



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA
DE MÉXICO

DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO
FACULTAD DE MEDICINA
INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
DELEGACIÓN SUR DEL DISTRITO FEDERAL
UMAE HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CMN SIGLO XXI

Prevalencia y factores de riesgo asociados a densidad mineral ósea
disminuida para la edad cronológica en pacientes con Diabetes Mellitus
tipo 1 (DM1) en el Hospital de Especialidades CMN S XXI.

Estudio de casos y controles

TESIS QUE PRESENTA

Dr. Mario Arturo Valencia Conchas

Para obtener el diploma en la especialidad de Endocrinología

TUTOR PRINCIPAL:
DRA. VICTORIA MENDOZA ZUBIETA

CO-TUTORES:

DR. MARIO MOLINA AYALA
Dr. ALDO FERREIRA HERMOSILLO



México, D.F.

Febrero 2015



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.



Dra. Diana G. Menez Díaz

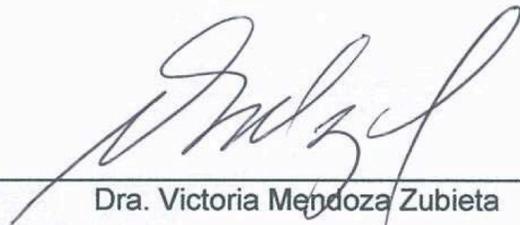
Jefe de la División de Educación en Salud

UMA E Hospital de Especialidades CMN Siglo XXI



Dr. Moisés Mercado Atri

Profesor Titular del Curso en Especialización de Endocrinología



Dra. Victoria Mendoza Zubieta

Médico Adscrito al servicio de Endocrinología / Tutor principal

Dirección de Prestaciones Médicas
Unidad de Educación, Investigación y Políticas de Salud
Coordinación de Investigación en Salud



"2014, Año de Octavio Paz"

Dictamen de Autorizado

Comité Local de Investigación y Ética en Investigación en Salud 3601
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES DR. BERNARDO SEPULVEDA GUTIÉRREZ, CENTRO MÉDICO NACIONAL SIGLO XXI,
D.F. SUR

FECHA 02/06/2014

M.C. VICTORIA MENDOZA ZUBIETA

P R E S E N T E

Tengo el agrado de notificarle, que el protocolo de investigación con título:

"Prevalencia y factores de riesgo asociados a densidad mineral ósea disminuida para la edad cronológica en pacientes con diabetes mellitus tipo 1 (DM1) en el Hospital de Especialidades CMN S XXI. Estudio de casos y controles".

que sometió a consideración de este Comité Local de Investigación y Ética en Investigación en Salud, de acuerdo con las recomendaciones de sus integrantes y de los revisores, cumple con la calidad metodológica y los requerimientos de Ética y de investigación, por lo que el dictamen es **A U T O R I Z A D O**, con el número de registro institucional:

Núm. de Registro
R-2014-3601-84

ATENTAMENTE

DR. (A). CARLOS FREDY CUEVAS GARCÍA
Presidente del Comité Local de Investigación y Ética en Investigación en Salud No. 3601

IMSS

AGRADECIMIENTOS

A mis padres, Alicia y Arturo. No alcanzan las palabras ni hay espacio suficiente para expresar lo agradecido que estoy con ustedes.

A mi hermano, Adrián, por motivarme a ser siempre mejor y estar ahí para mi en los momentos difíciles.

A la Dra. Victoria Mendoza y al Dr. Aldo Ferreira, por su apoyo en la realización de este protocolo.

A Vanessa, por su amor y cariño incondicional.

ÍNDICE

1. INTRODUCCIÓN	2
2. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	13
3. JUSTIFICACIÓN	14
4. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN	15
5. HIPÓTESIS	15
6. OBJETIVO PRINCIPAL	16
6.1 OBJETIVOS SECUNDARIOS	16
7. PACIENTES, MATERIALES Y MÉTODOS	17
7.1 LUGAR DONDE SE REALIZARÁ EL ESTUDIO	17
7.2 DISEÑO DE LA INVESTIGACIÓN	18
8. CRITERIOS DE SELECCIÓN	19
8.1 CRITERIOS DE INCLUSIÓN	20
8.2 CRITERIOS DE EXCLUSIÓN	20
8.3 CRITERIOS DE ELIMINACIÓN	21
9. DEFINICIÓN DE VARIABLES	21
10. ANÁLISIS ESTADÍSTICO	30
11. RESULTADOS	32
12. DISCUSIÓN	35
13. ANEXO 1: CONSENTIMIENTO INFORMADO	38
14. ANEXO 2: HOJA DE RECOLECCIÓN DE DATOS	40
15. ANEXO 3: CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES	41
16. ASPECTOS ÉTICOS	42
17. BIBLIOGRAFÍA	43

1.- Datos del alumno	
Apellido Paterno	Valencia
Apellido Materno	Conchas
Nombre	Mario Arturo
Teléfono	477 1 45 77 91
Universidad	Universidad Nacional Autónoma de México
Facultad o escuela	Facultad de Medicina
Carrera	Endocrinología
No de cuenta	513224425
2.- Datos del asesor	
Apellido Paterno	Mendoza
Apellido Materno	Zubieta
Nombre	Victoria
	Ferreira
	Hermosillo
	Aldo
3.- Datos de la Tesis	
Título	Prevalencia y factores de riesgo asociados a densidad mineral ósea disminuida para la edad cronológica en pacientes con diabetes mellitus tipo 1 (DM1) en el Hospital de Especialidades CMN S XXI. Estudio de casos y controles.
Subtítulo	
No de páginas	45
Año	2015
NUMERO DE REGISTRO	R-2014-3601-84

RESUMEN

Antecedentes: La disminución de la masa ósea es un problema de salud debido a su asociación con el riesgo de fractura, que provoca en el paciente disminución de la calidad de vida, dolor y limitación funcional, así como aumento del costo de atención. En los pacientes con diabetes mellitus tipo 1 (DM1), se ha observado disminución de la masa ósea a nivel de cadera, cuello femoral y columna vertebral, lo cual puede llevar a un incremento en la incidencia de fracturas. Basados en los estudios en pacientes con DM1, se ha propuesto que concentraciones altas de glucosa suprimen el crecimiento celular, la mineralización y expresión de marcadores relacionados con los osteoblastos, al mismo tiempo que estimulan la expresión de marcadores adipogénicos. Otros mecanismos probablemente implicados en la disminución de la masa ósea son el incremento en el número de osteoclastos, la expresión de mediadores osteoclastogénicos, factores nutricionales, inmunológicos y hormonales. Sin embargo, se desconocen los factores de riesgo para la disminución de la densidad mineral ósea en los pacientes mexicanos con DM1. La identificación de los factores de riesgo nos puede orientar a tomar medidas de prevención para reducir la pérdida de la densidad mineral ósea y el riesgo de fracturas.

Objetivo: Determinar la prevalencia de la densidad mineral ósea disminuida para la edad cronológica en pacientes con DM1 e identificar los factores de riesgo.

Material y métodos:

Lugar: Es un estudio que se llevará a cabo en el Servicio de Endocrinología y en la Unidad de Investigación en Endocrinología Experimental, del Hospital de Especialidades (HE) del Centro Médico Nacional Siglo XXI (CMN SXXI). **Tipo de estudio:** estudio transversal para la evaluación de prevalencia y de casos y controles para la evaluación de los factores de riesgo. **Descripción:** Se incluirán a todos los pacientes de la clínica de DM1 de ambos sexos, mayores de 14 años y menores de 50 años, con seguimiento regular en la consulta externa del Hospital, sin datos de infecciones agudas o crónicas, con función renal KDOQUI 1 o 2 y sin factores de riesgo para osteoporosis. Se obtendrán los datos clínicos y bioquímicos de los pacientes con DM1, durante su consulta habitual en los Hospitales correspondientes. Posteriormente se determinará la densidad mineral ósea (DMO) de columna, cadera y antebrazo por el método DEXA. Se definirá como casos aquellos pacientes con DMO Z-score $<$ o igual a $-2DE$ y controles a aquellos pacientes con DMO Z-score $>$ de $-2DE$. Se obtendrá una muestra de sangre para determinación de los analitos: IL-6, IL-10, TNF- α , IGF1, IGFBP3, PTHi, vitamina D. Con estos datos se determinará la prevalencia de la disminución de la DMO y se identificarán los factores de riesgo asociados.

Se procederá a analizar la distribución de las frecuencias de las diferentes variables consideradas en el estudio, utilizando para ello las medidas de resumen apropiadas de acuerdo al tipo de distribución. Una vez clasificados a los pacientes (casos y controles) se realizará prueba de chi cuadrada con corrección de continuidad de Yates para variables nominales, con el cálculo de la razón de momios (RM) e IC 95% y prueba t de student no pareada o U de Mann-Whitney (según la distribución de los datos) para variables continuas. Además, se realizará un análisis multivariado incluyendo a las variables con significancia estadística o clínica para el cálculo de RM ajustada. El nivel de significancia estadística en todos los casos será una $p < 0.05$ bimarginal para una hipótesis nula.

1. INTRODUCCIÓN

La disminución de la masa ósea constituye un importante problema de salud, debido a la asociación que presenta con el riesgo de fractura. Una fractura osteoporótica produce en el paciente que la sufre disminución de la calidad de vida, dolor y limitación funcional, con un gran incremento en los costos de atención sanitaria ¹.

La Densidad mineral ósea (DMO), se incrementa en forma progresiva durante el crecimiento y desarrollo, hasta alcanzar un pico de masa ósea máxima, aproximadamente a los 30 años. Diversos factores pueden modificar la densidad mineral ósea, incluye algunas condiciones patológicas, medicamentos y hábitos que incrementan la pérdida ósea independiente de la edad y el estado gonadal ^{2,3}.

La relación entre la diabetes y la enfermedad ósea es compleja. Mientras que una baja densidad mineral ósea (DMO) se observó en forma consistente en la diabetes tipo 1 (DM1), en la diabetes tipo 2 (DM2) la densidad mineral ósea es similar o mayor que en sujetos no diabéticos. Sin embargo el riesgo de fractura está incrementado en ambos tipos de diabetes ⁴. El inicio a edades tempranas de la vida de la DM1 se ha asociado a una mayor disminución de la densidad ósea en mujeres jóvenes con incapacidad posterior de recuperación, este hallazgo puede explicar la alta incidencia de fracturas de cadera reportada entre las mujeres posmenopáusicas con DM1 ⁵.

La patogénesis de la pérdida de masa ósea en la DM1 no está esclarecida, parecen estar involucrados factores nutricionales, el tiempo de evolución de la enfermedad, la inmunidad celular, la inflamación y los factores hormonales de regulación del tejido óseo ⁴⁻⁶.

Fisiología del hueso.- El hueso es un tejido dinámico que se remodela constantemente a lo largo de la vida, con funciones tan variadas como movilidad, protección, almacenamiento (iones tales como el calcio, magnesio, fósforo y sodio) y sirve como nicho para las células hematopoyéticas. Se encuentra ampliamente vascularizado, y recibe aproximadamente el 10% del gasto cardiaco. El remodelamiento óseo es un proceso altamente coordinado responsable de la resorción y formación ósea y es necesario para reparar el hueso dañado y mantener la homeostasis mineral. Se lleva a cabo mediante la acción de dos tipos celulares: los osteoblastos, que producen la matriz ósea, y los osteoclastos, encargados de resorberla ⁷. Los componentes extracelulares del hueso consisten en una fase mineral sólida, compuesta por hidroxapatita, en relación estrecha con una matriz orgánica, de la cual el 90-95% está constituida por colágena tipo 1. La porción no colagenosa de la matriz orgánica se encuentra compuesta por distintas proteínas, tanto séricas (albúmina) como producidas localmente, con funciones no del todo elucidadas (proteínas de unión celular/señalización, como la trombospondina, osteopontina y fibronectina; proteínas de unión a calcio, como la osteocalcina; y proteoglicanos, como el biglicano y la decorina). La mineralización de la matriz ósea se lleva a cabo en dos fases: una fase primaria, que tiene lugar en cuanto la matriz es secretada por los osteoblastos, y una fase secundaria, que

toma semanas o meses en completarse. La mineralización toma ventaja de las altas concentraciones de calcio y fósforo, así como de la fosfatasa alcalina derivada de los osteoblastos, la cual actúa hidrolizando inhibidores de la mineralización⁸.

La resorción ósea, llevada a cabo por los osteoclastos, es un proceso que requiere de la formación y diferenciación de dichas células. Los osteoclastos son células derivadas de un precursor común para macrófagos y osteoclastos, y están regulados por distintos factores, entre los cuales se encuentra el ligando RANK (un miembro de la familia del factor de necrosis tumoral, expresado en la superficie de los progenitores de osteoclastos) el cual, al interactuar con su receptor induce la diferenciación y activación de los mismos. Asimismo, otras citocinas y diversos factores de crecimiento [incluidas las Interleucinas 1, 6 y el factor de necrosis tumoral (TNF- α) e interferón γ] modulan la diferenciación y función de los osteoclastos. De igual forma, los osteoclastos se ven influidos por factores hormonales, que actúan indirectamente sobre ellos a través de cambios en las concentraciones del factor estimulante de colonias de macrófagos [M-CSF] y el ligando de RANK⁹.

La hormona paratiroidea (PTH), actúa a nivel de los osteoblastos causando contracción celular, produce inducción de genes de respuesta inmediata, entre ellos FOS y la forma inducible de ciclo-oxigenasa, además de mediar el incremento de la síntesis de factores locales, tales como IGF-1 e IL-6. Las concentraciones elevadas en forma crónica de PTH inhiben la expresión de la

colágena tipo I, mientras que su administración en forma intermitente puede estimular la formación ósea. Además, induce la producción de RANKL e inhibe la síntesis de Osteoprotegerina ¹⁰.

La 1-25-Hidroxivitamina D es necesaria para la absorción intestinal de calcio y fósforo, y por lo tanto, para la mineralización ósea. Incrementa la producción de RANKL en osteoblastos y osteoclastos, por lo que es un potente estimulante para la producción de osteoclastos. Las concentraciones altas de vitamina D incrementan la síntesis de osteocalcina e inhiben la síntesis de colágena ⁷, producen incrementos en la actividad y número de los osteoclastos ¹¹.

Los estrógenos disminuyen el número y actividad de los osteoclastos por tanto la resorción ósea, la deficiencia de andrógenos/estrógenos produce un incremento de la síntesis local y/o la sensibilidad de IL-1, IL-6 y TNF- α , esto incrementa la osteoclastogénesis y la resorción ósea con una mayor pérdida de masa ósea en la menopausia ⁹⁻¹¹.

El único regulador hormonal que actúa en forma directa sobre los osteoclastos es la Calcitonina, la cual inhibe la resorción ósea, aunque el/los mecanismo(s) fisiopatológicos por los que lo logra todavía son desconocidos ^{7,9}.

En lo que respecta a los **efectos óseos de otras hormonas** con acciones primarias en otros sitios, se encuentran descritos los siguientes:

1. La hormona de crecimiento incrementa la tasa de remodelación ósea, estimula el cartílago de crecimiento a través de un incremento de la producción local y sistémica de IGF-1, y posiblemente, a través de la estimulación directa de la proliferación de las células del cartílago; con efecto importante en la etapa de desarrollo corporal.
2. Los glucocorticoides actúan a distintos niveles sobre la remodelación ósea. En primer lugar, disminuyen la absorción intestinal de calcio y potencialmente pueden inducir la osteoclastogénesis y la resorción ósea, debido a que incrementan la expresión de RANKL y CSF-1 en los osteoblastos. Sin embargo, su principal efecto es la inhibición de la replicación de los precursores osteoblásticos y su diferenciación en osteoblastos maduros, así como la inducción de apoptosis de osteoblastos y osteocitos, de tal forma que se produce una reducción en la cantidad de células productoras de hueso⁹⁻¹².
3. Las hormonas tiroideas actúan a nivel óseo al potenciar los efectos de la hormona de crecimiento, además de que por sí mismas incrementan la resorción y el recambio óseo, este último tiene relevancia en situaciones de hiperfunción tiroidea. A nivel molecular, incrementan la transcripción de las enzimas colagenasa y gelatinasa.
4. Estudios in vitro han demostrado que la Insulina, en concentraciones fisiológicas, estimula en forma selectiva la síntesis de colágena por los osteoblastos, y que en concentraciones suprafisiológicas puede imitar los efectos a nivel óseo del IGF-1¹³.

Marcadores del remodelamiento óseo. El remodelamiento óseo es el mecanismo por el cual el hueso viejo se renueva, con lo que se reparan las microlesiones. La tasa anual de remodelado óseo se estima en un 4% para el hueso cortical y un 11% para el hueso trabecular; en un determinado periodo de tiempo, sólo el 10% de la superficie ósea se encuentra en remodelación. Dicho proceso se encuentra estrechamente regulado por un complejo sistema de señales endocrinas [PTH y vitamina D]y paracrinas [IL-6, TNF- α], así como factores genéticos, biomecánicos [actividad física, gravedad], neurológicos y vasculares ⁹⁻¹². El grado de remodelamiento óseo se puede evaluar mediante ciertos marcadores bioquímicos, entre los que se describen marcadores de formación (fosfatasa alcalina ósea, osteocalcina y propéptidos de la colágena tipo I amino y carboxilo terminal, que provienen de la actividad de los osteoblastos) y marcadores de resorción (fosfatasa ácida, telopéptidos carboxilo y amino terminales, piridinolinas, hidroxiprolina y calciuria, producto de la actividad de los osteoclastos). Como conjunto, los marcadores de resorción ósea son de utilidad en la práctica clínica ya que la resorción es más rápida que la formación de hueso, por lo que una elevación en los marcadores de resorción ósea permite identificar pacientes con alto remodelamiento óseo y la consecuente toma de decisiones terapéuticas preventivas ^{14,15}.

La diabetes mellitus es una enfermedad metabólica que actualmente constituye una pandemia, con una morbi-mortalidad sustancial. Los pacientes que padecen dicha enfermedad tienen una serie de anormalidades esqueléticas, incluyendo osteopenia, osteoporosis, artropatía de Charcot y el síndrome de pie

diabético. Las anormalidades en el metabolismo óseo y mineral en estos pacientes pueden ser secundarias tanto por efectos directos de la deficiencia de insulina o la resistencia a la misma, como a los efectos secundarios al ambiente hiperglucémico, entre los que se cuentan la formación de productos de glucosilación avanzada (AGE's) con proteínas de la matriz ósea, alteraciones en la producción de citocinas y adipocinas y alteración en la interacción esquelética/neuromuscular (un IMC bajo, así como la pérdida de peso y de masa muscular son importantes, ya que incrementan el riesgo de fractura al incrementar el riesgo de caídas) ^{4,14}.

La Osteoporosis constituye la alteración metabólica ósea más importante en los pacientes con Diabetes Mellitus. Estudios previos, como el Iowa Women's Health Survey, que analizó 32,089 mujeres postmenopáusicas, demostró que las mujeres con DM1 reportaban con mayor frecuencia hasta más de 12 veces fracturas de cadera, y mujeres con DM2 un riesgo 1.7 en comparación con mujeres sin Diabetes Mellitus ¹⁵.

En cuanto a la Osteopenia, reportaron una prevalencia en la población con Diabetes Mellitus que oscila entre el 55 y 72%, mientras que la Osteoporosis tiene una prevalencia que va desde un 15% hasta un 53% de acuerdo a los diferentes estudios. En el caso de la DM2 de larga evolución, se sugiere que dichos pacientes tienen un mayor riesgo de caídas, lo que consecuentemente incrementa las probabilidades de sufrir fracturas, a pesar de que tienen una DMO incrementada ¹⁴⁻¹⁵. De tal forma, la Diabetes Mellitus no sólo agrava la

osteopenia/osteoporosis en los pacientes, sino que constituye una de sus causas

16 .

En cuanto a la DM2, los resultados han sido conflictivos. Yamaguchi y colaboradores demostraron en su estudio de 182 pacientes masculinos con DM2 que tenían incrementada la DMO a nivel del cuello femoral, así como una baja prevalencia de fracturas vertebrales en pacientes con DM2 y síndrome metabólico¹⁷. Por el contrario, otros investigadores, como Yaturu y colaboradores (Ref), encontraron una disminución significativa de la DMO de cadera en pacientes con DM2 al compararlos con sujetos normales, y se ha reportado un mayor riesgo de fractura en columna vertebral y cadera. Sin embargo, una de las posibles explicaciones para el incremento en la tasa de caídas y fracturas podría ser la interacción de otros factores, tales como el déficit visual (secundario a retinopatía diabética y catarata), alteraciones de la marcha (secundario a neuropatía periférica) y sobrepeso, todas ellas características clínicas comunes en los pacientes con DM2¹⁸.

La DM1 es una enfermedad autoinmune en la cual las células β del páncreas son destruidas ocasionando una incapacidad para mantener las concentraciones adecuadas de insulina en respuesta a los nutrientes. Tanto hombres como mujeres con DM1 presentan disminución de la masa ósea a nivel de cadera, cuello femoral y columna vertebral, lo cual puede llevar a un incremento en la incidencia de fracturas. Los mecanismos moleculares por los cuales la DM induce dichos cambios a nivel óseo todavía no están bien definidos,

y al parecer, difieren entre ambos tipos principales de DM. Sin embargo, estudios in vitro demostraron que concentraciones altas de glucosa suprimen el crecimiento celular, la mineralización y expresión de marcadores relacionados con los osteoblastos, incluyendo el factor de transcripción relacionado a runt 2 (Runx2), colágena tipo 1, osteocalcina y osteonectina, al mismo tiempo que estimulan la expresión de marcadores adipogénicos, como PPAR- γ y la proteína del adipocito ligadora de ácidos grasos (aP2). El análisis histomorfométrico demostró incremento en el número de osteoclastos, así como la expresión de mediadores osteoclastogénicos, incluyendo el TNF- α , M-CSF, ligando de RANK y el factor de crecimiento derivado del endotelio vascular. A nivel celular, esto produce acumulación de adipocitos ricos en lípidos en la matriz ósea, lo que aunado a la interferencia directa que produce la DM en la función de los osteoblastos, también produce acumulación de lípidos en la médula ósea de los huesos largos, lo que conlleva a la expansión de la cavidad medular y el adelgazamiento de la cortical 19,20.

Otro de los mecanismos propuestos es la disminución de las células endoteliales progenitoras (EPC) en forma secundaria a la hiperglucemia. Esta disminución podría retardar la angiogénesis, esencial para el proceso de reparación en sitios de fractura ²¹.

En lo que respecta a la población pediátrica de pacientes con DM1, se demostró que las niñas con DM1 tienen mayores tasas de calciuria y niveles de calcio sérico más bajos que la población normal, lo que conlleva a un aumento en

la secreción de PTH. Asimismo, la concentración de fosfatasa alcalina ósea, que funciona hidrolizando inhibidores de la mineralización, se encuentra disminuida tanto en niñas como niños con DM1. Esto conlleva a una disminución de la acumulación de hueso durante el periodo de crecimiento óseo, el cual es modesto, pero podría volverse evidente en forma precoz en el género femenino. Esto en forma secundaria al efecto protector que tienen los andrógenos sobre el hueso, al promover la formación de hueso perióstico. Los efectos combinados de la hiperglucemia crónica, deficiencia de insulina y concentraciones bajas de IGF-1 que caracteriza a la DM1, pueden reducir la actividad osteoblástica, lo que lleva a una menor formación de hueso ^{14,15}.

En un estudio de 127 casos (DM1) de 6-20 años y 319 controles (niños sanos) pareados por edad, sexo, estado puberal e IMC. Encontraron una DMO corporal más baja en los casos Vs los controles ($p < 0.04$). Las niñas con DM1 mostraron una DMO más baja en columna lumbar y corporal total que las niñas del grupo control ($p = 0.002$). No hubo diferencia en los niños. La FA fue más baja en las niñas que en los niños ($p = 0.04$). Como factores de riesgo independientes para el deterioro de la DMO encontraron la IGF1 baja y las dosis más altas de insulina en todas las edades y en ambos sexos. No encontraron asociación con la duración de la DM1 y las concentraciones de HbA1c ¹⁵

Densitometría ósea. El método de estudio más utilizado para medir la DMO es la Absorciometría de rayos x de energía dual (DEXA), la cual otorga valores confiables y reproducibles en lo que respecta al contenido mineral óseo y

la DMO en sitios específicos, tales como la columna lumbar, el fémur proximal y radio distal, así como corporal total. La DMO se calcula a partir del contenido mineral óseo y el área de hueso estudiado (g/cm^2). La DMO por DEXA se ha convertido en el estudio de elección debido a que tiene múltiples ventajas: la exposición a radiación es mínima (menos de 10 mrem), es un estudio rápido, (entre 5 y 20 minutos) y tiene una variabilidad entre estudios de menos del 2% para columna lumbar, corporal total y radio y de menos del 3% para fémur proximal si los estándares de calidad son cumplidos ²¹.

En la mujer postmenopáusica y en hombres mayores de 50 años, la OMS recomienda el diagnóstico de la masa ósea (normal, baja y osteoporosis) mediante el criterio T-score con la determinación de la DMO central por el método DEXA en columna lumbar y cuello femoral. En la mujer premenopáusica, en el hombre menor de 50 años y en niños, la clasificación diagnóstica de la OMS mediante la DMO, no debe ser aplicada. La International Society for Clinical Densitometry (ISCD) recomienda en lugar del T-score utilizar el Z-score ajustado para edad y grupo étnico. Un Z-score de -2.0 o menor se define como “densidad mineral ósea baja para la edad cronológica” o “por abajo del rango esperado para su edad” y por arriba de -2.0 “dentro de lo esperado para el rango de edad” ²¹.

Por lo anterior, se podría inferir que el hecho de padecer DM1 conlleva a un mayor de riesgo de presentar disminución de la DMO, con un consecuente incremento en el riesgo de fractura, con mecanismos fisiopatológicos todavía no

bien determinados, y con factores de riesgo no del todo definidos, el establecimiento de estos factores pueden contribuir a realizar medidas de prevención.

2. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La incidencia de la DM1 se ha incrementado en todo el mundo en aproximadamente 3% por año en menores de 5 años y actualmente representa el 10 % de los pacientes con diabetes mellitus ²¹. En México la incidencia de DM1 en los últimos años se ha incrementado de 3.4 a 6.2% por 100.000 en menores de 19 años.

Se ha observado que los pacientes con DM1 tienen un incremento en el riesgo de fracturas debido a la disminución de la DMO. Sin embargo, los estudios actuales no han podido esclarecer cuáles son los factores de riesgo asociados a dicha disminución.

Basados en los estudios en pacientes con DM2, se plantea que algunos factores nutricionales, inmunológicos y hormonales influyen en la disminución de la DMO; sin embargo, se desconoce el riesgo que constituyen dichos factores en los pacientes con DM1.

3. JUSTIFICACIÓN

El inicio de la DM1 en edades tempranas de la vida aunado a la variabilidad glucémica y el estado pro-inflamatorio, incrementan la pérdida de la masa ósea. En la literatura se ha observado que las mujeres con DM1 tienen una densidad mineral ósea disminuida en la edad adulta que les incrementa el riesgo de fracturas en comparación con mujeres de la misma edad que no padecen DM¹⁵.

En la actualidad, se desconoce el mecanismo exacto por el cual la DM1 induce la pérdida de la DMO. Algunos estudios han intentado identificar factores de riesgo en esta población, pero la mayoría son contradictorios o tienen bajo nivel de evidencia (reporte de casos, series pequeñas). Por otra parte, se desconoce la prevalencia de la disminución de la DMO en pacientes mexicanos con DM1. Este estudio pretende determinar la prevalencia de la enfermedad en una población representativa e identificar algunos factores de riesgo para la disminución de la DMO. La identificación de los factores de riesgo nos puede orientar a tomar medidas de prevención para reducir la pérdida de la DMO y disminuir por lo tanto el riesgo de fracturas.

4. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

- ¿Cuál es la prevalencia de la densidad mineral ósea disminuida para la edad cronológica, en pacientes con diabetes mellitus tipo 1?
- ¿Cuál es la fuerza de asociación entre los factores de riesgo y la densidad mineral ósea disminuida para la edad cronológica en pacientes con diabetes mellitus tipo 1?

5. HIPÓTESIS

1. La prevalencia de la densidad mineral ósea disminuida para la edad cronológica en pacientes con DM1 es elevada.
2. El tiempo de evolución de la DM1 es un factor de riesgo para la DMO disminuida para la edad cronológica en pacientes con DM1.
3. Los marcadores de inflamación (IL1, IL6 y α) son un factor de riesgo para la DMO disminuida para la edad cronológica en pacientes con DM1.
4. La IGF-1 e IGFBP3 bajas son un factor de riesgo para la DMO disminuida para la edad cronológica en pacientes con DM1.
5. Las bajas concentraciones de vitamina D son un factor de riesgo para la DMO disminuida para la edad cronológica en pacientes con DM1.
6. Las concentraciones mayores de lo normal de PTHi son un factor de riesgo para la DMO disminuida para la edad cronológica en pacientes con DM1.

7. El grado de control metabólico (determinado hemoglobina glucosilada HbA1c) es un factor de riesgo para la DMO disminuida para la edad cronológica en pacientes con DM1.
8. Los pacientes con DM1 que tienen hipercalciuria tienen mayor riesgo de DMO disminuida para la edad cronológica en pacientes con DM1

6. OBJETIVO PRINCIPAL

Determinar la prevalencia de la densidad mineral ósea disminuida para la edad cronológica en pacientes con DM1 e identificar los factores de riesgo.

6.1 Objetivos Secundarios

1. Conocer la prevalencia de la densidad mineral ósea disminuida para la edad cronológica ($Z < -2$ DE) en pacientes con DM1.
2. Determinar los factores de riesgo para densidad mineral ósea disminuida para la edad cronológica en DM1:
 - a. Determinar si el tiempo de evolución de la DM1 es un factor de riesgo para la DMO disminuida para la edad cronológica en pacientes con DM1.
 - b. Determinar si los marcadores de inflamación (IL1, IL6 y TNF α) son un factor de riesgo para la DMO disminuida para la edad cronológica en pacientes con DM1.

- c. Determinar si la IGF-1 e IGFBP3 son un factor de riesgo para la DMO disminuida para la edad cronológica en pacientes con DM1.
- d. Determinar si las concentraciones de vitamina D bajas son un factor de riesgo para la DMO disminuida para la edad cronológica en pacientes con DM1.
- e. Determinar si las concentraciones mayores de lo normal de PTHi son un factor de riesgo para la DMO disminuida para la edad cronológica en pacientes con DM1.
- f. Determinar si el control metabólico determinado por la (hemoglobina glucosilada) HbA1c es un factor de riesgo para la DMO disminuida para la edad cronológica en pacientes con DM1.
- g. Determinar si la hipercalciuria es un factor de riesgo para la DMO disminuida para la edad cronológica en pacientes con DM1.

7. PACIENTES, MATERIALES Y MÉTODOS

7.1 Lugar donde se Realizará el Estudio

- El estudio se llevará a cabo en el Servicio de Endocrinología, del HE CMN S XXI

7.2 Diseño de la Investigación

Para el objetivo específico 1

Tipo de Estudio.

- a) Por el control de la maniobra experimental por el investigador:
Observacional.
- b) Por la captación de la información: Prolectivo.
- c) Por la medición del fenómeno en el tiempo: Transversal.
- d) Por la presencia de un grupo control: Comparativo.
- e) Por la dirección del análisis: Sin dirección.
- f) Por la ceguera en la aplicación y evaluación de las maniobras: Ciego

Diseño:

- a) Estudio Transversal analítico.

Para el objetivo específico 2

Tipo de Estudio.

- a) Por el control de la maniobra experimental por el investigador:
Observacional.
- b) Por la captación de la información: Prolectivo.
- c) Por la medición del fenómeno en el tiempo: Longitudinal.
- d) Por la presencia de un grupo control: Comparativo.
- e) Por la dirección del análisis: Con dirección (Causa-Efecto).
- f) Por la ceguera en la aplicación y evaluación de las maniobras: Ciego.

Diseño:

Estudio de Casos y Controles

8. CRITERIOS DE SELECCIÓN

- 1) Solo participarán los pacientes que otorguen su consentimiento/asentimiento informado por escrito (**Anexo 1**).
- 2) Se obtendrán los datos clínicos y bioquímicos de los pacientes con DM1, en la hoja de recolección de los pacientes que acudan a su consulta habitual en los Hospitales correspondientes (**Anexo 2**).
- 3) Se determinará la DMO de columna, cadera y antebrazo por el método DEXA en el Hospital de Pediatría de la Unidad de Investigación en Nutrición del HCMNSXXI.
- 4) Se identificarán aquellos pacientes con DMO Z score $<$ o igual -2 DE (casos) y los pacientes con DMO Z score $>$ de -2 (controles).
- 5) Se obtendrá sangre total de los pacientes con un ayuno de 12 h (20 mL), se centrifugará y se almacenará el suero a -90° hasta el momento de la determinación de los analitos: IL-6, IL-10, TNF- α , IGF1, IGFBP3, PTHi, vitamina D.
- 6) Posteriormente se evaluará la relación de los factores de riesgo en los casos.

8.1 Criterios de inclusión

1. Pacientes de ambos sexos.
2. Edad mayor de 14 años y menores de 50
3. Con seguimiento regular en la consulta externa del Hospital correspondiente
4. Sin datos de infecciones agudas o crónicas.
5. Función renal KDOQUI 1 o 2
6. Sin factores de riesgo para osteoporosis: 1. Antecedente de fractura por fragilidad en los padres o hermanos. 2. Tratamiento con glucocorticoides 5 mg/día o más por 3 meses, 3. Falla ovárica primaria 4. Síndrome de mala absorción, 5. trastornos de la alimentación.

8.2 Criterios de exclusión

1. Pacientes con enfermedades inflamatorias (como artritis reumatoide, Lupus eritematoso sistémico), en tratamiento con esteroides o fármacos antioxidantes en los últimos 3 meses.
2. Pacientes con tabaquismo activo desde los últimos 3 meses.
3. Pacientes con otras enfermedades endócrinas autoinmunes (excepto hipotiroidismo controlado).

8.3 Criterios de eliminación

1. Pacientes con muestra inadecuada para la medición y procesamiento de los analitos.

9. DEFINICIÓN DE VARIABLES

Variable	Tipo	Escala de Medición	Definición conceptual	Definición operacional	Unidad de medición
VARIABLES DEMOGRÁFICAS					
Edad	Cuantitativa continua	Razón	Tiempo transcurrido desde el nacimiento hasta el momento actual	Tiempo transcurrido desde el nacimiento hasta el registro del paciente.	Años
Género	Cualitativa dicotómica	Nominal	Taxón que agrupa a individuos de una especie	Género consignado en la hoja de registro	1 = Hombre 2 = Mujer

			que comparten ciertos caracteres		
Peso	Cuantitati va continua	Razón	Fuerza con la que la Tierra atrae un cuerpo	Cuantificación total en Kilogramos, registrado por la misma persona, en la misma báscula calibrada, durante las distintitas evaluaciones en consulta.	Kilogramos [Kg]
Talla	Cuantitati va continua	Razón	Longitud de una persona, medida de los pies a la cabeza	Altura registrada utilizando el mismo estadiómetro para todos los pacientes, en	Metros [m]

				la evaluación inicial y registrado en la hoja correspondiente	
Índice de masa corporal	Cuantitativa continua	Razón	Medida de asociación entre el peso y la talla de un individuo	Relación del peso en Kg con el cuadrado de la talla en metros, registrado durante las evaluaciones	Kg/m^2
Hemoglobina glucosilada	Cuantitativa continua	Razón	Fracción más abundante de los componentes menores de la Hemoglobina, formada por	Determinación mediante inmunoanálisis con inhibición turbidimétrica	Porcentaje [%]

			la condensación de la glucosa en la porción N- terminal de la cadena β de la Hemoglobina		
VARIABLE DEPENDIENTE					
Densidad mineral ósea disminuida para la edad cronológica	Cuantitativa continua	Razón	Cantidad de hueso por unidad de volumen	Determinación del mineral óseo por DEXA en columna, cadera y antebrazo	Z-score < - 2 DE
VARIABLES INDEPENDIENTES					
Interleucina 6 (IL-6)	Cuantitativa continua	Razón	Citosina proinflamatoria secretada por el tejido adiposo, y	Determinación mediante técnica de ELISA	pg/mL

			relacionada con la resistencia a la Insulina a nivel del receptor, y con la estimulación de la resorción ósea		
Interleucina 1 IL1	Cuantitativa continua	Razón	Citosina proinflamatoria	Determinación mediante técnica de ELISA	pg/mL
Factor de necrosis tumoral alfa [TNF-α]	Cuantitativa continua	Razón	Citosina inflamatoria liberada por macrófagos, monocitos y adipocitos, relacionada con el	Determinación mediante técnica de ELISA	pg/mL

			desarrollo de resistencia a la Insulina, obesidad y mayor resorción ósea.		
Vitamina D	Cuantitativa continua	Razón	Hormona esteroidea, sintetizada en la piel. La 1-25(OH)D es el principal metabolito que regula la absorción intestinal de Ca y P, estimula la resorción ósea, eleva	Determinación de las concentraciones séricas mediante el método de cromatografía líquida acoplada a espectrometría de masas	ng/ml Deficiencia vitamina D < 20 ng/ml (< 50 nmol/l) Insuficiencia a vitamina D 20-30 ng/ml (50-75 nmol/l) Suficiencia

			<p>la calcemia, en conjunto con la PTH, es responsable del mantenimiento de la concentración normal del calcio.</p> <p>Funciones no clásicas: en cáncer, diabetes sistema inmune.</p>		<p>vitamina D > 30 ng/ml (> 75 nmol/l)</p>
--	--	--	---	--	--

<p>PTHi</p>	<p>Cuantitativa continua</p>	<p>Razón</p>	<p>PTH intacta (PTHi): de 1-84 aminoácidos, su vida media es de 5 minutos, es la forma molecular que se halla en menor proporción, y tiene el mayor grado de actividad. Es la forma biológicamente activa.</p>	<p>Quimioluminiscencia</p>	<p>10-65 pg/ml</p>
<p>Calcio urinario</p>	<p>Cuantitativa continua</p>	<p>Razón</p>	<p>Eliminación incrementada de calcio en la orina.</p>	<p>Método automatizado IRMA</p>	<p>La hipercalcemia en niños, adolescentes y</p>

					adultos se define como la excreción urinaria de calcio de más de 4 mg/kg/d
OTRAS VARIABLES					
Nefropatía diabética	Categoríca	Ordinal	Alteraciones en la tasa de filtrado glomerular secundario al daño crónico inducido por la DM.	Estadios definidos por la clasificación de Mogensen y la clasificación de NKF-KDOQI	Estadio I Estadio II Estadio III Estadio IV Estadio V
Tiempo de evolución	Cuantitativa	Razón	Diferencia entre la edad de diagnóstico y el momento actual	Años transcurridos desde el diagnóstico hasta el momento de la	Años

				primera evaluación del paciente	
--	--	--	--	---------------------------------------	--

10. ANÁLISIS ESTADÍSTICO

1. Análisis inicial. Se procederá a analizar la distribución de las frecuencias de las diferentes variables consideradas en el estudio, utilizando para ello las medidas de resumen apropiadas a cada variable de acuerdo al nivel de medición y tipo de distribución. La consistencia en la medición de los ensayos se realizará mediante el coeficiente de variación.

2. Análisis bivariado de las variables estudiadas. Una vez clasificados a los pacientes (casos y controles) se realizará: 1) Análisis bivariado: a) la prueba de chi cuadrada con corrección de continuidad de Yates para variables nominales, con el cálculo de la RM e IC 95%, b) la prueba t de student no pareada o U de Mann-Whitney (según la distribución de los datos) para variables continuas. Finalmente, se realizará un análisis multivariado incluyendo a las variables con significancia estadística con un valor de $p < 0.05$ mediante un análisis de regresión logístico para ver la independencia de cada una de las variables y se calcularan su RM ajustada. Así mismo se determinará el poder del estudio. El nivel de significancia estadística en todos los casos será una $p < 0.05$ bimarginal para una hipótesis nula.

Tamaño de la muestra

Se incluirán en forma consecutiva a todos los pacientes con DM1 de la clínica de diabetes tipo 1 del HE CMN SXXI que cumplan los criterios de inclusión.

Son aproximadamente 150 pacientes.

11. RESULTADOS

De los pacientes en seguimiento en la Clínica de Diabetes Mellitus tipo 1 se obtuvo una muestra de 61 pacientes (80% mujeres, 20% hombres), de los cuales el 31% tiene nefropatía, 32% tiene retinopatía y 15% tiene neuropatía. El resto de las características de la muestra estudiada se describe en la Tabla 1.

Edad (años)	34 (24.5 – 45)
HbA1c (%)	8.5 (7.7 – 9.8)
DepCr (ml/min)	81.5 (59.6 – 106.5)
PTH (pg/ml)	48.4 (32.24 – 75.98)
Ca²⁺ (mg/dl)	9.4 (9 – 9.7)
P (mg/dl)	3.91 +/- 0.68
Vitamina D (ng/ml)	16.3 (12.8 – 21.9)
Fosf. Alc. (U/l)	82 (67 – 99)
Colesterol total (mg/dl)	191.1 +/- 44.6
HDL (mg/dl)	55.2 +/- 14.29
LDL (mg/dl)	106.5 +/- 34.2
Triglicéridos (mg/dl)	106 (75 – 170.5)
FSH (mIU/l)	5.98 (3.62 – 11.08)
LH (mIU/l)	8.05 (4.4 – 18.2)
IL-8	21.1 (9.48 – 43.7)
IL-1B	6.2 (6.2 – 6.5)
IL-6	1.6 (1.5 – 4.87)
IL-10	2.3 (2.3 – 4.8)
TNF-a	2.7 (2.7 – 5.6)
Adiponectina	9.1 (5.7 – 15.6)
Resistina	1321 (853.5 – 2100.1)
Telopéptido C	401.7 (296.7 – 709.4)
Propéptido	963.5 (680.3 – 1990.4)
Talla (cm)	163.32 +/- 8.5
Peso (Kg)	63.14 +/- 9.37
Porcentaje de grasa (%)	36.4 +/- 8.1
Masa grasa (Kg)	21.97 +/- 5.01
Masa magra (Kg)	39.7 +/- 5.01
CMO (Kg)	2.44 +/- 0.58
SZ columna (DE)	-0.48 (-0.9 a -0.1)
ST columna (DE)	-0.9 (-0.8 a 0.3)
SZ cadera (DE)	-0.3 (-0.8 a 0.3)
ST cadera (DE)	-0.9 (-1.5 a -0.3)

La edad media de los pacientes estudiados fue de 34 años, y la media de HbA1c fue de 8.5%, lo que indica un rango de control aceptable. En lo concerniente a los marcadores bioquímicos asociados al tejido óseo, la media de PTH (pg/ml) de los pacientes estudiados fue de 48.4, dentro de rangos de normalidad para el laboratorio de nuestro Hospital, por lo que puede descartarse algún efecto secundario a hiperfunción paratiroidea en nuestros pacientes. Por otro lado, la media de concentración de vitamina D se encuentra en rango de insuficiencia (16.3 ng/ml; 12.8 – 21.9). En cuanto a otros criterios de control metabólico, las medias de colesterol total, HDL, LDL y triglicéridos se encuentran en rango de meta para pacientes con DM.

En cuanto al objetivo principal del estudio, se pudieron realizar DMO con método DEXA en 7 de 61 pacientes, cuyos resultados se muestran en la Tabla 2.

Tabla 2: Resultados de DMO por DEXA

Paciente	SZ columna	ST columna	SZ cadera	ST cadera
1	-0.9	-2.5	-0.3	-1.5
2	-0.1	-0.3	-1.9	-2.2
3	-0.4	-1.1	-0.4	-1.0
4	-1.6	-1.7	-0.2	-0.3
5	-0.4	-0.7	0.3	-0.3
6	0.8	0.7	0.9	0.9
7	-0.8	-0.9	-0.8	-0.9

Con lo anterior, tomando en cuenta que todos los pacientes a quienes se realizó DMO por DEXA fueron menores de 40 años, ninguno cumple criterio para pérdida acelerada de densidad mineral ósea.

En cuanto a la asociación entre la densidad mineral ósea y el control metabólico de los pacientes con DM1, encontramos que existe una correlación entre el score Z y T de columna con la HbA1c, con una tau de -0.733 y una $p=0.039$.

En lo concerniente a los marcadores bioquímicos, solo se encontró correlación entre el score Z de columna y la IL-8, con una tau de 0.650 y $p=0.046$, y entre el score T de columna y la concentración de calcio sérico, con una tau de -0.651 y $p=0.046$.

12. DISCUSIÓN

La asociación entre la Diabetes Mellitus y la Osteoporosis continúa siendo controversial. A pesar de que las anomalías metabólicas teóricamente pueden afectar el metabolismo, estructura y densidad mineral ósea, la magnitud de su contribución al incremento del riesgo de fractura que se aprecia en pacientes con DM tipo 1 y 2 continúa en debate. Esto debido a que además de los cambios en el metabolismo óseo existe otra serie de factores que pueden ser de importancia:

- El inicio de la DM en la adolescencia puede resultar en una disminución de la masa ósea pico.
- El tipo de pérdida ósea difiere entre la DM1 y la DM2. En algunos estudios se reporta un incremento de la DMO en pacientes con DM2.
- La fragilidad ósea, particularmente mayor en la DM2, puede contribuir al riesgo de fractura en forma independiente a la DMO.
- El metabolismo óseo podría ser afectado por la presencia de complicaciones tardías de la DM, como falla renal, alteraciones visuales, enfermedad cardiovascular o neuropatía.

En el caso de pacientes adultos con DM1, la DMO a nivel de columna lumbar usualmente es normal, mientras que a nivel de cuello femoral se encuentra reducida. En el caso de nuestros pacientes, se encontró una densidad mineral

ósea normal en ambos sitios, tomando en cuenta el punto de corte de -2 DE en score Z, dado que se trató únicamente de pacientes menores de 40 años.

En lo concerniente al control metabólico, a diferencia de la mayor parte de los estudios, en los cuales no se encontró correlación entre el mismo y la densidad mineral ósea, en nuestros pacientes se encontró que un nivel mayor de HbA1c se correlaciona con una menor densidad mineral ósea.

En cuanto a los marcadores bioquímicos de inflamación, solo la IL-8 demostró tener correlación con la densidad mineral ósea. La IL-8 se sintetiza a partir de un precursor de una sola cadena de 99 aminoácidos, del que se obtiene por proteólisis enzimática una proteína de 79 aminoácidos, la cual da origen a distintas isoformas, con actividades biológicas ligeramente diferentes. La forma predominante de IL-8 consta de 72 aminoácidos, y se une a dos receptores: IL-8Ra e IL-8Rb. La IL-8 es producida por una gran variedad de células, entre ellas monocitos, macrófagos, neutrófilos y células endoteliales, en respuesta a estímulos inflamatorios, así como por células neoplásicas. Tiene propiedades quimioattractantes, produce degranulación de eosinófilos, es un potente factor angiogénico y de invasión para células tumorales. En diversos estudios (21) se ha demostrado que la IL-8 secretada por células tumorales es un potente inductor de la resorción ósea mediada por osteoclastos, en forma independiente y dependiente de RANKL. Esto es mediado a través de un incremento en el mRNA

de RANKL, sin cambios en el de Osteoprotegerina, lo que provoca un desbalance a favor de la formación de osteoclastos. Asimismo, produce que las células mononucleares se diferencien hacia osteoclastos, en presencia de RANK-Fc. De tal forma, no solo estimula la formación de osteoclastos nuevos, sino que lo hace también con la función de los osteoclastos maduros.

Por otro lado, recientemente se publicó un estudio en el que se investigaron las concentraciones de múltiples citocinas en pacientes con osteoporosis postmenopáusia, encontrando concentraciones elevadas de IL-8 en las pacientes con dicha afección, lo que sugiere que la IL-8 podría jugar un papel en el recambio óseo acelerado propio de la osteoporosis postmenopáusia ²². Asimismo, se reportó que en pacientes con osteoporosis secundaria a síndrome de Cushing existen concentraciones elevadas de IL-8 ²³.

Por lo anterior, los resultados obtenidos en nuestro estudio, que indican un probable factor protector de dicha interleucina, deben ser tomados con reserva debido a lo pequeño de la muestra que pudo ser estudiada mediante DMO por DEXA.

13. ANEXO 1: CONSENTIMIENTO INFORMADO

**INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
UNIDAD DE INVESTIGACIÓN Y POLITICAS DE SALUD
COORDINACIÓN DE INVESTIGACIÓN EN SALUD
UMAE HOSPITAL DE ESPECIALIDADES
CENTRO MÉDICO NACIONAL SIGLO XXI**

**CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA PARTICIPAR EN
PROYECTOS DE INVESTIGACIÓN**

TÍTULO DEL PROYECTO: “Prevalencia y factores de riesgo asociados a densidad mineral ósea disminuida para la edad cronológica en pacientes con diabetes mellitus tipo 1 (DM1) en el Hospital de Especialidades CMN S XXI. Estudio de casos y controles”.

LUGAR Y FECHA: México DF. a ____ de _____ del año _____

NÚMERO DE REGISTRO _____

Usted está siendo invitado a participar en este estudio porque tiene una enfermedad llamada diabetes mellitus tipo 1. Debe leer esta forma antes de aceptar participar en el estudio. Esta forma de consentimiento puede incluir palabras difíciles de entender, pida al médico o al personal del estudio que le expliquen cualquier palabra o hecho que no entienda.

JUSTIFICACIÓN Y OBJETIVO DEL ESTUDIO:

Se han hecho algunos estudios en los pacientes con diabetes mellitus tipo 1 que sugieren que el contenido mineral en sus huesos llamado “densidad mineral” disminuye debido a su enfermedad. Esta disminución en el contenido del hueso, puede aumentar el riesgo de fracturas en lugares como la cadera o las piernas. Hasta este momento, no se conoce si los aumentos de glucosa (azúcar) en la sangre o si algunas sustancias relacionadas con la inflamación u hormonas o vitaminas, se relacionan con esta disminución en el contenido del hueso en las personas con diabetes tipo 1. Tampoco se han hecho estudios en nuestro país sobre cuántos pacientes con diabetes tipo 1 tienen disminución en el contenido de hueso.

El estudio al que se le invita a participar tiene como propósito es investigar cómo se encuentra el contenido de sus huesos (la densidad mineral ósea) mediante una serie de radiografías/rayos X que en su conjunto se llaman DEXA y analizar si algunos niveles de sustancias relacionadas con la inflamación, hormonas, la vitamina D y/o sus niveles de glucosa (azúcar) se relacionan con la densidad en sus huesos.

PROCEDIMIENTO:

Si usted acepta participar primero se le realizará una entrevista donde deberá contestar algunas preguntas relacionadas con su enfermedad. Después, se le tomará una serie de rayos X/radiografías con lo que podremos saber si el contenido de su hueso es normal o está disminuido y se le tomarán 10 mililitros de sangre (equivalente a dos cucharaditas) de una vena de uno de sus brazos. Estas muestras se coleccionarán en la consulta externa en solo una ocasión. Además, será medido, pesado y se medirá su cintura (la región del abdomen arriba del ombligo). El NO participar en este estudio, **NO** influirá ni en su tratamiento ni en su seguimiento regular en la consulta.

POSIBLES RIESGOS Y MOLESTIAS:

Las molestias durante la toma de muestra de sangre son mínimas; en algunas ocasiones puede causar un poco de dolor o una discreta molestia o raramente un moretón que desaparece en menos de una semana.

POSIBLES BENEFICIOS

Si bien usted no recibirá beneficio directo por su participación, los resultados del estudio permitirán conocer el mecanismo por el cual disminuye el contenido de los huesos en los pacientes con diabetes tipo 1.

PARTICIPACIÓN O RETIRO: Usted tiene garantía de recibir respuesta a cualquier duda y de poder retirar su consentimiento y abandonar el estudio sin que esto afecte la atención médica que usted recibe en el IMSS

PRIVACIDAD Y CONFIDENCIALIDAD: Todos los datos que lo puedan identificar se almacenarán en diferentes sitios bajo un número de código. No será identificado tampoco en las publicaciones que resulten del estudio.

BENEFICIOS AL TÉRMINO DEL ESTUDIO: Los pacientes al término del estudio no recibirán beneficios derivados de su participación. Se espera que el estudio permita aportar conocimiento a la ciencia para mejorar la salud de pacientes con diabetes tipo 1.

En caso de dudas o aclaraciones podrá dirigirse con el Investigador responsable:

Investigador responsable

Dra. Victoria Mendoza Zubieta. Jefa del servicio de Endocrinología, Hospital de Especialidades Centro Médico Nacional Siglo XXI, IMSS. Correo electrónico: vmendozazu@yahoo.com Teléfono: 56276900 extensión 21551

Nombre y firma del paciente

Nombre y firma de quien solicita el consentimiento informado

Nombre y dirección de Testigo

Nombre y Dirección de Testigo

14. ANEXO 2: HOJA DE RECOLECCIÓN DE DATOS

DATOS GENERALES

Nombre: _____ NSS _____ Edad _____
Número Consecutivo: _____ Fecha de inclusión: _____
Fecha de nacimiento _____ Teléfono: _____
Escolaridad _____ Ocupación _____
Dirección _____

ANTECEDENTES.

Edad: _____ Sexo _____ Menarca _____ Gesta: _____ Para: _____ Aborto: _____ Cesarea: _____
Peso: _____ Talla: _____ IMC _____ Circunferencia de la cintura _____
Fractura de cadera en padres Si _____ No _____ (M: madre P: padre, H: Hermana/o) _____
Glucocorticoides últimos 6 meses Si _____ No _____ Tipo/dosis _____ Tiempo _____
Tabaquismo: Si _____ No _____ Edad de inicio _____ # años _____ # cigarros/día _____ IT _____
Alcoholismo: Si _____ No _____ Cada que tiempo _____
Enfermedad tiroidea: Hipotiroidismo _____ Hipertiroidismo _____
Antecedente de malabsorción intestinal Si _____ No _____ Antecedente de AR Si _____ No _____

Tiempo de evolución de la DM1 _____ Edad de diagnóstico _____
HbA1C (Últimas 3 determinaciones) _____
Dosis de insulina diaria _____ Basal _____ Rápida _____
Depuración de creatinina _____ Proteinuria _____ KDOQI _____
Retinopatía: Proliferativa _____ No proliferativa _____ Fotocuagulación Si _____ No _____
Neuropatía diabética: Si _____ No _____ Tipo _____ Tiempo de evolución _____
Hipertensión arterial Si _____ No _____ Tiempo de evolución _____ Tx _____

Densidad mineral ósea Score Z:

Columna _____ Cadera _____ 1/3 distal de antebrazo _____

Concentraciones de:

IL1 _____ IL6 _____ TNF α _____
IGF1 _____ IGFBP3 _____
Calcio _____ Fósforo _____ Albúmina _____ Vitamina D _____
PTHi _____
Calcio en orina de 24 horas _____
Telopéptido C-terminal de la colágena tipo I (s-CTX) _____
Propéptido N de la procolágena I _____

15. ANEXO 3: CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES

	Mar/ Abr 2014	May/Jun 2014	Jul / Ago. 2014	Sep./ Oct 2014	Nov/ Dic 2014
Revisión de literatura/ modificaciones al protocolo	X	X	X	X	X
Solicitud de autorización a la comisión de investigación en salud (CIS)	X	X			
Reclutamiento de pacientes	X	X	X	X	X
Toma y procesamiento de muestras		X	X	X	X
Procesamiento de datos y análisis estadístico				X	X
Análisis de resultados				X	X
Extracción de conclusiones					X
Presentación final del proyecto					X

16. ASPECTOS ÉTICOS

Para la realización del presente protocolo se solicitará la aprobación por la del Comité Nacional de Investigación del IMSS. Los procedimientos propuestos están de acuerdo con las normas éticas, la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud, la normatividad institucional en materia de investigación y con la declaración de Helsinki de 1975, así como sus enmiendas, además de apegarse a los códigos y normas internacionales vigentes para las buenas prácticas en la investigación clínica.

Riesgo de la investigación: De acuerdo al artículo 17 de la Ley general de Salud, se considera que los sujetos sometidos a este estudio tendrán un riesgo mínimo debido a que el estudio presenta los riesgos inherentes a la toma de muestra de sangre.

Forma de selección de participante: Se incluirán a los pacientes de la consulta externa que cumplan con los criterios de inclusión y exclusión y autoricen su inclusión al estudio mediante la carta de consentimiento y/o asentimiento informado.

17. BIBLIOGRAFÍA

1. Clark P, Barrera CF, Guzmán C, Maetzel J, Lavielle A, Ramirez E, Robinson V, Rodriguez-Cabrera R, Tamayo J, Tugwell P. Osteoporosis Int 2008, 19: 269-276
2. Raisz LG. Pathogenesis of osteoporosis. Concepts, conflicts, and prospects. J Clin Invest 2005, 115: 3318-25
3. Hofbauer L, Brueck C, Singh S, Dobnig H. Osteoporosis in Patients with Diabetes Mellitus.
4. Wongdee K, Charoenphandhu N. Osteoporosis in diabetes mellitus: Possible cellular and molecular mechanism. World J Diabetes 2011; 15: 41-8
5. Léger J, Marinovic D, Alberti C, Dorgeret S, Chevenne D, Lévy C, et al. Lower bone mineral content in children with type 1 diabetes mellitus.
6. Shoback D. Update in Osteoporosis and Metabolic Bone Diseases. J Clin Endocrinol Metab 2007; 92: 747-53
7. Sambrook P, Cooper C. Osteoporosis. Lancet 2006; 367: 2010-8
8. Cauley JA, Robbins J, Chen Z et al. Effect of estrogen plus progestin on risk of fracture and bone mineral density. The WHI Trial. JAMA 2003; 290: 1729-38
9. Togerson DJ, Bell-Syer SE. Hormone replacement therapy and prevention of nonvertebral fractures: a metanalysis and randomized trials. JAMA 2001; 285: 2891-9

10. Schram MT, Chaturvedi N, Schalkwijk CG, Fuller JH, Stehouwer CD: Markers of inflammation are cross-sectionally associated with microvascular complications and cardiovascular disease in type 1 diabetes--the EURODIAB Prospective Complications Study. *Diabetologia*. 2005; 48(2): 370-8.
11. Nadia ME, Nazrum SA, Isa NM, Norliza M. The anti-inflammatory, phytoestrogenic, and antioxidative Role of *Labisia pumlia* in Prevention of postmenopausal osteoporosis. *Adv Pharmacolo Sci* 2012; 2012: 1-7
12. Selby PL, Shearing PA, Marshall SM. Hydroxyproline excretion is increased in diabetes mellitus and related to the presence of microalbuminuria. *Diabet Med* 1995; 12: 240-5
13. Jara A, Bover J, Felsenfeld AJ. Development of secondary hyperparathyroidism and bone disease in diabetic rats with renal failure. *Kidney Int* 1995; 47: 1746-51
14. Epstein S, Leroith D. Diabetes and fragility fractures- a burgeoning epidemic? *Bone* 2008; 43: 3-6
15. Strotmeyer ES, Cauley JA. Diabetes mellitus, bone mineral density, and fracture risk. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes* 2007; 14: 49-55
16. Vestergaard P. Discrepancies in bone mineral density and fracture risk in patients with type 1 and type 2 diabetes a meta analysis. *Osteoporos Int* 2007; 18: 427-34
17. Janghorbani M, Van Dam RM, Willett WC, Hu FB. Systematic review of type 1 and type 2 diabetes mellitus and risk of fracture. *Am J Epidemiol* 2007; 166: 495-501

18. Melton LJ 3rd, Leibson CL, Achenbach SJ, et al. Fracture risk in type 2 diabetes: update of population-based study. *J Bone Miner Res* 2008; 23: 1334-42
19. Lorenzo J, Horowitz M, Choi Y. Osteoimmunology. Interactions of the bone and immune systems. *Endocrine Rev* 2008; 29: 403-40
20. Yasuda H, Shima N, Nakagawa N. Osteoclasts differentiation factor is a ligand for osteoprotegerin/osteoclastogenesis inhibitory factor and is identical to TRANCE/RANKL. *Proc Natl Acad Sci USA* 1998; 95: 3597-3415
21. Bendre M, Montague D, Peery T, et al. Interleukin-8 stimulation of osteoclastogenesis and bone resorption is a mechanism for the increased osteolysis of metastatic bone disease. *Bone* 2003; 33: 28-37
22. Gur A, Denli A, Nas K, et al. Possible pathogenetic role of new cytokines in postmenopausal osteoporosis and changes during calcitonin plus calcium therapy. *Rheumatol Int* 2002; 22: 194-8
23. Kristo C, Godang K, Ueland T, et al. Raised serum levels of interleukin-8 and interleukin-18 in relation to bone metabolism in endogenous Cushing's syndrome. *European Journal of Endocrinology* 2002; 146: 389-95