



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO  
PROGRAMA DE MAESTRÍA Y DOCTORADO EN CIENCIAS MÉDICAS ODONTOLÓGICAS  
Y DE LA SALUD  
EPIDEMIOLOGÍA CLÍNICA

“Asociación de las concentraciones de vitamina D con densidad mineral ósea en pacientes con diabetes autoinmune latente del adulto (LADA)”

TESIS

QUE PARA OPTAR POR EL GRADO DE  
MAESTRÍA EN CIENCIAS MÉDICAS Y DE LA SALUD

PRESENTA:

KARINA GERALDINE GONZÁLEZ CASTELÁN

TUTORES PRINCIPALES:

Dra. Rita Gómez Díaz

Instituto Mexicano del Seguro Social

Dra. Patricia Clark

Hospital Infantil de México Federico Gómez

Universidad Nacional Autónoma de México

Ciudad Universitaria, CD. MX. Mayo 2021



Universidad Nacional  
Autónoma de México



**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.

## INDICE

RESUMEN.....	3
GLOSARIO.....	4
1.MARCO TEÓRICO.....	6
2.ANTECEDENTES .....	17
3.PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA .....	42
4. PREGUNTA DE INVESTIGACION.....	42
5.JUSTIFICACIÓN .....	42
6.OBJETIVOS .....	43
7.HIPOTESIS.....	43
8. MATERIAL Y METODOS .....	45
CRITERIOS DE SELECCIÓN .....	45
DEFINICION Y OPERACIONALIZACION DE LAS VARIABLES .....	46
CALCULO DEL TAMAÑO DE MUESTRA.....	53
PROCEDIMIENTOS .....	54
9.ANALISIS ESTADÍSTICO.....	56
10.ASPECTOS ÉTICOS .....	57
11.RECURSOS.....	58
12. RESULTADOS.....	58
14. DISCUSION.....	69
15. CONCLUSIONES .....	73
16. REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS.....	74
17. ANEXOS .....	89

## RESUMEN

**Introducción:** La Diabetes Latente Autoinmune del Adulto (LADA) es un subtipo de diabetes con características autoinmunes similares a la diabetes tipo 1 (DT1) y metabólicas/clínicas de la diabetes tipo 2 (DT2). La Vitamina D (VitD) interviene en la mineralización ósea y se le ha descrito un efecto inmunomodulador en DT1. Su concentración depende de factores endógenos y exógenos, por lo que en algunos países influyen la exposición solar y la actividad física. La densidad mineral ósea (DMO) se encuentra determinada por la masa ósea pico y la cantidad perdida. La deficiencia de vitD aumenta el riesgo de fractura en pacientes con DT1 y DT2. La interrelación entre las concentraciones de VitD, su ingesta, la exposición solar, la actividad física con la DMO en pacientes con LADA se desconoce.

**Objetivo:** Evaluar la asociación que existe entre las concentraciones de VitD, su ingesta, el tiempo de exposición solar y actividad física con la DMO en pacientes con diagnóstico de LADA vs pacientes con DT2 y sujetos sanos.

**Material y métodos:** Diseño transversal. Se invitó a participar a sujetos sanos y a pacientes 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. Previa firma del consentimiento informado se realizó un examen clínico registrando: edad, peso, talla y presión arterial. El IMC se calculó con el índice de Quetelet (peso/talla<sup>2</sup>). Se registró el tiempo de evolución y el tratamiento farmacológico. Previo ayuno de 8-12 hrs se determinó hemoglobina glucosilada (HbA1c), glucosa, creatinina, perfil de lípidos, VitD y anticuerpos (Anti-GAD, Anti-IA2 y Anti-Insulina). Se realizó un cuestionario semicuantitativo de frecuencia de consumo de alimentos, actividad física, exposición solar y una densitometría ósea de la región lumbar y pelvis.

**Análisis estadístico:** Las variables fueron analizadas con ANOVA o Kruskal-Wallis y las categóricas con  $\chi^2$  y la correlación con coeficiente de Pearson. Se realizó un modelo de regresión logística múltiple ajustado para confusores; utilizando SPSS v21, con  $p < 0.05$  estadísticamente significativo.

**Tamaño de muestra:** Se calculó con un alfa de 0.05 y un poder de 80%, resultando 71 sujetos por grupo.

**Resultados:** De 147 sujetos, 50 con LADA, 50 con T2D y 47 controles; 61.9% mujeres, de 53 (44-60) años. Se encontró deficiencia sérica de VitD con mediana de 21 (16 - 26) ng / mL. Los triglicéridos difirieron entre los controles y diabetes. La actividad física (MET) y la exposición solar no mostraron diferencias entre los grupos. La DMO difirió entre controles frente a LADA y a DT2 y entre LADA y DT2 con VitD, obesidad, actividad física y tratamiento. La regresión mostró que la DMO baja se asocia con ingesta y deficiencia de VitD, obesidad, control metabólico y actividad física en el grupo total, y con VitD, obesidad, actividad física y tratamiento entre LADA y T2D.

**Conclusiones:** La ingesta baja de VitD y la deficiencia de VitD se asocian con una DMO baja en pacientes con LADA, mientras que la obesidad y la actividad física fueron inversamente relacionadas.

## GLOSARIO

Diabetes tipo 1. Debido a la destrucción de las células  $\beta$  pancreáticas mediada por células autoinmunes; y se define por la presencia de 2 o más marcadores autoinmunes: descarboxilasa del ácido glutámico (anti-GAD65), anti-insulina, las tirosina fosfatasas (anti-IA-2 y anti-IA-2b), y el transportador 8 del zinc (anti-ZnT8). La tasa de destrucción de células  $\beta$  es bastante variable, es rápida en algunos individuos y lenta en otros, hasta llegar a una etapa donde hay poca o nula secreción de insulina, y se manifiesta por niveles bajos o indetectables de péptido C en plasma. Es la forma más común de diabetes en la infancia y la adolescencia, pero puede ocurrir a cualquier edad, incluso en las décadas octava y novena de la vida.<sup>1</sup>

Diabetes tipo 2. Es una enfermedad que se caracteriza por hiperglucemia crónica con alteraciones de carbohidratos, grasas y proteínas como resultado de defectos en la secreción o la acción de la insulina, o ambos. Cuando se expresa totalmente, la diabetes se caracteriza por la hiperglucemia en ayunas, pero la enfermedad puede ser reconocida durante las etapas tempranas por la presencia de intolerancia a la glucosa. Los efectos de la diabetes mellitus no controlada se encuentran a largo plazo como, disfunción e insuficiencia de varios órganos, especialmente ojos, riñones, corazón y vasos sanguíneos. Esto aplica a individuos que tienen deficiencia relativa de insulina y resistencia periférica a la acción de la misma. Al menos inicialmente, y a menudo durante toda su vida, estos individuos pueden no necesitar tratamiento con insulina para sobrevivir.<sup>1</sup>

Células Presentadoras de Antígeno: Células encargadas de la captación del antígeno y exposición ante linfocitos específicos para desencadenar respuestas inmunitarias. Por ejemplo: Células NKT y dendríticas.<sup>2</sup>

Citocinas: Responsables de respuestas celulares por parte del sistema inmune innato y adaptativo.<sup>2</sup>

CTL – Linfocitos T citotóxicos CD8.<sup>2</sup>

Fagocitos: Células cuya función principal es ingerir y destruir microbios y deshacerse de células dañadas, entre los que se encuentran los neutrófilos y macrófagos.

Linfocitos T: Reconocen antígenos y los destruyen o a las células infectadas.

Linfocitos T efectoros (CD4): Su función principal es reclutar y activar los fagocitos para destruir microorganismos intracelulares. Los diferentes fenotipos de diferentes tipos funcionales de linfocitos T, son:

Th1: Linfocitos citolíticos (NK natural killer) matan células infectadas y dañadas y secretan IFN-gamma. Promueven la destrucción del invasor.

Th2: Linfocitos mediadores de las defensas, inhiben el desarrollo de Th1 y Th17. Actúan para disminuir la respuesta inmune exagerada del invasor que podría causar daño fuera del tejido diana en el hospedero.

Th17: Estimulan principalmente IL-4 (que produce IL-10 y TGF-Beta), IL-5 e IL-13, estas citosinas suprimen la activación clásica del macrófago y protegen al huésped contra las respuestas inmunitarias mediadas por los linfocitos Th1.

Th17: Participa sobre todo reclutando leucocitos (neutrófilos) e induciendo inflamación. Citosina característica IL-17 e IL-22. Promueve la destrucción del invasor.<sup>2</sup>

Linfocitos efectoros (CD8): Encargados de erradicar microorganismos, habitualmente virus que infectan y se replican dentro de todas las células.

Linfocitos T reguladores (Treg): Aquellos que suprimen activamente a los linfocitos específicos frente a los antígenos propios.<sup>2</sup>

Macrófagos: son células que están distribuidas en todos los tejidos donde realizan una función esencial de vigilancia y forman la primera línea de defensa contra infecciones y lesiones, además son reguladores importantes de la homeostasis de los tejidos. Los macrófagos pueden experimentar diversos programas de activación en respuesta al ambiente las señales ambientales (por ejemplo, patógenos, inflamación), por medio de la adopción de distintos fenotipos funcionales.<sup>3</sup>

a. Osteoblastos: son células que forman el tejido óseo pero que han perdido la capacidad de dividirse por mitosis. Segregan colágeno y otros materiales utilizados para la construcción del hueso. Se encuentran en las superficies óseas.<sup>4</sup>

b. Osteocitos Funcionan como una red de células sensoriales que median y responden a la tensión mecánica para enviar señales de reabsorción o formación; también se encargan de la homeostasis del fosfato.<sup>5</sup>

c. Osteoclastos: Destrucción ósea, son células de resorción ósea; su principal precursor fisiológico son macrófagos de la médula ósea. Dos citosinas son esenciales para la osteoclastogénesis basal, siendo el primer activador receptor del ligando nuclear factor B (RANKL) y el segundo factor estimulante de las colonias de macrófagos (M-CSF), también denominado CSF -1.<sup>5</sup>

Receptor de vitamina D (VDR) Funciona como un heterodímero con el receptor retinoide X (RXR) para la activación de genes diana de la vitamina D.<sup>6</sup>

Osteocalcina: Es producida por los osteoblastos y es un marcador de formación ósea.<sup>7</sup>

Telopectido C- terminal de colageno tipo 1: Marcador de resorción ósea.<sup>6</sup>

## **1. MARCO TEORICO**

### **DIABETES AUTOINMUNE LATENTE DEL ADULTO**

Definición. La diabetes autoinmune latente del adulto (LADA) es un subtipo de diabetes tipo 1 (DT1) que se caracteriza por la evidencia serológica de autoinmunidad en los islotes pancreáticos reduciendo la secreción de insulina de manera lenta y progresiva en pacientes con fenotipo de diabetes tipo 2 (DT2). La prevalencia de LADA es del 10% en individuos mayores de 35 años y de 25% en menores de esa edad. <sup>8-10</sup>

Los criterios utilizados para el diagnóstico de LADA son:

- 1) Edad  $\geq 30$  años
- 2) Seropositividad para al menos uno de los siguientes anticuerpos: enzima ácido glutámico descarboxilasa (anti-GAD), autoanticuerpos de proteína fosfatasa de células del islote (anti-IA-2) y anticuerpos de insulina (anti-IAA)
- 3) Un periodo de al menos 6 meses con independencia de insulina como tratamiento. <sup>8-12</sup>

#### **Características Genéticas**

LADA está asociado con algunas características genéticas de la DT1 (HLA, INS VNTR, PTPN22) y la DT2 (TCF7L2, KCNQ1, HHEX y MTNR1B), lo que podría representar una mezcla genética, especialmente cuando no se requiere un tratamiento con insulina. <sup>13-15</sup>

#### **Características clínicas**

Clínicamente, los pacientes LADA desarrollan la enfermedad a una edad más temprana, suelen tener un menor índice de masa corporal (IMC) y un índice de cintura cadera más bajo en comparación con los pacientes con DT2. <sup>14, 16,17</sup>

### **Características metabólicas**

En general, los pacientes con LADA tienen menos signos de síndrome metabólico, HbA1c más elevada, una menor concentración de péptido C, progresan más rápido a un tratamiento con insulina y, por lo tanto, este tratamiento es más frecuente en estos pacientes pues tienden a un peor control glucémico en comparación con los que cursan con DT2.<sup>12,18</sup>

Sin embargo, la resistencia a la insulina inducida por la obesidad o el sobrepeso y otros factores que podrían agravar el desequilibrio entre la secreción y las necesidades de insulina se ha sumado para desencadenar este tipo de diabetes, pues la obesidad crónica regula al alza las respuestas inmunitarias proinflamatorias innatas y adaptativas, produciendo un estado de inflamación sistémica posiblemente impulsada por antígenos aún por identificar. La autoinmunidad de las células T específicas de los islotes parece aumentar la pérdida de la función de las células beta <sup>19</sup>

### **Características Inmunológicas**

La diabetes LADA es inmunológicamente similar a la DT1 siendo el enzima ácido glutámico descarboxilasa (anti-GAD), autoanticuerpos de proteína fosfatasa de células del islote (anti-IA-2) y anticuerpos de insulina (anti-IAA) aquellos que se presentan en ambos tipos de diabetes, sin embargo GADA (descarboxilasa del ácido glutámico 65) es el autoanticuerpo más común en la diabetes tipo LADA.

16,17

Patogenia. La patogenia de la DT1 y LADA tienen características muy similares con ciertas particularidades con la excepción que LADA presenta un deterioro en las células  $\beta$  de forma progresiva y el tratamiento está encaminado a la preservación o disminución de la progresión del deterioro de las células B ya que en LADA se presenta una función residual.<sup>20</sup>

El principio fundamental de estas enfermedades está en el sistema inmune, la tolerancia frente a lo propio fracasa y existe una activación de linfocitos autoreactivos.

Los mecanismos de acción por los cuales las células del sistema inmune destruyen las células  $\beta$  pancreáticas no están por completo dilucidados, sin embargo, debido a la extenuante investigación en esta área se ha descubierto que la insulinitis (presencia de necrosis e infiltración de linfocitos CD4 y CD8 en los islotes) puede estar mediada por diferentes mecanismos:

- Inflamación interpuesta por linfocitos CD4, Th1 reactivos con antígenos del islote (incluida la insulina)
- Lisis mediada por los CTL de las células de islotes
- *Producción local de citosinas (TNF e IL1) que dañan las células de los islotes*
- *Anticuerpos que se vuelven contra las células de los islotes.*

Se sabe que la DT1 y en general, las enfermedades autoinmunes como podría ser la diabetes tipo LADA tienen una fuerte asociación con susceptibilidad genética y diferentes desencadenantes ambientales como: un corto periodo de lactancia materna exclusiva, una introducción temprana de leche de vaca o cierto

tipo de cereales, infecciones enterovíricas y cada vez es más extenuante la investigación relacionada con este tipo de patologías y la deficiencia de vitD claramente observada en DT1 y DT2.<sup>21-23</sup>

## **VITAMINA D**

Definición. Considerada una prohormona con alta afinidad de un receptor nuclear que se une como heterodímero con el receptor retinoide X para regular la transcripción de una serie de genes específicos<sup>6</sup>; pertenece al grupo de los esteroides liposolubles que se obtiene a partir de 2 fuentes: mediante la dieta, principalmente en pescados como el salmón, sardinas, atún y caballa, aceite de hígado de pescado y yema de huevo. La otra fuente importante para su obtención es la exposición de la piel a los rayos ultravioleta B solares, al producir 7-dehidrocolesterol, que se transforma a previtamina D<sub>3</sub> para dar lugar a la vitamina D (vitD).<sup>23,24</sup>

Por lo mencionado anteriormente, muy pocos alimentos son ricos en esta vitamina y en general tienen poca accesibilidad por lo que no son de consumo habitual.

Respecto a la exposición solar, existen diversos factores que afectan su correcta producción como: edad, piel oscura, la estación del año, la latitud de residencia, hora del día, uso de bloqueadores solares, porcentaje de grasa, entre otros.<sup>25,26</sup>

La forma activa (1,25 dihidroxivitamina D) es el resultado de dos hidroxilaciones que toman lugar en el hígado, riñón, páncreas y en células del sistema inmune<sup>23</sup>

## **Métodos de Determinación**

Numerosos estudios han intentado determinar los parámetros de suficiencia de esta vitamina; actualmente no hay un consenso establecido para este parámetro, debido en parte a las dificultades de encontrar un método ideal para su cuantificación. 25(OH)D<sub>3</sub> es considerado el mejor indicador del estado funcional y nutricional de la vitD, pues se encuentra en altas concentraciones en la sangre y tiene una vida media larga (de 15 a 20 días). El ensayo para proteína ligadora de vitD y radioinmunoanálisis (RIA), reconocen otros metabolitos que sobreestiman la medición hasta en un 20%; para separar estos metabolitos.

El método de cromatografía de líquidos de alta resolución (HPLC) parece ser el más indicado, considerado cómo el estándar de oro, con los avances de cromatografía de líquidos con espectrómetro de masas (LC-MS) que aumenta la precisión de los resultados, incluso permite la detección selectiva de 25(OH)D<sub>2</sub> y 25(OH)D<sub>3</sub><sup>27</sup>.

Las cifras de normalidad dictadas por la IOF son aquellos valores de 20 ng/mL o  $\geq 50$ nmol/L.<sup>28</sup>

### **Funciones de la Vitamina D**

La IOM, hace referencia a la deficiencia de vitD cómo concentraciones séricas <20 ng/mL (50nmol/L).

Debido a que la vitD tiene actividad en múltiples sitios de acción; la evidencia revela con mayor claridad las numerosas funciones de esta prohormona, y se ha reportado que su deficiencia está relacionada con enfermedades tanto metabólicas como la DT2 y autoinmunes DT1

El hecho de que la forma activa de la vitD precise de una síntesis interna y tenga un importante papel en la regulación del metabolismo fosfocálcico ha hecho que

se le considere más una pro-hormona que una vitamina,<sup>29</sup> la forma activa de la vitD es capaz de unirse al receptor de transcripción intracelular llamado receptor de la vitD (VDR); la mayoría, si no es que todas las funciones de la vitD, están mediadas por el VDR que actúa en la regulación de la expresión de genes en regiones específicas de ADN, participando en diversos sitios de acción, como hígado, músculo, intestino, piel, células inmunitarias y su importante papel en la salud ósea-osteoblastos.<sup>30</sup>

### **Funciones metabólicas de la Vitamina D**

El VDR es altamente expresado en células  $\beta$  pancreáticas, adipocitos y en todos los tejidos sensibles a insulina responde a la activación de 1,25-(OH)<sub>2</sub>D; por ser una vitamina liposoluble, puede almacenarse en el tejido adiposo y ha sido relacionada con:

- La formación y diferenciación de adipocitos
- Estimulación de la síntesis de insulina
- Protección de las células  $\beta$
- Disminución de la resistencia a la insulina en los músculos
- En general, con acciones que ejerce sobre el sistema inmune que disminuyen el estado de inflamación.<sup>31,32</sup>

Se ha observado que en pacientes con DT2, la vitD afecta la secreción y la sensibilidad a la insulina de las células  $\beta$ , mediante la regulación de la inflamación y hormona paratiroidea.<sup>33</sup> Uno de los mecanismos propuestos sobre la resistencia a la insulina se encuentran en la regulación de los receptores de insulina y la activación de los receptores activados de peroxisoma gamma (PPAR- $\gamma$ ), que son

transcriptores de la señal del metabolismo de ácidos grasos en el tejido adiposo y el músculo; los polimorfismos de estos genes pueden modificar la secreción de insulina generando resistencia y alterando la homeostasis.<sup>34</sup>

En la célula  $\beta$ , la vitD parece modular la síntesis de insulina, los VDR se encuentran en genes promotores de insulina y puede incrementar la sensibilidad a la insulina a través de la regulación del calcio intracitoplasmático de estas células. La interacción entre 1,25 (OH)<sub>2</sub> Vitamina D - VDR expresada en músculo esquelético, podría incrementar la captación de glucosa, sensibilidad de insulina, la estimulación receptores de insulina en tejidos diana y la movilización de ácidos grasos del tejido adiposo y el músculo esquelético, a través del reclutamiento del transportador GLUT 4 (responsable de la captación de glucosa en el músculo esquelético) en la membrana.<sup>35,36</sup>

Por otro lado, en las últimas décadas se ha reconocido el papel de la vitD en la inflamación (propia de la patogénesis del síndrome metabólico), donde una de sus principales funciones es el incremento en la producción de citosinas antiinflamatorias (IL-10) y la disminución de las proinflamatorias (TNF- $\alpha$ , IFN- $\gamma$  y IL-12). En los monocitos disminuye la expresión y producción de citosinas proinflamatorias incluyendo TNF-  $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IL-6 e IL-8; y en los linfocitos, el efecto general es un cambio de la respuesta más inflamatoria T-cooperadoras 1 (Th1) / Th17 al perfil de la respuesta menos inflamatoria Th2 / Treg<sup>37</sup>

### **Deficiencia de Vitamina D en enfermedades metabólicas**

Por lo anteriormente expuesto, la investigación sobre sus funciones y la presencia de deficiencia de 1,25OH en este tipo de enfermedades ha sido extenuante.

Se ha demostrado relación entre la deficiencia de vitD y los componentes el síndrome metabólico (obesidad, intolerancia a la glucosa, resistencia a la insulina y diabetes).<sup>33,38,39</sup> Estudios observacionales demuestran que bajos niveles de 25 –Hidroxitamina D 25(OH)D son factor de riesgo para DT2 y prediabetes.<sup>40,41</sup> Diversos metaanálisis, confirman estos resultados.<sup>42,43</sup>

Un estudio Mendeliano aleatorizado que abordó rasgos relacionados con DT2 detectó fuertes asociaciones entre las variantes genéticas involucradas en la señalización, metabolismo y los niveles circulantes de vitD.<sup>44</sup>

Por otro lado, se ha mostrado una asociación inversa entre bajas concentraciones de vitD con un incremento en la producción de citosinas proinflamatorias y en general, con un estado inflamatorio, entorno característico del síndrome metabólico.<sup>45</sup> y que los pacientes con un tratamiento combinado con sitagliptina y VitD, muestran una disminución de citocinas proinflamatorias (IFN-g and IL-17), en pacientes con DT2.<sup>46</sup>

La importancia de la inflamación en la patogénesis del síndrome metabólico, la evidencia de la actividad antiinflamatoria y el efecto directo en la sensibilidad a la insulina sugiere un posible papel de esta hormona en las condiciones clínicas de la resistencia a la insulina y del metabolismo en general<sup>32</sup>

### **Funciones autoinmunes de la Vitamina D**

La respuesta del sistema inmune involucra la habilidad de los linfocitos T y B para producir citosinas e inmunoglobulinas, para el combate específico de la fuente del antígeno presentado por las células dendríticas y macrófagos. La presencia del VDR en los linfocitos B y T fue la primera observación implicada en estas células diana para respuestas no calciotrópicas al 1,25(OH) 2 D.<sup>30</sup>

La vitD ejerce un papel en la regulación del sistema inmune innato y adaptativo. La conversión de 25(OH) Vitamina D a la forma activa 1,25(OH)<sub>2</sub> Vitamina D puede ocurrir dentro de las células del sistema inmune ya que poseen la enzima 1  $\alpha$ -hidroxilasa (Células dendríticas, macrófagos, células T y B) <sup>47</sup> y como se había mencionado anteriormente, en la expresión de VDR en las células  $\beta$  pancreáticas y en tejidos sensibles a insulina<sup>35,36</sup>; por lo cual se postula una acción inmunomoduladora de la vitD en enfermedades autoinmunes; particularmente en DT1.<sup>48</sup>

Se ha observado que cuando las células dendríticas y los linfocitos son activados por macrófagos o por antígenos específico, expresan el VDR, convirtiéndose en objetivos para el metabolito activo de la vitamina D <sup>30</sup>; En particular el 1,25- (OH) 2D, tiene la capacidad de suprimir la respuesta exacerbada del sistema inmune mediante diferentes mecanismos:

- Reduce la maduración (estado semimaduro) y capacidad de las células dendríticas para presentar antígenos, con esto disminuye la estimulación de células T y a su vez producción de citosinas e inmunoglobulinas (moléculas que entran en combate con el antígeno) <sup>3</sup>
- Suprime la transcripción de genes que codifican Th1 que producen IFN-  $\gamma$ , Th17, IL-17, IL-21, IL-23 e IL-2 (promotores de NK, proinflamatorios) y, por el contrario, activa macrófagos, linfocitos Treg y Th2 (inmunosupresivos) capaces de producir IL17 e IL22; incrementa la producción de IL4, IL5 e IL10, CTLA-4 y FoxP3, cambiando el balance a un fenotipo celular Th2, que suprimen la inflamación de las enfermedades autoinmunes <sup>47,48,49</sup>

- En los monocitos disminuye la expresión y producción de citocinas proinflamatorias (TNF-  $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IL-6 e IL-8).<sup>22</sup>
- Incremento de las células regulatorias T (Treg) CD4+/CD25+, permitiendo el incremento en la producción IL10 (bloqueo del desarrollo de Th1 y Th17)
- Retrasa la diferenciación de los precursores de los linfocitos B<sup>50</sup>
- En menor medida y con una cantidad suficiente de 1,25- (OH) 2D promueve la acumulación de Th2 inmunosupresivo y células T reguladoras en sitios de inflamación por la estimulación de células dendríticas<sup>30</sup>
- Disminuye la hipersecreción de las quimiocinas y citosinas en los monocitos y controla las funciones, maduración y/o crecimiento de las células dendríticas T y B.<sup>31</sup>

En resumen, la acción de 1,25(OH) 2 D es inhibir la proliferación y diferenciación de linfocitos de tipo Th1 y Th17 evitando que la respuesta inmune sea excesiva, que representa una mejora en el proceso de tolerancia y una respuesta antiinflamatoria (prime) Mediante estos mecanismos la vitD puede promover la mejora morfológica de las células de los islotes pancreáticos, disminuir la apoptosis y tener efectos no genómicos mediados por VDR<sup>22, 31, 50</sup>

### **Deficiencia de Vitamina D en enfermedades autoinmunes**

Se ha observado el riesgo de padecer DT1, está relacionado con polimorfismos en los receptores genéticos de vitD.

Los genes 7-dehidrocolesterol reductasa (DHCR7), 25-hidroxilasa vitamina D (CYP2R1), proteína ligadora de vitamina D (DBP) y 1,25-dihidroxitamina D3 24-

hidroxilasa mitocondrial (CYP24A1) son los lugares principales de control de la variación hereditaria de los niveles circulantes de vitD. Variantes comunes en estos tres genes (DHCR7, CYP2R1 and CYP24A1) confieren riesgo de adquirir DT1.<sup>51</sup>

4 polimorfismos conocidos de los genes de VDR han sido implicados en la susceptibilidad a la presencia de DT1 (FokI, ApaI, TaqI y BsmI). Un metaanálisis mostró una asociación entre los polimorfismos FokI and BsmI y el riesgo de DT1 en población africana y americana <sup>52</sup>

Respecto al polimorfismo BsmI, el alelo VDR BsmI B, el genotipo bb se asoció con el riesgo de DM1 en población asiática, y el genotipo bb se asoció con el riesgo de DM1 en las poblaciones en general.<sup>53</sup>

Thraillkill, et al. (2011), reporta que hay mayor excreción de VDBP en los pacientes con DT1 comparado con controles sanos, lo cual podría permitir una deficiencia de VITD en estos pacientes. <sup>54</sup>

En general, se ha reportado un incremento en la incidencia de DT1, asociado a la deficiencia de VITD.

## **2. ANTECEDENTES**

### **Vitamina D y Diabetes Autoinmune Latente del Adulto**

La relación de vitamina D (VitD) en pacientes con diabetes autoinmune del adulto (LADA) ha sido mínimamente estudiada. Un estudio transversal que compara la ingesta de VitD con resistencia a la insulina en pacientes con DT2 y diabetes tipo LADA, demuestra que los pacientes con LADA tienen una menor ingesta de vitamina D, un peor control metabólico y la edad de estos pacientes es menor en comparación con los sujetos con DT2.<sup>55</sup>

Li X, et al. en un ensayo clínico de 1 año con 35 pacientes con LADA observó que la administración de insulina con 1-alpha-hydroxyvitamina D3, preservaba mejor la función de las células  $\beta$  de los islotes observando mejores niveles de péptido C ( $P < 0.001$ ) en comparación de aquellos sujetos que solo utilizaban insulina.<sup>56</sup>

### **Vitamina D y Hueso.**

**Hueso.** Definición. El hueso es un tejido dinámico con funciones mecánicas y metabólicas constituido por articulaciones cartilaginosas, espacio medular y estructuras mineralizadas corticales y esponjosas cuya matriz extracelular consiste en minerales, colágeno, agua, proteínas no colágena y lípidos en proporción decreciente.

La matriz ósea es fisiológicamente mineralizada y constantemente regenerada a lo largo de la vida como consecuencia del recambio óseo.<sup>57,58</sup>

En los adultos, el cuerpo contiene cerca de 1000g de calcio de las cuales, el 99% se localiza en la fase mineral del hueso como cristal de hidroxapatita  $\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$ , mineral más abundante, en menor cantidad se encuentran carbonato,

magnesio y fosfato ácido, junto con otros oligoelementos, cuyo contenido depende de la dieta y el medio ambiente; las funciones del mineral son fortalecer el compuesto de colágeno, proporcionando más resistencia mecánica al tejido y servir como una fuente de iones de calcio, fosfato y magnesio para la homeostasis mineral. Su función principal son las propiedades mecánicas de soporte de peso del hueso. <sup>6,59</sup>

### **Métodos de determinación y funcionamiento**

Para conocer el estado de salud óseo, se han utilizado diversos métodos como densitometría dual de fotones o absorciometría dual de rayos X (DXA), tomografía computarizada cuantitativa periférica (pQct), resonancia magnética, gammagrafía. Sin embargo, DXA es actualmente el método más utilizado para medir la densidad mineral ósea, funciona mediante la atenuación de rayos X con dos energías de fotones diferentes a través del cuerpo. Utilizando el principio de la descomposición del conjunto de bases para resolver estas mediciones en las densidades de superficie de dos materiales de referencia elegidos (hidroxiapatita  $[Ca_6(PO_4)OH]$  y el segundo es un tejido suave con una composición definida por el área de referencia adyacente a la región ósea de interés). Este método provee el riesgo de fractura y es efectivo para el seguimiento del tratamiento antifractura. El tiempo de escaneo es corto y de muy baja radiación. <sup>60,61</sup>

### **Densidad Mineral ósea**

Definición. La Densidad Mineral Ósea (DMO) es la cantidad de mineral (g) por  $cm^2$  de una región seleccionada, se mide mediante DXA y puede predecir el riesgo de fractura de una persona y ayudar en el diagnóstico de osteoporosis. <sup>62,63</sup>

### **Pérdida ósea y puntos de corte**

La pérdida ósea representa un incremento en la tasa de degradación ósea por los osteoclastos en relación a su formación por los osteoblastos.<sup>27</sup>

La osteoporosis se define como una alteración esquelética que se caracteriza por comprometer la fuerza ósea lo cual predispone al incremento del riesgo de fractura.<sup>62</sup> Es una enfermedad generalizada del sistema esquelético caracterizada por la pérdida de masa ósea y el deterioro consecuente de la microarquitectura del tejido óseo, comprometiendo la resistencia ósea que da lugar a una mayor fragilidad ósea que resulta en una mayor susceptibilidad de fractura.<sup>64</sup>

El término osteopenia, se refiere a la disminución de la densidad ósea donde no necesariamente hay un incremento en el riesgo de fractura. Como se mencionó anteriormente, existen diferentes métodos que pueden ayudar en el diagnóstico de estas condiciones; DXA obtiene la estimación de densidad mineral ósea en varios lugares anatómicos (columna vertebral, fémur y cuerpo total); estos valores se comparan con una población de referencia adulta.

La osteoporosis es diagnosticada como un Z-score de -2.5 o menor; y para los adultos mayores de 50 años se utiliza T-score con los mismos puntos de referencia.

La osteopenia se diagnostica como un Z-score o en su defecto, un T-score de -1 a -2.5<sup>65</sup>

### **Funciones óseas de la vitamina D**

El hueso es un tejido dinámico que sufre una remodelación constante y continua a lo largo de la vida. Después de la resorción ósea (destrucción), se forma hueso nuevo por la acción de los osteoblastos que producen osteoide (matriz extracelular) que se mineraliza. Este proceso, está influenciado por factores

endocrinos y por el estado de la vitD encargada del balance entre la resorción y la formación ósea. Uno de los mecanismos estudiados de la participación de la vitD, es la expresión de las enzimas 1-hidroxilasa (CYP27B1 y CYP24A1) y de VDR en los osteoblastos que metabolizan a  $1\alpha, 25(\text{OH})_2\text{D}_3$  que participa activamente en la diferenciación y mineralización de los osteoblastos; al mismo tiempo que los productos de “degradación” de este proceso,  $(24\text{R},25(\text{OH})_2\text{D}_3$  y  $1\alpha,24\text{R},25(\text{OH})_3\text{D}_3$ ) son fuertes estimulantes de la actividad ósea.

Una vez activada la  $1\alpha,25(\text{OH})_2\text{D}_3$  interactúa en las cascadas de señalización que regulan la diferenciación de los osteoblastos; actúa junto con la fosfatasa alcalina para suministrar los depósitos de fosfato y estimula el sistema RANK / RANK para aumentar la proliferación, diferenciación y activación del sistema osteoclástico a partir de sus precursores monocíticos.<sup>66,67</sup>

No obstante, las funciones más reconocidas de la vitD aluden a mejorar la absorción intestinal de calcio y fósforo; esta pro-hormona se encarga de la resorción renal del calcio e incita la movilización de las reservas de calcio cuando su consumo dietético es insuficiente para mantener sus concentraciones en el fluido extracelular y en niveles que facilitan la deposición de hidroxapatita en la matriz ósea (mineralización);  $1\alpha,25(\text{OH})_2\text{D}_3$  también estimula la producción de los inhibidores de la mineralización. El papel de la vitD en la mineralización es un factor clave en el proceso de mineralización ósea.<sup>68,69</sup>

Por otra parte, la vitD ejerce acciones que favorecen el correcto funcionamiento de la transmisión nerviosa, conexiones neuromusculares, incremento del tono muscular y mantiene una secreción hormonal adecuada, en particular evita la

hipersecreción de la hormona paratiroidea (PTH).<sup>70</sup> Estos mecanismos se relacionan con la protección o incremento la DMO y la disminución del riesgo de caídas.

### **Deficiencia de Vitamina D y Hueso**

Cuando se presenta una deficiencia de vitD, las concentraciones séricas de 1,25 (OH) 2D pueden disminuir y el calcio disponible para la mineralización ósea también se encuentra mermado; un mecanismo que contrarresta este déficit es el incremento de los niveles de PTH que estimulan la hidroxilación de vitD renal y la resorción ósea, permitiendo la pérdida ósea, así los niveles séricos de 1,25 (OH) 2D podrían reestablecerse y encontrarse dentro de rangos normales, con este mismo mecanismo, la absorción de calcio se restaura a expensas del aumento de la resorción ósea sin embargo, el hueso que proviene de la resorción ósea, contiene más tejido osteoide (hueso todavía no mineralizado); la mineralización ósea contiene menos mineral, debido a que la vida media de los osteones es menor. No obstante, si la deficiencia de vitD continua por periodos prolongados, la pérdida ósea se incrementa permitiendo un estado de osteoporosis y el hiperparatiroidismo puede llegar a ser irreversible.<sup>71,72</sup> En resumen, la deficiencia de vitD causa hiperparatiroidismo, daño muscular<sup>7</sup> defectos en la mineralización del hueso, una alta tasa de recambio óseo que puede dar lugar a un estado de osteoporosis que se traduce en un incremento en el riesgo de fractura.

Un estudio realizado en una muestra de 585 mexicanos sanos mostró una deficiencia de vitD (20ng/mL) en 43.6% de la población. Además, las concentraciones séricas de vitD <19 ng / mL mostraron una relación inversa con la PTH (p <0,01). Además, la DMO y el BMC corporal total aumentaron a niveles

séricos de 25 (OH) D de 50-60 nmol / litro. Este estudio concluye que, un mayor recambio óseo y una menor DMO a un nivel sérico de 25 (OH) D por debajo de 50 nmol / l sugieren efectos perjudiciales de concentraciones bajas de 25 (OH) D sérico.<sup>73</sup>

Estudios epidemiológicos muestra una relación entre la deficiencia de vitD y bajos niveles de DMO, altas tasas de recambio y un incremento en la incidencia de fractura en comparación con aquellos sujetos con niveles óptimos de vitD. <sup>74, 75, 76</sup>

En un estudio de casos y controles de 7.1 años de duración, se compararon los niveles séricos basales de 400 controles y 400 pacientes con fractura de cadera. Se observó que bajas concentraciones de vitD se asociaron con un incremento en el riesgo de fractura de cadera (OR ajustado, por cada 25nmol/L se observa un riesgo de 1.33). Las mujeres con las concentraciones más bajas de 25(OH)D tuvieron un mayor riesgo de fractura de cadera que aquellas con las concentraciones más altas (OR ajustado 1.71) y que esto fue independiente del número de caídas, el estado físico, la fragilidad, la función renal y los niveles hormonales. <sup>77</sup>

En el estudio LASA, en el que participaron 1311 residentes mayores holandeses que fueron seguidos por 6 años, se observó que bajos niveles de 25(OH)D; se asocian con un aumento de la PTH sérica, aumento del recambio óseo, disminución de la DMO y menor rendimiento físico; se muestra que niveles  $\leq 12$ ng/mL de VitD incrementan el riesgo de fractura en individuos de 65-75 años HR 3.1 (IC 1.4-6.9). <sup>78</sup>

Un estudio que asocia el estado de vitD y DMO en 7441 mujeres postmenopáusicas de 29 países con osteoporosis mostró una correlación positiva

entre los niveles de vitD por debajo de 50nmol/L y la DMO en el trocante de cadera.<sup>79</sup>

Por otro lado, estudios han reportado que los niveles de vitD en pacientes con diabetes se encuentran disminuidos por distintos mecanismos.

### **Densidad Mineral Ósea y Diabetes**

El hueso al ser un tejido metabólicamente activo responde al estado nutricional, al consumo de nutrimentos y a los estados de glucemia, insulina, etc.

Incluso, hallazgos sugieren que las demandas metabólicas del hueso representan un componente significativo de la utilización y eliminación de la glucosa en la energía del cuerpo entero.<sup>80</sup>

Otro de los efectos directos de la insulina sobre las células óseas, la insulina puede ejercer efectos sinérgicos con otros agentes anabólicos en el hueso, como la amilina,<sup>81</sup> que se co-secreta con insulina y podría inhibir la resorción ósea la hormona paratiroidea (PTH) o factor de crecimiento similar a la insulina (IGF-1)

<sup>82,83</sup>

Se ha demostrado una fuerte interacción del consumo nutricional y específicamente el metabolismo de la glucosa y el metabolismo óseo.<sup>32</sup> Por este papel activo del metabolismo óseo nuevos conceptos como la diabetoporosis y sus componentes se han convertido en tema de creciente investigación.<sup>84</sup>

Se ha observado que el riesgo de fractura se ve incrementado en pacientes con diabetes y que la fragilidad ósea en estos pacientes puede ser causada por la patogénesis propia de la enfermedad, lo que sugiere que la osteoporosis puede ser una más de las complicaciones diabéticas.<sup>84</sup> Aunque el panorama global del daño óseo en estos pacientes no ha sido dilucidado por completo, se han

estudiado algunos mecanismos que pueden tener parte en la disminución de la calidad ósea de pacientes con diabetes.

La diabetes, al ser un estado de hiperglucemia crónica crea un ambiente inflamatorio que resulta en estrés oxidativo, producción de ROS, AGEs y su acumulación, alteración en citocinas y adipocinas que resulta en daños microvasculares asociados al deterioro del tejido óseo, disminución del recambio óseo y daño a la macro y microarquitectura afectando principalmente la fuerza y calidad ósea, que resulta en un incremento en el riesgo de fractura.<sup>85, 86</sup>

Las complicaciones de la diabetes (neuropatía, deterioro en el equilibrio y en la marcha, sarcopenia, fuerza muscular disminuida, un mal desempeño en pruebas de rendimiento físico, daño visual, eventos de hipoglucemia y en general un mal control glucémico) están asociadas con un incremento en la incidencia de caídas y por lo tanto en el riesgo fractura, especialmente en pacientes con uso de insulina; estas complicaciones también afectan donde el metabolismo de la vitamina D se encuentra afectado permitiendo una disminución de la calidad ósea y de la DMO.<sup>87</sup>

En pacientes con DT1 y en los largos estadios de DT2, la formación ósea se ve disminuida por la deficiencia de insulina a través de un efecto inhibitor sobre los osteoblastos, ya sea directamente o a través de alteraciones en los niveles de factor de crecimiento similar a la insulina (IGF1).<sup>86</sup>

Los pacientes con diabetes presentan anomalías en algunos marcadores de resorción ósea, se observan bajos niveles de osteocalcina y de telopeptido C-terminal de colágeno tipo 1 (CTX); un hallazgo que podría estar involucrado en el deterioro óseo son las funciones recientemente reconocidas de los osteocitos que

además de estar involucrados en la modulación de la construcción y remodelación ósea, están asociados con la homeostasis de la glucosa <sup>88</sup>

Las citocinas pro-inflamatorias se han visto implicadas en el desarrollo de ambos tipos de diabetes y en sus complicaciones micro y macrovasculares; se ha observado que TNF, IL-1 e IL-6 se encuentran incrementadas en los estados de hiperglucemia, provocando la producción de ROS que en conjunto, activan la osteoclastogénesis y suprimen la diferenciación osteoblástica y en general, afectan directamente la diferenciación y la supervivencia de osteoclastos, osteoblastos y osteocitos.<sup>89</sup>

Como resultado de la hiperglucemia crónica, existe un incremento de estrés oxidativo y de AGEs que se acumulan y se fijan en el colágeno, esto resulta en un daño al material óseo y anomalías en las características biomecánicas que incrementa la susceptibilidad de fractura; Por otra parte, se ha observado que los AGEs impiden la formación de tejido óseo al suprimir la síntesis, desarrollo y las funciones de osteoblastos, además, la activación de RAGEs que se expresan en las células óseas incrementa las citocinas proinflamatorias y ROS dando lugar a un círculo vicioso de inflamación crónica y resorción ósea <sup>90,91</sup>

Diversos metaanálisis han revelado que el riesgo de fractura de cadera aumenta en pacientes con DT1 y DT2; y se observa que la DMO, disminuye en pacientes con DT1 en comparación con sujetos no diabéticos traducida en fragilidad ósea.

<sup>92,93</sup>

### **Control Glucémico**

En términos de control metabólico, se ha demostrado que las alteraciones óseas en los pacientes con diabetes son mayores en aquellos con peor control

glucémico que subsecuentemente tienen complicaciones microvasculares, lo que sugiere un deterioro en la vascularidad del esqueleto, dañando en particular osteoblastos y osteocitos, lo cual podría jugar un papel muy importante en la fisiopatología de la fragilidad ósea en los pacientes con diabetes.<sup>84</sup>

Un pobre control glucémico está asociado con un incremento en el riesgo de fracturas en pacientes con DM. En el estudio de Rotterdam se reporta un incremento en el riesgo de fractura del 62% en pacientes con DT2 y cifras  $\geq 7.5\%$  de HbA1c en comparación con aquellos con HbA1c  $< 7.5$ .<sup>94</sup>

El ensayo ACCORD muestra que en los pacientes que tienen un buen control de glucosa (HbA1c 6.4%) no se observan incremento en el riesgo de fractura o de caída en comparación de aquellos con HbA1c 7.5%.<sup>95</sup>

Por otro lado, el estudio UKPDS mostró que el incremento en los niveles de HbA1c está asociado con un incremento en el riesgo de complicaciones microvasculares y concluye que una reducción del 1% de los niveles de HbA1c, disminuye en un 37% los daños microvasculares (incluida la fragilidad ósea)<sup>96</sup>

Otro estudio en mujeres postmenopáusicas con DT2, reporta que los marcadores de resorción ósea no se ven afectados; sin embargo, un mal control glucémico se relacionó con bajos niveles de marcadores de formación ósea.<sup>97</sup>

Por lo tanto, se sugiere que cifras  $< 7\%$  de Hb1Ac disminuyen el riesgo de fragilidad y es una medida de prevención de fracturas óseas.<sup>98,99</sup>

## **Tratamiento Farmacológico y Densidad Mineral Ósea en Pacientes con Diabetes**

Con relación al tratamiento farmacológico, estudios han reportado un incremento en el número de fracturas en los pacientes con DT2 que están bajo tratamiento de insulina o de algunos hipoglucemiantes.

Respecto al uso insulina se ha observado un incremento en el número de fracturas; sin embargo, es difícil conocer si este riesgo se debe al uso de insulina o al largo tiempo de estadía de la enfermedad, sus complicaciones y la presencia de hipoglucemias. La metformina por el contrario ha mostrado un efecto positivo o neutral en la DMO y el riesgo de fractura.<sup>99,100</sup>

Se ha reportado en estudios longitudinales que las sulfonilureas en estudios una alta tasa de eventos hipoglucemiantes asociados con estos medicamentos; metaanálisis confirman un incremento de 14% en el riesgo de fractura y se ha recomendado evitar su uso en pacientes con riesgo de fragilidad ósea.<sup>101,102</sup>

Por otra parte, se ha identificado un incremento en la adipogénesis, un daño en la osteoblastogénesis y un incremento en el riesgo de fractura con el uso de tiazolinedionas especialmente en mujeres. Un metaanálisis confirma un incremento en el riesgo de fractura (OR 2.23, 95%IC 1.65-3.01) en mujeres tratadas con pioglitazona o rosiglitazona. Un subgrupo de confirma un efecto negativo de la rosiglitazona en la salud ósea (HR 1.64, 95% CI 1.24–2.17).

Un metaanálisis subsecuente, señala que la pioglitazona y la rosiglitazona se asocian con un incremento de fractura en mujeres. El uso de estos medicamentos debería ser evitado en mujeres postmenopáusicas<sup>103-105</sup>

Un metaanálisis con reporte de eventos adversos serios como fracturas, no encontró efectos adversos del tratamiento con Inhibidores SGLT2 Dapagliflozin y empagliflozin parecen tener efectos neutrales en el metabolismo óseo, sin cambios significativos en los parámetros de recambio óseo o DMO. Canagifozina, podría causar pérdida ósea en cadera y un incremento en el riesgo de fractura <sup>106,107</sup>

Los medicamentos hipoglucemiantes que se han relacionado con un perfil más seguro para la salud ósea son metformina, análogos de GLP1 o inhibidores de DPP4 pues no han sido asociados con un incremento en el riesgo de fractura. <sup>87</sup>

### **Hueso y Diabetes Tipo 1**

La DT1, se caracteriza por la pérdida de la secreción de insulina que ha demostrado tener una acción anabólica a nivel óseo. Estos pacientes muestran niveles significativamente más bajos de DMO principalmente a nivel de cadera, en cuello femoral y vértebras lumbares en comparación con sujetos no diabéticos de la misma edad e Índice de Masa Corporal (IMC) que se ha asociado con mayor riesgo de fracturas <sup>92</sup>

Aunque los mecanismos por los cuales los pacientes con DT1 presentan mayor riesgo de fractura y un daño óseo no están completamente dilucidados, se han observado algunos hallazgos dentro de este trastorno.

En estos pacientes, el fallo casi completo de células B y bajos niveles de IGF1, afectan negativamente la función y desarrollo de los osteoblastos que permite un pico en la disminución de la masa ósea a temprana edad (de 10 a 15 años antes).

La formación de productos finales de glicación avanzada (AGEs), se producen debido a la glicosilación no enzimática de proteínas o lípidos que están implicados en múltiples complicaciones de la diabetes, en este sentido, particularmente en la DT1 tienen efectos negativos en la remodelación ósea pues se ha observado que pueden causar la apoptosis de osteoblastos a través de la activación del receptor para los productos finales de glicación avanzada (RAGE). La fragilidad ósea asociada con la DT1 esta principalmente mediada por la disminución en la actividad de los osteoblastos.<sup>109</sup> Además, los AGEs afectan la matriz ósea, y por lo tanto confieren una menor calidad ósea en general. Específicamente la pentosiadina (un producto de la glicación avanzada) fue asociada con fracturas en pacientes con DT1.<sup>110</sup>

Respecto a la geometría ósea que incluye el tamaño y la forma del hueso, y junto con la microarquitectura ósea modula las propiedades óseas estructurales y son un factor determinante de la fragilidad ósea que está afectada por los efectos de la DT1.<sup>111</sup>

Una disminución en el volumen trabecular y/o cortical ha sido documentado en algunos estudios comparados en pacientes con DT1 y controles sanos.<sup>112</sup>

Además de la insulina, los pacientes con DT1 tienen deficiencia de amilina; se ha reportado que la amilina podría estimular la proliferación osteoblástica y los altos niveles han mostrado una correlación con una masa ósea elevada<sup>113, 114</sup>

En los pacientes con DT1, la DMO se observa disminuida al mismo tiempo que su riesgo de fractura y la fragilidad ósea aumenta en comparación con los pacientes con DT2.<sup>115</sup>

## Hueso y Diabetes Tipo 2

La medición del deterioro óseo en pacientes con DT2, ha resultado complejo, pues se observa un incremento en la fragilidad ósea y en el riesgo de fractura a pesar de observar que la DMO de estos pacientes se encuentra elevada. Estos pacientes muestran un fenotipo óseo único y un deterioro de las propiedades estructurales y geométricas, sin embargo, la DMO se observa normal o elevada en comparación de sujetos sin DM; a pesar de esto, una gran mayoría de estudios han revelado que los pacientes con DT2 presentan un incremento en la incidencia de fractura a pesar de tener un DMO elevada<sup>84, 116</sup>. A continuación, se mencionan los mecanismos que podrían explicar este fenómeno.

En el periodo inicial de la enfermedad, se muestran niveles de insulina en los periodos iniciales de la enfermedad se ha demostrado que la insulina ejerce acciones anabólicas en los osteoblastos por la activación del reconocimiento y que la fuerza de las señales generadas de la insulina está disminuida a través de interacciones con IGF1R. Sin embargo, diferentes métodos utilizados que arrojan un análisis más fino en la medición de la salud ósea han demostrado que hay un incremento en la porosidad cortical y una disminución en la fuerza del material óseo, en pacientes con DT2 en comparación con controles sanos, y por el contrario el volumen trabecular óseo podría estar preservado o incrementado en estos pacientes. Estos hallazgos sugieren que en los pacientes con DT2, la calidad ósea está disminuida y que existen otros factores que incrementan el deterioro óseo independientemente de la DMO.<sup>117</sup>

Se ha observado que en pacientes con DT2 el daño en la salud ósea es mayor en estadios largos de la enfermedad, cuando existe ausencia de insulina, toxicidad de glucosa, productos de glicación avanzada, factores derivados del exceso de grasa como las citocinas proinflamatorias y adipocinas, enfermedades concurrentes, pobre control glucémico; hay también un daño microvascular óseo que deteriora la función de los osteocitos, el recambio óseo y las propiedades de colágeno. <sup>118</sup>

Los AGEs afectan la salud ósea, la pentosiadina, uno de los productos finales de la glicación avanzada, es conocida por estar aumentada en pacientes diabéticos y está involucrada en la progresión de complicaciones diabéticas como la neuropatía diabética. Por lo anterior, en pacientes con hiperglucemia crónica el exceso de glicosilación del colágeno óseo puede ser la causa real de una mala calidad ósea que deteriora la fuerza ósea. <sup>119</sup>

A nivel de tejido, se ha documentado que en pacientes con DT2 disminuye el número de osteoblastos y la cantidad de osteoide. También se ve afectada la mineralización en la superficie y en la tasa de formación ósea en superficie de hueso esponjoso, intracortical y endocortical en biopsias de pacientes con DT2 con un estado relativo de disminución de recambio óseo. Y se ha sugerido que el estado relativo de hipoparatiroidismo podría contribuir a una disminución en el recambio óseo en pacientes con diabetes mellitus. <sup>120</sup>

Respecto al recambio óseo; se ha reportado que la formación de hueso y los marcadores de resorción ósea son significativamente más bajos en pacientes con DT2 en comparación con los sujetos no diabéticos <sup>121</sup>

Existe una disminución tanto en sangre periférica como en la matriz ósea del factor de crecimiento tipo insulina (IGF-I) el cual es un factor local para la proliferación y diferenciación de los osteoblastos en mujeres con DT2, incrementando el riesgo de fractura vertebral y estructuralmente se observa que el tercio distal del radio en hombres con DT2 es más estrecho que en pacientes no diabéticos. <sup>86</sup>

Un estudio realizado en mujeres postmenopáusicas con DT2 mostró que tienen una microarquitectura trabecular similar o mejorada comparada con controles, pero se observó un déficit en el hueso cortical, que evidencia una alta porosidad cortical y una disminución en la densidad cortical. <sup>122</sup>

Un metaanálisis, reporta una asociación positiva estadísticamente significativa entre DT2 e incidencia de fractura de cadera (RR= 1.20, 95% IC: 1.17–1.23), se encontró una asociación entre DT2 y fractura vertebral RR =1.16, 95% CI: 1.05–1.28) y pie (RR =1.37, 95% CI: 1.21–1.54) fue estadísticamente significativa siendo mayor en pacientes con mayor edad y duración de diabetes, con un IMC <30, varones que utilizaban insulina y/o corticoesteroides con mal control glucémico y AF disminuía el riesgo <sup>116</sup>

Janghorbani et al. en un metaanálisis de estudios de casos y controles y cohorte, confirmaron un RR 1.2 (95% CI: 1.01–1.5) para cualquier fractura y 1.7 (95% CI: 1.3–2.2) para fractura de cadera. <sup>123</sup>

Vestergaard concluye en su metaanálisis que el riesgo de fractura de cadera para DT2, fue de 1.38 (95% CI: 1.25–1.53). <sup>124</sup>

## **Hueso y Diabetes Autoinmune Latente del Adulto**

Un reporte de caso, describe el infarto muscular de un paciente con diabetes tipo LADA; al observar la DMO, se diagnostica con osteoporosis lumbar y en fémur T-score -3.9 y -2.7, respectivamente. Además, se observan niveles significativamente bajos de VitD (<4 ng/mL); niveles de osteocalcina, ligeramente disminuidos (2.4 ng/mL, rangos normales 2.7 a 11.5), sin datos de hiperparatiroidismo, hipertiroidismo, hipogonadismo, ni uso excesivo de glucocorticoides. <sup>125</sup>

Respecto a los biomarcadores de recambio óseo, un estudio que compara pacientes con LADA vs pacientes con DT2, reporta que los niveles de esclerostina se encuentran aumentados en pacientes con DT2, pero no en pacientes con diabetes tipo LADA; con relación a los biomarcadores de resorción ósea CTX (que indica una baja resorción ósea), se encuentran igualmente disminuidos en ambos tipos de diabetes en comparación con los controles, pacientes con en los pacientes con diabetes tipo LADA <sup>126</sup>

Un reciente estudio, evaluó la DMO de pacientes con diabetes tipo LADA y la comparó con pacientes con DT1, DT2 y controles sanos, observaron que los pacientes con LADA tenían una DMO más baja en fémur y columna en comparación de los pacientes con DT2 y los controles, pero más elevada en comparación de los pacientes con DT1. También observó que los niveles de péptido C, están relacionados con una DMO baja.

## TABLAS DE EVIDENCIA

Se realizó una búsqueda sistemática en PUBMED con la combinación de los siguientes criterios: "Latent autoimmune diabetes in adults AND Vitamin D AND Bone density"; con dicha búsqueda se obtuvo 1 resultados para fines de esta investigación, por lo que se decide ampliar la búsqueda con los siguientes criterios: ("Diabetes Mellitus "[Mesh] AND "Vitamin D"[Mesh]) AND ("Fractures, Bone"[Mesh] OR "Bone Density"[Mesh]).

Los estudios relacionados con densidad mineral ósea (DMO) y vitamina D (vit. D) en pacientes con diabetes mellitus, se presentan a continuación.

### Densidad Mineral Ósea y Vitamina D en Diabetes Autoinmune Latente del Adulto

AUTOR	POBLACIÓN	INTERVENCIÓN	EVALUACIÓN	RESULTADOS	DISEÑO
Hu Yuhang (2020) <sup>127</sup>	- DT1 - DT2 - LADA	Concentraciones vitD, péptido C HbA1c	DMO	Los pacientes con LADA fueron más susceptibles a osteoporosis (cadera, lumbar) DMO asociada - Peso - péptido-C Negativamente: - Edad VitD más bajo en DT1, sin resultados significativos	Transversal

## Diabetes y Vitamina D

AUTOR	POBLACIÓN	INTERVENCIÓN	EVALUACIÓN	RESULTADOS	DISEÑO
Cardoso LI, et al. (2015) <sup>55</sup>	Diabetes. <ul style="list-style-type: none"> <li>LADA</li> <li>Tipo 2</li> </ul>	Determinación de ingesta de vitamina D.	Resistencia a la insulina.	La RI se asocia con la ingesta de vitamina D. LADA <ul style="list-style-type: none"> <li>Menor ingesta de vitamina D</li> <li>Peor control metabólico</li> <li>Menor edad vs. DM2</li> </ul>	Transversal
SCRAGG (2004) <sup>128</sup>	6,228  (2,766 blancos no-Hispanos, 1,736 negros no-Hispanos, and 1,726 Mexicoamericanos) <ul style="list-style-type: none"> <li>NHANES III</li> </ul>	Asociación de la vit D con el Riesgo de Diabetes en diferentes grupos étnicos.	Niveles séricos de Vitamina D ayuno (RIA)  Glucosa en ayuno  2 h después. Ajustados por sexo, edad, IMC, actividad física. <ul style="list-style-type: none"> <li>HOMA-IR</li> <li>HOMA-IS</li> </ul>	Para México-Americanos vs. con blancos no-Hispanos,  OR 2.28 (1.52-3.41)  IMC 1.85 (1.19 –2.88)  25OHD 1.71 (1.07–2.71) hasta 1.48 (0.93–2.37)  A.F. 2.14 (1.42- 3.22)	Transversal
Di Cesar DJ, et al. (2006) <sup>129</sup>	DT1 (50) DT2 (63)	Niveles séricos Vitamina D.	Deficiencia de Vitamina D (RIA) en grupos de pacientes con DT1 y DT2.  Deficiente 0-20ng/ml  Suficiente $\geq$ 20 ng/ml	DT1 vs. DT2 <ul style="list-style-type: none"> <li>Más jóvenes (p 0.001)</li> <li>Menor IMC (p 0.001)</li> <li>DEFICIENCIA (36%) DT2 (63.5%)</li> </ul>	Tamaño de muestra

## Diabetes y Densidad Mineral Ósea

AUTOR	POBLACIÓN	INTERVENCIÓN	EVALUACIÓN	RESULTADOS	DISEÑO
Vestergaard P (2007) <sup>92</sup>	DT1, DT2 y controles sanos	DMO y Riesgo de Fractura	DMO	Riesgo de Fractura de Cadera	metaanálisis

				<b>DT1</b> (RR=6.94, 95% CI: 3.25– 14.78)  <b>DMO cadera</b>  <b>DT2</b> (RR=1.38, 95% CI: 1.25– 1.53)	
<b>Tuomi (1999)<sup>14</sup></b>	56 DT1, 68 DT2 y 498 controles sanos.	DMO	DMO Fémur	Mujeres <b>DT1</b> , menor DMO vs. DT2 y controles (p=0.019 y 0.020).  Hombres <b>DT1</b> , menor DMO vs. DT2 y controles (p=0.08 y 0.07)	Transversal
<b>Leidig-Bruckner (2014)<sup>130</sup></b>	139 (71 H, 68 M) DT1 243  (115 H, 128 M) DT2 y controles (255 H 249 M)	DMO y Riesgo de Fractura	DMO  Fémur  Lumbar	<b>DT1</b> [L 0.23 (0.11–0.48); F: 0.30 (0.10–0.26);  <b>DT2</b> [L H 0.36 (0.16–0.83); M 0.28 (0.14–0.53) y F: H0.52 (0.28–0.97); M 0.59 (0.36–0.97)]	Transversal

### Vitamina D y Densidad Mineral Ósea en Diabetes

AUTOR	POBLACIÓN	OBJETIVO	EVALUACIÓN	RESULTADOS	DISEÑO
<b>Dobnig H (2006)<sup>131</sup></b>	Adultos mayores >75a con DT2 (583) y 1081 controles	Observar la incidencia de fracturas de cadera y otras	Medidas de ultrasonido de hueso.	No hubo asociación entre los pacientes con DT2 y un incremento en la	Cohorte (2 años)

		fracturas no vertebrales durante 2 años.	25(OH)D RIA	incidencia de fracturas.  Sin diferencias en la prevalencia de deficiencia de vitamina D entre los pacientes con DT2 y controles	
<b>Napoli N, et al. (2014)<sup>7</sup></b>	274 mujeres postmenopáusicas	Punto de corte para VitD en relación al recambio óseo y la DMO  (20, 25 o 30 ng/mL)	Determinación 25OHD, PTH, osteocalcina, fosfatasa alcalina ósea y telopéptido C.  DMO lumbar y de cuello femoral.	No se observaron diferencias significativas en la evaluación de recambio óseo.  El valor de 25ng/mL de vitD, resultó ser un mejor punto de corte en sujetos con DMO disminuida.	Transversal
<b>Mori H, et al. (2015)<sup>132</sup></b>	170 mujeres postmenopáusicas con DT2	Evaluar la relación entre la deficiencia de vitamina D y osteoporosis	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Vitamina D (RIA)</li> <li>• DMO (DXA) lumbar, femoral y radial.</li> </ul>	Correlación positiva entre la 25(OH)D y DMO radial ( $r=0.314$ ; $p=0.004$ ).  25 ng / mL parece ser el mejor punto de corte en aquellos sujetos con DMO del cuello femoral reducida	Transversal
<b>Kim, et al (2013)<sup>133</sup></b>	161 mujeres y 180 Hombres con DT2 >50 años	Evaluar la relación entre el estado de 25(OH)D y la presencia de fractura vertebral	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 25(OH)D quimioluminiscencia</li> <li>• Radiografía simple columna dorsolumbar.</li> </ul>	Se observó una asociación inversa entre 25(OH)D (puntos de corte 30ng/mL 29-20ng/mL y <20ng/mL) prevalencia de fracturas vertebrales en hombres. (9.4% vs. 17.9% vs. 27.8%, $p=0.036$ ).  Para <20ng/mL (OR 7.87, 95% CI 1.69-36.71)	Transversal
<b>Massé PG (2010)<sup>134</sup></b>	27 mujeres con DT1 bien controladas y 32	Estudiar la prevalencia de DMO baja y sus	1,25(OH)2D3  DMO	La prevalencia con DMO baja fue mayor en px. Con DT1 23.4	Transversal

	controles (30 – 40 años)	posibles mecanismos	Biomarcadores óseos.	vs. 12.1 IC <sub>95%</sub> (16.1-30.9 vs. 8.4-15.9)  La 1,25(OH)2D3 fue más baja en DT1 vs. Grupo control. (p, 0.001).  Los sujetos con DT1 tuvieron 4 veces más probabilidad de padecer osteoporosis u osteopenia vs. Grupo control (p<0.01)	
Dagdelen S et al (2007) <sup>135</sup>	26 casos y 26 controles pareados por edad, IMC, duración de menopausia, ingesta suficiente de viD (>400UI y calcio (>1g/d) mediante suplementación oral y tratamiento con alendronato (10mg/d)	Evaluar la eficacia de los bifosfonatos en mujeres postmenopáusicas tardías con osteoporosis y DT2	DMO (cadera, cuello femoral, columna, antebrazo)	Se observó un incremento del 5.5±6.7% en casos y 4.8±6.9% (controles) en la DMO de columna p=.855. Sin embargo, en los pacientes con DT2 se observaron descensos en la DMO de cadera (-5.6% p=.096), fémur (-8.1% <b>p=.015</b> ) y antebrazo (-3.6% <b>p=.013</b> ). Por otra parte, la DMO se correlacionó con la duración de diabetes (p<0.05).	Casos y controles.
Ann Z et al. (2009) <sup>136</sup>	82 hombres con diabetes, de los cuales 49 cursaban con osteoporosis	Evaluar la relación de 25-OH vitD con DMO.	25-OH vitD DMO de cuello, fémur, lumbares DHEA-S PTH	25-OH vitD se correlacionó negativamente con la duración de diabetes (p<0.05) independientemente de la edad; también se correlacionó positivamente con T-score de cuello, fémur, lumbares y con DHEA-S	Transversal

				(p<0.05) en ambos grupos;  Se observó una correlación positiva entre la 25-OH vit-D y la PTH en los sujetos con osteoporosis (p<0.05)	
Chakreeyarat et al. (2010) <sup>137</sup>	102 mujeres postmenopáusicas. 52 han usado Tiazolinedionas (TZD) por al menos 12 meses y 50 sin el uso de TZD	Determinar si el uso de TZD está asociado con la prevalencia de fracturas vertebrales y bajos niveles de vitamina D en pacientes postmenopáusicas con DT2.	DMO - DXA (L2-L4 y fémur).  25(OH)D cromatografía líquida de alta resolución HPLC	DMO total fue más baja en el grupo con TZD $0.96 \pm 0.15$ vs. $1.02 \pm 0.11$ <0.05. Los niveles de 25(OH)D fueron más altos en el grupo con TZD ( $35.3 \pm 1.5$ vs. $25.9 \pm 1.2$ ng/dl <0.001). La prevalencia de insuficiencia de vitD <30ng/dl fue menor en el grupo con TZD 34.5% vs. 75.5%. El uso de TZD y el IMC, fueron factores de riesgo independientes para la insuficiencia de vitD 6.4 (2.6–15.6) y 1.110 (0.998–1.234)	Transversal

Ogata et al. (2015) <sup>138</sup>	46 mujeres postmenopáusicas, sedentarias >50 años con DT2.	Examinar la relación entre el metabolismo óseo y el metabolismo basal en mujeres posmenopáusicas con DT2, y para poner a prueba la hipótesis de que el metabolismo basal es un marcador útil para evaluar la salud ósea.	MB y RQ - calorímetro indirecto DMO por DXA 1,25[OH]D iPTH P1NP and CTX HbA1c  MB- Metabolismo Basal RQ Cociente respiratorio DMO Densidad Mineral Ósea. Ipth- PTH intacta P1PN Procolágeno tipo I CTX-1 entrecruzamientos de carboxy terminal colágeno tipo 1	18 (39%) px fueron diagnosticadas con osteoporosis. P1NP and CTX fueron más bajos vs. valores de referencia. (CTX-1: 0.36 ± 0.13 ng/mL vs. 0.56 ± 0.23 ng/mL, P1NP:37.6 ng/mL vs. 45.05 ng/mL). CTX-1 y P1NP correlacionaron negativamente con HbA1c (r = -0.397, p = 0.006) y positivamente con 1,25[OH]D. La relación (P1NP / CTX-1) correlacionó con IMC, DMO, RQ y MB. El 50% de los px tuvo deficiencia de 1,25[OH]D (<20ng/mL)	Transversal
Gil-Diaz MC (2019) <sup>139</sup>	Diabetes tipo 1	Ingesta de VitD Ingesta de Ca Actividad física	Salud ósea: -DMO -# fracturas -Calidad ósea	Aumento consumo de VitD se asocia con mejora en la DMO. Sin aumento en los biomarcadores óseos	Revisión sistemática
Hiroko Mori (2015) <sup>140</sup>	Mujeres postmenopáusicas con Diabetes tipo 2	Concentraciones séricas de 25-hidroxivitamina D	Metabolismo óseo -DMO -NTX -PTH	Correlación negativa: 25(OH)D con NTX y PTH. Correlación positiva: 25(OH)D y DMO radial. NTX → determinante de 25(OH)D. Punto de corte de 25(OH)D → 18.5 ng/mL Sensibilidad 55% Especificidad 62%	Transversal
Liting Guo (2017) <sup>141</sup>	Pacientes con DT2	Concentraciones séricas de 25-hidroxivitamina D	DMO -Cuello femoral -Cadera	DT2 - niveles más bajos de 25OHD - DMO elevada cuello	Transversal

				<p>femoral y cadera</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- PTH elevada</li> </ul> <p>Vs. Controles (P&lt;0.05). DT2 con tiempo de evolución &gt;10 años, HbA1c ≥8%</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- DMO de fémur y cadera, disminuidas</li> <li>- PTH aumentada</li> </ul> <p>Vs. DT2 ≤10 años y HbA1c &lt;8%. DMO fémur correlacionó negativamente con edad, duración de diabetes, HbA1c, PTH (rs=-0,18, -0,23, -0,18, -0,25) y positivamente con 25OHD (rs=0,23).</p>	
Xiao-Feng Wang (2018) <sup>142</sup>	Pacientes con DT2 785 pacientes	Hipovitaminosis D PTH	DMO -Lumbar -Fémur -Cadera Riesgo a 10 años de fracturas osteoporóticas	<p>82.3% pacientes con deficiencia, y estuvo asociado con altos niveles de PTH (r = -0.126, P&lt;.001). PTH se correlacionó:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- negativamente con DMO (3 sitios)</li> <li>- positivamente con mayor riesgo de fractura</li> </ul> <p>Importante FR probabilidad de fractura a 10 años</p>	Transversal

DMO: Densidad Mineral Ósea, 25(OH)D: Vitamina D

### 3. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La vitamina D juega un papel importante en la mineralización del hueso <sup>(58)</sup>. Numerosos estudios reportan que la deficiencia de vitamina D se asocia con un incremento en el recambio óseo, pérdida de hueso, sarcopenia y por lo tanto riesgo de fractura <sup>(59)</sup>. Por otra parte, diversos estudios han revelado que el riesgo de fractura de cadera aumenta en pacientes con DT1 y DT2 al mismo tiempo que

disminuye la densidad mineral ósea (DMO) en comparación con sujetos no diabéticos. (27,28)

Hasta donde se conoce, no hay estudios sobre la relación entre la concentración de vitamina D, su ingesta, la exposición solar y la actividad física con la DMO en pacientes que cumplen con los criterios de LADA, por lo que surge la siguiente pregunta de investigación:

#### **4. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN**

¿Cuál es la asociación que existe entre las concentraciones de vitamina D, su ingesta, la exposición solar y la actividad física con la densidad mineral ósea en pacientes con LADA vs pacientes con diabetes tipo 2 y controles sanos?

#### **5. JUSTIFICACIÓN**

La deficiencia de vitD está presente en la patogenia propia de la diabetes y la gravedad de sus afectaciones óseas se observan en pacientes con DT1, probablemente por su componente inmunológico de fondo. Se desconoce si en los pacientes con diabetes tipo LADA existe asociación entre las concentraciones e ingesta de VitD, grado de exposición solar y de actividad física con la DMO.

Este trabajo podría ayudar a ampliar el conocimiento sobre las características de los pacientes con diabetes tipo LADA, su DMO, el estado de vitamina D y autoinmunidad para conducir al establecimiento de hipótesis en el desarrollo de nuevas oportunidades preventivas y terapéuticas enfocadas a la atención y cuidado de la salud ósea, disminuyendo, a largo plazo el desarrollo de complicaciones esqueléticas.

## **6. OBJETIVO GENERAL**

Evaluar la asociación que existe entre las concentraciones de VitD, su ingesta, el tiempo de exposición solar y actividad física con la DMO en pacientes con diagnóstico de LADA vs pacientes con DT2 y sujetos sanos.

### Objetivos Específicos

- ✓ Describir las características clínicas, bioquímicas y antropométricas de los pacientes con LADA, diabetes tipo 2 y controles sanos.
- ✓ Describir las concentraciones séricas de vitamina D de los pacientes con LADA, diabetes tipo 2 y controles sanos.
- ✓ Describir las características óseas de los pacientes con LADA, diabetes tipo 2 y controles.
- ✓ Describir las características de exposición solar de los pacientes con LADA, diabetes tipo 2 y controles sanos.
- ✓ Describir la ingesta de vitamina D de los pacientes con LADA, diabetes tipo 2 y controles sanos.
- ✓ Describir el grado de actividad física de los pacientes con LADA, diabetes tipo 2 y controles sanos.

## **7. HIPÓTESIS**

La DMO baja se asocia a concentraciones e ingesta baja de VitD, tiempo de exposición solar y de actividad física en pacientes con diagnóstico de LADA cuando se compara con pacientes con DT2 y sujetos sanos.

## Hipótesis Específicas

- ✓ La DMO baja se asocia con menor concentración sérica de vitD en pacientes con LADA cuando se compara con pacientes con diabetes tipo 2 y controles sanos.
- ✓ La DMO baja se asocia con menor ingesta de vitD en pacientes con LADA cuando se compara con pacientes con diabetes tipo 2 y controles sanos.
- ✓ La DMO baja se asocia con menor exposición solar en pacientes con LADA cuando se compara con pacientes con diabetes tipo 2 y controles sanos.
- ✓ La DMO baja se asocia con menor actividad física en pacientes con LADA cuando se compara con pacientes con diabetes tipo 2 y controles sanos.

## 8. MATERIAL Y MÉTODOS

Tipo de estudio. Transversal analítico

Los pacientes 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. Los controles se obtuvieron de base poblacional.

Criterios de inclusión

Grupo 1 (LADA). Pacientes mayores de 20 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-2A, o IAA.

Ambos sexos.

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

Grupo 2 (DT2). Pacientes mayores de 20 años con diagnóstico de diabetes tipo 2, según los criterios de la ADA,<sup>1</sup> 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 aceptaron participar en el estudio y que firmaron consentimiento informado.

Grupo 3 (Controles). Control Sano

Sin diabetes según los criterios de la ADA<sup>1</sup>

Ambos sexos

De 20 o más años de edad.

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

Criterios de no inclusión

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

Grupo 2 (DT2). Con diagnóstico de cualquier enfermedad inmunológica asociada a la diabetes (LES, AR, hipertiroidismo, hipotiroidismo, enfermedad celiaca, vitíligo, insuficiencia suprarrenal, fracturas)

Grupo 3 (Controles). Controles sanos

Edad inferior de 30 años.

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

Mujeres embarazadas

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

## **VARIABLES DEL ESTUDIO**

VARIABLES INDEPENDIENTES: Diabetes Tipo 2 y LADA.

Diabetes Tipo 2.

Definición conceptual: Trastorno que se caracteriza por concentraciones elevadas de glucosa en sangre, secundario deficiencia relativa en la producción y/o acción a la insulina y por presentar resistencia periférica a ésta, corresponde al 90-95% de los sujetos con diabetes.

Definición operacional: Se diagnostica a partir del cumplimiento de los criterios de la ADA<sup>1</sup>

- Glucosa sérica en ayuno  $\geq 126$  mg/dL
- Prueba de tolerancia oral a la glucosa con resultado de 2 horas  $\geq 200$  mg/dL, realizado bajo las indicaciones dadas por la OMS utilizando una carga de glucosa de 75 gr disuelta en agua.
- HbA1c  $\geq 6.5\%$ , prueba realizada en laboratorio utilizando un método certificado por la NGSP
- Paciente con síntomas clásicos de hiperglucemia o crisis hiperglicémica y glucosa sérica aleatoria  $\geq 200$  mg/dL

Escala de medición: Cualitativa dicotómica. Diabetes Presente que se codificará como 1 / Diabetes Ausente, que se codificará como 0.

LADA.

Definición conceptual: Subtipo de diabetes la cual se caracteriza por encontrarse anticuerpos propios de diabetes tipo 1 en sujetos adultos que inicialmente no requieren terapia con insulina y que presentan características propias de diabetes tipo 2. Se diagnostica diabetes tipo LADA al cumplir con los criterios propuestos por Fournalanos <sup>10</sup>

- a)** Pacientes con una edad mayor o igual a 30 años, con positividad para al menos un anticuerpo de los siguientes (GAD, IA-2A, o IAA) y control metabólico que se mantiene con dieta o hipoglucemiantes orales durante al menos los primeros 6 meses del inicio de la diabetes. <sup>(10)</sup>
- b)** Tipo de variable: Cuantitativa continua
- c)** Definición Operacional: Toma de muestra sanguínea de 15 mL previo ayuno de 8 a 12 horas, que cumplan con al menos uno de los siguientes criterios (HbA1c >6.5% o glucosa plasmática en ayunas >126 mg/dL o glucosa plasmática después de 2 horas de una carga oral de glucosa de 75 g >200mg/dL) <sup>1</sup> más positividad para al menos uno de los siguientes anticuerpos (GAD, IA-2A o IAA) <sup>(10)</sup>
- d)** Escala de medición: Pacientes con diabetes LADA presente, que se codificará como 1 / Pacientes sin diabetes LADA, que se codificó como 0

VARIABLES DEPENDIENTES: Vitamina D sérica y Densidad mineral ósea.

Vitamina D sérica

- a)** Definición conceptual: Hormona esteroide que tiene un receptor nuclear de alta afinidad que se une con el receptor de retinoide X para regular la transcripción de un conjunto de genes objetivo específicos. Se genera por hidroxilación sucesiva en el hígado y el riñón; es un estimulador bien establecido de la resorción ósea.<sup>6</sup>
- b)** Tipo de variable: Cuantitativa Continua.
- c)** Definición Operacional: Concentraciones séricas de vitamina D. Mediante cromatografía líquida acoplada a espectrometría de masas<sup>143</sup>. Según la clasificación de Holick, que define la deficiencia como <20ng/ml, insuficiencia 20-30 ng/ml y suficiencia >30ng/ml<sup>25, 26</sup>
- d)** Escala de medición: ng/mL

#### Densidad Mineral Ósea

- a)** Definición conceptual: Cantidad de mineral óseo (calcio y fosfato) contenido que se encuentra en los huesos y que es medido mediante la densitometría dual de fotones.<sup>61</sup>
- b)** Tipo de variable: Cuantitativa Continua.
- c)** Definición Operacional: La DMO será determinada usando un densitómetro DXA de Absorciometría Dual de Rayos X (Lunar iDXA, GE Health Care). Las regiones de interés (RDI), son: espina lumbar anteroposterior (L1-L4) y cuello femoral.  
  
Clasificación OMS (Osteoporosis < de -2.5 DE, Osteopenia entre -1 a - 2.5 DE y Normal entre +1 y -1 DE).<sup>63</sup>
- d)** Escala de medición: DE.

## Baja densidad mineral ósea DMO

- a)** Definición conceptual: Densidad ósea inferior a la normal.
- b)** Tipo de variable: Cualitativa nominal, dicotómica
- c)** Definición Operacional: Determinada usando un densitómetro DXA de Absorciometría Dual de Rayos X (Lunar iDXA, GE Health Care). Se clasifican aquellos sujetos con osteopenia y osteoporosis ( $>$  de -1 DE)
- d)** Escala de medición: Si/No

## Osteopenia

- a)** Definición conceptual: Densidad ósea inferior a la normal, sin llegar a clasificarse como osteoporosis.
- b)** Tipo de variable: Cualitativa nominal, dicotómica
- c)** Definición Operacional: Determinada usando un densitómetro DXA de Absorciometría Dual de Rayos X (Lunar iDXA, GE Health Care) entre -1 a - 2.5 DE
- d)** Escala de medición: Si/No

## Osteoporosis

- e)** Definición conceptual: Desorden esquelético caracterizado por comprometer la fuerza ósea predisponiendo a una persona a un incremento en el riesgo de fractura <sup>62</sup>
- f)** Tipo de variable: Cualitativa nominal, dicotómica

**g)** Definición Operacional: Determinada usando un densitómetro DXA de Absorciometría Dual de Rayos X (Lunar iDXA, GE Health Care) > de -2.5 DE

**h)** Escala de medición: Si/No

COVARIABLES: Sexo, edad, estado nutricional, tiempo de evolución con diabetes, Hb1Ac, exposición al sol, actividad física, consumo de energía y consumo de vitamina D

Sexo.

**i)** Definición conceptual: Condición orgánica, masculina o femenina

**j)** Tipo de variable: Cualitativa nominal, dicotómica

**k)** Definición Operacional: Interrogatorio directo al individuo en el momento de su ingreso al estudio

**l)** Escala de medición: M/F

Edad.

**a)** Definición conceptual: Edad cronológica, tiempo transcurrido desde el evento de nacimiento de la persona hasta el momento de su constatación

**b)** Tipo de variable: Cuantitativa continua.

**c)** Definición Operacional: Interrogatorio directo al individuo en el momento de su ingreso al estudio, se calculará el tiempo transcurrido entre el nacimiento y la fecha de ingreso al estudio, definida en años cumplidos

**d)** Escala de medición: Años

Índice de Masa Corporal.

**a)** Definición conceptual: Medida cuantitativa para clasificar a un paciente en cuatro clases de peso corporal (bajo peso, normal, sobrepeso u obesidad); se calcula dividiendo el peso en kilogramos entre la altura en metros cuadrados<sup>144</sup>.

**b)** Tipo de variable: Cualitativa ordinal.

**c)** Definición Operacional Se calculó dividiendo el peso de una persona en kilos por el cuadrado de su talla en metros (peso/talla<sup>2</sup>) y se clasificó de acuerdo a los criterios de la OMS.

**d)** Escala de medición: kg/m<sup>2</sup>

HbA1c.

**a)** Definición conceptual: Es creada a partir de un remanente de carbohidrato que se une a una pequeña proporción de hemoglobina A

**b)** Tipo de variable: Cuantitativa continua.

**c)** Definición Operacional: Previo ayuno de 8 a 12 horas, se realizará la toma de muestra sanguínea de 4 mL, se calculó mediante la técnica HPLC y se clasificó de acuerdo a los criterios de la ADA<sup>1</sup>

**d)** Escala de medición: %

Consumo de energía

**a)** Definición conceptual: Se refiere a la cantidad calórica de la dieta

- b)** Tipo de variable: Cuantitativa continua.
- c)** Definición Operacional: Medición de la dieta mediante un cuestionario semicuantitativo de frecuencia de consumo de alimentos, previamente validado en población mexicana. El cálculo se estimó mediante el SNUT (programa informático INSP) 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 <sup>(145)</sup>.
- d)** Escala de medición: Calorías

#### Consumo de vitamina D

- e)** Definición conceptual: Se refiere a la ingestión de alimentos ricos en vitamina D, tales como leche, aceite de pescado, salmón, sardinas, etc.
- f)** Tipo de variable: Cuantitativa continua.
- g)** Definición Operacional: Medición de la dieta mediante un cuestionario semicuantitativo de frecuencia de consumo de alimentos, previamente validado en población mexicana. El cálculo de VitD se estimó mediante el SNUT (programa informático INSP) 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 <sup>(145)</sup>.

**h) Escala de medición: UI**

Exposición al Sol.

- a) Definición conceptual:** La luz solar es la fuente principal de la radiación ultravioleta; el grado de exposición a la luz ultravioleta que una persona recibe depende de la intensidad de los rayos, del tiempo que la piel ha estado expuesta y de si ésta ha estado protegida con ropa o bloqueador solar.<sup>146</sup>
- b) Tipo de variable:** Cuantitativa continua.
- c) Definición Operacional:** Se midió mediante un cuestionario para determinar el total de horas de exposición solar de 10:00 am a 4:00 pm<sup>147</sup>
- d) Escala de medición:** Min u Hrs / Día

Tiempo de evolución con diabetes.

- a) Definición conceptual:** Uso de cualquier fármaco que se administra por vía oral, que actúa disminuyendo los niveles de glucemia.
- b) Tipo de variable:** Cuantitativa nominal.
- c) Definición Operacional:** Interrogatorio directo al individuo en el momento de su ingreso al estudio

Actividad Física.

- a) Definición conceptual: cualquier movimiento corporal generado por los músculos esqueléticos que exija gasto de energía. <sup>148</sup>
- b) Tipo de variable: Cualitativa nominal.
- c) Definición Operacional: Cálculo de actividad física a través de equivalentes metabólicos (MET) mediante un cuestionario de actividad física <sup>149</sup>
- d) Escala de medición: MET

Tiempo de evolución con diabetes.

- a) Definición conceptual: Tiempo transcurrido desde el diagnóstico de diabetes a la fecha actual.
- b) Tipo de variable: Cualitativa nominal.
- c) Definición Operacional: Interrogatorio directo al individuo en el momento de su ingreso al estudio

## **TAMAÑO DE MUESTRA.**

El tamaño de muestra se calculó con la fórmula de diferencia de medias para las variables de desenlace en base a estudios previos. <sup>131,141</sup>

Con la fórmula:

$$n = 2 \left[ \frac{(Z_{\alpha} - Z_{\beta})DE}{\mu_1 - \mu_2} \right]^2$$

Donde:

$Z_{\alpha} = 0.05 = 1.96$

$Z_{\beta} = \text{Poder estadístico de } 80\% = -0.84$

DE = Dependiendo de la variable de desenlace

$\mu_1$  = Media de grupo A

$\mu_2$  = Media de grupo B

Variable	Media	DE	Diferencia	N por grupo
Densidad mineral ósea (fémur)				--- LADA
	0.93	0.17	0.08	<b>71</b> Diabetes tipo 2
	0.85	0.14		<b>48</b> Sujetos Sanos
Vitamina D sérica				--- LADA
	14.4	4.8	3.6	<b>28</b> Diabetes tipo 2
	18	6.8		<b>56</b> Sujetos Sanos
Vitamina D ingesta	119.8	81.6		<b>158</b> LADA
	145.5	90.5		<b>194</b> Diabetes tipo 2
				--- Sujetos sanos
Actividad física	7193	3185		<b>100</b> LADA (71)
	5931	3483		<b>119</b> Diabetes tipo 2
				--- Sujetos sanos

Al no encontrarse estudios sobre la evaluación de DMO en pacientes con LADA se seleccionó un tamaño de muestra de 71 sujetos por grupo en base a diabetes tipo 2 para encontrar diferencias mínimas con un poder de 80% y 95% de confianza.

### **PROCEDIMIENTOS.**

Se invitó a aquellos pacientes que cumplieron con los criterios de selección para este estudio, que aceptaron participar en el mismo y firmaron el consentimiento informado.

Un profesional de salud realizó interrogatorio y examen clínico completo registrando edad, presión arterial sistémica, tiempo de evolución de la

diabetes, dosis diaria de hipoglucemiantes y/o insulina; se les realizó un cuestionario de exposición al sol y se realizaron las medidas antropométricas peso, talla, circunferencia de cintura y cadera por un personal certificado.

Se calculó el IMC de acuerdo con el índice de Quetelet (peso/talla<sup>2</sup>).

Se aplicó un cuestionario semicuantitativo de frecuencia de consumo de alimentos previamente validado en población mexicana por la alumna de maestría. El cálculo dietético y de 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.

### **Pruebas bioquímicas**

Se tomó una muestra de sangre de 15 mL previo ayuno de 8 a 12 horas, para la determinación de vitamina D (25-OH-D3), hemoglobina glucosilada A1c (Hb A1c), glucosa, creatinina y perfil de lípidos.

La determinación de glucosa, creatinina, colesterol total y lipoproteínas de alta densidad (HDL) se realizó mediante el equipo Synchron CX (Beckman Systems, Fullerton CA). El colesterol de baja densidad (LDL) se calculó con la fórmula de Friedwald. La 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%.

Para la determinación sérica de vitD, se reservaron alícuotas, que se analizaron mediante el estándar de oro, cromatografía de líquidos con espectrómetro de masas (LC-MS) en la Universidad de Tufts, Boston con la metodología validada por Saenger et al.<sup>143</sup>

### **Densitometría**

Se realizó la densitometría ósea previo ayuno mediante iDXA GE por un técnico certificado, el instrumento se calibró diariamente de acuerdo a las especificaciones del fabricante en las regiones de interés espina lumbar anteroposterior (L1-L4) y cuello femoral.

## **9. ANÁLISIS ESTADÍSTICO.**

Se realizó estadística descriptiva de las variables demográficas, clínicas y bioquímicas. Se comprobó la normalidad de los datos mediante pruebas de

Kolmogorov-Smirnov. Las variables con distribución normal se describen como medias ( $\bar{X}$ ) y desviación estándar (DE) y para aquellas sin distribución normal se expresan en mediana y el rango intercuartil (RIQ).

En el análisis inferencial se utilizó ANOVA o Kruskal-Wallis para las variables continuas y la prueba de  $X^2$  para las de tipo categórico y la correlación con coeficiente de Pearson.

Se realizó análisis multivariado para el control de variables confusoras mediante un modelo de regresión logística. Se incluyeron en el modelo aquellas variables que denotaron diferencias significativas ( $p < 0.05$ ) o cercanas al nivel de significancia ( $p < 1.0$ ) entre grupos o que mostraron una correlación significativa con la densidad mineral ósea.

Se utilizó SPSS v21, el nivel de significancia estadística asumido en la totalidad de los procedimientos fue de  $p < 0.05$ .

## **10. ASPECTOS ÉTICOS.**

En la presente investigación se invitó a participar a aquellos pacientes y controles sanos que cumplieron con los criterios de inclusión, se les informó el objetivo del estudio, así como sus riesgos y beneficios mediante un consentimiento informado. El estudio se desarrolló con apego a las normas éticas del Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud; conforme a la Declaración de Helsinki 2013 y sus enmiendas y de acuerdo a los lineamientos de las buenas prácticas clínicas (GCP).

De acuerdo al artículo 17 del Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud, la participación de los pacientes en este estudio conlleva un tipo de riesgo mayor al mínimo.

En relación a los beneficios, el paciente recibió la entrega de manera personal de sus resultados de exámenes de laboratorio y un plan de alimentación, en los casos que presentaron alguna alteración en los resultados del estudio se canalizó a su unidad correspondiente para su manejo, estas acciones en conjunto contribuyen a un mejor control metabólico para el paciente con diabetes.

Se identificó a los pacientes con un número de folio sin mencionar nombre completo en las presentaciones de poster o publicaciones resultado del estudio, con lo cual se aseguró la confidencialidad de la información.

El protocolo se aprobó por el comité de investigación y ética HE del Centro Médico Nacional Siglo XXI, con el número R-2013-3601-117 dictamen de modificación de cambio de título y alumno autorizada 12/01/2016 por Comité Local de Investigación y Ética en Investigación en Salud No. 3601.

## **11.RECUROS: HUMANOS, FÍSICOS, FINANCIEROS.**

Humanos: Médico especialista, nutrióloga, personal de laboratorio, técnico en densitometría ósea.

Físicos:

- Báscula
- Estadímetro
- Cinta métrica fibra de vidrio
- Baumanómetro
- Jeringas

- Algodón, alcohol etílico.
- Tubos de vacío para analítica
- Kit RIA
- Pipetas
- Micropuntas
- Tubos tipo eppendorf (Vial)
- Centrífuga
- Ultracongeladores
- Densitómetro DXA de Absorciometría Dual de Rayos X (Lunar iDXA, GE Health Care).

Financieros: El estudio contó con el apoyo financiero del Fondo de Investigación en Salud. Número FIS/IMSS/PROT/G14/1325.

## **12. RESULTADOS**

Se incluyeron un total de 147 sujetos, 47 controles sanos, 50 pacientes con LADA y 50 con DT2; fueron mujeres 31 (65.9%), 31(62%) y 29(58%) respectivamente.

El promedio de edad fue 47.5 y 52.9 años, respectivamente; el tiempo de evolución de la enfermedad fue de 9.8 años en los pacientes con LADA y 10.8 en los pacientes con DT2 sin observar diferencias entre estos grupos.

Respecto a las medidas antropométricas (ver Tabla 1), el peso de los pacientes con LADA es significativamente menor cuando se compara con los pacientes con DT2; la circunferencia de cintura es mayor en los pacientes con DT2 vs. Controles ( $p<0.05$ ).

En los datos de composición corporal de la población se observan diferencias significativas en el tejido adiposo visceral de los pacientes con DT2 vs. los

controles; en la masa magra, la masa grasa y el porcentaje de grasa no se observan diferencias significativas en la población.

Tabla 1. Características clínicas y antropométricas de la población.

	Controles n = 47	LADA n = 50	T2DM n = 50	p
Sexo (M/F)	16/31(65.9%)	19/31(62%)	21/29(58%)	0.722
Edad (años)	47.04 ± 9.4	53.0 ± 12.2	52.9 ± 13.3	0.019 ¶§
Peso (kg)	70.05 ± 12.51	66.20 ± 10.10	71.60 ± 13.10	0.073 <sup>¶</sup>
Talla (m)	1.60 ± 0.08	1.57 ± 0.08	1.60 ± 0.09	0.068
Circunferencia de cintura (cm)	90.41 ± 8.56	93.74 ± 9.74	96.37 ± 10.48	0.009 §
IMC (kg/m <sup>2</sup> )	26.9±3.8	27.0±3.3	27.6±3.8	0.573
Masa magra (mediana, P25-P75)	38,058.22 (34,172.9-44,275.2)	39,402.56 (34,471.7- 48,439)	41,543.74 (34,251.5-48,985.4)	0.558
Masa grasa (kg)	25,289.31±7,547.7	23,870.35±7,779.3	26,511.50±8,043.8	0.238
Porcentaje de grasa	37.07±7.29	35.54±8.58	37.01±7.28	0.621
Tiempo de evolución con diabetes (años)	-	9.8±5.8	10.8±7.2	<0.001 ¶§
ANOVA o Kruskal-Wallis; p <0.05 Post hoc-Bonferroni o Mann-Whitney U entre grupos, p <0.05: ¶ Controls vs LADA, § Controls vs DT2, ¶ LADA vs DT2				

En los parámetros bioquímicos glucosa, HbA1c y triglicéridos se observan diferencias entre los pacientes con diabetes y los controles (ver Tabla 1a). En los valores de HDL, LDL, colesterol total, así como creatinina no se observan diferencias estadísticamente significativas entre los grupos. Es importante notar que casi la mitad de los participantes cursa con deficiencia de VitD. Se observan ligeras diferencias en el tratamiento de diabetes; 40% de los sujetos con LADA recibían tratamiento con insulina vs. 30% de los pacientes con DT2. De los sujetos

con LADA, el 72% reciben hipoglucemiantes orales (por ejemplo, metformina, glibenclamida), vs 78% de los pacientes con DT2 (1 con pioglitazona). El 68% de los pacientes con LADA reciben un tratamiento, y 22% 2 o más, mientras que en los pacientes con DT2 64% reciben un medicamento y 22% 2 o más. El tratamiento más utilizado en los pacientes con diabetes tipo LADA es el uso de insulina.

Tabla 1a. Características bioquímicas de la población.

	Controles n = 47	LADA n = 50	DT2 n = 50	<i>p</i>
Glucosa (mg/dL)	90(84-94)	161.0 (115.2-229.7)	167.0 (118.7 – 247.5)	<0.001 ¶§
Hemoglobina glucosilada (%)	5.3 (4.7–5.7)	8.6 (7.0 – 11.4)	8.4 (6.9 – 11.1)	<0.001 ¶§
Triglicéridos (mg/dL)	115(88-151)	134 (106 - 212)	191 (126 - 225)	0.002§
Vitamin D (ng/mL) Deficiencia (%)	23.0 ± 8 n=17(40.4)	22.1 ± 6.3 n=20(40.0)	20.1 ± 7.9 n=25(50.0)	0.154 0.395
ANOVA or Kruskal-Wallis; <i>p</i> <0.05 Post-hoc Bonferroni o U Mann-Whitney entre grupos, <i>p</i> <0.05: ¶ Controles vs LADA, § Controles vs DT2, ¶ LADA vs DT2				

El tiempo de exposición solar y la actividad física, no mostraron diferencias significativas entre los grupos (ver Tabla 2); aunque los sujetos más activos, fueron los sujetos con LADA.

Tabla 2. Conductas relacionadas con la exposición solar y de actividad física en la población de estudio.

	Controles n = 47	LADA n = 50	DT2 n = 50	<i>P</i>
Horas de exposición solar Lunes a Viernes	1(0.5-4)	2(0.5-6)	2(0.75-6)	0.129

Horas de exposición solar Fin de semana	2(0.5-4.25)	2(0.5-4)	2(1-3.25)	0.413
Total de horas de exposición solar	4.5(1.5-7)	5(2.25-8)	5.5(2.5-8)	0.552
Equivalentes metabólicos (METS) por semana	5995 ± 2885	6560 ± 2573	5599 ± 3795	0.309
ANOVA or Kruskal-Wallis; p <0.05 Post-hoc Bonferroni o u Mann-Whitney entre grupos, p <0.05				

Respecto al consumo calórico (ver Tabla 2a), no se observan diferencias entre grupos; aunque en la ingesta proteica no se observan diferencias entre los grupos, el porcentaje de proteína del consumo calórico total fue significativamente mayor en los controles al compararlos con LADA y DT2 ( $p=0.034$  y  $0.035$ , respectivamente). Ningún otro nutriente mostró diferencias importantes. No se observaron diferencias en la ingesta de VitD entre los grupos, aunque se observa un menor consumo en el grupo de LADA.

Tabla 2a. Características nutricionales de la población de estudio

	Controles n = 47	LADA n = 50	DT2 n = 50	P
Calorías totales (kcal)	2231.3±750.8	2199.7±835.5	2043.6±667.2	0.425
Proteína (%kcal)	13.4 (12.6-14.4)	14.4 (13.0-15.8)	14.7 (13.5-16.0)	0.005 ‡§
Carbohidratos (%kcal)	50.7 (34.4 – 67.9)	51.7 (31.5 – 78.6)	50.8 (44.1 – 68.7)	0.539

Grasa (% kcal)	35.6±5.5	34.7±7.0	35.2±9.6	0.848
Ingesta de Vitamina D (IU)	133.3 (6.33– 495.2)	127.9 (74.7 – 210.1)	149.0 (84.4 – 215.3)	0.613
Los resultados se expresan como mediana (percentil 25-75). Anova oKruskal-Wallis; p <0.05. Todos los valores fueron calculados del cuestionario de frecuencia de consumo SNUT. ¶ Controles vs LADA, § Controles vs DT2, ¤ LADA vs DT2				

Respecto a los resultados de la DMO (ver Tabla 3), se observan diferencias significativas entre los grupos en los 3 sitios anatómicos, columna, fémur y cuerpo total ( $p=0.004$ ,  $p<0.01$  y  $p=0.001$ ) respectivamente, donde los pacientes con LADA, obtuvieron los valores más bajos; Así mismo, se encontraron diferencias significativas en el T-score de los 3 sitios entre los pacientes con diabetes y los controles.

Tabla 3: Resultados de la densitometría en la población de estudio

	Controles n = 47	LADA n = 50	DT2 n = 50	p
DMO lumbar (g/cm <sup>2</sup> )	1.26 ± 0.11	1.14 ± 0.22	1.17 ± 0.19	0.004¶§
T-Score Columna	0.34 ± 0.90	-0.54 ± 1.76	-0.30 ± 1.51	<0.001 ¶§
DMO Fémur izq (g/cm <sup>2</sup> )	1.13 ± 0.12	0.99 ± 0.15	1.02 ± 0.15	<0.001¶§
T-Score Fémur izq	0.71 ± 0.97	-0.35 ± 1.23	-0.20 ± 1.12	<0.001¶§
DMO cuerpo total (g/cm <sup>2</sup> )	1.20 ± 0.90	1.09 ± 0.17	1.11 ± 0.15	0.001¶§

T-Score cuerpo total	0.93 ± 0.93	0.36 ± 1.29	0.11 ± 1.01	0.001 <sup>¶§</sup>
ANOVA or Kruskal-Wallis; p <0.05 Post-hoc Bonferroni o Mann-Whitney U entre grupos, p <0.05: ¶ Controles vs LADA, § Controles vs DT2, ¶ LADA vs DT2				

Cuando dividimos por edad a la población en menores y mayores de 50 años, T-score y Z-score respectivamente (ver Tabla 3a), se observan diferencias significativas en el T-score de fémur y con tendencia a la significancia en el T-score y en el Z-score de cuerpo total entre los controles y los sujetos con DT2. Cabe resaltar que los pacientes con LADA nuevamente obtienen la puntuación más baja en los 3 sitios para T-score y en Z-score de fémur; los valores más bajos de Z-score de columna y cuerpo total, fueron registrados para los pacientes con DT2.

Tabla 3a. Resultados de la densitometría ósea de la población por edad				
<50 años				
	<b>Controles</b> n =28	<b>LADA</b> n =19	<b>T2DM</b> n =19	<b>P</b>
T-Score Columna	0.698±0.90	0.003±1.40	0.305±1.37	0.151
T-Score Fémur	1.105±0.94	-0.967±1.44	0.141±1.06	<b>&lt;0.001</b> ¶ §
T-Score cuerpo total	1.153±0.82	0.661±1.23	0.416±1.11	0.054
>50 años				
	<b>Controles</b> n =19	<b>LADA</b> n =31	<b>T2DM</b> n =31	<b>P</b>
Z-Score Columna	0.786±1.00	0.262±1.79	0.208±1.07	0.317

Z-Score Fémur	0.924±0.94	0.380±1.10	0.464±0.97	0.168
Z-Score cuerpo total	0.873±0.89	0.222±1.31	0.179±0.854	0.060
ANOVA; p <0.05. Post-hoc Bonferroni p <0.05: ¶ Controles vs LADA, § Controles vs DT2, α LADA vs DT2				

Al hacer la comparación de la población clasificando por edad (< de 50 años y > de 50 años) y por sexo (ver Tabla 3b), encontramos diferencias significativas en el T-score de columna y fémur de los hombres. En las mujeres se observan diferencias en el T-score de fémur, en el Z-score de columna y de cuerpo total.

Tabla 3b. Resultados de la densitometría ósea de la población por edad y por sexo.				
<50 años				
	<b>Hombres</b>	<b>p</b>	<b>Mujeres</b>	<b>P</b>
T-Score Columna	0.283±1.23	<b>0.010</b>	0.447±1.22	0.972
T-Score Fémur	0.261±1.30	<b>0.039</b>	0.616±1.21	<b>0.048</b>
T-score Cuerpo total	0.336±1.04	0.148	1.082±1.00	0.455
>50 años				
	<b>Hombres</b>	<b>p</b>	<b>Mujeres</b>	<b>P</b>
Z-Score Columna	1.072±1.64	0.569	-0.074±0.98	<b>0.027</b>
Z-Score Fémur	0.467±1.07	0.641	0.585±1.00	0.144
Z-Score Cuerpo Total	0.534±1.22	0.570	0.249±0.98	<b>0.033</b>
ANOVA; p <0.05.				

Debido a la pequeña muestra de nuestra población, se optó por agrupar el diagnóstico de osteoporosis y osteopenia como sujetos con baja DMO. La prevalencia de este diagnóstico se muestra en la tabla 3c. Podemos observar que el mayor porcentaje de población con baja DMO, se encuentra en los pacientes con DT2 sin tener relevancia significativa.

Tabla 3c. Prevalencia de baja DMO

Tabla 3a. Prevalencia de baja DMO				
	<b>Controles</b>	<b>LADA</b>	<b>T2DM</b>	<b>P</b>
DMO normal	47 (100%)	38 (76%)	34(68%)	0.373
DMO baja	–	12 (24%)	16 (32%)	
Chi cuadrada; p<0.05				

La correlación de Spearman del grupo total muestra una correlación directa entre una baja DMO, masa magra, IMC, edad, sexo, % grasa, ingesta VitD, niveles de VitD sérica, tiempo con diabetes, HbA1c, actividad física y el uso de hipoglucemiantes (p<0.05) (ver Tabla 4).

Tabla 4. Correlación de Spearman de variables con baja DMO.

	Baja DMO	
Baja DMO	r	p
DMO Columna L1-L4 g/cm2	r	-.461**
	p	0.
Masa magra (gr)	r	-.209*
	p	0.011
IMC (kg/m2)	r	-0.124
	p	0.134
Edad	r	.228**
	p	0.005
Sexo	r	-0.012
	p	0.886
% grasa	r	0.048
	p	0.566
Vitamina D (UI)	r	-0.162
	p	0.05
Vitamina D (ng/mL)	r	-0.113
	p	0.172
Tiempo de evolución DM (años)	r	.283**
	p	0.001
HbA1c (%)	r	0.11
	p	0.187
Mets	r	-0.143
	p	0.087
Hipoglucemiante	r	0.159
	p	0.055

Para evaluar el efecto de las variables en la baja DMO, se creó un modelo de regresión para el grupo total (ver Tabla 5).

El bajo consumo de VitD, muestra un riesgo de 4.287 veces para tener una baja DMO, la deficiencia de VitD aumenta el riesgo 2.658 más veces, un descontrol glucémico traducido en una HbA1c >7% aumenta 6.615 veces el riesgo de tener una DMO baja.

Por el contrario, muestran un efecto protector de la DMO, el conseguir una buena cantidad de masa magra (P75), la exposición solar, la actividad física y el tener un tratamiento hipoglucemiante para el control y manejo de la diabetes; todos estos factores mostraron resultados estadísticamente significativos.

	P	OR	95% CI
Ingesta de Vitamina D	0.027	4.287	1.180-15.575

Deficiencia de Vitamina D	0.041	3.658	1.053-12.704
Sexo	0.184	0.383	0.093-1.579
Obesidad (IMC >30)	0.162	0.399	0.110-1.447
Masa magra	0.034	0.141	0.023-0.861
HbA1c	0.033	6.615	1.160-37.731
Exposición solar	0.013	0.153	0.035-0.676
Actividad física	0.030	0.239	0.065-0.872
Tratamiento hipoglucemiante	0.023	0.076	0.008-0.702
Tiempo con diabetes	0.280	3.151	0.392-25.293
<b>Modelo ajustado para:</b> Ingesta VitD ( $\leq 137.359$ IU), deficiencia VitD ( $< 20$ ng/mL), tiempo con diabetes $> 5$ años, Obesidad (IMC $\geq 30$ ), control metabólico (HbA1c $> 7\%$ ), exposición solar (primavera-verano), actividad física (promedio METs $\geq 5983$ ), tratamiento hipoglucemiante con insulina/hipoglucemiantes orales. Masa magra (P75= 48025.5746).			

## 14. DISCUSIÓN

En el presente estudio encontramos una asociación entre concentraciones séricas e ingesta de VitD con DMO baja en pacientes con LADA, pero no en pacientes con DT2. Vale la pena mencionar que casi la mitad de los participantes cursan con deficiencia de VitD.

Es importante tener en cuenta los hallazgos con relación a la falta de control glucémico en los pacientes con diabetes, ya que el impacto de la VitD permanece controversial. Se sabe que los pacientes con diabetes tipo 1 y 2 tienen entre 2 y 6 veces más riesgo de fracturas debido a la existencia de fragilidad ósea principalmente al propio efecto *deletéreo* de la *hiperglucemia* sobre la calidad del hueso; <sup>151,152</sup> sin embargo, las personas con diabetes tienen una densidad ósea mayor que la población no diabética, por lo que el problema no se deriva del déficit de hueso, sino de su mala calidad. En nuestro estudio los pacientes con LADA tuvieron tanto la HbA1c más alta como las concentraciones bajas de VitD cuando se compara con la de los pacientes con DT2 y controles.

Esto parecería estar de acuerdo con los reportes de Pinheiro Sanches et al.<sup>154</sup> y Saif-Elnasr et al.<sup>155</sup>, pero no con otros estudios, como el de Pérez-Díaz et al.<sup>156</sup> Sin embargo, se necesitan más estudios para definir la relación entre la deficiencia de VitD y el control glucémico.

No es sorprendente que el peso, la talla y la circunferencia de cadera tuvieron diferencias significativas entre DT2 y LADA o controles. Esto concuerda con un artículo reciente que encontró que la grasa abdominal se asoció con alteraciones óseas y el metabolismo de la glucosa en mujeres postmenopáusicas con DT2.<sup>150</sup> Sin embargo, estas características no fueron significativas cuando se compararon con LADA vs controles.

Con relación al perfil de lípidos no varió significativamente entre los grupos, excepto en el caso de los triglicéridos en LADA frente a controles y DT2 frente a controles, y no se asoció con baja DMO. Esto contrasta con el informe de Chen et al., quienes encontraron que el perfil lipídico anormal era un factor de riesgo independiente de osteoporosis en ratones diabéticos.<sup>157</sup>

Asimismo, la exposición solar no fue significativamente diferente entre los grupos y no se correlacionó con una DMO baja. Esto parece contrastar con Rozman et al., quienes encontraron que en las mujeres croatas, la DMO dependía de la edad, el peso y la exposición solar. Sin embargo, ese estudio no consideró los niveles séricos de VitD o la ingesta dietética, lo que puede ayudar a explicar esta diferencia.<sup>158</sup>

Sin embargo, nuestros resultados parecen estar de acuerdo con otro estudio, que no encontró una influencia significativa de la exposición solar en la DMO, medida por la temporada de invierno frente a la de verano en Arabia Saudita.<sup>159</sup>

La investigación sobre la relación entre la exposición solar y la DMO es escasa y la medición debe considerar muchos factores, como la latitud, la estación y la pigmentación de la piel.

El aumento de la actividad física tiene un efecto protector sobre la DMO. En el estudio de Akagawa et al., encontraron que la actividad física mejoró la DMO y el volumen muscular en ratones con DT2 y sugieren que tanto la vitamina D como el ejercicio suprimen la miostatina y mejoran la salud ósea y muscular.<sup>160</sup>

La DMO, así como la VitD sérica, mostraron diferencias entre los 3 grupos. Las diferencias más importantes se encontraron entre LADA y controles. En el caso de la diabetes tipo 2, la DMO y la vitamina D sérica también fueron significativas en comparación con los controles. Estos datos concuerdan con una revisión de 2015, que encontró que la DM2 reduce los receptores de VitD, lo que conduce a una síntesis reducida de osteocalcina.<sup>161</sup>

Sin embargo, Sundararaghavan et al. sugieren que la hiperinsulinemia puede ser responsable del aumento de la DMO en pacientes con DM2, hallazgo que parece estar de acuerdo con nuestros resultados.<sup>162</sup>

Ni la edad ni el sexo tuvieron un efecto significativo sobre el estado de baja DMO o VitD. Esto concuerda con un estudio de 2015, que encontró que la DMO no era significativa ni en hombres ni en mujeres, incluso cuando se estratificó por estado diabético.<sup>163</sup>

Sin embargo, cabe señalar que la deficiencia de VitD y / o la ingesta dietética baja de VitD fueron factores de riesgo significativos para una DMO baja en el grupo total, en LADA frente a controles y en LADA frente a T2D.

El tratamiento de la diabetes demostró ser un factor de riesgo significativo para una DMO baja al comparar LADA y T2D. Esto contrasta con una revisión de Vianna et al., quienes encontraron resultados algo contradictorios y concluyeron que el uso de metformina no tiene ningún efecto sobre la DMO en la diabetes tipo 2. Sin embargo, los estudios incluidos en esa revisión fueron todos de diabetes de aparición bastante reciente (1-4 años).<sup>164</sup>

Otros estudios, como el de Mabileau et al., Apoyan la asociación de la metformina con la DMO, a través de su interacción con la diferenciación de osteoblastos y su efecto sobre la proteína quinasa activada por AMP (AMPK).<sup>165</sup>

Algunos otros fármacos indicados para el tratamiento de la diabetes tienen repercusiones negativas sobre el hueso. Entre ellos, se encuentran las glitazonas, fármacos extensamente utilizados en el manejo de la diabetes y que se ha comprobado que, como efecto adverso importante, provocan alteraciones óseas,<sup>153</sup> lo cual no aplica en el caso de nuestros pacientes estudiados ya que el porcentaje de hipoglucemiantes orales fue muy similar en los dos grupos (solo un paciente con DT2 recibió pioglitazona).

La primera medida de prevención de fractura ósea en pacientes con diabetes tanto tipo LADA como tipo 2 debe ser, sin duda, asegurar que tengan bien controlada su diabetes, evitando para ello el empleo de aquellos hipoglucemiantes que puedan elevar el riesgo de fragilidad ósea.

### **Limitaciones**

1. Se trata de un estudio observacional por lo tanto no se puede establecer causalidad
2. El tamaño de muestra es reducido

3. Solo se encontró sobrepeso en algunos de los pacientes, lo que puede haber afectado algunos de los resultados.
4. Además, casi todos los pacientes carecían de buen control glucémico.
5. Si bien incluimos datos sobre los niveles y el uso de insulina, no incluimos datos sobre el tiempo con insulina o con metformina y otros hipoglucemiantes orales.

### **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 gold-estándar (LC-MS)
3. La medición de la DMO se realizó en 3 sitios (cuerpo total, fémur y columna)
4. La composición corporal se realizó con uno de los métodos de referencia (DXA)
5. Para medir la frecuencia de consumos de alimentos, se utilizó un cuestionario validado para la población mexicana

### **15. CONCLUSIONES**

Los pacientes con diabetes tipo LADA tienen una DMO más baja, son más delgados y la mitad de la población cursa con deficiencia de VitD en comparación con los pacientes con DT2 y los controles. Por lo que nuestros hallazgos muestran

que la ingesta y las concentraciones séricas bajas de vitamina D son factores de riesgo para baja DMO en pacientes con LADA.

Adicionalmente, las variables que correlacionan con una baja DMO en estos pacientes fueron: masa magra, IMC, edad, sexo, % grasa, tiempo con diabetes, HbA1c, actividad física y el uso de hipoglucemiantes.

Se requiere mayor evidencia para conocer el efecto de la VitD sobre la DMO en pacientes con diabetes tipo LADA.

## 16. BIBLIOGRAFÍA

1. American Diabetes Association. Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. *Diabetes Care* 2020;43 (1):S17-20
2. Abbas A, Lichtman A, Pillai S. Inmunología celular y molecular. Elsevier Saunders 2018. Inmunidad Innata Cap 4 p51-87.
3. Vanherwegen A, Gyseman C, Mathieu C. Vitamin D Endocrinology on the cross-road between immunity and metabolism. *Molecular and cellular endocrinology* 2017; 453: 52-67.
4. [http://www.smo.edu.mx/consulta/descargas/esquema Estructura delhueso.pdf](http://www.smo.edu.mx/consulta/descargas/esquema_Estructura_delhueso.pdf)
5. Bonewald LF, Miner Res JB. The amazing osteocyte 2011; 26 ( 2 ): 229–38.
6. Rosen C, Bouillon R, Compston J, Rosen V, Bauer D, Demay M. (2013). Primer on the Metabolic Bone Diseases and Disorders of Mineral Metabolism. USA: Wiley-Blackwell. Calcium, Vitamin D, and Other Nutrients During Growth (Pages: 135-140) Tania Winzenberg Graeme Jones version 2018.
7. Napoli N, Strollo R, Sprini D, Maddaloni E, Battista G, Carmina E. “Serum 25-OH Vitamin D in relation to Bone Mineral Density and Bone Turnover”, *Int J Endocrinol* 2014;487-463
8. Mishra R, Hodge KM, Cousminer DL, Leslie RD, Grant SFA. A Global Perspective of Latent Autoimmune Diabetes in Adults. *Trends Endocrinol Metab.* 2018;29(9):638-650. doi: 10.1016/j.tem.2018.07.001.
9. Turner R, Stratton I, Horton V, Manley S, Zimmet P, Mackay IR 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: 1288–1293
10. Furlanos 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: 2206–2212.
  11. Stenström G, Gottsäter A, Bakhtadze E, Berger B, Sundkvist G. Latent Autoimmune Diabetes in Adults Definition, Prevalence, B-Cell Function, and Treatment. *Diabetes* 2005; 54 (2): S68-S72
  12. Hawa MI, Buchan AP, Ola T, Wun CC, DeMicco DA, Bao W et al. LADA and CARDS: a prospective study of clinical outcome in established adult-onset autoimmune diabetes. *Diabetes Care* 2014; 37: 1643–1649
  13. Basile KJ, Gov VC, Schwartz S, Grant SFA. Overlap of genetic susceptibility to type 1 diabetes, type 2 diabetes, and latent autoimmune diabetes in adults. *Curr Diab Rep.* 2014;14(11):550.
  14. Tuomi T, Carlsson A, Li H, Isomaa B, Miettinen A, Nilsson A et al. Clinical and genetic characteristics of type 2 diabetes with and without GAD antibodies. *Diabetes* 1999; 48: 150–157.
  15. Laugesen E, Ostergaard JA, Leslie RDG Latent autoimmune diabetes of the adult: current knowledge and uncertainty. *Diabet Med* 2015; 32: 843–852
  16. Buzzetti R, Di PS, Giaccari A, Petrone A, Locatelli M, Suraci C et al. High titer of autoantibodies to GAD identifies a specific phenotype of adult-onset autoimmune diabetes. *Diabetes Care* 2007; 30: 932–938.
  17. 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: 543–550.
  18. Hawa MI, Thivolet C, Mauricio D, Alemanno I, Cipponeri E, Collier D et al. Metabolic syndrome and autoimmune diabetes: Action LADA 3. *Diabetes Care* 2009; 32: 160–164.
  19. Redondo MJ, Hagopian WA, Oram R, et al. The clinical consequences of heterogeneity within and between different diabetes types. *Diabetologia.* 2020;63(10):2040-2048.
  20. Buzzetti R, Tuomi T, Mauricio D, et al. Management of Latent Autoimmune Diabetes in Adults: A Consensus Statement From an International Expert Panel. *Diabetes.* 2020;69(10):2037-2047.
  21. Jingbo L, Bing X, Yufei X. Immune Function of Vitamin D in Type 1 Diabetes Mellitus. *International Journal of BioMedicine* 2014; 4(2): 67-71.

22. Holick MF. The vitamin D deficiency pandemic: Approaches for diagnosis, treatment and prevention. *Rev Endocr Metab Disord*. 2017 Jun;18(2):153-165. doi: 10.1007/s11154-017-9424-1.
23. Zhang R, Naughton D. Vitamin D in health and disease: Current perspectives *Nutr J* 2010; 9:65 doi 10.1186/1475-2891-9-65.
24. Wolpowitz D, Gilcrest BA. The vitamin D questions: how much do you need and how should you get it. *J Am Acad Dermatol* 2006;54:301-317.
25. Need AG, Morris HA, Horowitz M, Nordin C: Effects of skin thickness, age, body fat, and sunlight on serum 25-hydroxyvitamin D. *Am J Clin Nutr* 1993; 58:882-885.
26. Wacker M, Holick MF. Sunlight and Vitamin D: A global perspective for health. *Dermatoendocrinol*. 2013 Jan 1;5(1):51-108. doi: 10.4161/derm.24494.
27. Holick. Vitamin D Status: Measurement, Interpretation, and Clinical Application. *Ann Epidemiol* 2009; 19(2): 73–78
28. IOM (Institute of Medicine) 2011. Dietary Reference intakes for calcium.
29. Hollis BW, Wagner CL. Clinical review: The role of the parent compound vitamin D with respect to metabolism and function: Why clinical dose intervals can affect clinical outcomes. *J Clin Endocrinol Metab*. 2013 Dec;98(12):4619-28. doi: 10.1210/jc.2013-2653.
30. Rosen CJ, Adams JS, Bikle DD, Black DM, Demay MB, Manson JE, et al. The nonskeletal effects of vitamin D: an Endocrine Society scientific statement. *Endocr Rev* 2012;33(3):456-492.
31. Cândido FG, Bressan J. Vitamin D: link between osteoporosis, obesity, and diabetes? *Int J Mol Sci* 2014;15(4):6569-6591
32. Garbossa GS, Folli F. Vitamin D, sub-inflammation and insulin resistance. A window on a potential role for the interaction between bone and glucose metabolism. *Rev Endocr Metab Disord* 2017 Jun;18(2):243-258.
33. Kayaniyl S, Retnakaran R, Harris S, Vieth R, Knight JA, Gerstein HC, et al. Prospective associations of vitamin D with B-cell function and Glycemia. The PROspective Metabolism and Islet cell Evaluation (PROMISE) cohort study. *Diabetes Care* 2011; 60: 2947-2953.
34. Wang P, Hudspeth E. Increased body mass index but not common vitamin D receptor, peroxisome proliferator activated receptor, and cytokine polymorphisms predisposition to posttransplant diabetes. *Arch Pathol Lab Med* 2011; 135(15): 81-84.

35. Copps KD, White MF. Regulation of insulin sensitivity by serine/threonine phosphorylation of insulin receptor substrate proteins IRS1 and IRS2. *Diabetologia*. 2012;55(10):2565-2582. doi: 10.1007/s00125-012-2644-8.
36. Atawia RT, Bunch KL, Toque HA, Caldwell RB, Caldwell RW. Mechanisms of obesity-induced metabolic and vascular dysfunctions. *Front Biosci (Landmark Ed)*. 2019;24:890-934.
37. Sloka S, Silva C, Wang J, Yong VW. Predominance of Th2 polarization by Vitamin D through a STAT6 dependent mechanism. *J Neuroinflammation*. 2011;8
38. Hypponen E, Boucher BJ, Berry DJ, et al. 25-hydroxyvitamin D, IGF-1, and metabolic syndrome at 45 years of age: a cross-sectional study in the 1958 British birth cohort. *Diabetes*. 2008;57:298–305.
39. Mutt SJ, Jokelainen J, Sebert S, Auvinen J, Järvelin MR, Keinänen-Kiukaanniemi S, Herzig KH. Vitamin D Status and Components of Metabolic Syndrome in Older Subjects from Northern Finland (Latitude 65°North). *Nutrients* 2019;11(6):1229. doi: 10.3390/nu11061229.
40. Muñoz-Garach A, García-Fontana B, Muñoz-Torres M. Vitamin D Status, Calcium Intake and Risk of Developing Type 2 Diabetes: An Unresolved Issue. *Nutrients*. 2019;11(3):642. doi: 10.3390/nu11030642.
41. de Boer IH, Tinker LF, Connelly S, Curb JD, Howard BV, Kestenbaum B, et al. Calcium plus vitamin D supplementation and the risk of incident diabetes in the Women's Health Initiative. *Diabetes Care* 2008; 31:701–707
42. Afzal S, Bojesen SE, Nordestgaard BG. Low 25-hydroxyvitamin D and risk of type 2 diabetes: a prospective cohort study and metaanalysis. *Clin Chem*. 2013;59:381–91.
43. Song Y, Wang L, Pittas AG, et al. Blood 25-Hydroxy vitamin D levels and incident type 2 diabetes: a meta-analysis of prospective studies. *Diabetes Care*. 2013;36:1422–8.
44. Vimalaswaran KS, Cavadino A, Berry DJ, Jorde R, Dieffenbach AK, Lu C et al. Association of vitamin D status with arterial blood pressure and hypertension risk: a Mendelian randomisation study. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2014; 2: 719–729.

45. Giulietti A, van Etten E, Overbergh L, Stoffels K, Bouillon R, Mathieu C. Monocytes from type 2 diabetic patients have a proinflammatory profile. 1,25-Dihydroxyvitamin D (3) works as antiinflammatory. *Diabetes Res Clin Pract.* 2007;77:47–57.
46. Borzouei S, Sheikh V, Ghasemi M, Zamani A, Telikani Z, Zareighane Z, Salehi I, Mozayanimonfared A, Amirzargar MA, Alahgholi-Hajibehzad M. Anti-Inflammatory Effect of Combined Sitagliptin and Vitamin D3 on Cytokines Profile in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus. *J Interferon Cytokine Res.* 2019;39(5):293-301. doi: 10.1089/jir.2018.0144.
47. Mora JR, Iwata M, von Andrian UH. Vitamin effects on the immune system: vitamins a and D take center stage. *Nat Rev Immunol.* 2008;8:685–98.
48. Takiishi T, Van Belle T, Gysemans C, Mathieu C. Effects of vitamin D on antigen-specific and non-antigen-specific immune modulation: relevance for type 1 diabetes. *Pediatr Diabetes.* 2013;14(2):81-9.
49. Khoo AL, Chai LY, Koenen HJ, Kullberg BJ, Joosten I, van der Ven AJ, et al. 1,25-dihydroxyvitamin D3 modulates cytokine production induced by *Candida albicans*: impact of seasonal variation of immune responses. *J Infect Dis* 2011; 203(1):122-30.
50. Sheikh V, Kasapoglu P, Zamani A, Basiri Z, Tahamoli-Roudsari A, Alahgholi-Hajibehzad M. Vitamin D3 inhibits the proliferation of T helper cells, downregulate CD4(+) T cell cytokines and upregulate inhibitory markers. *Hum Immunol.* 2018;79(6):439-445. doi: 10.1016/j.humimm.2018.03.001.
51. Penna-Martinez M, Badenhop K. Inherited Variation in Vitamin D Genes and Type 1 Diabetes Predisposition. *Genes (Basel).* 2017;8(4):125. doi: 10.3390/genes8040125.
52. Zhai N, Bidares R, Makoui MH, Aslani S, Mohammadi P, Razi B, Imani D, Yazdchi M, Mikaeili H. Vitamin D receptor gene polymorphisms and the risk

- of the type 1 diabetes: a meta-regression and updated meta-analysis. *BMC Endocr Disord* 2020;20(1):121. doi: 10.1186/s12902-020-00575-8.
53. Qin WH, Wang HX, Qiu JL, Huang XB, Huang Y, Wu NR, Liang HS. A meta-analysis of association of vitamin D receptor Bsm1 gene polymorphism with the risk of type 1 diabetes mellitus. *J Recept Signal Transduct Res* 2014;34(5):372-7. doi: 10.3109/10799893.2014.903420.
54. Thrailkill KM, Jo CH, Cockrell GE, Moreau CS, Fowlkes JL. Enhanced excretion of vitamin D binding protein in type 1 diabetes: a role in vitamin D deficiency? *J Clin Endocrinol Metab* 2011; 96(1):142-9.
55. Cardoso-Sánchez LI, Gómez-Díaz RA, Wachter NH. Vitamin D intake associates with insulin resistance in type 2 diabetes, but not in latent autoimmune diabetes in adults, *Nutr Res* 2015;35(8):689-699.
56. Li X, Liao L, Yan X, Huang G, Lin J, Lei M, et al. Protective effects of 1 alpha- hydroxyvitamin D3 on residual beta-cell function in patients with adult-onset latent autoimmune diabetes (LADA). *Diabetes Metab Res Rev* 2009; 25(5):411-416.
57. Datta HK, Ng WF, Walker JA, Tuck SP and Varanasi SS. The cell biology of bone metabolism, *J Clin Pathol* 2008; (61): 577-87.
58. Bikle DD. Vitamin D and bone, *Curr Osteoporos Rep* 2012; (10):151-9.
59. Walser M. Ion association: VI. Interactions between calcium, magnesium, inorganic phosphate, citrate, and protein in normal human plasma, *J Clin Invest* 1961; (40):723-30.
60. Chun KJ. Bone densitometry. *Semin Nucl Med* 2011; 41 (3): 220-8 .
61. Blake GM, Fogelman I. Technical principles of dual-energy x-ray absorptiometry. *Semin Nucl Med*. 1997; 27 (3): 210 – 28
62. NIH Consensus Development Panel on Osteoporosis Prevention, Diagnosis and Therapy. Osteoporosis prevention, diagnosis, and therapy. *JAMA* 2001; 285: 785-795.
63. Licata A. Williams S. A DXA Primer for the Practicing Clinician. Chap 3. A Case-Based Manual for Understanding and Interpreting Bone Densitometry. Springer Science Business Media. 2014. DOI 10.1007/978-1-4419-1375-1375-3\_3

64. Conferencia de consenso sobre prevencion, diagnóstico y tratamiento de la osteoporosis. Instituto Nacional de la Salud, USA. Rev Esp Enf Metab Oseas 2000; 9: 231-239.
65. Adult official positions of the ISCD as update in 2019. [www.ISCD.org](http://www.ISCD.org)
66. Moena D, Merino P, Lian JB, Stein GS, Stein JL, Montecino M. Switches in histone modifications epigenetically control vitamin D3-dependent transcriptional upregulation of the CYP24A1 gene in osteoblastic cells. J Cell Physiol. 2020;235(6):5328-5339. doi: 10.1002/jcp.29420.
67. Van Driel M, Koedam M, Buurman CJ, Hewison M, Chiba H, Uitterlinden, AG, Pols HA and van Leeuwen, JP. Evidence for auto/paracrine actions of vitamin D in bone: 1alpha-hydroxylase expression and activity in human bone cells, FASEB J. 2006; 20: 2417-9.
68. Lisse TS, Chun RF, Rieger S, Adams JS, Hewison M. Vitamin D activation of functionally distinct regulatory miRNAs in primary human osteoblasts. J Bone Miner Res. 2013;28(6):1478-88. doi: 10.1002/jbmr.1882.
69. Boyle WJ, Simonet WS, Lacey DL. Osteoclast differentiation and activation. Nature . 2003; 423 : 337-42 .
70. Datta NS, Abou-Samra AB. PTH and PTHrP signaling in osteoblasts. Cell Signal 2009 ; 21 (8): 1245-54.
71. Panda DK , Miao D , Bolivar I , Li J , Huo R , Hendy GN , Goltzman D . Inactivation of the 25-dihydroxyvitamin D-1alpha-hydroxylase and vitamin D receptor demonstrates independent effects of calcium and vitamin D on skeletal and mineral homeostasis. J Biol Chem 2004; 279 : 16754 – 66.
72. Xue Y , Karaplis AC , Hendy GN , Goltzman D , Miao D. Exogenous 1,25-dihydroxyvitamin D3 exerts a skeletal anabolic effect and improves mineral ion homeostasis in mice which are homozygous for both the 1alpha hydroxylase and parathyroid hormone null alleles . Endocrinology 2006; 147 : 4801 – 10 .
73. Clark P, Vivanco Muñoz N, Piña JT, et al High prevalence of hypovitaminosis D in Mexicans aged 14 years and older and its correlation with parathyroid hormone. Arch Osteoporos. 2015;10:225.
74. Magnano KM, Noel SE, Sahni S, Tucker KL. Higher diary intakes are associated with higher bone mineral density among adults with sufficient Vitamin D status: Results from Boston Puerto Rican Osteoporosis Study. J Nutr 2019; 149 (1): 139-148.
75. Hileman CO, Overton ET, McComsey GA. Vitamin D and bone loss in HIV. Curr Opin HIV AIDS. 2016;11 (3):277-284

76. Ebeling PR. Vitamin D and bone health: Epidemiologic studies. *Bonekey Rep.* 2014; 3:511.
77. Cauley JA, Lacroix AZ, Wu L, Horwitz M, Danielson ME, Bauer DC et al. Serum 25-hydroxyvitamin D concentrations and risk for hip fractures. *Ann Intern Med* 2008;149:242–250.
78. Van Schoor NM, Visser M, Pluijm SM, Kuchk N, Smith JH, Lips P. Vitamin D as a risk factor for osteoporotic fractures. *Bone* 2008; 42:260-266
79. Kuchuk NO, van Schoor NM, Pluijm SM, Chines A, Lips P. Vitamin D status, parathyroid function, bone turnover, and BMD in postmenopausal women with osteoporosis: global perspective. *J Bone Miner Res.* 2009;24(4):693-701. doi:10.1359/jbmr.081209
80. Conte, C., Epstein, S. & Napoli, N. Insulin resistance and bone: a biological partnership. *Acta Diabetol* 2018;55, 305–314.
81. Cornish J, Naot D Amylin and adrenomedullin: novel regulators of bone growth. *Curr Pharm Des* 2002;8(23):2009–2021
82. Thrailkill KM, Lumpkin CK Jr, Bunn RC, Kemp SF, Fowlkes JL. Is insulin an anabolic agent in bone? Dissecting the diabetic bone for clues. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2005;289(5):E735–E745.
83. Fornari R, Marocco C, Francomano D et al (2017) Insulin growth factor-1 correlates with higher bone mineral density and lower inflammation status in obese adult subjects. *Eat Weight Disord.*
84. Ferrari, S. Diabetes and Bone. *Calcif Tissue Int* 2017;100, 107–108.
85. Shanbhogue VV, Finkelstein JS, Bouxsein ML, Yu EW. Association between insulin resistance and bone structure in nondiabetic postmenopausal women. *J Clin Endocrinol Metab* 2016;101(8):3114–3122.
86. Kanazawa I, Yamaguchi T, Sugimoto T. Serum insulin-like growth factor-I is a marker for assessing the severity of vertebral fractures in postmenopausal women with type 2 diabetes mellitus. *Osteoporos. Int.* 2011; 22, 1191–1198.
87. Napoli N, Chandran M, Pierroz DD, et al. Mechanisms of diabetes mellitus-induced bone fragility. *Nat Rev Endocrinol.* 2017;13(4):208-219.
88. Starup-Linde J, Eriksen SA, Lykkeboe S, Handberg A, Vestergaard P. Biochemical markers of bone turnover in diabetes patients — a metaanalysis, and a methodological study on the effects of glucose on bone markers. *Osteoporos. Int.* 2014; 25, 1697–1708
89. Gilbert, L. et al. Inhibition of osteoblast differentiation by tumor necrosis factor- $\alpha$ . *Endocrinology* 2000;141, 3956–3964.

90. Hein, G. E. Glycation endproducts in osteoporosis — is there a pathophysiologic importance? *Clin. Chim. Acta* 2006; 371, 32–36.
91. Kume, S. et al. Advanced glycation end-products attenuate human mesenchymal stem cells and prevent cognate differentiation into adipose tissue, cartilage, and bone. *J. Bone Miner. Res.* 2005; 20, 1647–1658.
92. Vestergaard, P. Discrepancies in bone mineral density and fracture risk in patients with type 1 and type 2 diabetes—a meta-analysis. *Osteoporos Int* 2007; 18, 427–444 (2007).
93. Shah VN, Snell-Bergeon JK. Fracture risk in type 1 diabetes: Think beyond bone mineral density. *J Diabetes Complications.* 2019;33(11):107411.
94. Oei L, Zillikens MC, Dehghan A, Buitendijk GH, Castaño-Betancourt MC, Estrada K, Stolk L, Oei EH, van Meurs JB, Janssen JA, Hofman A, van Leeuwen JP, Witteman JC, Pols HA, Uitterlinden AG, Klaver CC, Franco O.H, Rivadeneira F. High bone mineral density and fracture risk in type 2 diabetes as skeletal complications of inadequate glucose control: the Rotterdam Study. *Diabetes care.* 2013; 36(6), 1619–1628.
95. Schwartz AV, Margolis KL, Sellmeyer DE, Vittinghoff E, Ambrosius W T, Bonds DE, Josse RG, Schnall AM, Simmons DL, Hue TF, Palermo L, Hamilton BP, Green JB, Atkinson HH, O'Connor PJ, Force RW, Bauer DC. Intensive glycemic control is not associated with fractures or falls in the ACCORD randomized trial. *Diabetes care,* 2012;35(7), 1525–1531.
96. Stratton IM, Adler AI, Neil HA, Matthews DR, Manley SE, Cull CA, Hadden D, Turner RC, Holman RR. Association of glycaemia with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 35): prospective observational study. *BMJ (Clinical research ed.)*, 2000; 321(7258), 405–412.
97. Wang L, Li T, Liu J, et al. Association between glycosylated hemoglobin A1c and bone biochemical markers in type 2 diabetic postmenopausal women: a cross-sectional study. *BMC Endocr Disord.* 2019;19(1):31. Published 2019 Mar 12.
98. Koh WP, Wang R, Ang LW, Heng D, Yuan JM, Yu MC. Diabetes and risk of hip fracture in the Singapore Chinese Health Study. *Diabetes Care* 2010; 33: 1766–70.
99. Lee RH, Sloane R, Pieper C, Lyles KW, Adler RA, Van Houtven C, LaFleur J, Colón-Emeric C. Glycemic Control and Insulin Treatment Alter Fracture Risk in Older Men With Type 2 Diabetes Mellitus. *Journal of bone and mineral research: the official journal of the American Society for Bone and Mineral Research,* 2019; 34(11), 2045–2051.

100. Yang Y, Hu X, Zhang Q, Zou R. Diabetes mellitus and risk of falls in older adults: a systematic review and meta-analysis. *Age and ageing*, 2016; 45(6), 761–767.
101. Del Prato S, Camisasca R, Wilson C, Fleck P. Durability of the efficacy and safety of alogliptin compared with glipizide in type 2 diabetes mellitus: a 2-year study. *Diabetes Obes Metab*. 2014;16(12):1239-1246.
102. Zhang Z, Cao Y, Tao YEM, Tang J, Liu Y, Li F. Sulfonylurea and fracture risk in patients with type 2 diabetes mellitus: A meta-analysis. *Diabetes research and clinical practice*. 2020; 159, 107990.
103. Zhu ZN, Jiang YF, Ding T. Risk of fracture with thiazolidinediones: an updated meta-analysis of randomized clinical trials. *Bone* 2014; 68: 115–23
104. Loke YK, Singh S, Furberg CD. Long-term use of thiazolidinediones and fractures in type 2 diabetes: a meta-analysis. *CMAJ* 180, 32–39 (2009).
105. Zhu ZN, Jiang YF, Ding T. Risk of fracture with thiazolidinediones: an updated meta-analysis of randomized clinical trials. *Bone* 2014; 68, 115–123.
106. Ljunggren Ö, Bolinder J, Johansson L, et al. Dapagliflozin has no effect on markers of bone formation and resorption or bone mineral density in patients with inadequately controlled type 2 diabetes mellitus on metformin. *Diabetes Obes Metab*. 2012;14(11):990-999.
107. Watts NB, Bilezikian JP, Usiskin K, Edwards R, Desai M, Law G, Meininger G. Effects of Canagliflozin on Fracture Risk in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2016; 101(1), 157–166.
108. Hough FS, Pierroz DD, Cooper C, Ferrari SL; IOF CSA Bone and Diabetes Working Group. MECHANISMS IN ENDOCRINOLOGY: Mechanisms and evaluation of bone fragility in type 1 diabetes mellitus. *Eur J Endocrinol*. 2016;174(4):R127-R138.
109. Khan TS, Fraser LA. Type 1 diabetes and osteoporosis: from molecular pathways to bone phenotype. *J Osteoporos*. 2015;2015:174186.
110. T. Neumann, S. Lodes, B. K"astner et al., "High serum pentosidine but not esRAGE is associated with prevalent fractures in type 1 diabetes independent of bone mineral density and glycaemic control," *Osteoporosis International*. 2014; 25 (5) 1527–1533.
111. Roggen I, Gies I, Vanbesien J, Louis O, Schepper J. Trabecular bone mineral density and bone geometry of the distal radius at

- completion of pubertal growth in childhood Type 1 diabetes. *Hormone Research in Paediatrics*. 2013; 79 (2) 68–74.
112. Saha MT, Sievanen H, Salo MK, Tulokas S, Saha HH. Bone mass and structure in adolescents with type 1 diabetes compared to healthy peers. *Osteoporos. Ont.* 2009; 20, 1401–1406.
  113. Napoli N, Strollo R, Paladini A, Briganti SI, Pozzilli P, Epstein S. The alliance of mesenchymal stem cells, bone, and diabetes. *Int J Endocrinol.* 2014;2014:690783.
  114. Cornish J, Naot D. Amylin and adrenomedullin: novel regulators of bone growth. *Curr. Pharm. Design* 8, 2009–2021 (2002).
  115. Shah VN, Harrall, K. K., Shah, C. S., Gallo, T. L., Joshee, P., Snell-Bergeon, J. K., & Kohrt, W. M. (2017). Bone mineral density at femoral neck and lumbar spine in adults with type 1 diabetes: a meta-analysis and review of the literature. *Osteoporosis international: a journal established as result of cooperation between the European Foundation for Osteoporosis and the National Osteoporosis Foundation of the USA*, 28(9), 2601–2610.
  116. Moayeri A, Mohamadpour M, Mousavi SF, Shirzadpour E, Mohamadpour S, Amraei M. Fracture risk in patients with type 2 diabetes mellitus and possible risk factors: a systematic review and meta-analysis. *Ther Clin Risk Manag.* 2017;13:455-468.
  117. Picke AK, Campbell G, Napoli N, Hofbauer LC, Rauner M. Update on the impact of type 2 diabetes mellitus on bone metabolism and material properties. *Endocr Connect.* 2019;8(3):R55-R70. doi:10.1530/EC-18-0456
  118. Sacks D, Baxter B, Campbell B, Carpenter J, Cognard C, Dippel D, Eesa M, Fischer U, Hausegger K, Hirsch JA, Shazam Hussain M, Jansen O, Jayaraman MV, Khalessi AA, Kluck, BW, Lavine S, Meyers PM, Ramee S, Rüfenacht D, Vorwerk D. Multisociety Consensus Quality Improvement Revised Consensus Statement for Endovascular Therapy of Acute Ischemic Stroke. *International journal of stroke: official journal of the International Stroke Society.* 2018; 13(6), 612–632.
  119. Kerkeni M, Saidi A, Bouzidi H, Ben Yahya S, Hammami M. Elevated serum levels of AGEs, sRAGE, and pentosidine in Tunisian patients with severity of diabetic retinopathy. *Microvasc Res* 2012;84:378e83.
  120. Manavalan, J. S. et al. Circulating osteogenic precursor cells in type 2 diabetes mellitus. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2012; 97, 3240–3250.
  121. Hygum K, Starup-Linde J, Harslof T, Vestergaard P, Langdahl BL. Mechanisms in endocrinology: diabetes mellitus, a state of low

- bone turnover - a systematic review and meta-analysis. *Eur J Endocrinol* 2017;176:R137e57.
122. Pritchard JM, et al. Changes in trabecular bone microarchitecture in postmenopausal women with and without type 2 diabetes: a two year longitudinal study. *BMC Musculoskelet. Disord.* 2012;14, 114.
  123. Janghorbani M, Van Dam RM, Willett WC, Hu FB. Systematic review of type 1 and type 2 diabetes mellitus and risk of fracture. *Am J Epidemiol.* 2007;166(5):495–505.
  124. Vestergaard P. Discrepancies in bone mineral density and fracture risk in patients with type 1 and type 2 diabetes—a meta-analysis. *Osteoporos Int.* 2007;18(4):427–444.
  125. Yang IH, Lee SH, Chin SO, Chon S. A latent autoimmune diabetes in adults patient manifesting severe musculoskeletal complications. *J Bone Metab.* 2014;21(4):283-289.
  126. Napoli N, Strollo R, Defeudis G, et al. Serum Sclerostin and Bone Turnover in Latent Autoimmune Diabetes in Adults. *J Clin Endocrinol Metab.* 2018;103(5):1921-1928.
  127. Hu Y, Li X, Yan X, Huang G, Dai R, Zhou Z. Bone mineral density spectrum in individuals with type 1 diabetes, latent autoimmune diabetes in adults, and type 2 diabetes. *Diabetes Metab Res Rev.* 2020;e3390.
  128. 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):2813-2818
  129. Di Cesar DJ, Ploutz-Snyder R, Weinstock RS, Moses AM. Vitamin D deficiency is more common in type 2 in type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2006; 29 (1) 174.
  130. Leidig-Bruckner G, Grobholz S, Bruckner T, Scheidt-Nave C, Nawroth P, Schneider JG. Prevalence and determinants of osteoporosis in patients with type 1 and type 2 diabetes mellitus. *BMC Endocr Disord* 2014; 14:33
  131. Dobnig H, Piswanger-Solkner JC, Roth M, Obermayer- Pietsch B, Tiran A, Strele A, et al. Type 2 diabetes mellitus in nursing home patients: effects on bone turnover, bone mass, and fracture risk. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91: 3355-3363.
  132. Mori H, Okada Y, Tanaka Y. Incidence of Vitamin D Deficiency and Its Relevance to Bone Metabolism in Japanese Postmenopausal Women with Type 2 Diabetes Mellitus. *Intern Med.* 2015;54(13):1599-604

133. Kim YJ, Park SO, Kim TH, Lee JH, Kim SH. The association of serum 25-hydroxyvitamin D and vertebral fractures in patients with type 2 diabetes *Endocrine Journal* 2013; 60 (2): 179-184
134. Masse´ PG, Pacifique MB, Tranchant CC, Arjmandi BH, Ericson KL, Donovan SM, et al. Bone Metabolic Abnormalities Associated with Well-Controlled Type 1 Diabetes (IDDM) in Young Adult Women: A Disease Complication Often Ignored or Neglected. *J Am Coll Nutr* 2010; 29 (4) : 419–429
135. Dagdelen S, Sener D, Bayraktar M. Influence of type 2 diabetes mellitus on bone mineral density response to bisphosphonates in late postmenopausal osteoporosis. *Adv Ther.* 2007;24(6):1314-1320
136. Nair KS, Rizza RA, O'Brien P, et al. DHEA in elderly women and DHEA or testosterone in elderly men. *N Engl J Med.* 2006;355(16):1647-1659. doi:10.1056/NEJMoa054629
137. Chakreeyarat, S., Saetung, S., Chailurkit, L. et al. Elevated vitamin D status in postmenopausal women on thiazolidinediones for type 2 diabetes. *Endocr* 39, 278–282 (2011).
138. Ogata M, Ide R, Takizawa M, et al. Association between basal metabolic function and bone metabolism in postmenopausal women with type 2 diabetes. *Nutrition.* 2015;31(11-12):1394-1401.
139. Gil-Díaz MC, Raynor J, O'Brien KO, Schwartz GJ, Weber DR. Systematic review: associations of calcium intake, vitamin D intake, and physical activity with skeletal outcomes in people with Type 1 diabetes mellitus. *Acta Diabetol.* 2019;56(10):1091-1102. doi:10.1007/s00592-019-01334-5
140. Mori H, Okada Y, Tanaka Y. Incidence of Vitamin D Deficiency and Its Relevance to Bone Metabolism in Japanese Postmenopausal Women with Type 2 Diabetes Mellitus. *Intern Med.* 2015;54(13):1599-1604.
141. Guo L, Gao Z, Ge H. Effects of serum 25-hydroxyvitaminD level on decreased bone mineral density at femoral neck and total hip in Chinese type 2 diabetes. *PLoS One*
142. Wang XF, Yu JJ, Wang XJ, et al. The associations between hypovitaminosis D, higher PTH levels with bone mineral densities, and risk of the 10-year probability of major osteoporotic fractures in chinese patients with T2DM. *Endocr Pract.* 2018;24(4):334-341.
143. Saenger AK, Laha TJ, Bremner DE, Sadrzadeh SM. 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.

144. Garrow JS, Webster J. Quetelet's index (W/H<sup>2</sup>) as a measure of fatness. *Int J Obesity* 1985; 9(2): 147-53
145. 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.
146. <http://www.cancer.org/espanol/cancer/cancerdepiel-celulasbasalesycelulasescamosas/recursosadicionales/fragmentado/preveccion-y-deteccion-temprana-del-cancer-de-piel-what-is-u-v-radiation>. Consultado:
147. De Troya-Martín M, Blázquez-Sánchez N, Rivas-Ruiz F, Fernández-Canedo I, Rupérez-Sandoval A, Pons-Palliser J, et al. Validación de un cuestionario en español sobre comportamientos, actitudes y conocimientos relacionados con la exposición solar: «Cuestionario a pie de playa» *Actas Dermosifiliogr* 2009;100:586-595.
148. Estrategia mundial sobre régimen alimentario, actividad física y salud. OMS. 2008. Disponible en: <http://www.who.int/dietphysicalactivity/pa/es/>
149. Craig CL, Marshall AL, Sjostrom M, Bauman AE, Booth ML, Ainsworth BE, et al. International physical activity questionnaire: 12-country reliability and validity. *Med Sci Sports Exerc* 2003;35:1381-1395.
150. Raška I Jr, Rašková M, Zikán V, Škrha J. Body composition is associated with bone and glucose metabolism in postmenopausal women with type 2 diabetes mellitus. *Physiol Res* 2017; 66(1):99-111.
151. Yilmaz V, Umay E, Gundogdu I, Tezel N. (2018) Effect of type 2 diabetes mellitus on treatment outcomes of patients with postmenopausal osteoporosis: a retrospective study. *J Diabetes Metab Disord.* 17(2):181-187.
152. Sundararaghavan V, Mazur MM, Evans B, Liu J, Ebraheim NA. (2017) Diabetes and bone health: latest evidence and clinical implications. *Ther Adv Musculoskelet Dis.* 9:67-74.
153. Vianna AGD, Sanches CP, Barreto FC. (2017) Review article: effects of type 2 diabetes therapies on bone metabolism. *Diabetol Metab Syndr.* 9:75. doi: 10.1186/s13098-017-0274-5.
154. Sanches CP, Vianna AGD, Barreto FC. (2017) The impact of type 2 diabetes on bone metabolism. *Diabetol Metab Syndr.* 9:85. doi: 10.1186/s13098-017-0278-1.
155. Saif-Elnasr M, Ibrahim IM, Alkady MM. (2017) Role of Vitamin D on glycemic control and oxidative stress in type 2 diabetes mellitus. *J Res Med Sci.* 22:22. doi: 10.4103/1735-1995.200278.

156. Perez-Diaz I, Sebastian-Barajas G, Hernandez-Flores ZG, Rivera-Moscoso R, Osorio-Landa HK, Flores-Rebollar A. (2015) The impact of vitamin D levels on glycemic control and bone mineral density in postmenopausal women with type 2 diabetes. *J Endocrinol Invest.* 38:1365-72.
157. Chen Z, Zhao GH, Zhang YK, Shen GS, Xu YJ, Xu NW. (2017) Research on the correlation of diabetes mellitus complicated with osteoporosis with lipid metabolism, adipokines and inflammatory factors and its regression analysis. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 21:3900-5.
158. Rozman B, Klaić ZB, Skreb F. (2003) Influence of the incoming solar radiation on the bone mineral density in the female adult population in Croatia. *Coll Antropol.* 27:285-92.
159. Al-Daghri NM, Alkharfy KM, Al-Othman A, Yakout SM, Al-Saleh Y, Fouda MA, Sulimani R, Sabico S. (2012) Effect of gender, season, and vitamin D status on bone biochemical markers in Saudi diabetes patients. *Molecules.* 17:8408-18.
160. Akagawa M, Miyakoshi N, Kasukawa Y, Ono Y, Yuasa Y, Nagahata I, Sato C, Tsuchie H, Nagasawa H, Hongo M, Shimada Y. (2018) Effects of activated vitamin D, alfacalcidol, and low-intensity aerobic exercise on osteopenia and muscle atrophy in type 2 diabetes mellitus model rats. *PLoS One.* 13:e0204857. doi: 10.1371/journal.pone.0204857.
161. Yilmaz V, Umay E, Gundogdu I, Tezel N. (2018) Effect of type 2 diabetes mellitus on treatment outcomes of patients with postmenopausal osteoporosis: a retrospective study. *J Diabetes Metab Disord.* 17(2):181-187.
162. Sundararaghavan V, Mazur MM, Evans B, Liu J, Ebraheim NA. (2017) Diabetes and bone health: latest evidence and clinical implications. *Ther Adv Musculoskelet Dis.* 9:67-74.
163. Moseley KF, Chia CW, Simonsick EM, Egan JM, Ferrucci L, Sellmeyer DE. (2015) Sex-specific differences in progressive glucose intolerance and hip geometry: the Baltimore Longitudinal Study of Aging. *Osteoporos Int.* 26:1555-62.
164. Vianna AGD, Sanches CP, Barreto FC. (2017) Review article: effects of type 2 diabetes therapies on bone metabolism. *Diabetol Metab Syndr.* 9:75. doi: 10.1186/s13098-017-0274-5.
165. Mabileau G, Chappard D, Flatt P, Irwin N. (2015) Effects of anti-diabetic drugs on bone metabolism. *Expert Rev Endocrinol Metab.* 10:663-675.



INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL  
SEGURIDAD Y SOLIDARIDAD SOCIAL

**ANEXO 1. Consentimiento Informado**

17. ANEXOS



INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL  
UNIDAD DE EDUCACIÓN, INVESTIGACIÓN  
Y POLÍTICAS DE SALUD  
COORDINACIÓN DE INVESTIGACIÓN EN SALUD  
**CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA  
PACIENTES SIN DIABETES.**

CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA PARTICIPACIÓN EN PROTOCOLOS DE INVESTIGACIÓN

**Nombre del estudio:** "Asociación de las concentraciones de vitamina D con densidad mineral ósea en pacientes con diabetes autoinmune latente del adulto "

**Lugar y fecha:** México, D.F. a \_\_\_\_\_ de \_\_\_\_\_ del 201\_\_\_\_.

**Número de registro:** R-2013-3601-117 dictamen de modificación de cambio de título y alumno autorizada 12/01/2016 por Comité Local de Investigación y Ética en Investigación en Salud No. 3601

**Justificación:** Los resultados de la presente investigación, podrían ampliar el conocimiento de LADA y conducir al establecimiento de hipótesis para el desarrollo de nuevas oportunidades preventivas y terapéuticas enfocadas a la atención y cuidado de la salud ósea, disminuyendo, a largo plazo el desarrollo de complicaciones esqueléticas.

**Objetivo del estudio:** Determinar si las concentraciones de vitamina D y densidad mineral ósea son diferentes en pacientes con LADA cuando se comparan con los pacientes con diabetes tipo 2 y controles sanos.

**Procedimientos:** Se le realizará interrogatorio y examen clínico completo con edad, peso, talla y presión arterial sistémica. Se le tomará una muestra de sangre previo ayuno de 8 a 12 h para la medición de glucosa, hemoglobina glucosilada A1c (Hb A1c), perfil de lípidos y 25 hidroxí-vitamina D y una densitometría ósea con la cual conoceremos su contenido mineral óseo que consiste en una imagen instantánea de la salud de sus huesos.

**Posibles riesgos y molestias:** El pinchazo o sensación de picadura cuando se inserta la aguja al momento de tomar la muestra de sangre (es posible que se presente un leve moretón en el brazo), también se le tomará un escaneo de su cuerpo completo, columna lumbar y pelvis cuya cantidad de radiación es mínima.

**Posibles beneficios que recibirá al participar en el estudio:** Resultados de exámenes de laboratorio, de densidad mineral ósea y composición corporal; además de una evaluación nutricional para darle las recomendaciones 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 Wacher 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](mailto:comision.etica@imss.gob.mx)

\_\_\_\_\_  
Nombre y firma del sujeto

\_\_\_\_\_  
Nombre y firma de quien obtiene el consentimiento

\_\_\_\_\_  
Testigo 1

\_\_\_\_\_  
Testigo 2

\_\_\_\_\_  
Nombre, dirección, relación y firma

\_\_\_\_\_  
Nombre, dirección, relación y firma



**INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL**  
SEGURIDAD Y SOLIDARIDAD SOCIAL



**INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL**  
**UNIDAD DE EDUCACIÓN, INVESTIGACIÓN**  
**Y POLITICAS DE SALUD**  
**COORDINACIÓN DE INVESTIGACIÓN EN SALUD**  
**CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA**  
**PACIENTES CON DIABETES.**

CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA PARTICIPACIÓN EN PROTOCOLOS DE INVESTIGACIÓN

**Nombre del estudio:** "Asociación de las concentraciones de vitamina D con densidad mineral ósea en pacientes con diabetes autoinmune latente del adulto "

**Lugar y fecha:** México, D.F. a \_\_\_\_ de \_\_\_\_\_ del 201 \_\_\_\_.

**Número de registro:** R-2013-3601-117, dictamen de modificación de cambio de título y alumno autorizada 12/01/2016 por Comité Local de Investigación y Ética en Investigación en Salud No. 3601

**Justificación:** Los resultados de la presente investigación, podrían ampliar el conocimiento de LADA y conducir al establecimiento de hipótesis para el desarrollo de nuevas oportunidades preventivas y terapéuticas enfocadas a la atención y cuidado de la salud ósea, disminuyendo, a largo plazo el desarrollo de complicaciones esqueléticas..

**Objetivo del estudio:** Determinar si las concentraciones de vitamina D y densidad mineral ósea son diferentes en pacientes con LADA cuando se comparan con los pacientes con diabetes tipo 2 y controles sanos.

**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 medición de glucosa, insulina, péptido C, perfil de lípidos, vitamina D y hemoglobina glucosilada A1c (Hb A1c) y densidad mineral ósea.

**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, de densidad mineral ósea y composición corporal; además de una evaluación nutricional para darle las recomendaciones 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](mailto:comision.etica@imss.gob.mx)

\_\_\_\_\_  
Nombre y firma del sujeto

\_\_\_\_\_  
Nombre y firma de quien obtiene el consentimiento

Testigo 1

Testigo 2

\_\_\_\_\_  
Nombre, dirección, relación y firma

\_\_\_\_\_  
Nombre, dirección, relación y firma



## ANEXO 2. HOJA DE LLENADO

Fecha: dd \_\_\_ m \_\_\_ año \_\_\_ Folio: \_\_\_\_\_

**“Asociación de las concentraciones de vitamina D con densidad mineral ósea en pacientes con diabetes autoinmune latente del adulto”**

### 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		

<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>
--	--

3. ¿Consumes bebidas alcohólicas? SI NO

4. ¿Cuántas copas consumes a la semana? \_\_\_\_\_

5. ¿Desde hace cuántos años? \_\_\_\_\_ ¿Qué tipo? \_\_\_\_\_

6. ¿Usted fuma?

7. ¿Cuántos cigarrillos consumes al día? \_\_\_\_\_ ¿Desde hace cuántos años? \_\_\_\_\_

8. Alergia alimentaria SI NO

9. Intolerancia alimentaria SI NO ¿A qué? \_\_\_\_\_

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

### 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

¿Por qué? \_\_\_\_\_

Tipo de dieta prescrita: \_\_\_\_\_ Apego \_\_\_\_\_%

Causas de no apego: \_\_\_\_Cansancio \_\_\_\_Anorexia \_\_\_\_Dificultad para atender \_\_\_\_Economía

Otra: \_\_\_\_\_

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

15. Cantidad de líquidos al día: \_\_\_\_\_

F) DIETA HABITUAL:

DESAYUNO HORARIO: _____	
COLACIÓN I HORARIO: _____	
COMIDA HORARIO: _____	
COLACIÓN II HORARIO: _____	
CENA HORARIO: _____	

Nutrientos	Gr	Kcal	%Adecuación	%VET
HC				
Prot				
Lip				
TOTAL				

Diagnóstico dietético final:

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

**G) INDICADORES ANTROPOMÉTRICOS**

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

**H) 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		

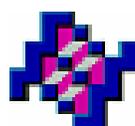
23. ¿Con qué frecuencia usted..?

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 arderse 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 quemó), 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             
 Día      Mes      Año

Edad de Paciente (en años cumplidos) \_\_\_\_\_

Durante el año previo a este día, ¿con qué frecuencia consumió usó 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 leña el círculo (no lo tache) y en la columna de la derecha el número correspondiente a la frecuencia de consumo reportada.

FRECUENCIA DE CONSUMO												
	ALIMENTO PRODUCTOS LÁCTEOS	NUNCA (0)	MENOS DE UNA VEZ AL MES (1)	VEC ES AL MES (2)	VECES A LA SEMANA			VECES AL DÍA				
					1	24	56	1	23	45	6	
					(3)	(4)	(5)	(6)	(7)	(8)	(9)	
1	UN VASO DE LECHE ENTERA	<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"/>
2	UNA REBANADA DE QUESO FRESCO O ¼ TAZA COTTAGE	<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"/>
3	UNA REBANADA DE QUESO OAXACA	<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"/>
4	UNA REBANADA DE QUESO MANCHEGO O CHILIHUILA	<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"/>
5	UNA LICHIARADA DE QUESO 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"/>
6	UNA TAZA DE YOGURTH O BULGARS	<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"/>
7	UNA ROLLITO CON HELADO DE LECHE	<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 este día, ¿con qué frecuencia consumió usó frutas?  
 Por favor indique con una cruz, en la columna de frecuencias, la opción que considere más cercana a su realidad, incluya las frutas que estuvieron disponibles sólo en temporada.

Durante el año previo a este día, ¿Con qué frecuencia consumió usted huevos, carnes y embutidos?

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 EMBUTIDOS	NUNCA (1)	MENOS DE UNA VEZ AL MES (2)	VECES AL MES (3)	VECES A LA SEMANA			VECES AL DÍA			
					1 (4)	24 (5)	56 (6)	1 (7)	23 (8)	48 (9)	6 (10)
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"/>	<input type="radio"/>
27	UNA PEZA 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"/>	<input type="radio"/>
28	UNA REBANADA DE JAMÓN	<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"/>
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"/>	<input type="radio"/>
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"/>	<input type="radio"/>
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"/>	<input type="radio"/>
32	UN PEDAZO DE CHICHARRÓN	<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"/>
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"/>	<input type="radio"/>
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"/>	<input type="radio"/>
35	UN BISTECK 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"/>	<input type="radio"/>
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"/>	<input type="radio"/>
37	UN PLATO DE PESCADO FRESCO (mojarra, 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"/>	<input type="radio"/>
38	UN PLATO DE SARDINAS 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"/>	<input type="radio"/>
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"/>	<input type="radio"/>
40	UN PLATO DE CARNITAS	<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"/>
41	UN PLATO DE BARBACOA	<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 estas 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)	8 (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"/>	<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"/>	<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"/>	<input type="radio"/>
45	Media taza de zanahorias	<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"/>
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"/>	<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"/>	<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"/>	<input type="radio"/>
49	Media taza de nopalitos	<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"/>
50	UN plato de sopa cremosa de verduras	<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"/>
51	Medio aguacate	<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"/>
52	Media taza de flor de calabaza	<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"/>
53	Media taza de coliflor	<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"/>
54	Media taza de ejotes	<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"/>
55	UNA cucharadita de salsa picante o chiles con sus alimentos	<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"/>
56	Chiles de lata	<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"/>
57	UN platillo con chiles seco	<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"/>
58	UN sote	<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 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 LA SEMANA			VECES AL DÍA				
				1 (3)	24 (4)	56 (5)	1 (6)	23 (7)	48 (8)	6 (9)	
59 UNPLATO 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"/>	LL
60 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"/>	LL
61 UNPLATO 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"/>	LL
62 UNPLATO 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"/>	LL
63 UNPLATO DE LENTILLAS 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"/>	LL

FRECUENCIA DE CONSUMO											
ALIMENTO CERDALES	NUNCA (0)	MENOS DE UNA VEZ AL MES (1)	VECES AL MES (2)	VECES LA SEMANA			VECES AL DÍA				
				1 (3)	24 (4)	56 (5)	1 (6)	23 (7)	48 (8)	6 (9)	
64 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"/>	LL
65 TORTILLAS DE TRUJO (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"/>	LL
66 UN ARROZANADA DE PAN DE CAJA (TIPO BINGO)	<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"/>	LL
67 UN ARROZANADA DE PAN DE CAJA 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"/>	LL
68 UN BOLLITO DE 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"/>	LL
69 UNA PEZA 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"/>	LL
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"/>	LL
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"/>	LL
72 UN PLATO DE AVENA	<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"/>	LL
73 UN TAZÓN DE CEREAL DE CAJA (TIPO BINGO) DE MAIZ ¿CUAL? _____	<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"/>	LL
74 CEREAL ALTO EN FIBRA ¿CUAL? _____	<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"/>	LL

Durante el año prevé a este día. ¿Con qué frecuencia consumirá 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 (1)	MENOS DE UNA VEZ AL MES (2)	VECES AL MES (3)	VECES A LA SEMANA			VECES AL DÍA			
					1 (4)	24 (5)	56 (6)	1 (7)	23 (8)	48 (9)	6 (10)
90	ACEITE 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"/>
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"/>
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"/>
93	ACEITE DE CARTAMO	<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"/>
95	UNACUCHARADIDE 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"/>
96	UNACUCHARADIDE MANTEQUILLA	<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	UNACUCHARADIDE 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"/>
98	UNACUCHARADIDE 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"/>
99	UNACUCHARADIDE MANTECA 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"/>
100	UNACUCHARADIDE MANTECA 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"/>

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

FRECUENCIA DE CONSUMO											
ALIMENTO ANTOJITOS		NUNCA (0)	MENOS DE UNA VEZ AL MES (1)	VEC ES AL MES (2)	VECES A LA SEMANA			VECES AL DÍA			
					1 (3)	2-4 (4)	5-6 (5)	1 (6)	2-3 (7)	4-6 (8)	6 (9)
101	UN TACÓ AL PASTOR	<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"/>
102	LIN SOPRO 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"/>
103	LIN PLATO CON PIZZOLE	<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"/>
104	LIN TAMAL	<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"/>

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 esta lista, el año previo a este día.

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

¿Cuántas cucharaditas de azúcar le agrega usted a sus alimentos, a lo largo del día? Tome en cuenta lo que le pone al café, licuado, etc.  
cucharaditas.  
\_\_\_\_\_

¿Le agrega usted sal a sus alimentos antes de probarlos?

Si \_\_\_\_\_ No \_\_\_\_\_

¿Se come usted el pellejo de pollo?

Si \_\_\_\_\_ No \_\_\_\_\_

¿Se come usted el gordito de la carne?

Si \_\_\_\_\_ No \_\_\_\_\_

¿Cuántos meses del año pasado consumió usted vitaminas?

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

¿Cuál o cuáles? \_\_\_\_\_

¿Cuántos meses del año pasado consumió usted suplemento de calcio?

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 \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

