



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

**PROGRAMA DE MAESTRIA Y DOCTORADO EN CIENCIAS
MEDICAS, ODONTOLOGICAS Y DE LA SALUD**

**“NIVELES DE VITAMINA D Y SU RELACIÓN CON MARCADORES DE
SECRECIÓN Y RESISTENCIA A LA INSULINA EN PACIENTES CON DIABETES
AUTOINMUNE LATENTE DEL ADULTO”**

**TESIS QUE PARA OBTENER EL GRADO ACADEMICO
DE MAESTRIA EN CIENCIAS DE LA SALUD
EPIDEMIOLOGIA CLINICA**

PRESENTA:

**Alumna: L.N. Ivonne Cardoso Sánchez
Tutor: Dra. Rita Angélica Gómez Díaz**



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.

AGRADECIMIENTOS

Agradezco a mi familia, primeramente a mis padres: Laura Sánchez y Sergio Cardoso por siempre apoyarme en lo que he necesitado a lo largo de estos 2 años de maestría, gracias a ellos y a su forma de educarme, tuve la iniciativa de realizar una maestría. A mi hermano: Octavio Cardoso, por su aliento, siempre. Los amo a los tres muchísimo.

A Fernando Pérez, por su apoyo incondicional, aliento y por sus palabras, que siempre son las precisas. Lo quiero con el corazón.

A mi tutora, la Dra Rita Gómez, por haberme permitido incursionar en varios ámbitos de la investigación clínica y poderme formar así, de manera más completa y sobretodo por demostrarme que puedo dar mucho más de mi misma.

A Ricardo Saldaña, mi compañero y amigo en la Unidad de Investigación, quién hizo del hospital un ambiente más agradable para mí, por sus enseñanzas en estadística y su apoyo.

Al Dr. Juan Talavera, el mejor de mis maestros en la maestría, de quien aprendí mucho, y por siempre tener la disposición de atender mis dudas.

ÍNDICE

GLOSARIO.....	04
RESUMEN.....	06
I MARCO TEÓRICO	
1.1 Diabetes.....	07
1.2 Diabetes autoinmune latente del adulto.....	08
1.3 Vitamina D.....	12
1.4 Deficiencia de Vitamina D.....	15
1.5 Vitamina D y secreción de insulina.....	16
1.6 Vitamina D y resistencia a la insulina.....	18
II MARCO DEREFERENCIA.....	21
a) Tabla de evidencia	22
III PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	25
IV JUSTIFICACIÓN.....	25
V PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN	26
VI HIPÓTESIS.....	26
VII OBJETIVO GENERAL.....	26
VIII OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....	27
IX MATERIAL Y MÉTODOS.....	27
X RESULTADOS.....	44
XI DISCUSIÓN.....	58
XII CONCLUSIONES.....	53
XIII BIBLIOGRAFÍA.....	61
ANEXOS.....	73

GLOSARIO

Diabetes autoinmune latente del adulto (LADA): subtipo de diabetes tipo 1, que se caracteriza por compartir características clínicas y fisiológicas con diabetes tipo 1 y 2.

Diabetes tipo 1: Se caracteriza por una destrucción autoinmune de las células beta lo que resulta en deficiencia absoluta de insulina y por lo tanto insulinodependencia de por vida.

Diabetes tipo 2: Se caracteriza por resistencia a la insulina y deficiencia progresiva de secreción de insulina.

Anti-GAD: también llamados GADA, son anticuerpos específicos contra la enzima glutamato decarboxilasa. Es el auto-anticuerpo de mayor prevalencia en LADA.

Anti-IA2: La tirosina fosfatasa 2 IA-2 es una glicoproteína transmembrana perteneciente a la familia de las proteínas tirosina fosfatasa. Se han encontrado presentes en pacientes con LADA.

Anti-IAA: se definen como anticuerpos que se unen a la insulina en individuos que no reciben tratamiento con ésta. Su frecuencia está asociada a la edad siendo mayor en edades tempranas.

Resistencia a la insulina: Menor eficiencia biológica de la insulina al actuar sobre sus diversos órganos blanco, existiendo varias causas atribuibles a la misma hormona o al comportamiento de su receptor o receptores específicos.

Secreción de insulina: Insulina secretada por las células beta del páncreas

Célula beta: tipo de célula del páncreas localizadas en los islotes de Langerhans, se encargan de sintetizar y segregar la insulina.

Autoinmunidad: proceso por el cual el sistema inmune ejerce una respuesta inmune contra un antígeno propio, desencadenando un proceso patológico.

Péptido C: cadena de aminoácidos que forma parte de la proinsulina, la cual es una proteína que al ser procesada forma la insulina; por lo tanto el péptido C tiene una secreción equimolar con la insulina y es un buen indicador de la secreción de insulina total.

Cromatografía líquida acoplada a espectrometría de masas: técnica separativa que permite el análisis de mezclas muy complejas, especialmente analitos poco volátiles. Como resultado, la técnica es ampliamente utilizada en el análisis de fármacos, proteínas, vitaminas, etc.

Tasa estimada de disposición de glucosa (eGDR): índice que se calcula con la fórmula: $24.31 - (12.2 * (\text{razón cintura-cadera}) - (3.29 (\text{hipertensión, definida como } 0=\text{ausente, } 1=\text{presente})) - (0.57 * \text{HbA1c}))$. Es un índice más sensible para pacientes que tienen insulina exógena como tratamiento.

Homeostasis Model Assesment –insulin resistance(HOMA-IR): índice que se utiliza para cuantificar la resistencia a la insulina a partir de glucosa basal en ayuno e insulina. Se calcula de la siguiente manera: $(\text{Glucosa (mmol/L)} * \text{Insulina (mu/mL)}) / 22.5$

Vitamina D: heterolípido insaponificable del grupo de los esteroides, incluye tanto los calciferoles como los ergocalciferoles y puede ser vista también como una hormona. Su principal función es regular el paso de calcio a los huesos.

RESUMEN

ANTECEDENTES: La diabetes autoinmune latente del adulto (LADA) es un subtipo de diabetes tipo 1, se presenta en la edad adulta y se caracteriza por una destrucción autoinmune lenta y progresiva de las células beta, aunado a resistencia a la insulina. Se ha propuesto que la vitamina D(vitD) protege las células β gracias a sus propiedades inmunomoduladoras. La relación entre deficiencia de vitD y secreción y resistencia a la insulina no ha sido estudiada en LADA.

OBJETIVO GENERAL: Evaluar la relación entre la deficiencia de vitD con marcadores de secreción y resistencia a la insulina en pacientes con LADA.

METODOLOGÍA: Diseño transversal. Se incluyeron 80 pacientes sano, 113 con diabetes tipo 2 (DT2) y 42 con LADA. Se realizó historia clínica con antropometría y registro dietético, así como la medición de las concentraciones séricas de vitD, insulina, glucosa, perfil de lípidos y para evaluar secreción de insulina: péptido C. Para evaluar resistencia a la insulina se calculó el modelo homeostático de resistencia a la insulina (HOMA-IR) y para pacientes tratados con insulina la tasa estimada de disposición de la glucosa (eGDR).

ÁNÁLISIS ESTADÍSTICO: estadística descriptiva, *t*-student y análisis de covarianza.

RESULTADOS: La deficiencia de vitamina D en pacientes con LADA se presentó en 54.8% (n=23); en DT2 55.8% (n=63) y en controles sanos 38.8%(n=31) ($p=0.043$). Los pacientes con LADA cursan con menor IMC ($p<0.001$), circunferencia de cintura ($p<0.001$), circunferencia de cadera ($p<0.001$) e insulina ($p=0.046$) y mayores concentraciones de glucosa ($p=0.010$) y HbA1c ($p=0.009$) en comparación con DT2. No hubo diferencias en péptido C ($p=0.517$), ni en HOMA-IR ($p=0.565$) y eGDR ($p=0.166$) entre LADA y DT2. En comparación con los sujetos sanos el HOMA-IR fue mayor tanto en LADA ($p<0.001$) como en DT2 ($p<0.001$) mientras que eGDR fue menor en los pacientes con LADA ($p<0.001$) y DT2 ($p<0.001$). Después de ajustar por variables confusoras (sexo, edad, actividad física, IMC, tiempo de evolución e hipoglucemiantes) por modelos sucesivos, no se encontró relación entre deficiencia de vitD, péptido C y HOMA-IR en ninguno de los grupos. No hubo relación entre eGDR y deficiencia de vitamina D en LADA ($F=0.000$, $p=0.999$) y fue estadísticamente limítrofe en DT2 ($F=3.693$, $p=0.057$).

CONCLUSIONES: Nuestros hallazgos sugieren que los pacientes con LADA son más delgados y presentan mayor descontrol metabólico que los pacientes con DT2 y que la deficiencia de vitamina D no se relaciona con secreción ni resistencia a la insulina en LADA, DT2 y sanos; sin embargo, la relación fue limítrofe para resistencia a la insulina en pacientes con DT2, evaluado por eGDR.

Palabras clave: diabetes autoinmune latente del adulto, resistencia a la insulina, secreción de insulina, vitamina

MARCO TEÓRICO:

1.1 Diabetes

a) Clasificación

La diabetes es un grupo de enfermedades metabólicas caracterizadas por la hiperglicemia, que resulta de los defectos en la secreción de insulina, acción de la insulina o ambos. La hiperglicemia crónica se asocia a disfunción de diferentes órganos: ojos, riñón, nervios, corazón y vasos sanguíneos. [1]

La Asociación Americana de Diabetes (ADA) 2015 clasifica la diabetes en cuatro grupos: a) Diabetes tipo 1 (DT1): se caracteriza por la destrucción autoinmune hacia las células beta, lo que desencadena en una deficiencia absoluta de insulina. b) Diabetes tipo 2(DT2): se caracteriza por resistencia a la insulina y deficiencia progresiva de secreción de insulina. c) Diabetes gestacional: se diagnostica en el segundo o tercer trimestre del embarazo, que como tal no es una diabetes manifiesta. d) Otros tipos de diabetes: se deben a síndromes monogénicos de la diabetes (diabetes neonatal y diabetes tipo MODY (Maturity Onset Diabetes of the Young, por sus siglas en inglés), enfermedades exógenas del páncreas (fibrosis quística) y diabetes secundaria a medicamentos (ej. por trasplante de órganos). [2]

Sin embargo en la práctica clínica llegan a encontrarse pacientes que no pueden diagnosticarse totalmente dentro de los cuatro grupos definidos por la ADA, razón por la cual se ha optado por establecer diversos subtipos.

1.2 Diabetes autoinmune latente del adulto (LADA)

a) Definición

LADA es un subtipo de DT1, que se presenta en la edad adulta con un genotipo y respuesta inmune diferentes [3] Andersen *et al* encontraron diferencias genéticas significativas entre LADA y DT1 en adultos mayores a 35 años donde los genotipos HLA-DQB1 y PTPN22 se presentaron con mayor frecuencia en LADA e INS and CTLA4 solo se presentaron en DT1.[4]

LADA se caracteriza por una destrucción autoinmune lenta y progresiva de las células beta, a diferencia de DT1 la cual es fulminante, esta es causada por autoanticuerpos dirigidos principalmente contra la enzima ácido glutámico descarboxilasa (anti-GAD), autoanticuerpos contra la proteína fosfatasa de células del islote (anti-IA-2) y contra la propia molécula de insulina (anti-IAA), siendo anti-GAD el más común en estos pacientes. [3] En algunos pacientes con LADA se presentan signos clínicos compatibles con diabetes tipo 2 (DT2), como resistencia a la insulina, inflamación, y niveles elevados de glucagon, además de compartir factores de riesgo como: edad, obesidad y sedentarismo [3,5].

b) Prevalencia

En México, la prevalencia de diabetes autoinmune latente del adulto (LADA) no ha sido reportada; en Europa, Asia y Norteamérica se revela un rango entre 4 y 14% de los pacientes diagnosticados inicialmente con diabetes tipo 2. [6] El estudio con población más heterogénea incluyó a europeos y norteamericanos de 16 países, encontrando una prevalencia del 4.2% [7]. Los estudios con mayor número de

sujetos fueron realizados en chinos y europeos, los cuales reportan una prevalencia del 5.9% [8] y 9.7%[9] , respectivamente.

c) Diagnóstico

Los criterios diagnósticos para LADA son: a) edad de comienzo mayor a 30 años, b) positividad para al menos un auto anticuerpo (ICA, GAD, IA-2A, o IAA) c) presentar al menos 6 meses de insulinoindependencia después del diagnóstico [3].

Actualmente, hay discusión acerca de estos criterios, ya que el primero y último dependen del juicio clínico del médico y de la medición de anticuerpos en la instituciones de salud.[10]; por lo mismo son generalmente confundidos y diagnosticados como diabetes tipo 2.

d) Dependencia a insulina

La mayoría de los pacientes con LADA progresan hacia la dependencia de insulina, pero el tiempo en el que esto sucede es muy variable, el cual puede ir desde meses hasta años después del diagnóstico, el tiempo promedio es de 6 años [11].

Se han observado que existen diversos factores que determinan la función de la célula beta en los pacientes con LADA, aquellos en tratamiento con insulina tienen niveles significativamente menores de péptido C, en comparación con aquellos sin insulina, lo cual dependerá del grado de autoinmunidad hacia las células beta y el tiempo de evolución de la diabetes [12-14] aunado a la presencia de GAD, hecho

que se demostró en un estudio de cohorte donde la sola positividad hacia este anticuerpo incrementaba el riesgo hacia la dependencia de insulina casi en 10 veces. (HR = 9.9; 95%CI = 3.4, 28.5) [15]

La progresión hacia dependencia de insulina también se ve afectado por la titulación de GAD, el cual subdivide a LADA en dos grupos, aquellos con títulos altos, los cuales, necesitan insulina como tratamiento más tempranamente, además de compartir características clínicas como progresión de la enfermedad, péptido C bajo y grado de autoinmunidad con diabetes tipo 1 y aquellos con títulos bajos, no requieren insulina, y presentan niveles de péptido C similar a los pacientes con anticuerpos negativos. [16]

Además de la titulación de GAD, aquellos que también presentan positividad hacia IA-2Ab o TPOAb (anticuerpo peroxidasa tiroidea); tienen una mayor disfunción de la célula beta y por lo tanto progresión hacia la dependencia de insulina en menor tiempo [17]

Todo lo anterior en su conjunto, denota la importancia de la medición del péptido C y la titulación de anticuerpos en LADA como factor predictor de deficiencia de insulina y por lo tanto de la necesidad de insulina como tratamiento.

e) Tratamiento

Actualmente no se ha establecido un tratamiento para LADA, sin embargo, la mayoría de ellos son tratados de primera instancia con sulfonilureas, las cuales conllevan a un mayor deterioro del control glicémico con el tiempo.[18] En un ensayo clínico se encontró que el 43% de los pacientes con sulfonilureas

desarrollaron dependencia de insulina a 57 meses (definida por niveles de péptido C menores a 4 ng/mL), en comparación con el 10% de los que eran tratados con insulina.[19] Se hipotetiza que esto se debe a que la estimulación constante de liberación de insulina por parte de las sulfonilureas, induce la expresión de autoantígenos, es decir, pueden acelerar el proceso autoinmune hacia las células beta y por lo tanto, una rápida progresión hacia la insulino-dependencia, por lo que no deben considerarse como un tratamiento de elección en estos pacientes.[18,20]

Paradójicamente, se ha encontrado que dosis pequeñas de insulina desencadenan en un control metabólico adecuado [18], Maruyama et al encontraron que el tratamiento con insulina es especialmente efectivo en aquellos pacientes con LADA que preservan la función de la célula beta y tienen títulos altos de GAD, [19], se ha sugerido, que la administración de insulina exógena, reduce la carga en las células beta y por lo tanto son menos susceptibles al ataque de los autoanticuerpos, [21] no obstante no existe evidencia suficiente para su recomendación[18]

La metformina y las tiazolidinedionas son sensibilizadores de insulina que mejoran su función periférica, lo que indirectamente protege a las células beta, por lo que también podría ser una alternativa de tratamiento adecuada en estos pacientes, ya que algunos presentan síndrome metabólico y resistencia a la insulina.[18]. A la fecha, un estudio piloto demostró que la rosiglitazona preserva la función de las células beta, incluso después de 3 años, en comparación con sulfonilureas. [22]

Por todo lo anterior, es evidente la necesidad de alguna terapia o mecanismo que proteja las células beta de la autoinmunidad, dado que ésta ocurre de manera progresiva y lenta, existe una mayor ventana de oportunidades para la protección de la célula beta.

1.3. Vitamina D

a) Definición

La vitamina D se obtiene principalmente de la exposición solar, y en menor proporción por la dieta. Cuando la piel se expone al sol, los fotones de los rayos UVB solares son absorbidos por el compuesto 7-dehidrocolesterol, el cual es transformado a vitamina D₃, este es expulsado de los queratinocitos y transportado por la proteína DBP (Vitamin D Binding Protein) por el torrente sanguíneo, a su vez, la vitamina D (D₂ y D₃) de la dieta es transportada por quilomicrones al sistema linfático y posteriormente a la vía venosa. La vitamina D₂ y D₃ es transportada al hígado, donde sufre una hidroxilación en la posición 25, resultando en la formación de 25-hidroxivitamina D (25(OH)D₃). Posteriormente la 25(OH)D₃ es transportada al riñón, donde sufre una segunda hidroxilación en la posición 1 en el túbulo contorneado principal, convirtiéndose en la forma hormonal activa de la vitamina D: 1 α ,25-dihidroxivitamina (1,25 (OH)²D).[23,24]

El compuesto que circula mayormente en la sangre, y por lo tanto el metabolito que debe medirse si se quiere investigar el estado de vitamina D del paciente es la (25(OH) D). [25]

b) Métodos para la determinación de vitamina D

Existen diferentes métodos de laboratorio para determinar las concentraciones séricas de vitamina D en el organismo. Dentro de las pruebas inmunológicas se encuentran la prueba de ELISA, quimioluminiscencia y radioinmunoanálisis (RIA). Recientemente se ha propuesto a la cromatografía líquida acoplada a espectrometría de masas (LC/MS, por sus siglas en inglés) como estándar de oro. El método más utilizado y reportado en los estudios más importantes sobre 25OHD ha sido RIA, que determina las concentraciones de 25[(OH)D] sin diferenciar entre los metabolitos D₂ y D₃, sin embargo, la LC/MS es capaz de hacerlo por eso se perfila como el método de referencia. [26]

c) Ingesta de Vitamina D

Son pocas las fuentes ricas en vitamina D, las principales son: pescados de agua fría (salmón, caballa y arenque), aceites de pescado (hígado de bacalao), hongos y productos fortificados (leche, yogurt, jugos, quesos) así como la suplementación de vitamina D. [27]

La medición de la ingesta de alimentos en individuos y en poblaciones se realiza mediante diversos métodos, los más utilizados son las encuestas. El cuestionario de frecuencia de consumo de alimentos (CFCA) es una de ellas, este es útil en estudios epidemiológicos y específicamente en enfermedades crónicas, como diabetes, ya que tiene la capacidad de clasificar individuos por categorías de consumo y nutrimentos específicos así como evaluar la ingesta habitual de largos períodos. [28]

En México, se validó el CFCA en un grupo de mujeres mexicanas, el cual está compuesto por 17 secciones y 122 items agrupados en distintas categorías (productos lácteos, fruta, huevo, carne y embutidos, verduras, leguminosas, cereales, golosinas, bebidas, grasas y antojitos). El instrumento se resuelve en 15 a 20 min. [29]

d) Factores que influyen en las concentraciones de vitamina D

Existen algunos factores que modifican las concentraciones de vitamina D como: la estación del año, hora del día, tipo de piel, bloqueador solar y determinado tipo de ropa. En invierno y otoño y antes de las 8:00 am y después de las 6:00 pm se reduce la producción de vitamina D, en comparación con estaciones como primavera o verano u horarios entre las 10 y 3 pm. Asimismo el uso de protector solar con factor de 30 o mayor puede disminuir su producción en un 92 a un 95%, así como el uso de ropa oscura en un 98.6%. [30, 31,32]

La edad y el color de piel también tienen un efecto importante en la producción de vitamina D. Se ha comprobado una relación negativa entre las concentraciones de 7-dehidrocolesterol con la edad, lo cual disminuye la capacidad de la piel para sintetizar esta vitamina. Por otro lado, las personas de color tienen protección solar natural dado las altas concentraciones de melanina en la piel, la cual absorbe los fotones de los rayos UVB, por lo que la producción de vitamina D disminuye. [33]

Finalmente, estudios clínicos y epidemiológicos han encontrado una asociación entre la obesidad y la enfermedad renal crónica con las concentraciones séricas

de vitamina D. La primera se debe a que el tejido adiposo secuestra la vitamina D, por lo que un índice de masa corporal (IMC) mayor a 30 se relaciona con deficiencia de vitamina D.[34] La segunda, se debe a que a medida que disminuye la función del riñón, disminuye la producción de la enzima 1α hidroxilasa, la cual es la responsable de convertir a la vitamina D en su forma hormonal activa, por lo que sus concentraciones disminuyen.[35]

Es importante mantener concentraciones séricas de vitamina D en un nivel adecuado, no solo por el papel que desempeña en el sistema óseo, sino también por otras funciones que tiene la vitamina D sobre gran parte de las células del cuerpo ya que el receptor de la vitamina D (VDR) esta presente en la mayoría de ellas [36].

1.4 Deficiencia de Vitamina D

a) Definición y prevalencia

Diversos estudios epidemiológicos han encontrado que la deficiencia de vitamina D se asocia a enfermedades autoinmunes, cardiovasculares e infecciosas, cáncer diabetes tipo 1 y 2. [37]

La deficiencia de vitamina D es definida por el Instituto de Medicina (IOM) como concentraciones de 25(OH) D menores de 20 ng/ml.[38] En contraste, la Sociedad de Endocrinología define deficiencia como concentraciones de 25(OH)D menores de 20 ng/ml, insuficiencia de 21-29 ng/ml y suficiencia mayor a 30 ng/ml. [39]

La prevalencia de deficiencia de vitamina D es alta a nivel mundial, inclusive en países soleados. [37] En México, la ENSANUT 2006, midió concentraciones

séricas de 25- OH-D3 en suero por medio de ELISA directo, en una muestra representativa nacional mexicana de 964 adultos, reportándose una prevalencia de deficiencia de Vitamina D (utilizando el punto de corte de la IOM) en adultos mayores de 20 años del 29.8%. [40]

1.5 Vitamina D y secreción de insulina

La vitamina D ejerce su efecto sobre la homeostasis de glucosa a través de diversos mecanismos. En estudios in vitro en cultivos celulares y en modelo murino, se ha encontrado que la vitamina D aumenta la secreción de insulina y disminuye la resistencia a la insulina. [41]

Específicamente se relaciona con la secreción de insulina debido a que el receptor de vitamina D (VDR) está presente en las membranas de las células beta del páncreas, cuando la vitamina D se une a este receptor, desencadenado la transcripción de genes que regulan la secreción de insulina [42,43, 44] a su vez se le han atribuido funciones reguladoras sobre las concentraciones de calcio, las cuales están relacionadas con la secreción de insulina. [45]

Finalmente la vitamina D influye sobre la inmunidad innata y adaptativa, función que se ha investigado principalmente en enfermedades autoinmunes, como diabetes tipo 1 (*Ver Figura 1*), en la inmunidad innata actúa principalmente a través de los macrófagos y células dendríticas, los cuales, cuando son expuestos ante un antígeno, estimulan su maduración y por lo tanto la capacidad de presentarlo a las células T para dar comienzo a la inmunidad adaptativa.

El receptor de vitamina D está presente en las células del sistema inmune, cuando la vitamina D se une a ellas, inhibe su maduración e impide que el antígeno sea presentado y que el proceso autoinmune sea completado por las células T. [36]

En la inmunidad adaptativa, los linfocitos T vírgenes (Th0) se pueden diferenciar en distintos tipos dependiendo de la estimulación antigénica o de moléculas solubles tales como citocinas, dando origen a las Th1 (inmunidad celular), Th2 (inmunidad humoral) Th17 y T reguladoras (Treg), Las células Th1 secretan principalmente interferón- γ (IFN- γ), interleucina-2 (IL-2) y factor de necrosis tumoral (TNF) citocinas que ayudan a reducir la liberación de radicales libres y los niveles de insulina y las células Th2 producen IL-4, IL-6 e IL-10 favoreciendo la exacevacion de la inflamación . Existe una regulación negativa recíproca entre las células Th1 y Th2, es decir, ciertas citocinas de Th1 tienen la capacidad de inhibir la producción de Th2 y viceversa. [46]

Recientemene se ha descrito que la vitamina D favorece la inducción y diferenciación de las células Th0 a Th2, disminuyendo la producción de IL-12 (la cual es la encargada de activar la diferenciación de Th0 a Th1, producida por las células dendríticas), por lo tanto, disminuye la proliferación de células Th1 y sus citocinas, las cuales activan a los macrófagos y células T citotóxicas que directamente destruyen las células β del páncreas. [46]

En estudios in vitro se ha observado que cuando se añade 1,25OH₂D₃ a los mitógenos (moléculas inductoras de una respuesta inmune) disminuye la proliferación y síntesis de inmunoglobulinas y citocinas como: IL-1, IL-2, IL-6, TNF-

α e interferón- γ , las cuales son específicas de Th1, las cuales están relacionadas estrechamente con procesos autoinmunes; por lo que se ha desarrollado la hipótesis que las propiedades reguladoras de 1,25OH₂D₃ sobre el sistema inmune tienen un efecto principalmente en la regulación de las células Th1, y secundariamente en Th2, estimulando la síntesis de IL-4 e IL-10: citocinas anti-inflamatorias, lo que parece ser uno de los mecanismos principales por la cual la vitamina D modula el sistema inmune. (Figura 1) [46]

En general, la vitamina D reduce la autoinmunidad hacia las células beta, por lo tanto, mantiene la producción endógena de insulina.

El marcador más sensible para detectar secreción endógena de insulina y función de células β es el péptido C, debido a su secreción equimolar con la insulina. Tiene la ventaja de ser un método económico y ampliamente disponible. [47]

1.6 Vitamina D y resistencia a la insulina

La deficiencia de vitamina D se relaciona con la resistencia a la insulina ya que afecta la sensibilidad a la insulina y/o la función de la célula beta. [48]

La deficiencia de vitamina D se ha relacionado con resistencia a la insulina debido a una desregulación sobre el sistema inmune, promoviendo el aumento de citocinas proinflamatorias. [49]

Figura 1. Impacto de la vitamina D sobre la respuesta inmune innata y adaptativa.

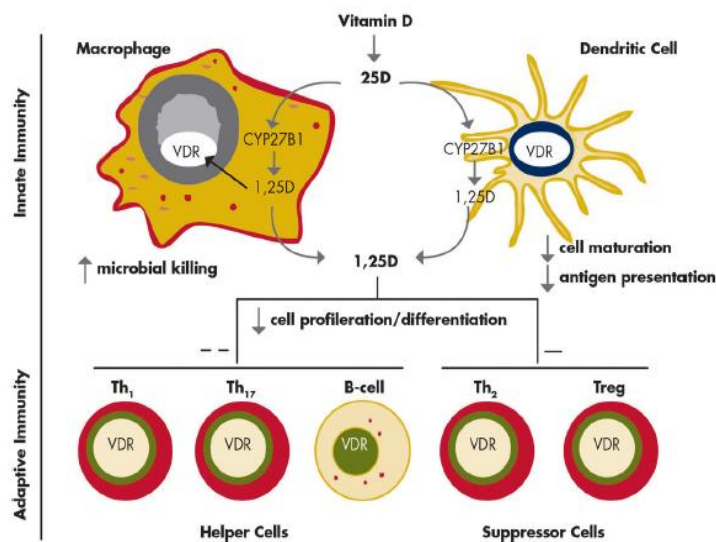


Figura 1. Tomada de Rosen C. *Endocr Rev* 2012; 33(3):456-92.

Se ha denominado al factor nuclear potenciador de las cadenas ligeras kappa de las células B activadas (NF-κB) como un regulador importante de la respuesta inmune e inflamatoria, el cual se encarga de la activación transcripcional del gen para TNF-α en macrófagos [50], este tiene la capacidad de inducir la expresión de los receptores de IL-1 e IL-6 en hígado y músculo, estas citocinas pro-inflamatorias se han relacionado con resistencia a la insulina. [51]

Se ha demostrado que la IL-6 inhibe la señal de transducción para el receptor de insulina, induciendo señales transductoras negativas, por otra parte, induce gluconeogénesis, lo cual desencadena en hiperglicemia y por lo tanto hiperinsulinemia compensatoria. [52,53]

En modelos murinos , la 1,25(OH)₂D₃ incrementa la producción del factor inhibidor de la vía NF-κB, lo cual hace que decline su actividad, por lo que reduce la expresión de IL-6 y TNF α , lo que conlleva a una estimulación de los receptores de insulina, por lo que se puede sugerir que la vitamina D tiene una acción anti-inflamatoria sobre los macrófagos , lo que finalmente , reduce la resistencia a la insulina y optimiza el transporte de glucosa hacia las células. [44]

Finalmente, el sistema renina-angiotensina-aldosterona, inhibe la acción de la insulina en el tejido músculo-esquelético y vascular, lo que desencadena en resistencia a la insulina, la vitamina D al regular este sistema, la disminuye. [54]

La estimación de la resistencia a la insulina con el modelo homeostático de resistencia a la insulina (HOMA-IR, por sus siglas en inglés) ha sido ampliamente utilizado en la investigación, en comparación con el estándar de oro (clamp euglucémico) es más conveniente y sencillo . Se calcula multiplicando la insulina y glucosa plasmática en ayunas, el resultado se divide entre la constante de 22.5.[55], sin embargo el uso de insulina exógena limita la sensibilidad de este índice por lo que se ha propuesto a la tasa estimada de disposición de glucosa (eGDR) como un método para la medición de la resistencia a la insulina.[56] Actualmente, este índice se encuentra validado en población mexicana [57]

II. MARCO DE REFERENCIA

La relación entre las concentraciones de vitamina D y secreción de insulina y resistencia a la insulina en diabetes aún no es clara. La relación entre secreción y resistencia a la insulina alterada con insuficiencia de vitamina D no ha sido estudiada en pacientes LADA. Sin embargo existen estudios transversales en sujetos sanos y pacientes con diabetes tipo 2 y obesidad.

En cuanto a secreción de insulina, Chiu et al [48] , Rajakumar et al [58] y De las Heras et al [59] no encontraron asociación entre la primera y segunda fase del clamp hiperglicémico con las concentraciones séricas de vitamina D (25OHD), en contraste con Kayaniyil et al [60] y Guo et al [61], quienes encuentran correlaciones inversas con resistencia a la insulina y secreción de insulina (evaluados por índices subrogados: HOMA-IR, el índice de secreción y sensibilidad a la insulina-2 y el índice de la función de la célula beta), siendo significativa la asociación después del ajuste por variables confusoras.

Se ha encontrado una relación entre la resistencia a la insulina y 25OHD según varios estudios [62, 63-68], los cuales reportan que mayores concentraciones de 25-OHD pueden tener efectos beneficiosos sobre la homeostasis de la insulina, en contra de lo reportado por Muscogiuri et al [69] Rajakumar et al [58] y De las Heras et al [59]. Los estudios a favor, han planteado la hipótesis de que la suplementación con vitamina D podría ser una alternativa de tratamiento para reducir la resistencia a la insulina; sin embargo, también existe controversia en este sentido, que se debe principalmente a las dosis utilizadas, la selección del

paciente, el tipo de métodos de población y de medición, que no fueron consistentes entre los estudios, por lo que, es difícil comparar y establecer conclusiones definitivas. [70-73].

a) Tabla de evidencia

Se realizó una revisión sistemática, en la cual, de primera instancia, se hicieron combinaciones con las siguientes palabras MESH : ("Vitamin D"[Mesh]) AND "Insulin Resistance"[Mesh] AND "Latent autoimmune diabetes in adults" y ("Vitamin D"[Mesh]) AND "Insulin Secretion" AND "Latent autoimmune diabetes in adults") búsqueda de la cual, no se obtuvieron resultados, por lo que se optó por buscar con las siguientes: "Vitamin D Deficiency"[Mesh] AND "Insulin Resistance"[Mesh] AND ("Diabetes Mellitus, Type 2"[Mesh]) y "Vitamin D Deficiency"[Mesh] AND "Insulin secretion" AND ("Diabetes Mellitus, Type 2"[Mesh]) en PUBMED.

Los estudios en relación a las concentraciones de vitamina D y secreción y resistencia a la insulina se muestran a continuación (Tabla 1)

Tabla 1. Estudios observacionales de vitamina D (medida por radioinmunoensayo) y secreción y resistencia a la insulina

	Tipo de estudio / Método para RI y SI	Población	Desenlace	Resultados	Ventajas	Limitaciones
Chiu K et al, 2004 [48]	Transversal analítico/ Clamp hiperglicémico	126 sujetos sanos	Resistencia a la insulina y disfunción de la célula beta	25OHD3 y SI ($r= 0.2469, p=0.0007$) 25OHD3 y concentraciones de glucosa (60 min, $r=-0.6975, p=0.0003$) (90 min, $r=-0.6046, p= 0.0011$) (120 min, $r=0.5196 p=0.0007$)	Diferentes etnias	Función de la célula beta determinada con curvas de glucosa y no con ISI.
Scragg R, et al., 2004 [62]	Transversal analítico/ HOMA-IR HOMA IS	6288 sujetos sanos	Riesgo de diabetes	Asociaciones inversas entre HOMA-IR y 25OHD3 SOLO en mexico-americanos ($p=0.024$)	Muestra representativa nacional	No se determinó exposición solar.
Chonchol M, 2004. [63]	Transversal analítico/ HOMA-IR	14697 sujetos sanos	Resistencia a la insulina	Asociaciones inversas entre HOMA-IR y el cuartil más bajo de 25OHD3 ($p=0.0014$)	Muestra representativa nacional	No se determinó exposición solar.
Forouhni et al, 2008 [64]	Cohorte/ HOMA-IR	524 sujetos sanos. Ely Study. 40-69 años. Seguimiento 10 años	Riesgos metabólicos	Asociaciones inversas entre HOMA-IR y 25OHD3 ($B=-0.0059, p=0.005$)	Mide IGF calcio sérico y AF	No se determinó exposición solar
Liu E et al, 2008 [65]	Transversal/ HOMA IR ISI	808 sujetos sanos, 7° evaluación Framingham	Resistencia a la insulina	Reducción del 12.7% de HOMA-IR ($p=0.001$) comparando el cuartil más alto de 25OHD3	Evaluación de ingesta y suplementación de VD y Ca Determinación de adiponectina	No se determinó exposición solar
Lu, L et al, 2009 [66]	Transversal analítico/ HOMA-IR	3262 sujetos sanos del estudio NHAPC de Beijing y Shangai entre 50 y 70 años	Síndrome metabólico	Asociaciones inversas entre HOMA-IR y 25OHD3 ($B=-0.09, p=0.0002$) especialmente en individuos con $IMC < 24$	Muestra representativa nacional.	No se determinó exposición solar.
Muscogiu riet al, 2010 [69]	Transversal analítico/ Clamp euglicémico hiperinsulinémico	39 sujetos sanos	Sensibilidad a la insulina	No existe asociación entre 25OHD3 y RI.	Utiliza el método gold estándar para medir RI	Tamaño de muestra reducido
Guo J et al, 2013 [61]	Transversal analítico/ CTGO HOMA-IR HOMA-BCF IS	180 pacientes con diabetes tipo 2, 178 con glucosa alterada en ayunas y 160 controles sanos	Resistencia a la insulina y función de la célula beta	Correlaciones inversas entre 25OHD3 y HOMA-BCF ($r=0.260, p=0.039$) IS ($r=0.288, p=0.024$) y FINS ($r=0.287, p=0.012$) por regresión ($B= -0.09 p=0.0002$)	Utilización de diversos índices para calcular función de la célula beta y RI	No se determinó AF

Cont.Tabla 1. Estudios observacionales de vitamina D y secreción y resistencia a la insulina

	Tipo de estudio/ Método para RI y SI	Método para 25OHD3	Población	Desenlace	Resultados	Ventajas	Limitaciones
Kayaniyil, et al, 2010 [60]	Transversal analítico /HOMA-IR IGI/IR ISSI-2 IS	QLS	712 sujetos en riesgo de diabetes	Resistencia a la insulina y función célula beta	Asociaciones entre 25OHD3e IS ($\beta= 0.004$, $p= 0.0003$) HOMA-IR ($\beta=0.003$, $p=0.0072$) IGI/IR ($\beta = 0.004$, $p=0.028$) e ISSI-2 ($\beta= 0.003$, $p=0.001$)	Diversos índices para calcular función de la célula beta y RI. Ajusta por AF y PTH	Las muestras de VD se tomaron en diferentes etapas del año
Rajakumar K et al., 2012 [58]	Transversal analítico/Ci amp euglucémico hiperinsulinémico	Proteína enlazante VD.	183 sujetos sanos de 8-18 años, obesos y no obesos	Resistencia a la insulina y función célula beta	No existe asociación entre concentraciones séricas de VD y RI.	Medición de masa grasa con rayos X.	No se determinó AF. 50% obesidad.
De las Heras J, et al, 2013 [59]	Transversal analítico/Ci amp euglucémico hiperinsulinémico	Proteína enlazante VD.	175 obesos entre 9-20 años Glucosa normal (n = 105), glucosa alterada (n = 43), diabetes tipo 2 (n = 27)	Resistencia a la insulina Secreción de insulina	No existe asociación entre concentraciones séricas de VD y RI y secreción de insulina	Utiliza el método gold estándar para medir RI Mide composición corporal	No se determinó exposición solar.
Badawi A et al, 2014[67]	Transversal analítico/ HOMA-IR		1928 canadienses sanos de 16-79 años	Resistencia a la insulina	Correlaciones inversas entre las concentraciones de vitamina D y HOMA-IR ($\beta=-0.18\pm0.05$ $p=0.002$);	Muestra nacional representativa de Canadá.	No se determinó exposición solar.
Ding L et al, 2014 [68]	Trasversal analítico/ HOMA-IR	QLS	897 chinos sanos de 27-68 años	Resistencia a la insulina	Correlaciones inversas entre las concentraciones de vitamina D y HOMA-IR ($\beta=-0.183$ $p<0.001$),		No se determinó AF

RI=resistencia a la insulina SI=secreción de insulina,VD=vitamina D,AF=actividad física, Ca=calcio,HOMA-IR=modelo de homeostasis de resistencia a la insulina, ISI= insulin sensitivity index, ISSI=insulin secretion sensitivity index IGF=insulin growing factor, HOMA-BCF= índice de función de la célula beta IN= insulina en ayuno, NHAPC=Nutrition and Health of Aging Population in China, QLS=quimioluminiscencia

III. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA:

Hasta donde tenemos conocimiento, en LADA no hay estudios que confirmen la relación entre deficiencia de vitamina D y secreción y resistencia a la insulina.

Sin embargo se ha estudiado esta asociación en diabetes tipo 2, obesidad y sanos. Las discrepancias entre los hallazgos analizados pueden deberse a los diferentes métodos utilizados para la determinación de vitamina D (siendo radioinmunoensayo el más común), el tipo de población, consideración de diferentes variables confusoras y diferentes métodos para medir resistencia a la insulina y secreción de insulina. Las limitaciones más comunes de estos estudios es que no toman en cuenta variables confusoras como actividad física, utilizan radioinmunoensayo como método para determinación de vitamina D, siendo la LC-MS el estándar de oro y la utilización de HOMA-IR en pacientes con insulina exógena, siendo eGDR el más adecuado para estos pacientes.

IV. JUSTIFICACIÓN

Los resultados pueden guiar la implementación de nuevos estudios e hipótesis encaminadas al tratamiento y prevención de LADA, enfocados en la protección de la célula β , disminuyendo, a largo plazo, en el desarrollo de complicaciones metabólicas tempranas.

V.PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

¿Cuál es la relación que existe entre la deficiencia de vitamina D (25-OH-D3) con los marcadores de secreción de insulina y resistencia a la insulina en los pacientes con LADA?

VI.HIPÓTESIS:

Los pacientes con LADA con deficiencia de vitamina D (25-OH-D3) tienen menor secreción de insulina y mayor resistencia a la insulina en comparación con aquellos que con suficiencia.

VII.OBJETIVO GENERAL:

- Evaluar la relación que existe entre la deficiencia de vitamina D con marcadores de secreción de insulina y resistencia a la insulina en pacientes con LADA.

VIII.OBJETIVOS ESPECÍFICOS:

1. Describir las características clínicas y bioquímicas de los pacientes con LADA, diabetes tipo 2 y controles sanos.
2. Describir las características clínicas y bioquímicas de los pacientes con LADA, diabetes tipo 2 y controles sanos, según deficiencia y suficiencia de vitamina D.
3. Analizar la asociación entre la deficiencia de vitamina D y péptido C, HOMA-IR y eGDR en cada uno de los grupos.
4. Analizar la asociación entre la deficiencia de vitamina D y péptido C, HOMA-IR y eGDR en cada uno de los grupos, ajustado por variables potencialmente confusoras.

IX. MATERIAL Y MÉTODOS

9.1 Diseño del estudio

TIPO DE INVESTIGACION. Observacional

- a) Por temporalidad del estudio TRANSVERSAL
- b) Por el análisis de datos ANALITICO

9.2 Universo de trabajo:

En el presente estudio se realizó un análisis transversal con información proveniente de los pacientes que cumplieron con los criterios para diabetes autoinmune latente y DT2 que acudieron a su cita programada en la Unidad de Investigación en Epidemiología Clínica de la UMAE Hospital de Especialidades del CMN SXXI del IMSS. (Figura 2)

Los controles sanos se reclutaron de las Unidades de Medicina Familiar del IMSS (4,10,15 y 31) así como trabajadores de CMN SXXI, invitados a participar previamente.

9.3 Criterios de selección

a) Criterios de inclusión

Grupo 1. Pacientes mayores de 30 años, control metabólico que se mantiene con dieta o hipoglucemiantes orales durante al menos los primeros 6 meses del inicio de la diabetes y positividad para al menos un autoanticuerpo de los siguientes: (GAD, IA-2 e IAA) que acudieron a su cita programada en la Unidad de Investigación en Epidemiología Clínica de la UMAE Hospital de Especialidades del CMN SXXI del IMSS.

Ambos sexos.

Que acepten participar en el estudio y que firmen consentimiento informado.

Grupo 2. Pacientes mayores de 30 años con diagnóstico de diabetes tipo 2, según los criterios de la ADA,[2] que acudieron a su cita programada en la Unidad de Investigación en Epidemiología Clínica de la UMAE Hospital de Especialidades del CMN SXXI del IMSS.

Ambos sexos.

Que acepten participar en el estudio y que firmen consentimiento informado.

Grupo 3. Control Sano

Sin diabetes o prediabetes según los criterios de la ADA[2]

Ambos sexos

De 30 ó más años de edad.

Que aceptaron participar en el estudio y que firmen consentimiento informado.

b) Criterios de no inclusión

Grupo 1. Con diagnóstico de diabetes tipo 1, secundaria u otros tipos.

Grupo 2. Con diagnóstico de cualquier enfermedad inmunológica asociada a la diabetes (LES, AR, hipertiroidismo, hipotiroidismo, enfermedad celiaca, vitíligo, insuficiencia suprarrenal)

Grupo 3. Controles sanos

Edad menor de 30 años.

Con diagnóstico de cualquier enfermedad inmunológica asociada a la diabetes (LES, AR, hipertiroidismo, hipotiroidismo, enfermedad celiaca, vitíligo, insuficiencia suprarrenal)

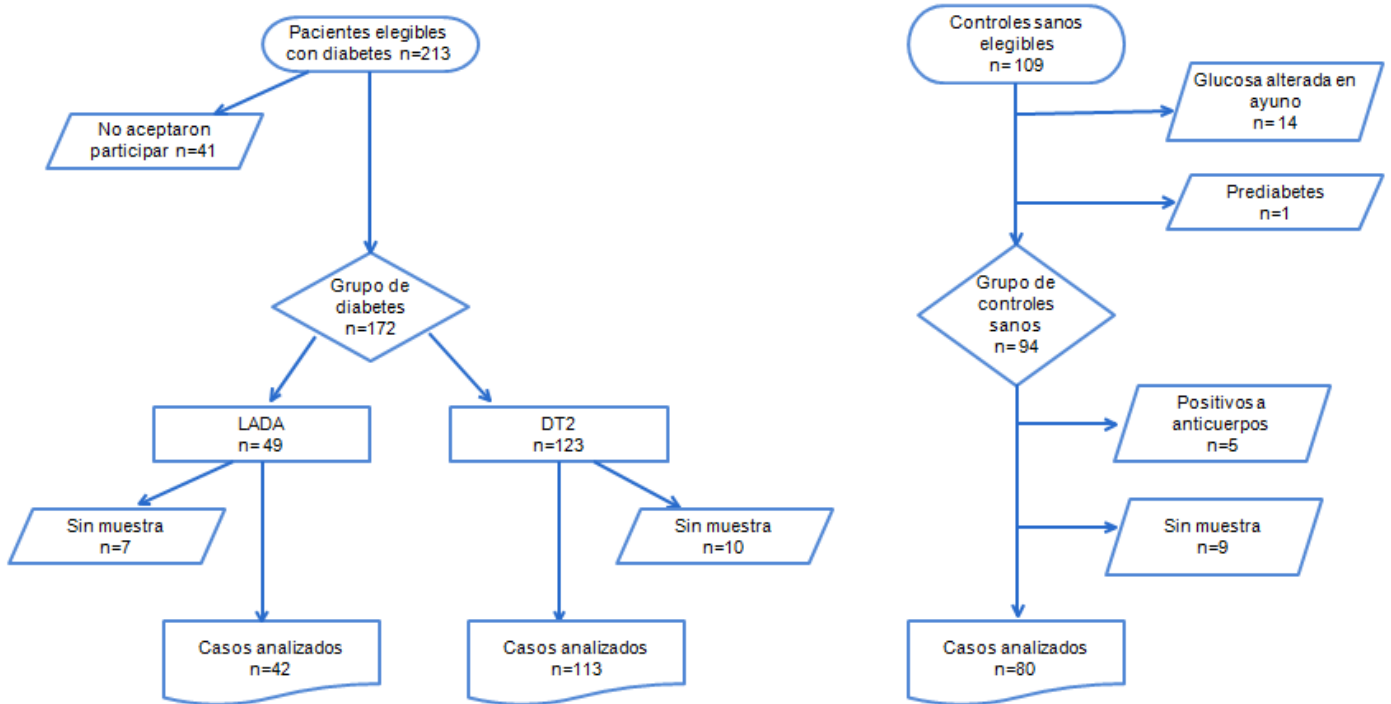
c) Criterios de eliminación

Pacientes que no hayan completado el cuestionario de dieta

Pacientes que por razones técnicas no se logre la toma la muestra de sangre.

Pacientes que cursen con alguna enfermedad aguda el día de la toma de la muestra.

Figura 2. Diagrama de flujo de los pacientes del estudio



9.4 Metodología de las mediciones (Figura 3)

a) Mediciones antropométricas e historia clínica

Se realizó interrogatorio y examen clínico completo, registrando edad, peso, talla y presión arterial sistémica. Los sujetos fueron pesados descalzos en una báscula calibrada. La altura fue medida con un estadímetro montado sobre la pared. Se calculó el IMC de acuerdo con el índice de Quetelet (peso/talla²).[74] Se registró el tiempo de evolución de la diabetes y la dosis diaria de hipoglucemiantes y/o insulina.

b) Parámetros bioquímicos

Se tomó una muestra de sangre de 15 mL previo ayuno de 8 a 12 horas para la determinación de glucosa, creatinina, colesterol total y lipoproteínas de alta densidad (HDL), los cuales se determinaron con el equipo Synchron CX (Beckman Systems, Fullerton CA). El colesterol de baja densidad (LDL) se calculó con la fórmula de Friedwald. Insulina en plasma fue medida por duplicado por RIA. (Linco Research Inc, St Charles, MO). HbA1c se determinó en sangre total usando cromatografía líquida por intercambio de iones (rango normal 4-6%).

Los anticuerpos GAD, IA-2 e IAA se midieron por ELISA, método que emplea inmunoensayo enzimático para la determinación en suero humano de acuerdo con los manuales del fabricante (Genway GWB-521227, Genway Biotech, Inc., San Diego, CA). El método tiene un punto de corte de 7,5 UI / ml para IA-2A (positivo $\geq 7,5$) y 5,0 UI / ml para el TAG (positivo $\geq 5,0$) y 2,5 para IAA (positivo $\geq 2,5$). Anti-GAD tiene una variación intra-ensayo de $\leq 7,6\%$ y una variación inter-ensayo de $\leq 8,2\%$, con una sensibilidad de 88,6% y una especificidad de 92,3%, mientras que anti-IA-2A tiene una variación intra-ensayo de $\leq 4,6\%$ y una variación inter-ensayo de $\leq 4,5\%$, con una sensibilidad del 65,3% y una especificidad del 100%.

Se reservaron alícuotas, las cuales se analizaron en la Universidad de Tufts, Boston, por espectrometría de cromatografía líquida-masa con la metodología validada por Saenger et al. [75]. Este método es el estándar de oro para medir vitamina D en el suero. La deficiencia de vitamina D se define como la vitamina D en suero (25OHD) por debajo de 20 ng/mL, según el Instituto de Medicina [38].

c) Secreción de insulina:

La secreción de insulina se estimó con las concentraciones séricas de péptido C, las cuales fueron medidas por duplicado por RIA. (Linco Research Inc, St Charles, MO).

d) Resistencia a la insulina:

Se calculó con los siguientes índices:

1. **HOMA-IR:** (glucosa (mmol/L) * insulina (μ u/mL) /22.5) [56]
2. **eGDR:** este índice se ha propuesto para medir resistencia a la insulina en pacientes insulino dependientes, razón por la cual, fue elegido para el presente estudio.

Se calculó con la siguiente fórmula:

$24.31 - (12.2 * (\text{razón cintura-cadera}) - 3.29 (\text{hipertensión, definida como } 0=\text{ausente, } 1=\text{presente})) - (0.57 * \text{HbA1c})$. La hipertensión se definió como presente en aquellos pacientes con diagnóstico médico previamente establecido o por el consumo de medicamentos antihipertensivos. Entre más bajo sea el valor de eGDR indica mayor resistencia a la insulina. [76]

e) Ingesta de vitamina D

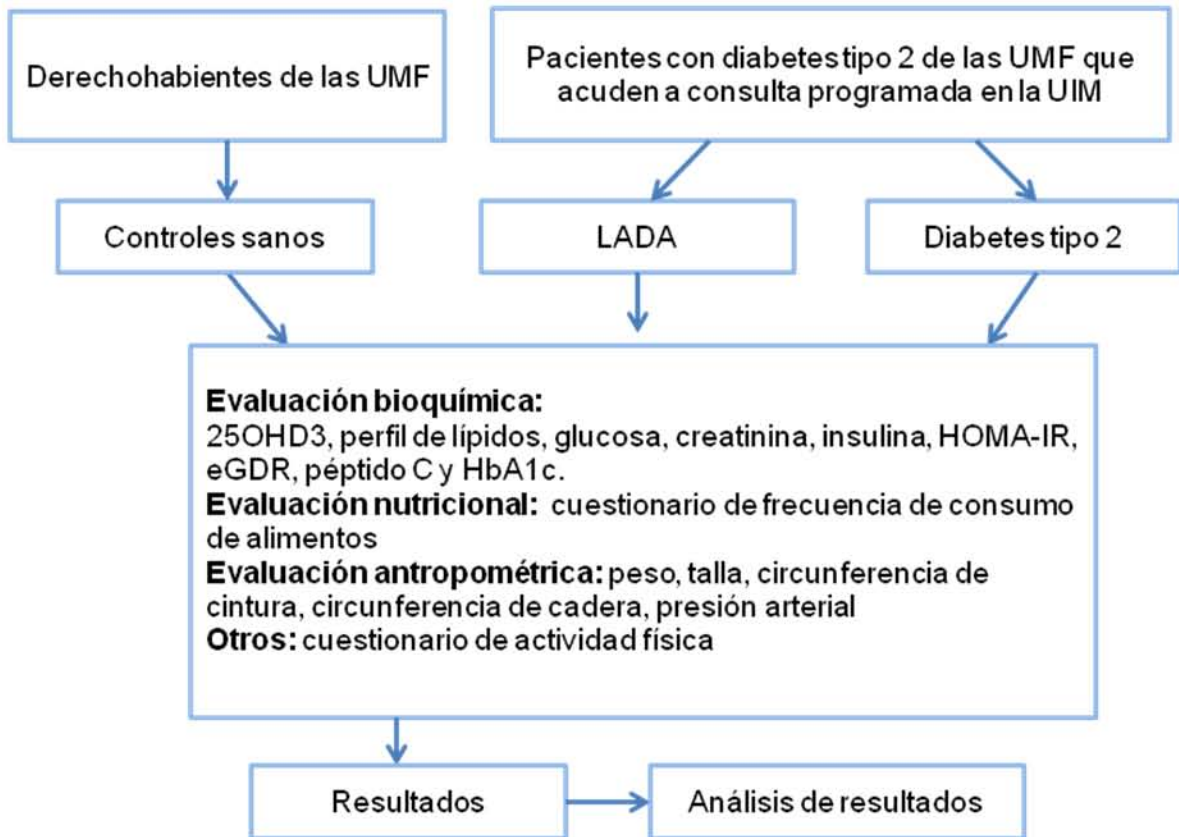
Se aplicó un cuestionario semi-cuantitativo de frecuencia de consumo de alimentos para determinar el consumo de vitamina D, previamente validado en

población mexicana [29]. El cálculo de calorías (kcal), proteínas, grasas, hidratos de carbono, calcio, el alcohol, la cafeína, los omega-3 y VitD (UI) se estimó mediante el SNUT, programa informático desarrollado por el Instituto Nacional de Salud Pública. Este programa utiliza calificaciones de frecuencia de consumo (6 o más veces a la semana = 6 puntos, 4-5 veces al día = 4,5 puntos, 2-3 veces al día = 2.5, una vez al día = 1, 5-6 veces a la semana = 0.8, 2-4 veces a la semana = 0,43, 2-3 veces al mes = 0,08 y una vez al mes o menos = 0,016) Cada porción del producto alimentario tiene un contenido nutricional, que se multiplica por estos resultados para calcular la ingesta.

f) Otros cuestionarios:

Se aplicó un cuestionario para determinar actividad física validado previamente en población mexicana.[77]

Figura 3. Diagrama de trabajo



9.5. Cálculo del tamaño de muestra

El tamaño de muestra se calculó con la fórmula de diferencia de medias para la variable desenlace principal: secreción de insulina, se utilizaron los valores de péptido C como parámetros, las medias fueron de la población de diabetes tipo 2 y LADA, Se realizó con un alfa de 0.05% y un poder de 80%, dando un total de 93 pacientes por grupo.

Dado que se tienen 3 grupos, existen 3 combinaciones para poder calcular diferencia de medias (LADA vs Sanos, LADA Vs DT2 y DT2 Vs Sanos); aquí se presenta el cálculo que representó un tamaño de muestra mayor.

$$\begin{aligned}n &= 2 \{ [(Z\alpha - Z\beta) \sigma] / (\mu_1 - \mu_2) \}^2 \\ &= 2 \{ [((1.96 - (-0.84)) * (188.5)) / (1659.9 - 885.1) \}^2 \\ &= 2 \{ [(2.8)(188.5)] / (774.8) \}^2 \\ &= 2 \{ [527.8] / (774.8) \}^2 \\ &= 2 \{ 0.68 \}^2 \\ &= 2 \{ 0.46 \} \\ &= 0.928 \times 100 \\ &= 92.8 \text{ pacientes}\end{aligned}$$

n=93 pacientes por grupo

LADA : 885.1±147.7 pmol/L

Diabetes tipo 2: 1659.9±188.5 pmol/L[78]

9.6 Especificación de las variables

- Variables independiente: Vitamina D (25-OH-D3)
- Variables dependiente: Secreción (péptido C) y resistencia a la insulina (HOMA-IR, eGDR)
- Variables confusoras: Sexo, edad, IMC, HbA1c, tiempo de evolución de la diabetes y actividad física

Variables dependientes:

b) Secreción de insulina:

Definición conceptual: insulina secretada por las células beta del páncreas

Definición operacional: concentraciones séricas de péptido C:

Instrumento: Las muestras de sangre tomadas se determinaran por medio del Kit de RIA para péptido C humano.

Tipo de variable: Cuantitativa continúa

Unidad de medición: ng/mL

b) Resistencia a la insulina

Definición conceptual: menor eficiencia biológica de la insulina al actuar sobre sus diversos órganos blanco [79]

Definición operacional: “Homeostasis Model Assesment Insulin Resistance” (HOMA-IR) y la tasa estimada de disposición de la glucosa (eGDR)

Instrumento: La glucosa de ayuno se determinará por medio del método de glucosa oxidasa y la insulina por medio del Kit de RIA para Insulina humana.

Tipo de variable: Cuantitativa continúa

Variable independiente: vitamina D sérica

Definición conceptual: vitamina que incluye tanto a los calciferoles como a los ergocalciferoles, su principal función es sobre el sistema óseo a través de la regulación del calcio [23]

Definición operacional: concentraciones séricas de vitamina D

Instrumento: cromatografía líquida acoplada a espectrometría de masas

Tipo de variable: Cuantitativa continúa

Unidad de medición: ng/mL

Variables confusoras:

Hemoglobina glucosilada

Definición conceptual: Heteroproteína de la sangre que se forma por la condensación de la glucosa en la porción N-terminal de la cadena beta de la hemoglobina. [80]

Definición operacional: concentración de hemoglobina glucosilada

Instrumento: cromatografía líquida por intercambio de iones

Tipo de variable : cuantitativa continua

Escala de medición : porcentaje

Edad:

Definición conceptual : tiempo transcurrido entre el nacimiento y la fecha actual.

Definición operacional: tiempo transcurrido entre el nacimiento y la fecha de ingreso al estudio, definida en años cumplidos.

Tipo de variable: cuantitativa

Unidad de medida : años

Estado nutricional:

Definición conceptual: estado del cuerpo en relación al consumo y utilización de nutrientes

Definición operacional: índice de masa corporal (peso/talla²) [74]

Instrumento: báscula con estadímetro

Tipo de variable : cuantitativa continua

Unidad de medida:kg/m²

Tiempo de evolución de la diabetes

Definición conceptual: tiempo transcurrido desde el diagnóstico de diabetes y la fecha actual

Definición operacional: tiempo transcurrido desde el diagnóstico de diabetes y la fecha de ingreso al estudio

Tipo de variable: cuantitativa

Unidad de medida: meses y años

Sexo:

Definición conceptual: conjunto de características de genotipo y fenotipo que diferencia al organismo en femenino y masculino.

Definición operacional: por interrogatorio al sujeto

Tipo de variable: cualitativa nominal

Actividad física:

Definición conceptual: Todo movimiento corporal producido por el aparato locomotor con gasto de energía.

Definición operacional: cálculo de actividad física a través de equivalentes metabólicos (MET)

Tipo de variable : cuantitativa discreta

Unidad de medida: MET

Instrumento: cuestionario actividad física[77]

Uso de hipoglucemiantes:

Definición operacional: uso de metformina, sulfonilureas, tiazolidinedionas, e inhibidores de la enzima dipeptidil peptidasa-4. (DPP-4),

Tipo de variable: cualitativa nominal

Categorías: si/no

Instrumento: interrogatorio al sujeto

9.7 Análisis estadístico

La distribución de las variables se determinó con la prueba de Kolmogorov-Smirnov.

El análisis estadístico se describe a continuación según objetivos específicos:

1. Describir las características clínicas y bioquímicas de los pacientes con LADA, diabetes tipo 2 y controles sanos.

Las variables continuas que se distribuyeron de forma normal se describieron como promedios \pm desviación estándar y las que se distribuyeron de forma no paramétrica como medianas y percentiles. Las diferencias entre los tres grupos se analizaron usando ANOVA o Kruskal-Wallis para las variables continuas, de acuerdo a la distribución de las variables y la prueba de Chi cuadrada (lineal por lineal) para las de tipo categórico. Para las diferencias entre grupos (LADA vs DT2, LADA vs Sanos y DT2 Vs sanos) se utilizó *t*-student en las variables paramétricas y U de Mann-Whitney para las no paramétricas.

2. Describir las características clínicas y bioquímicas de los pacientes con LADA, diabetes tipo 2 y controles sanos, según deficiencia y suficiencia de vitamina D.

Las diferencias entre deficiencia/suficiencia de vitamina D se analizaron por *t*-student en las variables paramétricas y U de Mann-Whitney para las no paramétricas, en cada uno de los grupos.

3. Analizar la relación entre la deficiencia de vitamina D y péptido C, HOMA-IR y eGDR en cada uno de los grupos.

Para el análisis bivariado, se normalizaron las variables que no se distribuyeron normal, se transformaron a logaritmo. Se realizó t-student para comparar las medias de péptido C, HOMA-IR y eGDR en cada uno de los grupos según deficiencia y suficiencia de vitamina D.

4. Analizar la asociación entre la deficiencia de vitamina D(25OHD3) con secreción de insulina (péptido C) y resistencia a la insulina (HOMA-IR, eGDR) en pacientes con LADA, diabetes tipo 2 y controles sanos, ajustado por variables potencialmente confusoras.

Se evaluó con análisis de covarianza (ANCOVA), ajustando por las siguientes covariables: edad, sexo, tiempo de evolución de diabetes, actividad física, uso de hipoglucemiantes e índice de masa corporal.

Se construyeron 3 modelos por pasos para evaluar la relación entre vitD y péptido C, HOMA-IR y eGDR:

Modelo 1: ajustado por edad y sexo. Modelo 2: ajustado por las variables del modelo 1 más IMC, actividad física y HbA1c (solo para evaluar péptido C). Modelo 3: ajustado por las variables del modelo 2 más uso de hipoglucemiantes y tiempo de evolución de la diabetes.

Solo se aplicó el modelo 1 para LADA dado el tamaño de muestra reducido (n=42).

El modelo 3 no se aplicó en sanos dado que no presentan diabetes ni utilizan hipoglucemiantes.

La variable de HbA1c no se incluyó en los modelos 2 y 3 de eGDR y HOMA-IR, dado que para el cálculo del primero, se utiliza esta variable, y para el segundo, se utiliza glucosa, que está correlacionada con HbA1c, por lo tanto, podría sesgar los datos.

Se utilizó el programa SPSS versión 20.0 para Windows (SPSS Inc. Chicago II). Se consideró estadísticamente significativo un valor de $p < 0.05$.

9.8 Consideraciones éticas

El protocolo fue aprobado por el comité de investigación y ética HE del Centro Médico Nacional Siglo XXI, con el número R-2013-3601.

De acuerdo al Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud es una investigación con riesgo mínimo: en la presente investigación se realizó extracción de sangre de 15 ml previo ayuno y por punción venosa y entrevistas, realizados por profesionales de salud calificados para dicha tarea, lo cual no se realizó en población vulnerable. Los sujetos incluidos en el estudio firmaron un consentimiento informado (Anexo 1), previo a la realización de los procedimientos, en donde se explicaron los puntos más importantes del protocolo de investigación. El consentimiento se apega a las normas éticas del Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud y a la Declaración de Helsinki 2013 y sus enmiendas.

Se identificó a los pacientes con un número de folio sin mencionar nombre completo en las publicaciones que resulten del estudio, con lo cual se asegura la confidencialidad de la información, la que solo fue entregada al paciente de manera personal.

El riesgo que existe para el paciente en esta investigación es mínimo (molestia del piquete de la toma de sangre). Los beneficios que recibieron incluyeron la entrega de sus resultados de exámenes de laboratorio y un plan de alimentación. Aquellos pacientes que presentaron alguna alteración en los resultados del estudio se canalizaron a su unidad correspondiente para su manejo, estas acciones en conjunto contribuyeron a un mejor control metabólico para el paciente con diabetes.



"2013, Año de la Lealtad Institucional y Centenario del Ejército Mexicano"

Dictamen de Autorizado

Comité Local de Investigación y Ética en Investigación en Salud 3601
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES DR. BERNARDO SEPULVEDA GUTIERREZ, CENTRO MEDICO NACIONAL, ESQLO 800,
D.F. SUR

FECHA 28/06/2013

DRA. RITA ANGÉLICA GÓMEZ DÍAZ

PRESENTE

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

"VITAMINA D EN ADULTOS CON DIABETES AUTOINMUNE LATENTE Y SU RELACIÓN CON MARCADORES DE SECRECIÓN Y RESISTENCIA A LA INSULINA"

que usted 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
8-2013-3601-117

ATENTAMENTE

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

IMSS
INSTITUTO MEXICANO DE SEGURO SOCIAL

X. RESULTADOS

Se evaluaron 238 pacientes, de los cuales 42 cumplieron con los criterios diagnósticos para LADA, 113 para DT2 y 80 para controles sanos. La edad promedio fue de 53.36 ± 12.16 años. La deficiencia de vitamina D se presentó en 54.8% (n=23) en LADA, 55.8% (n=63) en DT2 y 38.8% (n=31) en controles sanos. Edad y sexo fueron comparables entre los grupos. (Tabla 2). Como era de esperarse, hubo diferencias significativas en IMC ($p < 0.001$), circunferencia de cintura ($p < 0.001$), circunferencia de cadera ($p < 0.001$), triglicéridos ($p = 0.002$), insulina ($p < 0.001$), HOMA-IR ($p < 0.001$) y eGDR ($p < 0.001$) (Tabla 2 y 3), sin diferencias significativas en la ingesta dietética, excepto para fibra (Tabla 4), cuando se compararon los tres grupos.

Comparación entre LADA y DT2

Edad y sexo fueron comparables entre los grupos. Los pacientes con LADA presentaron menor IMC (25.71 ± 2.67 vs 28.71 ± 4.19 , $p < 0.001$), circunferencia de cintura (92 (86.9-95) vs 98 (90.5-106), $p < 0.001$) y circunferencia de cadera (98 (93-101.5) vs 104 (96.5-113), $p < 0.001$), en comparación con los pacientes con DT2. A su vez, presentaron menores concentraciones de insulina (8.1(5.218-13.2) vs 11.16(5.8-17.1), $p = 0.046$) y TAD (75(70-80) vs 80(70-80), $p = 0.026$). El 88.1% de los pacientes con LADA presentó descontrol glucémico ($HbA1c > 7.0\%$) y el 79.6% en DT2, sin diferencias significativas ($p = 0.203$) sin embargo cuando se comparan las medias, se encontró mayor descontrol glucémico en los pacientes con LADA evaluado por HbA1c ($10.57(8.4-12.4)$ vs $8.7(7.28-10.5)$, $p = 0.009$) y glucosa ($221(144-278)$ vs $159(125-232)$ $p = 0.010$) en comparación con DT2.

El péptido C fue menor en los pacientes con LADA, sin significancia estadística (1.88 ± 1.00 ng/mL vs 1.99 ± 0.92 ng/mL, $p=0.517$). (Tabla 2 y 3). No hubo diferencias significativas cuando se analizó la ingesta dietética entre los grupos.

Comparación entre DT2 y sanos

Edad y sexo fueron comparables entre los grupos. Como era de esperarse, los pacientes con DT2 presentaron mayor IMC (28.71 ± 4.19 vs 26.51 ± 3.50 , $p=0.001$), circunferencia de cintura (98 (90.5-106) vs 92.75(86.5-96.45), $p<0.001$), glucosa (159(125-232) vs 88(81.25-93), $p<0.001$), triglicéridos (164(115-211) vs 125(96-162), $p=0.001$), HbA1c ($8.7(7.28-10.5)$ vs $5.48(5.21-5.67)$, $p<0.001$), insulina ($11.16(5.8-17.1)$ vs $5.05(2.02-8.70)$, $p<0.001$) HOMA-IR ($4.42(2.34-7.62)$ vs $1.05(0.40-1.81)$, $p<0.001$), TAS 120 (110-130) vs 120(110-120), $p=0.033$) y menor eGDR ($5.77(4.11-7.73)$ vs $9.62(7.78-10.32)$, $p<0.001$), así como menores concentraciones de Vitamina D (20(16-25) vs 22(18-27.5), $p=0.019$) y HDL (46.46 ± 11.91 vs 50.25 ± 13.34 , $p=0.052$), en comparación con los controles sanos. Sorprendentemente, los pacientes con DT2 presentaron mayores niveles de péptido C (1.99 ± 0.92 vs 1.71 ± 0.73 , $p=0.026$), menores de LDL (124.46 ± 38.76 vs 136.83 ± 41.08 , $p=0.032$) (Tabla 2 y 3) y mayor consumo de fibra ($6.65(5.28 - 8.73)$ vs $5.75(4.92 - 7.11)$, $p=0.005$) y magnesio ($338.93(290.24 - 398.25)$ vs $306.33(269.54-366.16)$, $p=0.037$). (Tabla 4)

Comparación entre LADA y sanos

Edad y sexo fueron comparables entre los grupos. Como era de esperarse, los controles sanos presentaron menores concentraciones de glucosa (88(81.25-93) vs 221(144-278),

$p < 0.001$), triglicéridos (125(96-162) vs 136(118-226), $p = 0.054$), HbA1c (5.48(5.21-5.67) vs 10.57(8.4-12.4), $p < 0.001$), insulina (5.05(2.02-8.70) vs 8.1(5.218-13.2), $p = 0.001$) HOMA-IR (1.05(0.40-1.81) vs 3.98(2.09-8.65), $p < 0.001$), y mayor eGDR (9.62(7.78-10.32) vs 6.56(4.07-8.57), $p < 0.001$), en comparación LADA, con diferencias estadísticamente significativas. Sorprendentemente, los controles sanos presentaron mayor circunferencia de cadera (101.35 (97.5-105.45) vs 98 (93-101.5) $p = 0.005$), mayores niveles de LDL ($p = 0.036$) y péptido C sin diferencias (1.71 \pm 0.73 vs 1.88 \pm 1.00, $p = 0.295$). (Tabla 2 y 3), así como mayor ingesta de omega 3 (0.10 (0.06-0.24) vs 0.08 (0.02 - 0.12), $p = 0.017$) y vitamina D (135.26 (91.33 - 229.69) vs 111.67 (74.69-167.98), $p = 0.047$), en comparación con LADA. (Tabla 4).

En cuanto a tratamiento, el 38.1% (n= 16) en LADA, y el 38.9% (n=44) en DT2 utilizaba insulina, el 81.0% (n=34) y el 80.5% (n=91) utilizaba hipoglucemiantes. Sin diferencias estadísticas entre los grupos.

Tabla 2. Características antropométricas de los pacientes con LADA, diabetes tipo 2 y controles sanos

	LADA (n=42)	Diabetes Tipo 2 (n=113)	Controles Sanos (n= 80)	Valor de “p”	Valor de “p” LADA vs DT2	Valor de “p” DT2 vs sanos	Valor de “p” LADA vs sanos
Sexo							
Femenino	30(69.8%)	75(65.2%)	57(71.3%)	0.846	0.676	0.398	0.800
Masculino	12(30.2%)	38(34.8%)	23(28.7%)				
Edad (años)*	52.90±12.28	54.33±12.74	52.48±11.16	0.549	0.523	0.334	0.910
IMC(kg/m2)*	25.71±2.67	28.71±4.19	26.51±3.50	<0.001	<0.001	<0.001	0.187
TAS (mmHg)**	120 (101.5-130)	120 (110-130)	120 (110-120)	0.087	0.142	0.033	0.895
TAD (mmHg)**	75(70-80)	80(70-80)	80(70-80)	0.100	0.026	0.316	0.212
Cintura (cm)**	92 (86.9-95)	98 (90.5-106)	92.75 (86.5-96.45)	<0.001	<0.001	<0.001	0.643
Cadera (cm)**	98 (93-101.5)	104 (96.5-113)	101.35 (97.5-105.45)	<0.001	<0.001	0.103	0.005
Tiempo de evolución (años)**	12(9-15)	13(10-15)	NA	NA	0.193	NA	NA
Actividad Física (METS)*	5737.51±276 4.26	6603.38±3763.5 5.0	6048.03±263 4.27	0.266	0.176	0.269	0.556

Datos presentados en media ± DE* y mediana (Q25-Q75)** Valor de significancia p<0.05

ANOVA*, Kruskal Wallis** y Chi2. Para diferencia entre grupos t-student* o U-Mann Withney**

IMC=Índice de masa corporal, TAS=Tensión arterial sistólica, TAD=Tensión arterial diastólica; METS=equivalentes metabólicos, NA=no aplica

Tabla 3. Características bioquímicas de los pacientes con LADA, diabetes tipo 2 y controles sanos

	LADA (n=42)	Diabetes Tipo 2 (n=113)	Controles Sanos (n= 80)	Valor de "p"	Valor de "p" LADA vs DT2	Valor de "p" DT2 vs sanos	Valor de "p" LADA vs sanos
Glucosa (mg/dL)**	221(144-278)	159(125-232)	88(81.25-93)	<0.001	0.010	<0.001	<0.001
HbA1c (%) **	10.57(8.4-12.4)	8.7(7.28-10.5)	5.48(5.21-5.67)	<0.001	0.009	0.001	<0.001
Creatinina (mg/dL)**	0.77(0.66-0.87)	0.76(0.65-0.92)	0.78(0.68-0.92)	0.931	0.893	0.841	0.670
Urea (mg/dL) **	31(24-38)	32(26-38)	29.5(24-35.5)	0.207	0.687	0.060	0.401
Colesterol Total (mg/dL)*	209±81.41	199.94±55.88	197.86±46.19	0.586	0.527	0.761	0.406
HDL (mg/dL)*	48.40±13.71	46.46±11.91	50.25±13.34	0.126	0.662	0.052	0.310
LDL (mg/dL)*	120.38±44.26	124.46±38.76	136.83±41.08	0.050	0.533	0.032	0.036
Triglicéridos (mg/dL)**	136(118-226)	164(115-211)	125(96-162)	0.002	0.727	0.001	0.054
Insulina (mu/mL)**	8.1(5.218-13.2)	11.16(5.8-17.1)	5.05(2.02-8.70)	<0.001	0.046	<0.001	0.001
Vitamina D (ng/mL)**	19(16-24.5)	20(16-25)	22(18-27.5)	0.054	0.921	0.019	0.056
Péptido C (ng/mL)*	1.88±1.00	1.99±0.92	1.71±0.73	0.096	0.517	0.026	0.295
HOMA-IR **	3.98(2.09-8.65)	4.42(2.34-7.62)	1.05(0.40-1.81)	<0.001	0.565	<0.001	<0.001
eGDR **	6.56(4.07-8.57)	5.77(4.11-7.73)	9.62(7.78-10.32)	<0.001	0.166	<0.001	<0.001

Datos presentados en media ± DE* y mediana (Q25-Q75)**. ANOVA*, Kruskal Wallis** y Chi2. Para diferencia entre grupos t-student* o U-Mann Withney** para diferencia intergrupos. Valor de significancia p<0.05 HbA1c= hemoglobina glucosilada A1c ; HDL= lipoproteína de alta densidad; LDL=lipoproteína de baja densidad; HOMA-IR= Modelo homeostático de resistencia a la insulina; eGDR= tasa estimada de disposición de la glucosa.

Tabla 4. Ingesta dietética de los pacientes con LADA, diabetes tipo 2 y controles sanos

	LADA (n=42)	Diabetes Tipo 2 (n=113)	Controles sanos (n= 80)	Valor de "p"	LADA vs DT2	DT2 vs SAN OS	LADA vs SANO S
Calorías (kcal)**	1977.67 (1517.26 - 2520.29)	1951.29 (1606.46 - 2339.3)	1915.63 (1648.37 - 2447.97)	0.898	0.686	0.617	0.961
Proteínas (gr)**	71.46 (51.72 - 88.52)	71.07 (57.88 - 81.99)	68.76 (58.87 - 82.70)	0.856	0.686	0.569	0.991
Carbohidratos (gr) **	266.92 (196.69 - 316.07)	267.49 (215.29 - 307.02)	256.17 (218.57 - 321.68)	0.170	0.801	0.829	0.643
Sacarosa (gr)**	27.87 (17.31 - 41.47)	32.76 (19.95 - 45.71)	33.82 (24.9 - 44.55)	0.914	0.391	0.281	0.077
Fibra (gr) **	6.24 (5.25 - 8.05)	6.65 (5.28 - 8.73)	5.75 (4.92 - 7.11)	0.030	0.405	0.005	0.142
Calcio (mg) **	657.8 (563.48- 855.31)	695.84 (572.55- 912.68)	633.70 (556.50 - 829.02)	0.358	0.761	0.175	0.417
Magnesio (mg) **	339.68 (268.19- 431.91))	338.93 (290.24 - 398.25)	306.33(269.54- 366.16)	0.836	0.980	0.037	0.183
Vitamina D (UI)**	111.67 (74.69-167.98)	123.43 (74.8 - 204.95)	135.26 (91.33 - 229.69)	0.256	0.170	0.302	0.047
Grasa Total (gr) **	68.145 (55.49 - 100.46)	70.44 (59.06 - 90.06)	72.61 (64.58 - 89.35)	0.701	0.382	0.343	0.935
Grasa saturada (gr) **	20.54 (14.12 - 28.46)	19.4 (15 - 25.13)	21.3 (16.14 - 24.59)	0.539	0.284	0.314	0.752
Grasa mono (gr)**	30.52 (21.38 - 40.01)	28.33 (21.7 - 34.92)	28.80 (24.14 - 36.98)	0.378	0.242	0.265	0.756
Grasa poli (gr)	16.92 (12.57 - 24.14)	16.89 (13.31 - 24.93)	15.9 (12.30 - 21.36)	0.328	0.460	0.293	0.082
Colesterol (mg)**	189.14 (137.63 - 255.62)	193.56 (139.13 - 262.61)	218.91 (162.62 - 300.89)	0.118	0.822	0.079	0.111
Omega 3 (gr)**	0.08 (0.02 - 0.12)	0.09 (0.05 - 0.14)	0.10 (0.06 - 0.24)	0.226	0.110	0.209	0.017

Datos presentados en media \pm DE* y mediana (Q25-Q75)**. Valor de significancia $p < 0.05$: ANOVA*, Kruskal Wallis** y Chi2. Para diferencia entre grupos t-student* o U-Mann Whitney**

Cuando se analizaron los parámetros antropométricos por deficiencia y suficiencia de vitamina D, solo se encontró que los pacientes con diabetes tipo 2 con deficiencia de vitamina D tienen mayor tiempo de evolución de diabetes, en comparación con quienes tienen suficiencia. (13(10-15) vs 12(8.0-15.5), $p=0.010$) (Tabla 5)

Con respecto a los parámetros bioquímicos, los pacientes con LADA con deficiencia de vitamina D, tuvieron mayores niveles de glucosa (232 (193.7-302.7) vs 176 (123 - 240), $p=0.044$) y triglicéridos (195.5(124.5-291.2) vs 118 (92-171), $p=0.013$), en DT2, mayores niveles de triglicéridos (185.5(126.2 - 217) vs 142.5 (112-181.7), $p=0.010$) y menor eGDR (5.4 (3.5 - 6.8) vs 6.5 (4.7 - 7.9), $p=0.017$) en comparación con quienes tienen suficiencia. No hubo diferencias significativas en los controles sanos. (Tabla 6)

Finalmente, en la ingesta dietética, los pacientes sanos con deficiencia de vitamina D, tenían una ingesta menor de la misma ($p=0.021$). No hubo diferencias significativas en los demás nutrimentos para los grupos.

Tabla 5. Características antropométricas según deficiencia y suficiencia de vitamina D sérica de los pacientes con LADA, diabetes tipo 2 y controles sanos

	LADA (n=42)		Diabetes Tipo 2 (n=113)		Controles Sanos (n= 80)	
Vitamina D sérica	≥20 ng/mL (n=19) <20 ng/mL (n=23)	Valor de "p"	≥20 ng/mL / (n=50) <20 ng/ml (n=63)	Valor de "p"	≥20 ng/mL / (n=49) <20 ng/ml (n=31)	Valor de "p"
Sexo						
Femenino	14(73.7%) 15(65.2%)	0.739	32(28.3%) 42(31.1%)	0.843	34(42.5%) 23(28.75%)	0.801
Masculino	5 (26.3%) 8 (34.8%)		18(36%) 21(33.3%)		15(30.6%) 8(25.8%)	
Edad (años)	52.9±13.0 51.9±12	0.801	54.2±14.1 54±11.7	0.932	52.3±12.2 52.7±9.3	0.856
IMC(kg/m²)	25.6±2.3 25.7±3.09	0.913	28.36±3.7 29.03±4.5	0.363	26.5±3.5 26.5±3.6	0.917
TAS (mmHg)	120(110-130) 118(100-125)	0.469	120(110-130) 120(110-130)	0.724	120(110-130) 115(110-120)	0.201
TAD (mmHg)	80(70-80) 75(65.5-80)	0.436	80(70-80) 80(70-83)	0.728	79.5(70-80) 80(70-81)	0.691
Circunferencia de cintura (cm)	90.5(86.9-95) 92.7(83.9-96.6)	0.472	96.8(91.9-103.7) 99(90-107)	0.522	93.5(88-98) 90(84-95.5)	0.159
Circunferencia de cadera (cm)	97(93-101) 98.2(91.3-102)	0.521	103(97.0-110.5) 104(96-113)	0.614	101.2(97.5-105.4) 101.5(97-106.3)	0.718
Tiempo de evolución diabetes (años)	11(5-14) 12(10-14.2)	0.757	12(8.0-15.5) 13(10-15)	0.010	--- ---	NA
Actividad Física (METS)	6239.6±2839 5568.8±2558.8	0.431	6802.7±3955.3 6566.8±3609.2	0.744	6396.8±2868.2 5487.4±2137.7	0.153

Datos presentados en media ± DE* y mediana (Q25-Q75)** Para intra-grupos t-student* o U-Mann Withney** Valor de significancia p<0.05 IMC=Índice de masa corporal, TAS=Tensión arterial sistólica, TAD=Tensión arterial diastólica; METS=equivalentes metabólicos, NA=no aplica

Tabla 6. Características bioquímicas según deficiencia y suficiencia de vitamina D sérica de los pacientes con LADA, diabetes tipo 2 y controles sanos.

	LADA(n=42)		Diabetes Tipo 2 (n=113)		Controles Sanos (n= 80)	
	≥20ng/mL (n=19) <20 ng/mL (n=23)	Valor de "p"	≥20 ng ml (n=50) <20 ng/ml (n=63)	Valor de "p"	≥20 ng ml (n=49) <20 ng/ml (n=31)	Valor de "p"
Vitamina D sérica (ng/mL)						
Glucosa (mg/dL)	176 (123 - 240) 232 (193.7-302.7)	0.044	153 (120 - 233) 162 (126 - 232)	0.666	88 (81.5 - 93) 88 (81 - 95)	0.832
HbA1c (%)	10.1 (7.1 - 11.8) 10.2 (8.6 - 12.6)	0.296	8 (6.7 - 10.4) 9.8 (7.6 - 10.8)	0.059	5.5 (5.3 - 5.7) 5.4 (5 - 5.8)	0.218
Creatinina (mg/dL)	0.7 (0.6 - 0.9) 0.7 (0.6 - 0.8)	0.497	0.7 (0.6 - 0.9) 0.7 (0.6 - 0.8)	0.419	0.8 (0.7 - 0.9) 0.7 (0.7 - 0.8)	0.651
Urea (mg/dL)	31 (24 - 37) 30 (24 - 40.2)	0.917	32 (24.5 - 36) 32 (26.7 - 39)	0.408	28 (24 - 37.5) 30 (24 - 32)	0.763
Colesterol Total (mg/dL)	195.3 ± 54.5 219.6 ± 100.8	0.355	189.3 ± 50.2 206.4 ± 57.6	0.102	203.0 ± 51.7 189.7 ± 35.08	0.213
HDL (mg/dL)	49.9 ± 12.6 45.7 ± 13.6	0.322	47.9 ± 13.4 45.7 ± 10.1	0.316	50.7 ± 13.7 49.4 ± 12.8	0.661
LDL (mg/dL)	118.1 ± 45.7 120.7 ± 45.5	0.858	124.5 ± 41.8 123.9 ± 36.06	0.939	141.5 ± 45.4 129.6 ± 32.8	0.213
Triglicéridos (mg/dL)	118 (92 - 171) 195.5(124.5 - 291.2)	0.013	142.5 (112-181.7) 185.5 (126.2 - 217)	0.010	123 (95.5 - 164.2) 126 (96 - 158)	0.896
Insulina (µu/mL)	6.9(4.0 - 9.9) 8.7(5.3 - 15.3)	0.255	11.72 (5.6 - 19.7) 10.9 (5.8 - 15.5)	0.455	4.8(2 - 8.6) 5.5(1.6 - 8.7)	0.718
Péptido C (ng/mL)	1.9 ± 1.0/ 1.8 ± 1.02	0.702	2.0 ± 0.9 1.9 ± 0.9	0.609	1.7 ± 0.7 17 ± 0.8	0.857
HOMA-IR	2.82 (1.3 - 5.0) 4.8 (2.7 - 9.6)	0.063	4.4 (2.3 - 8.4) 4.4 (2.3 - 7.3)	0.821	1.0 (0.4 - 1.8) 1.1 (0.4 - 1.8)	0.871
eGDR (mg/kg/min)	7.5 (3.6 - 9.0) 6.5 (4.9 - 8.0)	0.830	6.5 (4.7 - 7.9) 5.4 (3.5 - 6.8)	0.017	NA	NA

Datos presentados en media ± DE* y mediana (Q25-Q75), t-student* o U-Mann Withney** para diferencia intragrupos. Valor de significancia p<0.05 HbA1c= hemoglobina glucosilada A1c ; HDL= lipoproteína de alta densidad; LDL=lipoproteína de baja densidad; HOMA-IR= Modelo homeostático de resistencia a la insulina; eGDR= tasa estimada de disposición de la glucosa. NA=no aplica

Al analizarse las medias de péptido C, HOMA-IR y eGDR según deficiencia y suficiencia de vitamina D, no se encontraron diferencias significativas en LADA, sin embargo se encontró menor eGDR en pacientes con deficiencia de vitamina D (<20 ng/mL) en DT2 (6.05±1.43 mg/kg/min vs 4.80±1.63 mg/kg/min, $p=0.009$), en comparación con aquellos con suficiencia(≥ 20 ng/mL). (Tabla 7)

Tabla 7. Vitamina D (según deficiencia y suficiencia) y péptido C, HOMA-IR y eGDR en LADA, DT2 y sanos.

Variable	LADA		DT2		Sanos	
	Vitamina D Medias ≥ 20 ng/mL <20 ng/mL	Valor de "p"	Vitamina D Medias ≥ 20 ng/mL <20 ng/mL	Valor de "p"	Vitamina D Medias ≥ 20 ng/mL <20 ng/mL	Valor de "p"
Péptido C (ng/mL)	1.95±1.00	0.702	2.04±0.92	0.609	1.70±0.71	0.857
	1.82±1.03		1.95±0.94		1.73±0.79	
HOMA-IR	2.55±4.56	0.079	4.21±2.48	0.939	0.84±2.81	0.617
	4.56±2.62		4.16±2.15		0.95±2.89	
eGDR (mg/kg/min)	5.75±1.71	0.986	6.05±1.43	0.009	NA	NA
	5.75±1.56		4.80±1.63			

Datos presentados en media \pm DE. Para diferencia por grupos: t-student. Valor de significancia $p < 0.05$
HOMA-IR=Modelo homeostático de resistencia a la insulina, eGDR =tasa estimada de disposición de la glucosa. NA=no aplica. eGDR y HOMA-IR se normalizaron transformándose a log, los valores se presentan en antilog.

Para conocer la relación entre la deficiencia de vitamina D y secreción y resistencia a la insulina, se realizó ANCOVA por 3 modelos sucesivos (Tabla 8).

En LADA no se encontró asociación entre deficiencia de vitamina D y péptido C ($F=0.183$, $p=0.672$), HOMA-IR ($F=2.899$, $p=0.097$) y eGDR ($F=0.000$, $p=0.999$), a su vez ninguna variable del modelo 1 mostró significancia estadística.

En DT2, no se encontró asociación entre deficiencia de vitamina D y péptido C ($p=0.953$), HOMA-IR ($p=0.639$) y eGDR ($p=0.057$), después de ajustar por los 3 modelos.

Las variables que probaron significancia fueron: IMC ($p=0.038$) y HbA1c ($p<0.001$) en el modelo 2 y HbA1c ($p=0.003$) y tiempo de evolución ($p=0.007$) en el modelo 3.

Para HOMA-IR, ninguna variable probó significancia estadística en ninguno de los modelos. En eGDR, los pacientes con deficiencia de vitamina D, presentaron menor eGDR en comparación con los que tienen suficiencia, en el modelo 1 ($F=7.030$ $p=0.009$) y en el modelo 2 ($F=4.549$ $p=0.035$), en el modelo 3 la significancia estadística se pierde al incluir tiempo de evolución de la diabetes ($p=0.032$), resultando en estadísticamente limítrofe ($F=3.693$ $p=0.057$).

Adicionalmente, IMC ($p<0.001$) y METS ($p=0.038$) probaron significancia en el modelo 2, y en el modelo 3: IMC ($p<0.001$) y METS ($p=0.027$).

En sanos, no se encontró asociación entre deficiencia de vitamina D y péptido C ($F=0.224$, $p=0.637$) y HOMA-IR ($F=1.042$, $p=0.311$), después de después de ajustar por los 3 modelos.

Para péptido C, la única variable que probó significancia fue: IMC ($p<0.001$), y para HOMA-IR: IMC ($p=0.023$) y METS ($p=0.014$), en el modelo 2, para ambas variables.

Las variables que probaron significancia fueron: IMC ($p=0.038$) y HbA1c ($p<0.001$) en el modelo 2 y HbA1c ($p=0.003$) y tiempo de evolución ($p=0.007$) en el modelo 3.

Para HOMA-IR, ninguna variable probó significancia estadística en ninguno de los modelos. En eGDR, los pacientes con deficiencia de vitamina D, presentaron menor eGDR en comparación con los que tienen suficiencia, en el modelo 1 ($F=7.030$ $p=0.009$) y en el modelo 2 ($F=4.549$ $p=0.035$), en el modelo 3 la significancia estadística se pierde al incluir tiempo de evolución de la diabetes ($p=0.032$), resultando en estadísticamente limítrofe ($F=3.693$ $p=0.057$).

Tabla 8. Relación de vitamina D (según deficiencia y suficiencia) y péptido C, HOMA-IR y eGDR en LADA, DT2 y sanos.

	Modelo	Péptido C (ng/mL)		HOMA-IR		eGDR (mg/kg/min)	
		Vitamina D Medias (IC 95%) ≥20 ng/mL <20 ng/mL	Valor de "p"	Vitamina D Medias (IC 95%) ≥20 ng/mL <20 ng/mL	Valor de "p"	Vitamina D Medias (IC 95%) ≥20 ng/mL <20 ng/mL	Valor de "p"
LADA	1	1.95(1.47-2.44) 1.82(1.37-2.26)	0.672	2.58 (1.58-4.22) 4.52 (2.86-7.20)	0.097	5.75(4.53-7.24) 5.75(4.62-7.17)	0.999
DT2	1	2.04(1.78-2.31) 1.95(1.72-2.19)	0.616	4.22(3.32-5.31) 4.18(3.35-5.10)	0.933	5.99(5.31-6.82) 4.81(4.30-5.36)	0.009
	2	2.00(1.75-2.26) 1.99(1.77-2.20)	0.916	4.48(3.42-5.64) 4.14(3.35-5.10)	0.598	5.75(5.15-6.55) 4.90(4.39-5.47)	0.035
	3	1.99(1.74-2.24) 2.00(1.79-2.21)	0.953	4.46(3.50-5.65) 4.12(3.35-5.08)	0.639	5.75(5.11-6.46) 4.94(4.46-5.47)	0.057
Sanos	1	1.70(1.49-1.91) 1.72(1.46-1.99)	0.882	0.85(0.63-1.15) 0.94(0.65-1.37)	0.670	NA	NA
	2	1.66(1.47-1.86) 1.74(1.49-2.00)	0.637	0.79(0.59-1.07) 1.02(1.02-1.48)	0.311	NA	NA

Datos presentados en medias (IC 95%). Análisis multivariado ANCOVA.

El valor de "p" es basado en ANCOVA, comparando deficiencia vs suficiencia de vitamina D, usando péptido C, HOMA-IR y eGDR como variables desenlace. Valor de significancia $p<0.05$

aplica.eGDR y HOMA-IR se normalizaron transformándose a log, los valores se presentan en antilog

Modelo 1: vitamina D, sexo, edad,

Modelo 2: Modelo 1+ actividad física, IMC+HbA1c (solo con péptido C)

Modelo 3: Modelo 2+uso de hipoglucemiantes, tiempo de evolución de la diabetes

HOMA-IR=Modelo homeostático de resistencia a la insulina, eGDR =tasa estimada de disposición de la glucosa. NA=no

Adicionalmente, IMC ($p < 0.001$) y METS ($p = 0.038$) probaron significancia en el modelo 2, y en el modelo 3: IMC ($p < 0.001$) y METS ($p = 0.027$).

En sanos, no se encontró asociación entre deficiencia de vitamina D y péptido C ($F = 0.224$, $p = 0.637$) y HOMA-IR ($F = 1.042$, $p = 0.311$), después de después de ajustar por los 3 modelos.

Para péptido C, la única variable que probó significancia fue: IMC ($p < 0.001$), y para HOMA-IR: IMC ($p = 0.023$) y METS ($p = 0.014$), en el modelo 2, para ambas variables.

XI. Discusión

En el presente estudio no se encontró una relación entre deficiencia de vitamina D con péptido C, HOMA-IR y eGDR, siendo estadísticamente limítrofe con eGDR en DT2.

En nuestra población, la deficiencia de vitamina D fue mayor en el grupo de LADA y DT2, en comparación con los controles sanos, hallazgos similares se han reportado en otros estudios [81,82], donde DT2 presenta mayores índices de deficiencia de vitamina D, dado la alta prevalencia de obesidad en DT2, esta puede relacionarse al secuestro de vitamina D por el tejido adiposo [34]

Tomando en cuenta el punto de corte de la IOM, la deficiencia de vitamina D en controles sanos en este estudio fue ligeramente mayor a la reportada por la ENSANUT 2006 (38.8% vs 30.1%) [40], lo cual puede deberse a la diferencia de métodos utilizados: ELISA vs LC-MS.

En LADA se presentó mayor descontrol glucémico en comparación con DT2, resultados similares fueron reportados por Andersen *et al*, a pesar de mayor cantidad de pacientes en tratamiento con insulina en LADA [83]. A su vez, LADA presentó menor circunferencia de cintura, cadera, IMC e insulina que en DT2, hallazgos similares fueron reportados por Hawa *et al*, encontró que los pacientes con LADA presentaron menor IMC, circunferencia de cintura, e índice cintura-cadera, así como una mayor proporción de pacientes en tratamiento con insulina [9], este último hallazgo, también fue encontrado por Mollo *et al* [84] lo cual fue contrario a nuestros resultados, ya que no se encontraron diferencias entre uso de

hipoglucemiantes e insulina entre LADA y DT2, inferimos que esta diferencia en hallazgos, se debe a un sub-diagnóstico de pacientes LADA en nuestra población y por lo tanto, menor índice de utilización de insulina.

En cuanto a péptido C, no se encontraron diferencias entre LADA y DT2, resultados similares fueron encontrados por Mollo *et al* [84] en los pacientes con más de 3 años de tiempo de evolución de diabetes, dado que nuestra población se caracterizó por tiempos de evolución mayores a 10 años, atribuimos a este, la no diferencia entre grupos.

No se encontró asociación entre péptido C y vitamina D sérica en LADA, DT2 y sanos, a nuestro conocimiento no se ha estudiado esta asociación específicamente en LADA, sin embargo, según Ross *et al* la hipótesis se sostiene bajo la plausibilidad biológica de la función protectora de la vitamina D a las células beta de la autoinmunidad, preservando así la secreción de insulina. [27]

En cuanto a secreción de insulina en sujetos sanos, resultados similares se han encontrado, donde no hay asociación entre la primer y segunda fase del clamp hiperglicémico con vitamina D sérica [48,58]. Sin embargo comparar estos resultados con los presentes tiene una sola limitación: la utilización del clamp hiperglicémico para evaluar secreción de insulina, en comparación con péptido C para este estudio.

La falta de asociación entre resistencia a la insulina (evaluada por HOMA-IR) en pacientes con diabetes tipo 2, concuerda con los resultados obtenidos por Sheth *et al* donde se evaluaron pacientes con diabetes tipo 2 y controles sanos, este estudio es altamente comparable con el nuestro, debido a las similitudes en métodos, diseño y

población [85]. En contra a estos hallazgos, el estudio realizado por Gao *et al* encontró una asociación inversa entre HOMA-IR y vitamina D sérica, aún después de ajustar por factores confusores, sin embargo solo se encontró en mujeres y utilizaron la curva de tolerancia a la glucosa para evaluar HOMA-IR [86] .

Existen gran cantidad de estudios que han evaluado la asociación entre vitamina D sérica y resistencia a la insulina, la mayoría de ellos se ha enfocado en población sana, el presente estudio no encontró una relación entre vitamina D sérica y HOMA-IR en sanos, resultados similares fueron reportados por Muscogiuri *et al* [69], De las Heras *et al*. [59] y Rajakumar *et al*. [58], sin embargo estos dos últimos estudios no son comparables con el presente debido sus poblaciones pediátricas (9-20 años). Contrario a estos hallazgos, gran cantidad de estudios han encontrado una asociación inversa entre HOMA-IR y vitamina D sérica en sanos [60, 62-68], los cuales presentan asociaciones lineales significativas, pero débiles, lo cual puede deberse al gran número de sujetos analizados, en comparación con el tamaño de muestra reducido del presente estudio.

En cuanto a eGDR, a nuestro conocimiento, solo Morrisset *et al* ha evaluado su asociación con vitamina D sérica, donde encontró una asociación significativa en mujeres con intolerancia a la glucosa [87]

eGDR ha sido utilizado más frecuentemente en estudios de pacientes con DT1, debido a la insulinodependencia [57,88,89], en comparación con DT2 [90] (aún teniendo en cuenta la alta prevalencia de dependencia a la insulina en ellos).

Por todo lo anterior se puede concluir que la controversia es amplia en cuanto a la asociación entre secreción y resistencia a la insulina y vitamina D sérica, esto es

debido a la utilización de diferentes métodos para la determinación de vitamina D y secreción y resistencia a la insulina y diferentes tipos de poblaciones estudiadas. Es importante resaltar que los estudios observacionales que han encontrado una asociación, han abierto la pauta para que la suplementación de vitamina D sea un tratamiento alternativo en diabetes para el control glucémico, sin embargo gran parte de los ensayos clínicos no ha podido establecer claramente el efecto de la vitamina D. Una revisión sistemática concluyó que en base a la información actualmente disponible, no es posible aún confirmar que existe efecto alguno de la vitamina D sobre resistencia y secreción de insulina [91].

12.1 Limitaciones

1. El presente estudio no puede establecer causalidad debido a que su diseño es transversal
2. El tamaño de muestra fue reducido, principalmente en LADA, siendo la mayor limitación del trabajo, por lo que no se puede refutar totalmente la hipótesis.
3. Secreción y resistencia a la insulina se midieron con subrogados y no con el estándar de oro, sin embargo se ha comprobado su validez y practicidad en estudios epidemiológicos

12.2 Fortalezas

1. La caracterización de los pacientes con LADA se realizó con 3 anticuerpos (antiGAD, anti IA-2 y anti-IAA)
2. La medición de vitamina D se realizó con el método considerado como el estándar de oro (LC-MS)

3. Se utilizó también eGDR para estimar resistencia a la insulina, siendo el método propuesto para pacientes tratados con insulina.

Perspectivas:

1. Es necesario hacer la búsqueda intencionada de pacientes que cursen con las características de LADA para el inicio de insulina de manera temprana y retardar la presencia de complicaciones.
2. Hacen falta ensayos clínicos controlados en pacientes con LADA que evalúen el efecto de tratamiento con vitamina D sobre la secreción y resistencia a la insulina.

XII. Conclusiones

1. Los pacientes con LADA son más delgados y con mayor descontrol metabólico en comparación con DT2.
2. La deficiencia de vitamina D no se relacionó con secreción de insulina (evaluada por péptido C) en LADA, DT2 y sanos.
3. La deficiencia de vitamina D no se relacionó con resistencia a la insulina (evaluada por HOMA-IR y eGDR) en LADA, DT2 y sanos, sin embargo, la relación fue limítrofe para resistencia a la insulina en pacientes con DT2 evaluados por eGDR.

XIII. Bibliografia

1. American Diabetes Association. Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. *Diabetes Care* 2013; 36(1):S67-S74.
2. American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes-2015 abridged for primary care providers. *Clin Diabetes*. 2015; 33(2):97-111.
3. Fourlanos S, Dotta F, Greenbaum CJ, Palmer JP, Rolandsson O, Colman PG, et al. Latent autoimmune diabetes in adults (LADA) should be less latent. *Diabetologia* 2005; 48: 2206–12
4. Andersen MK, Lundgren V, Turunen JA, Forsblom C, Isomaa B, Groop PH *et al*. Latent autoimmune diabetes in adults differs genetically from classical type 1 diabetes diagnosed after the age of 35 years. *Diabetes Care* 2010; 33: 2062–64.
5. Carlsson A, Sundkvist G, Groop L, Tuomi T. Insulin and glucagon secretion in patients with slowly progressing autoimmune diabetes (LADA). *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85(1): 76–80.
6. Laugesen E, Ostergaard JA, Leslie RD. Latent autoimmune diabetes of the adult: current knowledge and uncertainty. *Diabet Med*. 2015;19 doi: 10.1111/dme.12700.
7. Zinman B, Kahn SE, Haffner SM, O'Neill MC, Heise MA, Freed MI. Phenotypic characteristics of GAD antibody-positive recently diagnosed patients with type 2 diabetes in North America and Europe. *Diabetes* 2004;53(12):3193-200.
8. Zhou Z, Xiang Y, Ji L, Jia W, Ning G, Huang G *et al*. Frequency, immunogenetics, and clinical characteristics of latent autoimmune diabetes in China (LADA China study): a nationwide, multicenter, clinic-based cross-sectional study. *Diabetes* 2013; 62: 543–50.

9. Hawa MI, Kolb H, Schloot N, Beyan H, Paschou SA, Buzzetti R, *et al.* Adult-onset autoimmune diabetes in Europe is prevalent with a broad clinical phenotype: Action LADA 7. *Diabetes Care* 2013;36(4):908-13.
10. Leslie RD, Williams R, Pozzilli P. Clinical review: type 1 diabetes and latent autoimmune diabetes in adults: one end of the rainbow. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91(5): 1654–59.
11. Turner R, Stratton I, Horton V, Manley S, Zimmet P, Mackay I, *et al.* UKPDS 25: autoantibodies to islet-cell cytoplasm and glutamic acid decarboxylase for prediction of insulin requirement in type 2 diabetes. UK Prospective Diabetes Study Group. *Lancet*. 1997;350(9087):1288-93
12. Brophy S, Yderstraede K, Mauricio D, Hunter S, Hawa M, Pozzilli P, *et al.* Time to insulin initiation cannot be used in defining latent autoimmune diabetes in adults. *Diabetes Care* 2008; 31(3):439-41.
13. Pozzilli P, Di Mario U. Autoimmune diabetes not requiring insulin at diagnosis (latent autoimmune diabetes of the adult) definition, characterization, and potential prevention. *Diabetes Care* 2001;48:695-02
14. Radtke M, Midthjell K, Lund T y Grill V. Heterogeneity of patients with latent autoimmune diabetes in adults: linkage to autoimmunity is apparent only in those with perceived need for insulin treatment. *Diabetes Care* 2009; 32 (2): 245-50.
15. Vigo A, Duncan BB, Schmidt MI, Couper D, Heiss G, Pankow JS, *et al.* Glutamic acid decarboxylase antibodies are indicators of the course, but not of the onset, of diabetes in middle-aged adults: the Atherosclerosis Risk in Communities Study. *Braz J Med Biol Res* 2007; 40(7):933-41.
16. Liu L, Li X, Xiang Y, Huang G, Lin J, Yang L, *et al.* Latent autoimmune diabetes in adults with low titer GAD antibodies: similar disease progression with type 2 diabetes: a nationwide, multicenter prospective study (LADA China Study 3). *Diabetes Care* 2015;38(1):16-21.

17. Murao S, Kondo S, Ohashi J, Fujii Y, Shimizu I, Fujiyama M, *et al.* Anti-thyroid peroxidase antibody, IA-2 antibody, and fasting C-peptide levels predict beta cell failure in patients with latent autoimmune diabetes in adults (LADA)—A 5-year follow-up of the Ehime study. *Diabetes Res Clin Pract* 2008; 80(1):114-21
18. Cernea S, Buzzetti R, Pozilli P. B-cell protection and therapy for latent autoimmune diabetes in adults. *Diabetes Care* 2009; 32(2):246-52.
19. Maruyama T, Tanaka S, Shimada A, Funae O, Kasuga A, Kanatsuka A *et al.* Insulin intervention in slowly progressive insulin-dependent (type 1) diabetes mellitus. *J Clin Endocrinol Metab* 2008; 93 (6): 2115– 21.
20. Pozzilli P, Di Mario U. Autoimmune diabetes not requiring insulin at diagnosis (latent autoimmune diabetes of the adult) definition, characterization, and potential prevention. *Diabetes Care* 2001;24(8):1460-67
21. Schloot N, Eisenbarth GS. Isohormonal therapy of endocrine autoimmunity. *Immunol Today* 1995;16 (6):289-294
22. Yang Z, Zhou Z, Li X, Huang G, Lin J. Rosiglitazone preserves islet beta-cell function of adult-onset latent autoimmune diabetes in 3 years follow-up study. *Diabetes Res Clin Pract* 2009; 83(1): 54–60.
23. Christakos S, Ajibade D, Dhawan P, Fechner AJ, Mady LJ. Vitamin D: Metabolism. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2010; 39(2): 243-53.
24. Hossein-nezhad A y Holick MF. Vitamin D for Health: A Global Perspective. *Mayo Clin Proc* 2013; 88(7):720-55
25. Binkley N, Krueger D, Morgan S, Wiebe D. Current Status of Clinical 25-hydroxyvitamin D Measurement: An Assessment of Between-Laboratory Agreement. *Clin Chim Acta* 2010; 14; 411(23-24): 1976-82.

26. Wootton A. Improving the Measurement of 25-hydroxyvitamin D. *Clin Biochem Rev* 2005; 26(1):33-36
27. Ross C, Manson J, Abrams S, Aloia J, Brannon P, Clinton S, *et al.* The 2011 Report on Dietary Reference Intakes for Calcium and Vitamin D from the Institute of Medicine: What Clinicians Need to Know. *J Clin Endocrinol Metab* 2011; 96(1):53–58
28. Martin J, Gorgojo L. Valoración de la ingesta dietética a nivel poblacional mediante cuestionarios individuales: sombras y luces metodológicas. *Rev Esp Salud Pública* 2007; 81(5): 507-18
29. Hernández M, Romieu I, Parra S, Hernández J, Madrigal H, Willett W. Validity and reproducibility of a food frequency questionnaire to assess dietary intake of women living in Mexico City. *Salud Publica Mex* 1998; 40(2):133-40.
30. Holick M, Chen C, Lu Z, Sauter E. Vitamin D and Skin Physiology: A D-Lightful Story. *J Bone Miner Res* 2007; 22 (2): V28-33
31. Matsuoka L, Wortsman J, MacLaughlin J, Holick MF. Sunscreens suppress cutaneous vitamin D3 synthesis. *J Clin Endocrinol Metab* 1987; 64(6):1165-68.
32. Matsuoka L, Wortsman J, Dannenberg MJ, Hollis BW, Lu Z, Holick MF. Clothing prevents ultraviolet-B radiation-dependent photosynthesis of vitamin D3. *J Clin Endocrinol Metab* 1992; 75(4):1099-03.
33. MacLaughlin J, Holick MF. Aging Decreases the Capacity of Human Skin to Produce Vitamin D3. *J Clin Invest* 1985;76 (4):1536-38
34. Pereira M, Costa P, Assis A, Santos C, Santos. Obesity and vitamin D deficiency: a systematic review and meta-analysis. *Obes Rev* 2015;16(4):341-9
35. Kim C, Kim S. Vitamin D and chronic kidney disease. *Korean J Intern Med* 2014;29(4):416-27.

36. Rosen C, Adams J, Bikle D, Black D, Demay M, Manson J, *et al.* The nonskeletal effects of vitamin D: an Endocrine Society scientific statement. *Endocr Rev* 2012; 33(3):456-92.
37. Griz L, Bandeira F, Gabbay M, Dib S, Carvalho E. Vitamin D and diabetes mellitus: an update 2013. *Arq Bras Endocrinol Metabol* 2014; 58(1):1-8.
38. IOM (Institute of Medicine) 2011. Dietary Reference intakes for calcium and vitamin D. Washington, DC: The National Academies Press.
39. Holick M, Binkley N, Bischoff-Ferrari H, Gordon C, Hanley D, *et al.* Evaluation, Treatment, and Prevention of Vitamin D Deficiency: an Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2011; 96(7):1911-30
40. Flores M, Sánchez L, Macías N, Lozada A, Díaz E, Barquera S. Concentraciones séricas de vitamina D en niños, adolescentes y adultos mexicanos. Resultados de la ENSANUT 2006. Cuernavaca, México: Instituto Nacional de Salud Pública, 2011.
41. Norman A, Frankel J, Heldt A, Grodsky G. Vitamin D deficiency inhibits pancreatic secretion of insulin. *Science* 1980; 209(4458):823–25
42. Long K, Santos J. Vitamins and the regulation of the immune response. *Pediatr Infect Dis J* 1999; 18(3), 283- 90.
43. Lemire J, Archer D, Beck L, Spiegelberg H. Immunosuppressive actions of 1,25-dihydroxyvitamin D₃: preferential inhibition of Th1 functions. *J Nutr* 1995; 125(6 Suppl):1704S-08S.
44. Maestro B, Champion J, Davila N, Calle C. Stimulation by 1, 25-Dihydroxyvitamin D₃ of Insulin Receptor Expression and Insulin Responsiveness for Glucose Transport in U-937 Human Promonocytic Cells. *Endocr J* 2000; 47(4):383-91.

45. Pittas A, Lau J, Hu F, Dawson B. The role of vitamin D and calcium in type 2 diabetes. A systematic review and meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 92(6): 2017-29.
46. Prietl B, Treiber G, Pieber TR, Amrein K. Vitamin D and immune function. *Nutrients*. 2013; 5 (7):2502-21.
47. Jones A, Hattersley T. The clinical utility of C-peptide measurement in the care of patients with diabetes. *Diabetic Medicine* 2013; 30(7):803-17.
48. Chiu K, Chu A, Go V, Saad M. Hypovitaminosis D is associated with insulin resistance and β cell dysfunction. *Am J Clin Nutr* 2004; 79(5):820-24.
49. Badawi A, Klip A, Haddad P. Type 2 diabetes mellitus and inflammation: Prospects for biomarkers of risk and nutritional intervention. *Diabetes Metab Syndr Obes* 2010; 26(3):173–86.
50. Cohen M, Shany S, Tobvin D, Chaimovitz C, Douvdevani A. Vitamin D decreases NF kappa B activity by increasing I kappa B alpha levels. *Nephrol Dial Transplant* 2006; 21 (4): 889-897.
51. Cheung A, Ree D, Kolls J, Fuselier J, Coy D, Bryer M. An in vivo model for elucidation of the mechanism of tumor necrosis factor- α (TNF- α)-induced insulin resistance: evidence for differential regulation of insulin signaling by TNF- α . *Endocrinology* 1998; 139 (12): 4928-4935.
52. Yuan M, Kostantopoulos N, Lee J, Hansen L, Li Z, Karin M, *et al.* Reversal of obesity and diet-induced insulin resistance with salicylates or targeted disruption of Ikkbeta. *Science* 2001; 293(5535):1673-77.
53. Giulietti A, Van Etten E, Overbergh L, Stoffels K, Bouillon R, Mathieu C. Monocytes from type 2 diabetic patients have a pro-inflammatory profile—1,25-Dihydroxyvitamin D-3 works as anti-inflammatory. *Diabetes Res Clin Pract* 2007; 77(1):47-57.

54. Sowers JR. Insulin resistance and hypertension. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2004;286(5):H1597-602.
55. Matthews D, Hosker J, Rudenski A, Naylor B, Treacher D, Turner R. Homeostasis model assessment: insulin resistance and beta-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. *Diabetologia* 1985; 28(7):412-19.
56. Cleland S. Cardiovascular risk in double diabetes mellitus--when two worlds collide. *Nat Rev Endocrinol* 2012; 8:476-85.
57. Ferreira A, Molina M, Ramírez C, Isibasi A, Vargas G, Archundia I, *et al.* Inflammatory Cytokine Profile Associated with Metabolic Syndrome in Adult Patients with Type 1 Diabetes. *J Diabetes Res* 2015; Article ID 972073 (In Press).
58. Rajakumar K, De las Heras J, Lee S, Holick M, Arslanian S. 25-hydroxyvitamin D concentrations and in vivo insulin sensitivity and β -cell function relative to insulin sensitivity in black and white youth. *Diabetes Care* 2012; 35:627-33.
59. De las Heras J, Rajakumar K, Lee S, Bacha F, Holick M, Arslanian S. 25-Hydroxyvitamin D in obese youth across the spectrum of glucose tolerance from normal to prediabetes to type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2013; 36:2048-53.
60. Kayaniyl S, Vieth R, Retnakara R. Association of vitamin D with insulin resistance and beta-cell dysfunction in subjects at risk for type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2010; 3(6):1379-81.
61. Guo J, Xiao Z, Xue X, Liu X, Lu Y, Yin X, *et al.* 25-Hydroxyvitamin D is closely related with the function of the pancreatic islet β cells. *Pak J Med Sci* 2013; 29(3):809-13.
62. Scragg R, Sowers M, Bell C. Serum 25-Hydroxyvitamin D, diabetes, and ethnicity in the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Diabetes Care* 2009; 27(12):2813-18

63. Chonchol M, Scragg R. 25-hydroxyvitamin D, insulin resistance and kidney function in the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Kidney Inter* 2007; 71(2):134-39
64. Forouhi N, Luan J, Cooper A, Boucher B, Wareham N. Baseline serum 25-hydroxy vitamin d is predictive of future glycemic status and insulin resistance: the Medical Research Council Ely Prospective Study 1990-2000. *Diabetes* 2008; 57(10):2619-25
65. Liu E, Meigs J, Pittas A, MeckKeown N, Economos C, Booth S, *et al.* Plasma 25-hydroxyvitamin d is associated with markers of the insulin resistant phenotype in nondiabetic adults. *J Nutr* 2009; 139(2):329-34.
66. Lu L, Yu Z, Pan A, Hu F, Franco O, Li H, *et al.* Plasma 25-hydroxyvitamin D concentration and metabolic syndrome among middle-aged and elderly Chinese individuals. *Diabetes Care* 2009; 32(7):1278-83.
67. Badawi A, Klip A, Haddad P. Type 2 diabetes mellitus and inflammation: Prospects for biomarkers of risk and nutritional intervention. *Diabetes Metab Syndr Obes* 2010; 26(3):173–86.
68. Ding L, Wang C, Ma H, Tian Y, Lu Y, Pang S. The study of serum vitamin D and insulin resistance in chinese populations with normal glucose tolerance. *Int J Endocrinol* 2014; 2014: 870235. doi: 10.1155/2014/870235.
69. Muscogiuri G, Sorice G, Prioletta A. 25- Hydroxyvitamin D concentration correlates with insulin sensitivity and BMI in obesity. *Obesity* 2010; 18(10):1906-10.
70. Davidson M, Duran P, Lee M, Friedman T. High-dose vitamin D supplementation in people with prediabetes and hypovitaminosis D. *Diabetes Care* 2013; 36: 260-66.
71. Jorde R, Figenschau Y. Supplementation with cholecalciferol does not improve glycaemic control in diabetic subjects with normal serum 25-hydroxyvitamin D levels. *Eur J Nutr* 2009; 48:349–54.

72. Borissova A, Tankova T, Kirilov G, Dakovska L, Kovacheva R. The effect of vitamin D3 on insulin secretion and peripheral insulin sensitivity in type 2 diabetic patients. *Int J Clin Pract* 2003; 57:258-61.
73. Nagpal J, Pande J, Bhartia A. A double-blind, randomized, placebo-controlled trial of the short-term effect of vitamin D3 supplementation on insulin sensitivity in apparently healthy, middle-aged, centrally obese men. *Diabet Med* 2009; 26:19-27.
74. Garrow J, Webster J. Quetelet's index (W/H²) as a measure of fatness. *Int J Obesity* 1985; 9(2):147-53.
75. Saenger A, Laha T, Bremner D, Sadrzadeh S. Quantification of serum 25-hydroxyvitamin D(2) and D(3) using HPLC-tandem mass spectrometry and examination of reference intervals for diagnosis of vitamin D deficiency. *Am J Clin Pathol* 2006; 125:914-20.
76. Williams K, Erbey J, Becker D, Arslanian S, Orchard T. Can clinical factors estimate insulin resistance in type 1 diabetes? *Diabetes* 2000; 49:626-32.
77. Craig C, Marshall A, Sjostrom M, Bauman A, Booth M, Ainsworth B, *et al.* International physical activity questionnaire: 12-country reliability and validity. *Med Sci Sports Exerc* 2003; 35:1381-95.
78. Yang L, Zhou Z, Huang G, Ouyang L, Li X, Yan X. Six-year follow-up of pancreatic β cell function in adults with latent autoimmune diabetes. *World J Gastroenterol* 2005; 11(19):2900-05
79. Olefsky J. Insulin resistance. En: Ellenberg & Rifkin's (eds.). *Diabetes mellitus*, 5th ed. Appleton & Lange 1997:513-552.
80. Bunn H, Haney D, Kamin S, Gabbay K, Gallop P. The biosynthesis of human hemoglobin A1c. Slow glycosylation of hemoglobin in vivo. *J Clin Invest* 1976; 57:1652-59.
81. Esteghamati A, Aryan Z, Esteghamati A, Nakhjavani M. Vitamin D deficiency is associated with insulin resistance in nondiabetics and reduced insulin production in type 2 diabetics. *Horm Metab Res* 2015; 47(4):273-9.

82. Laway B, Kotwal S, Shah Z. Pattern of 25 hydroxy Vitamin D status in North Indian people with newly detected type 2 diabetes: A prospective case control study. *Indian J Endocrinol Metab* 2014; 18:726-30.
83. Andersen C, Bennet L, Nystrom L, Lindblad U, Lindholm E, Groop L *et al.* Worse glycaemic control in LADA patients than in those with type 2 diabetes, despite a longer time on insulin therapy. *Diabetologia* 2013; 56: 252–258.
84. Mollo A, Hernandez M, Marsal J, Esquerda A, Rius F, Blanco F, *et al.* Latent autoimmune diabetes in adults is perched between type 1 and type 2: evidence from adults in one region of Spain. *Diabetes Metab Res Rev* 2013; 29:446-51.
85. Sheth J, Sheth F, Trivedi S, Lele M, Shah N, *et al.* Does vitamin D play a significant role in type 2 diabetes? *BMC Endocr Disord* 2015; 15(1):5.
86. Gao Y, Wu X, Fu Q, Li Y, Yang T, Tang W. The relationship between serum 25hydroxy vitamin D and insulin sensitivity and β -cell function in newly diagnosed type 2 diabetes. *J Diabetes Res* 2015; 2015:636891.
87. Morisset A, Tardio V, Weisnagel J, Lemieux S, Bergeron J, Gagnon C. Associations Between Serum 25-Hydroxyvitamin D, Insulin Sensitivity, Insulin Secretion, and β -Cell Function According to Glucose Tolerance Status. *Metab Syndr Relat Disord* 2015; 13(5):208-13.
88. Orchard T, Olson J, Erbey J, Williams K, Forrest K, Smithline L, *et al.* Insulin resistance-related factors, but not glycemia, predict coronary artery disease in type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2003; 26:1374-9.
89. Kilpatrick E, Rigby A, Atkin S. Insulin resistance, the metabolic syndrome, and complication risk in type 1 diabetes: 'double diabetes' in the Diabetes Control and Complications Trial. *Diabetes Care* 2007; 30:707-12.
90. Mathieu O, Kong A, Ciaraldi T, Cui L, Ju Y, Chu N, *et al.* Regulation of skeletal muscle morphology in type 2 diabetic subjects by troglitazone and metformin: relationship to glucose disposal. *Metabolism* 2003; 52:540-6.

92. Wallace I, Wallace H, McKinley M, Bell P, Hunter S. Vitamin D and insulin resistance. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2015. doi: 10.1111/cen.12760.

XIV. Anexos

ANEXO 1. CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA DIABÉTICOS LADA Y TIPO 2

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
UNIDAD DE EDUCACIÓN, INVESTIGACIÓN Y POLÍTICAS DE SALUD
COORDINACIÓN DE INVESTIGACIÓN EN SALUD
CARTA DE CONSENTIMIENTO INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
UNIDAD DE EDUCACIÓN, INVESTIGACIÓN Y POLÍTICAS DE SALUD
COORDINACIÓN DE INVESTIGACIÓN EN SALUD
CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO

Nombre del estudio: "Vitamina D en adultos con diabetes autoinmune latente y su relación con marcadores de secreción y resistencia a la insulina"

Lugar y fecha: México, D.F. a _____ de _____ del 201____.

Número de registro: R-2013-3601-117

Justificación y objetivo del estudio: Evaluar las concentraciones en suero de vitamina D (25-OH-D3) de pacientes que como usted cursan con diabetes para evaluar cómo influye en la función del páncreas.

Procedimientos: Se le realizará interrogatorio y examen clínico completo con edad, peso, talla y presión arterial sistémica. Se anotará el tiempo de evolución de la diabetes y la dosis diaria de hipoglucemiantes y/o insulina que utiliza. Se le tomará una muestra de sangre previo ayuno de 8 a 12 hs para la medición de glucosa, insulina, péptido C, perfil de lípidos, vitamina D y hemoglobina glucosilada A1c (Hb A1c) y orina de 24 horas.

Posibles riesgos y molestias: el pinchazo o sensación de picadura cuando se inserta la aguja para la extracción de sangre (es posible que se presente un leve moretón en el brazo).

Posibles beneficios que recibirá al participar en el estudio: resultados de exámenes de laboratorio y la evaluación nutricional para darle las recomendaciones dietéticas y en caso de que presente alguna alteración en los resultados del estudio se canalizará a su unidad correspondiente para su manejo.

Información sobre resultados y alternativas de tratamiento:

Se informara personalmente a los pacientes de los resultados del estudio.

Participación o retiro:

El paciente tendrá el derecho de retirarse del estudio en el momento que decida.

Privacidad y confidencialidad:

En todo momento se guardara la confidencialidad de todos los datos otorgados y obtenidos durante el estudio.

En caso de colección de material biológico:

___ No autorizo que se tome la muestra.

___ Si autorizo que se tome la muestra solo para este estudio.

___ Si autorizo que se tome la muestra para este estudio y estudios futuros.

En caso de dudas o aclaraciones relacionadas con el estudio podrá dirigirse al investigador responsable: Dra. Rita A. Gómez Díaz, o a los colaboradores: Dr. Niels Wachter Rodarte, Rafael Mondragón González, Adán Valladares salgado al 56276900 Ext 21 al 56276900 Ext 21481 y 21507 o 21480 y 21780.

En caso de dudas o aclaraciones sobre sus derechos como participante podrá dirigirse a: Comisión de Ética de Investigación de la CNIC del IMSS: Avenida Cuauhtémoc 330 4° piso Bloque “B” de la Unidad de Congresos, Colonia Doctores. México, D.F., CP 06720. Teléfono (55) 56 27 69 00 extensión 21230, Correo electrónico: comision.etica@imss.gob.mx

Nombre y firma del sujeto

Nombre y firma de quien obtiene el consentimiento

Testigo 1

Testigo 2

1.1 CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA SANOS

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
UNIDAD DE EDUCACIÓN, INVESTIGACIÓN Y POLITICAS DE SALUD
COORDINACIÓN DE INVESTIGACIÓN EN SALUD
CARTA DE CONSENTIMIENTO INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
UNIDAD DE EDUCACIÓN, INVESTIGACIÓN Y POLITICAS DE SALUD
COORDINACIÓN DE INVESTIGACIÓN EN SALUD
CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO

Nombre del estudio: “Vitamina D en adultos con diabetes autoinmune latente y su relación con marcadores de secreción y resistencia a la insulina”

Lugar y fecha: México, D.F. a ____ de _____ del 201 ____.

Número de registro: R-2013-3601-117

Justificación y objetivo del estudio: Evaluar las concentraciones en suero de vitamina D (25-OH-D3) de pacientes sanos como usted para evaluar cómo influye en la función del páncreas.

Procedimientos: Se le realizará interrogatorio y examen clínico completo con edad, peso, talla y presión arterial sistémica. Se anotará el tiempo de evolución de la diabetes y la dosis diaria de hipoglucemiantes y/o insulina que utiliza. Se le tomará una muestra de sangre previo ayuno de 8 a 12 hs para la medición de glucosa, insulina, péptido C, perfil de lípidos, vitamina D y hemoglobina glucosilada A1c (Hb A1c) y orina de 24 horas.

Posibles riesgos y molestias: el pinchazo o sensación de picadura cuando se inserta la aguja para la extracción de sangre (es posible que se presente un leve moretón en el brazo).

Posibles beneficios que recibirá al participar en el estudio: resultados de exámenes de laboratorio y la evaluación nutricional para darle las recomendaciones dietéticas y en caso de que presente alguna alteración en los resultados del estudio se canalizará a su unidad correspondiente para su manejo.

Información sobre resultados y alternativas de tratamiento:

Se informara personalmente a los pacientes de los resultados del estudio.

Participación o retiro:

El paciente tendrá el derecho de retirarse del estudio en el momento que decida.

Privacidad y confidencialidad:

En todo momento se guardara la confidencialidad de todos los datos otorgados y obtenidos durante el estudio.

En caso de colección de material biológico:

___ No autorizo que se tome la muestra.

___ Si autorizo que se tome la muestra solo para este estudio.

___ Si autorizo que se tome la muestra para este estudio y estudios futuros.

En caso de dudas o aclaraciones relacionadas con el estudio podrá dirigirse al investigador responsable: Dra. Rita A. Gómez Díaz, o a los colaboradores: Dr. Niels Wachter Rodarte, Rafael Mondragón González, Adán Valladares salgado al 56276900 Ext 21 al 56276900 Ext 21481 y 21507 o 21480 y 21780.

En caso de dudas o aclaraciones sobre sus derechos como participante podrá dirigirse a: Comisión de Ética de Investigación de la CNIC del IMSS: Avenida Cuauhtémoc 330 4° piso Bloque "B" de la Unidad de Congresos, Colonia Doctores. México, D.F., CP 06720. Teléfono (55) 56 27 69 00 extensión 21230, Correo electrónico: comision.etica@imss.gob.mx

Nombre y firma del sujeto

Nombre y firma de quien obtiene el consentimiento

Testigo 1

Testigo 2

ANEXO 2. HOJA DE LLENADO

Fecha: dd ___ m ___ año ___

Folio:

“VITAMINA D EN ADULTOS CON DIABETES AUTOINMUNE LATENTE Y SU RELACIÓN CON MARCADORES DE SECRECIÓN Y RESISTENCIA A LA INSULINA”

A) DATOS GENERALES

Nombre del paciente: _____

Edad: _____ Sexo: F M Ocupación: _____

Dirección: _____ Tel: _____

Dx Médico: _____ Fecha del diagnóstico: _____

Correo electrónico: _____

B) ANTECEDENTES FAMILIARES

ENFERMEDAD	1: SI, 2: NO, 3: NO SABE 4. Tipo 1 5. Tipo 2	FAMILIAR
Cardiovascular		
HTA Sistémica		
Dislipidemia		
Diabetes		
Litiasis vesicular		
Cáncer		
Enfermedades del hígado		

Padre-1, madre-2, tíos mat-3, tiospat-4, abomat-5, abomat-6, abamat-7, abapat-8, hermanos-9

C) ANTECEDENTES DE SALUD/ENFERMEDAD

<p>1. Actualmente presenta alguno de las siguientes enfermedades:</p> <p>Hepatopatías Sí NO</p> <p>Renal Sí NO</p> <p>Sistema cardiovascular Sí NO</p> <p>Qx Vesícula Sí NO</p> <p>Hipertrigliceridemia Sí NO</p> <p>Hipercolesterolemia Sí NO</p> <p>Litiasis vesicular Sí NO</p> <p>Diabetes Sí NO</p> <p>Tiempo de evolución: _____</p> <p>Hipertensión SI NO</p>	<p>2. Ha tenido antecedentes de :</p> <p>Gastritis Sí NO</p> <p>Úlceras Sí NO</p> <p>Estreñimiento Sí NO</p> <p>Inflamación abd Sí NO</p> <p>¿Toma suplementos, vitaminas o hierro? Sí NO</p>
--	---

D) MEDICAMENTOS	DOSIS/DÍA	DURACIÓN TRATAMIENTO
Clorpropamida		
Metformina		
Acarbosa		
Insulina rápida		
Insulina intermedia		
Insulina prolongada		
Terapia combinada		
Otro		

3. ¿Consume bebidas alcohólicas? SI NO
4. ¿Cuántas copas consume a la semana? _____
5. ¿Desde hace cuántos años? _____ ¿Qué tipo? _____
6. ¿Usted fuma?
7. ¿Cuántos cigarrillos consume al día? _____ ¿Desde hace cuántos años? _____
8. Alergia alimentaria SI NO
9. Intolerancia alimentaria SI NO ¿A qué? _____

HISTORIA DIETÉTICA

Alim	Náusea	Dolor	Ardor	Reg	Eructos	SenPlen	Flat	Diarrea	Vómito	Agruras

10. ¿Ha dejado de consumir algún alimento por presencia de malestar? SI NO

¿Cuál/es? _____ ¿Desde cuándo? _____

Alimentos preferidos: _____

Alimentos que no le gustan: _____

11. ¿Existe alguna preparación que le cause malestar?

12. ¿Ha perdido peso en los últimos 6 meses? SI NO kg perdidos _____

13. ¿Ha cambiado su alimentación en el último año? SI NO

¿Porqué? _____

14. Apetito: () Bueno () Moderado () Pobre

15. Cantidad de líquidos al día: _____

E) DIETA HABITUAL:

<p>DESAYUNO</p> <p>HORARIO: _____</p>	
<p>COLACIÓN I</p> <p>HORARIO: _____</p>	
<p>COMIDA</p> <p>HORARIO: _____</p>	
<p>COLACIÓN II</p> <p>HORARIO: _____</p>	
<p>CENA</p> <p>HORARIO: _____</p>	

Nutrimentos	Gr	Kcal	%Adecuación	%VET
HC				
Prot				
Lip				
TOTAL				

Diagnóstico dietético final:

F) INDICADORES ANTROPOMÉTRICOS

Peso habitual: _____ kg	Talla: _____ cm	Peso actual: _____ kg
Peso ideal: _____ kg	Peso min: _____ kg	Peso máximo: _____ kg
IMC: _____ kg/m ²	DX IMC _____	C. Cint: _____
PAS: _____	PAD: _____	C. Cad: _____

G) INDICADORES BIOQUÍMICOS

Hg g/dL: _____ Glucosa: _____ Hb1Ac: _____ Péptido C: _____ Triglicéridos: _____ Colesterol total: _____ HDL: _____ LDL: _____	VLDL: _____ Urea (sanguínea): _____ Creatinina sérica: _____ Ac úrico: _____ Nitrógeno ureico: _____ ALT _____ AST _____ 25OHD3: _____	DX bioquímico final:
---	---	----------------------

ANEXO 3. CUESTIONARIO ACTIVIDAD FÍSICA

16. De las siguientes actividades marque aquella (s) que haya realizado en su tiempo libre, durante el año pasado seleccionando el óvalo que mejor indique la frecuencia con la (s) que hizo:

Actividad	¿Qué días la realizo?					Minutos por semana			Horas por semana				Tipo de actividad		
	Lu	Ma	Mie	Juev	Vie	5-14	15-30	31-60	1-2	3-4	5-6	6 o más	Ligera	Moderada	Intensa
Ninguna															
Caminar															
Correr															
Andar en bicicleta															
Beisbol															
Futbol soccer															
Voleibol															
Aerobics															
Bailar															
Boliche															
Nadar															
Tenis															
Frontón															
Basquetbol															
Squash															
Otro															
Otro															

17. Seleccione la opción que mejor indique el tiempo acumulado que dedica a las siguientes actividades de la vida diaria durante una semana de rutina (fuera de la jornada de trabajo)

Actividad	Minutos por semana			Horas por semana			
	Menos de 15	16-29	30-59	1-2	3-4	5-6	6 o más
Cocinar							
Servir comida							
Lavar trastes							
Limpiar ventanas							
Trapear pisos							
Lavar ropa							
Planchar ropa							
Coser ropa o remendar							
Arreglar el jardín							
Ir de compras							
Atender niños (menores 3 años)							
Atender a un anciano							
Atender a un discapacitado							
Otro							

18. Dentro de su jornada de trabajo selección la opción que mejor indica el tiempo que pasa, en un día de trabajo normal, en actividades como las siguientes:

Actividad	Minutos por semana			Horas por semana			
	Menos de 15	16-29	30-59	1-2	3-4	5-6	6 o más
Estar sentado							
Estar de pie							
Estar caminando							
Caminar levantando o empujando objetos de 5-10kg							
Caminar levantando o empujando objetos de más de 10 kg							
Subir escaleras							
Trabajar con herramienta ligera							
Trabajar con herramienta pesada							
Otra							

ANEXO 4. CUESTIONARIO EXPOSICIÓN SOLAR Y TIPO DE PIEL

19. ¿ Usa bloqueador solar? a) Si b) No

20. ¿Con que frecuencia? a) Diario b) 1 vez por semana c) Solo en la playa d) Otros _____

21. ¿Qué factor de protección utiliza? FPS: _____

22. En el verano en promedio, ¿Cuántas horas por día pasa fuera de su casa, entre las 10 am y las 4 pm de Lunes a Viernes y en fines de semana?

Tiempo de exposición	Entre semana	Fines e semana
30 minutos o menos		
31 minutos a 1 hora		
2 horas		
3 horas		
4 horas		
5 horas		
6 horas		

23. ¿Con qué frecuencia usted..?

Actividad	Nunca	Rara vez	A veces	Con frecuencia	Siempre
Una camisa con mangas que cubren sus hombros					
Un sombrero o gorra					
Se queda en la sombra o usa paraguas					
Usa lentes de sol					
Pasa tiempo en el sol para conseguir bronceado					

24. Tenga en cuenta que ponerse rojo equivale a quemarse o arderser y que broncearse equivale a que la piel se ponga más oscura o morena. Señale con una "X" la opción que más se ajuste a su piel.

Fototipo	Sensibilidad a luz UV	Quemadura y bronceado	Marque una opción
I	Muy sensible	Siempre me pongo rojo (siempre me quemo), nunca se me oscurece la piel (nunca me bronceo)	
II	Muy sensible	Casi siempre me pongo rojo, casi nunca se me oscurece la piel	
III	Sensible	Algunas veces me pongo rojo, casi siempre se me oscurece la piel	
IV	Moderadamente sensible	Casi nunca me pongo rojo, siempre se me oscurece la piel	
V	Poco sensible	Nunca me pongo rojo, siempre se me oscurece la piel (raza morena)	
VI	Insensible	Nunca me pongo rojo, siempre se me oscurece la piel intensamente (raza negra)	

ANEXO 5. CUESTIONARIO FRECUENCIA CONSUMO ALIMENTOS



Instituto Nacional de Salud Pública
Centro de Salud en Investigación Poblacional
Cuestionario de Frecuencia de Consumo

Nombre del Paciente _____
Apellido Paterno Apellido Materno Nombre(s)

Nombre del Entrevistador _____

Nombre del Revisor _____

Nº. de identificación del Paciente _____

Fecha

Dia	Mes	Año		

Edad de Paciente (en años cumplidos) _____

Durante el año previo a este día, ¿Con qué frecuencia consumió usted productos lácteos?
 Por favor indique con una cruz, en la columna de frecuencia, la opción que considere más cercana a su realidad.
 Encuestador: Por favor lea el círculo (no la letra) y en la columna de la derecha el número correspondiente a la frecuencia de consumo reportada.

Durante el año previo a este día, ¿Con qué frecuencia consumió usted huevos, carnes y embudados?
 Por favor indique con una cruz, en la columna de frecuencias, la opción que considere más cercana a su realidad.

FRECUENCIA DE CONSUMO											
	ALIMENTO HUEVO CARNES Y EMBUDADOS	NUNCA (0)	UN VEZ AL MES (1)	DOS VECES AL MES (2)	VECES A LA SEMANA			VECES AL DÍA			
					1 (3)	24 (4)	56 (5)	1 (6)	20 (7)	48 (8)	8 (9)
26	HUEVO DE GALLINA	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	LL
27	UNA PEDA DE POLLO	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	LL
28	UNA REBANADA DE JAMON	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	LL
29	UN PLATO DE CARNE DE CERDO	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	LL
30	UN PLATO DE CARNE DE CERDO	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	LL
31	UNA PORCIÓN DE ATÚN	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	LL
32	UN PEDAZO DE CHICHARRON	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	LL
33	UNA SALCHICHA	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	LL
34	UNA REBANADA DE TOCINO	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	LL
35	UN ESTECHO DE HIGADO O HIGADITOS DE POLLO	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	LL
36	UN TROZO DE CHORIZO O LONGANIZA	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	LL
37	UN PLATO DE RESCADO FRESCO (MORRAL, etc.)	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	LL
38	UN PLATO DE BARRIGAS EN TOMATE	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	LL
39	MEDIA TAZA DE MARISCOS	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	LL
40	UN PLATO DE CARNTAS	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	LL
41	UN PLATO DE BARRIQUA	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	LL

Durante el año previo a este día, ¿Con qué frecuencia consumió usted verduras?
Por favor indique con una cruz en la columna de frecuencias, la opción que considere más cercana a su realidad.

FRECUENCIA DE CONSUMO										
ALIMENTO VERDURAS	NUNCA (0)	MENOS DE UNA VEZ AL MES (1)	VECES AL MES (2)	VECES A LA SEMANA			VECES AL DÍA			
				1 (3)	24 (4)	56 (5)	1 (6)	23 (7)	48 (8)	6 (9)
42 UN Jitomate en salsa o guisado	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
43 UN Jitomate crudo o en ensalada	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
44 UNA PAPA O CAMOTE	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
45 MEDIA TAZA DE ZANAHORAS	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
46 UNA HOJA DE LECHUGA	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
47 MEDIA TAZA DE ESPINACAS U OTRA VERDURA DE HOJA VERDE	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
48 MEDIA TAZA DE CALABACITAS O CHAYOTES	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
49 MEDIA TAZA DE	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>

Durante el año previo a este día, ¿Con qué frecuencia consumió usted leguminosas?
Por favor indique con una cruz en la columna de frecuencias, la opción que considere más cercana a su realidad.

FRECUENCIA DE CONSUMO										
ALIMENTO LEGUMINOSAS	NUNCA (0)	MENOS DE UNA VEZ AL MES (1)	VECES AL MES (2)	VECES A LA SEMANA			VECES AL DÍA			
				1 (3)	24 (4)	56 (5)	1 (6)	23 (7)	48 (8)	6 (9)
50 UN PLATO DE Frijoles	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
51 MEDIA TAZA DE CHICHAROS	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
52 UN PLATO DE HABAS VERDES	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
53 UN PLATO DE HABAS SECAS	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
54 UN PLATO DE LENTEJAS O GARBANZOS	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>

FRECUENCIA DE CONSUMO										
ALIMENTO CEREALES	NUNCA (0)	MENOS DE UNA VEZ AL MES (1)	VECES AL MES (2)	VECES A LA SEMANA			VECES AL DÍA			
				1 (3)	24 (4)	56 (5)	1 (6)	23 (7)	48 (8)	6 (9)
54 UNA TORTILLA DE MAIZ	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
55 TORTILLAS DE TRIGO (TORTILLAS DE HARINA)	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
56 UNA REBANADA DE PAN DE CUA (TIPO BLANCO)	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
57 UNA REBANADA DE PAN DE CUA INTEGRAL	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
58 UN BOLILLO O TELERA	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
59 UNA PEDA DE PAN DULCE	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
70 UN PLATO DE ARROZ	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
71 UN PLATO DE SOPA DE PASTA	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
72 UN PLATO DE MAÍZ	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
73 UN TAZÓN DE CEREAL DE CUA (TIPO GUISADAS DE MAÍZ) (QUALY)	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
74 CEREAL ALTO EN FIBRA (QUALY)	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>

Durante el año previo a este día, ¿Con qué frecuencia consumió usted galletitas o postres?
Por favor indique con una cruz, en la columna de frecuencias, la opción que considere más cercana a su realidad.

FRECUENCIA DE CONSUMO									
ALIMENTO GOLLOSINAS		NUNCA (0)	MENOS DE UNA VEZ AL MES (1)	VECES A LA SEMANA			VECES AL DÍA		
				1-3 (2)	4-6 (3)	7-9 (4)	1-3 (5)	4-6 (6)	7-9 (7)

Durante el año previo a este día, ¿Con qué frecuencia consumió usted grasas y qué tipo de aceite utiliza para cocinar?
Por favor indique con una cruz, en la columna de frecuencias, la opción que considere más cercana a su realidad.

FRECUENCIA DE CONSUMO												
	ALIMENTO VERDURAS		NUNCA (0)	MENOS DE UNA VEZ AL MES (1)	1-3 (2)	VECES A LA SEMANA			VECES AL DÍA			
						4-6 (3)	7-9 (4)	10-12 (5)	1-3 (6)	4-6 (7)	7-9 (8)	10-12 (9)
90	ACEITE DE MAIZ	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
91	ACEITE DE SOYA	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
92	ACEITE DE GIRASOL	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
93	ACEITE DE GARTANO	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
94	ACEITE DE OLIVA	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
95	UNACUCHIRADITADE MARGARINA	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
96	UNACUCHIRADITADE MAYONESA	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
97	UNACUCHIRADITADE CREMA	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
98	UNACUCHIRADITADE MAYONESA	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
99	UNACUCHIRADITADE MAYONESA VEGETAL	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
100	UNACUCHIRADITADE MAYONESA ANIMAL	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>

Durante el año previo a esta día. ¿Con qué frecuencia consumió usted de los siguientes alimentos que se enlistan a continuación?
 Por favor indique con una cruz, en la columna de frecuencia, la opción que considere más cercana a su realidad.

		FRECUENCIA DE CONSUMO										
ALIMENTO		NUNCA (1)	MENOS DE UNA VEZ AL MES (2)	VEC ES AL MES (3)	VECES LA SEMANA			VECES AL DÍA				
ANTICUOS					1 (4)	2-4 (5)	5-6 (6)	1 (7)	2-3 (8)	4-6 (9)	7 (10)	
101	UN TACDALPASTOR	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	UU
102	UN DOPÉ O QUESADILLA	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	UU
103	UN PLATO CON PODOLE	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	UU
104	UN TAMAAL	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	UU

Por favor, indique cualquier otro alimento que usted consumió al menos una vez por semana y que no encontró entre los alimentos anteriores, además de este ítem, el año previo a esta día.

		FRECUENCIA DE CONSUMO										
ALIMENTO		1 (1)	2-4 (2)	5-6 (3)	VECES LA SEMANA			VECES AL DÍA				
					1 (4)	2-4 (5)	5-6 (6)	1 (7)	2-3 (8)	4-6 (9)	7 (10)	
		<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	UU
		<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	UU
		<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	UU
		<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	UU
		<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	UU
		<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	UU
		<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	UU

8

0	1-2	3-4	5-6	7-8	9-10	11-12

¿Cuál o cuáles? _____

¿Considera usted que su alimentación ha cambiado durante el último año?

Si _____ No _____ (Si, a ha cambiado preguntar)

¿Por qué? _____

Observaciones _____

ANEXO 6. CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES

SEMESTRE	Ago-Dic 13		Ene-Jun 14		Jul-Dic 14		Ene-Jun 15	
Recolección y selección bibliográfica	■	■	■	■	■	■	■	■
Elaboración del protocolo	■	■						
Presentación del proyecto		■		■		■		■
Recolección de muestras			■	■	■	■		
Procesamiento de muestras			■	■	■	■	■	
Obtención de resultados			■	■	■	■	■	
Análisis de los resultados							■	
Entrega de tesis								■
Envío a publicación								■