

# TESIS DOCTORAL



## ESCUELA INTERNACIONAL DE DOCTORADO

*Programa de Doctorado en Ciencias de la Salud*

---

Asociación de productos glicosados séricos sobre indicadores de salud ósea y composición corporal en personas con diabetes mellitus tipo 2 residentes en Yucatán (México)

*Autor:*

FERNANDO ANTONIO FERREYRO BRAVO

*Directores:*

Dr. D. Francisco Esparza Ros

Dra. D.<sup>a</sup> Elda Leonor Pacheco Pantoja

*Murcia, mayo de 2024*

# TESIS DOCTORAL



## ESCUELA INTERNACIONAL DE DOCTORADO

*Programa de Doctorado en Ciencias de la Salud*

---

Asociación de productos glicosados séricos sobre indicadores de salud ósea y composición corporal en personas con diabetes mellitus tipo 2 residentes en Yucatán (México)

*Autor:*

FERNANDO ANTONIO FERREYRO BRAVO

*Directores:*

Dr. D. Francisco Esparza Ros

Dra. D.<sup>a</sup> Elda Leonor Pacheco Pantoja

*Murcia, mayo de 2024*



## AUTORIZACIÓN DEL DIRECTOR DE LA TESIS PARA SU PRESENTACIÓN

El Dr. D. Francisco Esparza Ros y el Dra. D.<sup>a</sup> Elda Leonor Pacheco Pantoja como directores de la Tesis Doctoral titulada “Asociación de productos glicosados séricos sobre indicadores de salud ósea y composición corporal en pacientes con diabetes mellitus residentes en Yucatán (México)”, realizada por D. Fernando Antonio Ferreyro Bravo en el Programa de Doctorado de Ciencias de la Salud, **autorizan su presentación a trámite** dado que reúne las condiciones necesarias para su defensa.

Lo que firmo, para dar cumplimiento al Real Decreto 99/2011 de 28 de enero, en Murcia a 13 de mayo de 2024.

Director: DR. FRANCISCO ESPARZA ROS

Fecha: 13 de mayo de 2024.

Director: DRA. ELDA LEONOR PACHECO PANTOJA.

Fecha: 13 de mayo de 2024.



A handwritten signature in blue ink, appearing to be 'Elda Leonor Pacheco Pantoja', is written over a faint grid background.

## RESUMEN

*Antecedentes:* Los productos de glicación se han relacionado con una disminución de la densidad mineral ósea (DMO) en varios entornos clínicos. Este proyecto de investigación examinó la asociación entre los productos de glicación temprana (hemoglobina glicada - HbA1c y albúmina glicada - ALB-g) y un producto final de glicación avanzada (pentosidina - PTD) con la DMO y el contenido mineral óseo (CMO) en dos grupos de participantes: aquellos con diabetes mellitus tipo 2 (DMT2) y aquellos sin diabetes ni otras comorbilidades (noDM), reportando información por subgrupos en función del sexo y estado menopáusico. Todos los participantes habían residido en el sureste de México por un mínimo de 10 años. *Materiales y métodos:* El presente estudio incluyó a una muestra de 204 participantes. Se utilizó absorciometría dual de rayos X (DXA) para medir la DMO y la masa grasa, tanto total como específica por segmentos corporales. Además, se midieron los parámetros séricos bioquímicos siguientes: HbA1c, PTD, ALB-g y glucosa en ayunas. Se realizaron análisis de correlación y regresión logística binaria. *Resultados:* Las personas analizadas fueron 112 (55%) con DMT2 y 92 (45%) noDM. Del grupo con DMT2 46 eran hombres y 66 mujeres. La mediana de edad fue 50 años para grupo DMT2 y 55.5 años para grupo noDM. El Índice de Masa Corporal promedio del grupo de personas con DMT2 fue 30.9 kg/m<sup>2</sup> (d.s. 5.3) y del grupo noDM fue de 27.7 kg/m<sup>2</sup> (d.s. 4.8). Se observó una correlación negativa ( $\leq p = 0.05$ ) entre los niveles de HbA1c y la DMO en brazos y piernas de individuos con DMT2. Sin embargo, en el grupo noDM se encontró una correlación negativa entre los niveles de HbA1c y la DMO en la pelvis ( $r = -0.345$ ,  $p = 0.018$ ), mientras que se observó una asociación positiva entre la HbA1c y los indicadores relacionados a la adiposidad corporal en el grupo de DMT2 ( $\leq p = 0.05$ ). La ALB-g demostró una correlación negativa con la masa grasa total ( $r = -0.316$ ,  $p = 0.030$ ) en el grupo de DMT2. Hubo una correlación inversa entre la PTD y la DMO en todas las regiones anatómicas entre las mujeres postmenopáusicas (MPM) en el grupo con DMT2 ( $\leq p = 0.05$ ), mientras que en las no menopáusicas (noMPM), solo el índice cintura/talla (ICT) fue estadísticamente significativo. Después de realizar regresiones logísticas binarias, se determinaron los siguientes Odds Ratios (OR) para el riesgo de osteopenia/osteoporosis: PTD OR 1.104 ( $p = 0.047$ ) para DMT2 MPM, HbA1c OR 1.443 ( $p = 0.048$ ) y contenido de masa grasa OR 1.011 ( $p = 0.023$ )

para toda la muestra. *Conclusiones:* Existe una asociación negativa entre los productos glicosados analizados (principalmente PTD y HbA1c) y valores de indicadores de salud ósea (DMO y CMO), así como en indicadores de grasa corporal (total y central) en personas con DMT2, pero es variable dicha relación en función del segmento corporal analizado y del género, presentándose con mayor medida estos resultados en las mujeres y en especial las postmenopausicas. A su vez, según los resultados obtenidos, valores elevados de HbA1c, masa grasa y PTD (este último en MPM) pueden ser predictores significativos de masa ósea baja. En estudios prospectivos, esta asociación podría complementarse utilizando otras técnicas que impliquen análisis tridimensional de la arquitectura ósea.

## ABSTRACT

*Background:* Glycation products have been linked to decreased bone mineral density (BMD) in a number of clinical settings. This research project examined the association between early glycation products (glycated hemoglobin - HbA1c - and glycated albumin - ALB-g) and one advanced glycation end product (Pentosidine - PTD) with BMD in two groups of participants: those with type 2 diabetes mellitus (T2DM) and those without diabetes or any other comorbidities (non-DM), reporting information by subgroups based on sex and menopausal status. All of the participants had resided in southeastern Mexico for a minimum of 10 years.

*Material and Methods:* This study included 204 participants. Dual X-ray absorptiometry (DXA) was used to measure both, the total and segment-specific BMD and fat mass. In addition, the HbA1c, PTD, ALB-g and fasting blood glucose parameters were measured. Correlation and binary logistic regression analyses were conducted.

*Results:* The people analyzed were 112 (55%) with T2DM and 92 (45%) non-DM. T2DM group, 46 were men and 66 were women. The median age was 50 years for the T2DM group and 55.5 years for the non-DM group. The average of Body Mass Index was 30.9 kg/m<sup>2</sup> (s.d. 5.3) for the T2DM group and the was 27.7 kg/m<sup>2</sup> (s.d. 4.8) for non-DM group. A negative correlation was observed ( $\leq p = 0.05$ ) between HbA1c levels and BMD in the arms and legs of T2DM individuals. However, in the non-DM group, a negative correlation was found between HbA1c levels and BMD in the pelvis ( $r = -0.345$ ,  $p = 0.018$ ), while a positive association was observed between HbA1c and indicators of body adiposity in the T2DM group ( $\leq p = 0.05$ ). ALB-g, demonstrated a negative correlation with fat mass ( $r = -0.316$ ,  $p = 0.030$ ) in the T2DM group. There was an inverse correlation between PTD and BMD in all anatomical regions among postmenopausal women in the T2DM group ( $\leq p = 0.05$ ), whereas in non- postmenopausal women, only the Waist-to-Height ratio was statistically significant. After performing binary logistic regressions, the following Odds Ratios (OR) for osteopenia/osteoporosis risk were determined: PTD OR 1.104 ( $p = 0.047$ ) for T2DM postmenopausal women, HbA1c OR 1.443 ( $p = 0.048$ ), and fat mass content OR 1.011 ( $p = 0.023$ ) for the entire sample.

*Conclusions:* There is a negative association between the glycated products analyzed (mainly PTD and HbA1c) and values of bone health indicators (BMD and bone mineral content), as well as indicators of body fat mass (total and central) in

people with T2DM, but this relationship is variable, depending on the body segment analyzed and gender. These results are presented to a greater extent in women and especially postmenopausal women. In turn, according to the results obtained, high values of HbA1c, fat mass and PTD (the latter in postmenopausal women) can be significant predictors of low bone mass. In prospective studies, this association could be complemented using other techniques that involve three-dimensional analysis of bone architecture.

## **PALABRAS CLAVE**

Absorciometría dual de rayos X, Albumina glicada, Contenido mineral óseo, Densidad mineral ósea, Diabetes mellitus tipo 2, Índice de masa corporal, Glucosa, Hemoglobina glicada, Pentosidina, Productos finales de glicación avanzada, Productos de glicación temprana.

## **KEYWORDS**

Dual X ray absorptiometry, Glycated albumin, Bone mineral content, Bone mineral density, Diabetes mellitus type 2, Body mass index, Glucose, Glycated hemoglobin, Pentosidine, Advanced glycation end products, Early glycation products.

## **AGRADECIMIENTOS**

A mis hijos Fer y Esteban que son mi motivación para superarme; a mi esposa María por tenerme paciencia en la realización de locuras como esta y por ser mi gran respaldo en todo; a mis padres que gracias a ellos son quién soy hoy.

Quisiera expresar mi más profunda gratitud a mi director de tesis, Dr. Francisco Esparza Ros. Su experiencia y correcciones precisas contribuyeron a mi experiencia en el complejo y gratificante camino de la investigación.

Una especial mención a mi co-directora de tesis, la Dra. Elda Leonor Pacheco Pantoja, por la asesoría y apoyo brindado en todo momento en la realización de este proyecto.

“Ningún gran descubrimiento se ha conseguido sin haber hecho antes una audaz suposición”. Isaac Newton (1643-1727).

## ÍNDICE GENERAL

RESUMEN .....	4
ABSTRACT.....	6
I - INTRODUCCIÓN .....	23
1.1. MARCO TEÓRICO .....	24
1.2. RIESGO DE FRACTURAS Y DIABETES MELLITUS .....	26
1.3. GLICACIÓN DE MOLÉCULAS EN PERSONAS CON DIABETES MELLITUS.....	28
1.4. PRODUCTOS DE GLICACIÓN TEMPRANA .....	29
1.5. PRODUCTOS FINALES DE GLICACIÓN AVANZADA .....	31
1.6. PRODUCTOS DE GLICACIÓN Y SU EFECTO EN EL METABOLISMO ÓSEO .....	31
1.7. GRASA CORPORAL Y SALUD ÓSEA .....	33
1.8. ESTRÓGENOS Y SU EFECTO PROTECTOR ÓSEO.....	34
II - JUSTIFICACIÓN .....	39
2.1. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN .....	39
2.2. HIPÓTESIS.....	39
III - OBJETIVOS.....	45
3.1. OBJETIVO GENERAL.....	45
3.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....	45
IV - MATERIAL Y MÉTODO .....	49
4.1. DISEÑO Y TIPO DE ESTUDIO .....	49
4.2. REVISIÓN POR COMITÉ DE ÉTICA.....	49
4.3. FINANCIAMIENTO .....	49
4.4. TAMAÑO TOTAL DE LA MUESTRA .....	49
4.5. SUJETOS DE ESTUDIO.....	50

---

4.6.	CRITERIOS DE INCLUSIÓN.....	51
4.7.	CRITERIOS DE EXCLUSIÓN.....	51
4.8.	PROCEDIMIENTOS PARA LA RECOLECTA DE DATOS .....	53
4.9.	DESCRIPCIÓN DE LAS VARIABLES.....	58
4.9.1.	Variables independientes.....	58
4.9.2.	Variables dependientes .....	60
4.10.	ANÁLISIS ESTADÍSTICO.....	63
V -	RESULTADOS.....	67
5.1.	CARACTERÍSTICAS DEMOGRÁFICAS Y CLÍNICAS .....	67
5.2.	Análisis de correlación entre densidad mineral ósea, contenido mineral óseo, masa grasa y determinaciones bioquímicas .....	69
5.2.1.	Correlaciones para las categorías de DMT2 y noDM.....	70
5.2.2.	Correlaciones para la categoría de hombres .....	72
5.2.3.	Correlaciones para la categoría de mujeres .....	72
5.2.4.	Correlaciones en mujeres postmenopáusicas y no postmenopáusicas en la cohorte de DMT2 .....	73
5.3.	Regresión logística binaria .....	76
VI -	DISCUSIÓN.....	81
VII -	CONCLUSIONES.....	89
VIII -	LIMITACIONES Y FUTURAS LÍNEAS DE INVESTIGACIÓN.....	93
IX -	REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	97
X -	ANEXOS .....	115

## SIGLAS Y ABREVIATURAS

**Aducto**, Entidad química que se produce por la unión de dos moléculas mediante un enlace covalente.

**ALB-g**, Albumina glicada.

**CCA**, Circunferencia de cadera.

**CCI**, Circunferencia de cintura.

**CCU**, Circunferencia de cuello.

**CDC**, Centros para el Control y Prevención de Enfermedades de Estados Unidos.

**cm**, centímetros.

**CMO**, Contenido mineral óseo.

**DMO**, Densidad mineral ósea.

**DMT2**, Diabetes mellitus tipo 2.

**DXA**, Absorciometría dual de rayos X.

**ELISA**, Ensayo de inmunoabsorción ligado a enzima.

**GLU**, Glucosa.

**HbA1c**, Hemoglobina glicada.

**ICC**, Índice cintura/cadera.

**ICT**, Índice cintura/talla.

**IMC**, Índice de masa corporal.

**MGR**, Masa grasa relativa.

**MPM**, Mujeres postmenopáusicas.

**noDM**, Sujetos no diabéticos.

**noMPM**, Mujeres no postmenopáusicas.

**OMS**, Organización Mundial de la Salud.

**PFGA**, Productos finales de glicación avanzada.

**PGT**, Productos de glicación temprana.

**PTD**, Pentosidina.



**ÍNDICE DE FIGURAS, DE TABLAS Y DE ANEXOS****ÍNDICE DE FIGURAS**

Figura 1. El octeto ominoso en la fisiopatogénia de la fractura por fragilidad. ....	27
Figura 2. Formación endógena de productos glicosados. ....	29
Figura 3. Porcentajes de glicación de la albumina y la hemoglobina según días transcurridos.....	30
Figura 4. Estructura química en 2D de la Pentosidina.....	31
Figura 5. Asociación de hemoglobina glicada y disminución de la densidad mineral ósea.....	32
Figura 6. Densitómetro de cuerpo completo.....	56
Figura 7. Comparación de los niveles séricos de la albúmina glicada en mujeres con diabetes mellitus tipo 2, por categorías de mujeres postmenopáusicas y no postmenopáusicas.....	76



**ÍNDICE DE TABLAS**

Tabla 1. Estudios de proteínas glicadas e indicadores de salud ósea y composición corporal.....	35
Tabla 2. Características de los sujetos participantes.....	68
Tabla 3. Curtosis de los datos de la población de estudio.....	69
Tabla 4. Coeficientes de correlación para la muestra completa (n = 204). .....	70
Tabla 5. Coeficientes de correlación entre ALB-g, HbA1c y PTD en los grupos de DMT2 (n = 112) y noDM (n = 92) (mujeres y hombres).....	71
Tabla 6. Coeficiente de correlación para PTD y HbA1c en hombres con DMT2 (n=46).....	72
Tabla 7. Correlaciones de ALB-g, HbA1c y PTD en mujeres con DMT2 (n = 66) y noDM (n = 74).....	74
Tabla 8. Correlaciones de ALB-g, HbA1c y PTD de mujeres postmenopáusicas (n = 54) y no menopáusicas (n = 12) con DMT2.....	75
Tabla 9. Modelos de regresión logística binaria.....	77



**ÍNDICE DE ANEXOS**

ANEXO 1. Encuesta de cribaje para sujetos de grupo de estudio.....	115
ANEXO 2. Encuesta de cribaje para sujetos de grupo control.....	117
ANEXO 3. Carta de consentimiento informado.....	119
ANEXO 4. Historia clínica.....	1233
ANEXO 5. Cuestionario de frecuencia de consumo de alimentos.....	1235
ANEXO 6. Tabla de frecuencias del consumo de alimentos por grupo.....	12330



# I – INTRODUCCIÓN

---



## I - INTRODUCCIÓN

Es ampliamente aceptado que la debilidad ósea se asocia con la edad avanzada y es modulada por la presencia de múltiples factores, con compromiso de la densidad mineral ósea (DMO) y el contenido mineral óseo (CMO) [1]. Se ha propuesto que la acumulación de los productos finales de glicación avanzada (PFGA) son un factor que modifica la resistencia ósea a través de diferentes mecanismos [2].

Los PFGA son un grupo heterogéneo de compuestos que se forman a través de una serie de reacciones no enzimáticas entre la glucosa y proteínas, lípidos y/o ácidos nucleicos, dando como resultado productos altamente estables [3]. Su acumulación se produce en tejidos con bajo recambio, incluyendo proteínas de la matriz extracelular, mielina, cartílago, proteínas del cristalino, así como el colágeno a nivel óseo, que presenta sutiles alteraciones en la estructura y función. Los cambios químicos estructurales que dan lugar a estos compuestos a menudo tardan meses o años, por lo que las proteínas y otras sustancias que tienen una vida media larga son más susceptibles a ser modificadas por la exposición a la glucosa elevada en sangre. Existe evidencia que otros factores contribuyen también a estos mecanismos de glicación, como el estrés oxidativo y ciertos procesos metabólicos patológicos. La acumulación de los PFGA en diferentes tejidos es parte de la etiología de las secuelas de la diabetes mellitus (DM), como la retinopatía, la nefropatía, la neuropatía y la aterosclerosis [3-5].

Ejemplo de los PFGA en humanos son la pentosidina (PTD), pero también existen otros aductos que son de importancia clínica, como la hemoglobina glicada (HbA1c) y la albúmina glicada (ALB-g), que son considerados como productos de glicación temprana (PGT) [6]. Todos estos han sido reconocidos como posibles biomarcadores en el control de la diabetes, ya que su elevación a nivel sérico se encuentra ligado a un descontrol glicémico [7].

Los estudios relacionados con las observaciones que involucran PFGA, PGT, DMO y CMO son diversos, con resultados que van desde una correlación inversa

estadísticamente significativa [8] hasta una correlación inversa no significativa según el segmento corporal estudiado [9]. Sin embargo, todos coinciden en un posible efecto deletéreo a nivel del metabolismo óseo, modulado por el tipo de enfermedad acompañante, el sexo y la edad de los sujetos estudiados [10,11]. En este último contexto, se ha informado una asociación entre niveles elevados de PTD y el mayor riesgo de fracturas vertebrales en mujeres diabéticas postmenopausicas [12], así como en adultos mayores diabéticos y no diabéticos de ambos géneros [13].

Por otro lado, López-Prieto y colaboradores [14] observaron una asociación positiva entre los niveles séricos elevados de HbA1c y la disminución de la DMO, específicamente en la región lumbar de la columna. Esta correlación mantuvo su significación estadística incluso cuando se tomaron en cuenta variables como la edad, el sexo y el índice de masa corporal (IMC). En cuanto a la ALB-g, aunque la evidencia directa es escasa para establecer un vínculo causal entre los niveles elevados de esta proteína glicada y la salud ósea comprometida, se puede inferir que tal asociación existe con base en su potencial uso como biomarcador para la detección de DM [15]. La relación entre los PGT o los PFGA y la masa grasa sigue siendo incierta, y algunos estudios indican una correlación inversa entre los niveles séricos circulantes y la obesidad debido a la retención de estas sustancias en el tejido adiposo [16,17].

En función de lo antes mencionado, se planteó un estudio para indagar el grado de asociación de PTD (que es un PFGA), HbA1c y ALB-g (que son PGT) con la DMO, el CMO y la masa grasa en voluntarios diagnosticados con diabetes mellitus tipo 2 (DMT2), así como sujetos sin diabetes u otras comorbilidades diagnosticadas (noDM), que residían en Yucatán (México) desde al menos 10 años.

### 1.1. MARCO TEÓRICO

Según la Organización Mundial de la Salud (OMS), la DM es una enfermedad crónica que se caracteriza por niveles elevados de glucosa en la sangre (hiperglucemia). Esto ocurre cuando el cuerpo no produce suficiente insulina o no puede utilizarla adecuadamente. La insulina es una hormona producida por el páncreas que ayuda a regular los niveles de glucemia del cuerpo. La DM es una

enfermedad grave que puede causar complicaciones a largo plazo como enfermedad cardiovascular, neuropatía, nefropatía, retinopatía, enfermedades óseas, entre otras [18].

Existen varios tipos de DM (como la diabetes mellitus tipo 1 – DMT1, la tipo 2 – DMT2, la gestacional, la juvenil de aparición en la madurez – MODY, entre otros tipos de hiperglucemia crónica menos comunes), pero definitivamente la que se presenta con mayor frecuencia es la DMT2 (90-95% de todos los casos de DM en todo el mundo) [19]. La DMT1 se produce cuando el sistema inmunológico del cuerpo destruye las células productoras de insulina del páncreas, mientras que la DMT2 se produce cuando el cuerpo no puede utilizar la insulina de manera efectiva, como cuando la persona tiene resistencia a la insulina por sobrepeso u obesidad. La diabetes gestacional ocurre durante el embarazo y generalmente desaparece después del parto, aunque puede aumentar el riesgo de desarrollar DMT2 en el futuro. La MODY es una afección hereditaria, en la cual se da una mutación del gen HNF1A, HNF4A o GCK [19-21].

Según la International Diabetes Federation, en el año 2021 alrededor del mundo existieron 537 millones de personas (entre 20 y 79 años) que vivieron con DMT2, pero desafortunadamente la prevalencia de esta enfermedad ha aumentado rápidamente en las últimas décadas debido a factores como el envejecimiento de la población, la urbanización, el estilo de vida sedentario, la obesidad y la mala alimentación. Se prevé que este número llegue a 643 millones para 2030 y 783 millones para 2045. La DMT2 a nivel mundial causó en gastos en salud al menos 966 mil millones de dólares americanos (USD), un aumento del 316% en los últimos 15 años por lo que es uno de los principales problemas de salud en países emergentes como es México [20].

Según datos de la Encuesta Nacional de Salud y Nutrición (ENSANUT) 2021, la DMT2 es una de las principales causas de mortalidad en México y su prevalencia en adultos mayores de 20 años es del 10.2%, lo cual representa alrededor de 12.4 millones de personas con esta patología en el país. Es importante destacar que la DMT2 es más común en personas mayores de 45 años y que existe una mayor prevalencia en mujeres (11.3%) que en hombres (9%), afectando mayormente a

personas de localidades ubicadas en las zonas urbanas [22]. La situación en Yucatán (una entidad federativa de la República Mexicana) es igual que el resto del país, ha ido en aumento, por lo que esta enfermedad ha sido considerada la tercera causa de muerte de las personas en dicha entidad [23].

## 1.2. RIESGO DE FRACTURAS Y DIABETES MELLITUS

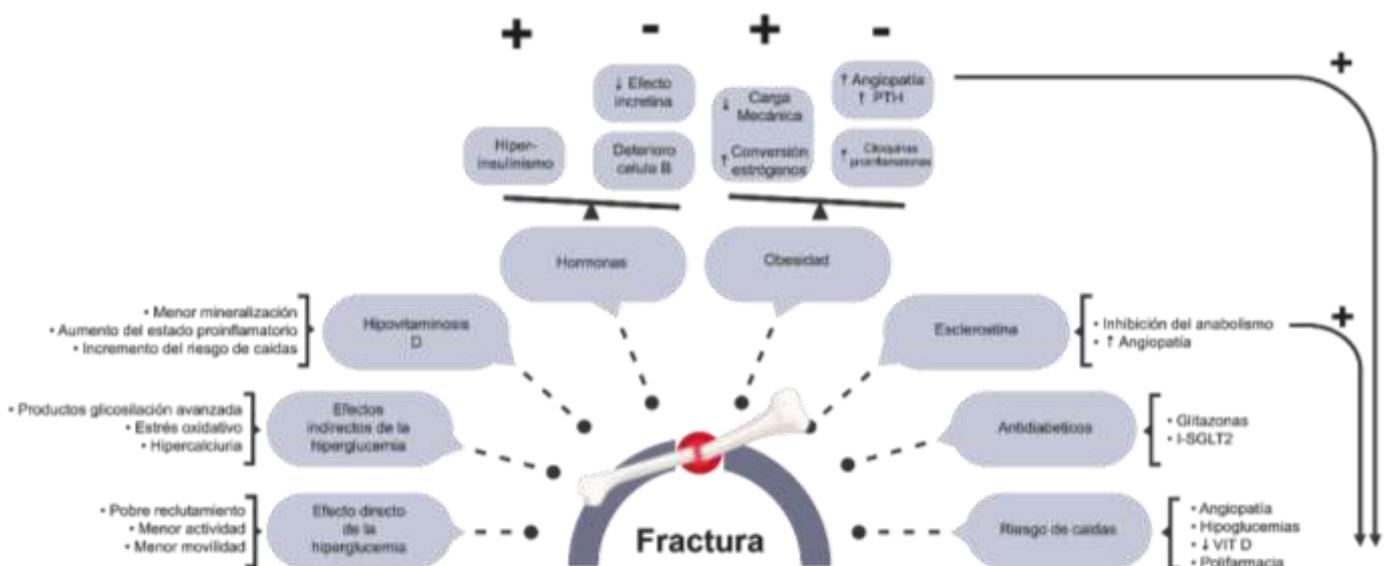
Como se ha mencionado, la DMT2 es una patología con una enorme prevalencia que va en aumento a nivel mundial. Consistentemente las personas que presentan diabetes han demostrado una calidad ósea deteriorada presentando una disminución del recambio ósea, alteraciones en la microarquitectura ósea y mayor riesgo de fracturas, a pesar de tener en ocasiones una DMO preservada [24]. La fractura osteoporótica o por fragilidad se encuentra entre las denominadas complicaciones “no clásicas” de la DM y ha sido durante mucho tiempo ignorada, tal vez por su complejo abordaje tanto diagnóstico como terapéutico. Las características fisiopatológicas de esta condición patológica son especiales y tremendamente heterogéneas. Se ha mencionado el concepto “octeto ominoso de la génesis de la fractura en el paciente con DMT2” (Figura 1) para tratar de entender sus diversas causas [25].

En este concepto se incluyen:

1. Efectos indirectos de la hiperglucemia, provocando PFGA y PGT.
2. Efectos directos de la hiperglucemia sobre las células óseas, provocando especialmente un descenso de la maduración, función y motilidad del osteoclasto.
3. Hipovitaminosis D, la cual tiene una asociación inversa con la presencia DMT2, lo cual provoca una menor mineralización ósea y aumenta el estado proinflamatorio.

4. Alteraciones endócrinas, entre las que se encuentran diversas hormonas como la insulina, incretina, leptina, entre otras.
5. Obesidad, la cual provoca un estado proinflamatorio que genera con la liberación de múltiples citoquinas (IL-6, TNF-alfa, etc.), las cuales favorecerían la resorción ósea.
6. Incremento de la esclerostina, la cual es un inhibe la vía de señalización Wnt (canónica) que constituye un mecanismo esencial en la regulación del remodelado óseo.
7. Riesgo aumentado de caídas, provocado fundamentalmente por angiopatías (retinopatías, polineuropatías, etc.).
8. Consumo de antidiabéticos orales, como la glitazona y los inhibidores del cotransportador sodio-glucosa tipo 2 (SGLT-2), los cuales han demostrado disminuir el volumen de hueso trabecular [25,26].

Figura 1. El octeto ominoso en la fisiopatogénia de la fractura por fragilidad.



PTH: Hormona paratiroidea; I-SGLT2: Inhibidores del cotransportador sodio- glucosa tipo 2; VIT D: Vitamina D [25].

### 1.3. GLICACIÓN DE MOLÉCULAS EN PERSONAS CON DIABETES MELLITUS.

Los PFGA y los PGT son nombres genéricos para varios de los productos formados por medio de la reacción de Maillard (reacción de glicación), la cual es una reacción no enzimática de condensación entre los grupos carbonilo de azúcares reductores (como la glucosa sérica) y grupos amino libres (como los que se encuentran presentes en proteínas, lípidos, ácidos nucleicos de diversos tejidos) [4]. Es necesario mencionar que la reacción de Maillard de moléculas se lleva a cabo en todos los individuos, pero los cambios químicos que dan lugar a estos productos suelen tomar muchos años. En personas que viven con diabetes, la prolongada exposición a una glucosa sérica elevada ocasiona que las proteínas y otras sustancias presenten una mayor susceptibilidad a ser modificadas. Sin embargo, el grado de glicación depende de la concentración de glucosa en sangre, así como de otros factores (como la permeabilidad de los tejidos al monosacárido, tiempo de vida media de las proteínas blanco y de la accesibilidad al seno de la estructura proteica) [27,28].

El desarrollo químico de glicación, de forma resumida, ocurre de la siguiente manera: en horas se produce una “glicación temprana” entre azúcares reductores o sus productos derivados y grupos amino libres. Los compuestos originados en esta reacción reversible son inestables, reversibles y se denominan bases de Schiff. Posteriormente en días se da lugar a compuestos estables intermedios formados a través del reordenamiento de Amadori, que es una reacción orgánica que consiste en la isomerización en medio ácido (Transposición) de un N-glicósido de una aldosa a su correspondiente 1-amino-1-desoxicetosa (Figura 2). Ejemplo de estos compuestos son la HbA1c. A través de diferentes rutas químicas, los productos de Amadori generan en meses o años diversos compuestos conocidos como PFGA, entre los que se encuentra la PTD [4]. La glicación debe diferenciarse de la “glucosilación” la cual es una reacción que involucra la acción enzimática y es un proceso postraduccional. A pesar de esa clara diferencia de procesos existen errores en la nomenclatura en ocasiones (por ejemplo, hemoglobina glucosilada, la cual debe llamarse “glicada”) [29].

Figura 2. Formación endógena de productos glicosados.



*HbA1c: Hemoglobina glicosada [4].*

Los AGE ejercen sus cascadas de señalización interactuando con sus receptores específicos, el receptor del producto final de glicación avanzada (rPFGA) o, incluso, independiente de éste [30]. Dicho receptor multiligando perteneciente a la superfamilia de las inmunoglobulinas, que se expresa de manera constitutiva en una amplia gama de células adultas diferenciadas (tales como cardiomiocitos, neuronas, neutrófilos, monocitos/macrófagos, linfocitos, células dendríticas, células endoteliales vasculares y células óseas, entre otras) y es considerado un receptor de reconocimiento de patrones por su capacidad para detectar estructuras tridimensionales en lugar de secuencias específicas de aminoácidos. La activación del rPFGA conduce a la disfunción y apoptosis de las células. A su vez, se ha demostrado que alteraciones en el gen que expresa el rPFGA está asociado con un estado proinflamatorio, estrés oxidativo y la presencia de retinopatía diabética [4,24].

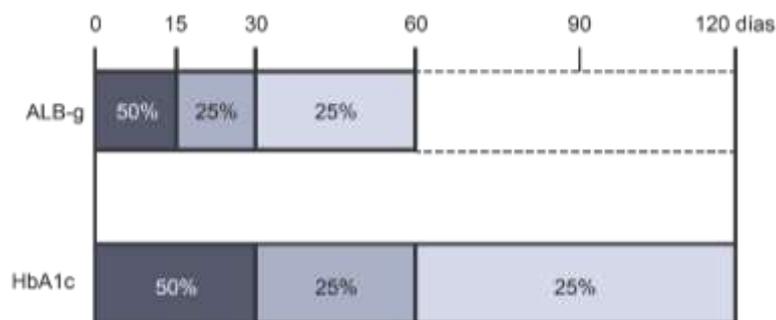
#### 1.4. PRODUCTOS DE GLICACIÓN TEMPRANA

La HbA1c es ampliamente utilizada para el diagnóstico y control glucémico de personas que viven con diabetes (ya sea DMT1 como DMT2), por lo que algunos autores lo consideran como el biomarcador "Gold Standard". La validez de este aducto se ve afectada cuando los factores no glucémicos influyen en sus niveles, como la síntesis deficiente de glóbulos rojos en la insuficiencia renal, las variantes inestables de hemoglobina, el metabolismo desregulado del hierro y los glóbulos

rojos, el embarazo, así como factores genéticos [6,31]. Las pautas actuales recomiendan que la HbA1C se mida al menos dos veces al año en pacientes con diabetes, ya que refleja el estado metabólico de la glucemia de 2-3 meses previos [32]. Los valores normales y los relacionados a un diagnóstico de prediabetes, así como de diabetes son los siguientes: normal, HbA1C <5.7% (<39 mmol/mol); prediabetes, HbA1c 5.7 – 6.4% (39 - 47 mmol/mol); diabetes, HbA1c ≥6.5% (≥48 mmol/mol) [6].

La glicación de la albúmina sérica por la glucosa produce ALB-g, que también es un biomarcador clínico del control glucémico y es una prueba que refleja la glucemia a corto plazo y no se ve influenciada por situaciones que alteran falsamente los niveles de HbA1C [39]. El grado de glicación de la albúmina total en sujetos humanos sanos es del 11 al 16% y aumenta de 2 a 3 veces en pacientes con diabetes. La albúmina tiene una vida media de 20 días y proporciona un informe sobre el control de la glucosa durante 14 a 20 días antes de la toma de muestras de sangre [40,41]. La ALB-g se produce durante la vida útil de la albúmina de aproximadamente 8 semanas, sin embargo, las primeras 2 semanas representan la mitad de su producción. En el caso de la HbA1c, su producción está regulada por la vida útil de los eritrocitos (que es de alrededor de 120 días). Este aducto tarda aproximadamente 4 meses en producirse por completo, y el primer mes es responsable de la mitad de su glicación (Figura 3) [39].

Figura 3. Porcentajes de glicación de la albumina y la hemoglobina según días transcurridos.

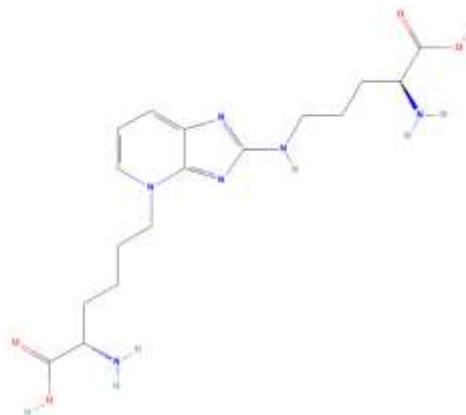


ALB-g: Albumina glicada; HbA1c: Hemoglobina glicada [39].

### 1.5. PRODUCTOS FINALES DE GLICACIÓN AVANZADA

La literatura reporta una relación entre la presencia de DM y un mayor riesgo a fracturas, cuyo componente causal podría atribuirse a la presencia de PFGA [42,43]. Uno de los biomarcadores mejor caracterizados para analizar lo antes mencionado es la PTD (Figura 4), cuyo mecanismo de formación se ha propuesto como el resultado de la unión de una glucosa (hexosa) y ribosa (pentosa), con enlaces cruzados fluorescentes entre los residuos de arginina y lisina en el colágeno. También hay evidencia que puede participar en su formación *in vitro* ascorbato y otra hexosa (la fructosa) [44]. Esta reacción posiblemente se intensifica en situaciones hiperglucemia como lo es el caso de DM [52].

Figura 4. Estructura química en 2D de la Pentosidina.



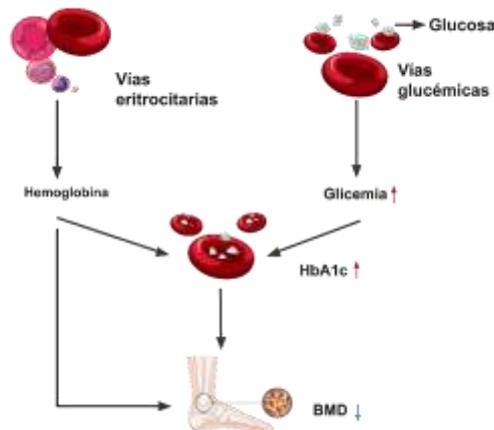
2D: 2 dimensiones [52].

### 1.6. PRODUCTOS DE GLICACIÓN Y SU EFECTO EN EL METABOLISMO ÓSEO

La DMT2 y la fractura osteoporótica o por fragilidad son causas importantes de morbilidad y mortalidad en México, que tienen una carga sanitaria y económica importante [63,64]. La evidencia epidemiológica reciente sugiere que ambos trastornos a menudo están asociados entre sí y que los pacientes con DMT2 tienen un mayor riesgo de fracturas, lo que convierte a los huesos en un objetivo adicional de la DM. Existe evidencia que los PGT elevados en sangre (en especial la HbA1c)

están asociados con una menor DMO (Figura 5) [31,33-35] y un mayor riesgo de fractura [36]. Otros estudios, sin embargo, han revelado que los pacientes con un nivel más alto de HbA1c tienden a tener una mayor DMO en el cuello femoral [37] y en espinal lumbar [38].

Figura 5. Asociación de hemoglobina glicada y disminución de la densidad mineral ósea.



HbA1c: Hemoglobina glicada (Adaptado de: Ji, 2022) [31].

La acumulación de las PFGA, como la PTD, se ha relacionado con afectaciones a nivel óseo en personas con DM, por cambios en su microestructura [45,51], así como cambios en la funcionalidad de osteoclastos y osteoblastos [46,47]. Se ha reportado que los PFGA podrían alterar las funciones de los osteoblastos al inducir apoptosis celular, contribuyendo así a la osteoporosis [2]. Sin embargo, en este sentido, existen reportes con resultados contradictorios. Por un lado, la evidencia reporta varios ejemplos de una asociación inversa entre la concentración de PTD y la DMO en pacientes diabéticos [48-50]. A pesar de esto, un estudio no demostró diferencias en la PTD urinaria de pacientes diabéticos y controles [8].

También se ha reportado que la PTD sérica se elevó con incrementos de la DMO, en pacientes con osteoporosis sometidos a una terapia de bisfosfonatos de tercera generación, y la razón para ello podría ser un recambio (renovación) óseo prolongado [53], ya que se ha encontrado una correlación entre la concentración de PTD acumulada en hueso y los niveles séricos de ese marcador [54]. Las

discrepancias en los estudios también pueden deberse a que los niveles de PTD se encuentran influenciadas por estrés oxidativo, disfunción renal, envejecimiento, inflamación o malnutrición. Por otro lado, es ampliamente aceptado que la DMO también se ve afectada por el IMC y el porcentaje de masa grasa elevado, habiendo una relación indirecta donde a mayor IMC se acompaña un aumento de óxido nítrico sérico (ON) lo que provoca una disminución de la producción de PTD sérica [55,16]. La posible causa de esto es que el ON actúa como un eliminador de muchos radicales libres y, en consecuencia, suprime la formación de grupos dicarbonilo como intermediarios en la formación de PFGA [56].

A su vez, la mayor acumulación de PFGA representan uno de los principales mecanismos que explican la fragilidad ósea en la DMT2. Dicha condición directa e indirectamente (a través de la promoción de complicaciones microvasculares) perjudican la ductilidad estructural del hueso y afecta negativamente el recambio óseo, lo que lleva a un deterioro de la calidad del hueso [65,66].

#### 1.7. GRASA CORPORAL Y SALUD ÓSEA

Como se ha demostrado en múltiples estudios, las alteraciones del metabolismo de los carbohidratos tienen una estrecha relación con el exceso de adiposidad en las personas [57]. La mitad de las personas con DMT2 tienen obesidad y el 90% tienen sobrepeso. La comprensión actual de la DMT2 se basa en un concepto de falla progresiva de la función de las células beta pancreáticas con un aumento concomitante de la resistencia a la insulina. El exceso de adiposidad aumenta el riesgo de desarrollar no solo DMT2, sino también enfermedades cardiovasculares, enfermedad del hígado graso no alcohólico, apnea obstructiva del sueño, cáncer, alteraciones óseas, entre otras [58].

En las personas que presentan obesidad se aumenta la carga mecánica sobre el hueso por el exceso de peso y esto puede ser un factor protector de la osteoporosis y el riesgo de fractura [61,62]. Pero también se ha demostrado que personas que padecen obesidad, en la evaluación de la DMO, pierden por año 0.003 g/cm<sup>2</sup> más que los adultos con peso normal. Lo antes mencionado, aunado al estado proinflamatorio crónico inducido por la liberación de múltiples citoquinas, hacen

que las poblaciones con niveles elevados de obesidad puedan ser más susceptibles a presentar osteopenia/osteoporosis [25]. En relación a las alteraciones óseas, se han reportado correlaciones negativas entre la DMO en mujeres postmenopausicas con distribución de grasa central [59], incluso en ocasiones a pesar de presentar una masa corporal normal o saludable [60]. En relación a la masa grasa elevada, se ha demostrado que existe una asociación inversa con PFGA a nivel sérico, por lo que la obesidad podría influir como agente protector del desgaste ósea a través de un papel en el catabolismo y la descomposición de los PFGA [16].

#### 1.8. ESTRÓGENOS Y SU EFECTO PROTECTOR ÓSEO

La osteoporosis postmenopáusica es una condición clínica frecuente que afecta a casi 1 de cada 3 mujeres. La deficiencia de estrógeno conduce a una rápida pérdida ósea que es máxima dentro de los primeros 2 o 3 años después de la transición a la menopausia y puede prevenirse mediante la terapia hormonal sustitutiva (THS), la cual no sólo previene la pérdida ósea y la degradación de la microarquitectura ósea, sino que también reduce significativamente el riesgo de fractura en todos los sitios óseos entre un 20% y un 40%. Fisiológicamente, los estrógenos mantienen la actividad de formación ósea, en particular reduciendo la apoptosis de los osteoblastos y los osteocitos. En la menopausia, la principal consecuencia de la deficiencia de estrógenos es un déficit relativo en la formación ósea que no puede compensar el aumento de la resorción ósea. Por todo lo anterior mencionado, un estado postmenopausico o no, así como la presencia de THS o no, son variables a considerar cuando se abordan temas de salud ósea [61].

A manera de resumen, en el Tabla 1 se describen algunos resultados de estudios que asocian los proteínas glicadas con diversos indicadores de salud ósea y composición corporal.

Tabla 1. Estudios de proteínas glicadas e indicadores de salud ósea y composición corporal.

Estudio	Elemento principal evaluado	Objetivo	Tamaño de la muestra	Población de estudio	Resultados clave
Schwartz y col. (1)	HbA1c	Analizar la asociación de DMT1 y DMO	1,058 personas	Norteamericanos, principalmente caucásicos, ambos géneros, con DMT1, adultos y adultos mayores	La HbA1c se asoció de forma independiente con la disminución de la DMO en varias partes del cuerpo
Fang y col. (33)	HbA1c	Analizar la prevalencia de masa muscular baja y osteoporosis en pacientes con DMT2 que tenían niveles altos de HbA1c	187 personas	Chinos con DMT2, ambos géneros, >50 años	Niveles altos de HbA1c se asociaron con altas tasas de prevalencia de masa muscular baja en mujeres y osteoporosis en hombres
Ji y col. (31)	HbA1c	Analizar la asociación de HbA1c y eBMD con riesgo de fracturas óseas	123,665 personas	Europeos (caucásicos), sin DM, ambos géneros, adultos y adultos mayores	Existe un efecto causal significativo de la HbA1c en la disminución de la eBMD
Ge y col. (2)	PTD	Analizar la correlación de PTD, DMO y glucosa en ayunas en personas con osteoporosis. Además, influencia de la PTD en los osteoblastos	20 personas	Chinos, ambos géneros, con DMT2, adultos mayores	Niveles de PTD séricos en personas con osteoporosis se correlacionó negativamente con la DMO. La PTD podría alterar las funciones de los osteoblastos induciendo apoptosis
Yamamoto y col. (8)	PTD	Comparar PTD y DMO de sujetos diabéticos con y sin fracturas vertebrales	153 personas	Mujeres japonesas con DMT2, adultas mayores	Niveles elevados de PTD, pero no DMO, están asociados con fracturas vertebrales, independientemente de otras variables
Shikari y col. (70)	PTD	Analizar la asociación de facturas vertebrales, DMO y PTD urinaria	432 personas	Mujeres japonesas con DMT2, adultas mayores	Niveles crecientes de PTD se asocian con un mayor riesgo de fracturas
Fan y col. (59)	Masa grasa	Analizar la asociación entre grasa corporal, la distribución y la DMO	357 personas	Mujeres chinas postmenopáusicas, adultas mayores, sin DM, no obesas	La grasa corporal total se correlacionó positivamente con DMO, mientras que la distribución central se correlacionó negativamente
Semba y col. (16)	Masa grasa	Analizar la relación entre un PFGA (carboximetil-lisina) y grasa corporal	592 personas	Norteamericanos sin enfermedades aparentes, ambos géneros, adultos y adultos mayores	En el tercil superior de edad de los sujetos analizados, la masa grasa se asoció negativamente con las concentraciones séricas del PFGA

*HbA1c = Hemoglobina glicada; PTD = Pentosidina; DMO = Densidad mineral ósea; DMT2 = Diabetes mellitus tipo 2; DMT1 = Diabetes mellitus tipo 1; eBMD = Densidad Mineral ósea a partir de ecografías cuantitativas de talón; PFGA = Productos finales de glicación avanzada.*



## **II – JUSTIFICACIÓN**

---



## II - JUSTIFICACIÓN

Ante la discrepancia de los resultados obtenidos de la relación entre productos glicosados séricos e indicadores relacionados a la salud ósea y composición corporal, se planteó un estudio para indagar el grado de asociación de PTD, HbA1c y ALB-g con la DMO, el CMO y la masa grasa en personas diagnosticadas con DMT2 residentes del estado de Yucatán (en México), comparando los resultados con un grupo control (noDM). La finalidad de esto fue comprobar cómo se comportan dichos indicadores en personas del sureste de México, ya que la prevalencia de la DMT2 en dicha región es muy alta y que no se encontraron estudios que examinaran específicamente la correlación entre estos compuestos y la salud ósea o la distribución de masa grasa en la población mexicana.

### 2.1. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

Ante la evidencia antes plasmada, la pregunta de investigación conductora de la presente investigación se integró de la siguiente forma: ¿Existe asociación de los niveles séricos de los PGT y los PFGA con indicadores de salud ósea y composición corporal en personas que viven con DMT2 en residentes del estado de Yucatán (México)?

### 2.2. HIPÓTESIS

- Existe una relación negativa entre los niveles séricos de productos glicosados e indicadores de salud ósea en personas con DMT2.
- Existe una asociación negativa entre los niveles séricos de productos glicosados y los indicadores de composición corporal, así como los indicadores antropométricos, en personas con DMT2.



- 
- Existe una relación negativa entre los niveles séricos de productos glicosados, indicadores óseos e indicadores de composición corporal, así como antropométricos, en mujeres postmenopausicas con DMT2.



## **III – OBJETIVOS**

---



### III - OBJETIVOS

#### 3.1. OBJETIVO GENERAL

Analizar la asociación de productos glicosados séricos sobre indicadores de salud ósea y composición corporal en personas que viven con diabetes mellitus tipo 2 residentes del estado de Yucatán (México), teniendo como referencia el comportamiento de estos indicadores en un grupo control.

#### 3.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Establecer la relación de los valores séricos de PTD, HbA1c, ALB-g con los indicadores DMO y CMO (total y segmentada) de la población total analizada de personas con DMT2 y del grupo control.
- Establecer la asociación de los valores séricos de PTD, HbA1c, ALB-g con la masa grasa (total y segmentada), así como con los indicadores antropométricos de la población total analizada de personas con DMT2 y del grupo control.
- Establecer la relación de los indicadores séricos con los indicadores óseos, masa grasa (total y segmentada), así como con los indicadores antropométricos de la población analizada de mujeres postmenopáusicas con DMT2 y del grupo control.



## **IV - MATERIAL Y MÉTODO**

---



## IV -MATERIAL Y MÉTODO

### 4.1. DISEÑO Y TIPO DE ESTUDIO

El estudio realizado fue observacional, transversal, correlacional y comparativo en adultos residentes del estado de Yucatán, mediante participación voluntaria.

### 4.2. REVISIÓN POR COMITÉ DE ÉTICA

El presente estudio fue sometido a una exhaustiva revisión y fue aprobado por el Comité de Ética en Investigación Clínica de la institución responsable, Facultad de Medicina de la Universidad Anáhuac Mayab, con número de registro MED/083/18.

### 4.3. FINANCIAMIENTO

Esta investigación fue financiada por la Sociedad Mexicana de Nutrición y Endocrinología, A.C. (SMNE), como parte de la convocatoria 2019 para apoyo financiero a proyectos de investigación que tiene la misma sociedad académica. Aunado a esto, otra parte de los recursos para este proyecto de investigación fueron aportados por el propio doctorando y de la co-directora de la tesis.

La SMNE es una asociación civil Mexicana sin fines de lucro cuya misión es fomentar el conocimiento de la nutrición y endocrinología de sus agremiados para que la prevención y la atención de enfermedades endócrinas y de la nutrición sean ejercidas con calidad y excelencia en México y Latinoamérica.

### 4.4. TAMAÑO TOTAL DE LA MUESTRA

La determinación del tamaño mínimo de muestra se realizó mediante el cálculo del tamaño total de muestra, de acuerdo con la metodología para evaluar

la significancia estadística de un coeficiente de correlación donde los supuestos comprendieron una potencia estadística del 80%, un valor alfa de 0.05 para prueba de dos colas (que representa la probabilidad de un error de tipo I) y un coeficiente de correlación anticipado de 0.30 (que se considera un coeficiente de correlación aceptable para un tamaño de efecto medio) [67].

Se consideró la siguiente ecuación de tamaño muestral para el análisis correlacional [68]:

$$N = [(Z\alpha + Z\beta)/C]^2 + 3$$

Donde:

N= Número de sujetos requeridos.

$Z\alpha$ = Desviación estándar para  $\alpha$  (1.9600).

$Z\beta$ = Desviación estándar para  $\beta$  (0.8416).

$C = 0.5 * \ln[(1+r)/(1-r)] = 0.3095$

ln= Logaritmo natural.

r= Coeficiente de correlación esperado.

Una vez hecha la sustitución de los datos en la fórmula indicada, el resultado para el tamaño total mínimo de muestra para realizar el análisis correlacional fue de 204 personas (DMT2 y noDM).

#### 4.5. SUJETOS DE ESTUDIO

El presente estudio incluyó a sujetos con diagnóstico de DMT2 y voluntarios sanos. Todos los pacientes con DMT2 (grupo de estudio) estaban bajo tratamiento exclusivo con hipoglucemiantes orales. Sus contrapartes eran sujetos sin diabetes mellitus ni comorbilidades aparentes o diagnosticadas antes del estudio (grupo control - noDM). La participación no fue remunerada y se requirió consentimiento informado y presenciado.

#### 4.6. CRITERIOS DE INCLUSIÓN

Los criterios de inclusión para el grupo de estudio (con DMT2) fueron los siguientes:

- Sujetos mayores de 18 años.
- Sujetos con diagnóstico confirmado de DMT2.
- Sujetos que acepten participar en la investigación dando su consentimiento informado mediante firma autógrafa.

Los criterios de inclusión para el grupo control (noDM) establecidos para el presente estudio fueron los siguientes:

- Sujetos mayores de 18 años.
- Sujetos sanos sin diagnóstico confirmado de alguna enfermedad crónico-degenerativa que altere el metabolismo de los carbohidratos y el metabolismo óseo (por ejemplo, enfermedades osteoarticulares, síndrome de Cushing, alguna alteración hormonal, etc.).
- Sujetos que acepten participar en la investigación dando su consentimiento informado mediante firma autógrafa.

#### 4.7. CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

Los criterios de exclusión para el grupo de estudio (con DMT2) como para el grupo control (noDM) fueron los siguientes:

- Menores de edad.

- 
- Sujetos con actividades físicas de condiciones anaeróbicas o aeróbicas de moderada a alta intensidad (mayores a 3 equivalentes metabólicos o METs) [102].
  - Sujetos con diagnóstico previo de diabetes mellitus tipo 1.
  - Sujetos que consumían medicamentos distintos a hipoglucemiantes orales para el control de la diabetes mellitus (como insulina).
  - Sujetos con algún tipo de cáncer.
  - Sujetos con tratamiento para osteoporosis (inhibidores de osteoclastos, bisfosfonatos).
  - Sujetos fumadores recurrentes (puros, cigarrillos convencionales y/o cigarrillos electrónicos) de tres o más unidades por semana en los últimos seis meses.
  - Sujetos consumidores recurrentes de alguna bebida alcohólica en tres o más unidades por semana en los últimos seis meses.
  - Sujetos con consumo de alguna bebida alcohólica 48 horas antes de la toma de muestra.
  - Sujetos que no se encontraban en ayuno de 8 horas como mínimo o 12 horas como máximo, antes de la toma de muestra.
  - Sujetos que habían realizado ejercicio físico 24 horas antes de la toma de muestra.
  - Sujetos con comorbilidades u otras complicaciones como retinopatía, neuropatía y nefropatía.

- Sujetos que no hayan firmado el formato de consentimiento informado o se hayan retirado voluntariamente del estudio.
- Sujetos a los que no se les pudieron recolectar los datos y/o no se les pudieron realizar las mediciones corporales.
- Sujetos que pesaban 120 kg o valor superior.
- Sujetos que tenían un IMC de 40kg/m<sup>2</sup> o valor superior.

Los criterios establecidos para fumadores y bebedores recurrentes fueron adaptados según lo indicado por los Centros para el Control y Prevención de Enfermedades de los Estados Unidos de Norteamérica (CDC, por sus siglas en inglés) [103].

#### 4.8. PROCEDIMIENTOS PARA LA RECOLECTA DE DATOS

Para el reclutamiento de los participantes del grupo de estudio, se lanzó una convocatoria abierta con plazo específico a personas que acudieron al Área de Endocrinología del Hospital Regional Mérida del Instituto de Seguridad y Servicios Sociales de los Trabajadores del Estado (ISSSTE) y/o que visitaron la Clínica Universitaria Anáhuac Mayab, ambos nosocomios ubicados en la ciudad de Mérida, Yucatán, México. Las personas interesadas se registraron en una lista, llenaron una encuesta de cribaje para ver si cumplían los criterios de inclusión y no presentaron alguno de los criterios de exclusión establecidos para este estudio al momento de la recolección de los datos (Anexo 1).

Una vez terminada la recolecta de datos del grupo de estudio aproximadamente a la mitad de la muestra total y con la finalidad de parear la edad con los participantes de cada grupo, se comenzó el reclutamiento de los participantes del grupo control. Para ello se lanzó una convocatoria abierta para familiares y conocidos del personal de la Clínica Universitaria y de la propia Universidad Anáhuac Mayab, las cuales llenaron una encuesta de cribaje para ver

si cumplían los criterios de inclusión y no presentaron alguno de los criterios de exclusión (Anexo 2). Dichos reclutamientos se realizaron de octubre / 2019 a mayo / 2023.

Después de que los voluntarios del grupo de estudio se registraron para participar en el estudio, se contactó a los médicos tratantes de las personas interesadas para confirmar el diagnóstico de la DMT2, el consumo de los medicamentos relacionados al tratamiento de la DMT2 y otras patologías. Posterior a esto, las personas que cumplieron los criterios de inclusión y no presentaban alguno de los criterios de eliminación fueron contactadas por el doctorando para confirmar su participación en el estudio y agendar su visita al lugar donde se llevaron a cabo las pruebas. A las personas que por algún motivo no se les pudo incluir en la investigación se les contactó para explicarles el motivo de esto. En el caso de las personas registradas para el grupo control, solo se les contactó directamente para confirmar su participación en el estudio y agendar su visita.

Las personas elegidas para participar acudieron por su propia cuenta al gabinete de densitometría ósea llamado “Centro de Menopausia y Osteoporosis” de la ciudad de Mérida (Yucatán, México), lugar donde se llevaron a cabo las pruebas y donde se les explicó con detalle su participación en la investigación. Una vez en dicho lugar, firmaron la carta de consentimiento informado (Anexo 3) y se procedió a la recolección de los datos. Para ello, se les realizó una entrevista para confirmar los criterios nuevamente y ver si existían discrepancias con la información llenada anteriormente. Para dicha entrevista se empleó un documento llamado “Historia Clínica” (Anexo 4). En este documento también se anotaron las mediciones corporales establecidas, se le anexó la información de la evaluación de la composición corporal por medio de un densitómetro de cuerpo completo y se anotó el código de la muestra de sangre por punción venosa realizada. Esta punción venosa sirvió para la obtención de los valores bioquímicos analizados en este proyecto.

Cada uno de los procedimientos empleados para el presente estudio tuvo las siguientes características:

**Historia clínica:** La recopilación de datos se inició mediante entrevistas exhaustivas a todos los participantes, cuyos detalles fueron meticulosamente consignados en un registro denominado "Historia Clínica". Este documento abarcó una variedad de aspectos, incluyendo datos personales, antecedentes médicos no patológicos y patológicos, historial ginecológico, estilos de vida y la prescripción actual de fármacos. Asimismo, se obtuvo información adicional sobre los hábitos alimenticios de los sujetos (véase Anexo 5). Cada participante fue objeto de entrevistas individuales conducidas por el doctorando. Tras esta fase inicial, se procedió a la toma de mediciones corporales, la evaluación de la composición corporal mediante un densitómetro de cuerpo completo y la extracción de muestras sanguíneas.

**Antropometría:** Se realizaron mediciones corporales para la obtención de diversos indicadores antropométricos, con el fin de investigar su asociación con los parámetros óseos y bioquímicos investigados. Dichas mediciones fueron hechas por el propio doctorando que tiene una certificación en cineantropometría nivel 3, otorgada por la International Society for the Advancement of Kinanthropometry (ISAK), con un Error Técnico de Medida inferior a 5% en los pliegues cutáneos e inferior a 1% en otras mediciones diferentes a los pliegues cutáneos. Las mediciones fueron realizadas por duplicado y cuando fue necesario (cuando la diferencia obtenida entre las mediciones fue superior a los valores porcentuales antes indicados) se realizó una tercera medición. Según fue el caso, para tener el valor final de la medición se obtuvo la media o mediana de los valores obtenidos.

En los participantes se registró la talla (en centímetros - cm) usando un estadímetro Harpenden (Holtain 602VR®, Crymych, UK), así como la masa corporal (en kilogramos - kg) usando una báscula digital (Omron® Healthcare Co., Ltd., Tokio, Japón). A su vez, se obtuvieron la circunferencia de cuello (CCU), la circunferencia de cintura (CCI) y la circunferencia de cadera (CCA) con cinta métrica metálica, inextensible, flexible, con espacio inicial sin graduar de 6cm, de 7mm de anchura y 2 metros de longitud, marca Anthropometrica®. Dichos datos fueron obtenidos usando diversos protocolos internacionales, según las referencias de los indicadores antropométricos planteados para el presente estudio.

**Composición corporal:** Para el presente estudio se empleó un equipo de Absorciometría dual de rayos X (DXA, por sus siglas en inglés) de cuerpo completo, marca Hologic-Explorer W® (Figura 6) para obtener los datos de composición corporal. Las evaluaciones correspondientes fueron hechas por el técnico densitometrista responsable del gabinete usado, llamado Juan Manuel Gancedo Maldonado, el cual está certificado por la Asociación Mexicana de Metabolismo Óseo y Mineral A.C.

*Figura 6. Densitómetro de cuerpo completo.*



*Fuente: Directa.*

Mediante dicha técnica se obtuvieron los valores de CMO (g) y DMO ( $\text{g}/\text{cm}^2$ ), con las siguientes divisiones: esqueleto apendicular, columna vertebral (torácica y lumbar), pelvis y cabeza. Una vez hecho el análisis, los participantes se clasificaron en dos categorías distintas: individuos con densidad ósea reducida (individuos con osteopenia/osteoporosis) e individuos con densidad ósea típica (individuos con densidad ósea normal) para realizar un análisis de regresión logística binaria. Las categorías del estado óseo se clasificaron de acuerdo con las directrices de la OMS [81]. Los valores de masa grasa corporal (gramos y %) también fueron obtenidos mediante DXA, ya que se ha demostrado consistentemente que posee un nivel satisfactorio de precisión en la evaluación de estos indicadores en individuos con un IMC superior a  $18.5 \text{ kg}/\text{m}^2$  [73]. Se obtuvieron datos de todo el cuerpo y por segmentos corporales (esqueleto apendicular, tronco y cabeza). La precisión del densitómetro se evaluó mediante mediciones duplicadas de la DMO en la columna

vertebral en una cohorte de 30 participantes. Se determinó que el margen de error para la precisión era de 0.007 g/cm<sup>2</sup>, mientras que el cambio mínimo detectable era de 0.019 g/cm<sup>2</sup> con un nivel de confianza del 95 %.

**Muestra de sangre:** Las muestras de sangre en los sujetos participantes fueron obtenidas por la directora de la presente tesis, la química y Dra. en Ciencias Elda Leonor Pacheco Pantoja, y el pasante de la licenciatura en medicina de la Universidad Anáhuac Mayab, Ángel Ceballos Cruz. Se recolectaron por punción venosa 20ml aproximadamente. Para ello se utilizaron tubos de recolección de sangre, jeringas, torundas de algodón con alcohol y una liga de presión. Dichas muestras se dividieron en 2 tubos por persona, uno con anticoagulante (tapa lila) de Ácido etilendiaminotetraacético (EDTA) para la determinación de HbA1c y otro sin aditivos (tapa roja) para la determinación de ALB-g, PTD y GLU. Los primeros fueron enviados, inmediatamente después de la recolección de sangre, al laboratorio independiente llamado “Biomédicos de Mérida”. Los otros tubos fueron almacenados y congelados a -20°C, para el posterior análisis de las pruebas bioquímicas faltantes en el Laboratorio de Genómica de la Universidad Anáhuac Mayab. Dichas pruebas fueron realizadas por pasantes de licenciatura en medicina asignados al laboratorio (Ángel Ceballos Cruz y Carolina Cortés Pastrana) de la de la propia Universidad, así como del doctorando responsable del proyecto de investigación, bajo la supervisión de la Dra. Elda Leonor Pacheco Pantoja.

**Obtención de datos bioquímicos:** Los procedimientos utilizados en los laboratorios participantes fueron los siguientes:

-Hemoglobina glicada - HbA1c (%): Para la obtención de esta proteína glicada se utilizó un método de intercambio catiónico (método de inmunoensayo de inhibición turbidimétrica - Cobas Roche Diagnostics GmbH, Penzberg, Alemania). Dicho método implicó la unión de HbA1c desnaturalizada al anticuerpo de partículas de látex. La concentración de HbA1c se determinó mediante la inhibición de la aglutinación del látex a 625 nm (microplate reader Bio-Rad®). HbA1c se expresó como una fracción de la hemoglobina total [74].

-Albumina glicada - ALB-g (mg/ml): Para la obtención de esta proteína glicada se utilizó el método de Ensayo de Inmunoabsorción Ligado a Enzimas (DRG International ®, Springfield, NJ, EE. UU.), en el cual las moléculas glicadas de la albúmina humana se unieron a un anticuerpo monoclonal. Se determinó el biomarcador midiendo la producción cromogénica resultante de la acción enzimática en la reacción antígeno-anticuerpo a absorbancia de 450nm y de la albúmina total con absorbancias a 655nm (microplate reader Bio-Rad®). La razón de estas las absorbancias proporcionó el porcentaje de la ALB-g [75].

-Pentosidina - PTD (ng/ml): La determinación de la pentosidina se realizó utilizando un método competitivo de inmunoensayo ligado a enzimas (ELISA-Elabscience, Houston, TX, EE. UU.). Este método utilizó una microplaca ELISA recubierta con PTD. La reacción compitió con una cantidad predefinida de PTD en el soporte de fase sólida para los sitios Ab de detección biotinilados específicos de PTD. La medición se realizó espectrofotométricamente a 450 nm (microplate reader Bio-Rad®) [76,77].

-Glucosa sérica - GLU (mg/dl): Para la determinación de la glucosa sérica se utilizó un método enzimático de hexoquinasa (Cobas Roche Diagnostics GmbH, Penzberg, Alemania). Dicho método se realiza con una enzima que cataliza la fosforilación de glucosa a glucosa-6-fosfato por ATP [78].

#### 4.9. DESCRIPCIÓN DE LAS VARIABLES

A continuación, se describen las definiciones operaciones de las variables analizadas en este proyecto de investigación:

##### 4.9.1. Variables independientes

###### **Hemoglobina glicada - HbA1c.**

- Definición: Porcentaje de la hemoglobina sérica que se encuentra glucosilada [74].
- Escala de medición: razón, continua.

- Unidad de medida: porcentaje.

#### **Albúmina glicada – ALG-g.**

- Definición: Porcentaje de la albúmina sérica que se encuentra glicada [75].
- Escala de medición: razón, continua.
- Unidad de medida: porcentaje.

#### **Pentosidina - PTD.**

- Definición: Cantidad de pentosidina determinada en el suero de los sujetos [76,77].
- Escala de medición: razón, continua.
- Unidad de medida: ng/ml.

#### **Glucosa sérica - GLU.**

- Definición: Valores de glucemia en ayuno [78].
- Escala de medición: razón, continua.
- Unidad de medida: mg/dl.

#### **Fases del estado menopáusico de las mujeres (Menopausia).**

- Definición: Es el cese definitivo de la menstruación, periodo de amenorrea mayor de 12 meses [81].
- Escala de medición: nominal, discreta.
- Unidad de medida: categoría del estado menopáusico (Si menopausia - MPM, No menopausia - noMPM).

#### 4.9.2. Variables dependientes

##### **Contenido mineral óseo - CMO.**

- Definición: Medida de la cantidad de minerales que contiene cierto volumen de hueso [79].
- Escala de medición: razón, continua.
- Unidad de medida: gramos (totales y por área).

##### **Densidad mineral ósea - DMO.**

- Definición 1 (para el análisis correlacional): Cociente de la determinación del CMO (gramos) y el área explorada ( $\text{cm}^2$ ) [80].
  - Escala de medición: razón, continua.
  - Unidad de medida:  $\text{g}/\text{cm}^2$  (totales y por área).
- 
- Definición 2 (para el análisis comparativo y regresión logística binaria): Pico de masa ósea de la población evaluada respecto a una población joven sana del mismo sexo. Para su interpretación se transforma el valor de la DMO de la persona evaluada en número de desviaciones estándar (d.s.) con respecto al valor medio de una población de 20 a 39 años del mismo sexo y etnia (T-score). Para establecer un estado de normalidad o alteración ósea se utilizó la siguiente clasificación establecida por la OMS [81]:
    - 1) Normal: hasta de -1.0 d.s. o valores superiores.
    - 2) Osteopenia: de -1.0 a -2.5 d.s.
    - 3) Osteoporosis: de -2.5 o más de d.s.
    - 4) Osteoporosis severa: desde -2.5 d.s. más fractura.
  - Escala de medición: ordinal, discreta.
  - Unidad de medida: clasificación de la condición ósea por medio de la T-score.

**Masa grasa corporal.**

- Definición: Es la cantidad de grasa químicamente definida o reserva energética corporal, entiendo por esto a la totalidad de triglicéridos que existen en el cuerpo humano [82].
- Escala de medición: razón, continua.
- Unidad de medida: gramos, porcentaje de la masa corporal total (en kg).

**Índice de Masa Corporal - IMC.**

- Definición: Es el cociente de la división de la masa corporal (en kg) entre la talla (en metros) al cuadrado (70). La talla fue definida según los lineamientos de los CDC como la evaluación del tamaño vertical máximo de las personas, estando en bipedestación sin zapatos y realizando la medición desde el plano de sustentación hasta la parte superior del cráneo manteniendo el plano de Frankfort (Vertex) [69]. La masa corporal fue definida según los lineamientos de la ISAK como la cantidad de materia del cuerpo que se calcula midiendo el peso, es decir la fuerza que ejerce la materia en un campo gravitacional estándar [72].
- Escala de medición: razón, continua
- Unidad de medida: kilogramo/metros<sup>2</sup>.

**Índice cintura/talla - ICT.**

- Definición: Es el cociente resultante entre la circunferencia de cintura y la talla (ambos en cm) [83]. La talla fue obtenida según los lineamientos de los CDC y la circunferencia de cintura según la definición de la OMS como se describe más adelante en el documento.
- Escala de medición: razón, continua.
- Unidad de medida: centímetros.

**Índice cintura/cadera - ICC.**

- Definición: Es el cociente resultante entre la circunferencia de cintura (en cm) y la circunferencia de cadera (en cm) [85]. Ambas circunferencias se obtuvieron según los lineamientos de la OMS como se describen más adelante en el documento.

- Escala de medición: razón, continua.

- Unidad de medida: centímetros.

**Masa grasa relativa - MGR.**

- Definición: Es el resultado de la relación existente entre la talla de las personas y la circunferencia de cintura en relación al género. Para su determinación se aplicó la siguiente ecuación:  $64 - (20 \times \text{talla en cm} / \text{circunferencia cintura en cm}) + (12 \times \text{género})$ , representando "0" a los hombres y "1" a las mujeres [84]. La talla y la circunferencia de cintura fueron obtenidas según los lineamientos de los CDC como se describe más adelante en este documento.

- Escala de medición: razón, continua.

- Unidad de medida: porcentaje de la masa corporal total (en kg).

**Circunferencia de cuello - CCU.**

-Definición: Medición tomada con una cinta métrica en la parte superior del cartílago cricoides, estando el sujeto en bipedestación y con la cabeza en plano de Frankfort [71].

- Escala de medición: razón, continua.

- Unidad de medida: centímetros.

**Circunferencia de cintura - CCI.**

-Definición 1 (según la OMS): Medición tomada con una cinta métrica en el punto medio de la décima costilla y la cresta iliaca, estando el sujeto en bipedestación [83].

-Definición 2 (según los CDC): Medición tomada en la parte superior de las crestas iliacas, estando el sujeto en bipedestación [69].

Debido a la mayor frecuencia de citas en la literatura, los datos de la circunferencia de cintura según los lineamientos de la OMS fueron los que se usaron en los análisis estadísticos reportados en este estudio. Los datos obtenidos con los lineamientos de los CDC solo fueron para el análisis de la MGR.

- Escala de medición: razón, continua.
- Unidad de medida: centímetros.

#### **Circunferencia de cadera - CCA.**

-Definición: Medición tomada con una cinta métrica en la parte más prominente de los glúteos, estando el sujeto en bipedestación y con las piernas juntas [83].

- Escala de medición: razón, continua.
- Unidad de medida: centímetros.

#### 4.10. ANÁLISIS ESTADÍSTICO

En este estudio se empleó la prueba de Shapiro-Wilk para analizar la distribución de probabilidad de las variables. El análisis estadístico involucró una prueba *t* de Student de dos colas para examinar variables cuantitativas que exhibieron una distribución normal, reportando los valores en medias. Se utilizó la prueba U de Mann-Whitney para realizar comparaciones no paramétricas de variables, reportando los valores en medianas. El coeficiente de correlación lineal de Spearman se empleó para calcular la correlación bivariada de variables cuantitativas [86].

Utilizando los valores de PTD, HbA1c y ALB-g, y los valores del análisis densitométrico (masa ósea y masa grasa) de cada segmento anatómico, se realizaron análisis de correlación por grupo (sujetos con DMT2 versus sujetos noDM para cada género y estado menopáusico). Cuando correspondió, los

resultados descriptivos se expresaron como porcentajes, medias, medianas, desviaciones estándar o rangos intercuartílicos.

Para el análisis de regresión logística binaria (en el que se buscaron relaciones entre dos factores de datos con la intención de predecir su comportamiento futuro), la variable que estuvo sujeta a cambios en función de la clasificación fue el nivel de DMO, que se categorizó como "baja" (individuos con osteopenia/osteoporosis) o "normal". El análisis incluyó las covariables de PTD, HbA1c, ALB-g y masa grasa. El examen se realizó en subgrupos individuales en función de su estado metabólico (DMT2 y noDM), sexo y clasificación de la menopausia.

La significancia estadística se fijó en  $p < 0.05$ . Se utilizó SPSS® versión 24.0 para IOS (SPSS Inc., Chicago, IL, EE. UU.). Los procedimientos analíticos de laboratorio fueron realizados dos veces por diferentes personas, las mediciones de DXA fueron realizadas por un técnico capacitado y los parámetros antropométricos fueron obtenidos por un profesional certificado en cineantropometría. Los análisis estadísticos en duplicado se realizaron por dos investigadores; un investigador fue "ciego", por lo que no sabía si las personas eran sanas o presentaban DM hasta la integración final de los datos. No se detectaron valores faltantes en el conjunto de datos.

# V – RESULTADOS

---



## V - RESULTADOS

### 5.1. CARACTERÍSTICAS DEMOGRÁFICAS Y CLÍNICAS

El número total de participantes para este estudio fue de 204 personas, con 112 (55%) diagnosticadas con DMT2 y 92 (45%) sin evidentes comorbilidades o noDM. No hubo diferencias significativas en la edad (rango 58, mínimo 25, máximo 83) entre los dos grupos. Las mujeres postmenopáusicas (MPM) con DMT2 fueron de 54 y las MPM sin DM fueron de 56. La mediana en años del tiempo de diagnóstico de las personas con DMT2 fue de 10 años.

En relación a los parámetros de composición corporal, el IMC promedio del grupo con DMT2 fue de 30.9 kg/m<sup>2</sup> (d.s. 5.3) y del grupo con noDM fue de 27.7 kg/m<sup>2</sup> (d.s. 4.8). En relación a la masa grasa de todo el cuerpo, el grupo con DMT2 tuvo 40.9% (d.s. 6.8) y el grupo noDM tuvo 40.8% (d.s. 8.2). Cuando se analizaron las categorías de DMO, se pudo observar que el 71.4% de las personas con DMT2 no tuvo alteraciones y del grupo con noDM el 73.9% no tuvo alteraciones densitométricas. Del primer grupo, el 26.8% tuvo osteopenia y solo el 1.8% tuvo osteoporosis. Del segundo grupo, el 23.9% tuvo osteopenia y solo el 2.1% tuvo osteoporosis. Ningún grupo presentó diferencias significativas.

Cuando se analizaron los datos bioquímicos, se encontró que el grupo con DMT2 tenía una media de GLU de 161.7 mg/dL (d.s. 61.5), de HbA1c de 7.7% (d.s. 1.94), de PTD 12.7 ng/mL (d.s. 24.1) y ALB-g 2.5 mg/mL (d.s. 2.9). Las diferencias significativas entre los dos grupos en los parámetros de control glicémico (GLU,  $p < 0.001$ ; HbA1c,  $p < 0.001$ ) e indicadores antropométricos como el ICC ( $p = 0.004$ ) y el IMC ( $p = 0.005$ ), confirmaron el estado diabético de las personas del grupo DMT2. Sin embargo, el porcentaje de masa grasa total no difirió estadísticamente entre los dos grupos. La Tabla 2 contiene los datos descriptivos antes mencionados y otros adicionales de los sujetos de estudio. Es importante destacar que el Anexo 6 contiene datos relacionados con las frecuencias en el consumo de alimentos de ambos grupos (DMT2 y noDM), ampliando así el panorama sobre los hábitos alimenticios de los participantes en el estudio. Sin embargo, es crucial enfatizar que

este anexo se incluye con fines principalmente informativos y no responde directamente a ninguno de los objetivos centrales planteados en la investigación.

Tabla 2. Características de los sujetos participantes.

	DMT2		noDM		Total	<i>p</i>
Participantes, <i>n</i> (%)	112 (55%)		92 (45%)		204 (100%)	
	Hombres	Mujeres	Hombres	Mujeres		
<b>Datos demográficos</b>						
Género, <i>n</i> (%)	46 (22.5%)	66 (32.4%)	18 (8.9%)	74 (36.2%)	204 (100%)	n.s.*
Edad, años, mediana (i.q.)	50 años (11)		55.5 años (13)		57 años (13.5)	n.s.*
Edad menopáusica, mediana (i.q.) <i>n</i> (%)	N.A.	48 y (10) <i>n</i> = 54 (26.5%)	N.A.	50 y (5) <i>n</i> = 56 (27.5%)	50 y (6.3) <i>n</i> = 55 (54%)	n.s.
Tiempo de diagnóstico de DMT2, mediana (i.q.)	10 (16.3)		N.A.		10 (16.3)	
<b>Parámetros de composición corporal</b>						
Masa grasa total (%), media (d.s.)	40.9 (6.8)		40.8 (8.2)		40.9 (7.4)	n.s.
IMC (kg/m <sup>2</sup> ), media (d.s.)	30.9 (5.3)		27.7 (4.8)		29.4 (5.3)	0.005
ICC (cm), media (d.s.)	0.93 (0.08)		0.88 (0.07)		0.91 (0.8)	0.004
ICT (cm), media (d.s.)	0.62 (0.08)		0.57 (0.07)		0.60 (0.08)	0.004
MGR (%), media (d.s.)	26.6 (4.9)		22.8 (4.8)		24.9 (5.2)	0.017
CCI (cm), media (d.s.)	99.06 (10.9)		90.32 (12.3)		95.16 (12.3)	n.s.
CCA (cm), media (d.s.)	106.4 (10.4)		101.6 (9.7)		104.28 (10.3)	<0.001
CCU (cm), media (d.s.)	38.1 (4.3)		35.7 (3.5)		37.07 (4.1)	0.008
<b>Parámetros de hueso</b>						
DMO (g/cm <sup>2</sup> ), media (d.s.)	1.0997 (0.1051)		1.1198 (0.1241)		1.1108 (0.1158)	0.045
CMO (g), media (d.s.)	2098.2 (413.5)		2231.3 (494.7)		2171.8 (462.3)	0.020
<b>Categorías DMO (Criterios de la OMS) (% de cada grupo)</b>						
Normal, <i>n</i> (%)	40 (71.4%)		34 (73.9%)		74 (72.5)	n.s.
Osteopenia, <i>n</i> (%)	15 (26.8%)		11 (23.9%)		26 (25.5)	n.s.
Osteoporosis, <i>n</i> (%)	1 (1.8%)		1 (2.17%)		2 (1.9)	n.s.
<b>Parámetros bioquímicos</b>						
Glucemia (mg/dL), media (d.s.)	161.7 (61.5)		98.5 (21.9)		133.5 (57)	<0.001
HbA1c (%), media (d.s.)	7.7 (1.94)		5.4 (0.32)		6.6 (1.8)	<0.001
PTD (ng/mL), mediana (i.q.)	12.7 (24.1)		6.0 (30.3)		8.21 (26.4)	n.s.
ALB-g (mg/mL), mediana (i.q.)	2.5 (2.9)		2.8 (4.3)		2.7 (3.3)	n.s.

HbA1c: Hemoglobina glicada; PTD: Pentosidina; ALB-g: Albúmina glicada; DMO: Densidad mineral ósea; CMO: Contenido mineral óseo; IMC: Índice de masa corporal; ICC: Índice cintura/cadera; ICT: Índice cintura/talla; MGR: Masa grasa relativa; CCI: Circunferencia de cintura; CCA: Circunferencia de cadera; CCU: Circunferencia de cuello; OMS: Organización Mundial de la Salud; d.s.: desviación estándar; i.q.: rango intercuartil; n.s.: no significativo; N.A. no aplicable. Los porcentajes se calculan a partir de la muestra total, excepto cuando se indique lo contrario. \*Proporción de hombres o mujeres diabéticos vs. hombres o mujeres no diabéticos, respectivamente.

En la Tabla 3 se presenta información adicional de la distribución de los datos obtenidos de la población de estudio. Como se puede apreciar en la misma, se presenta una distribución leptocúrtica y platicúrtica equilibrada, lo que significa que los valores se dispersan moderadamente alrededor de la media y las colas de la distribución no son extremadamente pesadas ni extremadamente ligeras.

Tabla 3. Curtosis de los datos de la población de estudio.

	DMT2		noDM		Total	
	Estadístico	Error Std.	Estadístico	Error Std.	Estadístico	Error Std.
DMO (g/cm <sup>2</sup> )	-0.511	0.681	0.622	0.750	-0.186	0.517
CMO (g)	0.545	0.681	2.950	0.750	1.030	0.517
PTD (ng/mL)	-0.490	0.688	0.318	0.750	-0.244	0.520
HbA1c (%)	3.779	0.681	-0.541	0.750	4.914	0.517
ALB-g (mg/mL)	-0.545	0.681	-0.431	0.750	-0.871	0.517
Masa grasa (g)	4.881	0.681	-0.732	0.750	2.141	0.517
Masa grasa (%)	-0.696	0.681	-0.176	0.750	-0.355	0.517
IMC (kg/m <sup>2</sup> )	6.739	0.681	0.175	0.750	4.278	0.517
ICC (cm)	-0.924	0.681	0.956	0.750	-0.032	0.517
ICT (cm)	2.823	0.681	0.560	0.750	1.444	0.517
MGR (%)	-1.164	0.681	-0.082	0.750	-0.898	0.517
CCI (cm)	0.377	0.681	0.182	0.750	0.232	0.517
CCA (cm)	12.833	0.681	-0.754	0.750	7.866	0.517
CCU (cm)	-0.382	0.681	-0.166	0.750	-0.092	0.517

HbA1c: Hemoglobina glicada; PTD: Pentosidina; ALB-g: Albúmina glicada; DMO: Densidad mineral ósea; CMO: Contenido mineral óseo; IMC: Índice de masa corporal; ICC: Índice cintura/cadera; ICT: Índice cintura/talla; MGR: Masa grasa relativa; CCI: Circunferencia de cintura; CCA: Circunferencia de cadera; CCU: Circunferencia de cuello; Std: Estándar.

## 5.2. ANÁLISIS DE CORRELACIÓN ENTRE DENSIDAD MINERAL ÓSEA, CONTENIDO MINERAL ÓSEO, MASA GRASA Y DETERMINACIONES BIOQUÍMICAS

Los hallazgos se organizaron sistemáticamente para mostrar los coeficientes de correlación y los valores *p* correspondientes para cada subgrupo, incluidos DMT2 y noDM, por sexo y estado menopáusico. Se realizaron análisis utilizando mediciones con DXA para cada segmento, evaluando específicamente la DMO, el CMO y la masa grasa, así como valores calculados como el IMC, el ICC, el ICT, la MGR y diversas circunferencias, junto con los valores de PTD, HbA1c o ALB-g. Los resultados de toda la muestra se presentan en la Tabla 4, lo que indica que los

únicos hallazgos notables para la PTD se observaron en la región de la columna, tanto para la DMO ( $p = 0.049$ ) como para el CMO ( $p = 0.014$ ), lo que muestra una asociación inversa. Se observó una correlación negativa para la masa grasa en gramos en el tronco ( $p = 0.045$ ) y ALB-g, y una correlación positiva entre la HbA1c y ciertos puntajes antropométricos, incluidos el IMC ( $p = 0.009$ ), la MGR ( $p = 0.005$ ), el ICC ( $p = 0.014$ ), el ICT ( $p = 0.003$ ) y la circunferencia de cintura ( $p = 0.013$ ).

Tabla 4. Coeficientes de correlación para la muestra completa (n = 204).

	PTD			ALB-g			HbA1c	
	r	p		r	p		r	p
DMO Columna	<b>-0.216</b>	<b>0.049</b>	Masa grasa	<b>-0.218</b>	<b>0.045</b>	IMC	<b>0.281</b>	<b>0.009</b>
CMO Columna	<b>-0.269</b>	<b>0.014</b>	Tronco (g)			MGR	<b>0.300</b>	<b>0.005</b>
						ICC	<b>0.265</b>	<b>0.014</b>
						ICT	<b>0.322</b>	<b>0.003</b>
						CCI	<b>0.268</b>	<b>0.013</b>

PTD = Pentosidina; ALB-g = Albumina glicada; HbA1c = Hemoglobina glicada; DMO = Densidad mineral ósea; CMO = Contenido mineral óseo; MGR = Masa grasa relativa; IMC = Índice de masa corporal; ICC = Índice cintura/cadera; ICT = Índice cintura/talla; CCI = Circunferencia cintura.

### 5.2.1. Correlaciones para las categorías de DMT2 y noDM

Los resultados para las categorías DMT2 (n=112) y noDM (n=92) se muestran en la Tabla 5. El grupo DMT2 demostró correlaciones negativas significativas (marcadas en negritas en los resultados de las diversas tablas presentadas) entre PTD y DMO, así como CMO, en casi todos los segmentos, excepto en la DMO de las costillas. La única correlación negativa significativa entre la masa grasa (g) y la PTD se observó en el tórax ( $p = 0.006$ ). Sin embargo, las mediciones antropométricas mostraron correlaciones negativas sustanciales para la mayoría de las mediciones, excepto para la circunferencia de la cadera. En consecuencia, el IMC ( $p = 0.023$ ), el ICT ( $p = 0.020$ ), la MGR ( $p = 0.017$ ), el ICC ( $p = 0.043$ ), la circunferencia de cintura ( $p = 0.005$ ) y la circunferencia de cuello ( $p = 0.004$ ) fueron asociados negativamente con la PTD.

La ALB-g mostró una correlación negativa con el CMO total en el grupo noDM ( $p = 0.040$ ). Para el grupo DMT2, este PGT demostró una relación inversa

con la masa grasa del tronco (g) ( $p = 0.007$ ), así como con el IMC ( $p = 0.030$ ) y la circunferencia de la cadera ( $p = 0.005$ ).

Tabla 5. Coeficientes de correlación entre ALB-g, HbA1c y PTD en los grupos de DMT2 (n = 112) y noDM (n = 92) (mujeres y hombres).

		DMT2		noDM		DMT2		noDM		DMT2		noDM	
		PTD				ALB-g				HbA1c			
		r	p	r	p	r	p	r	p	r	p	r	p
DMO (g/cm <sup>2</sup> )	Total	-0.272	0.099	0.168	0.27	-0.017	0.910	-0.216	0.190	<b>-0.372</b>	<b>0.022</b>	-0.060	0.680
	Brazos	<b>-0.381</b>	<b>0.018</b>	0.125	0.410	0.030	0.840	-0.191	0.250	<b>-0.479</b>	<b>0.002</b>	0.028	0.850
	Costillas	-0.270	0.102	0.072	0.640	0.095	0.520	-0.302	0.060	-0.248	0.130	0.276	0.060
	Columna	<b>-0.401</b>	<b>0.013</b>	-0.092	0.540	-0.091	0.540	-0.059	0.720	-0.200	0.230	-0.167	0.260
	Pelvis	<b>-0.402</b>	<b>0.012</b>	0.136	0.370	0.091	0.540	-0.147	0.370	0.055	0.740	<b>-0.345</b>	<b>0.018</b>
	Piernas	<b>-0.436</b>	<b>0.006</b>	0.193	0.200	0.024	0.870	-0.234	0.160	<b>-0.376</b>	<b>0.020</b>	-0.104	0.480
CMO (g)	Total	<b>-0.432</b>	<b>0.007</b>	0.172	0.250	-0.080	0.610	<b>-0.340</b>	<b>0.040</b>	<b>-0.420</b>	<b>0.009</b>	-0.106	0.470
	Brazos	<b>-0.441</b>	<b>0.006</b>	0.134	0.380	-0.150	0.320	-0.307	0.060	<b>-0.418</b>	<b>0.009</b>	-0.152	0.310
	Costillas	<b>-0.372</b>	<b>0.021</b>	0.167	0.270	0.060	0.710	-0.080	0.640	-0.225	0.170	0.229	0.120
	Columna	<b>-0.540</b>	<b>0.000</b>	-0.081	0.590	-0.110	0.470	-0.220	0.190	-0.244	0.140	-0.130	0.380
	Pelvis	<b>-0.379</b>	<b>0.019</b>	0.152	0.310	-0.020	0.900	-0.190	0.250	-0.291	0.080	<b>-0.303</b>	<b>0.038</b>
	Piernas	<b>-0.499</b>	<b>0.001</b>	0.213	0.150	-0.020	0.880	-0.310	0.060	<b>-0.417</b>	<b>0.009</b>	-0.115	0.440
M. grasa (g)	Total	-0.294	0.070	0.168	0.270	<b>-0.316</b>	<b>0.030</b>	-0.027	0.870	0.165	0.320	-0.132	0.370
	Brazos	-0.060	0.720	0.187	0.210	-0.186	0.210	-0.040	0.810	0.156	0.350	-0.108	0.460
	Tronco	<b>-0.440</b>	<b>0.006</b>	0.067	0.660	<b>-0.387</b>	<b>0.007</b>	-0.112	0.500	0.124	0.460	-0.134	0.370
	Piernas	-0.202	0.220	0.243	0.100	-0.110	0.460	-0.110	0.510	0.302	0.060	-0.245	0.090
M. grasa (%)	Total	-0.069	0.680	-0.010	0.940	-0.024	0.870	-0.066	0.690	<b>0.404</b>	<b>0.012</b>	-0.091	0.540
	Brazos	0.154	0.350	0.024	0.870	-0.050	0.730	-0.076	0.640	<b>0.342</b>	<b>0.036</b>	-0.056	0.710
	Tronco	-0.136	0.410	-0.046	0.760	-0.050	0.730	-0.006	0.970	<b>0.326</b>	<b>0.046</b>	-0.163	0.270
	Piernas	0.103	0.540	-0.028	0.850	-0.022	0.880	-0.060	0.720	<b>0.482</b>	<b>0.002</b>	-0.134	0.360
Índices Antropométricos	IMC	<b>-0.368</b>	<b>0.023</b>	0.248	0.100	<b>-0.324</b>	<b>0.030</b>	-0.029	0.860	0.122	0.460	0.004	0.970
	ICT	<b>-0.375</b>	<b>0.020</b>	0.189	0.210	-0.196	0.180	0.045	0.780	0.194	0.240	0.137	0.360
	MGR	<b>-0.384</b>	<b>0.017</b>	0.013	0.930	-0.172	0.240	-0.066	0.690	0.144	0.380	-0.064	0.670
	ICC	<b>-0.331</b>	<b>0.043</b>	0.180	0.230	-0.005	0.970	0.190	0.250	0.084	0.620	0.135	0.360
	CCI	<b>-0.446</b>	<b>0.005</b>	0.213	0.160	-0.225	0.130	-0.108	0.520	-0.007	0.960	-0.008	0.960
	CCA	-0.308	0.060	0.150	0.320	<b>-0.400</b>	<b>0.005</b>	-0.149	0.370	-0.034	0.840	-0.174	0.240
	CCU	<b>-0.459</b>	<b>0.004</b>	0.119	0.430	-0.257	0.080	-0.096	0.570	-0.118	0.480	-0.107	0.470

DMT2 = Diabetes mellitus tipo 2; noDM = No diabetes mellitus; PTD = Pentosidina; ALB-g = Albúmina glicada; HbA1c = Hemoglobina glicada; DMO = Densidad mineral ósea; CMO = Contenido mineral óseo; IMC = Índice de masa corporal; ICT = Índice cintura/talla; MGR = Masa grasa relativa; ICC = Índice cintura/cadera; CCI = Circunferencia de cintura; CCA = Circunferencia de cadera; CCU = Circunferencia de cuello.

Curiosamente, la HbA1c mostró correlaciones negativas con la DMO y el CMO de las extremidades (brazos y piernas), pero correlaciones positivas con la masa grasa (%) en todas las mediciones (tronco, piernas y brazos). Las correlaciones específicas de género entre DMT2 y noDM, y los resultados se describen en las siguientes secciones.

### 5.2.2. Correlaciones para la categoría de hombres

La Tabla 6 muestra exclusivamente las correlaciones estadísticamente significativas pertenecientes al grupo de hombres con DMT2 (n=46), ya que los hombres noDM no mostraron ningún resultado significativo. El análisis arrojó un número reducido de asociaciones estadísticamente significativas, en las que la PTD mostró correlaciones positivas para MGR ( $p = 0.037$ ) e IMC ( $p = 0.021$ ). Los resultados indicaron una correlación inversa entre HbA1c y CMO en brazos ( $p = 0.037$ ) y DMO de pelvis ( $p = 0.021$ ). Además, se observó una correlación positiva moderada pero significativa para la masa grasa (g) en las piernas ( $p = 0.045$ ).

Tabla 6. Coeficiente de correlación para PTD y HbA1c en hombres con DMT2 (n=46).

	PTD		HbA1c		
	r	p	r	p	
MGR	0.482	0.037	CMO Brazos	-0.505	0.027
IMC	0.525	0.021	DMO Pelvis	-0.525	0.021
			Masa grasa de piernas (g)	0.464	0.045

PTD=Pentositidina; HbA1c= Hemoglobina glicada; MGR= Masa grasa relativa; IMC= Índice de masa corporal; DMO= Densidad mineral ósea; CMO=Contenido mineral óseo; g = gramos.

### 5.2.3. Correlaciones para la categoría de mujeres

En la Tabla 7 se presentan las correlaciones relacionadas con mujeres con DMT2 (n=66) y noDM (n=74). Los hallazgos sugieren que existe una asociación inversa entre la PTD, la DMO y el CMO en todas las regiones anatómicas. Además, se muestran correlaciones negativas notables con los valores de masa grasa (g) presentes en el tronco y las piernas, junto con el IMC, el ICT y las tres circunferencias dentro de la cohorte DMT2. El estudio encontró que la ALB-g

exhibió correlaciones negativas exclusivamente con el CMO total ( $p = 0.015$ ) y el CMO de los brazos ( $p = 0.039$ ) en el grupo DMT2. Además, los resultados indicaron que existe una relación inversa entre la HbA1c y ambos indicadores óseos (DMO y CMO) de los brazos, con significación estadística en  $p = 0.003$  y  $p = 0.012$ , respectivamente. Además, existe una correlación positiva entre la HbA1c y la masa grasa (%) en todos los segmentos corporales en el grupo DMT2.

#### **5.2.4. Correlaciones en mujeres postmenopáusicas y no postmenopáusicas en la cohorte de DMT2**

La Tabla 8 muestra los hallazgos de las correlaciones en MPM ( $n=54$ ) y noMPM ( $n=12$ ), que indican que las asociaciones inversas entre CMO y DMO se observaron en casi todas las regiones anatómicas entre las MPM y PTD, mientras que únicamente el Índice cintura/talla mostró significación estadística entre las noMPM. Con respecto a la ALB-g, las correlaciones fueron principalmente para la masa grasa (%) en la categoría MPM, con solo dos correlaciones significativas para el CMO de los brazos ( $p = 0.030$ ) y la columna ( $p = 0.007$ ). Sorprendentemente, la HbA1c solo se asoció negativamente con la DMO de los brazos ( $p = 0.021$ ) y se asoció positivamente con la masa grasa (g y %) en las piernas ( $p = 0.048$  y  $p = 0.004$ , respectivamente).

Tabla 7. Correlaciones de ALB-g, HbA1c y PTD en mujeres con DMT2 (n = 66) y noDM (n = 74).

		DMT2		noDM		DMT2		noDM		DMT2		noDM	
		PTD				ALB-g				HbA1c			
		r	p	r	P	r	p	r	p	r	p	r	p
DMO (g/cm <sup>2</sup> )	Total	<b>-0.367</b>	<b>0.042</b>	0.291	0.141	-0.249	0.177	0.079	0.691	-0.317	0.083	0.193	0.326
	Brazos	<b>-0.389</b>	<b>0.031</b>	0.294	0.137	-0.181	0.330	0.156	0.427	<b>-0.514</b>	<b>0.003</b>	0.264	0.175
	Costillas	<b>-0.452</b>	<b>0.011</b>	0.234	0.240	-0.297	0.104	0.201	0.304	-0.204	0.272	0.353	0.066
	Columna	<b>-0.475</b>	<b>0.007</b>	0.208	0.298	-0.18	0.332	-0.145	0.463	-0.186	0.317	-0.266	0.172
	Pelvis	<b>-0.511</b>	<b>0.003</b>	0.223	0.263	-0.119	0.524	0.197	0.314	0.204	0.272	-0.15	0.446
	Piernas	<b>-0.462</b>	<b>0.009</b>	0.348	0.075	-0.230	0.213	0.244	0.211	-0.353	0.051	0.056	0.777
CMO (g)	Total	<b>-0.461</b>	<b>0.009</b>	0.282	0.155	<b>-0.434</b>	<b>0.015</b>	0.053	0.787	<b>-0.428</b>	<b>0.016</b>	0.018	0.927
	Brazos	<b>-0.424</b>	<b>0.017</b>	0.243	0.222	<b>-0.372</b>	<b>0.039</b>	0.230	0.239	<b>-0.476</b>	<b>0.007</b>	-0.098	0.621
	Costillas	<b>-0.457</b>	<b>0.010</b>	0.313	0.111	-0.12	0.520	0.158	0.421	-0.21	0.258	0.336	0.081
	Columna	<b>-0.601</b>	<b>0.001</b>	-0.054	0.790	-0.278	0.130	-0.181	0.356	-0.194	0.295	-0.289	0.136
	Pelvis	<b>-0.418</b>	<b>0.019</b>	0.239	0.229	-0.234	0.205	0.156	0.427	-0.207	0.265	-0.203	0.299
	Piernas	<b>-0.522</b>	<b>0.003</b>	0.343	0.080	-0.341	0.061	0.244	0.210	<b>-0.444</b>	<b>0.012</b>	-0.081	0.681
M. grasa (g)	Total	<b>-0.404</b>	<b>0.024</b>	0.083	0.680	-0.103	0.580	-0.276	0.155	0.290	0.113	-0.070	0.725
	Brazos	-0.207	0.264	0.104	0.606	-0.046	0.808	-0.135	0.494	0.254	0.168	-0.09	0.648
	Tronco	<b>-0.513</b>	<b>0.003</b>	0.084	0.676	-0.178	0.337	-0.321	0.096	0.246	0.182	-0.169	0.390
	Piernas	<b>-0.371</b>	<b>0.040</b>	0.087	0.665	-0.185	0.319	-0.170	0.388	0.351	0.053	-0.113	0.568
M. grasa (%)	Total	-0.232	0.209	-0.029	0.887	-0.203	0.273	-0.089	0.653	<b>0.447</b>	<b>0.012</b>	-0.348	0.069
	Brazos	-0.080	0.670	-0.091	0.652	-0.183	0.325	-0.065	0.742	<b>0.386</b>	<b>0.032</b>	-0.215	0.271
	Tronco	-0.255	0.165	-0.022	0.913	-0.158	0.396	-0.062	0.753	<b>0.381</b>	<b>0.035</b>	-0.473	0.051
	Piernas	-0.234	0.205	-0.241	0.225	-0.196	0.291	-0.099	0.616	<b>0.540</b>	<b>0.002</b>	-0.226	0.248
Índices Antropométricos	IMC	<b>-0.403</b>	<b>0.025</b>	0.027	0.894	-0.033	0.861	-0.247	0.206	0.285	0.121	0.128	0.517
	ICT	<b>-0.374</b>	<b>0.038</b>	0.124	0.538	0.009	0.963	-0.076	0.702	0.299	0.102	0.271	0.164
	MGR	-0.272	0.138	-0.231	0.247	-0.059	0.753	-0.267	0.170	0.331	0.069	-0.066	0.739
	ICC	-0.279	0.129	0.377	0.052	0.228	0.218	0.137	0.488	0.170	0.360	0.371	0.052
	CCI	<b>-0.483</b>	<b>0.006</b>	0.218	0.274	-0.122	0.513	-0.098	0.62	0.096	0.609	0.196	0.317
	CCA	<b>-0.364</b>	<b>0.044</b>	-0.031	0.877	-0.173	0.353	-0.373	0.051	0.099	0.596	-0.094	0.633
	CCU	<b>-0.429</b>	<b>0.016</b>	0.174	0.387	-0.088	0.639	-0.37	0.053	0.004	0.982	-0.141	0.473

DMT2 = Diabetes mellitus tipo 2; noDM = No diabetes mellitus; PTD = Pentosidina; ALB-g = Albúmina glicada; HbA1c = Hemoglobina glicada; DMO = Densidad mineral ósea; CMO = Contenido mineral óseo; IMC = Índice de masa corporal; ICT = Índice cintura/talla; MGR = Masa grasa relativa; ICC = Índice cintura/cadera; CCI = Circunferencia de cintura; CCA = Circunferencia de cadera; CCU = Circunferencia de cuello.

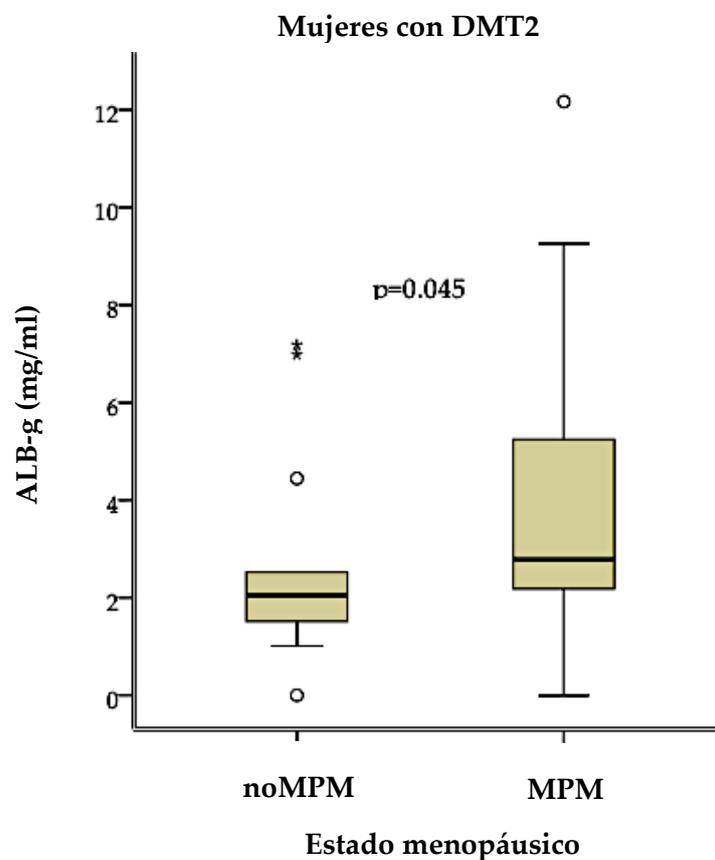
Tabla 8. Correlaciones de ALB-g, HbA1c y PTD de mujeres postmenopáusicas (n = 54) y no postmenopáusicas (n = 12) con DMT2.

		noMPM		MPM		noMPM		MPM		noMPM		MPM	
		PTD				ALB-g				HbA1c			
		r	p	r	p	r	p	r	p	r	p	r	p
DMO (g/cm <sup>2</sup> )	Total	0.322	0.243	<b>-0.602</b>	<b>0.002</b>	0.041	0.884	-0.089	0.687	-0.469	0.078	-0.002	0.994
	Brazos	-0.084	0.766	<b>-0.459</b>	<b>0.028</b>	0.211	0.449	-0.168	0.443	-0.154	0.584	<b>-0.477</b>	<b>0.021</b>
	Costillas	-0.180	0.521	<b>-0.442</b>	<b>0.035</b>	0.181	0.519	-0.275	0.204	-0.254	0.360	0.082	0.710
	Columna	-0.213	0.446	<b>-0.516</b>	<b>0.012</b>	0.458	0.086	-0.228	0.295	-0.061	0.830	0.156	0.476
	Pelvis	-0.178	0.526	<b>-0.494</b>	<b>0.017</b>	0.286	0.301	-0.199	0.362	0.077	0.785	0.268	0.217
	Piernas	-0.160	0.568	<b>-0.642</b>	<b>0.001</b>	0.136	0.63	-0.142	0.519	-0.243	0.383	-0.063	0.776
CMO (g)	Total	-0.099	0.725	<b>-0.562</b>	<b>0.005</b>	0.371	0.173	-0.394	0.063	-0.061	0.830	-0.220	0.312
	Brazos	-0.252	0.364	<b>-0.432</b>	<b>0.040</b>	0.154	0.585	<b>-0.453</b>	<b>0.030</b>	0.132	0.639	-0.383	0.072
	Costillas	-0.121	0.668	-0.409	0.053	0.504	0.056	-0.262	0.227	0.196	0.483	-0.171	0.437
	Columna	-0.245	0.379	<b>-0.590</b>	<b>0.003</b>	0.421	0.118	<b>-0.548</b>	<b>0.007</b>	0.014	0.960	0.002	0.993
	Pelvis	-0.016	0.954	<b>-0.464</b>	<b>0.026</b>	0.339	0.216	-0.228	0.295	-0.132	0.639	0.108	0.623
	Piernas	-0.261	0.347	<b>-0.602</b>	<b>0.002</b>	0.357	0.191	-0.377	0.076	-0.004	0.990	-0.274	0.205
M. grasa (g)	Total	-0.258	0.354	-0.275	0.205	0.336	0.221	-0.279	0.198	0.332	0.226	0.323	0.133
	Brazos	-0.159	0.572	-0.228	0.295	0.104	0.713	-0.222	0.308	0.239	0.390	0.169	0.442
	Tronco	-0.441	0.099	<b>-0.439</b>	<b>0.036</b>	0.321	0.243	-0.343	0.109	0.214	0.443	0.202	0.356
	Piernas	-0.135	0.631	-0.393	0.063	0.271	0.328	-0.385	0.070	0.289	0.296	<b>0.407</b>	<b>0.048</b>
M. grasa (%)	Total	0.148	0.599	-0.208	0.342	0.193	0.491	<b>-0.517</b>	<b>0.012</b>	0.389	0.152	0.355	0.097
	Brazos	0.209	0.455	0.101	0.647	0.054	0.850	<b>-0.443</b>	<b>0.034</b>	0.250	0.369	0.284	0.189
	Tronco	0.341	0.214	-0.208	0.342	0.211	0.451	<b>-0.431</b>	<b>0.040</b>	0.325	0.237	0.179	0.413
	Piernas	0.276	0.320	-0.282	0.193	0.088	0.756	<b>-0.471</b>	<b>0.023</b>	0.154	0.584	<b>0.576</b>	<b>0.004</b>
Índices Antropométricos	IMC	-0.496	0.060	-0.299	0.165	0.182	0.516	-0.125	0.571	0.089	0.752	0.272	0.209
	ICT	<b>-0.563</b>	<b>0.029</b>	-0.313	0.146	0.052	0.854	-0.014	0.948	0.132	0.638	0.289	0.181
	MGR	-0.465	0.081	-0.262	0.227	0.196	0.483	-0.178	0.417	0.461	0.084	0.290	0.180
	ICC	-0.454	0.089	-0.156	0.477	0.284	0.304	0.337	0.115	0.270	0.330	0.075	0.733
	CCI	-0.482	0.069	-0.367	0.085	0.177	0.528	-0.200	0.360	0.093	0.742	0.126	0.566
	CCA	-0.395	0.146	-0.283	0.191	0.111	0.694	-0.352	0.100	0.046	0.869	0.093	0.671
	CCU	-0.487	0.066	-0.309	0.152	0.043	0.879	0.009	0.966	-0.007	0.98	0.082	0.709

MPM = Mujeres postmenopáusicas; noMPM = Mujeres no postmenopáusicas; PTD = Pentosidina; ALB-g = Albúmina glicada; HbA1c = Hemoglobina glicada; DMO = Densidad mineral ósea; CMO = Contenido mineral óseo; IMC = Índice de masa corporal; ICT = Índice cintura/talla; MGR = Masa grasa relativa; ICC = Índice cintura/cadera; CCI = Circunferencia de cintura; CCA = Circunferencia de cadera; CCU = Circunferencia de cuello.

En el presente estudio, observamos que las MPM con DMT2 exhibieron en general niveles elevados de ALB-g en la circulación en comparación con las noMPM, como se muestra en la Figura 7.

Figura 7. Comparación de los niveles séricos de la albúmina glicada en mujeres con diabetes mellitus tipo 2, por categorías de mujeres postmenopáusicas y no postmenopáusicas.



DMT2 = Diabetes mellitus tipo 2; ALB-g = Albúmina glicada; noMPM = Mujeres no postmenopáusicas; MPM = Mujeres postmenopáusicas. Fuente: Elaboración propia.

### 5.3. REGRESIÓN LOGÍSTICA BINARIA

Dentro de los subgrupos, se evaluaron modelos que incorporaban a la PTD, la ALB-g, la HbA1c y la masa grasa total (g). La Tabla 9 muestra los dos únicos

modelos con un resultado estadísticamente significativo y un ajuste razonable, como lo indican los valores  $p$  inferiores a 0.05 para la prueba Omnibus y superiores a 0.05 para la prueba de Hosmer-Lemeshow. La HbA1c ( $p = 0.048$ ) y la masa grasa en gramos ( $p = 0.023$ ) se identificaron como predictores significativos. En el caso de la HbA1c, la razón de momios (Odds Ratio - OR) sugiere que los diabéticos tienen 1.4 veces más probabilidades de tener una DMO inadecuada. El coeficiente beta para la masa de grasa (g) sólo alcanzó 1.011, a pesar de su significación estadística.

El análisis reveló que la PTD siguió siendo estadísticamente significativo ( $p = 0.047$ ) en las mujeres, con un OR de 1.104, lo que indica que las mujeres de este grupo pueden ser más susceptibles a afecciones caracterizadas por una DMO reducida, como la osteoporosis y la osteopenia.

Tabla 9. Modelos de regresión logística binaria.

Modelo	Variables	OR	95% CI	$p$
<b>Muestra completa</b> <i>Prueba Omnibus de coeficientes del modelo: 0.031</i> <i>Prueba Hosmer-Lemeshow: 0.113</i>	PTD	1.001	0.949–1.057	0.963
	ALB-g	0.847	0.592–1.211	0.362
	HbA1c	<b>1.443</b>	1.005–2.093	<b>0.048</b>
	Masa grasa total (g)	<b>1.011</b>	1.001–1.021	<b>0.023</b>
<b>Mujeres diabéticas postmenopáusicas</b> <i>Prueba Omnibus de coeficientes del modelo: 0.018</i> <i>Prueba Hosmer-Lemeshow: 0.775</i>	PTD	<b>1.104</b>	1.010–1.223	<b>0.047</b>
	ALB-g	0.526	0.246–1.125	0.098
	HbA1c	1.416	0.790–2.540	0.243
	Masa grasa total (g)	1.000	0.999–1.000	0.082

PTD = Pentosidina; ALB-g = Albúmina glicada; HbA1c = Hemoglobina glicada; OR = Odds ratio; CI = Intervalos de confianza.



## **VI – DISCUSIÓN**

---



## VI -DISCUSIÓN

Se han documentado diferencias significativas en los niveles de DMO entre diversos grupos étnicos y raciales, siendo influenciadas por una amplia gama de factores que incluyen el ejercicio físico, la nutrición, el consumo energético, los estilos de vida, el género, la edad, el estado menopaúsico, los polimorfismos genéticos, las alteraciones hormonales, las enfermedades crónico-degenerativas, los fármacos consumidos, la parte del cuerpo analizada, entre otras circunstancias [104]. Por consiguiente, los resultados del presente estudio ofrecen una valiosa contribución al entendimiento de la relación entre la DMO, el CMO, la masa grasa total y los marcadores bioquímicos (en especial la PTD) en una muestra de adultos de la región sureste de México con DMT2 y noDM, dado que hasta el momento no se ha realizado una investigación similar en la población mexicana.

En cuanto al tamaño de la muestra empleado en el presente estudio, es crucial destacar que el número obtenido fue meticulosamente validado mediante análisis de potencia estadística y análisis de sensibilidad. Este riguroso proceso confiere un alto grado de confianza y robustez a los resultados obtenidos, asegurando así su fiabilidad y precisión.

Además, se llevó a cabo una exhaustiva revisión de la literatura científica [2, 8, 33, 113] para contextualizar nuestra elección de tamaño de muestra. Identificamos estudios previos similares que emplearon muestras de tamaño comparable y lograron resultados significativos y generalizables. Esta revisión bibliográfica complementaria respalda aún más la validez de nuestro enfoque metodológico y nos proporciona un marco de referencia adicional para la interpretación de nuestros hallazgos.

Es importante recalcar, siguiendo las observaciones de Indrayan (2021), que para este tipo de análisis no siempre es necesario recurrir a muestras grandes. De hecho, estudios analíticos, como el nuestro, pueden arrojar resultados más precisos con muestras más reducidas, dado que se pueden implementar esfuerzos

intensivos para controlar todos los factores de confusión pertinentes. Esto maximiza la validez interna de nuestro estudio y potencia la capacidad de detectar relaciones significativas en nuestro análisis.

Un artículo de revisión reciente, elaborado por Wang y Vashishth (2023), considera a la PTD y otros PFGA como elementos clave para entender el aumento de la fragilidad esquelética asociada con la DM, el envejecimiento y la osteoporosis. En este contexto, uno de los hallazgos significativos de nuestro estudio fue la correlación inversa observada entre la PTD, la DMO y el CMO en la región de la columna, como lo indican las correlaciones generales calculadas para toda la población de estudio. Aunado a esto, una revisión sistemática reciente [87] encontró una asociación directa entre la PTD y los parámetros óseos, así como con el riesgo de fractura, subrayando la consistencia de la evidencia en relación con un mayor riesgo de fractura en individuos con niveles elevados de PTD. Sin embargo, es importante señalar que la correlación entre la PTD y la DMO en pacientes diabéticos se informó en solo siete de las cuarenta y tres publicaciones finales analizadas en este contexto, y solo tres de ellas presentaron hallazgos significativos.

En nuestro estudio, se observó que las mujeres postmenopáusicas con DMT2 presentaban correlaciones negativas significativas para todas las regiones anatómicas examinadas. Estos hallazgos concuerdan con resultados de investigaciones previas realizadas en mujeres postmenopáusicas japonesas con DMT2, donde se ha establecido una asociación significativa entre el riesgo de fractura y los niveles de PTD [9,12]. Es relevante señalar que, en el estudio realizado por Nakano y colaboradores [9], se detectó la PTD en la orina. No obstante, los autores sugirieron que la elevada presencia de PTD puede ser un riesgo de fracturas por fragilidad independientemente de otros indicadores tradicionales, como la edad, la DMO propia y fracturas previas. En un artículo de revisión publicado por Hofbauer y colaboradores (2022), se menciona que la fragilidad ósea en la DM puede ser provocada a anomalías celulares, interacciones de la matriz, cambios vasculares e inmunológicos, así como a la mala adaptación musculoesquelética a la hiperglucemia crónica, por lo tanto, los indicadores que indiquen esta alteración glicémica cobran relevancia.

Nuestro análisis mediante un modelo de regresión logística reveló que la PTD se asociaba con un riesgo 1.104 veces mayor de disminución de la masa ósea en nuestra cohorte de estudio. Las posibles causas de esta alteración incluyen la acumulación de la PTD a nivel óseo en personas con DM, lo que conlleva a cambios en la microestructura del hueso [45,51], así como modificaciones en la funcionalidad de osteoclastos y osteoblastos [46,47]. Aunado a esto, Zanner y colaboradores (2023), han informado un aumento de la porosidad cortical debido a pérdida vascular en la zona, a partir de biopsias de la cresta iliaca tomada de pacientes con DMT2, con y sin enfermedad microvascular. Esto sugiere que un deficiente control glucémico no sólo afecta a la densidad de osteocitos, comprometiendo la capacidad mecanosensora del hueso, sino también la conformación de las lagunas donde están alojados. Los osteocitos pueden remodelar la laguna donde se sitúan para adaptarse a la carga mecánica, modulando su mecanosensibilidad. En este caso, se ha reportado en la literatura un aumento del tamaño de la laguna y una conformación más esférica, lo cual se relaciona con una pérdida de mecanosensibilidad. Estas alteraciones se encuentran acentuadas en personas con DMT2 y enfermedad microvascular, presentando porosidad cortical, pérdida de densidad osteocítica y aumento del tamaño lacunar en la porción cortical del hueso. En resumen, estas modificaciones se vinculan con una mayor fragilidad ósea en la DMT2.

En el presente estudio no se observó una correlación estadísticamente significativa entre la DMO y la PTD en los sujetos masculinos. Esta falta de asociación refleja una brecha en el cuerpo de literatura actual, que ofrece un apoyo empírico limitado en cuanto a la interacción de estas variables en hombres. Aunque un estudio con un tamaño de muestra reducido informó una asociación negativa entre la PTD y la fuerza femoral, evaluada mediante tomografía computarizada, así como con la DMO del fémur, esta observación requiere de investigaciones adicionales para confirmarse [88]. Por otro lado, en un estudio centrado en hombres diagnosticados con DMT2, se observó que estos individuos presentaban proporciones elevadas del receptor PTD en relación con la PTD libre, lo que se asoció con un riesgo reducido de fracturas [98]. Estos hallazgos sugieren la posibilidad de que la PTD tenga afinidad por las fibras de colágeno en ciertos individuos, pero esta hipótesis requiere de más estudios para ser validada.

En cuanto al papel del tejido adiposo en relación con la PTD, aún no se ha dilucidado completamente. Aunque se ha sugerido que el tejido adiposo podría retener la PTD, lo que resultaría en niveles reducidos de PTD en el torrente sanguíneo, nuestros resultados no mostraron una correlación estadísticamente significativa entre los indicadores de masa grasa y la PTD en toda la muestra. Sin embargo, cuando analizamos el grupo de diabéticos, estas variables exhibieron correlaciones inversas significativas. Esta observación podría atribuirse a la acumulación perjudicial de PTD en el tejido adiposo, lo que potencialmente podría modular o dificultar una señal que se origina en el propio tejido [90-93].

Nuestro modelo de regresión logística binaria que incorporó la PTD como variable, encontramos que la masa grasa, determinada por DXA en gramos, es un predictor estadísticamente significativo de masa ósea baja, aunque con un tamaño del efecto modesto. Este hallazgo sugiere la importancia de considerar la composición corporal en la evaluación de la salud ósea en pacientes con DMT2. No obstante, estudios previos han indicado que las personas con un IMC alto presentan niveles séricos de PTD notablemente reducidos, lo que puede atribuirse a una posible disminución del óxido nítrico [55]. En la muestra del presente estudio, las mujeres con DMT2 exhibieron correlaciones inversas significativas con los índices antropométricos. Este hallazgo sugiere una acumulación diferencial y distintiva de tejido adiposo en nuestros sujetos diabéticos en comparación con sujetos sanos, como se informó anteriormente [94,95], con implicaciones para la señalización diferencial de adipocinas hacia el esqueleto [93]. Para el grupo de hombres con DMT2, hubo correlaciones positivas entre la PTD y ambos indicadores antropométricos, tanto el IMC como la MGR; mientras que, en el grupo sin DM, no hubo resultados significativos. En contraste con nuestros hallazgos, el estudio realizado por Foroumandi (2019) descubrió una correlación negativa en los hombres entre la PTD y el IMC cuando dividieron la muestra por género; sin embargo, estudiaron sólo sujetos sanos.

Otra justificación para incluir indicadores relacionados a masa grasa en la evaluación de los pacientes con DMT2, y en especial personas con obesidad, es debido a las implicaciones clínicas de la adiposidad en la medula ósea, ya que existe estrecho contacto de tejido adiposo con las células óseas y las células

hematopoyéticas en este tipo de pacientes. Se ha documentado por Veldhuis-Vlug y colaboradores (2018) que dicha relación puede provocar un mayor riesgo de fracturas, en especial en MPM. Funcionalmente, los adipocitos de la médula secretan adipocinas que pueden influir tanto en la remodelación ósea como en la hematopoyesis al promover la resorción ósea. A su vez, se ha reportado por Muruganandan y colaboradores (2018) que existe reducción de la osteoblastogénesis a partir de células madre mesenquimales a expensas de la adipogénesis.

En nuestra muestra, encontramos una correlación negativa entre la HbA1c y la DMO en ambos grupos de participantes, aunque los patrones de esta correlación diferían entre los grupos. De hecho, la OR para la HbA1c como predictor fue de 1.443 para toda la muestra en un modelo que incluía los tres productos de glicación estudiados y la masa grasa. Además, se encontró que los niveles de HbA1c en sangre se asociaron positivamente con indicadores de masa grasa (medidos por DXA y antropometría) en toda la muestra, así como en subgrupos específicos, como todos los participantes con DMT2, hombres con DMT2, mujeres con DMT2 y mujeres posmenopáusicas con DMT2. Estos hallazgos son consistentes con investigaciones publicadas previamente [97]. Se ha reportado que individuos con un control glucémico inadecuado presentan niveles séricos reducidos de 25-hidroxivitamina D y osteocalcina, los cuales sirven como marcadores bioquímicos para la formación ósea [96,97]. Esta información sugiere que la HbA1c elevada puede funcionar como un factor de riesgo independiente para estos metabolitos específicos.

Con respecto a ALB-g, las observaciones primarias indicaron una correlación negativa con la masa grasa, tanto en gramos (para toda la muestra y el grupo DMT2) como en porcentaje en mujeres postmenopáusicas con DMT2. La relación inversa entre ALB-g y la masa grasa se ha establecido en estudios previos [98,99] y se ha reconocido como una medida confiable para monitorear el control glucémico en personas con diabetes durante un período de tiempo moderado [100].

En resumen, nuestros hallazgos sugieren una compleja interacción entre PGT y/o PFGA e indicadores óseos (valores de DMO y CMO) en individuos con DM

(pudiendo jugar un papel regulador el tejido adiposo), siendo esto como lo reportado en otras poblaciones distintas a la mexicana. Sin embargo, el alcance de estas relaciones sigue siendo incierto, por lo que es necesario realizar más investigaciones para comprender completamente esta relación y su impacto en la salud ósea de esta población. En la literatura existente información que indica que las fracturas osteoporóticas pueden ocurrir en pacientes diabéticos incluso en la ausencia de cambios notables en la densidad mineral ósea, fenómeno conocido como la "paradoja diabética" [25,101]. El artículo publicado por García y colaboradores (2020) menciona que entre el 40 y el 50% de los pacientes con DM con fractura por fragilidad tienen osteoporosis manifiesta densitométricamente, por lo que el uso de nuevas tecnologías en la evaluación de la fragilidad ósea debe ser empleadas para un correcto análisis y para valorar la relación de indicadores bioquímicos con la salud ósea.

## **VII – CONCLUSIONES**

---



## VII - CONCLUSIONES

Las conclusiones derivadas de este estudio revelan una asociación significativa inversa entre los productos glicosados examinados, principalmente PTD y HbA1c, y los indicadores de salud ósea, DMO y CMO, así como con los indicadores de adiposidad corporal, tanto total como central, en individuos diagnosticados con DMT2. Sin embargo, es importante destacar que la naturaleza de esta relación varía según el segmento corporal analizado y el género, mostrando una tendencia más pronunciada en mujeres, particularmente en aquellas en etapa postmenopáusica.

La amplitud de esta asociación no está completamente dilucidada, dado que existen pruebas publicadas que sugieren la prevalencia de fracturas osteoporóticas incluso en ausencia de evidencia densitométrica clara, y que el aumento del tejido adiposo puede influir en los niveles séricos de las proteínas glicosadas.

En virtud de lo expuesto, los valores elevados de HbA1c, masa grasa y PTD, este último especialmente en MPM, emergen como predictores significativos de baja densidad ósea. Por consiguiente, se justifica una investigación continua en este ámbito, inclusive mediante la aplicación de técnicas adicionales que involucren un análisis tridimensional de la arquitectura ósea.

Basándonos en ciertas evidencias obtenidas en este estudio, la acumulación de proteínas glicosadas dentro de la matriz ósea podría ser un factor contribuyente a la comprometida arquitectura ósea. En este contexto, la PTD, en particular, podría ser considerada como un biomarcador potencialmente útil en la evaluación rutinaria de pacientes con diabetes mellitus, incluso antes de recurrir a una evaluación por densitometría ósea, teniendo en cuenta el alto costo asociado con este procedimiento para los pacientes. Esta práctica podría mejorar la detección temprana de anomalías óseas y, por ende, facilitar intervenciones preventivas adecuadas.

Además, es crucial resaltar que estas conclusiones adquieren una relevancia aún mayor en el contexto de México y Latinoamérica, donde recientes estadísticas demográficas [114-116] indican una inversión en la pirámide poblacional. Este fenómeno se traduce en un aumento significativo del número de individuos, especialmente mujeres postmenopáusicas, en la región. Dado este cambio demográfico, la identificación temprana y la gestión efectiva de las complicaciones asociadas con la diabetes mellitus, como la pérdida de densidad ósea, adquieren una importancia crítica para garantizar la calidad de vida y el bienestar de la población latinoamericana en las décadas venideras. Por lo tanto, la investigación y la aplicación de biomarcadores como la PTD en la atención médica de pacientes diabéticos cobran un valor aún mayor en esta coyuntura demográfica emergente.

## **VIII - LIMITACIONES Y FUTURAS LÍNEAS DE INVESTIGACIÓN**

---



## VIII - LIMITACIONES Y FUTURAS LÍNEAS DE INVESTIGACIÓN

Se reconoce que el diseño transversal y el tamaño de la muestra empleados en este estudio carecen de la capacidad de establecer la causalidad de manera definitiva, reconociendo así las limitaciones en la generalización de los hallazgos. Es esencial interpretar los resultados de este estudio con cautela, ya que existen diversos factores que pueden afectar la DMO y el CMO que no fueron controlados (como la polifarmacia para el control glicémico, otros fármacos fuera del contexto del metabolismo de los carbohidratos, hábitos dietéticos, estilos de vida, entre otros factores). A su vez, el método de encuesta puede presentar sesgos (de memoria o veracidad) para la obtención de algunos datos relacionados a los hábitos o la salud de las personas.

A pesar de estas limitaciones, los resultados subrayan la importancia de adoptar metodologías más holísticas para investigar la homeostasis ósea y mitigar enfermedades degenerativas progresivas como la osteoporosis. Es necesario investigaciones futuras con una cohorte más grande, con grupos estratificados por edad, para corroborar y explorar más a fondo los hallazgos obtenidos en la presente investigación, así como usar otro tipo de técnicas que permitan visualizar de manera tridimensional la arquitectura ósea para complementar la información. También pudiera ser interesante ver el impacto de intervenciones con ejercicio físico para revertir o disminuir el deterioro óseo en este tipo de situaciones y/o contextos.



## **IX - REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS**

---



**IX - REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS**

1. Schwartz AV, Backlund JC, de Boer IH, Rubin MR, Barnie A, Farrell K, Trapani VR, Gregory NS, Wallia A, Bebu I, Lachin JM, Braffett BH, Gubitosi-Klug R; DCCT/EDIC Research Group. Risk factors for lower bone mineral density in older adults with type 1 diabetes: a cross-sectional study. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2022 Jul;10(7):509-518. doi: 10.1016/S2213-8587(22)00103-6.
2. Ge W, Jie J, Yao J, Li W, Cheng Y, Lu W. Advanced glycation end products promote osteoporosis by inducing ferroptosis in osteoblasts. *Mol Med Rep.* 2022 Apr;25(4):140. doi: 10.3892/mmr.2022.12656.
3. Mengstie MA, Chekol Abebe E, Behaile Teklemariam A, Tilahun Mulu A, Agidew MM, Teshome Azezew M, Zewde EA, Agegnehu Teshome A. Endogenous advanced glycation end products in the pathogenesis of chronic diabetic complications. *Front Mol Biosci.* 2022 Sep 15;9:1002710. doi: 10.3389/fmolb.2022.1002710.
4. Díaz-Casasola L, Luna-Pichardo D. Productos finales de glicación avanzada en la enfermedad cardiovascular como complicación de la diabetes. *Medicina e Investigación* 2016;4(1):52-57. <http://dx.doi.org/10.1016/j.mei.2016.02.002>.
5. Sergi D, Boulestin H, Campbell FM, Williams LM. The Role of Dietary Advanced Glycation End Products in Metabolic Dysfunction. *Mol Nutr Food Res.* 2021 Jan;65(1):e1900934. doi: 10.1002/mnfr.201900934.
6. Rabbani N, Thornalley PJ. Protein glycation - biomarkers of metabolic dysfunction and early-stage decline in health in the era of precision medicine. *Redox Biol.* 2021 Jun;42:101920. doi: 10.1016/j.redox.2021.101920.
7. Simó-Servat O, Planas A, Ciudin A, Simó R, Hernández C. Assessment of advanced glycation end-products as a biomarker of diabetic outcomes. *Endocrinol Diabetes Nutr (Engl Ed).* 2018 Nov;65(9):540-545. English, Spanish. doi: 10.1016/j.endinu.2018.06.003.
8. Furst JR, Bandeira LC, Fan WW, Agarwal S, Nishiyama KK, McMahon DJ, Dworakowski E, Jiang H, Silverberg SJ, Rubin MR. Advanced Glycation

- Endproducts and Bone Material Strength in Type 2 Diabetes. *J Clin Endocrinol Metab.* 2016 Jun;101(6):2502-10. doi: 10.1210/jc.2016-1437.
9. Nakano M, Nakamura Y, Suzuki T, Miyazaki A, Takahashi J, Saito M, Shiraki M. Pentosidine and carboxymethyl-lysine associate differently with prevalent osteoporotic vertebral fracture and various bone markers. *Sci Rep.* 2020 Dec 16;10(1):22090. doi: 10.1038/s41598-020-78993-w.
  10. Phimphilai M, Pothacharoen P, Kongtawelert P. Age-Influenced Receptors of Advanced Glycation End Product Overexpression Associated With Osteogenic Differentiation Impairment in Patients With Type 2 Diabetes. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2021 Aug 26;12:726182. doi: 10.3389/fendo.2021.726182.
  11. Saeki C, Saito M, Kanai T, Nakano M, Oikawa T, Torisu Y, Saruta M, Tsubota A. Plasma pentosidine levels are associated with prevalent fractures in patients with chronic liver disease. *PLoS One.* 2021 Apr 2;16(4):e0249728. doi: 10.1371/journal.pone.0249728.
  12. Yamamoto M, Yamaguchi T, Yamauchi M, Yano S, Sugimoto T. Serum pentosidine levels are positively associated with the presence of vertebral fractures in postmenopausal women with type 2 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab.* 2008 Mar;93(3):1013-9. doi: 10.1210/jc.2007-1270.
  13. Meier C, Eastell R, Pierroz DD, Lane NE, Al-Daghri N, Suzuki A, Napoli N, Mithal A, Chakhtoura M, Fuleihan GE, Ferrari S. Biochemical Markers of Bone Fragility in Patients With Diabetes. *J Clin Endocrinol Metab.* 2023 May 8:dgad255. doi: 10.1210/clinem/dgad255.
  14. López-Prieto RS, Reza-Albarrán AA, Clark P, Gómez Díaz RA, Aguilera-Rubalcava MS, Güereca-Olguín DC, Jalife-Velázquez GQ, Soto-Mota A, Viveros-Ruiz TL, Juárez-Martínez L, Gómez-Pérez FJ, Almeda-Valdes P. Albuminuria, Disease Duration, and Glycated Hemoglobin Are Related With Bone Mineral Density in Type 1 Diabetes: A Cross-sectional Study. *Endocr Pract.* 2023 May;29(5):362-367. doi: 10.1016/j.eprac.2023.02.005.
  15. Fang M, Daya N, Coresh J, Christenson RH, Selvin E. Glycated Albumin for the Diagnosis of Diabetes in US Adults. *Clin Chem.* 2022 Mar 4;68(3):413-421. doi: 10.1093/clinchem/hvab231.

16. Semba RD, Arab L, Sun K, Nicklett EJ, Ferrucci L. Fat mass is inversely associated with serum carboxymethyl-lysine, an advanced glycation end product, in adults. *J Nutr.* 2011 Sep;141(9):1726-30. doi: 10.3945/jn.111.143172.
17. Turki Jalil A, Alameri AA, Iqbal Doewes R, El-Sehrawy AA, Ahmad I, Ramaiah P, Kadhim MM, Kzar HH, Sivaraman R, Romero-Parra RM, Ansari MJ, Fakri Mustafa Y. Circulating and dietary advanced glycation end products and obesity in an adult population: A paradox of their detrimental effects in obesity. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2022 Dec 1;13:966590. doi: 10.3389/fendo.2022.966590.
18. Organización Mundial de la Salud. Diabetes [en línea]. Ginebra: OMS; 2021. [acceso el 15 de abril de 2023]. Disponible en: <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/diabetes>
19. Petersmann A, Müller-Wieland D, Müller UA, Landgraf R, Nauck M, Freckmann G, Heinemann L, Schleicher E. Definition, Classification and Diagnosis of Diabetes Mellitus. *Exp Clin Endocrinol Diabetes.* 2019 Dec;127(S 01):S1-S7. doi: 10.1055/a-1018-9078.
20. International Diabetes Federation. IDF Diabetes Atlas, 10th edition 2021 [en línea]. Bruselas: IDF; 2021. [acceso el 15 de abril de 2023]. Disponible en: <https://www.diabetesatlas.org/en/>
21. American Diabetes Association. Introduction: Standards of Medical Care in Diabetes-2022. *Diabetes Care.* 2022 Jan 1;45(Suppl 1):S1-S2. doi: 10.2337/dc22-Sint.
22. Instituto Nacional de Salud Pública. Encuesta Nacional de Salud y Nutrición 2021 sobre COVID-19. Resultados nacionales [en línea]. Cuernavaca, Morelos: INSP; 2022. [acceso el 15 de abril de 2023]. Disponible en: [https://ensanut.insp.mx/encuestas/ensanutcontinua2021/doctos/informes/20804\\_Ensa21\\_digital\\_4ago.pdf](https://ensanut.insp.mx/encuestas/ensanutcontinua2021/doctos/informes/20804_Ensa21_digital_4ago.pdf)
23. Instituto Nacional de Salud Pública. Encuesta Nacional de Salud y Nutrición 2012. Resultados por entidad federativa. Yucatán [en línea]. Cuernavaca, Morelos: INSP; 2013. [acceso el 15 de abril de 2023]. Disponible en:

<https://ensanut.insp.mx/encuestas/ensanut2012/doctos/informes/Yucatan-OCT.pdf>

24. Phimphilai M, Pothacharoen P, Chattipakorn N, Kongtawelert P. Receptors of Advanced Glycation End Product (RAGE) Suppression Associated With a Preserved Osteogenic Differentiation in Patients With Prediabetes. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2022 Feb 14;13:799872. doi: 10.3389/fendo.2022.799872.
25. Botella S, Varo N, Escalada J, Callejas A. La paradoja diabética: densidad mineral ósea y fractura en la diabetes tipo 2. *Endocrinol Nutr*. 2016;63(9):495-501. <https://doi.org/10.1016/j.endonu.2016.06.004>.
26. Escobar-Gómez F, Jódar E, Hawkins F. Receptor Wnt: Fisiología, fisiopatología y potenciales nuevas dianas terapéuticas. *REEMO*. 2009; 18(2):39-4. doi: 10.1016/S1132-8460(09)72053-7.
27. Baye E, Kiriakova V, Uribarri J, Moran LJ, de Courten B. Consumption of diets with low advanced glycation end products improves cardiometabolic parameters: meta-analysis of randomised controlled trials. *Sci Rep*. 2017 May 23;7(1):2266. doi: 10.1038/s41598-017-02268-0.
28. Singh VP, Bali A, Singh N, Jaggi AS. Advanced glycation end products and diabetic complications. *Korean J Physiol Pharmacol*. 2014 Feb;18(1):1-14. doi: 10.4196/kjpp.2014.18.1.1.
29. Chimela F, Gazzi L, Correa P, Pimentel A, Camargo JL. The usefulness of glycosylated albumin in patients with diabetes and renal disease: a scoping review. *J Lab Precis Med* 2022;7:12 | <https://dx.doi.org/10.21037/jlpm-22-2>.
30. Lin L, Park S, Lakatta EG. RAGE signaling in inflammation and arterial aging. *Front Biosci (Landmark Ed)*. 2009 Jan 1;14(4):1403-13. doi: 10.2741/3315.
31. Ji X, Hong J, Qu Z, Yang W, Wang Y, Lin J, Li C, Wang J, Mou H, Shi M, Zhou C, Wang W, Lin C, Yan S, Wu H (2022). HemoglobinA1c Is a Risk Factor for Changes of Bone Mineral Density: A Mendelian Randomization Study. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2022 Jul 18;13:942878. doi: 10.3389/fendo.2022.942878.

32. Campbell M, Shokrani M. Comparison of HbA1c and Glycated Protein Methodologies. *Clin Lab Sci* 2016;29(2):114-121. <https://doi.org/10.29074/ascls.29.2.114>.
33. Fang L, Zhong S, Ma D, Li C, Hao Y, Gao Y, Zhang L, Shen L. A cross-sectional study: an assessment of low muscle mass and osteoporosis in type 2 diabetes mellitus patients with a high glycated hemoglobin level. *Ther Adv Chronic Dis*. 2021 Jun 23;12:20406223211026762. doi: 10.1177/20406223211026762.
34. Gu LJ, Lai XY, Wang YP, Zhang JM, Liu JP. A community-based study of the relationship between calcaneal bone mineral density and systemic parameters of blood glucose and lipids. *Medicine (Baltimore)*. 2019 Jul;98(27):e16096. doi: 10.1097/MD.00000000000016096.
35. Majima T, Komatsu Y, Yamada T, Koike Y, Shigemoto M, Takagi C, Hatanaka I, Nakao K. Decreased bone mineral density at the distal radius, but not at the lumbar spine or the femoral neck, in Japanese type 2 diabetic patients. *Osteoporos Int*. 2005 Aug;16(8):907-13. doi: 10.1007/s00198-004-1786-z.
36. Li CI, Liu CS, Lin WY, Meng NH, Chen CC, Yang SY, Chen HJ, Lin CC, Li TC. Glycated Hemoglobin Level and Risk of Hip Fracture in Older People with Type 2 Diabetes: A Competing Risk Analysis of Taiwan Diabetes Cohort Study. *J Bone Miner Res*. 2015 Jul;30(7):1338-46. doi: 10.1002/jbmr.2462.
37. Oei L, Zillikens MC, Dehghan A, Buitendijk GH, Castaño-Betancourt MC, Estrada K, Stolk L, Oei EH, van Meurs JB, Janssen JA, Hofman A, van Leeuwen JP, Witteman JC, Pols HA, Uitterlinden AG, Klaver CC, Franco OH, Rivadeneira F. High bone mineral density and fracture risk in type 2 diabetes as skeletal complications of inadequate glucose control: the Rotterdam Study. *Diabetes Care*. 2013 Jun;36(6):1619-28. doi: 10.2337/dc12-1188.
38. Li KH, Liu YT, Yang YW, Lin YL, Hung ML, Lin IC. A positive correlation between blood glucose level and bone mineral density in Taiwan. *Arch Osteoporos*. 2018 Jul 16;13(1):78. doi: 10.1007/s11657-018-0494-9.

39. Freitas PAC, Ehlert LR, Camargo JL. Glycated albumin: a potential biomarker in diabetes. *Arch Endocrinol Metab.* 2017 May-Jun;61(3):296-304. doi: 10.1590/2359-3997000000272.
40. Shimizu I, Kohzuma T, Koga M. A proposed glycemic control marker for the future: glycated albumin. *Lab Precis Med.* 2019; 4:23. Doi: 10.21037/jlpm.2019.05.01
41. Sacks DB, Nathan DM, Lachin JM. Gaps in the glycation gap hypothesis. *Clin Chem.* 2011 Feb;57(2):150-2. doi: 10.1373/clinchem.2010.158071.
42. Karim L, Moulton J, Van Vliet M, Velie K, Robbins A, Malekipour F, Abdeen A, Ayres D, Boussein ML. Bone microarchitecture, biomechanical properties, and advanced glycation end-products in the proximal femur of adults with type 2 diabetes. *Bone.* 2018 Sep;114:32-39. doi: 10.1016/j.bone.2018.05.030.
43. Ramirez L, Brance M. Mecanismos involucrados en la fragilidad ósea en diabetes mellitus. *Actual. Osteol* 2018; 14(3): 205-218.
44. Grandhee SK, Monnier VM. Mechanism of formation of the maillard protein cross-link pentosidine: Glucose, fructose, and ascorbate as pentosidine precursors. *J Biol Chem.* 1991;266:11649-53.
45. Yang X, Mostafa AJ, Appleford M, Sun LW, Wang X. Bone Formation is Affected by Matrix Advanced Glycation End Products (AGEs) In Vivo. *Calcif Tissue Int.* 2016 Oct;99(4):373-83. doi: 10.1007/s00223-016-0153-3.
46. Alikhani M, Alikhani Z, Boyd C, MacLellan CM, Raptis M, Liu R, Pischon N, Trackman PC, Gerstenfeld L, Graves DT. Advanced glycation end products stimulate osteoblast apoptosis via the MAP kinase and cytosolic apoptotic pathways. *Bone.* 2007 Feb;40(2):345-53. doi: 10.1016/j.bone.2006.09.011.
47. Notsu M, Yamaguchi T, Okazaki K, Tanaka K, Ogawa N, Kanazawa I, Sugimoto T. Advanced glycation end product 3 (AGE3) suppresses the mineralization of mouse stromal ST2 cells and human mesenchymal stem cells by increasing TGF- $\beta$  expression and secretion. *Endocrinology.* 2014 Jul;155(7):2402-10. doi: 10.1210/en.2013-1818.
48. Kindler JM, Liu W, Dain J, Laing E, Lewis RM. Pentosidine, an Advanced Glycation End Product, Is a Negative Predictor of Cortical Bone Geometric

- Endpoints in Children. *FASEB J.* 2017;31(1\_supplement):lb301-lb301. [https://doi.org/10.1096/fasebj.31.1\\_supplement.lb301](https://doi.org/10.1096/fasebj.31.1_supplement.lb301).
49. Neumann T, Lodes S, Kästner B, Franke S, Kiehntopf M, Lehmann T, Müller UA, Wolf G, Sämann A. High serum pentosidine but not esRAGE is associated with prevalent fractures in type 1 diabetes independent of bone mineral density and glycaemic control. *Osteoporos Int.* 2014 May;25(5):1527-33. doi: 10.1007/s00198-014-2631-7.
50. Yamamoto M, Yamaguchi T, Yamauchi M, Yano S, Sugimoto T. Serum pentosidine levels are positively associated with the presence of vertebral fractures in postmenopausal women with type 2 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab.* 2008 Mar;93(3):1013-9. doi: 10.1210/jc.2007-1270.
51. Moseley KF, Du Z, Sacher SE, Ferguson VL, Donnelly E. Advanced glycation endproducts and bone quality: practical implications for people with type 2 diabetes. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes.* 2021 Aug 1;28(4):360-370. doi: 10.1097/MED.0000000000000641.
52. National Library of Medicine. Pentosidine [en línea]. National Center for Biotechnology Information. [acceso el 21 de agosto de 2023]. Disponible en: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Pentosidine>.
53. Ohishi T, Fujita T, Suzuki D, Nishida T, Yamamoto K, Okabayashi R, Ushirozako H, Banno T, Matsuyama Y. Changes of bone mineral density and serum pentosidine during a 27-month follow-up of monthly minodronate in osteoporotic patients. *Endocr Res.* 2017 Aug;42(3):232-240. doi: 10.1080/07435800.2017.
54. Vaculík J, Braun M, Dungal P, Pavelka K, Stepan JJ. Serum and bone pentosidine in patients with low impact hip fractures and in patients with advanced osteoarthritis. *BMC Musculoskelet Disord.* 2016 Jul 22;17:308. doi: 10.1186/s12891-016-1168-7.
55. Foroumandi E, Alizadeh M, Kheirouri S, Asghari Jafarabadi M. Exploring the role of body mass index in relationship of serum nitric oxide and advanced glycation end products in apparently healthy subjects. *PLoS One.* 2019 Mar 11;14(3):e0213307. doi: 10.1371/journal.pone.0213307.
56. Asahi K, Ichimori K, Nakazawa H, Izuhara Y, Inagi R, Watanabe T, Miyata T, Kurokawa K. Nitric oxide inhibits the formation of advanced glycation

- end products. *Kidney Int.* 2000 Oct;58(4):1780-7. doi: 10.1111/j.1523-1755.2000.00340.x.
57. Lam BCC, Lim AYL, Chan SL, Yum MPS, Koh NSY, Finkelstein EA. The impact of obesity: a narrative review. *Singapore Med J.* 2023 Mar;64(3):163-171. doi: 10.4103/singaporemedj.SMJ-2022-232.
58. Pérez-Pevida B, Díaz-Gutiérrez J, Miras AD, Silva C, Romero S, Salvador J, Escalada J, Frühbeck G. High Body Adiposity Drives Glucose Intolerance and Increases Cardiovascular Risk in Normoglycemic Subjects. *Obesity (Silver Spring).* 2018 Apr;26(4):672-682. doi: 10.1002/oby.22147.
59. Fan J, Jiang Y, Qiang J, Han B, Zhang Q. Associations of Fat Mass and Fat Distribution With Bone Mineral Density in Non-Obese Postmenopausal Chinese Women Over 60 Years Old. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2022 Jan 25;13:829867. doi: 10.3389/fendo.2022.829867.
60. Kim DH, Lim H, Chang S, Kim JN, Roh YK, Choi MK. Association between Body Fat and Bone Mineral Density in Normal-Weight Middle-Aged Koreans. *Korean J Fam Med.* 2019 Mar;40(2):100-105. doi: 10.4082/kjfm.17.0082.
61. Gosset A, Pouillès JM, Trémollières F. Menopausal hormone therapy for the management of osteoporosis. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2021 Dec;35(6):101551. doi: 10.1016/j.beem.2021.101551.
62. Hou J, He C, He W, Yang M, Luo X, Li C. Obesity and Bone Health: A Complex Link. *Front Cell Dev Biol.* 2020 Dec 21;8:600181. doi: 10.3389/fcell.2020.600181.
63. Centro Nacional de Programas Preventivos y Control de Enfermedades. Prevención, diagnóstico y tratamiento de la osteoporosis [en línea]. Secretaría de Salud. Gobierno de México. [acceso el 11 de septiembre de 2023]. Disponible en: [http://www.cenaprece.salud.gob.mx/programas/interior/adulto/descargas/pdf/OGC\\_CENAPRECE\\_Digital\\_100217.pdf](http://www.cenaprece.salud.gob.mx/programas/interior/adulto/descargas/pdf/OGC_CENAPRECE_Digital_100217.pdf)
64. Centro Nacional de Programas Preventivos y Control de Enfermedades. Prevención y control de la diabetes mellitus 2013-2018 [en línea]. Secretaría de Salud. Gobierno de México. [acceso el 11 de septiembre de 2023]. Disponible en:

- [http://www.cenaprece.salud.gob.mx/descargas/pdf/PAE\\_PreencionControlDiabetesMellitus2013\\_2018.pdf](http://www.cenaprece.salud.gob.mx/descargas/pdf/PAE_PreencionControlDiabetesMellitus2013_2018.pdf)
65. Cavati G, Pirrotta F, Merlotti D, Ceccarelli E, Calabrese M, Gennari L, Mingiano C. Role of Advanced Glycation End-Products and Oxidative Stress in Type-2-Diabetes-Induced Bone Fragility and Implications on Fracture Risk Stratification. *Antioxidants (Basel)*. 2023 Apr 14;12(4):928. doi: 10.3390/antiox12040928.
  66. Ge W, Jie J, Yao J, Li W, Cheng Y, Lu W. Advanced glycation end products promote osteoporosis by inducing ferroptosis in osteoblasts. *Mol Med Rep*. 2022 Apr;25(4):140. doi: 10.3892/mmr.2022.12656.
  67. Cohen, J. A power primer. *Psychol. Bull.* 1992, 112 (1), 155–159. <https://doi.org/10.1037/0033-2909.112.1.155>.
  68. Hulley SB, Cummings SR, Browner WS, Grady D, Newman TB. *Designing clinical research: an epidemiologic approach*. 4th ed. Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins; 2013.
  69. Centers for Disease Control and Prevention. *Anthropometry Procedures Manual 2021* [en línea]. National Health and Nutrition Examination Survey. [acceso el 30 de abril de 2023]. Disponible en: <https://wwwn.cdc.gov/nchs/data/nhanes/2021-2023/manuals/2021-Anthropometry-Procedures-Manual-508.pdf>
  70. Shiraki M, Kuroda T, Tanaka S, Saito M, Fukunaga M, Nakamura T. Nonenzymatic collagen cross-links induced by glycoxidation (pentosidine) predicts vertebral fractures. *J Bone Miner Metab*. 2008;26(1):93-100. doi: 10.1007/s00774-007-0784-6.
  71. Saka M, Türker P, Ercan A, Kiziltan G, Baş M. Is neck circumference measurement an indicator for abdominal obesity? A pilot study on Turkish Adults. *Afr Health Sci*. 2014 Sep;14(3):570-5. doi: 10.4314/ahs.v14i3.11.
  72. Esparza-Ros F, Vaquero-Cristóbal R, Marfell-Jones M. *Protocolo internacional para la valoración antropométrica*. International Society for the Advancement of Kinanthropometry. España: Editorial UCAM; 2019.
  73. Goldberg EK, Fung EB. Precision of the Hologic DXA in the Assessment of Visceral Adipose Tissue. *J Clin Densitom*. 2020 Oct-Dec;23(4):664-672. doi: 10.1016/j.jocd.2019.03.005.

74. Gilani M, Aamir M, Akram A, Haroon ZH, Ijaz A, Khadim MT. Comparison of Turbidimetric Inhibition Immunoassay, High-Performance Liquid Chromatography, and Capillary Electrophoresis Methods for Glycated Hemoglobin Determination. *Lab Med.* 2020 Nov 2;51(6):579-584. doi: 10.1093/labmed/lmaa010.
75. Paleari R, Bonetti G, Callà C, Carta M, Ceriotti F, Di Gaetano N, Ferri M, Guerra E, Lavallo G, Cascio CL, Martino FG, Montagnana M, Moretti M, Santini G, Scribano D, Testa R, Vero A, Mosca A. Multicenter evaluation of an enzymatic method for glycated albumin. *Clin Chim Acta.* 2017 Jun;469:81-86. doi: 10.1016/j.cca.2017.03.028.
76. Izuhara Y, Miyata T, Ueda Y, Suzuki D, Asahi K, Inagi R, Sakai H, Kurokawa K. A sensitive and specific ELISA for plasma pentosidine. *Nephrol Dial Transplant.* 1999 Mar;14(3):576-80. doi: 10.1093/ndt/14.3.576.
77. Sanaka T, Funaki T, Tanaka T, Hoshi S, Niwayama J, Taitoh T, Nishimura H, Higuchi C. Plasma pentosidine levels measured by a newly developed method using ELISA in patients with chronic renal failure. *Nephron.* 2002 May;91(1):64-73. doi: 10.1159/000057606.
78. Sonagra AD, Motiani A. Hexokinase Method. In *StatPearls*; StatPearls Publishing: Treasure Island, FL, USA, 2023.
79. Orueta R, Gómez-Caro S. Interpretación de la densitometría ósea. *Semergen.* 2010; 36 (1):27-30. doi:10.1016/j.semerg.2009.05.001
80. Tamayo J, Díaz R, Lazcano-Ponce E, Muñoz M, Huitrón G, Halley E, Díaz-Montiel JC, Mudgal J, Hernández-Avila M, Salmerón J. Reference values for areal bone mineral density among a healthy Mexican population. *Salud Publica Mex.* 2009;51 Suppl 1:S56-83. doi: 10.1590/s0036-36342009000700010.
81. World Health Organization. Assessment of fracture risk and its application to screening for postmenopausal osteoporosis: report of a WHO study group [en línea]. Geneva: OMS; 1994 [acceso el 15 de abril de 2023]. Disponible en: [https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/39142/WHO\\_TRS\\_843\\_eng.pdf?sequence=1&isAllowed=y](https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/39142/WHO_TRS_843_eng.pdf?sequence=1&isAllowed=y)

82. Durnin JV, Womersley J. Body fat assessed from total body density and its estimation from skinfold thickness: measurements on 481 men and women aged from 16 to 72 years. *Br J Nutr.* 1974 Jul;32(1):77-97. doi: 10.1079/bjn19740060.
83. Ashwell M, Gibson S. Waist-to-height ratio as an indicator of 'early health risk': simpler and more predictive than using a 'matrix' based on BMI and waist circumference. *BMJ Open.* 2016 Mar 14;6(3):e010159. doi: 10.1136/bmjopen-2015-010159.
84. Woolcott OO, Bergman RN. Relative fat mass (RFM) as a new estimator of whole-body fat percentage — A cross-sectional study in American adult individuals. *Sci Rep.* 2018 Jul 20;8(1):10980. doi: 10.1038/s41598-018-29362-1.
85. World Health Organization. Waist Circumference and Waist-Hip Ratio [en línea]. Report of a WHO Expert Consultation. Geneva; WHO: 2008. [acceso el 30 de mayo de 2023]. Disponible en: [https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/44583/9789241501491\\_eng.pdf](https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/44583/9789241501491_eng.pdf)
86. Croux C, Dehon C. Influence functions of the Spearman and Kendall correlation measures. *Stat. Methods Appl.* 2010, 19, 497–515. doi: 10.1007/s10260-010-0142-z.
87. Brandt IAG, Jessen MH, Rimestad DE, Højgaard MKF, Vestergaard P. Advanced glycation end products and bone - How do we measure them and how do they correlate with bone mineral density and fractures? A systematic review and evaluation of precision of measures. *Bone.* 2022 Dec;165:116569. doi: 10.1016/j.bone.2022.116569.
88. Jia S, Gong H, Zhang Y, Liu H, Cen H, Zhang R, Fan Y. Prediction of Femoral Strength Based on Bone Density and Biochemical Markers in Elderly Men With Type 2 Diabetes Mellitus. *Front Bioeng Biotechnol.* 2022 Mar 28;10:855364. doi: 10.3389/fbioe.2022.855364.
89. Tamaki J, Kouda K, Fujita Y, Iki M, Yura A, Miura M, Sato Y, Okamoto N, Kurumatani N. Ratio of Endogenous Secretory Receptor for Advanced Glycation End Products to Pentosidine Predicts Fractures in Men. *J Clin Endocrinol Metab.* 2018 Jan 1;103(1):85-94. doi: 10.1210/jc.2017-00929.

90. Turki Jalil A, Alameri AA, Iqbal Doewes R, El-Sehrawy AA, Ahmad I, Ramaiah P, Kadhim MM, Kzar HH, Sivaraman R, Romero-Parra RM, Ansari MJ, Fakri Mustafa Y. Circulating and dietary advanced glycation end products and obesity in an adult population: A paradox of their detrimental effects in obesity. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2022 Dec 1;13:966590. doi: 10.3389/fendo.2022.966590.
91. Mikulíková K, Eckhardt A, Kunes J, Zicha J, Mikšík I. Advanced glycation end-product pentosidine accumulates in various tissues of rats with high fructose intake. *Physiol Res*. 2008;57(1):89-94. doi: 10.33549/physiolres.931093.
92. Balsan GA, Vieira JLDC, Oliveira AMD, Portal VL. Relationship between adiponectin, obesity and insulin resistance. *Rev. Assoc. Médica Bras*. 2015, 61, 72–80. <https://doi.org/10.1590/1806-9282.61.01.072>.
93. Pacheco-Pantoja EL, Fraser WD, Wilson PJM, Gallagher JA. Differential effects of adiponectin in osteoblast-like cells. *J. Recept. Signal Transduct*. 2014, 34, 351–360. <https://doi.org/10.3109/10799893.2014.898658>.
94. Gallagher D, Kelley DE, Yim JE, Spence N, Albu J, Boxt L, Pi-Sunyer FX, Heshka S; MRI Ancillary Study Group of the Look AHEAD Research Group. Adipose tissue distribution is different in type 2 diabetes. *Am J Clin Nutr*. 2009 Mar;89(3):807-14. doi: 10.3945/ajcn.2008.26955.
95. Chen P, Hou X, Hu G, Wei L, Jiao L, Wang H, Chen S, Wu J, Bao Y, Jia W. Abdominal subcutaneous adipose tissue: a favorable adipose depot for diabetes? *Cardiovasc Diabetol*. 2018 Jun 26;17(1):93. doi: 10.1186/s12933-018-0734-8.
96. Hunt HB, Torres AM, Palomino PM, Marty E, Saiyed R, Cohn M, Jo J, Warner S, Sroga GE, King KB, Lane JM, Vashishth D, Hernandez CJ, Donnelly E. Altered Tissue Composition, Microarchitecture, and Mechanical Performance in Cancellous Bone From Men With Type 2 Diabetes Mellitus. *J Bone Miner Res*. 2019 Jul;34(7):1191-1206. doi: 10.1002/jbmr.3711.
97. Zhao H, Qi C, Zheng C, Gan K, Ren L, Song G. Effects of Glycated Hemoglobin Level on Bone Metabolism Biomarkers in Patients with Type

- 2 Diabetes Mellitus. *Diabetes Metab Syndr Obes*. 2020 May 22;13:1785-1791. doi: 10.2147/DMSO.S248844.
98. Sarnings W, Aman AM, Rasyid H, Bakri S, Sanusi H, As Daud N, Zainuddin AA. Obesity Measurement Index Is Associated with Hemoglobin A1c Level in Young Adult Without Diabetes: A Single-Center Cross-Sectional Study. *J. Endocrinol. Metab*. 2022, 12, 140–145. <https://doi.org/10.14740/jem823>.
99. Miyashita Y, Nishimura R, Morimoto A, Matsudaira T, Sano H, Tajima N. Glycated albumin is low in obese, type 2 diabetic patients. *Diabetes Res Clin Pract*. 2007 Oct;78(1):51-5. doi: 10.1016/j.diabres.2007.02.021.
100. Miyawaki J, Okuno S, Mori K, Nishio E, Norimine K, Kurajoh M, Yamakawa T, Shoji S, Inaba M. Inverse association of fat mass, but not lean mass, with glycated albumin in hemodialysis patients with or without diabetes mellitus. *Ren Fail*. 2019 Nov;41(1):808-813. doi: 10.1080/0886022X.2019.
101. Cavati G, Pirrotta F, Merlotti D, Ceccarelli E, Calabrese M, Gennari L, Mingiano C. Role of Advanced Glycation End-Products and Oxidative Stress in Type-2-Diabetes-Induced Bone Fragility and Implications on Fracture Risk Stratification. *Antioxidants (Basel)*. 2023 Apr 14;12(4):928. doi: 10.3390/antiox12040928.
102. Organización Mundial de la Salud. Directrices de la OMS sobre actividad física y hábitos sedentarios. [acceso el 23 de octubre de 2023]. Disponible en: <https://www.who.int/es/publications/i/item/9789240014886>
103. Centers for Disease Control and Prevention. Chronic Disease Fact Sheets. Pautas diagnósticas y de actuación en atención primaria. [acceso el 23 de octubre de 2023]. Disponible en: <https://www.cdc.gov/chronicdisease/resources/publications/fact-sheets.htm>
104. Wu Q, Dai J. Racial/Ethnic Differences in Bone Mineral Density for Osteoporosis. *Curr Osteoporos Rep*. 2023 Dec;21(6):670-684. doi: 10.1007/s11914-023-00838-y.
105. Wang B, Vashishth D. Advanced glycation and glycoxidation end products in bone. *Bone*. 2023 Nov;176:116880. doi: 10.1016/j.bone.2023.116880.

106. Hofbauer LC, Busse B, Eastell R, Ferrari S, Frost M, Müller R, Burden AM, Rivadeneira F, Napoli N, Rauner M. Bone fragility in diabetes: novel concepts and clinical implications. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2022 Mar;10(3):207-220. doi: 10.1016/S2213-8587(21)00347-8.
107. Zanner S, Goff E, Ghatan S, Wölfel EM, Ejersted C, Kuhn G, Müller R, Frost M. Microvascular Disease Associates with Larger Osteocyte Lacunae in Cortical Bone in Type 2 Diabetes Mellitus. *JBMR Plus.* 2023 Oct 27;7(11):e10832. doi: 10.1002/jbm4.10832.
108. García Martín A, de la Higuera López-Frías M, Cortés Berdonces M, Jodar Gimeno E, Ávila Rubio V, Alhambra MR, Muñoz Torres M. New technologies in the evaluation of bone fragility and its application in Endocrinology. *Endocrinol Diabetes Nutr (Engl Ed).* 2020 Nov;67(9):602-610. English, Spanish. doi: 10.1016/j.endinu.2020.01.005.
109. Veldhuis-Vlug AG, Rosen CJ. Clinical implications of bone marrow adiposity. *J Intern Med.* 2018 Feb;283(2):121-139. doi: 10.1111/joim.12718.
110. Muruganandan S, Govindarajan R, Sinal CJ. Bone Marrow Adipose Tissue and Skeletal Health. *Curr Osteoporos Rep.* 2018 Aug;16(4):434-442. doi: 10.1007/s11914-018-0451-y.
111. Indrayan A, Mishra A. The importance of small samples in medical research. *J Postgrad Med.* 2021 Oct-Dec;67(4):219-223. doi: 10.4103/jpgm.JPGM\_230\_21.
112. National Health and Nutrition Examination Survey. NHANES Cuestionario de hábitos alimenticios. [acceso el 23 de octubre de 2023]. Disponible en: <https://epi.grants.cancer.gov/diet/usualintakes/FFQ.Spanish.June0304.pdf>
113. Syversen U, Mosti MP, Mynarek IM, Vedal TSJ, Aasarød K, Basso T, Reseland JE, Thorsby PM, Asvold BO, Eriksen EF, Stunes AK. Evidence of impaired bone quality in men with type 1 diabetes: a cross-sectional study. *Endocr Connect.* 2021 Aug 13;10(8):955-964. doi: 10.1530/EC-21-0193.
114. Instituto Nacional de Estadística y Geografía. INEGI. Número de habitantes 2020. Yucatán. [acceso el 10 de mayo de 2024]. Disponible en: <https://cuentame.inegi.org.mx/monografias/informacion/yuc/poblacion/default.aspx>

115. Instituto Nacional de Estadística y Geografía. INEGI. Censo de Población y Vivienda 2020. México. [acceso el 10 de mayo de 2024]. Disponible en: [https://www.inegi.org.mx/contenidos/programas/ccpv/2020/doc/Censo2020\\_piramide.pdf](https://www.inegi.org.mx/contenidos/programas/ccpv/2020/doc/Censo2020_piramide.pdf)
116. Pirámide poblacional de América del sur. 2022. [acceso el 10 de mayo de 2024]. Disponible en: <https://www.populationpyramid.net/es/am%C3%A9rica-del-sur/2022/>



# **X – ANEXOS**

---



## X - ANEXOS

### ANEXO 1. Encuesta de cribaje para sujetos de grupo de estudio

#### Estudio sobre influencia de la diabetes en la salud de los huesos

**Objetivo:** Analizar la influencia que tiene el vivir con diabetes sobre la calidad de los huesos de las personas.

**Si estas interesado en participar, por favor llena el siguiente formulario para que posteriormente se te pueda contactar por algunos de los responsables del proyecto. Es importante mencionar que participar en este estudio es VOLUNTARIO y los resultados obtenidos de sangre y hueso se te otorgarán SIN COSTO alguno.**

- Fecha de llenado del formato: \_\_\_\_\_
- Nombre: \_\_\_\_\_
- Edad: \_\_\_\_\_
- Fecha de nacimiento: \_\_\_\_\_
- Lugar de residencia: \_\_\_\_\_
- Número de celular con lada: \_\_\_\_\_
- Número de teléfono de casa con lada: \_\_\_\_\_
- Médico tratante: \_\_\_\_\_
- ¿Actualmente sabes si tienes diabetes mellitus tipo 2? Si \_\_ No \_\_
- ¿Hace cuanto tiempo que te diagnosticaron diabetes en el caso de que tengas? \_\_\_\_\_
- ¿Actualmente consumes algún medicamento para tratar la diabetes mellitus en el caso de que tengas? Si \_\_ No \_\_ N/A \_\_ ¿Cuál o cuáles? \_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_
- ¿Actualmente presentas alguna otra enfermedad diferente a la diabetes mellitus tipo 2? Si \_\_ No \_\_ ¿Cuál o cuáles? \_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_

- ¿En el pasado has presentado alguna otra enfermedad importante que hoy ya no tengas? Si  No  ¿Cuál o cuáles? \_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_
- ¿Actualmente consumes algún medicamento diferente a los de la diabetes mellitus tipo 2? Si  No  N/A  ¿Cuál o cuáles? \_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_
- ¿Haces algún tipo de ejercicio? Si  No  ¿Cuál? \_\_\_\_\_
- ¿Frecuentemente fumas? Si  No
- ¿En los últimos seis meses has fumado? Si  No
- ¿Cuántos cigarrillos en promedio te consumes por semana? \_\_\_\_\_
- ¿Frecuentemente consumes bebidas alcohólicas? Si  No
- ¿En los últimos seis meses has consumido alguna bebida alcohólica? Si  No  N/A \_\_\_\_\_
- ¿Cuántas bebidas con alcohol en promedio te consumes por semana? \_\_\_\_\_
- ¿Actualmente te han hecho alguna amputación de tu cuerpo? Si  No   
En el caso de que aplique, ¿de qué parte de tu cuerpo? \_\_\_\_\_
- ¿Cuál es tu peso actual aproximado? \_\_\_\_\_ kg.
- ¿Cuál es tu estatura actual aproximada? \_\_\_\_\_ metros.

---

Firma del interesado

**Notas:**

-La información proporcionada será manejada confidencialmente por los responsables del estudio.

-Para cualquier duda con la información solicitada, puedes contactar con el Mtro. Ferreyro (Teléfono oficina: +529999449344) o con la Dra Pacheco. (Teléfono oficina: 999-942-4800 Extensión: 659).

**ANEXO 2. Encuesta de cribaje para sujetos de grupo control****Estudio sobre influencia de la diabetes en la salud de los huesos**

**Objetivo:** Analizar la influencia que tiene el vivir con diabetes sobre la calidad de los huesos de las personas comparada con una PERSONA SANA.

**Si te consideras una PERSONA SANA y estas interesado en participar, por favor llena el siguiente formulario para que posteriormente se te pueda contactar por algunos de los responsables del proyecto. Es importante mencionar que participar en este estudio es VOLUNTARIO y los resultados obtenidos de sangre y hueso se te otorgarán SIN COSTO alguno.**

- Fecha de llenado del formato: \_\_\_\_\_
- Nombre: \_\_\_\_\_
- Edad: \_\_\_\_\_
- Fecha de nacimiento: \_\_\_\_\_
- Lugar de residencia: \_\_\_\_\_
- Número de celular con lada: \_\_\_\_\_
- Número de teléfono de casa con lada: \_\_\_\_\_
- ¿Actualmente sabes si tienes diabetes mellitus tipo 2? Si \_\_ No \_\_
- ¿Hace cuanto tiempo que te diagnosticaron diabetes en el caso de que tengas? \_\_\_\_\_
- ¿Actualmente consumes algún medicamento para tratar la diabetes mellitus en el caso de que tengas? Si \_\_ No \_\_ N/A \_\_ ¿Cuál o cuáles? \_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_
- ¿Actualmente presentas alguna otra enfermedad diferente a la diabetes mellitus tipo 2? Si \_\_ No \_\_ ¿Cuál o cuáles? \_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_
- ¿En el pasado has presentado alguna otra enfermedad importante que hoy ya no tengas? Si \_\_ No \_\_ ¿Cuál o cuáles? \_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_
- ¿Actualmente consumes algún medicamento diferente a los de la diabetes mellitus tipo 2? Si \_\_ No \_\_ N/A \_\_ ¿Cuál o cuáles? \_\_\_\_\_

- 
- ¿Haces algún tipo de ejercicio? Si \_\_ No \_\_ ¿Cuál? \_\_\_\_\_
  - ¿Frecuentemente fumas? Si \_\_ No \_\_
  - ¿En los últimos seis meses has fumado? Si \_\_ No \_\_
  - ¿Cuántos cigarrillos en promedio te consumes por semana? \_\_\_\_\_
  - ¿Frecuentemente consumes bebidas alcohólicas? Si \_\_ No \_\_
  - ¿En los últimos seis meses has consumido alguna bebida alcohólica? Si \_\_  
No \_\_ N/A\_\_
  - ¿Cuántas bebidas con alcohol en promedio te consumes por semana? \_\_\_\_\_
  - ¿Actualmente te han hecho alguna amputación de tu cuerpo? Si \_\_ No \_\_  
En el caso de que aplique, ¿de qué parte de tu cuerpo? \_\_\_\_\_
  - ¿Cuál es tu peso actual aproximado? \_\_\_\_\_ kg.
  - ¿Cuál es tu estatura actual aproximada? \_\_\_\_\_ metros.

---

Firma del interesado

**Notas:**

-La información proporcionada será manejada confidencialmente por los responsables del estudio.

-Para cualquier duda con la información solicitada, puedes contactar con el Mtro. Ferreyro (Teléfono oficina: +529999449344) o con la Dra Pacheco. (Teléfono oficina: 999-942-4800 Extensión: 659).

---

**ANEXO 3. Carta de consentimiento informado****CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO**

Mérida, Yucatán, México, a \_\_\_\_\_ de \_\_\_\_\_ del año \_\_\_\_\_

**Título del proyecto:** Asociación de productos de glicación séricos sobre indicadores de salud ósea y composición corporal en personas con diabetes mellitus tipo 2 residentes en Yucatán (México).

**Instituciones de procedencia:** Universidad Católica San Antonio de Murcia (España) y Universidad Anáhuac Mayab (México).

**Descripción breve del protocolo:** Los pacientes con diabetes mellitus tienen mayor riesgo de desarrollo de fracturas debido a diversos factores que afectan la calidad de los huesos. El aumento de la glucosa en sangre, también conocido como hiperglucemia, puede desencadenar la formación de otras sustancias, entre las que se encuentran los compuestos llamados Hemoglobina glicada, albúmina glicada y pentosidina. Estas sustancias se elevan en la sangre y pueden estar asociadas con una disminución del contenido mineral del esqueleto, y con ello disminuye la densidad mineral ósea. El objetivo principal del proyecto consiste en analizar la relación de la concentración de estos elementos en la sangre y la densidad mineral ósea en personas que viven con diabetes mellitus tipo 2 en Yucatán (México).

**Métodos utilizados:** Se utilizará una historia clínica estructurada para recolectar la información de antecedentes personales patológicos y no patológicos, datos ginecológicos, estilos de vida y consumo de medicamentos. Se realizarán ciertas mediciones corporales y se determinará de la densidad mineral ósea, así como la cantidad mineral ósea usando un equipo de rayos X con baja potencia diseñado para ese propósito (equipo DXA). La determinación de pentosidina, y otras sustancias presentes en los pacientes diabéticos se realizará por medio de la obtención de muestras de sangre venosa en los participantes. Los datos que se recolecten serán manejados de manera confidencial y no serán compartidos con ninguna persona ajena al proyecto. Para la publicación de resultados, se manejarán

los datos de manera anónima. En caso de ser solicitado se brindará información actualizada obtenida durante el estudio.

**Explicación de riesgos y complicaciones:** Estos procedimientos tienen riesgo de sangrado mínimo de la zona de punción, dolor transitorio, desmayo, sensación de mareo, hematoma aun cuando se realice bajo supervisión o por profesionales. Las complicaciones más frecuentes son dolor, sangrado y hematoma. Siempre se tomarán todas las precauciones necesarias para evitar estas complicaciones. La sangre obtenida se analizará en el laboratorio designado para ese propósito en donde se medirán los niveles de hemoglobina glucosilada, albúmina glicada, pentosidina y glucosa. Los indicadores de salud ósea y de composición corporal (masa grasa) serán estudiados en el presente gabinete, así como las mediciones corporales. El costo del estudio correrá por cuenta de los fondos administrados por parte de los investigadores principales.

**Beneficios para el participante:** Como paciente, tengo claro que no se me ofrecerá ningún beneficio adicional por mi participación en este estudio y tampoco recibire compensación económica alguna. Los gastos que se generen de mi participación en el protocolo de investigación no tendrán costo para mí. Así también, entiendo que puedo decidir no participar en este estudio; si lo hago, no seré penalizado de ninguna manera, ni perderé beneficio alguno al que tenga derecho como paciente de algún centro de salud. Al participar en este estudio los laboratorios de análisis clínicos de hemoglobina glucosilada, albúmina glicada, pentosidina y glucosa en ayunas serán gratuitas es decir sin costo alguno para los participantes, así como la valoración por DXA y la antropometría.

Los resultados serán dados a conocer vía telefónica o en persona (como sea más conveniente para la persona). En caso de que usted requiera el resultado por escrito, podrá solicitarlo a los investigadores. Estos resultados se obtendrán en un tiempo máximo de 1 mes después de la obtención de la muestra.

**Teléfonos de contacto de los investigadores:** El Mtro. Fernando Ferreyro y la Dra. Elda Leonor Pacheco Pantoja, investigadores responsables de este estudio, me proporcionarán la información actualizada que se obtenga de esta investigación y garantizarán la confidencialidad de esta información. Teléfonos de localización: Mtro. Ferreyro (Teléfono oficina: +529999449344), Dra Pacheco. (Teléfono oficina: 999-942-4800 Extensión: 659).

Si tiene alguna duda sobre el proceso expresado en este escrito no dude exponerla hasta resolver todas sus interrogantes; de la misma manera tiene todo el derecho de abandonar su participación en la investigación en el momento que usted lo decida sin que esto lo perjudique.

#### **DECLARACIÓN DE CONSENTIMIENTO DEL SUJETO:**

- Mi participación en este estudio de investigación es voluntaria. Puedo decidir no ser parte o retirarme del estudio de investigación en cualquier momento sin sanciones ni pérdida de beneficios a los cuales tengo derecho.
- El estudio de investigación puede suspenderse en cualquier momento sin mi consentimiento.
- Se me ha dado la oportunidad de hacerle preguntas a mi investigador del estudio acerca de este estudio. Hasta ahora, mis preguntas han sido respondidas a mi entera satisfacción.

Se me ha informado lo siguiente:

- Cuánto tiempo estaré en el estudio de investigación.
- Procedimientos y las pruebas que se realizarán durante el estudio de investigación.
- Los posibles riesgos de participar en este estudio de investigación.

Los datos obtenidos potencialmente pueden ser divulgados con fines científicos, manteniendo el anonimato de mi persona.

Reiterando, el propósito de este estudio me ha sido explicado a mi entera satisfacción y todas mis dudas han sido resueltas. Yo, voluntariamente acepto participar en este estudio. Estoy enterado de que los datos obtenidos en esta investigación pueden ser publicados y difundidos con fines científicos, siempre manteniéndolos anónimos.

---

Participante (Nombre con letra de molde)	Firma	Fecha
		dd/mmm/aaaa

---

Testigo # 1 (Nombre con letra de molde)	Firma	Fecha
		dd/mmm/aaaa

---

Relación del testigo con el participante

---

Dirección del testigo # 1

---

---

Testigo # 2 (Nombre con letra de molde)	Firma	Fecha
		dd/mmm/aaaa

---

Relación del testigo con el participante

---

Dirección del testigo # 2

---

---

Mtro. Fernando Ferreyro Bravo

Firma del investigador responsable

Teléfono oficina: (999) 9449344

---

Dra. Elda Leonor Pacheco Pantoja

Firma del investigador responsable

Teléfono oficina: (999) 942-4800 Extensión: 659

---

**ANEXO 4. Historia clínica****HISTORIA CLÍNICA**

Código: \_\_\_\_\_

Fecha de evaluación: \_\_\_\_\_

Nombre:

Edad:

Fecha de nacimiento:

Antecedentes personales no patológicos:

Antecedentes personales patológicos:

Datos ginecológicos:

¿Menopausia? Si / NO

Edad de la menopausia:

Tipo de menopausia (natural, precoz, artificial):

Tiempo de evolución de la diabetes:

Terapia farmacológica actual:

**Actividad física**

- 1) ¿Sueles hacer ejercicio? Si la respuesta es sí, indicar que tipo de ejercicio, cuantos días por semana y cuánto tiempo.  
Ej. Gimnasio, ejercicio de resistencia (pesas), 4 veces a la semana, por 1 hora.
- 2) ¿Sueles caminar por al menos 30 minutos? (Si la respuesta es sí, indicar cuantos minutos y cuantos días por semana).
- 3) En un día hábil, ¿cuánto tiempo permaneces sentado? (De las 16 horas del día que no pasas durmiendo, ¿cuánto pasas sentado?).

**Datos antropométricos**

<b>Variable antropométrica</b>	<b>Valor</b>
Peso (kg)	
Talla (cm)	
Circunferencia cuello (cm)	
Circunferencia cintura 1 (cm)	
Circunferencia cintura 2 (cm)	
Circunferencia cadera (cm)	

**ANEXO 5. Cuestionario de frecuencia de consumo de alimentos****CUESTIONARIO DE FRECUENCIA DEL CONSUMO DE ALIMENTOS**

Considerar los últimos 12 meses:

**1.- ¿Qué tan seguido bebe 1 vaso de jugo 100% de fruta? (toronja, naranja arándanos, tomate) o verduras?**

- a) Nunca
- b) 1-3 veces al mes (menos de 1 vez por semana)
- c) 1 o 2 veces por semana
- d) 3 a 4 veces por semana
- e) 5 a 7 veces por semana

**2.- ¿Qué tan seguido consume leche como bebida?**

- a) Nunca
- b) 1-3 veces al mes (menos de 1 vez por semana)
- c) 1 o 2 veces por semana
- d) 3 a 4 veces por semana
- e) 5 a 7 veces por semana

**3.- ¿Cuántas veces acostumbra consumir bebidas gaseosas o sodas?**

- a) Nunca
- b) 1-3 veces al mes (menos de 1 vez por semana)
- c) 1 o 2 veces por semana
- d) 3 a 4 veces por semana
- e) 5 a 7 veces por semana

**4.- ¿Cuántas veces acostumbra consumir bebidas alcohólicas?**

- a) Nunca
- b) 1-3 veces al mes (menos de 1 vez por semana)
- c) 1 o 2 veces por semana
- d) 3 a 4 veces por semana
- e) 5 a 7 veces por semana

**5.- ¿Qué tan seguido consume productos lácteos? como yogurt, quesos, etc.**

- a) Nunca
- b) 1-3 veces al mes (menos de 1 vez por semana)
- c) 1 o 2 veces por semana
- d) 3 a 4 veces por semana
- e) 5 a 7 veces por semana

**6.- ¿Qué tan seguido consume café (no descafeinado)?**

- a) Nunca
- b) 1-3 veces al mes (menos de 1 vez por semana)
- c) 1 o 2 veces por semana
- d) 3 a 4 veces por semana
- e) 5 a 7 veces por semana

**7.- ¿Qué tan seguido consume algún tipo de té? (verde, negro, etc., excepto manzanilla).**

- a) Nunca
- b) 1-3 veces al mes (menos de 1 vez por semana)
- c) 1 o 2 veces por semana
- d) 3 a 4 veces por semana
- e) 5 a 7 veces por semana

**8.- ¿Qué tan seguido consume frutas?**

- a) Nunca
- b) 1-3 veces al mes (menos de 1 vez por semana)
- c) 1 o 2 veces por semana
- d) 3 a 4 veces por semana
- e) 5 a 7 veces por semana

**9.- ¿Qué tan seguido consume vegetales? (de hojas verdes: espinacas, acelgas, chaya, brócoli, etc.).**

- a) Nunca
- b) 1-3 veces al mes (menos de 1 vez por semana)
- c) 1 o 2 veces por semana
- d) 3 a 4 veces por semana
- e) 5 a 7 veces por semana

**10.- ¿Qué tan seguido consume frutos secos? (como arándanos, ciruelas, pasas, etc.).**

- a) Nunca
- b) 1-3 veces al mes (menos de 1 vez por semana)
- c) 1 o 2 veces por semana
- d) 3 a 4 veces por semana
- e) 5 a 7 veces por semana

**11.- ¿Qué tan seguido consume carne de pollo, res o cerdo?**

- a) Nunca
- b) 1-3 veces al mes (menos de 1 vez por semana)
- c) 1 o 2 veces por semana
- d) 3 a 4 veces por semana
- e) 5 a 7 veces por semana

**12.- ¿Qué tan seguido consume pescados o mariscos?**

- a) Nunca
- b) 1-3 veces al mes (menos de 1 vez por semana)
- c) 1 o 2 veces por semana
- d) 3 a 4 veces por semana
- e) 5 a 7 veces por semana

**13.- ¿Qué tan seguido consume leguminosas? (soya, lentejas, frijoles, habas, etc.).**

- a) Nunca
- b) 1-3 veces al mes (menos de 1 vez por semana)
- c) 1 o 2 veces por semana
- d) 3 a 4 veces por semana
- e) 5 a 7 veces por semana

**14.- ¿Qué tan seguido consume oleaginosas? (cacaahuates, nueces, semillas, almendras).**

- a) Nunca
- b) 1-3 veces al mes (menos de 1 vez por semana)
- c) 1 o 2 veces por semana
- d) 3 a 4 veces por semana

e) 5 a 7 veces por semana

**15.- ¿Qué tan seguido consume tortillas de maíz?**

a) Nunca

b) 1-3 veces al mes (menos de 1 vez por semana)

c) 1 o 2 veces por semana

d) 3 a 4 veces por semana

e) 5 a 7 veces por semana

**16.- ¿Qué tan seguido consume alimentos ricos en carbohidratos sin fibra? (como galletas, donas, pastelitos, etc.).**

a) Nunca

b) 1-3 veces al mes (menos de 1 vez por semana)

c) 1 o 2 veces por semana

d) 3 a 4 veces por semana

e) 5 a 7 veces por semana

**17.- ¿Qué tan seguido añade azúcar a lo que consume?**

a) Nunca

b) 1-3 veces al mes (menos de 1 vez por semana)

c) 1 o 2 veces por semana

d) 3 a 4 veces por semana

e) 5 a 7 veces por semana

**18.- ¿Qué tan seguido añade edulcorante a lo que consume? (como por ejemplo, stevia, splenda).**

a) Nunca

b) 1-3 veces al mes (menos de 1 vez por semana)

c) 1 o 2 veces por semana

d) 3 a 4 veces por semana

e) 5 a 7 veces por semana

**19.- ¿Qué tan frecuente consume suplementos alimenticios? (como antioxidantes, vitaminas, calcio, hierro, etc.).**

a) Nunca

b) 1-3 veces al mes (menos de 1 vez por semana)

- c) 1 o 2 veces por semana
- d) 3 a 4 veces por semana
- e) 5 a 7 veces por semana

**20.- ¿Qué tan seguido consume frituras?**

- a) Nunca
- b) 1-3 veces al mes (menos de 1 vez por semana)
- c) 1 o 2 veces por semana
- d) 3 a 4 veces por semana
- e) 5 a 7 veces por semana

**21.- ¿Cada cuando consume chocolate amargo?**

- a) Nunca
- b) 1-3 veces al mes (menos de 1 vez por semana)
- c) 1 o 2 veces por semana
- d) 3 a 4 veces por semana
- e) 5 a 7 veces por semana

**22.- ¿Qué tan frecuente consume bebidas energizantes?**

- a) Nunca
- b) 1-3 veces al mes (menos de 1 vez por semana)
- c) 1 o 2 veces por semana
- d) 3 a 4 veces por semana
- e) 5 a 7 veces por semana

Nota: Encuesta modificada de la NHANES en Estados Unidos de Norteamérica (112).

## ANEXO 6. Tabla de frecuencias del consumo de alimentos por grupos

**TABLA DE FRECUENCIAS DEL CONSUMO DE ALIMENTOS POR GRUPOS  
DE PERSONAS DE ESTUDIO**

ALIMENTOS	DMT2 (%)					noDM (%)				
	Nunca	< 1 v/s	1-2 v/s	3-4 v/s	5-7 v/s	Nunca	< 1 v/s	1-2 v/s	3-4 v/s	5-7 v/s
Jugo natural	23.21	19.64	20.54	16.07	20.54	30.43	32.61	13.04	10.87	13.04
Leche	18.75	18.75	24.11	16.96	21.43	16.30	21.74	16.30	13.04	32.61
Bebidas gaseosas	13.51	27.93	17.12	23.42	18.02	21.74	10.87	16.30	6.52	44.57
Bebidas alcohólicas	55.36	33.04	8.93	2.68	0.00	32.61	30.43	27.17	9.78	0.00
Productos lácteos	2.68	4.46	25.89	29.46	37.50	2.17	4.35	23.91	35.87	33.70
Café	40.18	2.68	13.39	7.14	36.61	28.26	11.96	7.61	6.52	45.65
Té	66.96	18.75	4.46	3.57	6.25	58.70	29.35	11.96	0.00	0.00
Frutas	2.68	8.04	9.82	69.64	9.82	2.17	3.26	7.61	26.09	60.87
Verduras	5.36	2.68	24.11	38.39	29.46	6.52	4.35	36.96	31.52	20.65
Frutos secos	50.00	23.21	10.71	8.93	7.14	48.91	8.70	26.09	15.22	1.09
Carne	2.68	8.93	15.18	18.75	54.46	1.09	1.09	13.04	38.04	46.74
Pescado o mariscos	24.11	45.54	28.57	1.79	0.00	29.35	38.04	30.43	2.17	0.00
Leguminosas	2.68	18.75	52.68	16.96	8.93	6.52	4.35	45.65	30.43	13.04
Oleaginosas	8.93	40.18	33.04	17.86	0.00	2.17	19.57	36.96	21.74	19.57
Tortillas maíz	2.68	4.46	16.96	58.04	17.86	4.35	0.00	26.09	19.57	50.00
Carbohidratos	30.36	26.79	18.75	9.82	14.29	10.87	8.70	45.65	10.87	23.91
Azúcar	86.61	13.39	0.00	0.00	0.00	52.17	6.52	2.17	3.26	35.87
Edulcorantes	21.43	24.11	2.68	5.36	46.43	30.43	4.35	15.22	20.65	29.35
Suplementos alimenticios	28.57	0.00	0.89	2.68	67.86	53.26	0.00	0.00	2.17	44.57
Frituras	8.04	16.07	37.50	26.79	11.61	19.57	23.91	38.04	11.96	6.52
Chocolate amargo	95.54	4.46	0.00	0.00	0.00	98.91	1.09	0.00	0.00	0.00
Bebidas energizantes	100.00	0.00	0.00	0.00	0.00	97.83	2.17	0.00	0.00	0.00

*DMT2 = Diabetes mellitus tipo 2; noDM = No diabetes mellitus; v/s: veces/semana.*

