FTH1	GLUCOSE	HBA1C	HGF	IL18	INSULIN	LEP	PLAT
ADIPOQ	CCL2	CRP	ENG	FTH1	GLUCOSE	HBA1C	HGF	IL18	LEP	PLAT	TRIG
ADIPOQ	CCL2	CRP	ENG	FTH1	GLUCOSE	HBA1C	HGF	INSULIN	LEP	PLAT	TRIG
ADIPOQ	CCL2	CRP	ENG	FTH1	GLUCOSE	HBA1C	HGF	INSULIN	LEP	PLAT	VEGF
ADIPOQ	CCL2	CRP	ENG	FTH1	GLUCOSE	HBA1C	HSPA1B	IGFBP1	IL18	INSULIN	PLAT
ADIPOQ	CCL2	CRP	ENG	FTH1	GLUCOSE	HBA1C	HSPA1B	IGFBP1	IL18	LEP	PLAT
ADIPOQ	CCL2	CRP	ENG	FTH1	GLUCOSE	HBA1C	HSPA1B	IGFBP1	IL2RA	LEP	PLAT
ADIPOQ	CCL2	CRP	ENG	FTH1	GLUCOSE	HBA1C	HSPA1B	IGFBP1	INSULIN	LEP	PLAT
ADIPOQ	CCL2	CRP	ENG	FTH1	GLUCOSE	HBA1C	HSPA1B	IGFBP1	LEP	PLAT	TRIG
ADIPOQ	CCL2	CRP	ENG	FTH1	GLUCOSE	HBA1C	HSPA1B	IGFBP1	LEP	PLAT	VEGF
ADIPOQ	CCL2	CRP	ENG	FTH1	GLUCOSE	HBA1C	HSPA1B	IL18	IL2RA	INSULIN	PLAT
ADIPOQ	CCL2	CRP	ENG	FTH1	GLUCOSE	HBA1C	HSPA1B	IL18	IL2RA	LEP	PLAT
ADIPOQ	CCL2	CRP	ENG	FTH1	GLUCOSE	HBA1C	HSPA1B	IL18	INSULIN	LEP	PLAT
ADIPOQ	CCL2	CRP	ENG	FTH1	GLUCOSE	HBA1C	HSPA1B	IL18	INSULIN	PLAT	TRIG
ADIPOQ	CCL2	CRP	ENG	FTH1	GLUCOSE	HBA1C	HSPA1B	IL18	INSULIN	PLAT	VEGF
ADIPOQ	CCL2	CRP	ENG	FTH1	GLUCOSE	HBA1C	HSPA1B	IL18	LEP	PLAT	TRIG
ADIPOQ	CCL2	CRP	ENG	FTH1	GLUCOSE	HBA1C	HSPA1B	IL18	LEP	PLAT	VEGF
ADIPOQ	CCL2	CRP	ENG	FTH1	GLUCOSE	HBA1C	HSPA1B	IL2RA	INSULIN	LEP	PLAT

FIGURA 46 (Continuación)

ADIPOQ	CCL2	CRP	ENG	FTHI	GLUCOSE	HBAIC	HSPAIB	IL2RA	LEP	PLAT	TRIG
ADIPOQ	CCL2	CRP	ENG	FTHI	GLUCOSE	HBAIC	HSPAIB	IL2RA	LEP	PLAT	VEGF
ADIPOQ	CCL2	CRP	ENG	FTHI	GLUCOSE	HBAIC	HSPAIB	INSULIN	LEP	PLAT	TRIG
ADIPOQ	CCL2	CRP	ENG	FTHI	GLUCOSE	HBAIC	HSPAIB	INSULIN	LEP	PLAT	VEGF
ADIPOQ	CCL2	CRP	ENG	FTHI	GLUCOSE	HBAIC	HSPAIB	LEP	PLAT	TRIG	VEGF
ADIPOQ	CCL2	CRP	ENG	FTHI	GLUCOSE	HBAIC	IGFBP1	IL18	INSULIN	LEP	PLAT
ADIPOQ	CCL2	CRP	ENG	FTHI	GLUCOSE	HBAIC	IGFBP1	IL18	LEP	PLAT	TRIG
ADIPOQ	CCL2	CRP	ENG	FTHI	GLUCOSE	HBAIC	IGFBP1	IL18	LEP	PLAT	VEGF
ADIPOQ	CCL2	CRP	ENG	FTHI	GLUCOSE	HBAIC	IGFBP1	INSULIN	LEP	PLAT	TRIG
ADIPOQ	CCL2	CRP	ENG	FTHI	GLUCOSE	HBAIC	IL18	IL2RA	INSULIN	LEP	PLAT
ADIPOQ	CCL2	CRP	ENG	FTHI	GLUCOSE	HBAIC	IL18	INSULIN	LEP	PLAT	TRIG
ADIPOQ	CCL2	CRP	ENG	FTHI	GLUCOSE	HBAIC	IL18	INSULIN	LEP	PLAT	VEGF
ADIPOQ	CCL2	CRP	ENG	FTHI	GLUCOSE	HBAIC	IL18	LEP	PLAT	TRIG	VEGF
ADIPOQ	CCL2	CRP	ENG	FTHI	GLUCOSE	HBAIC	INSULIN	LEP	PLAT	TRIG	VEGF
ADIPOQ	CRP	ENG	FTHI	GLUCOSE	GPT	HBAIC	HGF	HSPAIB	IL18	LEP	PLAT
ADIPOQ	CRP	ENG	FTHI	GLUCOSE	GPT	HBAIC	HGF	IL18	INSULIN	LEP	PLAT
ADIPOQ	CRP	ENG	FTHI	GLUCOSE	GPT	HBAIC	HSPAIB	IGFBP1	IL18	LEP	PLAT
ADIPOQ	CRP	ENG	FTHI	GLUCOSE	GPT	HBAIC	HSPAIB	IL18	IL2RA	LEP	PLAT
ADIPOQ	CRP	ENG	FTHI	GLUCOSE	GPT	HBAIC	HSPAIB	IL18	INSULIN	LEP	PLAT
ADIPOQ	CRP	ENG	FTHI	GLUCOSE	GPT	HBAIC	HSPAIB	IL18	LEP	PLAT	TRIG
ADIPOQ	CRP	ENG	FTHI	GLUCOSE	GPT	HBAIC	HSPAIB	IL18	LEP	PLAT	VEGF
ADIPOQ	CRP	ENG	FTHI	GLUCOSE	GPT	HBAIC	HSPAIB	IL2RA	INSULIN	LEP	PLAT
ADIPOQ	CRP	ENG	FTHI	GLUCOSE	GPT	HBAIC	HSPAIB	INSULIN	LEP	PLAT	TRIG
ADIPOQ	CRP	ENG	FTHI	GLUCOSE	GPT	HBAIC	HSPAIB	INSULIN	LEP	PLAT	VEGF
ADIPOQ	CRP	ENG	FTHI	GLUCOSE	GPT	HBAIC	IGFBP1	IL18	INSULIN	LEP	PLAT
ADIPOQ	CRP	ENG	FTHI	GLUCOSE	GPT	HBAIC	IL18	IL2RA	INSULIN	LEP	PLAT

FIGURA 46 (Continuación)

ADIPOQ	CRP	ENG	FTH1	GLUCOSE	GPT	HBA1C	IL18	INSULIN	LEP	PLAT	TRIG
ADIPOQ	CRP	ENG	FTH1	GLUCOSE	GPT	HBA1C	IL18	INSULIN	LEP	PLAT	VEGF
ADIPOQ	CRP	ENG	FTH1	GLUCOSE	GPT	HBA1C	INSULIN	LEP	PLAT	TRIG	VEGF
ADIPOQ	CRP	ENG	FTH1	GLUCOSE	HBA1C	HGF	HSPA1B	IL18	INSULIN	LEP	PLAT
ADIPOQ	CRP	ENG	FTH1	GLUCOSE	HBA1C	HGF	HSPA1B	IL18	LEP	PLAT	TRIG
ADIPOQ	CRP	ENG	FTH1	GLUCOSE	HBA1C	HSPA1B	IGFBP1	IL18	INSULIN	LEP	PLAT
ADIPOQ	CRP	ENG	FTH1	GLUCOSE	HBA1C	HSPA1B	IGFBP1	IL18	LEP	PLAT	TRIG
ADIPOQ	CRP	ENG	FTH1	GLUCOSE	HBA1C	HSPA1B	IL18	IL2RA	INSULIN	LEP	PLAT
ADIPOQ	CRP	ENG	FTH1	GLUCOSE	HBA1C	HSPA1B	IL18	INSULIN	LEP	PLAT	TRIG
ADIPOQ	CRP	ENG	FTH1	GLUCOSE	HBA1C	HSPA1B	IL18	INSULIN	LEP	PLAT	VEGF
ADIPOQ	CRP	ENG	FTH1	GLUCOSE	HBA1C	HSPA1B	IL18	LEP	PLAT	TRIG	VEGF
ADIPOQ	CRP	ENG	FTH1	GLUCOSE	HBA1C	IL18	IL2RA	INSULIN	LEP	PLAT	TRIG
ADIPOQ	CRP	ENG	FTH1	GLUCOSE	HBA1C	IL18	INSULIN	LEP	PLAT	TRIG	VEGF
CCL2	CRP	ENG	FTH1	GLUCOSE	GPT	HBA1C	HSPA1B	IL18	IL2RA	INSULIN	PLAT
CCL2	CRP	ENG	FTH1	GLUCOSE	GPT	HBA1C	HSPA1B	IL18	INSULIN	LEP	PLAT
CCL2	CRP	ENG	FTH1	GLUCOSE	GPT	HBA1C	HSPA1B	IL2RA	INSULIN	LEP	PLAT
CCL2	CRP	ENG	FTH1	GLUCOSE	HBA1C	HGF	HSPA1B	IL18	INSULIN	LEP	PLAT
CCL2	CRP	ENG	FTH1	GLUCOSE	HBA1C	HSPA1B	IGFBP1	IL18	INSULIN	LEP	PLAT
CCL2	CRP	ENG	FTH1	GLUCOSE	HBA1C	HSPA1B	IL18	INSULIN	LEP	PLAT	TRIG
CCL2	CRP	ENG	FTH1	GLUCOSE	HBA1C	HSPA1B	IL18	INSULIN	LEP	PLAT	VEGF

FIGURA 47

ADIPOQ	CCL2	CRP	ENG	FTH1	GLUCOSE	GPT	HBA1C	HGF	HSPA1B	IL18	INSULIN	PLAT
ADIPOQ	CCL2	CRP	ENG	FTH1	GLUCOSE	GPT	HBA1C	HGF	HSPA1B	IL18	LEP	PLAT
ADIPOQ	CCL2	CRP	ENG	FTH1	GLUCOSE	GPT	HBA1C	HGF	HSPA1B	INSULIN	LEP	PLAT
ADIPOQ	CCL2	CRP	ENG	FTH1	GLUCOSE	GPT	HBA1C	HGF	HSPA1B	LEP	PLAT	TRIG
ADIPOQ	CCL2	CRP	ENG	FTH1	GLUCOSE	GPT	HBA1C	HGF	HSPA1B	LEP	PLAT	VEGF
ADIPOQ	CCL2	CRP	ENG	FTH1	GLUCOSE	GPT	HBA1C	HGF	IGFBP1	IL18	LEP	PLAT
ADIPOQ	CCL2	CRP	ENG	FTH1	GLUCOSE	GPT	HBA1C	HGF	IGFBP1	INSULIN	LEP	PLAT
ADIPOQ	CCL2	CRP	ENG	FTH1	GLUCOSE	GPT	HBA1C	HGF	IL18	INSULIN	LEP	PLAT
ADIPOQ	CCL2	CRP	ENG	FTH1	GLUCOSE	GPT	HBA1C	HGF	IL18	LEP	PLAT	TRIG
ADIPOQ	CCL2	CRP	ENG	FTH1	GLUCOSE	GPT	HBA1C	HGF	IL18	LEP	PLAT	VEGF
ADIPOQ	CCL2	CRP	ENG	FTH1	GLUCOSE	GPT	HBA1C	HGF	IL2RA	INSULIN	LEP	PLAT
ADIPOQ	CCL2	CRP	ENG	FTH1	GLUCOSE	GPT	HBA1C	HGF	INSULIN	LEP	PLAT	TRIG
ADIPOQ	CCL2	CRP	ENG	FTH1	GLUCOSE	GPT	HBA1C	HGF	INSULIN	LEP	PLAT	VEGF
ADIPOQ	CCL2	CRP	ENG	FTH1	GLUCOSE	GPT	HBA1C	HSPA1B	IGFBP1	IL18	INSULIN	PLAT
ADIPOQ	CCL2	CRP	ENG	FTH1	GLUCOSE	GPT	HBA1C	HSPA1B	IGFBP1	IL18	LEP	PLAT
ADIPOQ	CCL2	CRP	ENG	FTH1	GLUCOSE	GPT	HBA1C	HSPA1B	IGFBP1	INSULIN	LEP	PLAT
ADIPOQ	CCL2	CRP	ENG	FTH1	GLUCOSE	GPT	HBA1C	HSPA1B	IGFBP1	LEP	PLAT	TRIG
ADIPOQ	CCL2	CRP	ENG	FTH1	GLUCOSE	GPT	HBA1C	HSPA1B	IGFBP1	LEP	PLAT	VEGF
ADIPOQ	CCL2	CRP	ENG	FTH1	GLUCOSE	GPT	HBA1C	HSPA1B	IL18	IL2RA	INSULIN	PLAT
ADIPOQ	CCL2	CRP	ENG	FTH1	GLUCOSE	GPT	HBA1C	HSPA1B	IL18	IL2RA	LEP	PLAT
ADIPOQ	CCL2	CRP	ENG	FTH1	GLUCOSE	GPT	HBA1C	HSPA1B	IL18	INSULIN	LEP	PLAT
ADIPOQ	CCL2	CRP	ENG	FTH1	GLUCOSE	GPT	HBA1C	HSPA1B	IL18	INSULIN	PLAT	TRIG
ADIPOQ	CCL2	CRP	ENG	FTH1	GLUCOSE	GPT	HBA1C	HSPA1B	IL18	INSULIN	PLAT	VEGF
ADIPOQ	CCL2	CRP	ENG	FTH1	GLUCOSE	GPT	HBA1C	HSPA1B	IL18	LEP	PLAT	TRIG
ADIPOQ	CCL2	CRP	ENG	FTH1	GLUCOSE	GPT	HBA1C	HSPA1B	IL18	LEP	PLAT	VEGF
ADIPOQ	CCL2	CRP	ENG	FTH1	GLUCOSE	GPT	HBA1C	HSPA1B	IL2RA	INSULIN	LEP	PLAT
ADIPOQ	CCL2	CRP	ENG	FTH1	GLUCOSE	GPT	HBA1C	HSPA1B	IL2RA	LEP	PLAT	VEGF

FIGURA 47 (Continuación)

ADIPOQ	CCL2	CRP	ENG	FTHI	GLUCOSE	GPT	HBA1C	HSPA1B	INSULIN	LEP	PLAT	TRIG
ADIPOQ	CCL2	CRP	ENG	FTHI	GLUCOSE	GPT	HBA1C	HSPA1B	INSULIN	LEP	PLAT	TRIG
ADIPOQ	CCL2	CRP	ENG	FTHI	GLUCOSE	GPT	HBA1C	HSPA1B	LEP	PLAT	TRIG	VEGF
ADIPOQ	CCL2	CRP	ENG	FTHI	GLUCOSE	GPT	HBA1C	IGFBP1	IL18	INSULIN	LEP	PLAT
ADIPOQ	CCL2	CRP	ENG	FTHI	GLUCOSE	GPT	HBA1C	IGFBP1	IL18	LEP	PLAT	TRIG
ADIPOQ	CCL2	CRP	ENG	FTHI	GLUCOSE	GPT	HBA1C	IGFBP1	IL18	LEP	PLAT	VEGF
ADIPOQ	CCL2	CRP	ENG	FTHI	GLUCOSE	GPT	HBA1C	IGFBP1	IL2RA	INSULIN	LEP	PLAT
ADIPOQ	CCL2	CRP	ENG	FTHI	GLUCOSE	GPT	HBA1C	IGFBP1	INSULIN	LEP	PLAT	TRIG
ADIPOQ	CCL2	CRP	ENG	FTHI	GLUCOSE	GPT	HBA1C	IGFBP1	INSULIN	LEP	PLAT	VEGF
ADIPOQ	CCL2	CRP	ENG	FTHI	GLUCOSE	GPT	HBA1C	IL18	IL2RA	INSULIN	LEP	PLAT
ADIPOQ	CCL2	CRP	ENG	FTHI	GLUCOSE	GPT	HBA1C	IL18	INSULIN	LEP	PLAT	TRIG
ADIPOQ	CCL2	CRP	ENG	FTHI	GLUCOSE	GPT	HBA1C	IL18	INSULIN	LEP	PLAT	VEGF
ADIPOQ	CCL2	CRP	ENG	FTHI	GLUCOSE	GPT	HBA1C	IL18	LEP	PLAT	TRIG	VEGF
ADIPOQ	CCL2	CRP	ENG	FTHI	GLUCOSE	GPT	HBA1C	IL2RA	INSULIN	LEP	PLAT	TRIG
ADIPOQ	CCL2	CRP	ENG	FTHI	GLUCOSE	GPT	HBA1C	IL2RA	INSULIN	LEP	PLAT	VEGF
ADIPOQ	CCL2	CRP	ENG	FTHI	GLUCOSE	GPT	HBA1C	INSULIN	LEP	PLAT	TRIG	VEGF
ADIPOQ	CCL2	CRP	ENG	FTHI	GLUCOSE	HBA1C	HGF	HSPA1B	IGFBP1	IL18	LEP	PLAT
ADIPOQ	CCL2	CRP	ENG	FTHI	GLUCOSE	HBA1C	HGF	HSPA1B	IGFBP1	INSULIN	LEP	PLAT
ADIPOQ	CCL2	CRP	ENG	FTHI	GLUCOSE	HBA1C	HGF	HSPA1B	IL18	IL2RA	LEP	PLAT
ADIPOQ	CCL2	CRP	ENG	FTHI	GLUCOSE	HBA1C	HGF	HSPA1B	IL18	INSULIN	LEP	PLAT
ADIPOQ	CCL2	CRP	ENG	FTHI	GLUCOSE	HBA1C	HGF	HSPA1B	IL18	LEP	PLAT	TRIG
ADIPOQ	CCL2	CRP	ENG	FTHI	GLUCOSE	HBA1C	HGF	HSPA1B	IL18	LEP	PLAT	VEGF
ADIPOQ	CCL2	CRP	ENG	FTHI	GLUCOSE	HBA1C	HGF	HSPA1B	IL2RA	INSULIN	LEP	PLAT
ADIPOQ	CCL2	CRP	ENG	FTHI	GLUCOSE	HBA1C	HGF	HSPA1B	INSULIN	LEP	PLAT	TRIG
ADIPOQ	CCL2	CRP	ENG	FTHI	GLUCOSE	HBA1C	HGF	HSPA1B	INSULIN	LEP	PLAT	VEGF
ADIPOQ	CCL2	CRP	ENG	FTHI	GLUCOSE	HBA1C	HGF	HSPA1B	IL18	INSULIN	LEP	PLAT

FIGURA 47 (Continuación)

	ADIPOQ	CCL2	CRP	ENG	FTHI	GLUCOSE	HBA1C	HGF	IL18	INSULIN	LEP	PLAT	TRIG
	ADIPOQ	CCL2	CRP	ENG	FTHI	GLUCOSE	HBA1C	HGF	IL18	INSULIN	LEP	PLAT	TRIG
	ADIPOQ	CCL2	CRP	ENG	FTHI	GLUCOSE	HBA1C	HSPA1B	IGFBP1	IL18	INSULIN	PLAT	VEGF
	ADIPOQ	CCL2	CRP	ENG	FTHI	GLUCOSE	HBA1C	HSPA1B	IGFBP1	IL18	IL2RA	INSULIN	PLAT
	ADIPOQ	CCL2	CRP	ENG	FTHI	GLUCOSE	HBA1C	HSPA1B	IGFBP1	IL18	IL2RA	LEP	PLAT
	ADIPOQ	CCL2	CRP	ENG	FTHI	GLUCOSE	HBA1C	HSPA1B	IGFBP1	IL18	INSULIN	LEP	PLAT
	ADIPOQ	CCL2	CRP	ENG	FTHI	GLUCOSE	HBA1C	HSPA1B	IGFBP1	IL18	LEP	PLAT	TRIG
	ADIPOQ	CCL2	CRP	ENG	FTHI	GLUCOSE	HBA1C	HSPA1B	IGFBP1	IL18	LEP	PLAT	VEGF
	ADIPOQ	CCL2	CRP	ENG	FTHI	GLUCOSE	HBA1C	HSPA1B	IGFBP1	IL18	INSULIN	LEP	PLAT
	ADIPOQ	CCL2	CRP	ENG	FTHI	GLUCOSE	HBA1C	HSPA1B	IL18	IL2RA	INSULIN	LEP	PLAT
	ADIPOQ	CCL2	CRP	ENG	FTHI	GLUCOSE	HBA1C	HSPA1B	IL18	IL2RA	INSULIN	PLAT	TRIG
	ADIPOQ	CCL2	CRP	ENG	FTHI	GLUCOSE	HBA1C	HSPA1B	IL18	IL2RA	LEP	PLAT	TRIG
	ADIPOQ	CCL2	CRP	ENG	FTHI	GLUCOSE	HBA1C	HSPA1B	IL18	IL2RA	LEP	PLAT	VEGF
	ADIPOQ	CCL2	CRP	ENG	FTHI	GLUCOSE	HBA1C	HSPA1B	IL18	INSULIN	LEP	PLAT	TRIG
	ADIPOQ	CCL2	CRP	ENG	FTHI	GLUCOSE	HBA1C	HSPA1B	IL18	INSULIN	LEP	PLAT	VEGF
	ADIPOQ	CCL2	CRP	ENG	FTHI	GLUCOSE	HBA1C	HSPA1B	IL18	LEP	PLAT	TRIG	VEGF
	ADIPOQ	CCL2	CRP	ENG	FTHI	GLUCOSE	HBA1C	HSPA1B	IL2RA	INSULIN	LEP	PLAT	TRIG
	ADIPOQ	CCL2	CRP	ENG	FTHI	GLUCOSE	HBA1C	HSPA1B	INSULIN	LEP	PLAT	TRIG	VEGF
	ADIPOQ	CCL2	CRP	ENG	FTHI	GLUCOSE	HBA1C	IGFBP1	IL18	INSULIN	LEP	PLAT	TRIG
	ADIPOQ	CCL2	CRP	ENG	FTHI	GLUCOSE	HBA1C	IGFBP1	IL18	INSULIN	LEP	PLAT	VEGF
	ADIPOQ	CCL2	CRP	ENG	FTHI	GLUCOSE	HBA1C	IL18	INSULIN	LEP	PLAT	TRIG	VEGF
	ADIPOQ	CRP	ENG	FTHI	GLUCOSE	GPT	HBA1C	HGF	HSPA1B	IL18	INSULIN	LEP	PLAT
	ADIPOQ	CRP	ENG	FTHI	GLUCOSE	GPT	HBA1C	HGF	HSPA1B	IL18	LEP	PLAT	VEGF
	ADIPOQ	CRP	ENG	FTHI	GLUCOSE	GPT	HBA1C	HSPA1B	IGFBP1	IL18	IL2RA	LEP	PLAT

FIGURA 47 (Continuación)

ADIPOQ	CRP	ENG	FTH1	GLUCOSE	GPT	HBA1C	HSPA1B	IGFBP1	IL18	INSULIN	LEP	PLAT
ADIPOQ	CRP	ENG	FTH1	GLUCOSE	GPT	HBA1C	HSPA1B	IGFBP1	IL18	LEP	PLAT	VEGF
ADIPOQ	CRP	ENG	FTH1	GLUCOSE	GPT	HBA1C	HSPA1B	IL18	IL2RA	INSULIN	LEP	PLAT
ADIPOQ	CRP	ENG	FTH1	GLUCOSE	GPT	HBA1C	HSPA1B	IL18	IL2RA	LEP	PLAT	VEGF
ADIPOQ	CRP	ENG	FTH1	GLUCOSE	GPT	HBA1C	HSPA1B	IL18	INSULIN	LEP	PLAT	TRIG
ADIPOQ	CRP	ENG	FTH1	GLUCOSE	GPT	HBA1C	HSPA1B	IL18	INSULIN	LEP	PLAT	VEGF
ADIPOQ	CRP	ENG	FTH1	GLUCOSE	GPT	HBA1C	HSPA1B	IL18	LEP	PLAT	TRIG	VEGF
ADIPOQ	CRP	ENG	FTH1	GLUCOSE	GPT	HBA1C	HSPA1B	IL2RA	INSULIN	LEP	PLAT	VEGF
ADIPOQ	CRP	ENG	FTH1	GLUCOSE	GPT	HBA1C	IL18	INSULIN	LEP	PLAT	TRIG	VEGF
ADIPOQ	CRP	ENG	FTH1	GLUCOSE	HBA1C	HGF	HSPA1B	IL18	IL2RA	INSULIN	LEP	PLAT
ADIPOQ	CRP	ENG	FTH1	GLUCOSE	HBA1C	HGF	HSPA1B	IL18	INSULIN	LEP	PLAT	TRIG
ADIPOQ	CRP	ENG	FTH1	GLUCOSE	HBA1C	HGF	HSPA1B	IL18	INSULIN	LEP	PLAT	VEGF
ADIPOQ	CRP	ENG	FTH1	GLUCOSE	HBA1C	HGF	HSPA1B	IL18	INSULIN	LEP	PLAT	TRIG
ADIPOQ	CRP	ENG	FTH1	GLUCOSE	HBA1C	HSPA1B	IGFBP1	IL18	INSULIN	LEP	PLAT	TRIG
ADIPOQ	CRP	ENG	FTH1	GLUCOSE	HBA1C	HSPA1B	IL18	IL2RA	INSULIN	LEP	PLAT	VEGF
ADIPOQ	CRP	ENG	FTH1	GLUCOSE	HBA1C	HSPA1B	IL18	IL2RA	INSULIN	LEP	PLAT	VEGF
ADIPOQ	CRP	ENG	FTH1	GLUCOSE	HBA1C	HSPA1B	IL18	INSULIN	LEP	PLAT	TRIG	VEGF
CCL2	CRP	ENG	FTH1	GLUCOSE	GPT	HBA1C	HSPA1B	IGFBP1	IL18	INSULIN	LEP	PLAT
CCL2	CRP	ENG	FTH1	GLUCOSE	GPT	HBA1C	HSPA1B	IL18	IL2RA	INSULIN	LEP	PLAT
CCL2	CRP	ENG	FTH1	GLUCOSE	GPT	HBA1C	HSPA1B	IL18	INSULIN	LEP	PLAT	TRIG
CCL2	CRP	ENG	FTH1	GLUCOSE	GPT	HBA1C	HSPA1B	IL18	INSULIN	LEP	PLAT	VEGF

FIGURA 48

ADIPOQ	CCL2	CRP	ENG	FTHI	GLUCOSE	GPT	HBA1C	HGF	HSPA1B	IGFBP1	IL18	LEP	PLAT
ADIPOQ	CCL2	CRP	ENG	FTHI	GLUCOSE	GPT	HBA1C	HGF	HSPA1B	IGFBP1	INSULIN	LEP	PLAT
ADIPOQ	CCL2	CRP	ENG	FTHI	GLUCOSE	GPT	HBA1C	HGF	HSPA1B	IGFBP1	LEP	PLAT	VEGF
ADIPOQ	CCL2	CRP	ENG	FTHI	GLUCOSE	GPT	HBA1C	HGF	HSPA1B	IL18	IL2RA	INSULIN	PLAT
ADIPOQ	CCL2	CRP	ENG	FTHI	GLUCOSE	GPT	HBA1C	HGF	HSPA1B	IL18	IL2RA	LEP	PLAT
ADIPOQ	CCL2	CRP	ENG	FTHI	GLUCOSE	GPT	HBA1C	HGF	HSPA1B	IL18	INSULIN	LEP	PLAT
ADIPOQ	CCL2	CRP	ENG	FTHI	GLUCOSE	GPT	HBA1C	HGF	HSPA1B	IL18	LEP	PLAT	TRIG
ADIPOQ	CCL2	CRP	ENG	FTHI	GLUCOSE	GPT	HBA1C	HGF	HSPA1B	IL18	LEP	PLAT	VEGF
ADIPOQ	CCL2	CRP	ENG	FTHI	GLUCOSE	GPT	HBA1C	HGF	HSPA1B	IL2RA	INSULIN	LEP	PLAT
ADIPOQ	CCL2	CRP	ENG	FTHI	GLUCOSE	GPT	HBA1C	HGF	HSPA1B	INSULIN	LEP	PLAT	TRIG
ADIPOQ	CCL2	CRP	ENG	FTHI	GLUCOSE	GPT	HBA1C	HGF	HSPA1B	INSULIN	LEP	PLAT	VEGF
ADIPOQ	CCL2	CRP	ENG	FTHI	GLUCOSE	GPT	HBA1C	HGF	HSPA1B	LEP	PLAT	TRIG	VEGF
ADIPOQ	CCL2	CRP	ENG	FTHI	GLUCOSE	GPT	HBA1C	HGF	IGFBP1	IL18	INSULIN	LEP	PLAT
ADIPOQ	CCL2	CRP	ENG	FTHI	GLUCOSE	GPT	HBA1C	HGF	IGFBP1	IL2RA	INSULIN	LEP	PLAT
ADIPOQ	CCL2	CRP	ENG	FTHI	GLUCOSE	GPT	HBA1C	HGF	IGFBP1	INSULIN	LEP	PLAT	VEGF
ADIPOQ	CCL2	CRP	ENG	FTHI	GLUCOSE	GPT	HBA1C	HGF	IL18	IL2RA	INSULIN	LEP	PLAT
ADIPOQ	CCL2	CRP	ENG	FTHI	GLUCOSE	GPT	HBA1C	HGF	IL18	INSULIN	LEP	PLAT	TRIG
ADIPOQ	CCL2	CRP	ENG	FTHI	GLUCOSE	GPT	HBA1C	HGF	IL18	INSULIN	LEP	PLAT	VEGF
ADIPOQ	CCL2	CRP	ENG	FTHI	GLUCOSE	GPT	HBA1C	HGF	IL2RA	INSULIN	LEP	PLAT	TRIG
ADIPOQ	CCL2	CRP	ENG	FTHI	GLUCOSE	GPT	HBA1C	HGF	IL2RA	INSULIN	LEP	PLAT	VEGF
ADIPOQ	CCL2	CRP	ENG	FTHI	GLUCOSE	GPT	HBA1C	HGF	INSULIN	LEP	PLAT	TRIG	VEGF
ADIPOQ	CCL2	CRP	ENG	FTHI	GLUCOSE	GPT	HBA1C	HSPA1B	IGFBP1	IL18	IL2RA	INSULIN	PLAT
ADIPOQ	CCL2	CRP	ENG	FTHI	GLUCOSE	GPT	HBA1C	HSPA1B	IGFBP1	IL18	IL2RA	LEP	PLAT
ADIPOQ	CCL2	CRP	ENG	FTHI	GLUCOSE	GPT	HBA1C	HSPA1B	IGFBP1	IL18	INSULIN	LEP	PLAT
ADIPOQ	CCL2	CRP	ENG	FTHI	GLUCOSE	GPT	HBA1C	HSPA1B	IGFBP1	IL18	INSULIN	PLAT	VEGF
ADIPOQ	CCL2	CRP	ENG	FTHI	GLUCOSE	GPT	HBA1C	HSPA1B	IGFBP1	IL18	LEP	PLAT	TRIG
ADIPOQ	CCL2	CRP	ENG	FTHI	GLUCOSE	GPT	HBA1C	HSPA1B	IGFBP1	IL18	LEP	PLAT	VEGF

FIGURA 48 (Continuación)

ADIPOQ	CCL2	CRP	ENG	FTHI	GLUCOSE	GPT	HBA1C	HSPA1B	IGFBP1	IL2RA	INSULIN	LEP	PLAT
ADIPOQ	CCL2	CRP	ENG	FTHI	GLUCOSE	GPT	HBA1C	HSPA1B	IGFBP1	IL2RA	LEP	PLAT	TRIG
ADIPOQ	CCL2	CRP	ENG	FTHI	GLUCOSE	GPT	HBA1C	HSPA1B	IGFBP1	IL2RA	LEP	PLAT	VEGF
ADIPOQ	CCL2	CRP	ENG	FTHI	GLUCOSE	GPT	HBA1C	HSPA1B	IGFBP1	INSULIN	LEP	PLAT	TRIG
ADIPOQ	CCL2	CRP	ENG	FTHI	GLUCOSE	GPT	HBA1C	HSPA1B	IGFBP1	INSULIN	LEP	PLAT	VEGF
ADIPOQ	CCL2	CRP	ENG	FTHI	GLUCOSE	GPT	HBA1C	HSPA1B	IGFBP1	LEP	PLAT	TRIG	VEGF
ADIPOQ	CCL2	CRP	ENG	FTHI	GLUCOSE	GPT	HBA1C	HSPA1B	IL18	IL2RA	INSULIN	LEP	PLAT
ADIPOQ	CCL2	CRP	ENG	FTHI	GLUCOSE	GPT	HBA1C	HSPA1B	IL18	IL2RA	INSULIN	PLAT	VEGF
ADIPOQ	CCL2	CRP	ENG	FTHI	GLUCOSE	GPT	HBA1C	HSPA1B	IL18	IL2RA	LEP	PLAT	TRIG
ADIPOQ	CCL2	CRP	ENG	FTHI	GLUCOSE	GPT	HBA1C	HSPA1B	IL18	IL2RA	LEP	PLAT	VEGF
ADIPOQ	CCL2	CRP	ENG	FTHI	GLUCOSE	GPT	HBA1C	HSPA1B	IL18	INSULIN	LEP	PLAT	TRIG
ADIPOQ	CCL2	CRP	ENG	FTHI	GLUCOSE	GPT	HBA1C	HSPA1B	IL18	INSULIN	LEP	PLAT	VEGF
ADIPOQ	CCL2	CRP	ENG	FTHI	GLUCOSE	GPT	HBA1C	HSPA1B	IL18	INSULIN	PLAT	TRIG	VEGF
ADIPOQ	CCL2	CRP	ENG	FTHI	GLUCOSE	GPT	HBA1C	HSPA1B	IL18	LEP	PLAT	TRIG	VEGF
ADIPOQ	CCL2	CRP	ENG	FTHI	GLUCOSE	GPT	HBA1C	HSPA1B	IL2RA	INSULIN	LEP	PLAT	TRIG
ADIPOQ	CCL2	CRP	ENG	FTHI	GLUCOSE	GPT	HBA1C	HSPA1B	IL2RA	INSULIN	LEP	PLAT	VEGF
ADIPOQ	CCL2	CRP	ENG	FTHI	GLUCOSE	GPT	HBA1C	HSPA1B	IL2RA	LEP	PLAT	TRIG	VEGF
ADIPOQ	CCL2	CRP	ENG	FTHI	GLUCOSE	GPT	HBA1C	HSPA1B	INSULIN	LEP	PLAT	TRIG	VEGF
ADIPOQ	CCL2	CRP	ENG	FTHI	GLUCOSE	GPT	HBA1C	IGFBP1	IL18	IL2RA	INSULIN	LEP	PLAT
ADIPOQ	CCL2	CRP	ENG	FTHI	GLUCOSE	GPT	HBA1C	IGFBP1	IL18	IL2RA	LEP	PLAT	VEGF
ADIPOQ	CCL2	CRP	ENG	FTHI	GLUCOSE	GPT	HBA1C	IGFBP1	IL18	INSULIN	LEP	PLAT	TRIG
ADIPOQ	CCL2	CRP	ENG	FTHI	GLUCOSE	GPT	HBA1C	IGFBP1	IL18	INSULIN	LEP	PLAT	VEGF
ADIPOQ	CCL2	CRP	ENG	FTHI	GLUCOSE	GPT	HBA1C	IGFBP1	IL18	LEP	PLAT	TRIG	VEGF
ADIPOQ	CCL2	CRP	ENG	FTHI	GLUCOSE	GPT	HBA1C	IGFBP1	IL2RA	INSULIN	LEP	PLAT	TRIG
ADIPOQ	CCL2	CRP	ENG	FTHI	GLUCOSE	GPT	HBA1C	IGFBP1	IL2RA	INSULIN	LEP	PLAT	VEGF
ADIPOQ	CCL2	CRP	ENG	FTHI	GLUCOSE	GPT	HBA1C	IGFBP1	INSULIN	LEP	PLAT	TRIG	VEGF
ADIPOQ	CCL2	CRP	ENG	FTHI	GLUCOSE	GPT	HBA1C	IL18	IL2RA	INSULIN	LEP	PLAT	TRIG

FIGURA 48 (Continuación)

ADIPOQ	CCL2	CRP	ENG	FTHI	GLUCOSE	GPT	HBA1C	IL18	IL2RA	INSULIN	LEP	PLAT	VEGF
ADIPOQ	CCL2	CRP	ENG	FTHI	GLUCOSE	GPT	HBA1C	IL18	INSULIN	LEP	PLAT	TRIG	VEGF
ADIPOQ	CCL2	CRP	ENG	FTHI	GLUCOSE	GPT	HBA1C	IL2RA	INSULIN	LEP	PLAT	TRIG	VEGF
ADIPOQ	CCL2	CRP	ENG	FTHI	GLUCOSE	HBA1C	HGF	HSPA1B	IGFBP1	IL18	IL2RA	LEP	PLAT
ADIPOQ	CCL2	CRP	ENG	FTHI	GLUCOSE	HBA1C	HGF	HSPA1B	IGFBP1	IL18	INSULIN	LEP	PLAT
ADIPOQ	CCL2	CRP	ENG	FTHI	GLUCOSE	HBA1C	HGF	HSPA1B	IGFBP1	IL18	LEP	PLAT	TRIG
ADIPOQ	CCL2	CRP	ENG	FTHI	GLUCOSE	HBA1C	HGF	HSPA1B	IGFBP1	IL18	LEP	PLAT	VEGF
ADIPOQ	CCL2	CRP	ENG	FTHI	GLUCOSE	HBA1C	HGF	HSPA1B	IGFBP1	INSULIN	LEP	PLAT	TRIG
ADIPOQ	CCL2	CRP	ENG	FTHI	GLUCOSE	HBA1C	HGF	HSPA1B	IGFBP1	INSULIN	LEP	PLAT	TRIG
ADIPOQ	CCL2	CRP	ENG	FTHI	GLUCOSE	HBA1C	HGF	HSPA1B	IL18	IL2RA	INSULIN	LEP	PLAT
ADIPOQ	CCL2	CRP	ENG	FTHI	GLUCOSE	HBA1C	HGF	HSPA1B	IL18	IL2RA	LEP	PLAT	TRIG
ADIPOQ	CCL2	CRP	ENG	FTHI	GLUCOSE	HBA1C	HGF	HSPA1B	IL18	INSULIN	LEP	PLAT	TRIG
ADIPOQ	CCL2	CRP	ENG	FTHI	GLUCOSE	HBA1C	HGF	HSPA1B	IL18	INSULIN	LEP	PLAT	VEGF
ADIPOQ	CCL2	CRP	ENG	FTHI	GLUCOSE	HBA1C	HGF	HSPA1B	IL18	LEP	PLAT	TRIG	VEGF
ADIPOQ	CCL2	CRP	ENG	FTHI	GLUCOSE	HBA1C	HGF	HSPA1B	IL2RA	INSULIN	LEP	PLAT	TRIG
ADIPOQ	CCL2	CRP	ENG	FTHI	GLUCOSE	HBA1C	HGF	HSPA1B	IL2RA	INSULIN	LEP	PLAT	VEGF
ADIPOQ	CCL2	CRP	ENG	FTHI	GLUCOSE	HBA1C	HGF	HSPA1B	INSULIN	LEP	PLAT	TRIG	VEGF
ADIPOQ	CCL2	CRP	ENG	FTHI	GLUCOSE	HBA1C	HGF	IL18	INSULIN	LEP	PLAT	TRIG	VEGF
ADIPOQ	CCL2	CRP	ENG	FTHI	GLUCOSE	HBA1C	HSPA1B	IGFBP1	IL18	IL2RA	INSULIN	LEP	PLAT
ADIPOQ	CCL2	CRP	ENG	FTHI	GLUCOSE	HBA1C	HSPA1B	IGFBP1	IL18	IL2RA	LEP	PLAT	TRIG
ADIPOQ	CCL2	CRP	ENG	FTHI	GLUCOSE	HBA1C	HSPA1B	IGFBP1	IL18	IL2RA	LEP	PLAT	VEGF
ADIPOQ	CCL2	CRP	ENG	FTHI	GLUCOSE	HBA1C	HSPA1B	IGFBP1	IL18	INSULIN	LEP	PLAT	TRIG
ADIPOQ	CCL2	CRP	ENG	FTHI	GLUCOSE	HBA1C	HSPA1B	IGFBP1	IL18	INSULIN	LEP	PLAT	VEGF
ADIPOQ	CCL2	CRP	ENG	FTHI	GLUCOSE	HBA1C	HSPA1B	IGFBP1	IL18	LEP	PLAT	TRIG	VEGF
ADIPOQ	CCL2	CRP	ENG	FTHI	GLUCOSE	HBA1C	HSPA1B	IGFBP1	IL2RA	INSULIN	LEP	PLAT	VEGF
ADIPOQ	CCL2	CRP	ENG	FTHI	GLUCOSE	HBA1C	HSPA1B	IGFBP1	IL2RA	INSULIN	LEP	PLAT	TRIG
ADIPOQ	CCL2	CRP	ENG	FTHI	GLUCOSE	HBA1C	HSPA1B	IGFBP1	INSULIN	LEP	PLAT	TRIG	VEGF
ADIPOQ	CCL2	CRP	ENG	FTHI	GLUCOSE	HBA1C	HSPA1B	IL18	IL2RA	INSULIN	LEP	PLAT	TRIG
ADIPOQ	CCL2	CRP	ENG	FTHI	GLUCOSE	HBA1C	HSPA1B	IL18	IL2RA	INSULIN	LEP	PLAT	VEGF
ADIPOQ	CCL2	CRP	ENG	FTHI	GLUCOSE	HBA1C	HSPA1B	IL18	IL2RA	INSULIN	LEP	PLAT	TRIG
ADIPOQ	CCL2	CRP	ENG	FTHI	GLUCOSE	HBA1C	HSPA1B	IL18	IL2RA	INSULIN	LEP	PLAT	VEGF
ADIPOQ	CCL2	CRP	ENG	FTHI	GLUCOSE	HBA1C	HSPA1B	IL18	IL2RA	LEP	PLAT	TRIG	VEGF

FIGURA 48 (Continuación)

ADIPOQ	CCL2	CRP	ENG	FTH1	GLUCOSE	HBA1C	HSPA1B	IL18	INSULIN	LEP	PLAT	TRIG	VEGF
ADIPOQ	CCL2	CRP	ENG	FTH1	GLUCOSE	HBA1C	HSPA1B	IL2RA	INSULIN	LEP	PLAT	TRIG	VEGF
ADIPOQ	CCL2	CRP	ENG	FTH1	GLUCOSE	HBA1C	IGFBP1	IL18	INSULIN	LEP	PLAT	TRIG	VEGF
ADIPOQ	CRP	ENG	FTH1	GLUCOSE	GPT	HBA1C	HGF	HSPA1B	IGFBP1	IL18	INSULIN	LEP	PLAT
ADIPOQ	CRP	ENG	FTH1	GLUCOSE	GPT	HBA1C	HGF	HSPA1B	IL18	IL2RA	INSULIN	LEP	PLAT
ADIPOQ	CRP	ENG	FTH1	GLUCOSE	GPT	HBA1C	HGF	HSPA1B	IL18	INSULIN	LEP	PLAT	TRIG
ADIPOQ	CRP	ENG	FTH1	GLUCOSE	GPT	HBA1C	HGF	HSPA1B	IL18	INSULIN	LEP	PLAT	VEGF
ADIPOQ	CRP	ENG	FTH1	GLUCOSE	GPT	HBA1C	HSPA1B	IGFBP1	IL18	IL2RA	INSULIN	LEP	PLAT
ADIPOQ	CRP	ENG	FTH1	GLUCOSE	GPT	HBA1C	HSPA1B	IGFBP1	IL18	INSULIN	LEP	PLAT	TRIG
ADIPOQ	CRP	ENG	FTH1	GLUCOSE	GPT	HBA1C	HSPA1B	IGFBP1	IL18	INSULIN	LEP	PLAT	VEGF
ADIPOQ	CRP	ENG	FTH1	GLUCOSE	GPT	HBA1C	HSPA1B	IGFBP1	IL18	LEP	PLAT	TRIG	VEGF
ADIPOQ	CRP	ENG	FTH1	GLUCOSE	GPT	HBA1C	HSPA1B	IL18	IL2RA	INSULIN	LEP	PLAT	TRIG
ADIPOQ	CRP	ENG	FTH1	GLUCOSE	GPT	HBA1C	HSPA1B	IL18	IL2RA	INSULIN	LEP	PLAT	VEGF
ADIPOQ	CRP	ENG	FTH1	GLUCOSE	GPT	HBA1C	HSPA1B	IL18	INSULIN	LEP	PLAT	TRIG	VEGF
ADIPOQ	CRP	ENG	FTH1	GLUCOSE	GPT	HBA1C	HSPA1B	IL18	INSULIN	LEP	PLAT	TRIG	VEGF
ADIPOQ	CRP	ENG	FTH1	GLUCOSE	GPT	HBA1C	HSPA1B	IL18	INSULIN	LEP	PLAT	TRIG	VEGF
ADIPOQ	CRP	ENG	FTH1	GLUCOSE	HDA1C	HGF	HSPA1B	IL18	IL2RA	INSULIN	LEP	PLAT	TRIG
ADIPOQ	CRP	ENG	FTH1	GLUCOSE	HBA1C	HGF	HSPA1B	IL18	INSULIN	LEP	PLAT	TRIG	VEGF
ADIPOQ	CRP	ENG	FTH1	GLUCOSE	HBA1C	HSPA1B	IGFBP1	IL18	IL2RA	INSULIN	LEP	PLAT	TRIG
ADIPOQ	CRP	ENG	FTH1	GLUCOSE	HBA1C	HSPA1B	IL18	IL2RA	INSULIN	LEP	PLAT	TRIG	VEGF

FIGURA 49

[illegible]

FIGURA 49 (Continuación)

[illegible]

FIGURA 49 (Continuación)

[illegible]

FIGURA 49 (Continuación)

ADIPOQ	CCL2	CRP	ENG	FTHI	GLUCOSE	HBA1C	HSPA1B	IGFBP1	IL18	INSULIN	LEP	PLAT	TRIG	VEGF
ADIPOQ	CCL2	CRP	ENG	FTHI	GLUCOSE	HBA1C	HSPA1B	IGFBP1	IL2RA	INSULIN	LEP	PLAT	TRIG	VEGF
ADIPOQ	CCL2	CRP	ENG	FTHI	GLUCOSE	HBA1C	HSPA1B	IL18	IL2RA	INSULIN	LEP	PLAT	TRIG	VEGF
ADIPOQ	CRP	ENG	FTHI	GLUCOSE	GPT	HBA1C	HGF	HSPA1B	IGFBP1	IL18	IL2RA	INSULIN	LEP	PLAT
ADIPOQ	CRP	ENG	FTHI	GLUCOSE	GPT	HBA1C	HGF	HSPA1B	IGFBP1	IL18	INSULIN	LEP	PLAT	TRIG
ADIPOQ	CRP	ENG	FTHI	GLUCOSE	GPT	HBA1C	HGF	HSPA1B	IL18	IL2RA	INSULIN	LEP	PLAT	TRIG
ADIPOQ	CRP	ENG	FTHI	GLUCOSE	GPT	HBA1C	HGF	HSPA1B	IL18	IL2RA	INSULIN	LEP	PLAT	VEGF
ADIPOQ	CRP	ENG	FTHI	GLUCOSE	GPT	HBA1C	HGF	HSPA1B	IL18	IL2RA	INSULIN	LEP	TRIG	VEGF
ADIPOQ	CRP	ENG	FTHI	GLUCOSE	GPT	HBA1C	HGF	HSPA1B	IL18	IL2RA	INSULIN	LEP	PLAT	TRIG
ADIPOQ	CRP	ENG	FTHI	GLUCOSE	GPT	HBA1C	HSPA1B	IGFBP1	IL18	IL2RA	INSULIN	LEP	PLAT	TRIG
ADIPOQ	CRP	ENG	FTHI	GLUCOSE	GPT	HBA1C	HSPA1B	IGFBP1	IL18	IL2RA	INSULIN	LEP	PLAT	VEGF
ADIPOQ	CRP	ENG	FTHI	GLUCOSE	GPT	HBA1C	HSPA1B	IGFBP1	IL18	IL2RA	LEP	PLAT	TRIG	VEGF
ADIPOQ	CRP	ENG	FTHI	GLUCOSE	GPT	HBA1C	HSPA1B	IGFBP1	IL18	INSULIN	LEP	PLAT	TRIG	VEGF
ADIPOQ	CRP	ENG	FTHI	GLUCOSE	GPT	HBA1C	HSPA1B	IL18	IL2RA	INSULIN	LEP	PLAT	TRIG	VEGF
ADIPOQ	CRP	ENG	FTHI	GLUCOSE	GPT	HBA1C	HGF	HSPA1B	IGFBP1	IL18	INSULIN	LEP	PLAT	VEGF
ADIPOQ	CRP	ENG	FTHI	GLUCOSE	HBA1C	HGF	HSPA1B	IGFBP1	IL18	IL2RA	INSULIN	LEP	PLAT	TRIG
ADIPOQ	CRP	ENG	FTHI	GLUCOSE	HBA1C	HGF	HSPA1B	IGFBP1	IL18	INSULIN	LEP	PLAT	TRIG	VEGF
ADIPOQ	CRP	ENG	FTHI	GLUCOSE	HBA1C	HGF	HSPA1B	IGFBP1	IL18	INSULIN	LEP	PLAT	TRIG	VEGF
ADIPOQ	CRP	ENG	FTHI	GLUCOSE	HBA1C	HGF	HSPA1B	IGFBP1	IL18	INSULIN	LEP	PLAT	TRIG	VEGF
CCL2	CRP	ENG	FTHI	GLUCOSE	GPT	HBA1C	HGF	HSPA1B	IL18	IL2RA	INSULIN	LEP	PLAT	VEGF
CCL2	CRP	ENG	FTHI	GLUCOSE	GPT	HBA1C	HSPA1B	IGFBP1	IL18	IL2RA	INSULIN	LEP	PLAT	VEGF

[illegible]

FIGURA 50 (Continuación)

[illegible]

FIGURA 50 (Continuación)

[illegible]

FIGURA 51

ADIPQ	CCL2	CRP	ENG	FTHI	GLUCOSE	GPT	HBA1C	HGF	HSPA1B	IGFBP1	IL18	IL2RA	INSULIN	LEP	PLAT	TRIG
ADIPQ	CCL2	CRP	ENG	FTHI	GLUCOSE	GPT	HBA1C	HGF	HSPA1B	IGFBP1	IL18	IL2RA	INSULIN	LEP	PLAT	VEGF
ADIPQ	CCL2	CRP	ENG	FTHI	GLUCOSE	GPT	HBA1C	HGF	HSPA1B	IGFBP1	IL18	IL2RA	INSULIN	LEP	TRIG	VEGF
ADIPQ	CCL2	CRP	ENG	FTHI	GLUCOSE	GPT	HBA1C	HGF	HSPA1B	IGFBP1	IL18	IL2RA	INSULIN	PLAT	TRIG	VEGF
ADIPQ	CCL2	CRP	ENG	FTHI	GLUCOSE	GPT	HBA1C	HGF	HSPA1B	IGFBP1	IL18	IL2RA	LEP	PLAT	TRIG	VEGF
ADIPQ	CCL2	CRP	ENG	FTHI	GLUCOSE	GPT	HBA1C	HGF	HSPA1B	IGFBP1	IL18	INSULIN	LEP	PLAT	TRIG	VEGF
ADIPQ	CCL2	CRP	ENG	FTHI	GLUCOSE	GPT	HBA1C	HGF	HSPA1B	IGFBP1	IL2RA	INSULIN	LEP	PLAT	TRIG	VEGF
ADIPQ	CCL2	CRP	ENG	FTHI	GLUCOSE	GPT	HBA1C	HGF	HSPA1B	IL18	IL2RA	INSULIN	LEP	PLAT	TRIG	VEGF
ADIPQ	CCL2	CRP	ENG	FTHI	GLUCOSE	GPT	HBA1C	HGF	IGFBP1	IL18	IL2RA	INSULIN	LEP	PLAT	TRIG	VEGF
ADIPQ	CCL2	CRP	ENG	FTHI	GLUCOSE	GPT	HBA1C	HSPA1B	IGFBP1	IL18	IL2RA	INSULIN	LEP	PLAT	TRIG	VEGF
ADIPQ	CCL2	CRP	ENG	FTHI	GLUCOSE	GPT	HBA1C	HSPA1B	IGFBP1	IL18	IL2RA	INSULIN	LEP	PLAT	TRIG	VEGF
ADIPQ	CCL2	CRP	ENG	FTHI	GLUCOSE	GPT	HGF	HSPA1B	IGFBP1	IL18	IL2RA	INSULIN	LEP	PLAT	TRIG	VEGF
ADIPQ	CCL2	CRP	ENG	FTHI	GLUCOSE	GPT	HGF	HSPA1B	IGFBP1	IL18	IL2RA	INSULIN	LEP	PLAT	TRIG	VEGF
ADIPQ	CCL2	CRP	ENG	FTHI	GLUCOSE	GPT	HGF	HSPA1B	IGFBP1	IL18	IL2RA	INSULIN	LEP	PLAT	TRIG	VEGF
ADIPQ	CCL2	CRP	ENG	GLUCOSE	GPT	HBA1C	HGF	HSPA1B	IGFBP1	IL18	IL2RA	INSULIN	LEP	PLAT	TRIG	VEGF
ADIPQ	CCL2	CRP	ENG	FTHI	GLUCOSE	GPT	HBA1C	HGF	HSPA1B	IGFBP1	IL18	IL2RA	INSULIN	LEP	PLAT	TRIG
ADIPQ	CCL2	ENG	FTHI	GLUCOSE	GPT	HBA1C	HGF	HSPA1B	IGFBP1	IL18	IL2RA	INSULIN	LEP	PLAT	TRIG	VEGF
ADIPQ	CRP	ENG	FTHI	GLUCOSE	GPT	HBA1C	HGF	HSPA1B	IGFBP1	IL18	IL2RA	INSULIN	LEP	PLAT	TRIG	VEGF
CCL2	CRP	ENG	FTHI	GLUCOSE	GPT	HBA1C	HGF	HSPA1B	IGFBP1	IL18	IL2RA	INSULIN	LEP	PLAT	TRIG	VEGF