



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO**  
**PROGRAMA DE MAestrÍA Y DOCTORADO EN CIENCIAS MÉDICAS,**  
**ODONTOLÓGICAS Y DE LA SALUD**  
**FACULTAD DE MEDICINA**  
**“FACTORES ASOCIADOS A LA DENSIDAD MINERAL ÓSEA EN**  
**ADULTOS CON DIABETES MELLITUS TIPO 1 DEL INCMNSZ”**

**TESIS**

**QUE PARA OPTAR POR EL GRADO DE:**

Maestra en Ciencias de la Salud

Campo Epidemiología Clínica

**PRESENTA**

LN. Rossy Stephany López Prieto

**TUTOR PRINCIPAL:**

**Dra. Paloma Almeda Valdés**

Adscrita al Departamento de Endocrinología y Metabolismo de Lípidos

Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán

**COMITÉ TUTOR:**

**Dra. Patricia Elena Clark Peralta**

Jefa de la Unidad de Epidemiología Clínica

Hospital Infantil Federico Gómez

**Dra. Rita Angélica Gómez Díaz**

Unidad de Epidemiología Clínica

Hospital de Especialidades, Centro Médico Nacional Siglo XXI

Ciudad de México, septiembre 2022



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.

## **AGRADECIMIENTOS**

Se otorga el reconocimiento por su apoyo al Consejo de Ciencia y Tecnología (CONACYT), a la Universidad Nacional Autónoma de México (UNAM) y al Programa de Maestría en Ciencias Médicas, Odontológicas y de la Salud. Así como al personal científico que labora en el departamento de Endocrinología y Metabolismo de Lípidos y en la Unidad de Investigación de Enfermedades Metabólicas.

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 está 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.

## TABLA DE CONTENIDO

<b>ABREVIATURAS .....</b>	<b>6.</b>
<b>MARCO TEÓRICO.....</b>	<b>9</b>
<b>1. Diabetes mellitus tipo 1.....</b>	<b>9</b>
<b>1.1. Definición de diabetes mellitus tipo 1.....</b>	<b>9</b>
<b>1.2. Epidemiología de la diabetes mellitus tipo 1.....</b>	<b>9</b>
<b>1.3. Fisiopatología de la diabetes mellitus tipo 1 .....</b>	<b>9</b>
<b>1.4. Complicaciones de la diabetes mellitus .....</b>	<b>10</b>
<b>2. Osteoporosis.....</b>	<b>12</b>
<b>2.1. Definición de densidad mineral ósea.....</b>	<b>12</b>
<b>2.2. Definición de osteoporosis .....</b>	<b>12</b>
<b>2.3. Epidemiología de osteoporosis .....</b>	<b>13</b>
<b>2.4. Fisiopatología de la osteoporosis .....</b>	<b>13</b>
<b>2.5. Factores de riesgo asociados a osteoporosis .....</b>	<b>14</b>
<b>3. Diabetes mellitus tipo 1 y osteoporosis .....</b>	<b>18</b>
<b>4. Técnicas densitométricas.....</b>	<b>19</b>
<b>4.1. Absorciometría dual de rayos X.....</b>	<b>21</b>
<b>ANTECEDENTES .....</b>	<b>24</b>
<b>Tabla 3. Cuadro de evidencia (actualización mayo 2022).....</b>	<b>27</b>
<b>PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....</b>	<b>31</b>
<b>JUSTIFICACIÓN .....</b>	<b>32</b>
<b>PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN .....</b>	<b>33</b>
<b>HIPÓTESIS .....</b>	<b>33</b>
<b>OBJETIVO .....</b>	<b>33</b>
<b>General .....</b>	<b>33</b>
<b>Específicos .....</b>	<b>33</b>
<b>Secundarios.....</b>	<b>33</b>
<b>METODOLOGÍA.....</b>	<b>34</b>
<b>Diseño del estudio.....</b>	<b>34</b>
<b>Población de estudio .....</b>	<b>34</b>
<b>Lugar del estudio.....</b>	<b>34</b>
<b>Tipo de muestreo.....</b>	<b>35</b>

Criterios de selección.....	35
Criterios de inclusión.....	35
Criterios de exclusión.....	35
Criterios de eliminación .....	35
Procedimientos .....	36
Operacionalización de variables .....	38
Agradecimientos.....	¡Error! Marcador no definido.
<b>RESULTADOS .....</b>	<b>58</b>
<b>DISCUSIÓN DE RESULTADOS.....</b>	<b>73</b>
<b>CONCLUSIÓN.....</b>	<b>77</b>
<b>BIBLIOGRAFÍA.....</b>	<b>78</b>
<b>ANEXOS.....</b>	<b>82</b>
Anexo1. Cronograma de actividades.....	82
Anexo 2. Carta de consentimiento informado .....	83
Anexo 3. Registro del Protocolo.....	94
Anexo 4. Hoja de Recolección de datos.....	95
Anexo 5.Instrucciones para realizar el estudio de DXA.....	98
Anexo 6. Modelo conceptual .....	99

## ABREVIATURAS

AAI	Antiinsulina
Anti-GAD 65	Antidescaboxilasa de ácido glutámico
ATP	Adenosín trifosfato
BUA	Atenuación de ultrasonido de banda ancha
CMO	Contenido mineral óseo
DE	Desviación estándar
DM1	Diabetes mellitus tipo 1
DM2	Diabetes mellitus tipo 2
DMO	Densidad mineral ósea
DXA	Absorciometría dual de rayos X
ERC	Enfermedad renal crónica
HbA1c	Hemoglobina glucosilada
HR-pQCT	Tomografía computada cuantitativa periférica de alta resolución
IA2 o ICA 512	Antitirosina decarboxilasa
ICA	Antiislote
IDF	Federación Internacional de Diabetes
IGF-1	Factor similar a la insulina tipo 1
IMC	Índice de masa corporal
IMSS	Instituto Mexicano del Seguro Social
INCMNSZ	Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán
IRS	Sustrato del receptor de insulina
ISCD	Sociedad Internacional de Densitometría Clínica
LADA	Diabetes autoinmune latente en adultos
MAPK	Proteína quinasas activadas por mitógenos
MODY	Diabetes de la madurez que se presenta en los jóvenes
ODF	Factor de diferenciación de osteoclastos
OMS	Organización Mundial de la Salud

PI3-K/Akt	Fosfatidilinositol 3 cinasa
PPAR $\gamma$	Receptores activados por proliferadores peroxisomales
PTH	Hormona paratiroidea
QTC	Tomografía cuantitativa computarizada
RANKL	Receptor activador para el factor nuclear $\kappa\beta$
RX	Rayos X
TBS	Puntuación ósea trabecular
TNF- $\alpha$	Factor de necrosis tumoral
SXA	Absorciometría de rayos X simple
UI	Unidades internacionales
VDR	Receptor de vitamina D



# RESUMEN

## **Introducción**

Se ha descrito que en pacientes con DM1, la DMO baja es un hallazgo frecuente dando como consecuencia un incremento en la fragilidad del hueso y una mayor susceptibilidad a fracturas. Además, se han descrito factores asociados a osteoporosis, sin embargo, existe la necesidad de correlacionar los factores asociados con la densidad ósea en DM1 para proponer medidas de escrutinio para la prevención de osteoporosis en esta población.

## **Pregunta de Investigación**

¿Cuál es la correlación entre la DMO y la HbA1c, tiempo evolución de la diabetes, albuminuria y tasa de filtrado glomerular en los pacientes adultos  $\geq 18$  años con DM1 en el INCMNSZ?

## **Objetivo**

Determinar la correlación entre la DMO y la HbA1c, tiempo evolución de la diabetes, albuminuria y tasa de filtrado glomerular en pacientes adultos con DM1.

## **Metodología**

Se realizó un análisis transversal analítico, se incluyeron pacientes adultos con DM1 atendidos en el INCMNSZ, con un tamaño de muestra de 113 pacientes. Se recolectaron antecedentes generales, patológicos, no patológicos, así como estudios de laboratorio, además se realizó una evaluación antropométrica, así como el estudio de densitometría por personal calificado y certificado.

## **Resultados**

Se encontraron las siguientes correlaciones estadísticamente significativas entre la DMO y los factores asociados: de -0.37 y -0.36 entre la albuminuria y la DMO en cuello de fémur y en cadera total, respectivamente. De -0.27 y -0.21 entre el tiempo de evolución y la DMO en cuello de fémur y en cadera total respectivamente. Entre tasa de filtrado glomerular y la DMO en cuello de fémur y cuello superior de fémur de 0.20 y 0.22. Por último, entre la DMO en columna y la HbA1c de -0.24. Los individuos con complicaciones microvasculares tuvieron menor DMO en cuello de fémur, cuello superior de fémur y cadera total.

## **Conclusión**

En conclusión, existe una correlación entre la DMO y diferentes factores asociados a la DM1 como albuminuria, tasa de filtrado glomerular, tiempo de evolución y HbA1c. Además, los individuos con complicaciones microvasculares tuvieron menor DMO. Se requieren estudios longitudinales para profundizar en estos hallazgos.

## **Palabras clave**

Diabetes mellitus tipo 1, densidad mineral ósea, albuminuria, tasa de filtración glomerular estimada, tiempo de evolución, hemoglobina glucosilada.

## MARCO TEÓRICO

### 1. Diabetes mellitus tipo 1

#### 1.1. Definición de diabetes mellitus tipo 1

La DM1 es una enfermedad crónica caracterizada por la destrucción parcial o total de las células  $\beta$  de los islotes de Langerhans, dando como resultado la incapacidad de producción de insulina (1,2).

#### 1.2. Epidemiología de la diabetes mellitus tipo 1

A nivel mundial la incidencia de DM1 es del 3 a 5% por año, siendo mayor en el grupo preescolar. Aproximadamente el 4% de los niños con DM1 tienen menos de 2 años al momento del diagnóstico (3). La tasa de incidencia varía según los países, la etnia, la edad y el sexo, esta variación de la incidencia de la DM1 en el mundo está ampliamente documentada. Se ha descrito que la DM1 entre poblaciones sin antecedentes familiares de primer grado, es de 7 a 27 /100 000 habitantes (4).

La IDF en el 2019 reportó que, en México existen 26,578 personas con DM1. Por otro lado en el 2012, el IMSS reportó una incidencia de 6.2/100,000 habitantes en personas  $\leq$  19 años y los grupos de edad con una mayor incidencia fueron los de 10 a 14 años (5,6).

Las investigaciones dirigidas a conocer la incidencia de la DM1 en personas mayores de 30 años son escasas. Estudios poblacionales comunican en este grupo de edades una tasa de incidencia de 8.2/100 000 habitantes (4).

#### 1.3. Fisiopatología de la diabetes mellitus tipo 1

La DM1, es una enfermedad autoinmunitaria en la que la destrucción de los islotes está causada principalmente por células efectoras inmunitarias que reaccionan contra antígenos de las células  $\beta$  endógenas (7). El proceso de destrucción puede

llevar meses o años, pero la enfermedad se presenta clínicamente cuando queda solo una función aproximada de 10% a 20% de las células beta. Existen múltiples factores involucrados en su aparición, tales como agentes infecciosos (rubéola congénita, coxsackie B4), toxinas ambientales y factores genéticos (8). La patogenia autoinmune del daño celular se evidencia por la presencia de distintos anticuerpos humorales: ICA, AAI, Anti-GAD 65 y/o IA2 o ICA 512 (7).

Debido a la ausencia de células  $\beta$ , y por lo tanto deficiencia de producción de insulina por las mismas, aparece la hiperglucemia, característica bioquímica mejor reconocida en diabetes mellitus. Es por ello que los pacientes con DM1 dependen de la insulina para sobrevivir, ya que sin ella padecen complicaciones metabólicas, como cetoacidosis (7).

#### 1.4. Complicaciones de la diabetes mellitus

Se define una complicación como el agravamiento de una enfermedad o de un procedimiento médico con una patología intercurrente (9). La importancia de las complicaciones agudas dentro a la diabetes mellitus derivan de la asociación a alteraciones importantes como accidentes cardiovasculares o cerebrovasculares, lesiones neurológicas, coma y riesgo vital, que se ocasiona al no recibir tratamiento urgente u oportuno. Asimismo, la hiperglucemia crónica de la diabetes se correlaciona a daños a largo plazo, que provocan disfunción y fallo de varios órganos. Por lo que las complicaciones pueden afectar negativamente el pronóstico o el resultado de una enfermedad (10)(11).

La hipoglucemia constituye la complicación más frecuentemente asociada al tratamiento farmacológico de la diabetes mellitus y se define como una concentración de glucosa en sangre inferior a 70 mg/dl (12). Cualquier persona en tratamiento con hipoglucemiantes o insulina puede padecerla, aunque ocurre con mayor frecuencia en pacientes que siguen tratamiento intensivo con insulina (11).

La cetoacidosis diabética es la complicación metabólica aguda característica de la DM1, se produce como consecuencia de un déficit relativo o absoluto de insulina

que cursa con hiperglucemia generalmente superior a 300 mg/dl, cetonemia con cuerpos cetónicos totales en suero superior a 3 mmol/l, acidosis con pH inferior a 7.3 o bicarbonato sérico inferior a 15 meq/l (11)(13).

Por otro lado, las complicaciones crónicas se clasifican en dos grandes grupos que son microvasculares y macrovasculares. Las repercusiones de las complicaciones macrovasculares se asocian con un incremento de 3 a 4 veces en la morbimortalidad cardiovascular, constituyendo la principal causa de muerte en esta patología, así como las complicaciones microvasculares afectan notablemente a la calidad de vida de estos pacientes a la vez que se asocian con un elevado costo para el sistema sanitario (14) (11).

Dentro de las complicaciones microvasculares se encuentra la retinopatía, nefropatía y neuropatía diabética. La primera es la afección de la microvascularización retiniana. La retina es la estructura ocular más afectada por la diabetes, pero la enfermedad puede afectar a cualquier parte del aparato visual. Se clasifica en retinopatía no proliferativa, la cual se caracteriza por la aparición de microaneurismas, hemorragias, exudados duros y en retinopatía proliferativa, que se caracteriza por neoformación de nuevos vasos en retina y humor vítreo, hemorragias vítreas o prerretinianas con proliferación de tejido fibroso y, secundariamente, desprendimiento de retina (15)(11).

La segunda es la nefropatía diabética, causa principal de insuficiencia renal y una de las complicaciones más importantes de la diabetes de larga evolución. Conlleva a un deterioro de la función renal, es un proceso progresivo en el tiempo, habitualmente descrito como un camino descendente desde la normoalbuminuria hasta la insuficiencia renal terminal, atravesando estadios intermedios caracterizados por microalbuminuria y proteinuria clínica (15)(11).

La tercera y última complicación microvascular es la neuropatía diabética, caracterizada por el daño en los nervios y se define como la presencia de síntomas y/o signos de disfunción nerviosa periférica, la historia natural es variable y su curso clínico, impredecible. La neuropatía periférica, es la afectación en los nervios

periféricos afectando principalmente pies, piernas, manos y brazos, algunos de los síntomas que se pueden presentar son entumecimiento o reducción en la capacidad de sentir dolor o cambios de temperatura, hormigueo o sensación de ardor, dolor agudo y punzante que tal vez empeore durante la noche, sensibilidad extrema al tacto suave, debilidad muscular y pérdida los reflejos. La neuropatía autonómica, se produce cuando existe daño en los nervios que controlan las funciones corporales involuntarias, y se pueden presentar infecciones frecuentes de las vías urinarias, incontinencia urinaria o retención urinaria, estreñimiento, diarrea, vaciado estomacal lento (gastroparesis) que produce náuseas, vómitos, sensación de saciedad y pérdida de apetito, dificultad para tragar, disfunción eréctil en los hombres, entre otros (16)(15).

Por otro lado en las complicaciones macrovasculares podemos encontrar enfermedad coronaria, que se define como lesión o enfermedad en los principales vasos sanguíneos del corazón; enfermedad cerebrovascular, aquella que causa lesión en el cerebro por la interrupción de la irrigación sanguínea y por último la enfermedad vascular periférica, afección que se manifiesta con enfermedad de vasos sanguíneos, problemas estructurales y coágulos (15)(10).

## 2. Osteoporosis

### 2.1. Definición de densidad mineral ósea

La DMO, es un término usado en medicina para referirse a la cantidad de materia mineral, generalmente fósforo o calcio por unidad de área en los huesos (17).

### 2.2. Definición de osteoporosis

La osteoporosis es una enfermedad sistémica, progresiva, caracterizada por una DMO disminuida y deterioro de la microarquitectura del tejido óseo que conduce a un incremento de la fragilidad ósea y por consecuencia a susceptibilidad a las fracturas. Es una patología multifactorial cuyo origen se asocia a la edad,

menopausia o a otros factores de riesgo, entre los que se encuentran algunos síndromes endocrinos (17)(18).

### 2.3. Epidemiología de osteoporosis

A nivel mundial la incidencia anual de osteoporosis se considera del 1% en mujeres de 65 años, 2% en las de 75 años y 3% en las mayores de 85 años. En hombres mayores de 50 años es de 5.7 a 6.8/1000 personas/año lo que equivale aproximadamente a la mitad de lo observado para mujeres (17).

La prevalencia en México en mujeres y hombres mayores de 50 años es de 17 y 9% en columna lumbar, respectivamente y en cadera de 16 y 6%, respectivamente. Se ha estimado que el riesgo de fractura de cadera a lo largo de la vida en personas mexicanas es de 8.5% en mujeres y 3.8% en hombres(19).

### 2.4. Fisiopatología de la osteoporosis

El remodelado óseo es un fenómeno por el cuál el hueso está en constante formación y destrucción a lo largo de la vida, se lleva a cabo por medio de células encargadas de destruir pequeñas porciones de hueso, que son posteriormente sustituidas por hueso nuevo. El remodelado óseo tiene dos funciones principales: en primer lugar, sustituir el tejido óseo viejo por joven, lo cual aumenta la resistencia del esqueleto a las fracturas y en segundo lugar, asegurar la disponibilidad de minerales como el calcio, fósforo o magnesio, para ser transportados del hueso al líquido extracelular y viceversa, de acuerdo con las necesidades del organismo (20).

Las células principales que participan en el remodelado óseo son los osteoclastos, macrófagos especializados en resorción ósea, denominado así al fenómeno de destrucción de hueso y los osteoblastos, células derivadas del tejido conectivo que se encargan de formar el hueso. Existen otras células, como los osteocitos, linfocitos, macrófagos y células endoteliales que apoyan al proceso de remodelado (20).

La disfunción de las unidades de remodelado óseo, descrita en la osteoporosis se debe fundamentalmente a dos tipos de alteraciones. La primera consiste en el establecimiento de un “balance negativo” y la segunda en un aumento del número de unidades de remodelación, que da lugar a lo que se designa como “aumento del recambio óseo” (20).

En el adulto joven se ha descrito la existencia del balance óseo “cero”, nombrado así debido a que la cantidad de hueso que forman los osteoblastos es igual a la que han destruido previamente los osteoclastos. El pico máximo de DMO se encuentra entre los 20 y 30 años, no obstante la variación en la DMO para cada individuo es determinada genéticamente, en particular en lo que concierne a huesos compactos en comparación aquellos que son principalmente trabeculares (21). Sin embargo, alrededor de los 40 años, la cantidad de hueso formada por los osteoblastos comienza a ser algo menor que la destruida por los osteoclastos. Esta situación se describe como de “balance negativo” y su consecuencia, es la disminución de la cantidad total de la misma (20).

El aumento del número de unidades de remodelación supone un aumento del número de puntos del esqueleto en los que se pierde masa ósea, y por tanto una aceleración de dicha pérdida. Por lo tanto, aunque el balance negativo sea un factor indispensable para que se desarrolle pérdida de masa ósea, el factor que habitualmente es responsable de la mayor cantidad de masa ósea perdida es el aumento del recambio (20).

## 2.5. Factores de riesgo asociados a osteoporosis

Se denomina factor de riesgo, a toda circunstancia o situación que aumenta las probabilidades de una persona de contraer una enfermedad o cualquier otro problema de salud, puede ser una característica biológica, hábito o estilo de vida. Dentro de los factores asociados a osteoporosis se encuentran (22):

### **Menopausia**

En la etapa de menopausia se observa un alto remodelado óseo por una

disminución significativa en la cantidad de estrógenos producidos, causando con ello un aumento en la acción de los osteoclastos y una pérdida de hueso trabecular. Se aumenta el riesgo cuando la etapa de menopausia se presenta a una edad precoz o existe una deprivación hormonal brusca, como es en los casos de menopausia quirúrgica. Aunado a esto las mujeres tienen menor cantidad de masa ósea y llegan al pico máximo a menor edad que los hombres, por lo que se ha descrito que las mujeres tienen mayor riesgo de desarrollar osteoporosis comparado con los hombres (22).

### **Edad**

La edad es un factor de riesgo multicausal, puede estar acompañado de defectos nutricionales, carencia de vitamina D, baja exposición solar e inactividad física. Además de coexistir con procesos de envejecimiento que conllevan a una menor actividad osteoblástica ósea, menor absorción intestinal de calcio, entre otras. Como se mencionó anteriormente las mujeres tienen mayor riesgo de desarrollar osteoporosis comparado con los hombres teniendo una proporción de 8:1, sin embargo, los hombres mayores de 75 años igualan su riesgo de tener osteoporosis en 2:1 comparado con las mujeres.(22).

### **Genética**

La carga genética tiene un papel evidente en lo referente al pico masa ósea alcanzada en las primeras etapas de la vida, sin embargo, en la pérdida progresiva de masa ósea no se ha establecido esta relación. Los factores de estilo de vida juegan un papel con mayor importancia para la prevención de la osteoporosis comparado con la carga genética. A pesar que no se ha podido establecer un patrón de transmisión genético específico, la osteoporosis es más frecuente en hijas de madres con osteoporosis.(22).

### **Masa corporal**

El efecto osteoblástico, la carga mecánica sobre el hueso y actividad osteoclástica, se ha relacionado de manera directa con el índice de masa corporal. Los individuos con un IMC bajo ( $<18.5 \text{ Kg/m}^2$ ) presentan menor DMO, debido a un menor efecto



osteoblástico, actividad osteoclástica y carga mecánica con menor producción de estroma por falta de panículo adiposo(22).

### **Ingesta de calcio**

Existe una relación entre la ingesta de calcio y la masa ósea. Una ingesta inadecuada de este mineral incrementa el riesgo de desarrollar osteoporosis. Estudios previos han descrito un menor número de casos de fracturas en zonas geográficas con mayor ingesta de calcio. La ingesta recomendada de calcio depende de la edad y circunstancia individual (22).

### **Vitamina D**

Dentro de los factores más importantes en la homeostasis del fósforo-calcio se encuentra la vitamina D y la PTH.(22). La acción principal de la vitamina D consiste en aumentar la absorción intestinal de calcio y fósforo, estimulando el reclutamiento de los canales de calcio pre-sintetizados en el intestino, también induce la expresión de proteínas transportadoras de calcio, cuya función consiste en el paso del calcio a través del enterocito. Además, facilita la entrada de calcio a la circulación desde la membrana basolateral de la célula del intestino, mediante una bomba ATP dependiente de vitamina D (23).

En el hueso la vitamina D estimula directamente, mediante la unión a su receptor VDR, la diferenciación de osteoblastos y la producción de proteínas de unión al calcio óseo, como la osteocalcina y la osteopontina. También, actuando sobre los osteoblastos, induce la producción de citoquinas y factores de crecimiento, que estimulan la actividad y la formación de los osteoclastos (23).

Por el contrario, la síntesis de 1, 25 (OH)<sub>2</sub> vitamina D se estimula por la PTH, hipocalcemia e hipofosfatemia. La hipocalcemia aumenta la producción de 1, 25 (OH)<sub>2</sub> vitamina D inducida por PTH, para mantener los niveles de calcio plasmático dentro de la normalidad. Por el contrario, la hipercalcemia reduce la síntesis de la vitamina (23).

### **Tabaco**

El consumo de tabaco puede afectar la DMO, reduciendo la actividad osteoblástica en los huesos. Por ese motivo, el consumo de cigarrillos está asociado a niveles bajos de DMO, y a mayor probabilidad de fracturas de cadera, así como prolongar el tiempo para su recuperación. Además de que el tabaco disminuye la absorción intestinal de calcio. Sin embargo, el mecanismo etiopatogénico más importante es consecuencia de su efecto antiestrogénico (22).

### **Alcohol**

El consumo prolongado de alcohol se ha asociado con alteraciones del metabolismo mineral óseo (calcio, fósforo y magnesio) y de la vitamina D, por su efecto depresor directo en la actividad osteoblástica, desencadenando modificaciones endocrinas y nutricionales (22).

### **Sedentarismo**

La ausencia de estímulos en la formación ósea como el hábito de sedentarismo condicionan la posibilidad de desarrollar o agravar la osteoporosis y el riesgo de fracturas (22). Existe evidencia sobre el mecanismo en la sensibilidad de las células estromales mesenquimales de la médula ósea y sus funciones centrales en el aumento de masa ósea inducido por la locomoción, se ha descrito que pueden diferenciarse en condrocitos, osteoblastos y adipocitos bajo diferentes condiciones de carga o microambientes específicos. Por lo que se sugiere que la carga constante en una intensidad adecuada es capaz de cambiar la dirección de diferenciación de las células estromales de la adipogénesis a la osteoblastogénesis. Por lo tanto el sedentarismo conlleva a la disminución del período de crecimiento de la masa ósea máxima en niños y adolescentes y puede acelerar el envejecimiento con respecto a la resorción ósea (24).

### **Embarazo y lactancia**

Durante la gestación, los mecanismos adaptativos más importantes son el incremento en la absorción de calcio y el incremento del recambio óseo materno (25).

### **Patologías asociadas**

Se han asociado algunas enfermedades con osteoporosis incluyendo la DM1, DM2, artritis reumatoide, anorexia nerviosa, gastrectomía, hiperparatiroidismo, hipertiroidismo, anemia perniciosa, hepatopatías crónicas y síndrome de malabsorción, entre otras (26).

#### 3. Diabetes mellitus tipo 1 y osteoporosis

En la DM1 la DMO baja es un hallazgo frecuente en los adolescentes que la padecen con una menor DMO cortical y trabecular, que puede evolucionar a osteoporosis a largo plazo, dando como consecuencia un incremento en la fragilidad del hueso y una mayor susceptibilidad a fracturas (27). La cantidad de hormonas como los esteroides gonadales, la insulina, hormona de crecimiento, los factores de crecimiento y las citocinas juegan un papel vital en este proceso del modelado óseo (28).

Dentro de las hormonas reguladoras del metabolismo óseo se encuentra la insulina, la cual provoca la activación de los IRS, seguida de la activación intracelular de las vías MAPK y PI3-K/Akt, necesarias para el desarrollo, supervivencia de los osteoblastos y la diferenciación de los osteoclastos. El IRS-1 es necesario para la expresión de factores de diferenciación como el RANKL/ ODF, por lo que el déficit de insulina disminuye la acción anabólica directa sobre el hueso, conduciendo a una relativa inmadurez ósea lo que puede afectar el pico final de masa ósea en la adolescencia (27)(28).

El IGF-1 a través de su receptor regula tanto el crecimiento como la diferenciación de células de estirpe osteoblástica. Así, este factor estimula la proliferación y la diferenciación de los precursores osteoblásticos y potencia la síntesis de colágeno tipo 1, disminuye su degradación y aumenta la mineralización en los osteoblastos maduros. Las concentraciones séricas bajas de IGF-1 están asociadas con osteopenia (DMO baja) en pacientes con DM1 (27).

Por otro lado, la hiperglucemia conduce al aumento de PPAR $\gamma$  que promueve la formación de las células madre mesenquimales a expensas de la formación ósea, lo que reduce la acumulación ósea y la masa ósea máxima. Las glitazonas, como la pioglitazona, son agonistas de PPAR $\gamma$  y están vinculadas a un mayor riesgo de fracturas. La hiperglucemia también induce la expresión de citocinas proinflamatorias como TNF $\alpha$ , que inhibe la diferenciación y la actividad de los osteoblastos aumentando así la apoptosis osteoblástica. El TNF $\alpha$  se relaciona con un daño osmótico a los osteoblastos, así como una inhibición directa de la actividad de los osteoblastos, incluso parece impedir la respuesta de las células óseas a la 1,25 (OH) $_2$  vitamina D en pacientes con diabetes, aunado a que la glucosuria produce un exceso de excreción urinaria de calcio por diuresis osmótica. Estos efectos conducen a una situación de balance negativo de calcio, lo que podría contribuir a un aumento de la resorción ósea en la DM1(27) (28).

Las complicaciones de un mal control y/o evolución de la enfermedad pueden llevar a la retinopatía diabética avanzada, que aumentará el riesgo de caídas al deteriorar la visión, así mismo la nefropatía puede provocar un aumento en la pérdida de proteínas, lo que agrava la osteoporosis en pacientes con diabetes (28).

Por último la deficiencia de amilina, hormona secretada conjuntamente con insulina por las células  $\beta$  pancreáticas, aumenta la actividad de proliferación osteoblástica y de condrocitos, al tiempo que suprime la proliferación y actividad osteoclástica (28).

#### 4. Técnicas densitométricas

Se ha demostrado que la DMO es el factor predictivo más fuerte de riesgo de fracturas. La OMS definió la osteoporosis como la disminución de la masa ósea 2.5 desviaciones estándar por debajo del pico de masa ósea poblacional, para un determinado sexo y raza (18).

Los distintos métodos densitométricos se basan en el principio de la atenuación que sufren los rayos X o los fotones de rayos  $\gamma$  al atravesar los tejidos. Dicha atenuación

se relaciona con el grosor y la composición de los tejidos que atraviesan, fundamentalmente del grosor del mineral óseo (18).

El diagnóstico de osteoporosis se hace con base a la determinación densitométrica, por lo que resulta imprescindible disponer de instrumentos fiables y precisos que puedan medir la masa ósea y compararla con las poblaciones de referencia. Se ha calculado que cada disminución de una desviación estándar en DMO representa un 12% de pérdida ósea (18).

Para realizar la elección de la mejor técnica densitométrica, se evalúan algunas ventajas de orden práctico, el tamaño del densitómetro, acceso a la técnica, rapidez de la exploración, costo, personal especializado para su manejo, entre otras. Otras consideraciones son de orden técnico: mayor o menor radiación, fiabilidad y precisión, así como la predicción de la medición de la DMO para estimar el riesgo de fractura, la capacidad de medir hueso trabecular o cortical, etc. (18). A continuación, se muestran tablas con las características de las distintas técnicas de medición y clasificación de diagnóstico de la DMO.

Tabla 1. Características de las distintas técnicas de medición de masa ósea (18)

Técnica	Localización	Radiación (mRem)	Precisión (error %)	Tiempo de exploración (minutos)	Costo
SXA	Radio, manos, calcáneo	10-20	1-2	15	+
DXA	Columna, cadera, cuerpo entero	1-5	0.5-2	3-7	++

QTC	Columna, cadera, antebrazo	60	2-5	10-15	+++
BUA	Tibia, rótula, calcáneo	0	0.4-4	3-7	+
Rx simple	Manos	700			+

SXA: absorciometría de rayos X simple; DXA: absorciometría dual de rayos X; QTC: Tomografía cuantitativa computarizada; BUA: atenuación de ultrasonido de banda ancha.

Tabla 2. Criterios diagnósticos en densitometría ósea del Comité de expertos de la Organización Mundial de la Salud (18)

Diagnóstico	Criterios de DMO
Normal	DMO dentro 1 DE del valor promedio del adulto joven
Densidad ósea baja	DMO entre -1 DE y -2.5 DE por debajo del valor promedio para el adulto joven
Osteoporosis	DMO $\leq$ 2.5 que el valor promedio para adulto joven

#### 4.1. Absorciometría dual de rayos X

En el DXA se emiten dos haces de una fuente de rayos X en lugar de una fuente radioactiva. Al utilizar dos haces de distinta energía se puede corregir la atenuación producida por los tejidos blandos. Este es el método más utilizado en la actualidad por su baja radiación, su precisión y capacidad de medir tanto el esqueleto axial como el apendicular (18).

El DXA explora la cadera, columna lumbar, antebrazo y en algunos casos el esqueleto total. Algunos DXA son capaces de dar imágenes laterales, que tienen la ventaja de poder medir exclusivamente el cuerpo vertebral, excluyendo los arcos posteriores y los osteofitos anteriores. De esta manera, la artrosis vertebral no

interfiere en la medida. No obstante, la proyección lateral tiene la desventaja de una menor reproducibilidad comparada con la anteroposterior (18).

Por lo general se analizan la cadera y columna lumbar, dando valores por separado de la DMO en L1, L2, L3 y L4, así como en distintas localizaciones de la cadera: cuello femoral, trocánter y región intertrocantérea, además proporciona los valores del fémur total y el triángulo de Ward (18).

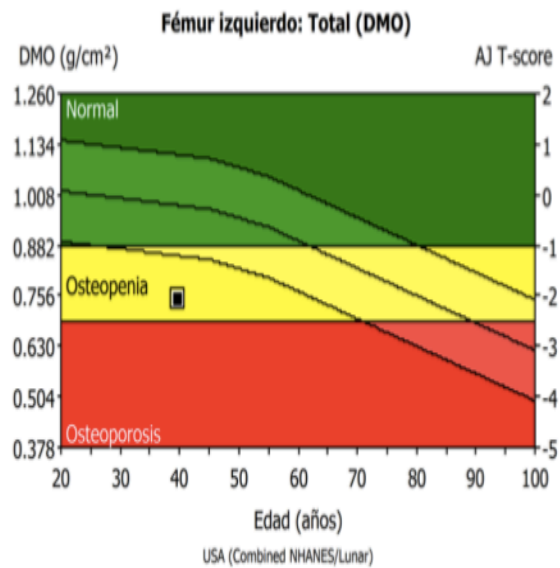
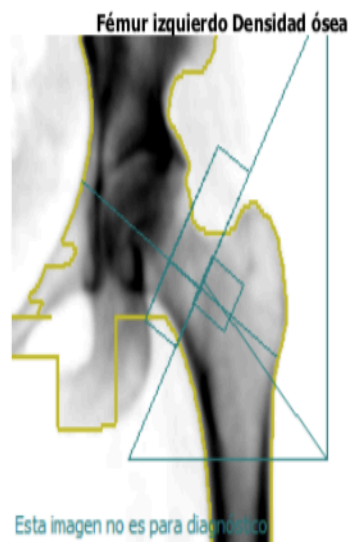
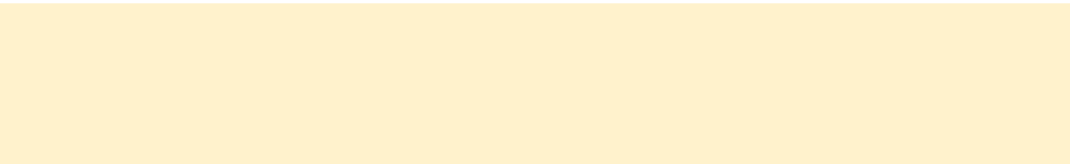
Se presentan los valores de DMO en  $\text{g/cm}^2$ , CMO en g, área ( $\text{cm}^2$ ), altura (cm) y grosor (cm) del área explorada. A continuación, proporciona los valores de referencia, en función de la edad, en una gráfica con tres líneas: 1) la de referencia, 2) +1 DE y 3) -1 DE. En otra tabla proporciona los valores T-score (DE comparada con un adulto joven <30 años de edad) y Z-score (DE comparada con la misma edad y sexo) en cada una de las localizaciones exploradas (18).

Estos densitómetros tienen una alta precisión, reproducibilidad, han demostrado tener valor predictivo de fracturas y son ampliamente usados. Sin embargo, una de las desventajas es su costo, gran tamaño del equipo y el requerimiento de personal calificado (18).

El estudio en cadera y columna lumbar tiene la ventaja de medir la masa ósea en localizaciones en las que preferentemente se quiere prevenir fractura. La columna medida anteroposteriormente con la DXA contiene aproximadamente un 66% de hueso trabecular y la cadera un 75% de hueso cortical. Por tanto, con esta técnica y midiendo ambas localizaciones se obtienen datos de ambos tipos de hueso. Estas son las determinaciones estándares (18). En la figura 1 se muestra un ejemplo de la información obtenida en el estudio.

Figura 1. Resultados de evaluación de DMO en cadera por DXA (Imagen obtenida y adaptada del INCMNSZ, 2021)

Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán  
 Unidad de Investigación de Enfermedades Metabólicas, Av. Vasco de Quiroga #15, Col. Belisario Domínguez Sección XVI.  
 Del Tlalpan, CDMX.  
 Teléfono: (55) 5497 0900 Ext. 6322



Resultados de gráfico HAL no disponibles

(Izquierda = 93.8 mm)

Izquierda=93.8 mm Media=N/A mm

COMENTARIOS:

Densitometría: Desconocido					
Región	DMO (g/cm <sup>2</sup> )	AJ (%)	AJ T-score	AE (%)	AE Z-score
Cuello	0.753	73	-2.0	77	-1.6
Cuello sup.	0.649	79	-1.4	81	-1.3
Wards	0.673	74	-1.8	77	-1.5
Diafisis	0.977	-	-	-	-
Total	0.747	74	-2.1	76	-1.9



## ANTECEDENTES

Realizando una revisión en la literatura, se observa que existe evidencia (tabla 3) sobre la evaluación de la DMO en personas con DM1, con gran interés en columna, fémur y cuerpo total.

Miazgowski, et al. (29) estudió a 54 pacientes con DM1 comparados con 25 controles pareados por edad, con edad media de 38 años y tratamiento con 16 UI/día de insulina en promedio. La DMO en DM1 vs controles en columna lumbar fue  $1.17 \pm 0.14$  vs  $1.28 \pm 0.12$  g/cm<sup>2</sup>,  $p < 0.05$ , en cuerpo total  $1.1 \pm 0.06$  vs  $1.15 \pm 0.1$  g/cm<sup>2</sup>,  $p < 0.05$ . En el grupo de hombres con DM1 en la columna lumbar la DMO fue  $1.18 \pm 0.13$  vs  $1.22 \pm 0.2$  g/cm<sup>2</sup>,  $p < 0.05$  y en cuerpo total  $1.13 \pm 0.08$  vs  $1.22 \pm 0.1$  g/cm<sup>2</sup>,  $p < 0.03$ .

Kemink, et al (30) realizó un estudio con pacientes con DM1 sin complicaciones y con una duración de la enfermedad menor a 12 años, pareados con controles por sexo, edad, estatura, peso e IMC. Encontró que el 63% de los pacientes tienen DMO baja y un 9% osteoporosis. La HbA1c se asoció negativamente con IGF-1 ( $r = -0.43$ ,  $p < 0.01$ ), sin embargo, la HbA1c entre los pacientes con DM1 y DMO baja en cuello femoral y los pacientes sin DMO baja en este sitio fueron similares ( $8.0 \pm 1.0\%$  vs  $8.2 \pm 1.2\%$ ;  $p = 0.10$ ), por lo que el estudio concluyó que no hubo correlación entre la DMO y la concentración de HbA1c.

Hadjidakis, et al. (31) implementó un estudio de casos y controles con 30 mujeres premenopáusicas y 30 hombres con DM1, que fueron pareados con un grupo control. La edad media fue de 27 años en mujeres y de 32 en hombres. En hombres la DMO en columna fue  $1.012 \pm 0.28$  vs.  $1.094 \pm 0.38$  g/cm<sup>2</sup>,  $p < 0.05$ , para casos y controles respectivamente, en fémur  $0.897 \pm 0.30$  vs.  $0.985 \pm 0.28$  g/cm<sup>2</sup>,  $p = 0.01$ . En el grupo de mujeres con DM1 se obtuvo en fémur una DMO de  $0.856 \pm 0.2$  vs.  $0.899 \pm 0.22$  g/cm<sup>2</sup> en el grupo control,  $p < 0.05$  y en columna de  $1.008 \pm 0.24$  vs.  $1.042 \pm 0.2$  g/cm<sup>2</sup>, sin diferencia significativa. Compararon marcadores de formación ósea como osteocalcina ( $28.4 \pm 16.4$  vs  $41.2 \pm 14.6$  ng/mL;  $p = 0.005$ ), fosfatasa

alcalina ósea ( $51.3 \pm 11.8$  vs  $61.7 \pm 10.6$  U/L;  $P = 0.006$ ) encontrándolos reducidos en el grupo con DM1. No encontraron asociaciones significativas entre la DMO y parámetros como la edad, duración de la diabetes y HbA1c. Se encontró asociación entre la DMO en columna y cuello femoral con el IMC en mujeres con DM1 ( $r = 0.45$ ,  $p < 0.01$  y  $r = 0.50$ ,  $p < 0.01$ , respectivamente).

Lumachi, et al. (32) evaluó a pacientes con DM1 entre 36 y 51 años con evolución de la enfermedad de 6.4 años comparados con controles pareados por sexo, edad e IMC. Reportaron que el 61.1% de los casos tenían DMO baja vs 9.5% en el grupo de controles ( $p = 0.01$ ).

Vestergaard, et al. (33) estudió pacientes con historia de fractura, encontrando en un análisis ajustado que los pacientes con DM1 y nefropatía tienen 41% más riesgo de desarrollar una fractura vs individuos sin diabetes mellitus (OR 1.41 (1.07-1.86)  $p < 0.05$ ). Así mismo, los pacientes con DM1 sin complicaciones tuvieron 21% más riesgo de desarrollar una fractura en comparación con individuos sin diabetes (OR 1.21 (1.07-1.36)  $p < 0.05$ ).

Existe un metaanálisis realizado por Hong (34), en el cual se incluyeron 25 estudios transversales, de cohorte y de casos-controles en individuos con DM1, quienes fueron evaluados con DXA para conocer su DMO. Se registraron reducciones en la DMO de los pacientes con DM1 en cuerpo total -0.06 (IC 95% -0.11, -0.01), columna -0.03 (-0.08, 0.02) y fémur -0.06 (-0.13, -0.00). Así como en cadera tanto en mujeres -0.05 (-0.08,-0.02) como en hombres -0.02 (-0.06, 0.02).

Shanbhogue V, et al(35) realizó un estudio transversal con 55 pacientes con DM1 con y sin complicaciones microvasculares comparados con controles pareados por edad, sexo y estatura. Se evaluó la DMO en columna y cadera por medio de DXA y la geometría ósea, volumen óseo, microarquitectura y resistencia ósea estimada a través de HR-pQCT. Se encontró una disminución en la DMO en columna y cadera en comparación con los controles, además diferencias estadísticamente significativas en la DMO en los pacientes con DM1 con complicaciones vs sin

complicaciones. La microarquitectura ósea comprometida y menor resistencia ósea estimada se asociaron con complicaciones microvasculares.

Starup-Linde J, et al. (36) incluyó a pacientes con DM1 y DM2 mayores de 50 años y una HbA1c mayor a 6.6%, encontrando diferencias en el T-score en cadera total, fémur y columna entre pacientes con DM1 y DM2 (-0.93 vs -0.26  $p<0.01$ ) (-1.07 vs -0.669  $p<0.05$ ) y (-0.580 vs 0.123  $p<0.05$ ) respectivamente.

En el trabajo publicado por Maddaloni et al. (37) en una población de 65 pacientes con DM1 con más de 50 años de evolución, se describió una prevalencia de osteoporosis en cuello de fémur, columna y/o en cadera total de 4.6% y una DMO baja cuello de fémur, columna y/o en cadera total de 66.2%.

Dhaliwal R, et al. (38) realizó un registro de pacientes con DM1 que reportaron haber tenido fractura, describiendo que el tiempo de evolución promedio fue de  $24\pm 14$  años y la HbA1c  $7.9\pm 1.6\%$ . El 48% de los pacientes reportaron  $\geq 1$  fractura desde el diagnóstico de DM1, de los cuales el 61% fueron mujeres, además que el 12% tuvieron al menos una fractura osteopórotica. Los pacientes con fracturas tenían mayor edad ( $43\pm 16$  vs.  $36\pm 14$  años;  $p<0.01$ ) y mayor tiempo de evolución ( $28\pm 14$  vs.  $20\pm 12$  años;  $p<0.01$ ).

Por último Sewing L, et al. (39) realizó un estudio transversal de 59 pacientes con DM1 con más de 25 años de tiempo de evolución en el cual se midió la DMO por DXA y volumen óseo, microarquitectura y resistencia ósea estimada por HR-pQCT. Los pacientes con DM1 tuvieron una DMO más baja en cadera ( $p< 0.001$ ), radio distal ( $p= 0.01$ ), columna ( $p= 0.04$ ) y cuello femoral ( $p= 0.05$ ) en comparación con los controles. La microarquitectura cortical alterada, la disminución de la resistencia y rigidez ósea se relacionaron con la presencia de neuropatía diabética periférica.

Tabla 3. Cuadro de evidencia (actualización mayo 2022)

Autor, año, título, país	Metodología	Resultados principales	Limitaciones
<p>Miazgowski, et al. 1998 A 2-year Follow-up Study on Bone Mineral Density and Markers of Bone Turnover in Patients with Long-standing Insulin-Dependent Diabetes Mellitus Polonia (29).</p>	<p>Diseño: casos y controles n= 54 DM1 (M:23, H:31) vs 25 controles (pareados por edad) Tiempo de evolución: 16.6 ± 8.3 años HbA1c: 8.36 ± 1.2% ERC: 42.1%</p>	<p>Mujeres vs controles (DMO columna) (1.17 ± 0.14 vs 1.28 ± 0.12 g/cm<sup>2</sup> p&lt;0.05). Hombres vs controles (DMO columna) (1.18 ± 0.13 vs 1.22 ± 0.2 g/cm<sup>2</sup> p&lt;0.05). Los pacientes con DM1 tuvieron 1 DE menos en T score comparados con controles. Las concentraciones de fosfatasa alcalina y osteocalcina fueron más altas en los pacientes con DM1 vs controles. No se encontraron correlaciones entre el tiempo de evolución, albuminuria y DMO en columna. La albuminuria se correlacionó (r=0.37, p&lt;0.01) con el tiempo de evolución.</p>	<p>Tamaño de muestra No miden DMO en cadera. Evaluación de pocos factores asociados (tiempo de evolución y albuminuria).</p>
<p>Kemink, et al. 2000 Osteopenia in insulin-dependent diabetes mellitus; prevalence and aspects of pathophysiology Netherlands (30).</p>	<p>Diseño: caso y controles n= 35 DM1 sin complicaciones (M:14, H:21) vs 33 controles (pareados por sexo, edad, IMC) Edad: 37.6 ± 9.9 años Tiempo de evolución: 8.5 ± 3.5 años</p>	<p>El 67% de los hombres con DM1 tuvieron densidad mineral baja (osteopenia) en cadera y/o columna; el 57% de las mujeres con DM1 tuvieron densidad mineral baja (osteopenia) en cadera y/o columna. El 63% de los pacientes con DM1 tuvieron densidad mineral baja (osteopenia) en cadera y/o columna; el 9% tuvieron osteoporosis en uno o en ambos sitios. El 50% de los pacientes que tenían DMO baja en cuello femoral tenían &lt;30 años al momento del diagnóstico. Los niveles de IGF-1 tienden a ser menores en los pacientes con DM1 y DMO baja en comparación con los controles (p&lt;0.10) No se encontró correlación entre DMO y HbA1c</p>	<p>Tamaño de muestra (14 mujeres y 35 hombres). No se buscan correlaciones con otros factores. Pacientes sin complicaciones.</p>
<p>Hadjidakis, et al. 2006 Bone mineral density of both genders in Type 1 diabetes according to bone composition</p>	<p>Diseño: casos y controles n=60 DM1 (M:30, H:30) vs 60 controles Edad: 32.1 años Tiempo de evolución: 14.3 ± 14.4 años</p>	<p>Hombres con DM1 vs controles: Columna (1.012 ± 0.28 vs. 1.094 ± 0.38 g/cm<sup>2</sup>, p&lt;0.05), fémur (0.897 ± 0.30 vs. 0.985 ± 0.28 g/cm<sup>2</sup>, p=0.01) Mujeres con DM1 vs controles: Fémur (0.856 ± 0.2 vs. 0.899 ± 0.22 g/cm<sup>2</sup>, p&lt; 0.05)</p>	<p>Tamaño de muestra (n= 60). No se describe si existen complicaciones en los pacientes.</p>

Grecia (31).	HbA1c: $7.9 \pm 2.8\%$ .	Correlación entre DMO en columna y fémur con edad: hombres con DM1 ( $r=0.3$ y $-0.09$ , $p>0.05$ ), mujeres ( $r=0$ y $0.12$ , $p>0.05$ ) Correlación entre DMO en columna y fémur con tiempo de evolución: hombres ( $r=-0.08$ y $-0.18$ , $p>0.05$ ), mujeres ( $r=0.10$ y $-0.02$ , $p>0.05$ ). Correlación columna y fémur con HbA1c: hombres ( $r=-0.09,-0.13$ ), mujeres ( $r=0.01,-0.06$ )	
Lumachi, et al. 2009 Bone Mineral Density, Osteocalcin, and Bone-specific Alkaline Phosphatase in Patients with Insulin-dependent Diabetes Mellitus Italia (32).	Diseño: casos y controles $n= 18$ DM1 (M:8, H:10) vs. 21 controles (pareados por sexo, edad e IMC) Edad: 36 a 51 años Tiempo de evolución: $6.4 \pm 2.6$ años.	El 61.1% de los pacientes con DM1 tuvieron DMO baja. El 9.5% de los controles tuvieron DMO baja. La diferencia entre ambos grupos fue significativa ( $p<0.01$ ).	Tamaño de muestra. Sin correlaciones con factores de riesgo. Pacientes sin complicaciones.
Vestergaard P, et al. 2009 Diabetes and Its Complications and Their Relationship with Risk of Fractures in Type 1 and 2 Diabetes Dinamarca (33).	Diseño: casos y controles. $n= 124655$ casos y $373962$ controles (pareados por edad). Casos: pacientes con DM1 o DM2 e historia de fractura durante el año 2000.	Análisis ajustado Los pacientes con DM1 y ERC tienen 41% más riesgo de desarrollar una fractura vs individuos sin diabetes mellitus (OR 1.41 (1.07-1.86) $p< 0.05$ ). Los pacientes con DM1 sin complicaciones tienen 21% más riesgo de desarrollar una fractura en comparación con individuos sin diabetes (OR 1.21 (1.07-1.36) $p<0.05$ ). Los pacientes con DM1 y múltiples complicaciones tuvieron el 43% más riesgo de desarrollar una fractura en comparación con individuos sin diabetes (OR 1.43 (1.22-1.67) $p<0.05$ ).	Diferencias entre DM1 y DM2
Hong Pan, et al. 2014 Association between bone mineral density and type 1 diabetes mellitus: a meta-	Diseño: metaanálisis $n=25$ estudios (transversales, cohortes o casos y controles) Pacientes con DM1 vs controles sanos.	Los pacientes con DM1 tuvieron menor DMO en comparación con controles sanos con una diferencia de $-0.06$ IC 95% ( $-0.11,-0.01$ ) y una $p<0.05$ . En columna la diferencia entre los pacientes $<20$ años con DM1 vs controles fue de $-0.04$ IC 95% ( $-0.07,-0.01$ ) en hombres y $-0.03$ IC 95% ( $-0.06,-0.00$ ) con una $p<0.05$ .	Sin correlaciones con factores de riesgo.

analysis of cross-sectional studies China (34).		En cadera la diferencia entre los pacientes <20 años de edad con DM1 vs controles fue de de -0.04 IC 95% (-0.05,-0.02) en hombres y -0.03 IC 95% (-0.06,-0.01) con una p<0.05.	
Shanbhogue V , et al. 2015 Bone Geometry, Volumetric Density, Microarchitecture, and Estimated Bone Strength Assessed by HR-pQCT in Adult Patients With Type 1 Diabetes Mellitus Dinamarca (35).	Diseño: transversal n = 55 DM1 con y sin complicaciones microvasculares vs. controles (pareados por edad, sexo y estatura). A través del DXA se midió DMO en columna y cadera A través de HR-pQCT se midió geometría ósea, volumen óseo, microarquitectura y la resistencia ósea estimada en el radio ultradistal no dominante y la tibia ultradistal Tiempo de evolución: 17 (12 – 29) años.	El 56% de los pacientes tuvieron más de 20 años al momento del diagnóstico. El 47% de los pacientes con DM1 tuvieron complicaciones microvasculares. DM1 con complicaciones vs controles DMO columna (0.88 ± 0.12 vs 0.95 ± 0.12; p=0.04) DMO cadera (0.96 ± 0.12 vs 0.98 ± 0.12; p=0.49) Se encontrarán diferencias en la DMO entre los pacientes con DM1 con complicaciones vs sin complicaciones (p<0.05). La presencia de complicaciones microvasculares se asoció con una microarquitectura ósea comprometida: Volumen mineral óseo total (303.5 ± 66.7 vs 339.1 ± 56.5; p<0.05) y trabecular reducidos (141.5 ± 45.7 vs 172.8 ± 35; p<0.05) Menor resistencia ósea estimada: Reducción del volumen mineral óseo cortical (85.6 ± 23.7 vs 99.2 ± 29.4 p<0.05) y del grosor cortical en radio (4.3 ± 1.2 vs 5 ± 1.5 p<0.05) Tener DM1 se asoció con un recambio óseo bajo	Tamaño de muestra Incluyeron pacientes mayores de 30 años al momento del diagnóstico. No asociaron tiempo de evolución ni marcadores de control glucémico
Starup-Linde J, et al. 2016. Bone structure and predictors of fracture in type 1 and type 2 diabetes Dinamarca(36).	Diseño: transversal n=101 DM1 y 96 DM2 con historia de fracturas vs. pacientes con DM sin fracturas Edad: >50 años HbA1c: >6.6%	Los pacientes con DM1 tienen mayor riesgo de fractura en comparación con pacientes con DM2. Por cada año de duración de DM1 aumenta en un 6% el riesgo de tener una fractura (OR 1.06 (1.01-1.11) p<0.05).	Diferencias entre DM1 y DM2
Maddaloni E, et al. 2017. Bone health in subjects with type 1 diabetes for	Diseño: transversal n=65 DM1 con más de 50 años de evolución Edad: 63.8 ± 6.9 años	La prevalencia de osteoporosis en cuello de fémur y/o columna y/o en cadera total fue de 4.6%. La prevalencia de DMO baja en cuello de fémur y/o columna y/o en cadera total fue 66.2%.	Se reporta un buen control metabólico

more than 50 years Italia (37).	Edad al momento de diagnóstico: 10.2 ± 6 años Tiempo de evolución: 52.5 ± 3.1 años.		Población adultos mayores No realizaron correlaciones
Dhaliwal R, et al. 2018. Determinants of Fracture in Adults with Type 1 Diabetes in the USA: Results from the T1D Exchange Clinic Registry EUA (38).	Diseño: transversal N= 756 DM1 Adultos ≥18 años con ≥5 años de evolución y un diagnóstico antes de los 45 años Tiempo de evolución: 24 ±14 años. HbA1c: 7.9 ±1.6%.	El 48% de los pacientes reportaron ≥1 fractura desde el diagnóstico de DM1 El 12% de los pacientes tuvieron al menos una fractura osteoporótica. Los pacientes con fracturas tenían mayor edad (43±16 vs. 36±14 años; p<0.01) y mayor tiempo de evolución (28±14 vs. 20±12 años; p<0.01)	No realizan asociaciones con factores
Sewing L, et al. 2022. Bone Microarchitecture and Strength in Long-Standing Type 1 Diabetes Suiza (39).	Diseño: transversal n=59 DM1 vs. controles (pareados por edad, sexo e IMC) Pacientes con DM1 con más de 25 años de tiempo de evolución A través del DXA se midió DMO en columna y cadera A través de HR-pQCT volumen óseo, microarquitectura y resistencia ósea estimada en el radio ultradistal y la tibia ultradistal. Edad: 59.9 ± 9.9 años Tiempo de evolución: 37.7 ±9 años.	El 16.9% de los pacientes tenían ERC, el 44.1% retinopatía y el 37.2 % neuropatía periférica Los pacientes con DM1 tuvieron una DMO más baja en cadera (p<0.01), radio distal (p<0.01), columna (p<0.05) y cuello femoral (p<0.05) en comparación con los controles. El telopéptido C reticulado, marcador de la resorción ósea fue significativamente menor en los pacientes con DM1 (p <0.01). Tanto la microarquitectura cortical alterada como la disminución de la resistencia y rigidez ósea dependían de la presencia de neuropatía diabética periférica.	Tamaño de muestra No realizan asociaciones con factores No menciona si incluyeron a pacientes con diagnóstico LADA

## PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Desde hace algunos años se ha considerado a la osteoporosis como un problema de salud pública. En el mundo, cada 3 segundos hay una fractura debido a este padecimiento. En América Latina, la osteoporosis y las fracturas relacionadas son frecuentes y están en aumento debido al envejecimiento de la población y los cambios en el estilo de vida. En muchos países, el número de fracturas por osteoporosis será más del doble en 2050.

Así mismo las consecuencias después de sufrir una fractura, a corto y largo plazo son significativas. El 40% de los individuos no puede caminar por sí mismo y el 80% no puede realizar actividades básicas, como ir de compras de forma independiente. El 10-20% de los enfermos con fractura de cadera requieren de atención domiciliar por enfermería permanentemente después del incidente. En las mujeres de más de 45 años, la osteoporosis representa más días de hospitalización que la diabetes, los infartos del miocardio o el cáncer de mama.

En todo el mundo, 40% de las fracturas osteoporóticas se presentan en individuos en edad económicamente activa. Las cifras sobre el costo directo de las fracturas por osteoporosis no consideran los enormes costos indirectos para la economía, como la discapacidad y pérdida de productividad.

El efecto de la diabetes mellitus en el metabolismo del hueso y la DMO ha sido un tema controversial. De acuerdo con la ENSANUT 2018, el 46.4% de las personas que padecen diabetes no realizan medidas preventivas para evitar o retrasar las complicaciones de la enfermedad, una de estas medidas es evaluar su DMO. La DM1 se asocia con una reducción de la DMO que conduce a osteoporosis e incremento del riesgo de fracturas. Los pacientes con DM1 sin complicaciones tienen 36% más riesgo de desarrollar una fractura en comparación con individuos sanos y sumando una complicación macrovascular el riesgo aumenta al 42%. Sin embargo, hay poca información sobre los factores asociados a la disminución de la DMO en pacientes que viven con DM1.



## JUSTIFICACIÓN

La diabetes mellitus y la osteoporosis son enfermedades crónicas con un gran impacto en la salud, calidad de vida, economía y entorno social de la población; ya que generan un aumento importante de la morbilidad a través del desarrollo de las complicaciones crónicas asociadas a estas patologías, disminuyendo de forma significativa la expectativa de vida.

Se han realizado diferentes estudios sobre la evaluación de la DMO en pacientes con DM1 encontrando una disminución significativa de ésta en comparación con la población sana, sin embargo, existe la necesidad de desarrollar estudios que determinen los factores asociados a este fenómeno.

El desarrollo y la implementación de nuevas estrategias preventivas pretende disminuir los costos destinados a la enfermedad, mejorar la atención y con ello, la calidad de vida de los pacientes con DM1, siendo un aspecto importante la prevención de enfermedades como DMO baja y osteoporosis y a su vez complicaciones como las fracturas.

Por lo anterior, en el presente trabajo se plantea la evaluación de la DMO en adultos que viven con DM1 y la búsqueda de factores asociados a su disminución en esta población. Se propone un estudio con la inclusión de personas con tiempo desde el diagnóstico de DM1 amplio y variedad entre la edad de los individuos de estudio. El presente estudio permitirá proponer medidas de escrutinio para la prevención de osteoporosis en esta población.

## **PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN**

¿Cuál es la correlación entre la DMO y la HbA1c, tiempo evolución de la diabetes, albuminuria y tasa de filtrado glomerular en los pacientes adultos  $\geq 18$  años con DM1 en el INCMNSZ?

## **HIPÓTESIS**

Existe una correlación negativa de al menos 0.3 entre la DMO y la HbA1c, tiempo evolución de la diabetes, albuminuria y una correlación positiva de al menos 0.3 con la tasa de filtrado glomerular en los pacientes adultos  $\geq 18$  años con DM1 en el INCMNSZ.

## **OBJETIVO**

### **General**

Determinar la correlación entre la DMO y la HbA1c, tiempo evolución de la diabetes, albuminuria y tasa de filtrado glomerular en pacientes adultos con DM1.

### **Específicos**

1. Evaluar la correlación entre el tiempo de evolución y la DMO en adultos con DM1.
2. Evaluar la correlación entre la albuminuria y la DMO en adultos con DM1.
3. Evaluar la correlación entre la tasa de filtrado glomerular y la DMO en adultos con DM1.
4. Evaluar la correlación entre HbA1c y la DMO en adultos con DM1.

### **Secundarios**

1. Describir la prevalencia de osteoporosis en pacientes adultos con DM1 del INCMNSZ.

2. Describir la prevalencia de DMO baja en pacientes adultos con DM1 del INCMNSZ.
3. Comparar la DMO en adultos con DM1 con y sin complicaciones microvasculares.

## METODOLOGÍA

### Diseño del estudio

Transversal analítico

### Población de estudio

Pacientes adultos con DM1 atendidos en el INCMNSZ.

### Lugar del estudio

Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán.

Departamento de Endocrinología y Metabolismo en Lípidos

Unidad de Investigación de Enfermedades Metabólicas

### Tamaño de muestra

Se hizo un cálculo de tamaño de muestra de acuerdo con Hadjidakis y col. (2006) para correlación estimando un coeficiente de correlación de 0.3 con un nivel de confianza del 95% y poder del 90%.

Con la fórmula:

$$n = \left( \frac{z_{1-\alpha} + z_{1-\beta}}{\frac{1}{2} \ln \left( \frac{1+r}{1-r} \right)} \right)^2 + 3$$

Donde:

$Z_{1-\alpha/2}$  al 95% = 1.96

$Z_{1-\beta}$  al 90% = 1.282

$r = 0.3$

$n = ((1.96 + 1.282) / \frac{1}{2} \ln((1 + 0.3) / (1 - 0.3)))^2 + 3 = 112.71 = 113$  pacientes

### **Tipo de muestreo**

Muestreo no probabilístico, por conveniencia. Se incluirán consecutivamente a todos aquellos pacientes que cumplan con los criterios de selección.

### **Criterios de selección**

#### Criterios de inclusión

- Pacientes que reciban atención en el INCMNSZ
- Hombres y mujeres
- Edad mayor o igual a 18 años
- Diagnóstico de DM1
- Aceptar participar en el estudio

#### Criterios de exclusión

- Otros tipos de diabetes mellitus (tipo 2, MODY, LADA)
- Individuos en tratamiento con algún medicamento que modifique la DMO (corticoesteroides, terapia de reemplazo hormonal, anticonceptivos, bifosfonatos, calcio, tiazolidinedionas)
- Enfermedades que afecten la DMO (hiperparatiroidismo, hipertiroidismo no controlado, hipogonadismo)
- Prótesis en cadera o instrumentación en columna
- Pacientes con anomalías esqueléticas como osteoartritis severa, cirugía previa o escoliosis
- Mujeres embarazadas o en período de lactancia

#### Criterios de eliminación

- Retiro del consentimiento informado del individuo
- Incapacidad para realizar el estudio de densitometría

## Procedimientos

Actividad	Descripción	Responsable			
		LN. Rossy Stephany López Prieto	Dra. Paloma Almeda Valdés	MPSS. Miguel Aguilera R	MC. Tania Viveros Ruiz
Revisión de la agenda	Se revisará la agenda de la consulta de diabetes para identificar los pacientes programados	X			
Revisión del expediente electrónico	Revisión del expediente electrónico de los pacientes agendados, para identificar aquellos pacientes que cumplen con los criterios de selección. En caso de que la información esté parcial o totalmente ausente, se esperará a entrevistar directamente a los sujetos.	X			
Invitación	Aquellos pacientes que resulten candidatos a ser incluidos en el estudio, el día que acudan a la consulta programada, se les invitará a participar, explicando los objetivos de estudio, mediciones a efectuar y procedimientos a realizar, así como el tiempo que implica la realización de estos.	X		X	
Programación de cita	A los pacientes que acepten participar, se les programará una cita para acudir a las mediciones, se les proporcionarán las indicaciones para el estudio de densitometría (anexo 5).	X		X	

Revisión de estudios de laboratorio	Se revisará que los pacientes tengan estudios recientes (período menor a 3 meses), solicitados para su consulta, así como todos los elementos necesarios para el estudio.	X			
Recolección de datos	El día de la cita, previo al estudio de densitometría, se recabarán datos generales, antecedentes personales patológicos y no patológicos (anexo 4) y se realizará evaluación antropométrica (peso, talla, IMC y circunferencia de cintura) con técnicas estandarizadas.	X			
DXA	Se realizará el estudio de densitometría por personal calificado y certificado.				X
Verificación el adecuado llenado de recolección de datos	Toda la información se concentrará en la hoja de recolección de datos (anexo 4). Se verificará que las hojas de recolección de datos hayan sido completadas adecuadamente para su posterior vaciado en la base de datos en el programa STATA.	X			
Análisis estadístico	Una vez completada la fase de elaboración del estudio, se procederá a realizar el análisis estadístico correspondiente.	X	X		
Interpretación y discusión de datos	Al contar con los resultados, estos serán interpretados y discutidos para finalmente presentar las conclusiones.	X	X		

## Operacionalización de variables

VARIABLES	DEFINICIÓN CONCEPTUAL	DEFINICIÓN OPERACIONAL	UNIDAD DE MEDICIÓN	ESCALA DE MEDICIÓN
<b>VARIABLE DEPENDIENTE</b>				
Densidad mineral ósea	Cantidad de minerales (calcio y fósforo) que contiene cierto volumen de hueso (INC, 2020)	Cantidad mineral de calcio y fósforo que contiene cierto volumen de hueso, obtenido por el DXA General Electric®, el paciente deberá portar ropa cómoda (que no contenga metal), no haberse realizado ningún estudio con medio de contraste. El estudio deberá ser evaluado por un técnico experto.	Gramos sobre centímetros cuadrados (g/cm <sup>2</sup> )	Cuantitativa continua
<b>VARIABLES INDEPENDIENTES</b>				
Hemoglobina glucosilada	Glóbulos rojos que tienen incorporadas moléculas de glucosa (OMS, 2020)	Promedio de 3 meses del valor de la fracción de hemoglobina que tiene glucosa adherida. Se toma mediante una muestra de sangre con un ayuno por parte del paciente de 8 horas.  Se obtendrá mediante los estudios del expediente clínico del paciente no mayor a 3 meses de su visita	Porcentaje (%)	Cuantitativa continua
Tiempo de evolución de la diabetes	Transformación de la diabetes desde el diagnóstico (Oxford Languages, 2020)	Tiempo descrito desde el momento del diagnóstico hasta el estado actual.	Años	Cuantitativa continua

		Se obtendrá mediante un interrogatorio directo		
Albuminuria	Albúmina en orina detectada (JMG, 2016)	Cantidad de albúmina en orina. Se recolecta la primera orina del paciente con 8 horas de ayuno. Se obtendrá mediante los estudios del expediente clínico del paciente no mayor a 3 meses de su visita	Miligramo sobre gramo (mg/g)	Cuantitativa continua
Tasa de filtrado glomerular estimada	Proceso por el cual los riñones filtran la sangre, eliminando el exceso de desechos y líquidos. (Gregory, 2020)	Permite medir el funcionamiento renal, así como identificar la etapa de una enfermedad renal crónica. Se calculará con la fórmula de CKD-EPI para la estimación del filtrado glomerular Se obtiene mediante creatinina sérica, edad, raza y género. La creatinina se tomará de los laboratorios de rutina en el expediente del paciente no mayor a 3 meses, edad, raza y género será por interrogatorio directo.	ml/min/1.73m <sup>2</sup>	Cuantitativa continua
<b>COVARIABLES</b>				
Edad	Tiempo que ha vivido una persona u otro ser vivo contando desde su nacimiento (Oxford Languages, 2020)	Tiempo transcurrido desde el nacimiento hasta el día de la realización del estudio. Se obtendrá mediante interrogatorio directo	Años	Cuantitativa continua



Sexo	Aspectos biológicos atribuidos a un individuo, diferenciado de mujer y hombre, en base a sus características biológicas. (Real academia española, 2020)	Características físicas que definen a los individuos como hombre o mujer Se obtendrá mediante interrogatorio directo	Hombre Mujer	Cualitativa nominal dicotómica
Estado civil	Situación de las personas físicas determinada por sus relaciones de familia, provenientes del matrimonio o del parentesco, que establece ciertos derechos y deberes. (INEGI, 2020)	Situación jurídica de una persona físicas determinada en la familia y en la sociedad Se obtendrá por interrogatorio directo	Soltero Casado Divorciado Unión libre Viudo	Cualitativa nominal
Nivel de escolaridad	Se refiere al máximo grado de estudios aprobado por las personas en cualquier nivel del sistema educativo nacional o su equivalente en el caso de estudios en el extranjero (INEGI, 2020)	Grado máximo de estudios aprobado por la persona en cualquier nivel del sistema educativo nacional Se obtendrá por interrogatorio directo	Ninguna Primaria Secundaria Bachillerato Licenciatura Posgrado	Cualitativa ordinal
Consumo de tabaco	Es el consumo de una sustancia tóxica (nicotina) que se adquiere para satisfacer la necesidad de los componentes activos de dicha sustancia. (Arriagada, B, et al; 2016)	Acción de consumo de tabaco por parte del paciente Se obtendrá mediante interrogatorio directo	No Sí Previo	Cualitativa nominal

Índice tabaquico	Número de referencia que refleja el promedio de consumo de tabaco en un individuo. Se efectúa para calcular las posibilidades que tiene un individuo de sufrir enfermedades respiratorias. (García Alonzo, et al; 2016)	Número que refleja el promedio de consumo de tabaco de individuo. Se obtendrá el (número de cigarros fumador al día x años durante los cuales se ha fumado) entre 20. Se obtendrá la información por medio de un interrogatorio directo.	Menor de 10 = riesgo nulo De 10 a 20 = riesgo moderado De 21 a 40 = riesgo intenso Más de 41= riesgo alto	Cualitativa ordinal
Consumo de alcohol	Trastorno conductual crónico manifestado por repetidas ingestas de alcohol. (Sol Padrón, et al; 1991)	Acción de consumo de ingesta de bebidas alcohólicas Se obtendrá mediante interrogatorio directo.	No Sí	Cualitativa nominal dicotómica
Edad de inicio de consumo de alcohol	Edad biológica en donde de inicio el consumo de alcohol	Edad biológica que recuerde la persona en donde inicio el consumo de alcohol Se obtendrá mediante un interrogatorio directo	Años	Cuantitativa continua
Número de copas por semana	Número de copas que consume una persona de bebidas alcohólicas	Número de copas (150 ml) consumidas de bebidas alcohólicas Se obtendrá mediante interrogatorio directo.	Número de copas por semana	Cuantitativa continua
Nivel de actividad física	Grado de actividad física, que se define como cualquier movimiento corporal producido por los músculos esqueléticos que exija gasto de energía.	Grado de actividad física Se calculará multiplicando el número de días de actividad física por los minutos al día, estos datos se obtendrán mediante interrogatorio directo.	Bajo Moderado Alto	Cualitativa ordinal

		<p>Se clasificarán los niveles de actividad física según los criterios establecidos por la OMS:</p> <p>Nivel de actividad física alto → mayor o igual a 300 min por semana</p> <p>Nivel de actividad física moderado → de 150 min a 299 min por semana</p> <p>Nivel de actividad física bajo → menos de 150 minutos por semana</p>		
Índice de masa corporal (IMC)	<p>Índice utilizado para clasificar el sobrepeso y obesidad en adultos.</p> <p>Indicador simple de la relación entre el peso y la talla que se utiliza frecuentemente para el sobrepeso y la obesidad en los adultos.</p> <p>(OMS,2020)</p>	<p>Índice conformado por peso en kilogramos entre la talla en metros elevada al cuadrado</p>	Kg/m <sup>2</sup>	Cuantitativa continua
Interpretación del IMC	<p>Clasificación de la relación entre el peso y estatura de un individuo.</p> <p>(OMS, 2020)</p>	<p>Categorías brindadas por la OMS sobre la relación entre peso y estatura de un individuo.</p> <p>Se clasificará de la siguiente forma:</p> <p>Bajo peso &lt;18.5 kg/m<sup>2</sup></p>	<p>Bajo peso</p> <p>Normopeso</p> <p>Sobrepeso</p> <p>Obesidad</p>	Cualitativa ordinal

		<p>Normopeso 18.5-24.9 kg/m<sup>2</sup></p> <p>Sobrepeso 25-29.9 kg/m<sup>2</sup></p> <p>Obesidad &gt;30 kg/m<sup>2</sup></p>		
Circunferencia de cintura	Medición de la distancia alrededor del abdomen en un punto específico (OMS, 2020)	Se medirá con una cinta antropométrica seca ® con una aproximación de 1 mm. Se localizará el punto medio entre la parte superior de la cresta iliaca y el último borde costal, se colocará la cinta alrededor del abdomen a este nivel, se asegurará que la cinta no oprima. La medición se realizará al final de la espiración normal.	Centímetros (cm)	Cuantitativa continua
Tipo de insulina basal	Insulina de acción prolongada que cubre los requerimientos continuos de insulina entre comidas. (redGDPS, 2020)	Tipo de insulina de acción lenta o prolongada. Se obtendrá mediante interrogatorio directo y se verificará con su expediente clínico.	Glargina Degludec NPH Levemir	Cualitativa nominal
Dosis de insulina basal ajustada por peso corporal	Cantidad de insulina de acción prolongada que cumple los requerimientos continuos. (redGDPS, 2020)	Cantidad de aplicación de insulina basal por día Se obtendrá mediante interrogatorio directo y se verificará con su expediente clínico.	Unidades por kg (UI/kg)	Cuantitativa continua
Tipo de Insulina preprandial	Tipo de insulina de acción corta que permiten controlar las excursiones glucémicas postprandiales y constituye un complemento a las insulinas	Tipo de insulina de acción corta que permite controlar las excursiones glucémicas postprandiales.	Lispro Aspart Glulisina Rápida	Cualitativa nominal

	basales para replicar el patrón fisiológico de secreción de insulina en respuesta a los alimentos. (redGDPS, 2020)	Se obtendrá mediante interrogatorio directo y se verificará con su expediente clínico.		
Dosis de insulina preprandial ajustada por peso corporal	Cantidad de insulina de acción corta. (redGDPS, 2020)	Cantidad de aplicación de insulina preprandial por tiempo de comida. Se obtendrá mediante interrogatorio directo y se verificará con su expediente clínico.	Unidades por kg (UI/kg)	Cuantitativa continua
Uso de conteo de carbohidratos	Técnica de planificación de comidas para controlar el nivel de glucosa en la sangre. (ADA, 2020)	Uso de la técnica de conteo de carbohidratos, explicada por el área de nutriología para la planificación de comidas con el objetivo del control de niveles de glucosa en la sangre. Se obtendrá mediante interrogatorio directo.	Si No	Cualitativa nominal dicotómica
Uso de estatinas	Grupo de fármacos usados para disminuir el colesterol y los triglicéridos en sus distintas formas (Agencia española de medicamentos y productos sanitarios, 2020)	Uso de fármacos para reducir los niveles de colesterol y triglicéridos. Se obtendrá mediante interrogatorio directo y se verificará con su expediente clínico.	Si No	Cualitativa nominal dicotómica
Tipo de estatina	Tipo de fármaco del grupo de estatinas	Nombre del fármaco del grupo de estatinas utilizado por el paciente.	Atorvastatina Rosuvastatina	Cualitativa nominal

	(Agencia española de medicamentos y productos sanitarios ,2020)	Se obtendrá mediante interrogatorio directo y se verificará con su expediente clínico.	Pravastatina Simvastatina Pitavastatina	
Uso de ezetimibe	Medicamento que se utiliza para el tratamiento de los niveles elevados de colesterol en sangre (Agencia española de medicamentos y productos sanitarios, 2020)	Uso de medicamento para reducir los niveles de colesterol. Se obtendrá mediante interrogatorio directo y se verificará con su expediente clínico.	Si No	Cualitativa nominal dicotómica
Uso de fibratos	Grupo de medicamentos utilizados para reducir los niveles altos de triglicéridos. (Agencia española de medicamentos y productos sanitarios, 2020)	Uso de medicamento para reducir los niveles de triglicéridos. Se obtendrá mediante interrogatorio directo y se verificará con su expediente clínico.	Si No	Cualitativa nominal dicotómica
Tipo de fibrato	Nombre del medicamento utilizado del grupo de fibratos (Agencia española de medicamentos y productos sanitarios, 2020)	Nombre del fármaco del grupo de fibratos utilizado por el paciente. Se obtendrá mediante interrogatorio directo y se verificará con su expediente clínico.	Bezafibrato Fenofibrato Ciprofibrato	Cualitativa nominal
Uso de ácido acetilsalicílico	El ácido acetilsalicílico, principio activo de este medicamento, actúa reduciendo el dolor y la fiebre.	Uso de ácido acetilsalicílico por el paciente. Se obtendrá mediante interrogatorio directo y se verificará con su expediente clínico.	Si No	Cualitativa nominal dicotómica

	También se usa en ocasiones para disminuir el riesgo de coágulos sanguíneos en pacientes que tiene válvulas cardíacas artificiales u otros trastornos cardíacos. (Agencia española de medicamentos y productos sanitarios, 2020)			
Uso de antihipertensivos	Sustancia o procedimiento que reduce la presión arterial. Se conocen como agentes antihipertensivos a un grupo de diversos fármacos utilizados en medicina para el tratamiento de la hipertensión. (Agencia española de medicamentos y productos sanitarios, 2020)	Uso de medicamentos del grupo de antihipertensivos por el paciente. Se obtendrá mediante interrogatorio directo y se verificará con su expediente clínico.	Si No	Cualitativa nominal dicotómica
Tipo de antihipertensivo	Tipo de fármaco utilizado para disminuir la presión arterial. (Agencia española de medicamentos y productos sanitarios, 2020)	Nombre del fármaco antihipertensivo usado por el paciente. Se obtendrá mediante interrogatorio directo y se verificará con su expediente clínico.	Enalapril Captopril Losartan Verpamilo Telmisartan Nifedipino Hidroclorotiazida Diltiazem	Cualitativa nominal

Uso de Vitamina D	Suplementación de colecalciferol conocida como vitamina D3. (Agencia española de medicamentos y productos sanitarios, 2020)	Uso de suplementación de colecalciferol por parte del paciente. Se obtendrá mediante interrogatorio directo y se verificará con su expediente clínico.	Si No	Cualitativa nominal dicotómica
Uso de metformina	La metformina es una biguanida que aumenta la sensibilidad a la insulina. (Agencia española de medicamentos y productos sanitarios ,2020)	Uso de metformina un hipoglucemiante, derivado de la biguanida. Se obtendrá mediante interrogatorio directo y se verificará con su expediente clínico.	Si No	Cualitativa nominal dicotómica
Uso de inhibidores de SGLT2	Fármaco perteneciente a la familia de las gliflozinas, reduce la glucosa en sangre por medio de la eliminación de esta por orina. (Agencia española de medicamentos y productos sanitarios, 2020)	Uso de medicamentos de la familia de gliflozinas (empagliflozina, dapagliflozina, canagliflozina). Se obtendrá mediante interrogatorio directo y se verificará con su expediente clínico.	Si No	Cualitativa nominal dicotómica
Retinopatía	Complicación microvascular de la diabetes, aparece como resultado del daño en los vasos sanguíneos del tejido ubicado	Diagnóstico de retinopatía diabética, complicación microvascular en la diabetes resultado del daño en los vasos sanguíneos del tejido en la retina.	Si No	Cualitativa nominal dicotómica



	en la parte posterior del ojo (retina) (ADA, 2020)	Se obtendrá por medio del expediente clínico del paciente, en las notas de diagnósticos.		
Tipo de retinopatía	Clasificación de retinopatía diabética según Early Treatment Diabetic Retinopathy Study (EDTRS)	<p>Clasificación de tipo de retinopatía diagnóstica hasta el momento de la visita:</p> <p>Proliferativa: presencia de vasos de neoformación con bandas por gliosis que terminan contracción de la retina.</p> <p>No proliferativa: presencia de microaneurismas retinianos o hemorragias retinianas o existencia exudados duros o lipídicos y blandos o algodinosos y además dilataciones venosas arrosariadas en un solo cuadrante o bien un aumento del grosor de la retina en la mácula.</p> <p>Se obtendrá por medio del expediente clínico del paciente, en las notas de diagnósticos.</p>	Proliferativa No proliferativa	Cualitativa nominal dicotómica
Tiempo de evolución desde el diagnóstico de retinopatía	Años transcurridos desde el momento del diagnóstico de retinopatía diabética	Años transcurridos desde el momento del diagnóstico de retinopatía diabética. Se obtendrá por medio del expediente clínico del paciente, en las notas de diagnósticos.	años	Cuantitativa continua

Enfermedad renal crónica	Complicación microvascular de la diabetes, aparece como resultado del daño en los grupos de vasos sanguíneos localizados en los riñones. (ADA,2020)	Diagnóstico de ERC complicación microvascular en la diabetes resultado del daño en los vasos sanguíneos en los riñones.  Se obtendrá por medio mediante sus laboratorios, estableciendo el diagnóstico con TFG <60 ml/min o TFG >60 ml/min y microalbuminuria.	Si  No	Cualitativa nominal dicotómica
Grado o estadio de enfermedad renal crónica	Clasificación de enfermedad renal de acuerdo con la guía práctica de Kidney International 2020.	Clasificación de enfermedad renal por medio del estimador de filtrado glomerular. KDIGO 2012	G1 ≥90 ml/min/1.73m <sup>2</sup> G2 60-89 ml/min/1.73m <sup>2</sup> G3a 45-59 ml/min/1.73m <sup>2</sup> G3b 30-44 ml/min/1.73m <sup>2</sup> G4 15-29 ml/min/1.73m <sup>2</sup> G5 <15 ml/min/1.73m <sup>2</sup>	Cualitativa ordinal
Grado de albuminuria	Clasificación de enfermedad renal de acuerdo con la guía práctica de Kidney International 2020.	Clasificación de enfermedad renal por medio del estimador de albuminuria. KDIGO 2012	Normoalbuminuria <30 mg/g Microalbuminuria 30-300 mg/g	Cualitativa ordinal

			Macroalbuminuria >300 mg/g	
Tiempo de evolución desde el diagnóstico de ERC	Años transcurridos desde el momento del diagnóstico de ERC	Años transcurridos desde el momento del diagnóstico de ERC. Se obtendrá por medio del expediente clínico del paciente, en las notas de diagnósticos.	años	Cuantitativa continua
Neuropatía	Complicación microvascular de la diabetes, aparece como resultado de lesiones en los nervios. (ADA, 2020)	Complicación microvascular de la diabetes caracterizada lesiones en los nervios. Se obtendrá por medio del expediente clínico del paciente, en las notas de diagnósticos.	Si No	Cualitativa nominal dicotómica
Tipo de neuropatía	Clasificación de neuropatía diabética. (ADA, 2020)	Clasificación de neuropatía diabética: Sensitiva: sensación de pinchazos, hormigueo, hinchazón, dolor, descargas eléctricas, ardor, opresión. Autonómica: disfunción eréctil, retención urinaria, ortostatismo, gastroparesia, saciedad precoz, distensión abdominal postprandial, sequedad ocular o bucal	Autonómica Sensitiva	Cualitativa nominal dicotómica
Tiempo de evolución desde el diagnóstico de neuropatía	Años transcurridos desde el momento del diagnóstico de neuropatía diabética.	Años transcurridos desde el momento del diagnóstico de neuropatía diabética. Se obtendrá por medio del expediente clínico del paciente, en las notas de diagnósticos.	Años	Cuantitativa continua

Enfermedad coronaria	Lesión o enfermedad en los principales vasos sanguíneos del corazón (ADA, 2020)	Complicación macrovascular de la diabetes, que se caracteriza por la lesión en los principales vasos sanguíneos del corazón.  Se obtendrá por medio del expediente clínico del paciente, en las notas de diagnósticos.	Si No	Cualitativa nominal dicotómica
Tiempo de evolución desde el diagnóstico de enfermedad coronaria.	Años transcurridos desde el momento del diagnóstico de enfermedad coronaria	Años transcurridos desde el momento del diagnóstico de enfermedad coronaria.  Se obtendrá por medio del expediente clínico del paciente, en las notas de diagnósticos.	Años	Cuantitativa continua
Enfermedad cerebrovascular	Lesión en el cerebro ocasionada por la interrupción de la irrigación sanguínea. (ADA, 2020)	Complicación macrovascular de la diabetes, que se caracteriza por la lesión en el cerebro ocasionada por la interrupción de la irrigación sanguínea  Se obtendrá por medio del expediente clínico del paciente, en las notas de diagnósticos.	Si No	Cualitativa nominal dicotómica
Tiempo de evolución desde el diagnóstico de un evento cerebrovascular	Años transcurridos desde el momento de un evento cerebrovascular	Años transcurridos desde el momento de un evento cerebrovascular.  Se obtendrá por medio del expediente clínico del paciente, en las notas de diagnósticos.	Años	Cuantitativa continua

Enfermedad vascular periférica	Afección que se manifiesta mediante vasos sanguíneos enfermos, problemas estructurales y coágulos sanguíneos. (ADA, 2020)	Complicación macrovascular de la diabetes, Afección que se manifiesta mediante vasos sanguíneos enfermos, problemas estructurales y coágulos sanguíneos. Se obtendrá por medio del expediente clínico del paciente, en las notas de diagnósticos.	Si No	Cualitativa nominal dicotómica
Tiempo de evolución desde el diagnóstico de enfermedad vascular.	Años transcurridos desde el momento de diagnóstico de enfermedad vascular.	Años transcurridos desde el momento del diagnóstico de enfermedad vascular. Se obtendrá por medio del expediente clínico del paciente, en las notas de diagnósticos.	Años	Cuantitativa continua
Triglicéridos	Éster derivado de glicerol y tres ácidos grasos. (OMS.2020)	Éster presente en sangre conformado por glicerol y tres ácidos grasos. Se obtiene mediante una muestra de sangre en ayuno de 8 horas. Se tomará de los estudios de rutina del expediente clínico del paciente no mayor a 3 meses a su visita	mg/dL	Cuantitativa continua
Colesterol total sérico	Esterol que se encuentra en la membrana plasmática y los tejidos corporales de todos los animales y en el plasma sanguíneo de los vertebrados. (OMS, 2020)	Esterol presente en sangre. Se obtiene mediante una muestra de sangre en ayuno de 8 horas. Se tomará de los estudios de rutina del expediente clínico del paciente no mayor a 3 meses a su visita	mg/dL	Cuantitativa continua

Colesterol-LDL	Lipoproteínas de baja densidad. Transporta el colesterol del hígado a la periferia. (OMS, 2020)	Lipoproteínas de baja densidad en sangre. Se obtiene mediante una muestra de sangre en ayuno de 8 horas. Se tomará de los estudios de rutina del expediente clínico del paciente no mayor a 3 meses a su visita	mg/dL	Cuantitativa continua
Colesterol-HDL	Lipoproteínas de alta densidad. Transporta el colesterol periférico al hígado. (OMS, 2020)	Lipoproteínas de alta densidad en sangre. Se obtiene mediante una muestra de sangre en ayuno de 8 horas. Se tomará de los estudios de rutina del expediente clínico del paciente no mayor a 3 meses a su visita	mg/dL	Cuantitativa continua
Ácido úrico	Compuesto orgánico formado por carbono, nitrógeno, oxígeno e hidrógeno que se forma cuando el metabolismo desintegra las purinas. (Medlineplus,2020)	Compuesto orgánico formado por la desintegración de las purinas. Se obtiene mediante una muestra de sangre en ayuno de 8 horas. Se tomará de los estudios de rutina del expediente clínico del paciente no mayor a 3 meses a su visita	mg/dL	Cuantitativa continua
25-hidroxi Vitamina D	Nutriente esencial para la salud de los huesos y los dientes. Hay dos tipos de vitamina D que son importantes para la nutrición: la vitamina D2 y la vitamina D3 (MedlinePlus, 2020)	Forma más exacta de medir cuánta vitamina D hay en sangre. Se obtiene mediante una muestra de sangre en ayuno de 8 horas. Se tomará de los estudios de rutina del expediente clínico del paciente no mayor a 3 meses a su visita	ng/dl	Cuantitativa continua

Creatinina	La creatinina es una sustancia orgánica que se produce a consecuencia de la degradación de la creatina, un compuesto de los músculos. (Salud y bienestar, 2020)	Sustancia orgánica en sangre resultante de la degradación de la creatina. Se obtiene mediante una muestra de sangre en ayuno de 8 horas. Se tomará de los estudios de rutina del expediente clínico del paciente no mayor a 3 meses a su visita	mg/dl	Cuantitativa continua
Osteoporosis	Enfermedad esquelética sistémica caracterizada por una densidad ósea baja y deterioro de la microarquitectura del tejido óseo con el consecuente aumento de la fragilidad ósea (OMS, 1992)	Enfermedad esquelética sistémica caracterizada por una densidad ósea baja evaluada por el DXA General Electric®, con un T score <-2.5	Sí No	Cualitativa nominal dicotómica
Densidad mineral baja	Condición del hueso con una Calificación T mineral de la densidad del hueso entre -1,0 y -2.5. (OMS, 1992)	Condición esquelética sistemática caracterizada por una densidad mineral ósea, evaluada por el DXA General Electric®, con un T score entre -1 y -2.5	Sí No	Cualitativa nominal dicotómica
Menopausia	Momento que marca el final de los ciclos menstruales. Se diagnostica después de que transcurren doce meses sin tener un período menstrual. La menopausia puede producirse entre los 40 y 50 años (Mayo Clinic, 2021)	Proceso biológico natural marcado por fin de los ciclos menstruales, se presenta después de 12 meses sin tener periodo menstrual. Se obtendrá mediante interrogatorio directo	Si No	Cualitativa nominal dicotómica

TBS	Técnica de imagen que evalúa el estado de la microarquitectura trabecular. (ISCD, 2022)	Mide la tasa promedio de variación local en escala de grises sobre imágenes de proyección 2D. Se obtiene con el reanálisis de un examen de DXA, y puede compararse con la DMO, dado que ambos evalúan la misma región ósea.	Puntaje	Cuantitativa continua
Presencia de complicaciones microvasculares	Presencia de complicación, definida como agravamiento de una enfermedad o de un procedimiento médico con una patología intercurrente (Tocabens, 2011)	Presencia de alguna complicación microvascular (retinopatía, nefropatía y neuropatía) relacionada a la DM1.	Si No	Cualitativa nominal dicotómica



## **Plan de análisis estadístico**

Se realizó un análisis de normalidad con las pruebas de Shapiro Wilk, en el caso de las variables cuantitativas continuas con distribución normal, los datos se presentan como medias y desviación estándar y en las variables con distribución no normal con medianas y cuartiles (Q1-Q3). Las variables cualitativas fueron presentadas como porcentajes.

Para la evaluación de la correlación entre variables se utilizó el coeficiente de correlación de Pearson o Spearman, en el caso de variables con distribución normal y distribución no paramétrica, respectivamente.

Para el cálculo de prevalencia de densidad mineral baja y osteoporosis se colocó en el numerador los casos existentes y en el denominador la población total en riesgo respectivamente.

Para la comparación entre los pacientes con y sin complicaciones microvasculares, se utilizaron pruebas de t de Student o U de Mann Whitney para muestras independientes para las variables cuantitativas con distribución normal o no respectivamente y chi<sup>2</sup> o fisher para variables cualitativas.

Los datos se capturarón y analizarón utilizando el programa estadístico STATA versión 14. Se consideró un valor p menor a 0.05 como estadísticamente significativo.

## **Recursos humanos**

**Investigadores:** Se encargaron de realizar las mediciones correspondientes, así como la recolección, manejo y análisis de datos. Una investigadora certificada se encargó de realizar los estudios de DXA.

## **Recursos materiales**

- Báscula y estadímetro Seca ®
- Cinta antropométrica

- DXA General Electric ®
- Hoja de recolección de datos

### **Recursos financieros**

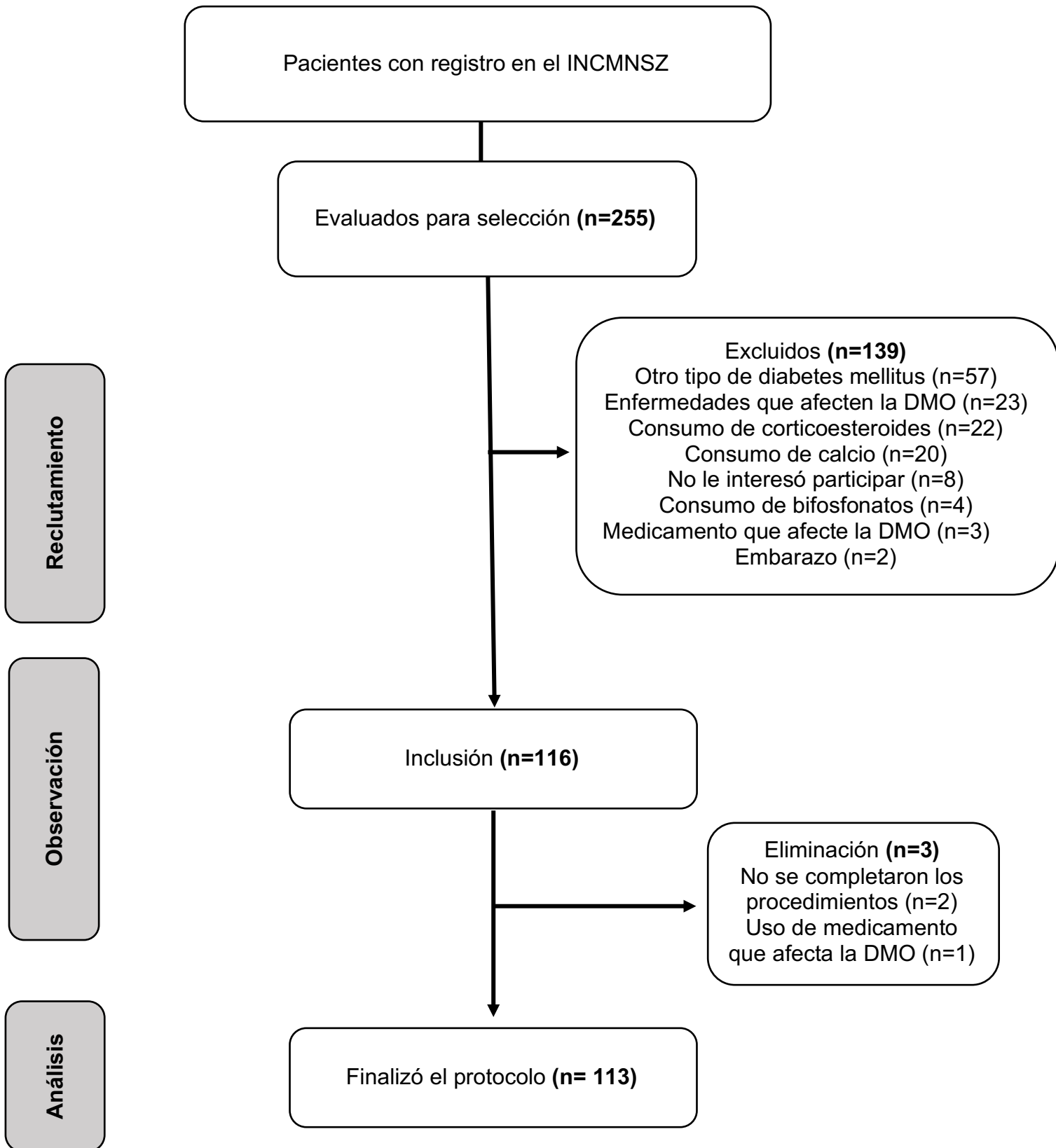
Los recursos financieros para llevar a cabo el estudio fueron obtenidos de fondos de la Unidad de Investigación de Enfermedades Metabólicas (DXA) y el Departamento de Endocrinología y Metabolismo (papelería). Los estudios de laboratorio forman parte de la evaluación rutinaria de los pacientes con DM1 por lo que no implicaron un costo adicional para los participantes.

### **Consideraciones éticas**

El protocolo se evaluó y aprobó por los Comités de Ética y de Investigación del INCMNSZ (Ref. UIE-2643-18-20-1, anexo 3). Se considera un estudio observacional de bajo riesgo, se protegieron los datos personales de los pacientes mediante el uso de un folio (ID UIEM). La recolección de datos respetó la confidencialidad de los datos conforme a la Ley de Protección de Datos Personales.

# RESULTADOS

## Flujograma



Se evaluaron 255 pacientes, de los cuales se excluyeron 139 y se incluyeron un total de 116 de los cuales finalizaron el protocolo 113.

Tabla 4. Características demográficas

	n (113)
<b>Sexo</b>	
Mujer	69 (61.1)
Hombre	44 (38.9)
<b>Menopausia*</b>	11 (15.9)
<b>Edad (años)</b>	35 (29 - 43)
<b>Estado civil</b>	
Soltero	74 (65.5)
Casado	26 (23.0)
Divorciado	6 (5.3)
Unión libre	6 (5.3)
Viudo	1 (0.9)
<b>Escolaridad</b>	
Primaria	1 (0.88)
Secundaria	11 (9.7)
Bachillerato	30 (26.6)
Licenciatura	58 (51.3)
Posgrado	13 (11.5)

Datos expresados como frecuencia (porcentaje) o mediana (Q1- Q3).

\*Menopausia variable aplicada a mujeres

En la tabla 4 se muestran las características demográficas de la población estudiada, en donde podemos observar que el 61.1% de los participantes fueron mujeres, de las cuales el 15.9% tenían menopausia. Respecto al estado civil el 65.5% se encontraban solteros y el 23% casados, la mediana de edad fue de 35 (29-43) años, por último, el grado máximo de estudios fue licenciatura en 51.3% seguido por bachillerato en 26.6%.

Tabla 5. Hábitos y estilo de vida

	n (113)
<b>Consumo de tabaco</b>	17 (15.0)
<b>Consumo de tabaco previo</b>	9 (7.9)
<b>Índice tabáquico</b>	
Riesgo nulo	19 (73.1)
Riesgo moderado	4 (15.4)
Riesgo intenso	3 (11.5)
<b>Edad de inicio de consumo de tabaco (años)</b>	16.5 (15-18)

<b>Consumo de alcohol</b>	28 (24.8)
<b>Edad de inicio de consumo de alcohol (años)</b>	18 (16-19)
<b>Copas por semana</b>	2 (1-4)
<b>Nivel de actividad física</b>	
Bajo	69 (61.1)
Moderado	34 (30.1)
Alto	10 (8.8)

Datos expresados como frecuencia (porcentaje) o mediana (Q1- Q3)

En cuanto a los hábitos y estilo de vida de los pacientes con DM1 (tabla 5), el 15% consumían tabaco y el 8% tuvieron un consumo previo de tabaco, el 11.5% de las personas que consumían o consumieron tabaco tenían un riesgo intenso para desarrollar enfermedades respiratorias y la mediana de edad de inicio de consumo fue de 16.5 años. El 24.8 % consumían alcohol y la mediana de edad de inicio fue de 18 años. Además, el 30.1% realizaban actividad física moderada, el 61.1% baja y el 8.8% alta.

Tabla 6. Composición corporal

	<b>Total n (113)</b>	<b>Mujeres n (69)</b>	<b>Hombres n (44)</b>
<b>Clasificación del IMC</b>			
Bajo Peso	5 (4.4)	1 (1.5)	4 (9.1)
Normopeso	66 (58.4)	44 (63.8)	22 (50.0)
Sobrepeso	36 (31.9)	21 (30.4)	15 (34.1)
Obesidad	6 (5.3)	3 (4.3)	3 (6.8)
<b>IMC (kg/m<sup>2</sup>)</b>	23.6 (21.9-26.3)	23.7 (22.1-26.3)	23.6 (21.5-26.5)
<b>C. cintura (cm)</b>	79.0 (73.3-85.8)	76.0 (72.0-82.7)	83.8 (77.5-91.5)
<b>Grasa corporal (%)</b>	31.2 ± 8.4	35.1 ± 6.5	25.2 ± 7.4
<b>Grasa corporal (kg)</b>	18.3 (14.7-24.3)	20.4 (15.9-24.4)	16.3 (11.9-22.4)
<b>Masa magra (kg)</b>	41.9 (36.9-48.3)	37.9 (34.6-40.9)	49.8 (47.2-53.7)
<b>Grasa visceral (g)</b>	324 (146 - 519)	324 (174-510)	326 (98-862)
<b>Presión arterial sistólica (mmHg)</b>	117 (110 -128)	117 (110-127)	117 (110.0-129.5)
<b>Presión arterial diastólica (mmHg)</b>	71 (65 - 79)	71 (64-77)	72 (65.5-79.5)

Datos expresados como frecuencia (porcentaje) o mediana (Q1- Q3) o Media ± DE .

C. cintura: circunferencia de cintura, IMC: Índice de masa corporal.

El 58.4% del total de la población estudiada tenía normopeso, el 31.9% con sobrepeso, 5.3% con obesidad y 4.4% con bajo peso. La mediana de cintura fue de 79 cm, el promedio de porcentaje de grasa corporal fue de 31.2%, con una mediana de 18.3 kg. En el 63.8% de las mujeres tenían normopeso, seguido por el 30.4% con sobrepeso, el 4.4% con obesidad y 1.5% con bajo peso, la mediana de cintura

fue de 76 cm, el porcentaje de grasa corporal se encontró en una media de 35.1 con una mediana de 20.4 kg. Por otro lado, en los hombres el 50% tenían normopeso, 34.1% sobrepeso, 9.1% bajo peso y 6.8% obesidad, con una mediana de cintura de 83.8 cm y una media de 25.2% de grasa corporal con una mediana de 16.3 kg.

Tabla 7. Esquema de tratamiento

	n (113)
<b>Tipo de insulina basal</b>	
Glargina	52 (50.5)
Degludec	33 (32.0)
NPH	16 (15.5)
Levemir	2 (1.9)
<b>Dosis de insulina basal ajustada (UI/kg)</b>	0.34 (0.27-0.46)
<b>Tipo de insulina preprandrial</b>	
Lispro	71 (64.6)
Rápida	22 (20.0)
Aspart	13 (11.8)
Glulisina	4 (3.6)
<b>RIC desayuno (g)</b>	10 (8-15)
<b>RIC comida (g)</b>	10 (8-15)
<b>RIC cena (g)</b>	10 (8-15)
<b>Dosis de insulina fija ajustada (UI/kg)</b>	0.08 (0.06-0.12)
<b>Dosis de insulina total ajustada (UI/kg)</b>	0.23 (0.19-0.33)
<b>Uso de conteo de carbohidratos</b>	75 (66.4)
<b>Uso de microinfusora de insulina</b>	11 (9.7)
<b>Uso de estatina</b>	58 (51.3)
<b>Tipo de estatina</b>	
Atorvastatina	49 (84.5)
Rosuvastatina	6 (10.3)
Simvastatina	2 (3.5)
Pravastatina	1 (1.7)
<b>Uso de ezetimibe</b>	1 (0.88)
<b>Uso de fibratos</b>	2 (1.8)
<b>Uso de ácido acetilsalicílico</b>	15 (13.3)
<b>Uso de antihipertensivos</b>	39 (34.5)
<b>Tipo de antihipertensivo</b>	
Enalapril	21 (53.9)
Losartan	9 (23.1)
Telmisartan	4 (10.3)
Nifedipino	3 (7.7)
Captopril	2 (5.1)
<b>Uso de metformina</b>	29 (25.7)
<b>Suplementación con vitamina D</b>	59 (52.2)
<b>Uso de inhibidores de SGLT2</b>	6 (5.4)

Datos expresados como frecuencia (porcentaje) o mediana (Q1- Q3) o Media  $\pm$  DE.

RIC: relación por una unidad de insulina por gramos de carbohidratos.

Las insulinas más frecuentemente utilizadas fueron como basal glargina (50.5%) y preprandrial lispro (64.6%). La práctica de conteo de carbohidratos en cada comida fue del 66.4% y el 9.7% usan microinfusora de insulina. Dentro de los medicamentos el uso de estatinas fue del 51.3% con mayor frecuencia de atorvastatina con un 84.5%, el uso de ezetimibe fue de 0.9%, fibratos 1.8%, ácido acetil salicílico 13.3%, antihipertensivos 34.5% con predominio en el uso de enalapril (53.9%), metformina 25.7% y la suplementación con vitamina D fue en el 52.2% de los participantes.

Tabla 8. Complicaciones de la DM1

	n (113)
<b>Edad de diagnóstico (años)</b>	15.4 ± 6.3
<b>Tiempo de evolución (años)</b>	20.6 ± 10.2
<b>Retinopatía diabética</b>	49 (43.4)
<b>Tipo de retinopatía diabética</b>	
No proliferativa	42 (85.7)
Proliferativa	7 (14.3)
<b>Tiempo de evolución retinopatía diabética (años)</b>	3 (2-5)
<b>Enfermedad renal crónica</b>	36 (31.9)
<b>Tasa de filtrado glomerular estimada (mL/min/1.73m<sup>2</sup>)</b>	108.5 (88.0-120.0)
<b>Categoría de enfermedad renal crónica</b>	
G1	85 (75.2)
G2	18 (15.9)
G3	4 (3.5)
G4	3 (2.7)
G5	3 (2.7)
<b>Albuminuria (mg/g)</b>	12.2 (6.4 – 75.6)
<b>Categoría de albuminuria</b>	
Normoalbuminuria	77 (68.1)
Microalbuminuria	16 (14.2)
Macroalbuminuria	20 (17.7)
<b>Tiempo de evolución enfermedad renal crónica (años)</b>	5.1 ± 3.7
<b>Neuropatía diabética</b>	18 (15.9)
<b>Tipo de neuropatía diabética</b>	
Sensitiva	15 (83.3)
Autonómica	3 (17.7)
<b>Tiempo de evolución neuropatía diabética (años)</b>	4.3 ± 3.4
<b>Complicaciones coronarias</b>	1 (0.88)
<b>Complicaciones cerebrovasculares</b>	0 (0)
<b>Complicaciones vasoperifericas</b>	1 (0.88)

Datos expresados como frecuencia (porcentaje) o mediana (Q1- Q3) o Media ± DE.

El tiempo de evolución promedio con DM1 fue de 20.6 ± 10.2 años con una media de edad al diagnóstico de 15 años. El 31.4% tenían enfermedad renal crónica con un tiempo promedio de evolución de esta de 5.1 años, el 15.9% tenían neuropatía

diabética con un predominio en la sensitiva con un 83.3% y una media de tiempo de evolución de 4.3 años.

Tabla 9. Parámetros bioquímicos

	n (113)
<b>HbA1c (%)</b>	7.9 (7.1 – 9.1)
<b>Creatinina (mg/dl)</b>	0.79 (0.67 – 0.92)
<b>Triglicéridos (mg/dl)</b>	90 (65 – 132)
<b>C-Total (mg/dl)</b>	172 (138 – 202)
<b>C-LDL (mg/dl)</b>	100 (75 – 119)
<b>C-HDL (mg/dl)</b>	53 (47 – 64)
<b>C-HDL mujeres (mg/dl)</b>	55 (50 – 65)
<b>C-HDL hombres (mg/dl)</b>	49.5 (43.5 – 61.5)
<b>Ácido úrico (mg/dl)</b>	4.4 (3.6 – 5.3)
<b>25-hidroxi Vitamina D (ng/dl)</b>	24.9 (19.4 – 30.4)

Datos expresados como frecuencia (porcentaje) o mediana (Q1- Q3) o Media  $\pm$  DE.

HbA1c: hemoglobina glucosilada, C: colesterol.

En la tabla 9, se encuentran los parámetros bioquímicos donde la mediana de HbA1c fue de 8% (7 – 9), por otro lado de acuerdo a los parámetros establecidos en el perfil de lípidos se encontraron normales con una mediana en triglicéridos de 90 mg/dl (65 – 132), colesterol total 172 mg/dl (138 – 202), colesterol LDL 100 mg/dl (75 – 119), colesterol HDL 53 mg/dL (47 – 64), y por último la mediana de 25-hidroxi vitamina D de 24.9 ng/dl, la cual corresponde a baja o insuficiente de acuerdo a la OMS.

Tabla 10. Correlaciones entre DMO y factores estudiados

	$r_s$	p	$r_s^2$
<b>Albuminuria</b>			
Cuello fémur	-0.37	<0.01	0.14
Cuello superior fémur	-0.35	<0.01	0.12
Cadera total	-0.36	<0.05	0.13
Columna	-0.05	0.64	0.01
<b>Tasa de filtrado glomerular estimada</b>			
Cuello fémur	0.20	<0.05	0.04
Cuello superior fémur	0.22	<0.05	0.05
Cadera total	0.18	0.06	0.03
Columna	-0.04	0.65	0.01
<b>Tiempo de evolución</b>			
Cuello fémur	-0.27	<0.01	0.07
Cuello superior fémur	-0.38	<0.01	0.14
Cadera total	-0.21	<0.05	0.04
Columna	-0.06	0.53	0.01
<b>HbA1c</b>			



Cuello fémur	-0.10	0.28	0.01
Cuello superior fémur	-0.09	0.38	0.01
Cadera total	-0.12	0.19	0.01
Columna	-0.24	<0.05	0.06
<b>Edad</b>			
Cuello fémur	-0.17	0.06	0.03
Cuello superior fémur	-0.27	<0.05	0.07
Cadera total	-0.10	0.29	0.01
Columna	0.06	0.50	<0.01
<b>IMC</b>			
Cuello fémur	0.23	<0.05	0.05
Cuello superior fémur	0.16	0.09	0.02
Cadera total	0.26	<0.05	0.06
Columna	0.33	<0.05	0.11
<b>Triglicéridos</b>			
Cuello fémur	-0.21	<0.05	0.04
Cuello superior fémur	-0.24	<0.05	0.05
Cadera total	-0.18	0.06	0.03
Columna	-0.05	0.56	<0.01
<b>25-hidroxi Vitamina D</b>			
Cuello fémur	0.22	<0.05	0.05
Cuello superior fémur	0.19	0.05	0.04
Cadera total	0.19	<0.05	0.04
Columna	0.23	<0.05	0.05

Se realizó con la prueba se Spearman para distribución no paramétrica y prueba de Pearson para distribución paramétrica.

HbA1c: hemoglobina glucosilada, IMC: índice de masa corporal

Se evaluó la DMO en cuello de fémur con una media de  $0.95 \pm 0.14 \text{ g/cm}^2$  (hombres de  $0.96 \pm 0.12 \text{ g/cm}^2$  y mujeres de  $0.93 \pm 0.15 \text{ g/cm}^2$ ), en cuello superior de fémur con una mediana de  $0.81 \text{ g/cm}^2$  ( $0.74\text{-}0.93$ ) (hombres de  $0.84 \text{ g/cm}^2$  ( $0.75\text{-}0.94$ ) y mujeres de ( $0.79 \text{ g/cm}^2$  ( $0.70\text{-}0.92$ )), en cadera total con una media de  $0.94 \pm 0.15 \text{ g/cm}^2$  (hombres de  $0.97 \pm 0.13 \text{ g/cm}^2$  y mujeres de  $0.93 \pm 0.15 \text{ g/cm}^2$ ), por último en columna con una media de  $1.13 \pm 0.13 \text{ g/cm}^2$  (hombres  $1.10 \pm 0.13 \text{ g/cm}^2$  y mujeres  $1.15 \pm 0.12 \text{ g/cm}^2$ ). En la tabla 10 se muestran las correlaciones entre los factores estudiados y la DMO, se encontró una correlación negativa entre la DMO y la albuminuria de 0.37 y 0.36 en cuello de fémur y cadera total, respectivamente siendo estadísticamente significativa ( $p < 0.01$ ), sin embargo, en columna esta correlación no fue significativa ( $-0.05$ ,  $p = 0.64$ ). Se encontró una correlación significativa positiva de 0.20 y 0.22 entre la tasa de filtrado glomerular y la DMO en cuello de fémur y cuello superior de fémur ( $p < 0.05$ ), sin embargo, en columna la correlación fue de  $-0.04$  con una  $p = 0.65$ . Entre la DMO en cuello de fémur y cadera total y el tiempo de

evolución de la diabetes se encontró una correlación de -0.27 y -0.21,  $p < 0.01$  y  $p < 0.05$  respectivamente, sin embargo, en columna la correlación fue de -0.06 con una  $p = 0.53$ . Por último, la HbA1c se correlacionó negativamente con la DMO en cuello de fémur y cadera total sin alcanzar significancia estadística (0.10 y 0.09,  $p = 0.28$  y  $p = 0.38$  respectivamente), a diferencia de estos sitios la DMO en columna tuvo una correlación significativa con HbA1c (-0.24,  $p < 0.05$ ).

Entre los factores de riesgo para desarrollar osteoporosis previamente descritos en la literatura se encontraron correlaciones entre edad y la DMO en cuello de fémur de -0.27 ( $p < 0.05$ ), entre el IMC y DMO en cuello de fémur, cadera total y columna de 0.23, 0.26 y 0.33, respectivamente ( $p < 0.05$  para todas) y entre la 25-hidroxi Vitamina D y la DMO en cuello de fémur, cadera total y columna de 0.22, 0.19 y 0.23, respectivamente ( $p < 0.05$ ).

Tabla 11. Correlaciones entre el TBS en columna y factores estudiados

	$r_s$	p	$r_s^2$
Albuminuria	-0.17	0.10	0.03
Tasa de filtrado glomerular estimada	-0.02	0.85	<0.01
Tiempo de evolución	-0.08	0.45	<0.01
HbA1c	-0.27	<0.01	0.08
Edad	0.02	0.82	<0.01
IMC	0.13	0.19	0.02
Triglicéridos	-0.25	0.01	0.06
25-hidroxi Vitamina D	0.17	0.09	0.03

Se realizó con la prueba de Spearman para distribución no paramétrica y prueba de Pearson para distribución paramétrica.

HbA1c: hemoglobina glucosilada, IMC: índice de masa corporal

En la tabla 11, se describen las correlaciones entre los factores estudiados y la microarquitectura trabecular medida a través del TBS. Se encontró una correlación significativa con la HbA1c ( $r_s = -0.27$ ,  $p < 0.01$ ) y con triglicéridos ( $r_s = -0.25$ ,  $p < 0.05$ ), por otro lado, con albuminuria, TFG, tiempo de evolución, edad, IMC, Vitamina D no se observaron correlaciones estadísticamente significativas.

Fig. 2 Correlación entre DMO en cadera y albuminuria

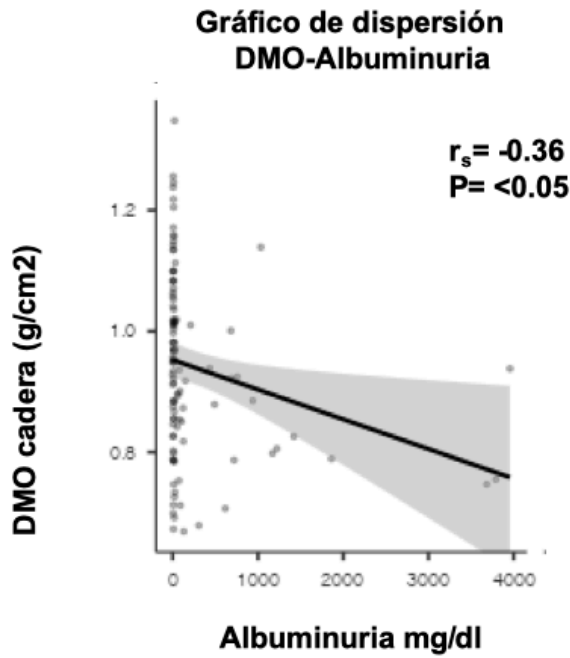


Fig. 3 Correlación entre DMO en cadera y tiempo de evolución

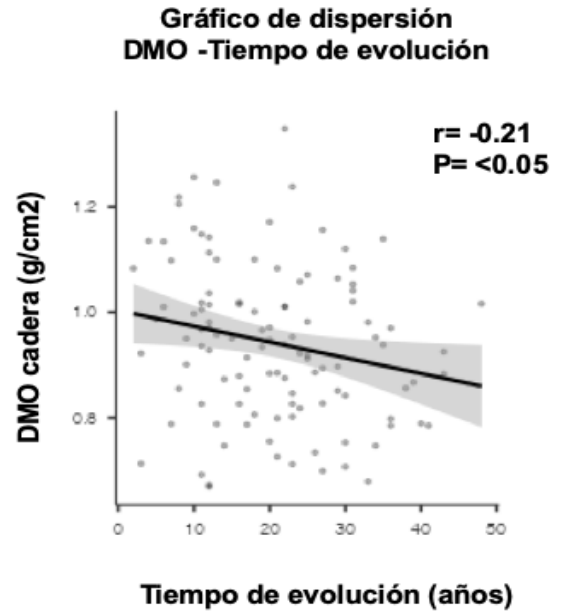


Fig. 4 Correlación entre DMO en cadera y tasa de filtrado glomerular estimada

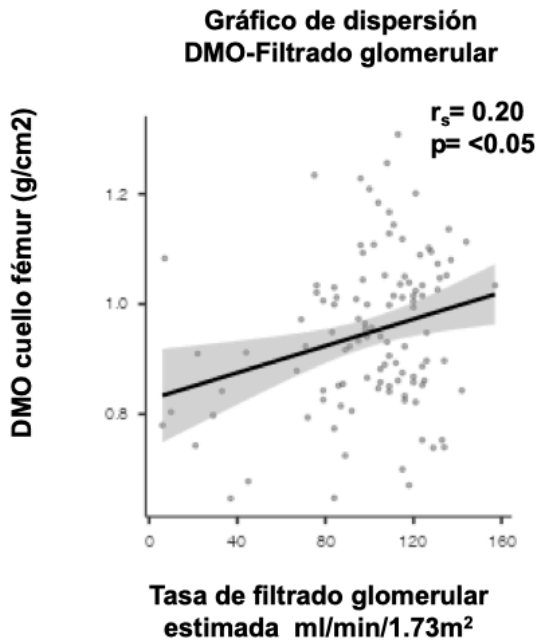


Fig. 5 Correlación entre DMO en columna y HbA1c

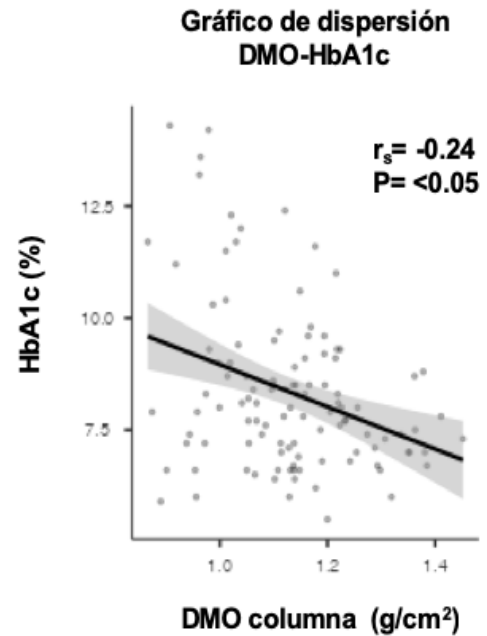


Tabla 12. Clasificación de DMO según T y Z-score

	n (113)
<b>T-score cuello de fémur</b>	
Normal	68 (60.2)
Densidad mineral baja	42 (37.2)
Osteoporosis	3 (2.7)
<b>Z-score cuello de fémur</b>	
Normal	80 (70.8)
Densidad mineral baja	32 (28.3)
Osteoporosis	1 (0.88)
<b>T-score cadera total</b>	
Normal	70 (61.9)
Densidad mineral baja	38 (33.6)
Osteoporosis	5 (4.4)
<b>Z-score cadera total</b>	
Normal	73 (64.6)
Densidad mineral baja	37 (32.7)
Osteoporosis	3 (2.7)
<b>T-score columna</b>	
Normal	77 (68.1)
Densidad mineral baja	33 (29.2)
Osteoporosis	3 (2.7)
<b>Z-score columna</b>	
Normal	83 (73.5)
Densidad mineral baja	28 (24.8)
Osteoporosis	2 (1.8)

Datos expresados como frecuencia (porcentaje)

De acuerdo con la clasificación según el T-score, en cuello de fémur el 37.2% tuvieron DMO baja y el 2.7% osteoporosis, en cadera total 33.6% y 4.4% y en columna 29.2% y 2.7%, respectivamente. Por otro lado, de acuerdo con la clasificación Z-score en cuello de fémur el 28.3% tenían DMO baja y 0.9% osteoporosis, en cadera 32.7% y 2.7 y en columna 24.8% y 1.7%, respectivamente. Por lo tanto, el 46.0% de los participantes tenían DMO baja y/u osteoporosis en columna y/o en cadera de acuerdo con el T-score.

Estratificando por sexo, el 36.2% de las mujeres tuvieron DMO baja en cadera y el 5.8% osteoporosis, de las cuales el 28% y el 25% tenían menopausia respectivamente. En columna el 24.6% tuvieron DMO baja y 1.5% osteoporosis de las cuales 29.4% y 0% tiene menopausia. Por otro lado, el 29.6% de los hombres tuvieron DMO baja en cadera y 2.3% osteoporosis y en columna el 36.4% y 4.6%,

respectivamente. Finalmente, el 46.4% de las mujeres y el 45.5% de los hombres tuvieron DMO baja y/u osteoporosis en columna y/o en cadera de acuerdo con el T-score.

En las siguientes figuras se muestra la frecuencia de DMO baja y osteoporosis de acuerdo con la edad y score.

Figura 6. Frecuencia de DMO normal, baja u osteoporosis en cadera de acuerdo con T-score por categoría de edad

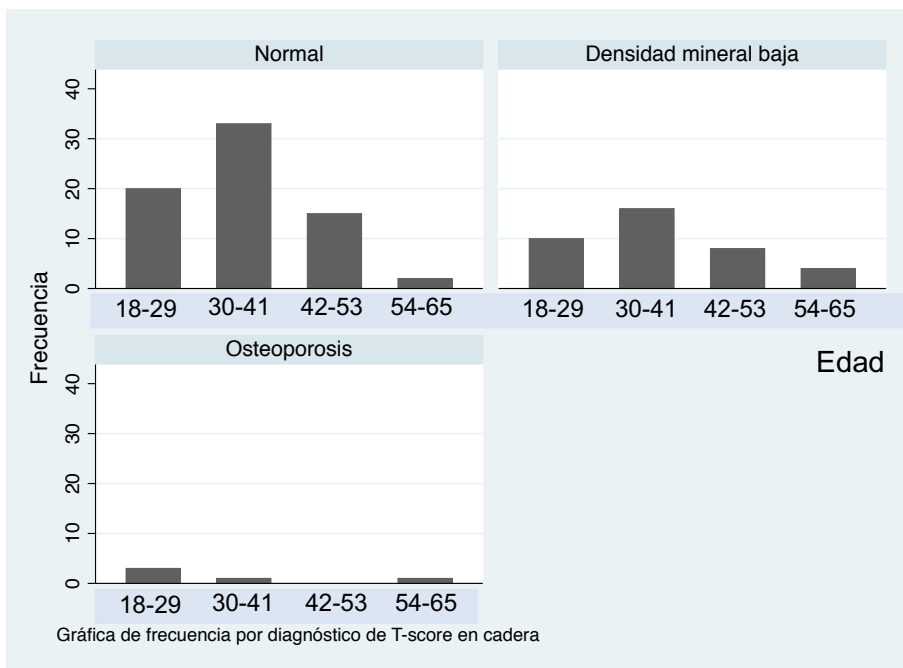


Figura 7. Frecuencia de DMO normal, baja u osteoporosis en cadera de acuerdo con Z-score por categoría de edad.

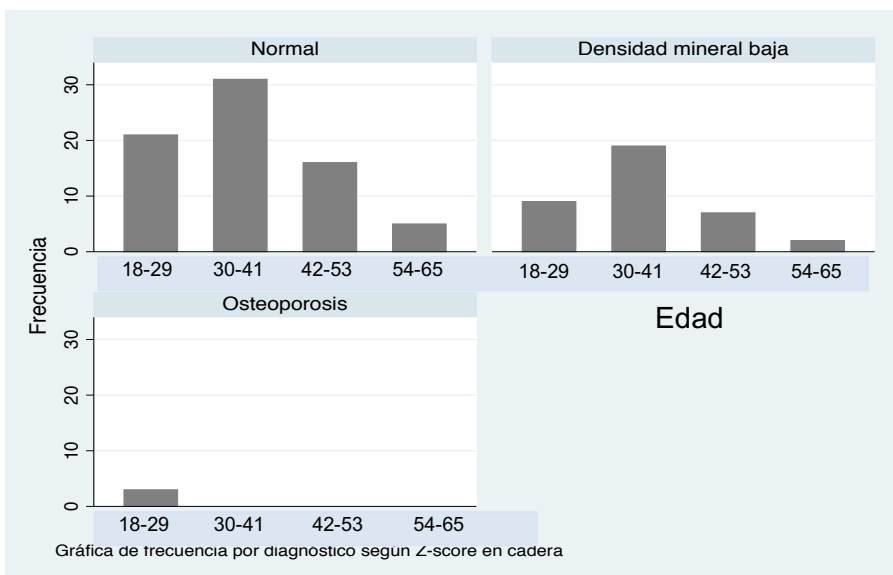


Figura 8. Frecuencia de DMO normal, baja u osteoporosis en columna de acuerdo con T-score por categoría de edad.

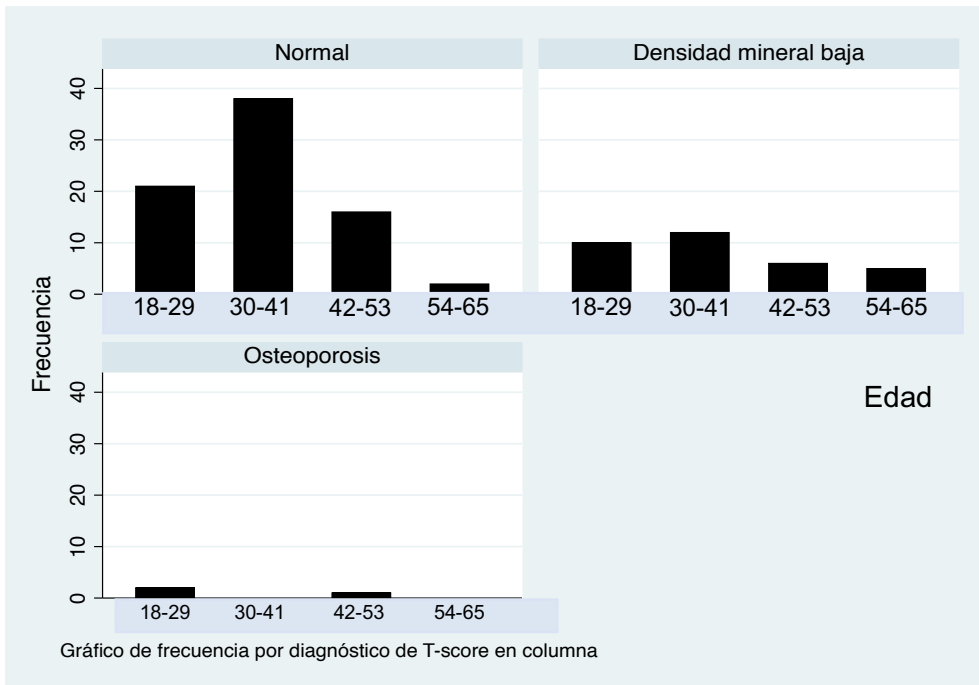


Figura 9. “DMO en columna de acuerdo con Z-score por edad”.

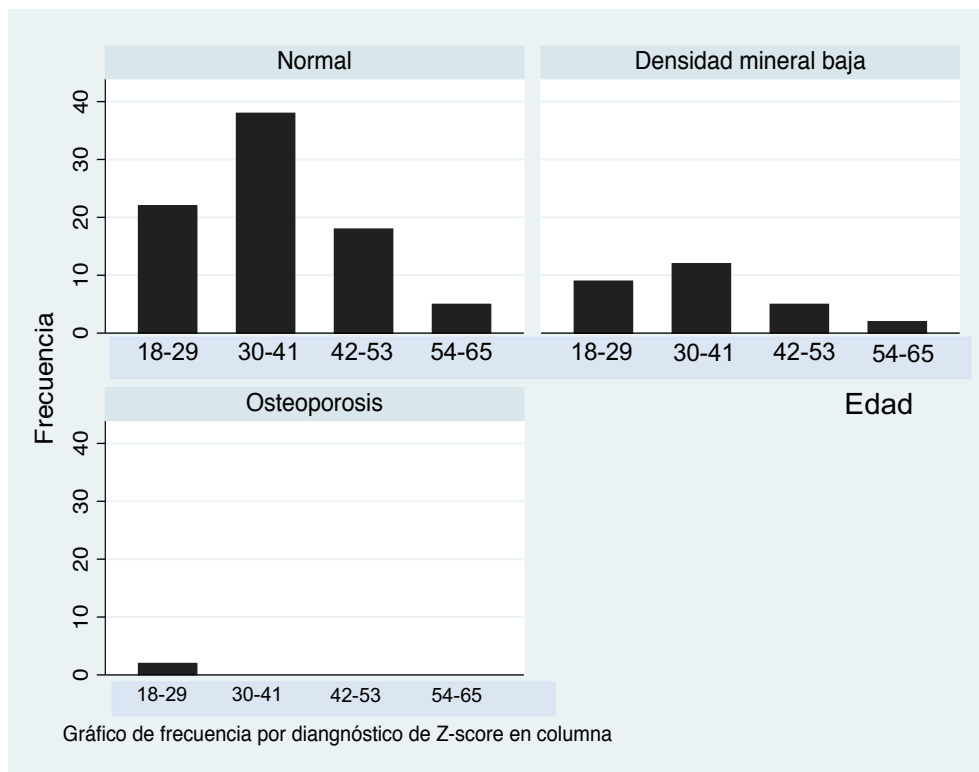


Tabla 13. Características de pacientes con y sin complicaciones microvasculares

	<b>Total n (113)</b>	<b>Complicaciones n (68)</b>	<b>Sin complicaciones n (45)</b>	<b>p</b>
<b>Edad (años)</b>	35.0 (29.0-43.0)	38.5 (32.5-47.5)	29.0 (24.0-37.0)	<0.01
<b>Tiempo de evolución (años)</b>	20.0 (12.0-27.0)	24.5 (18.0-31.0)	12.0 (9.0-20)	<0.01
<b>Edad de diagnóstico (años)</b>	15.4 ± 6.3	14.8 ± 6.3	16.2 ± 6.3	0.22
<b>Sexo</b>				0.33
Mujeres	69 (61.1)	44 (64.7)	25 (55.6)	
Hombres	44 (38.9)	24 (35.3)	20 (44.4)	
<b>Menopausia*</b>	11 (15.9)	10 (22.7)	1 (4)	<0.05
<b>IMC (kg/m<sup>2</sup>)</b>	23.6 (21.9-26.3)	24.5 (22.5-26.7)	22.9 (20.9-25.5)	<0.05
<b>HbA1c (%)</b>	7.9 (7.1 – 9.1)	8.0 (7.0-9.2)	7.9 (7.1-8.7)	0.54
<b>Consumo de tabaco</b>	17 (15.0)	10 (14.7)	7 (15.6)	0.90
<b>Consumo de alcohol</b>	28 (24.8)	17 (25.0)	11 (24.4)	0.94
<b>DMO cuello fémur (g/cm<sup>2</sup>)</b>	0.95 ± 0.14	0.92 ± 0.13	0.99 ± 0.14	<0.01
<b>DMO cuello superior fémur (g/cm<sup>2</sup>)</b>	0.81 (0.74-0.93)	0.77 (0.69-0.85)	0.88 (0.78-0.98)	<0.01
<b>DMO cadera total (g/cm<sup>2</sup>)</b>	0.94 ± 0.15	0.91 ± 0.13	0.99 ± 0.15	<0.01
<b>DMO columna (g/cm<sup>2</sup>)</b>	1.13 ± 0.13	1.12 ± 0.12	1.15 ± 0.14	0.18
<b>T-score</b>				
<b>DMO baja en cuello fémur</b>	42 (37.2)	30 (44.1)	12 (26.7)	0.06
<b>Z-score</b>				
<b>DMO baja en cuello fémur</b>	32 (28.3)	24 (35.3)	8 (17.8)	<0.05
<b>T-score</b>				
<b>DMO baja en cadera</b>	38 (33.6)	29 (42.7)	9 (20.0)	<0.05
<b>Z-score</b>				
<b>DMO baja en cadera</b>	37 (32.7)	29 (42.7)	8 (17.8)	<0.05
<b>T-score</b>				
<b>DMO baja en columna</b>	33 (29.2)	24 (35.3)	9 (20.0)	0.08
<b>Z-score</b>				
<b>DMO baja en columna</b>	28 (24.8)	19 (27.9)	9 (20.0)	0.34
<b>T-score</b>				
<b>Osteoporosis en cuello de fémur</b>	3 (2.7)	2 (2.9)	1 (2.2)	0.65
<b>Z-score</b>				
<b>Osteoporosis en cuello de fémur</b>	1 (0.88)	0 (0)	1 (2.2)	0.40
<b>T-score</b>				
<b>Osteoporosis en cadera</b>	5 (4.4)	2 (2.9)	3 (6.7)	0.31
<b>Z-score</b>				
<b>Osteoporosis en cadera</b>	3 (2.7)	1 (1.5)	2 (4.4)	0.35
<b>T-score</b>				
<b>Osteoporosis en columna</b>	3 (2.7)	1 (1.5)	2 (4.4)	0.35
<b>Z-score</b>				
<b>Osteoporosis en columna</b>	2 (1.8)	0 (0)	2 (4.4)	0.16
<b>T-score</b>				
<b>DMO baja y/o osteoporosis</b>	52 (46.0)	39 (57.4)	13 (28.9)	<0.05
<b>Z-score</b>				
<b>DMO baja y/o osteoporosis</b>	40 (35.4)	30 (44.1)	10 (22.2)	<0.05
<b>TBS</b>	1.4 ± 0.1	1.4 ± 0.1	1.5 ± 0.1	0.11

Datos expresados como frecuencia (porcentaje) o mediana (Q1- Q3) o media ± DE.

Se realizarán pruebas para muestras independientes entre el grupo con y sin complicaciones T student o U de Mann-Whitney para variables cuantitativas con distribución paramétrica o no paramétrica respectivamente y Chi2 o exacta de Fisher para variables cualitativas

\*Menopausia variable aplicada a mujeres

Se realizó un subanálisis comparando la DMO entre los individuos con y sin complicaciones microvasculares de la DM1 incluyendo retinopatía, ERC y neuropatía (tabla 13) con la finalidad de identificar el comportamiento de la DMO en los sitios estudiados y caracterizar a la población con un mayor riesgo de morbi-mortalidad. La mediana de edad fue de 39 vs 29 años en el grupo con y sin complicaciones, respectivamente ( $p < 0.01$ ), el tiempo de evolución fue de 25 vs 12 años ( $p < 0.01$ ), el porcentaje de mujeres con menopausia de 23% vs 1% ( $p < 0.05$ ) y el IMC de 24 vs 23 kg/m<sup>2</sup> ( $p < 0.01$ ). Los pacientes con complicaciones tuvieron menor DMO en el cuello de fémur ( $0.92 \pm 0.13$  vs  $0.99 \pm 0.14$ ,  $p < 0.01$ ), en el cuello superior de fémur ( $0.77$  (0.69-0.85) vs  $0.88$  (0.78-0.98),  $p < 0.01$ ) y cadera total ( $0.91 \pm 0.13$  vs  $0.99 \pm 0.15$ ,  $p < 0.01$ ). Además, se observó una mayor frecuencia de casos de pacientes con DMO baja en cuello de fémur de acuerdo con el Z-score en pacientes con complicaciones microvasculares (35.3% vs 17.8 %,  $p < 0.05$ ) y en cadera total tanto por T-score (42.7% vs 20%,  $p < 0.05$ ) y Z-score (42.7% vs 17.8%,  $p < 0.05$ ).

Figura 10. DMO cadera total en pacientes con y sin complicaciones microvasculares

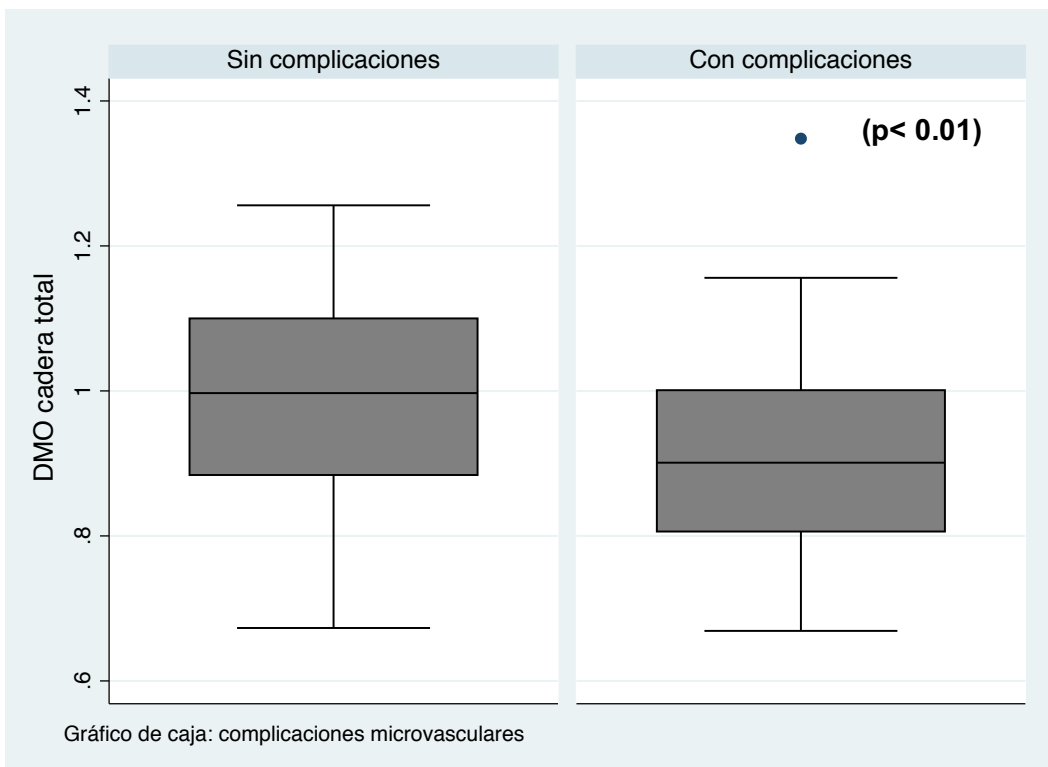
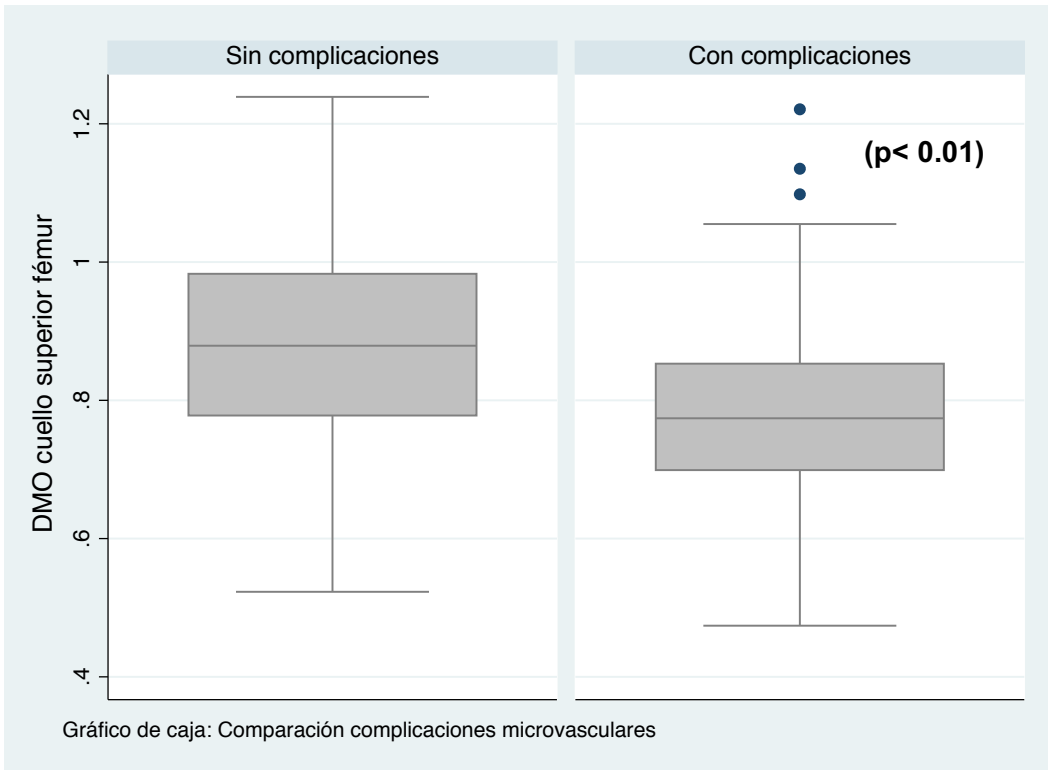




Figura 11. DMO cuello superior de fémur en pacientes con y sin complicaciones microvasculares



## DISCUSIÓN DE RESULTADOS

En este estudio se encontraron correlaciones significativas entre la DMO y factores particulares en individuos con DM1. El primer factor asociado fue la albuminuria con una correlación de -0.37 entre la DMO en el cuello de fémur y de -0.36 en cadera total. El segundo factor fue el tiempo de evolución de la DM1 con una correlación de -0.27 y -0.21 con la DMO en cuello de fémur y cadera total, respectivamente. El tercer factor fue la tasa de filtrado glomerular con una correlación de 0.20 y 0.22 con la DMO en el cuello de fémur y en el cuello superior de fémur, respectivamente. Finalmente, la HbA1c a diferencia de los factores anteriores tuvo una correlación con la DMO en columna de -0.24. Así mismo, la HbA1c también se correlacionó significativamente con el TBS (-0.27,  $p < 0.01$ ), que se relaciona con la microarquitectura del hueso trabecular específicamente.

Con respecto a otros factores descritos previamente en la literatura relacionados con el desarrollo de osteoporosis se observaron correlaciones significativas entre edad y la DMO en cuello de fémur de -0.27. El IMC se asoció con la DMO en cuello de fémur ( $r_s = 0.23$ ), cadera total ( $r_s = 0.26$ ) y columna ( $r_s = 0.33$ ) y la concentración de 25-hidroxi Vitamina D con la DMO en cuello de fémur, cadera total y columna ( $r_s = 0.22, 0.19$  y  $0.23$ , respectivamente).

Por otro lado, las prevalencias de DMO baja y osteoporosis fueron considerables. En cadera, de acuerdo con el T-score, el 33.6% de los participantes tuvieron DMO baja y el 4.4% osteoporosis. Considerando el Z-score el 32.7% y 2.7% tuvieron DMO baja y osteoporosis, respectivamente. En columna, de acuerdo con el T-score, el 29.2% de los participantes tuvieron DMO baja y 2.7% osteoporosis y de acuerdo con el Z-score el 24.8% y 1.8%, respectivamente. Finalmente, el 46% y el 35.4% de los participantes tuvieron DMO baja y/u osteoporosis en cadera y/o columna de acuerdo con el T-score y Z-score respectivamente.

En otros estudios realizados anteriormente como el de Miazgowski (29), en 1998 no se encontraron correlaciones significativas entre factores como el tiempo de

evolución y albuminuria con la DMO en columna, resultados similares a los encontrados en este estudio en cual estos factores se asociaron significativamente con la DMO en cadera y cuello de fémur. Cabe mencionar que en este estudio los únicos factores evaluados fueron el tiempo de evolución y albuminuria y solo se consideró la DMO en columna. Además, el tiempo de evolución promedio de la población fue de 16 años, en contraste con  $20.6 \pm 10.2$  años en nuestra población.

Kemink (30), en 2000 reportó una prevalencia del 63% de DMO baja en cadera y/o columna en individuos con diabetes autoinmune. Maddaloni y colaboradores en el 2017 (37), describieron una prevalencia de DMO baja en cuello de fémur, columna y/o en cadera total del 66%, un porcentaje mayor al encontrado en el presente trabajo. Sin embargo, es importante mencionar que en el primer estudio el 50% de los pacientes tuvieron más de 30 años al momento del diagnóstico de diabetes, lo cual puede influir en el pico máximo de DMO alcanzada debido a la relación entre la insulina y metabolismo óseo. Por tal motivo en el presente estudio se excluyeron a pacientes tipo LADA (con diagnóstico a edad mayor de 30 años). Será relevante realizar estudios adicionales para comparar la DMO entre los pacientes con LADA y DM1. Por otro lado, en el segundo estudio incluyeron pacientes con más de 50 años de evolución y con edad promedio de  $63.8 \pm 6.9$  años, siendo un factor de riesgo importante asociado con la DMO.

Hadjidakis (31), en el 2006, evaluó correlaciones entre el tiempo de evolución y la HbA1c con la DMO en cadera total y columna. El tiempo de evolución de los participantes fue de  $14.3 \pm 4.4$  años y reportaron una correlación negativa sin alcanzar significativa estadística de -0.08 y -0.18 con la DMO en columna y cadera, respectivamente. En contraste, en el presente estudio encontramos correlaciones de -0.06 con la DMO en columna ( $p=0.53$ ) y de -0.21 con la DMO en cadera ( $p<0.05$ ). Además, la correlación reportada entre la HbA1c y la DMO en columna y cadera fue de 0.09 y de 0.13 ( $p>0.05$ ), respectivamente a diferencia en lo reportado en este estudio actual en cual la correlación entre la DMO en columna y la HbA1c fue de -0.24 con una  $p<0.05$ .

En el estudio realizado en 2015 por Shanbhogue V (35), se encontraron diferencias en la DMO en columna entre personas con DM1 con y sin complicaciones microvasculares ( $0.88 \pm 0.12$  vs  $0.96 \pm 0.14$   $p < 0.05$ ). En cadera total no se encontraron diferencias estadísticamente significativas mientras que en el presente estudio se observó una diferencia en la DMO en los pacientes con y sin complicaciones microvasculares en cuello de fémur ( $0.92 \pm 0.13$  vs  $0.99 \pm 0.14$   $p < 0.01$ ), cuello superior de fémur ( $0.77$  ( $0.69-0.85$ ) vs  $0.88$  ( $0.78-0.98$ ),  $p < 0.01$ ) y cadera total ( $0.91 \pm 0.13$  vs  $0.99 \pm 0.15$ ,  $p < 0.01$ ).

Los resultados en este estudio indican que de acuerdo con el tipo de hueso difiere el impacto de los factores en la DMO. Se describe que el hueso con predominio trabecular tiene una relación con el control metabólico evaluado por la HbA1c. Por otro lado, el hueso con predominio cortical tiene una relación con el tiempo de evolución de la DM1 y marcadores de enfermedad renal crónica. Estos hallazgos deben confirmarse en futuros estudios longitudinales.

Dentro de las limitaciones del estudio el diseño no permite establecer relaciones causales entre las variables identificadas y la DMO, por otro lado, también sería deseable relacionar biomarcadores de formación y resorción ósea con los factores asociados anteriormente descritos, por lo que se recomienda para futuras investigaciones hacer uso de ellos, así como realizar un seguimiento a largo plazo y describir el comportamiento de la DMO en esta población.

Hasta donde conocemos no existe un instrumento para predecir el riesgo de fractura para la población con DM1, que se aplique para la edad y características específicas de la enfermedad, por lo que el presente estudio nos permite reafirmar la importancia de estos instrumentos para la atención y tratamiento del paciente con DM1 y profundizar en los factores de riesgo para desarrollar fracturas por fragilidad. Así mismo es relevante realizar investigaciones a largo plazo y confirmar los resultados descritos en el presente trabajo, así como la creación de instrumentos para predecir el riesgo de fractura y complicaciones en este grupo de individuos.

Por último, es conveniente acotar, que el impacto del control metabólico a corto y largo plazo en el paciente con DM1 y su relación con el metabolismo óseo tiene relevancia clínica importante en la atención y vigilancia oportuna del paciente. Así mismo, el conocimiento de la magnitud del impacto de los factores y el sitio al cual afectan positiva o negativamente.

## CONCLUSIÓN

En conclusión, encontramos una correlación entre la DMO y diferentes factores relevantes en personas con DM1 incluyendo albuminuria, tasa de filtrado glomerular, tiempo de evolución y hemoglobina glucosilada. Dichos factores nos brindan una perspectiva del control metabólico del paciente y su efecto en la DMO. Además, se encontró una prevalencia considerable de DMO baja de acuerdo con la clasificación por el T-score y Z-score en los pacientes con DM1. Los individuos con complicaciones microvasculares tuvieron menor DMO. Se requieren estudios adicionales longitudinales para profundizar en los hallazgos presentados y de esta manera proponer medidas de escrutinio para la prevención de osteoporosis en esta población.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Barrio R. Diabetes mellitus tipo 1. Tratamiento. An Pediatría Contin [Internet]. 2003;1(1):21–6. Available from: [http://archivos.fapap.es/files/639-736-RUTA/FAPAP3\\_2011\\_04.pdf](http://archivos.fapap.es/files/639-736-RUTA/FAPAP3_2011_04.pdf)<http://www.apcontinuada.com/cgi-bin/wdbcgi.exe/anpedcon/mrevista.fulltext?pident=4>
2. Pérez FJG, Salinas CAA. Diabetes: Actualidades Terapéuticas. México, DF.; 2004. 1–323 p.
3. Hayes Dorado JP. Actualización: diabetes mellitus tipo 1. Rev Soc Boliv Pediatr. 2008;47(2):90–6.
4. Domínguez YA, Puig MEL. Introducción. 2018;44(3):1–6.
5. Gómez-Díaz RA, Pérez-Pérez G, Hernández-Cuesta IT, Rodríguez-García JDC, Guerrero-López R, Aguilar-Salinas CA, et al. Incidence of type 1 diabetes in Mexico: Data from an institutional register 2000-2010. Diabetes Care. 2012;35(11).
6. FID. Atlas de la Diabetes de la FID 2019 [Internet]. Atlas de la Diabetes de la FID. 2015. 144 p. Available from: [http://www.idf.org/sites/default/files/Atlas-poster-2014\\_ES.pdf](http://www.idf.org/sites/default/files/Atlas-poster-2014_ES.pdf)
7. Kumar, V. Abbas, A. Aster J. Patología estructural y funcional. 9th ed. Barcelona, España; 2015. 1107,1110.
8. Conget I. Diagnóstico , clasificación y patogenia de la diabetes mellitus. 2002;55(1):118–25.
9. Tocabens BE. Definiciones acerca del riesgo y sus implicaciones. Rev Cubana Hig Epidemiol. 2011;49(3):470–81.
10. Sociedad Mexicana de Nutrición y Endocrinología AC. Complicaciones macrovasculares de la diabetes mellitus tipo 2. Endocrinol y Nutr [Internet]. 2004;12(1):S23–30. Available from: <https://www.medigraphic.com/pdfs/endoc/er-2004/ers041d.pdf>
11. Mediavilla JJ. Complicaciones de la DM diagnóstico y tz. Debate. 1998;59.
12. ADA. StandarofCare2020. Diabetes Care. 2020;43(January):135–49.
13. Crespo CR, López LC, Barrio JP, Espiga FR. Cetoacidosis Diabetica.

- 1997;9.
14. INEGI. Nota Técnica Estadística de Defunciones Registradas de Enero a Agosto 2020. 2021;1–45. Available from: [https://www.inegi.org.mx/contenidos/saladeprensa/boletines/2021/EstSociodem/DefuncionesRegistradas2020\\_Pnles.pdf](https://www.inegi.org.mx/contenidos/saladeprensa/boletines/2021/EstSociodem/DefuncionesRegistradas2020_Pnles.pdf)
  15. Kapoor D. Acute Metabolic Complications in Diabetes. *Fundam Diabetes*. 2016;141–141.
  16. Samper Bernal D, Monerris Tabasco MM, Homs Riera M, Soler Pedrola M. Aetiology and management of diabetic peripheral neuropathy. *Rev la Soc Esp del Dolor*. 2010;17(6):286–96.
  17. Reza-Albarrán AA. Osteoporosis. *Gac Med Mex*. 2016;152:84–9.
  18. Di Gregorio S. Densitometría ósea: Nuevas recomendaciones sobre metodología y uso clínico de las mediciones. *Rev Esp Enfermedades Metab Oseas*. 2003;12(5):93–6.
  19. Clark P, Lavielle P, Franco-Marina F, Ramírez E, Salmerón J, Kanis JA, et al. Incidence rates and life-time risk of hip fractures in Mexicans over 50 years of age: A population-based study. *Osteoporos Int*. 2005;16(12):2025–30.
  20. Definición L, Manuel C, Henríquez S, Palmas L, Canaria DG. La osteoporosis: Definición, importancia. fisiopatología y clínica. *Rev Osteoporos Metab Miner*. 2010;2(Supl 5):5–9.
  21. Lazcano-Ponce E, Tamayo J, Díaz R, Burguete AI, Salmerón J. Correlation trends for bone mineral density in Mexican women: Evidence of familiar predisposition. *Salud Publica Mex*. 2009;51(SUPPL.1):93–9.
  22. Hermoso De Mendoza MT. Classification of osteoporosis. Risk factors. Clinical manifestations and differential diagnosis. *An Sist Sanit Navar*. 2003;26(0):29–52.
  23. Valero MA, Hawkins YF. Metabolismo, fuentes endógenas y exógenas de vitamina D. *Revisión 2007*; 16(4):63–70.
  24. Zhang L, Yuan Y, Wu W, Sun Z, Lei L, Fan J, et al. Medium-Intensity Treadmill Exercise Exerts Beneficial Effects on Bone Modeling Through



- Bone Marrow Mesenchymal Stromal Cells. *Front Cell Dev Biol.* 2020;8(November):1–13.
25. 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):427–44.
  26. Rodriguez Contreras F. Fragilidad ósea. Manual de diagnóstico y terapéutica en Endocrinología pediátrica. 2018. 430–446 p.
  27. Lozano D, Fernández De Castro L, Esbrit P, Álvarez-Arroyo M V. Diabetes mellitus y pérdida de masa ósea. *Rev Esp Enfermedades Metab Oseas.* 2007;16(2):29–33.
  28. Dhaon P, Shah VN. Type 1 diabetes and osteoporosis: A review of literature. *Indian J Endocrinol Metab.* 2014;18(2):159–65.
  29. Miazgowski T, Czekalski S. A 2-year follow-up study on bone mineral density and markers of bone turnover in patients with long-standing insulin-dependent diabetes mellitus. *Osteoporos Int.* 1998;8(5):399–403.
  30. Kemink SAG, Hermus ARMM, Swinkels LMJW, Lutterman JA, Smals AGH. Osteopenia in insulin-dependent diabetes mellitus: Prevalence and aspects of pathophysiology. *J Endocrinol Invest.* 2000;23(5):295–303.
  31. Hadjidakis DJ, Raptis AE, Sfakianakis M, Mylonakis A, Raptis SA. Bone mineral density of both genders in Type 1 diabetes according to bone composition. *J Diabetes Complications.* 2006;20(5):302–7.
  32. Lumachi F, Camozzi V, Tombolan V, Luisetto G. Bone mineral density, osteocalcin, and bone-specific alkaline phosphatase in patients with insulin-dependent diabetes mellitus. *Ann N Y Acad Sci.* 2009;1173(SUPPL. 1):64–7.
  33. Vestergaard P, Rejnmark L, Mosekilde L. Diabetes and its complications and their relationship with risk of fractures in type 1 and 2 diabetes. *Calcif Tissue Int.* 2009;84(1):45–55.
  34. Hong Pan, Naping Wu, Tao Yang WH. Association between bone mineral density and type 1 diabetes mellitus: a meta-analysis of cross-sectional studies Hong. *Diabetes Metab Res Rev [Internet].* 2014;32(30):13–23. Available from: <http://libweb.anglia.ac.uk/>

35. Shanbhogue V V., Hansen S, Frost M, Jørgensen NR, Hermann AP, Henriksen JE, et al. Bone Geometry, Volumetric Density, Microarchitecture, and Estimated Bone Strength Assessed by HR-pQCT in Adult Patients with Type 1 Diabetes Mellitus. *J Bone Miner Res.* 2015;30(12):2188–99.
36. Starup-Linde J, Lykkeboe S, Gregersen S, Hauge EM, Langdahl BL, Handberg A, et al. Bone structure and predictors of fracture in type 1 and type 2 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab.* 2016;101(3):928–36.
37. Maddaloni E, D'Eon S, Hastings S, Tinsley LJ, Napoli N, Khamaisi M, et al. Bone health in subjects with type 1 diabetes for more than 50 years. *Acta Diabetol.* 2017;54(5):479–88.
38. Dhaliwal R, Foster NC, Boyle C, Al Mukaddam M, Weinstock RS, Rickels MR, et al. Determinants of fracture in adults with type 1 diabetes in the USA: Results from the T1D Exchange Clinic Registry. *J Diabetes Complications* [Internet]. 2018;32(11):1006–11. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jdiacomp.2018.08.016>
39. Sewing L, Potasso L, Baumann S, Schenk D, Gazozcu F, Lippuner K, et al. Bone Microarchitecture and Strength in Long-Standing Type 1 Diabetes. *J Bone Miner Res.* 2022;00(00):1–11.

## ANEXOS

### Anexo1. Cronograma de actividades

Actividad	2020			2021						2022		
	Ago	Sep Oct	Nov Dic	Ene Feb	Mar Abr	May Jun	Jul Ago	Sep Oct	Nov Dic	Ene Feb	Mar Abr	May Jun
Revisión de la literatura												
Redacción del marco teórico												
Planeación inicial del proyecto (planteamiento del problema, justificación, pregunta de investigación, hipótesis y objetivos)												
Descripción de la metodología del proyecto												
Revisión y aprobación del comité de ética												
Reclutamiento y seguimiento de participantes												
Creación y captura de la base de datos												
Análisis de los resultados												
Interpretación de los resultados												
Redacción de los resultados, discusión y conclusión												
Presentación de tesis												

## Anexo 2. Carta de consentimiento informado

### CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA PARTICIPAR EN LOS PROYECTOS:

- **EVALUACIÓN DE LA DENSIDAD MINERAL ÓSEA EN ADULTOS CON DIABETES MELLITUS TIPO 1 EN EL INCMNSZ**

**Investigador principal:** Dra. Paloma Almeda Valdés.

**Dirección del investigador:** Departamento Endocrinología y Metabolismo, INCMNSZ. Vasco de Quiroga No. 15 Colonia Belisario Domínguez Sección XVI Delegación Tlalpan CP 14080

**Teléfono de contacto del investigador (incluyendo uno para emergencias 24 horas):** 54870900 (ext. 2405). Teléfonos de emergencias: 55373458747.

**Investigadores participantes:** Lic. Rossy S. López Prieto, Dr. Alfredo A. Reza Albarrán, M en C Tannia L. Viveros Ruiz, Dra. Carolina Lara Sánchez.

**Nombre del patrocinador del estudio:** ninguno.

**Dirección del patrocinador:** no aplica.

**Versión del consentimiento informado y fecha de su preparación:** versión 3, febrero 2021.

## INTRODUCCIÓN

Este documento es una invitación para participar en dos estudios de investigación del Instituto. Por favor, tome todo el tiempo que sea necesario para leer este documento y pregunte al investigador cualquier duda que tenga.

**Procedimiento para dar su consentimiento:** Usted tiene el derecho a decidir si quiere participar o no como sujeto de investigación en estos proyectos. El investigador le debe explicar ampliamente los beneficios y riesgos del proyecto sin ningún tipo de presión y **usted tendrá todo el tiempo que requiera para pensar, solo o con quien usted decida**

**consultarlo, antes de decidir si acepta participar.** Cualquiera que sea su decisión, no tendrá efecto alguno sobre su atención médica en el Instituto.

Con el fin de tomar una decisión verdaderamente informada sobre si acepta participar o no en estos estudios, usted debe tener el conocimiento suficiente acerca de los posibles riesgos y beneficios a su salud al participar. Este documento le dará información detallada acerca de los estudios de investigación, la cual podrá comentar con quien usted quiera, por ejemplo, un familiar, su médico tratante, el investigador principal de este estudio o con algún miembro del equipo de investigadores. Al final, una vez leída y entendida esta información, se le invitará a que forme parte de los proyectos y si usted acepta, sin ninguna presión o intimidación, se le invitará a firmar este consentimiento informado.

Este consentimiento informado cumple con los lineamientos establecidos en el Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud, la Declaración de Helsinki, y a las Buenas Prácticas Clínicas emitidas por la Comisión Nacional de Bioética.

Al final de la explicación, usted debe entender los puntos siguientes:

- I. La justificación y los objetivos de la investigación.
- II. Los procedimientos que se utilizarán y su propósito, incluyendo la identificación de qué son procedimientos experimentales.
- III. Los riesgos o molestias previstos.
- IV. Los beneficios que se pueden esperar de los estudios.
- V. Los procedimientos alternativos que pudieran ser ventajosos para usted.
- VI. Garantía de recibir respuestas a las preguntas que tenga y aclarar cualquier duda sobre los procedimientos, riesgos, beneficios y otros asuntos relacionados con la investigación y el tratamiento de la materia.
- VII. La libertad que tiene de retirar su consentimiento en cualquier momento y dejar de participar en los estudios, sin que por ello se afecte su atención y el tratamiento en el Instituto.
- VIII. La seguridad de que no se le va a identificar de forma particular y que se mantendrá la confidencialidad de la información relativa a su privacidad.
- IX. El compromiso del investigador de proporcionarle la información actualizada que pueda ser obtenida durante el estudio, aunque esto pudiera afectar su disposición para continuar con su participación.
- X. La disponibilidad del tratamiento médico y compensación a que legalmente tiene derecho, en el caso de que ocurran daños causados directamente por la

investigación.

**Puede solicitar más tiempo o llevar a casa este formulario antes de tomar una decisión final en los días futuros.**

## **INVITACIÓN A PARTICIPAR COMO SUJETO DE INVESTIGACIÓN Y DESCRIPCIÓN DE LOS PROYECTOS**

Estimado(a)

Sr(a).

---

El Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán (INCMNSZ), a través del grupo de investigación, le invitan a participar como sujeto de investigación en estos estudios que tienen como objetivo estudiar la densidad mineral ósea en pacientes con diabetes mellitus tipo 1 y la búsqueda de enfermedad cardiovascular subclínica en esta misma población. Su participación en el estudio requiere aproximadamente 20 minutos para el llenado de la hoja de recolección de datos, 30 minutos para la realización del estudio de densidad mineral ósea y composición corporal, 20 minutos para medir la velocidad de onda de pulso mediante tonometría y 10 minutos para medir el grosor de la íntima – media carótidea mediante ultrasonido.

El número aproximado de participantes será de 62.

Usted fue invitado al estudio debido a que padece diabetes mellitus tipo 1 y es paciente de la Clínica de Diabetes del Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán.

### **PROCEDIMIENTOS DEL ESTUDIO**

Su participación en el estudio consiste en llenar un cuestionario en el que se le preguntarán algunas de sus características demográficas, antropométricas y clínicas. El investigador se encargará de evaluar su riesgo de fractura mediante cuestionario llamado FRAX (Fracture Risk Assessment Tool) para lo que usted contestará algunas preguntas. Se llevará a cabo la evaluación de la densidad mineral ósea de su columna lumbar, cadera total y cuello femoral, así como su composición corporal con el método de densitometría (DXA). Dicho estudio no supone ningún riesgo para su salud ni produce molestia alguna. Posteriormente se buscarán datos de endurecimiento de las arterias para la detección temprana de

problemas cardiacos y vasculares mediante la medición de algunas características de sus arterias mediante ultrasonido. Ninguno de estos dos estudios supone un riesgo a su salud, no producen dolor ni molestias. Además, el investigador registrará su peso, estatura y los resultados de sus estudios de laboratorio. Se le invitará a participar cuando acuda a su consulta programada en la Clínica de Diabetes y no requiere ninguna preparación. Usted no podrá participar si tiene algún tipo de diabetes diferente a la diabetes tipo 1, si tiene alguna enfermedad en los huesos o toma medicamentos que afecten la densidad mineral ósea, si tiene prótesis en columna lumbar o cadera, anormalidades esqueléticas o antecedentes de cirugía de cadera, si tiene antecedente de trasplante renal o hepático, si está embarazada o si no puede escuchar o padece alguna demencia.

En este estudio no hay intervenciones experimentales propuestas.

Las responsabilidades de los participantes incluyen contestar con toda sinceridad las preguntas que el investigador le realice e indicarle al investigador sobre cualquier posible duda durante los estudios.

### **RIESGOS E INCONVENIENTES**

Los datos acerca de su identidad y su información médica no serán revelados en ningún momento como lo estipula la ley, por tanto, en la recolección de datos clínicos usted no enfrenta riesgos mayores a los relativos a la protección de la confidencialidad la cual será protegida. Ninguno de los estudios que se le van a realizar, conlleva algún riesgo a su salud o integridad.

### **BENEFICIOS POTENCIALES**

Este estudio no está diseñado para obtener beneficios directos, sin embargo, la información que arroje la investigación acerca de los factores relacionados a la disminución de la densidad mineral ósea y la detección temprana de problemas cardiacos y vasculares en personas con diabetes mellitus tipo 1, nos permitirá identificar factores de riesgo específicos para cada una de las patologías que se buscan en estos estudios y de esta forma, mejorar su atención en el Instituto estableciendo medidas de prevención para estos potenciales riesgos.

### **CONSIDERACIONES ECONÓMICAS**

No se cobrará ninguna tarifa por participar en el estudio ni se le hará pago alguno.

## **COMPENSACION**

En este estudio, solo tiene que proporcionar la información que le solicite el investigador y acudir para la realización de los estudios de gabinete previamente mencionados.

## **ALTERNATIVAS A SU PARTICIPACIÓN**

Su participación es voluntaria, por lo que usted puede elegir no participar en el estudio. En caso de decidir no participar, usted continuará recibiendo el tratamiento habitual para su enfermedad, el cual consiste en su esquema habitual de insulina y medicamentos indicados.

## **POSIBLES PRODUCTOS COMERCIALES DERIVABLES DEL ESTUDIO**

Los resultados o materiales obtenidos en el estudio serán propiedad del INCMNSZ. Si un producto comercial es desarrollado como resultado del estudio, tal insumo será propiedad del Instituto o quienes ellos designen. En tal caso, usted no recibirá un beneficio financiero por el mismo.

## **ACCIONES A SEGUIR DESPUÉS DEL TÉRMINO DEL ESTUDIO**

Usted puede solicitar las conclusiones del estudio a la Dra. Paloma Almeda Valdés del INCMNSZ (tel. 5487-0900 extensión 2405). La investigación es un proceso largo y complejo. El obtener los resultados finales del proyecto puede tomar varios meses.

## **PARTICIPACIÓN Y RETIRO DEL ESTUDIO**

Recuerde que su participación es VOLUNTARIA. Si usted decide no participar, tanto su relación habitual con el INCMNSZ como su derecho para recibir atención médica o cualquier servicio al que tenga derecho no se verán afectados. Si decide participar, tiene la libertad para retirar su consentimiento e interrumpir su participación en cualquier momento sin perjudicar su atención en el INCMNSZ. Se le informará a tiempo si se obtiene nueva información que pueda afectar su decisión para continuar en el estudio.

## **CONFIDENCIALIDAD Y MANEJO DE SU INFORMACIÓN**

Su nombre no será usado en ninguno de los reporte públicos del estudio.

El personal del estudio (monitores o auditores) podrá tener acceso a la información de los participantes.



Si bien existe la posibilidad de que su privacidad sea afectada como resultado de su participación en el estudio, su confidencialidad será protegida como lo marca la ley, asignando códigos a su información. El código es un número de identificación que no incluye datos personales. Ninguna información sobre su persona será compartida con otros sin su autorización, excepto:

- Si es necesario para proteger sus derechos y bienestar (por ejemplo, si ha sufrido una lesión y requiere tratamiento de emergencia); o
- Es solicitado por la ley.

Si usted decide retirarse del estudio, podrá solicitar el retiro de su información. Todas las hojas de recolección de datos serán guardadas con las mismas medidas de confidencialidad, y solo los investigadores titulares tendrán acceso a los datos que tienen su nombre. Si así lo desea, usted deberá contactar a Dra. Paloma Almeda Valdés y expresar su decisión por escrito.

El Comité de Ética en Investigación del INCMNSZ aprobó la realización de este estudio. Dicho comité es quien revisa, aprueba y supervisa los estudios de investigación en humanos en el Instituto. En el futuro, si identificamos información que consideremos importante para su salud, consultaremos con el Comité de Ética en Investigación para decidir la mejor forma de darle esta información a usted y a su médico. Además, le solicitamos que nos autorice contactarlo, en caso de ser necesario, para solicitarle información que podría ser relevante para el desarrollo de este proyecto.

Los datos científicos obtenidos como parte de este estudio podrían ser utilizados en publicaciones o presentaciones médicas. Su nombre y otra información personal serán eliminados antes de usar los datos.

Si usted lo solicita, su médico de cabecera será informado sobre su participación en el estudio.

## **IDENTIFICACIÓN DE LOS INVESTIGADORES**

Dra. Paloma Almeda Valdés en el INCMNSZ (teléfono: 54870900 ext. 2405).

Si usted tiene preguntas sobre el estudio, puede ponerse en contacto con la Dra. Paloma Almeda Valdés en el INCMNSZ (teléfono: 54870900 ext. 2405).

Si usted tiene preguntas acerca de sus derechos como participante en el estudio, puede hablar con el Presidente del Comité de Ética en Investigación del INCMNSZ Dr. Arturo Galindo Fraga, teléfono: 54870900 ext. 6101.

## **DECLARACIÓN DEL CONSENTIMIENTO INFORMADO**

He leído con cuidado este consentimiento informado, he hecho todas las preguntas que he tenido y todas han sido respondidas satisfactoriamente. Para poder participar en el estudio, estoy de acuerdo con todos los siguientes puntos:

Estoy de acuerdo en participar en el estudio descrito anteriormente. Los objetivos generales, particulares del reclutamiento y los posibles daños e inconvenientes me han sido explicados a mi entera satisfacción.

Estoy de acuerdo en llenar los cuestionarios que me sean proporcionados de la forma más sincera que me sea posible.

Mi firma también indica que he recibido un duplicado de este consentimiento informado.

Por favor responda las siguientes preguntas:

	<b>SÍ</b>	<b>NO</b>
	<b>(marque por favor)</b>	<b>(marque por favor)</b>
a. ¿Ha leído y entendido el formato de consentimiento informado, en su lengua materna?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
b. ¿Ha tenido la oportunidad de hacer preguntas y de discutir este estudio?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
c. ¿Ha recibido usted respuestas satisfactorias a todas sus preguntas?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
d. ¿Ha recibido suficiente información acerca del estudio y ha tenido el tiempo suficiente para tomar la decisión?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
e. ¿Entiende usted que su participación es voluntaria y que es libre de suspender su participación en este estudio en cualquier momento sin tener que justificar su decisión y sin que esto afecte su atención médica o sin la pérdida de los beneficios a los que de otra forma	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

	<b>SÍ</b>	<b>NO</b>
	<b>(marque por favor)</b>	<b>(marque por favor)</b>
tenga derecho?		
g. ¿Entiende los posibles riesgos, algunos de los cuales son aún desconocidos, de participar en este estudio?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
h. ¿Entiende que puede no recibir algún beneficio directo de participar en este estudio?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
j. ¿Entiende que no está renunciando a ninguno de sus derechos legales a los que es acreedor de otra forma como sujeto en un estudio de investigación?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
k. ¿Entiende que el médico participante en el estudio puede retirarlo del mismo sin su consentimiento, ya sea debido a que usted no siguió los requerimientos del estudio o si el médico participante en el estudio considera que médicamente su retiro es en su mejor interés?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
m. ¿Entiende que usted recibirá un original firmado y fechado de esta Forma de Consentimiento para sus registros personales?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

**Declaración del paciente:** Yo, \_\_\_\_\_ declaro que es mi decisión participar como sujeto de investigación clínica en estos estudios. Mi participación es voluntaria.

Se me ha informado que puedo negarme a participar o terminar mi participación en cualquier momento del estudio sin que sufra penalidad alguna o pérdida de beneficios. Si suspendo mi participación, recibiré el tratamiento médico habitual al que tengo derecho en el Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán (INCMNSZ) y no sufriré perjuicio en mi atención médica ni en futuros estudios de investigación. Yo puedo solicitar información adicional acerca de los riesgos o beneficios potenciales derivados de mi participación en este estudio.

Si tengo preguntas sobre el estudio, puedo ponerme en contacto con la Dra. Paloma Almeda Valdés, tel. 54870900, ext. 2405.

He leído y entendido toda la información que me han dado sobre mi participación en el estudio. He tenido la oportunidad para discutirlo y hacer preguntas. Todas las preguntas han sido respondidas a mi satisfacción. He entendido que recibiré una copia firmada de este consentimiento informado.

Tengo claro que en caso de tener preguntas sobre mis derechos como sujeto de investigación clínica en este estudio, problemas, preocupaciones o dudas, y deseo obtener información adicional, o bien, hacer comentarios sobre el desarrollo del estudio, tengo la libertad de hablar con el presidente del Comité de Ética en Investigación del INCMNSZ (Dr. Arturo Galindo Fraga, tel.: 54870900. Ext. 6101).

---

Nombre del / de la Participante

---

Firma del/ de la Participante

---

Fecha

---

Coloque la huella digital del participante sobre esta línea si no sabe escribir

---

Nombre del representante legal (si aplica)

---

Firma del representante legal

---

Fecha

---

Nombre del Investigador      Firma del Investigador      que explicó el documento

---

Fecha

---

Nombre del Testigo 1      Firma del Testigo 1

---

Fecha      Relación con el participante:

Dirección:

---

---

---

---

Nombre del Testigo 2      Firma del Testigo 2

---

Fecha      Relación con el participante:

Dirección:

---

---

---

Lugar y Fecha:

---

**(El presente documento es original y consta de 7 páginas)**

### Anexo 3. Registro del Protocolo



**SALUD**  
SECRETARÍA DE SALUD



INSTITUTO NACIONAL DE  
CIENCIAS MÉDICAS  
Y NUTRICIÓN  
SALVADOR ZUBIRÁN

CIUDAD DE MÉXICO, A 18 DE FEBRERO DE 2021  
No. OFICIO MCONTROL-272/2021  
REG. CONBIOÉTICA-09-CEI-011-20160627

DRA. PALOMA ALMEDA VALDÉS  
INVESTIGADORA PRINCIPAL  
DEPTO. DE ENDOCRINOLOGÍA Y METABOLISMO  
INSTITUTO NACIONAL DE CIENCIAS MÉDICAS Y NUTRICIÓN SALVADOR ZUBIRÁN  
VASCO DE QUIROGA No. 15  
COL. BELISARIO DOMÍNGUEZ SECCIÓN XVI, DEL TLALPAN  
CIUDAD DE MÉXICO, C.P. 14080  
PRESENTE

En respuesta a su atenta recibida el pasado 11 de febrero, con relación al Protocolo de Investigación Clínica, titulado:

**"EVALUACIÓN DE LA DENSIDAD MINERAL ÓSEA EN ADULTOS CON DIABETES MELLITUS TIPO 1"**  
Versión 3, Febrero 2021  
REF. 2643

Le informamos que se toma conocimiento del Informe Técnico Anual del estudio, así mismo se autoriza la re-aprobación anual con vigencia hasta el 18 de febrero de 2022.

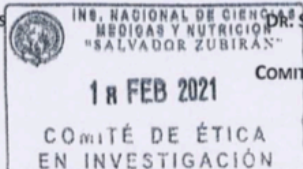
Sin más por el momento quedamos de Usted.

ATENTAMENTE,

DR. CARLOS A. AGUILAR SALINAS  
PRESIDENTE  
COMITÉ DE INVESTIGACIÓN

CAAS/SHJ/MARV

DR. SERGIO HERNÁNDEZ JIMÉNEZ  
SECRETARIO  
COMITÉ DE ÉTICA EN INVESTIGACIÓN



Avenida Vasco de Quiroga No. 15, Colonia Belisario Domínguez Sección XVI, Alcaldía Tlalpan  
C.P. 14080 Ciudad de México Tel. 55 54 87 09 00 www.incmnsz.mx



## Anexo 4. Hoja de Recolección de datos

### EVALUACIÓN DE LA DENSIDAD MINERAL ÓSEA EN ADULTOS CON DIABETES MELLITUS TIPO 1 EN EL INCMNSZ HOJA DE RECOLECCIÓN DE DATOS

Datos personales										
<b>Nº</b>										
Nombre del paciente:										
Fecha:		Folio UIEM:					Registro:			
Teléfono celular:					Correo electrónico:					
Edad:			Género	F(0)	M(1)	Estado civil:	Soltero (1)		Divorciado (4)	
							Casado (2)		Viudo (5)	
							Unión libre (3)			
Escolaridad:	Ninguna (0)	Primaria (1)	Secundaria (2)		Bachillerato (3)	Licenciatura (4)	Posgrado (5)			

Tabaquismo	No(0)	Sí (1)	Previo (2)		
Edad en que inició el consumo			Número de cigarros al día		
Consumo de alcohol	Sí (1)		No (0)		
Edad en que inició el consumo			No. De copas por semana		
Actividad física	Sí (0)		No (1)		
Tipo de actividad física	Aeróbica (1)		Resistencia (2)	Ambas (3)	
Duración (min)			Número de días a la semana		

Antropometría					
Peso		Talla		IMC	
Circunferencia de cintura				Presión arterial	

Diabetes mellitus tipo 1						
Edad al diagnóstico		Tiempo de evolución				
Insulina basal actual	Glargina	Degludec	NPH	Levemir	Dosis	



	(1)	(2)	(3)	(4)			
Insulina preprandial actual	Lispro (1)		Aspart (2)		Glulisina (3)		Rápida (4)
RIC	Desayuno	Comida		Cena			
FC							
Dosis fija		Dosis total de insulina					
Conteo de Carbohidratos		Sí (0)			No (1)		
Uso de microinfusora		Sí (0)			No (1)		

Medicamentos											
Estatina	Atorvastatina (1)		Rosuvastatina (2)		Pravastatina (3)		Simvastatina (4)		Pitavastatina (5)	Dosis	
Ezetimibe	No (0)				Sí (1)					Dosis	
Fibrato	Bezafibrato (1)			Fenofibrato (2)			Ciprofibrato (3)				Dosis
Acido acetilsalicílico	No (0)				Sí (1)					Dosis	
Antihipertensivos	E (1)	C (2)	L (3)	V (4)	T (5)	N (6)	H (7)	D (8)	Dosis		
Vitamina D										Dosis	
Metformina	No (0)				Sí (1)					Dosis	
Empagliflozina	No (0)				Sí (1)					Dosis	
Otros										Dosis	

Complicaciones					
	Diagnóstico		Tipo		Año diagnóstico
Retinopatía	No (0)	Sí (1)	Proliferativa (1) No proliferativa (2)		
Nefropatía	No (0)	Sí (1)	G1 (1) G2 (2) G3 (3)	G4 (4) G5 (5)	
Neuropatía	No (0)	Sí (1)	Autonómica (1) Sensitiva (2)		
Enfermedades cardiovasculares	No (0)		Sí (1)		

Enfermedades cerebrovasculares	No (0)	Sí (1)	
Enfermedades vasoperifericas	No (0)	Sí (1)	

<b>Laboratorios</b>			
HbA1c		C-LDL	
Creatinina		C-HDL	
CKD-EPI		Ácido úrico	
Triglicéridos		24OH vit D	
Colesterol		RAC/albuminuria 24 h	

<b>Densitometría</b>					
Parte	DMO	AJ	TSCORE	AE	ZSCORE
Cuello fémur					
Cuello superior fémur					
Fémur total					
Columna					
Cabeza					
Brazos					

## Anexo 5. Instrucciones para realizar el estudio de DXA



### **INDICACIONES PARA REALIZAR EL ESTUDIO DE DENSITOMETRÍA Y COMPOSICIÓN CORPORAL**

- Usar ropa ligera y cómoda, que no contenga nada de metal (cierres, broches, hebillas, ni botones).
- No portar aretes o piercings, anillos, pulseras o collares.
- Si está tomando suplementos de calcio, debe suspenderlos 24 horas antes del estudio.
- No haberse realizado ningún estudio con medio de contraste (Ej: Tomografía, urografía, radiografía de tracto gastrointestinal), 7 días antes el estudio.
- El estudio no puede realizarse en mujeres que pudieran estar embarazadas.
- Avisar al técnico cualquier cosa que pueda interferir con el estudio.
- Es recomendable pasar al baño antes de realizar el estudio.
- No haber ingerido alimentos 4 hrs. antes del estudio, en caso de realizar estudio de composición corporal.

Anexo 6. Modelo conceptual

