

**Doctorado en Ciencias Biomédicas
Facultad de Ciencias Médicas
Universidad Nacional de Rosario**

TESIS DOCTORAL

**EVALUACIÓN DE LOS NIVELES DE 25(OH)D,
DENSIDAD MINERAL ÓSEA Y PREVALENCIA DE
FRACTURAS VERTEBRALES MORFOMÉTRICAS EN
PACIENTES ADULTOS CON DIABETES MELLITUS
TIPO 2**

Doctorando: Médico Luis Agustín Ramírez Stieben

Directora: Dra. María Lorena Brance

Año 2020

Agradecimientos

A Lorena y Lucas, por iniciarme en la investigación y, más aún, por brindarme su confianza y amistad incondicional desde hace 15 años

A Alfredo Rigalli y Oscar Bottasso, maestros y profesores por antonomasia, por ayudarnos a recorrer el camino de manera más simple

A las personas que conforman el servicio de Endocrinología del Hospital Español y con quienes di mis primeros pasos en esta especialidad. Sin ellos este estudio no hubiese sido posible

A las personas que dirigen el Laboratorio del Hospital Español por su acompañamiento y su rol facilitador en este trabajo

A las personas que forman parte del servicio de Endocrinología del Hospital Germans Trias i Pujol (Badalona, España) por abrirme sus puertas con calidez y amistad

A la Universidad Nacional, pública y gratuita, que me permitió, como a tantas otras personas, empoderarme de un capital cultural inestimable

Dedicatorias

A mis hermanas

A mis padres

A mis amigos y amigas

A mi pueblo, Curuzú Cuatiá

A Noelia, que me acompaña a diario y con la cual estamos escribiendo nuestra historia, formando una familia y esperando la llegada de Ana

A mí

ÍNDICE

RESUMEN.....	6
FUNDAMENTACIÓN	7
INTRODUCCIÓN.....	8
Diabetes mellitus	8
Generalidades	8
Epidemiología.....	8
Patogenia	9
Clasificación	10
Etiología y diagnóstico	11
Metas de control glucémico.....	13
Tratamiento	14
Complicaciones crónicas de la diabetes	17
Vitamina D.....	18
Vitamina D y su bioactivación	18
Receptor de vitamina D y mecanismos genómicos de acción $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$	23
Funciones clásicas de la vitamina D	25
Funciones pleitrópicas de la vitamina D.....	30
Hipovitaminosis D.....	31
Osteoporosis	38
Definición.....	38
Mecanismos fisiopatológicos.....	38
Diagnóstico.....	38
Fragilidad ósea inducida por diabetes.....	39
OBJETIVOS	48
Objetivo general	48
Objetivos específicos	48
MATERIALES Y MÉTODOS	49
Diseño de estudio.....	49
Participantes.....	49

Tratamiento farmacológico hipoglucemiante e hipolipemiente	50
Complicaciones de la DM2 y otros factores de RCV	50
Datos de laboratorio	51
Determinación de 25(OH)D	51
Densidad mineral ósea y uso de drogas antirresortivas	51
Evaluación de fracturas vertebrales morfométricas	52
Evaluación de las calcificaciones vasculares	53
Análisis estadístico	54
Consideraciones éticas	55
RESULTADOS	57
Características epidemiológicas y comorbilidades	57
Análisis demográfico y antropométrico	57
Factores de RCV	58
Perfil lipídico e índice aterogénico	58
Años de DM2 y control glucémico	59
Tratamiento hipoglucemiante	59
Complicaciones microvasculares	60
Complicaciones macrovasculares	60
Niveles plasmáticos de 25(OH)D	60
Análisis de los componentes principales	60
Niveles de 25(OH)D en pacientes con DM2 y GC	62
Niveles de 25(OH)D según control glucémico	64
Niveles de 25(OH)D según tratamiento hipoglucemiante	66
Niveles de 25(OH)D y complicaciones microvasculares en DM2	66
Niveles de 25(OH)D y complicaciones macrovasculares	67
Niveles de 25(OH)D, factores de RCV y síndrome metabólico	67
Niveles de 25(OH)D. Análisis de regresión	73
Potencia de nuestro estudio en la comparación de niveles de 25(OH)D	77
Fracturas vertebrales, densidad mineral ósea y metabolismo fosfocálcico	78
Metabolismo fosfocálcico	78

Densidad mineral ósea.....	78
Fracturas vertebrales morfométricas.....	80
DISCUSIÓN.....	92
CONCLUSIÓN.....	111
ABREVIATURAS.....	112
PUBLICACIONES	117
Revistas científicas.....	117
Presentaciones a congresos científicos	117
Resúmenes publicados	118
ANEXO	119
Fracturas vertebrales. Análisis de las correspondencias múltiples	119
REFERENCIAS	122

Introducción. Niveles bajos de 25(OH)D se asocian a un deterioro de la función de las células β , resistencia a la insulina y riesgo incrementado de diabetes mellitus tipo 2 (DM2). Por otra parte, la mayoría de los estudios reportan un incremento en el riesgo de fractura de cadera en DM2, pero los datos son contradictorios respecto a las fracturas vertebrales (FV).

Objetivos. Evaluar los niveles de 25(OH)D en pacientes adultos con DM2 y su relación con el control glucémico, severidad de la DM2 y factores de riesgo cardiovascular (RCV), y evaluar la densidad mineral ósea de columna lumbar (DMO-L) y de cuello femoral (DMO-CF) en conjunto con la prevalencia de FV.

Materiales y métodos. Estudio observacional, transversal, en el cual evaluamos los niveles de 25(OH)D y la prevalencia de FV morfológicas. Se evaluaron 209 pacientes con DM2 (grupo DM2) y 172 pacientes sin DM2, que se incluyeron como grupo control (GC). Se determinó el nivel de 25(OH)D, DMO-L y DMO-CF. Se obtuvieron radiografías de columna dorsolumbar para evaluar la presencia de FV morfológicas y calcificaciones de aorta abdominal (CAA). Se realizaron análisis de regresión logística. Las diferencias se consideraron significativas cuando $p < 0.05$.

Resultados. El grupo DM2 presentó menores niveles de 25(OH)D (19 vs 22 ng/ml) y mayor proporción de pacientes con deficiencia (49.7% *versus* 35.5%). La 25(OH)D fue menor entre aquellos con bajo nivel de actividad física (AF), hipertensión arterial (HTA), dislipidemia y síndrome metabólico (SM), y correlacionó negativamente con el IMC, glucemia y HbA_{1c}. La deficiencia de 25(OH)D correlacionó con la condición DM2 (OR 2.01) e IMC mayor a 27.6 kg/m² (OR 2.4). Los pacientes con DM2 presentaron mayor DMO-L (1.163 vs 1.017 g/cm²), mayor DMO-CF (0.883 vs 0.793 g/cm²) y mayor prevalencia de FV (34.8 vs 11.6%). Las mujeres con DM2 y FV eran más jóvenes que las del GC con FV (61 vs 71 años). No se observó mayor frecuencia de CAA entre las pacientes con FV y la DMO-L no varió entre aquellas con DM2 con o sin FV. La presencia de DM2 en mujeres se asoció a FV con un OR de 3.54.

Conclusión. Los pacientes con DM2 presentan mayor deficiencia de 25(OH)D. Los niveles de 25(OH)D son menores en pacientes con peor control glucémico, factores de RCV y complicaciones microvasculares. Asimismo, existe una mayor fragilidad ósea expresada a partir de una mayor prevalencia de FV, que suceden a menor edad y a mayor DMO-L.

FUNDAMENTACIÓN

La deficiencia de vitamina D es reconocida como una preocupación en todo el mundo. Sus principales acciones son el mantenimiento de la homeostasis mineral y la regulación del remodelado óseo. En los últimos años, la deficiencia de 25(OH)-vitamina D [25(OH)D] ha sido vinculada al desarrollo de patologías crónicas, como la diabetes mellitus (DM).

La DM comprende un conjunto de enfermedades metabólicas caracterizadas por hiperglucemia secundaria a defectos en la secreción de insulina, en su acción o en ambos. Estudios poblacionales apoyan la hipótesis de que bajos niveles de 25(OH)D se asocian a un deterioro de la función de las células β , resistencia insulínica, intolerancia a la glucosa y riesgo incrementado de diabetes mellitus tipo 2 (DM2). En el estudio NHANES, la deficiencia de vitamina D fue vinculada a un mayor riesgo de complicaciones microvasculares y macrovasculares en pacientes con DM1 y DM2. Varios estudios demostraron una relación inversa entre 25(OH)D, HbA_{1c} y glucemia en ayunas. Sin embargo, otros estudios no demostraron dicha asociación. Por lo tanto, se necesitan más estudios para determinar una relación entre ambas entidades.

Por otra parte, aunque las complicaciones crónicas de la DM son bien conocidas (tanto micro como macrovasculares), estudios recientes han demostrado que otros tejidos y órganos pueden verse afectados por la DM. El sistema musculo-esquelético es uno de ellos. La osteoporosis ha sido definida como una enfermedad caracterizada por masa ósea disminuida y un deterioro microarquitectónico del tejido óseo que da lugar a un incremento en su fragilidad y, consecuentemente, a un incremento en el riesgo de fracturas. Una de cada tres mujeres y uno de cada cinco varones mayores de 50 años experimentarán una fractura osteoporótica durante su vida. La mayoría de los estudios informan un incremento en el riesgo de fractura de cadera en pacientes con DM2. Sin embargo, los datos respecto a las FV son contradictorios.

INTRODUCCIÓN

DIABETES MELLITUS

GENERALIDADES

La DM es una afección crónica que se produce cuando se dan niveles elevados de glucosa en sangre debido a que el organismo deja de producir o no produce suficiente cantidad de la hormona denominada insulina, o no logra utilizar dicha hormona de modo eficaz.¹

La falta de insulina o la incapacidad de las células de responder ante la misma provocan hiperglucemia, que es la principal característica de la DM. La hiperglucemia, de no controlarse, puede provocar daños a largo plazo en varios órganos del cuerpo, que conllevan el desarrollo de complicaciones sanitarias incapacitantes y peligrosas para la supervivencia tales como enfermedades cardiovasculares, neuropatía, nefropatía o enfermedades oculares que acaban en retinopatía y ceguera. Por otra parte, si se logra controlar adecuadamente, estas graves complicaciones se pueden retrasar o prevenir. En los últimos 10-15 años se han logrado avances notables en el tratamiento de los pacientes con DM2, existiendo numerosas opciones terapéuticas.²

EPIDEMIOLOGÍA

La International Diabetes Federation (IDF) estima que a nivel mundial 463 millones de personas padecen DM, pudiendo incrementarse a 642 millones para el año 2040 debido al incremento en la incidencia tanto de DM tipo 1 (DM1) como DM2.³ La DM2 afecta al 25% de los adultos mayores en Estados Unidos (incluyendo casos diagnosticados y no diagnosticados). El 77% de las personas con DM2 viven en países con ingresos medios y bajos y 179 millones están sin diagnosticar. Estas cifras son mucho más altas que las previstas hace una década, lo que indica que la epidemia global sigue avanzando.⁴

La repercusión económica de la DM es enorme. Se proyecta que el gasto alcanzará los 825 mil millones de dólares para 2030 y los 845 mil millones de dólares para 2045. Estas proyecciones son conservadoras, ya que solo tienen cuenta los cambios demográficos y presuponen que el gasto medio por persona y la prevalencia de DM permanecerán constantes.³ El aumento del costo está relacionado con complicaciones, enfermedades concurrentes y aumento de la complejidad de la asistencia debido a los costes de prescripción y frecuencia de consultas.⁵ Sin embargo, este incremento en los gastos no es equitativo. Se ha observado que los países de ingresos bajos gastan significativamente menos que los países de ingresos altos y medianos, tanto en el gasto total en salud como el gasto medio por persona (Figura 1). Esta situación se asocia, inexorablemente, a una mayor mortalidad antes de los 60 años en países de bajos ingresos.⁶

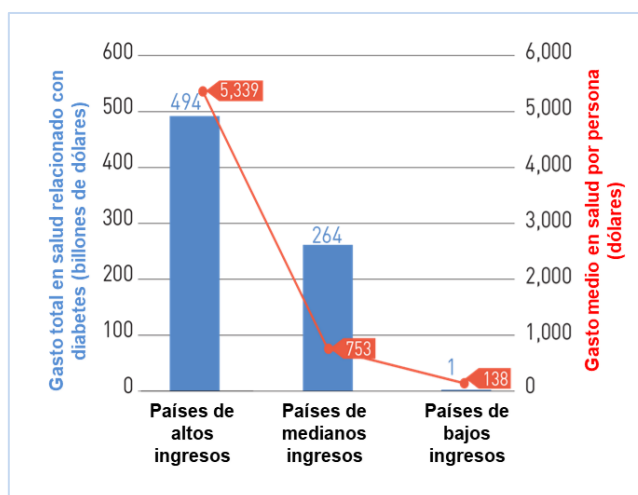


Figura 1. Gasto medio en salud y DM por persona. Modificado de Saeedi y col.⁶

PATOGENIA

La patogenia de la DM2 es compleja y consiste una interacción de factores genéticos y medioambientales. Se ha comprobado que varios factores medioambientales cumplen un rol importante en la aparición de la enfermedad, en especial el consumo excesivo de calorías que provoca obesidad y un estilo de vida sedentario. Desde una perspectiva fisiopatológica, todas las personas con DM2 presentan tres anomalías fundamentales:⁷

- Resistencia a la acción de la insulina en los tejidos periféricos, sobre todo músculo, grasa e hígado.
- Secreción anómala de insulina, principalmente en respuesta al estímulo de la glucosa.
- Aumento de la producción hepática de glucosa.

La resistencia a la insulina en el músculo y el hígado y la falla de las células β representan los defectos fisiopatológicos centrales en la DM2. Actualmente, se reconoce que el fracaso de la célula β ocurre mucho antes y es más grave de lo que se pensaba anteriormente. En los pacientes que se ubican en el tercil superior de intolerancia la glucosa (glucemia a los 120 minutos tras prueba de tolerancia oral entre 180-199 mg/dl), ya se ha perdido entre el 80-85% de la función celular β (Figura 2).⁸

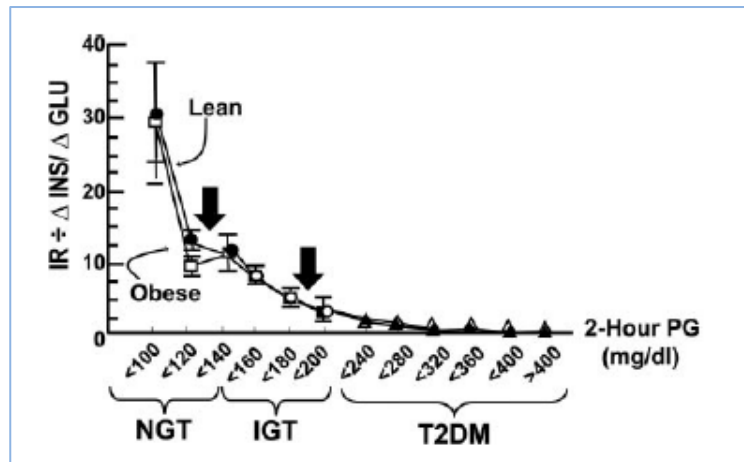


Figura 2. Índice de disposición de la insulina en pacientes tolerantes a la glucosa , intolerantes y DM2. Gastaldelli y col.⁸

Asimismo, las células grasas (lipólisis acelerada), el tracto gastrointestinal (deficiencia/resistencia a la incretina), las células α (hiperglucagonemia), los riñones (aumento de la reabsorción tubular de glucosa) y el cerebro (resistencia a la insulina) juegan papeles importantes en el desarrollo de la DM2.⁷

CLASIFICACIÓN

La clasificación y el diagnóstico de la DM son complejos y han sido tema de muchas consultas, debates y revisiones a lo largo de muchas décadas, pero hoy día está generalmente aceptado que existen principalmente tres tipos de DM: DM1, DM2 y diabetes gestacional (DG). Existen también otros tipos de DM menos frecuentes, como son la diabetes monogénica o la secundaria. Alrededor del 1 al 5% del total de casos de DM se deben a la diabetes monogénica.⁹ La DM secundaria surge como complicación de otras enfermedades, como trastornos hormonales (tales como la enfermedad de Cushing o la acromegalia), enfermedades del páncreas (como la pancreatitis) o como resultado del uso de algunos medicamentos (como los corticosteroides).²

DIABETES MELLITUS TIPO 2

La DM2 es la forma más frecuente de DM, y representa alrededor del 90% del total de casos de dicha afección.¹⁰ En la DM2, la hiperglucemia es el resultado de una producción inadecuada de insulina y la incapacidad del organismo de responder plenamente a dicha hormona, que se define como resistencia a la insulina. La DM2 se ve con más frecuencia en adultos mayores, pero aparece cada vez con más frecuencia en niños, adolescentes y jóvenes adultos debido al aumento de los niveles de obesidad, a la falta de AF y a las deficiencias de la dieta. A nivel mundial, la prevalencia de DM2 es alta y está creciendo en todas las regiones del planeta. Es probable que este incremento venga potenciado por el envejecimiento de la población, el desarrollo económico y el aumento de la urbanización, que conllevan un tipo de

vida más sedentario y un mayor consumo de alimentos poco saludables, vinculados a la obesidad.¹¹

ETIOLOGÍA Y DIAGNÓSTICO

Existe abundante información sobre los factores responsables de del desarrollo de DM2 (Tabla 1). Las causas de la DM2 no se comprenden plenamente, pero existe un fuerte vínculo con el sobrepeso y la obesidad así como con la edad avanzada, además del origen étnico y los antecedentes familiares. En el pasado, se la consideraba un trastorno del envejecimiento. Aunque sigue siendo cierto de alguna manera, al incrementarse la prevalencia de obesidad en niños y adolescentes también se ha incrementado la prevalencia de DM2 en personas de estos grupos etarios (Tabla 1).⁴

Factores genéticos
Marcadores genéticos
Antecedentes familiares
-Genes ahorradores”
Características personales
Sexo
Edad
Etnia
Factores de riesgo conductuales y relacionados con el estilo de vida
Obesidad
Sedentarismo
Nutrición
Estrés
Occidentalización, urbanización, modernización
Determinantes metabólicos y categorías de riesgo intermedio de DM2
Intolerancia a la glucosa
Resistencia a la insulina
Determinantes relacionados con el embarazo
Paridad
Diabetes gestacional
Malnutrición o hipernutrición intrauterina
DM en hijos de mujeres con diabetes gestacional

Tabla 1. Determinantes epidemiológicos y factores de riesgo de DM2. Modificado de Zimmer y col.⁴

CRITERIOS DIAGNÓSTICOS

El diagnóstico de DM se basa en la medición de la glucemia. En la Tabla 2 se describen los criterios actuales para diagnosticar DM y las distintas categorías de prediabetes y de riesgo elevado para DM.

Análisis	Normoglucemia	Aumento del riesgo ^a			Diabetes ^b
		GAA	Intolerancia a la glucosa	Riesgo alto	
GP en ayunas (mg/dl)	<110	110-125			≥126
GP a los 120 min (mg/dl)	<140		140-199		≥200
HbA _{1c} (%)				5.7-6.4	≥6.5
GP casual (mg/dl)					≥200 ^c

GAA: glucemia alterada en ayunas. GP: glucemia plasmática.

^a El riesgo de DM es continuo; se extiende desde el límite inferior y se hace desproporcionadamente mayor en el extremo superior de los intervalos señalados.

^b En ausencia de hiperglucemia evidente, un resultado debe ser confirmado mediante repetición del análisis.

^c Más síntomas típicos de DM o de crisis hiperglucémica (cetoacidosis y/o síndrome de hiperglucemia hiperosmolar no cetósica).

Tabla 2. Criterios diagnósticos de diabetes. Modificado de American Diabetes Association (ADA)¹²

Los puntos de corte están basados en cálculos de umbral para las complicaciones de la DM, porque la glucemia varía de manera continua. El criterio principal de valoración utilizado para evaluar la relación entre glucemia y complicaciones es la retinopatía (Figura 3).¹³ También una relación entre glucemia y ECV.

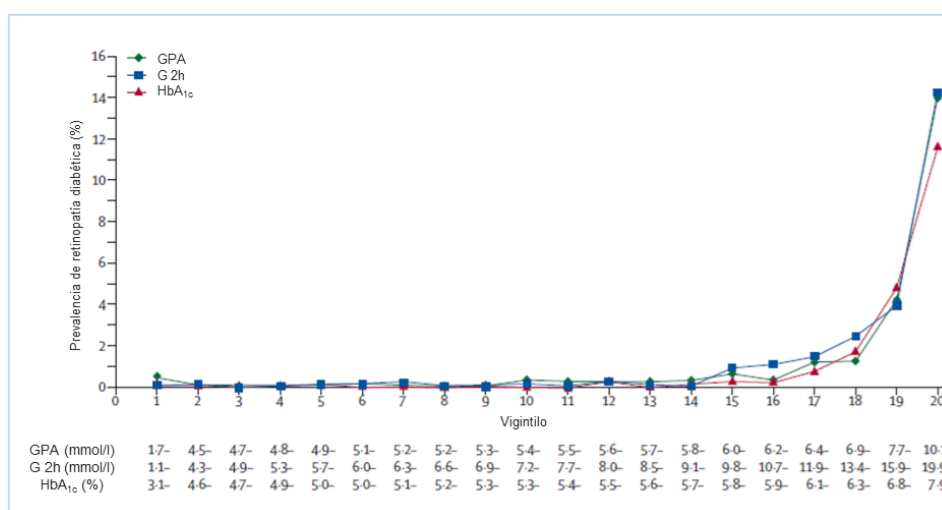


Figura 3. Prevalencia de retinopatía según glucemia en ayunas (GPA), glucemia a 120 min de prueba de tolerancia (G 2h) y HbA_{1c}. Modificado de Colagiuri y col.¹³

CRIBADO

La aparición de DM2 suele ser lenta y se suele presentar sin los trastornos metabólicos agudos que aparecen en la DM1, por lo que resulta muy difícil determinar el momento exacto

de su aparición. Como resultado, a menudo transcurre un período prolongado previo a la detección, ya que entre un tercio y la mitad del total de casos de DM2 de la población podrían estar sin diagnosticar porque son asintomáticos durante varios años. El retraso diagnóstico aumenta el riesgo de enfermedad microvascular y macrovascular. Además, las personas afectadas tienen mayor probabilidad de dislipidemia, HTA (HTA) y obesidad. Por lo tanto, es importante realizar un cribado en personas con factores de riesgo de desarrollar DM2 (Tabla 3).¹²

Familiar de primer grado con DM
Sobrepeso u obesidad (IMC ≥ 25 kg/m ² o ≥ 30 kg/m ²)
Etnia de alto riesgo (nativos americanos, afroamericanos, isleños del Pacífico, asiático americano)
Sedentarismo
HTA
HDL ≤ 36 mg/dl y/o TG > 250 mg/dl
Mujeres con síndrome de ovario poliquístico
Mujer con antecedente de diabetes gestacional y/o hijo con peso al nacer ≥ 4.5 kg
Acantosis nigricans
Antecedente de ECV
Edad por encima de 45 años
Abreviaturas. HDL: high density lipoprotein. TG: triglicéridos

Tabla 3. Factores de riesgo de diabetes tipo 2. Modificado de American Diabetes Association (ADA)¹²

METAS DE CONTROL GLUCÉMICO

La hiperglucemia define la DM, por lo tanto, el control glucémico es fundamental. Los estudios Kunamoto y *U.K. Prospective Diabetes Study (UKPDS)* confirmaron que el control glucémico intensivo disminuye significativamente las complicaciones microvasculares en pacientes con DM2 de corta duración, con efectos duraderos a largo plazo. A su vez, luego de 10 años de seguimiento observacional en la cohorte de pacientes del UKPDS, aquellos originalmente asignados al control glucémico intensivo tuvieron reducciones significativas a largo plazo en la frecuencia de infarto agudo de miocardio y en la mortalidad global.^{14,15} Esto resume que, una vez diagnosticada la DM2, existen intervenciones que pueden mejorar los resultados sobre la salud de las personas y, asimismo, ser de alta eficacia económica. Sin embargo, también debe llevarse a cabo un plan estratégico de control de los restantes factores de RCV, como la HTA y/o dislipidemia.¹⁶

El control glucémico se evalúa, principalmente, mediante la determinación de HbA_{1c}, que fue la medida estudiada en ensayos clínicos para demostrar los beneficios de un mejor control glucémico. Para muchas personas con DM2, el monitoreo ambulatorio de glucemia capilar es fundamental para lograr los objetivos glucémicos. Esto se cumple, especialmente, en aquellas que se encuentran bajo tratamiento con insulina. En la Tabla 4 se exponen las metas de control glucémico. Como la DM es una enfermedad crónica y progresiva, un objetivo que podría ser

apropiado para un individuo al comienzo de la enfermedad, puede cambiar con el tiempo. La expectativa de vida y el potencial individual y/o social para obtener beneficios (como por ejemplo, las limitaciones en los recursos económicos o su inequitativa distribución para un adecuado manejo de la DM) conducen a la individualización e, incluso, a la flexibilización de las metas de control. Además, con una mayor duración de la enfermedad, el control glucémico es más dificultoso. Por lo tanto, los objetivos de HbA_{1c} deben reevaluarse con el tiempo para equilibrar riesgos y beneficios a medida que cambian las condiciones del paciente.¹⁷

HbA _{1c}	<7%
Glucemia capilar pre-prandial	80-130 mg/dl
Glucemia capilar post-prandial	<180 mg/dl

Tabla 4. Objetivos glucémicos. Modificado de American Diabetes Association (ADA)¹⁷

TRATAMIENTO

PROBLEMÁTICA

En los últimos años se ha producido una transformación conceptual de los principios de tratamiento de la DM2. Fundamentalmente, ha cambiado el grado de preocupación como problema de salud pública, siendo una de las cuatro condiciones priorizadas en la agenda de enfermedades no transmisibles de la OMS. Sin embargo, la evaluación del acceso a medicamentos como indicador del grado de atención de la DM2 demuestra que las poblaciones más pobres tienen menor disponibilidad. El costo de los medicamentos influye en la capacidad de las personas de acceder al mismo. Por ejemplo, para la metformina, se demostró que el 0,7% de los hogares en países de altos ingresos y el 26.9% de los hogares en países de bajos ingresos, no podían pagar este medicamento. La falta de asequibilidad de la insulina fue mayor con el 2,8% de los hogares en países de altos ingresos y el 63% de los hogares en países de bajos ingresos. Aunque se ha logrado una mayor comprensión de la compleja y multifactorial patogénesis de la DM2, conduciendo al desarrollo de varias clases nuevas de terapias para reducir los niveles de glucemia, varios estudios también han demostrado que el costo de los medicamentos se encuentra en aumento. Este impacto financiero puede recaer en el individuo y/o en el sistema de salud, dependiendo de las circunstancias locales.⁶

OPCIONES TERAPÉUTICAS

Aunque un análisis exhaustivo de los aspectos terapéuticos de la DM2 sobrepasa los objetivos de esta revisión, realizaremos una breve referencia de las opciones terapéuticas para la DM2.

ANTIDIABÉTICOS ORALES

En la Tabla 5 se agrupan a los antidiabéticos según trastorno fisiopatológico subyacente.

Disminución de la secreción de insulina	Disminución de la captación periférica de glucosa	Incremento de la producción hepática de glucosa	Incremento de la reabsorción tubular de glucosa
<ul style="list-style-type: none"> • Sulfonilureas, glinidas • Insulina y análogos • Inhibidores de la dipeptidilpeptidasa IV • Análogos del GLP-1 	<ul style="list-style-type: none"> • Tiazolidindionas: <i>pioglitazona</i> 	<ul style="list-style-type: none"> • Biguanidas: <i>metformina</i> • Tiazolidindionas: <i>pioglitazona</i> • Análogos del GLP-1 	<ul style="list-style-type: none"> • Inhibidores del transportador sodio-glucosa 2
Incremento de la lipólisis	Disfunción de neurotransmisores	Disminución del efecto incretina	Incremento de la secreción de glucagón
<ul style="list-style-type: none"> • Tiazolidindionas: <i>pioglitazona</i> 	<ul style="list-style-type: none"> • Bromocriptina 	<ul style="list-style-type: none"> • Inhibidores de la dipeptidilpeptidasa IV • Análogos del GLP-1 	<ul style="list-style-type: none"> • Análogos del GLP-1

Tabla 5. Antidiabéticos según trastorno fisiopatológico

MECANISMOS DE ACCIÓN

- La **metformina** aumenta la actividad de la proteína quinasa activada por adenosina monofosfato hepática, reduciendo así la gluconeogénesis y lipogénesis hepática, y aumentando la captación de glucosa mediada por insulina en los músculos.¹⁸

- Las **sulfonilureas** se unen a los canales de potasio sensibles al trifosfato de adenosina (canales de K_{ATP}) en las células β del páncreas; esto conduce a la inhibición de esos canales y altera el potencial de membrana en reposo de la célula, provocando un influjo de calcio y la estimulación de la secreción de insulina.¹⁹

- Las **meglitinidas** ejercen sus efectos a través de diferentes receptores de células β pancreáticas, pero actúan de manera similar a las sulfonilureas al regular los canales de potasio sensibles al trifosfato de adenosina en las células beta pancreáticas, lo que provoca un aumento en la secreción de insulina.²⁰

- Las **tiazolidinedionas** activan el receptor y activado por el proliferador de peroxisomas (PPAR- γ), un receptor nuclear, para aumentar la sensibilidad a la insulina y la captación periférica resultante de glucosa; también aumentan el nivel de adiponectina, una citoquina secretada por el tejido graso que aumenta, no solo el número de los adipocitos sensibles a la insulina, sino que también estimulan la oxidación de los ácidos grasos.²¹

- Los **inhibidores de la alfa-glucosidasa** inhiben competitivamente las enzimas α -glucosidasa en las células del borde en cepillo del intestino que digieren el almidón de la dieta, inhibiendo así la reabsorción de polisacáridos y el metabolismo de la sacarosa a glucosa y fructosa.²²

- Los **inhibidores de DPP-4** inhiben la enzima dipeptidil peptidasa 4 (DPP-4). Estos desactivan el polipéptido insulínico dependiente de glucosa (GIP) y el péptido 1 similar al glucagón (GLP-1), entre otros. Por lo tanto, influyen en el control de la glucosa a través de

múltiples efectos, como disminuir la liberación de glucagón y aumentar la liberación de insulina dependiente de glucosa, disminuir el vaciamiento gástrico y aumentar la saciedad.²³

- Los **inhibidores de SGLT2** inhiben el cotransportador de sodio-glucosa 2 [del acrónimo en inglés *sodium-glucose transport protein 2 (SGLT-2)*] en los túbulos proximales de glomérulos renales, inhibiendo la reabsorción de glucosa en un 90% y dando lugar a glucosuria en personas con DM, lo que a su vez reduce los niveles de glucosa plasmática.²⁴

- Los **agonistas del receptor de GLP-1** [del acrónimo en inglés *glucagon like peptide-1 (GLP-1)*] potencian la secreción de insulina dependiente de glucosa aumentando los niveles de insulina y reduciendo los niveles de glucosa. Además, los agonistas del receptor de GLP-1 potencian la inhibición dependiente de la glucosa de la secreción de glucagón, lo que también reduce los niveles de glucosa. Finalmente, debido a los niveles supra fisiológicos de actividad de GLP-1, los agonistas del receptor de GLP-1 de acción corta retrasan el vaciamiento gástrico resultando en una disminución de los niveles de glucosa post-prandial induciendo saciedad.²⁵

La metformina sigue siendo la farmacoterapia de primera línea para pacientes con DM2, mientras que el uso de otros agentes bien establecidos, como sulfonilureas, meglitinidas, pioglitazona e inhibidores de la α -glucosidasa, varía en las diferentes regiones. Pueden requerirse dos o tres agentes con diferentes mecanismos de acción a medida que progresa la DM2 (Tabla 6).²⁶

Grupo farmacológico	Droga	Dosis inicial (mg/día)	Dosis usual (mg/día)	Dosis máxima (mg/día)
Biguanidas	Metformina	500	850-2000	2550
Sulfonilureas	Glibenclamida	2.5	5-10	15
	Glimepirida	1	2-4	6
	Glicazida	30	30-90	120
Tiazolidindionas	Pioglitazona	15-30	15-45	60
Inhibidores de la dipeptidilpeptidasa IV	Vildagliptina	100	100	100
	Sitagliptina	100	100	100
	Linagliptina	5	5	5
	Saxagliptina	5	5	5
Inhibidores del transportador sodio-glucosa 2	Dapagliflozina	10	10	10
	Empagliflozina	10-25	10-25	25
	Canagliflozina	100	100	100
Análogos de GLP-1	Liraglutide	0.6	1.2	1.8
Abreviaturas. GLP: glucagon-like-peptide-1				

Tabla 6. Antidiabéticos: dosis inicial, usual y máxima. Modificado de American Diabetes Association (ADA)²⁶

INSULINOTERAPIA

El tratamiento con insulina en pacientes con DM2 es un complemento de la secreción endógena de la insulina, tanto en estado basal, para regular la producción hepática de glucosa, como en estado post-prandial, en el que un incremento de la liberación de insulina facilita la entrada de glucosa en el músculo y en la grasa para almacenamiento, con la finalidad de permitir el metabolismo inter-prandial. La tecnología recombinante del ADN ha permitido disponer de insulina de una manera fácil y económica. Estas tecnologías se han aplicado también para crear análogos de insulina, modificando la molécula de insulina humana. Estas modificaciones alteran la farmacocinética y farmacodinámica, intentando imitar la actividad basal y el pico de actividad de la insulina, de forma similar a la producida por las células beta del páncreas.²⁷ En la actualidad, casi toda la insulina utilizada en el mundo es insulina recombinante de origen humano (insulina corriente o NPH) o un análogo. Estos últimos se agrupan en análogos de acción rápida (lispro, aspártica y glulisina) y de acción prolongada (glargina, detemir, degludec) (Tabla 7). En líneas generales, se requiere insulinoterapia si con los antidiabéticos no se alcanzan o mantienen las metas de control glucémico.²⁸

		Inicio de acción	Máximo efecto de acción	Duración total de acción	Modo de aplicación
Insulinas humanas	Regular	30 minutos	2-3	4-6	30 minutos antes de ingerir alimentos
	NPH	2-3 horas	4-6 horas	12-16	1-3 veces/día
Análogos ultra-rápidos	Lispro, aspártica, glulisina	5 minutos	1 hora	2-3 horas	5 minutos antes de comenzar la ingesta, durante o inmediatamente después
Análogos lentos y ultra-lentos	Detemir	1-2 horas	5 horas	12-16 horas	1-2 veces/día
	Glargina 100 UI/ml	2-3 horas	Poco pico	20-24 horas	1-2 veces/día
	Degludec	1,5-3 horas	No hay pico	42 horas	1 vez/día
	Glargina 300 UI/ml	1 hora	No hay pico	42 horas	1 vez/día

Tabla 7. Insulinas y análogos de insulina

COMPLICACIONES CRÓNICAS DE LA DIABETES

Las complicaciones clásicas de la DM son bien conocidas e incluyen las microvasculares (nefropatía, retinopatía y neuropatía) y las macrovasculares [ECV, enfermedad arterial periférica y enfermedad cerebrovascular]. Recientemente, estudios epidemiológicos han demostrado que otros órganos y tejidos sufren los efectos deletéreos de la DM. El sistema musculoesquelético parecería ser uno objetivo del daño mediado por la DM dando lugar al desarrollo de fragilidad ósea inducida por DM.^{29,30}

VITAMINA D

En los últimos años, la vitamina D ha recibido mayor atención debido al resurgimiento de la deficiencia de vitamina D y el raquitismo como un problema de salud global, junto con evidencia convincente que indica que la 1,25-dihidroxitamina D_3 [$1,25(OH)_2D_3$], la forma hormonalmente activa de la vitamina D, genera respuestas biológicas extraesqueléticas que incluyen la inhibición de la progresión de las células de cáncer (mama, colon y próstata), efectos sobre el sistema cardiovascular e inmunomoduladores generando efectos beneficiosos en una serie de enfermedades autoinmunes, como la esclerosis múltiple y la enfermedad inflamatoria intestinal.³¹

VITAMINA D Y SU BIOACTIVACIÓN

VITAMINA D Y $25(OH)D_3$

La vitamina D_3 (colecalfiferol), forma natural de vitamina D, se produce en la piel a partir del 7-dehidrocolesterol. Tras la irradiación solar [radiación solar ultravioleta B (UVB) entre 290-315 nm], el 7-dehidrocolesterol produce pre-vitamina D_3 que sufre un reordenamiento sensible a la temperatura de tres enlaces dobles para formar vitamina D_3 . La síntesis de vitamina D en la piel es la fuente más importante de vitamina D y depende de la intensidad de la irradiación ultravioleta que depende de la estación y la latitud. La vitamina D también se puede obtener de la dieta. Sin embargo, la vitamina D está presente en solo unos pocos alimentos (que incluyen productos lácteos fortificados y aceites de pescado).

La vitamina D_3 en sí misma no es biológicamente activa. La vitamina D_3 es transportada en la sangre por la proteína de unión a la vitamina D [del acrónimo en inglés *Vitamin D-Binding Protein (DBP)*]; se une a la vitamina D y sus metabolitos al hígado. En el hígado, la vitamina D_3 se hidroxila en el carbono 25 para producir 25-hidroxitamina D_3 [$25(OH)D_3$]. $25(OH)D_3$ es la principal forma circulante de vitamina D. La determinación de su concentración en el suero es uno de los biomarcadores más confiables del estado de vitamina D.³² No se ha informado que la síntesis de $25(OH)D_3$ se encuentre altamente regulada.³³ Muchas enzimas del citocromo P-450 (CYP), incluidas CYP2R1, CYP27A1 y CYP2D25, se han considerado como las candidatas responsables de la conversión de la vitamina D en $25(OH)D_3$.³⁴

Se ha sugerido que CYP2R1, primero identificado como una vitamina D 25-hidroxilasa microsómica, es la 25-hidroxilasa clave, ya que los pacientes con una mutación del CYP2R1 tienen deficiencia de $25(OH)D_3$ y síntomas de raquitismo dependiente de vitamina D.³⁵ Estudios recientes que utilizan ratones mutantes *null Cyp2r1* demuestran que CYP2R1 es la enzima principal responsable de la 25-hidroxilación de la vitamina D. Sin embargo, en los ratones *null Cyp2r1*, aunque los niveles de $25(OH)D_3$ se reducen drásticamente, la síntesis de $25(OH)D_3$ no

se elimina, lo que sugiere la presencia de otras 25-hidroxilasas de vitamina D aún no identificadas.³⁶

La 25(OH)D₃ es transportada por DBP al riñón y, posteriormente, es filtrada por el glomérulo. En el riñón, la megalina, una proteína transmembrana de 600 kDa y un miembro de la superfamilia de receptores de lipoproteínas de baja densidad, actúa como un receptor de la superficie celular para DBP, lo que resulta en la absorción de 25(OH)D₃ por internalización endocítica en las células epiteliales tubulares.³⁷ La importancia de la captación renal de megalina y el metabolismo de 25(OH)D₃ se demuestra en estudios que utilizan ratones *knockout* de megalina. Los ratones que carecen de megalina pierden DBP y 25(OH)D₃ en la orina y tienen defectos del metabolismo óseo que se asemejan al raquitismo deficiente en vitamina D.³⁸ Cubulin, un segundo receptor de superficie para DBP en el túbulo proximal, se asocia a la megalina para internalizar complejos de DBP y 25(OH)D₃. Además, una proteína adaptadora citoplasmática denominada *disabled 2*, al unirse a la cola citoplasmática de la megalina participa en la captación celular de 25(OH)D₃-DBP y el enrutamiento adecuado al receptor.³⁹

CYP27B1

En el túbulo renal proximal, 25(OH)D₃ se hidroxila en la posición del carbono 1 del anillo, dando lugar a la formación de 1,25(OH)₂D₃, la forma funcional y hormonalmente activa de vitamina D, responsable de la mayoría de las acciones biológicas de la vitamina D.

La 25(OH)D 1 α -hidroxilasa renal (CYP27B1 mitocondrial), que metaboliza 25(OH)D₃ a 1,25(OH)₂D₃, comprende un citocromo P450, una ferredoxina y una ferredoxina reductasa, presentes predominantemente en el riñón (túbulos rectos proximales).⁴⁰ Las mutaciones inactivantes o que eliminan CYP27B1 causan *raquitismo dependiente de la vitamina D tipo 1* [Vitamin D dependent rickets type 1 (VDDR1)] a pesar de una ingesta normal de vitamina D.⁴¹ Los ratones *null Cyp27b1* han proporcionado un modelo de ratón de VDDR1. Estos ratones tienen raquitismo, niveles indetectables de 1,25(OH)₂D₃, hipocalcemia e hiperparatiroidismo secundario.⁴²

Se ha sugerido que, en animales y humanos sanos, CYP27B1 solo se expresa en el riñón y, durante el embarazo, en la placenta.³³ Sin embargo, la producción extrarrenal de CYP27B1 se ha demostrado en pacientes con sarcoidosis. Los macrófagos se identificaron como la fuente de producción extrarrenal de 1,25(OH)₂D₃ que resulta en hipercalcemia e hipercalcemia en estos pacientes. Además de la sarcoidosis, también se ha identificado hipercalcemia en pacientes con enfermedad de Crohn.⁴³ Se sugirió que los macrófagos activados del granuloma de Crohn son responsables de la hipercalcemia en la enfermedad de Crohn. El CYP27B1 producido por los macrófagos, a diferencia del CYP27B1 renal, no se suprime la 1,25(OH)₂D₃ elevada, sino que está regulado por estímulos inmunes [interferón γ y lipopolisacárido (LPS)]. También se ha demostrado la expresión de CYP27B1 en las células

neoplásicas, tejido paratiroideo y varios otros tejidos.⁴⁴ Sin embargo, no se ha determinado si existe un impacto funcional de la actividad de CYP27B1 *in vivo* en sitios distintos del riñón y la placenta en condiciones fisiológicas normales.

DPB

Aunque DBP funciona como una proteína de unión en el suero para todos los metabolitos de la vitamina D [20 veces menos afinidad por $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ que por $25(\text{OH})\text{D}_3$], también puede secuestrar actina, unir ácidos grasos y puede funcionar como factor quimiotáctico en el reclutamiento de neutrófilos.^{45,46} En ratones *null Dbp*, se ha informado que el reclutamiento de neutrófilos está afectado. Cabe señalar que, aunque hay una disminución marcada en los niveles séricos de $25(\text{OH})\text{D}_3$ y $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ en ratones *null Dbp*, el calcio sérico, el fósforo y la paratohormona (PTH) son equivalentes en *null Dbp* y ratones *wild type* (WT).⁴⁷ Sin embargo, los ratones *null Dbp* fueron más susceptibles a desarrollar osteomalacia cuando se les dio una dieta deficiente en vitamina D, lo que indica que DBP puede ayudar a mantener reservas estables de vitamina D. Estudios más recientes en ratones *null Dbp* han demostrado que estos ratones son capaces de generar en los tejidos niveles de $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ comparables a los de ratones WT y que la inducción de genes diana de vitamina D es similar en ratones WT y *null Dbp*.⁴⁸ Por lo tanto, los niveles normales de calcio en suero en ratones *null Dbp* pueden ser causados por la capacidad del receptor de vitamina D (VDR) para concentrar $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ en los tejidos, debido a su alta afinidad por $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ que resulta en la activación de genes implicados en el mantenimiento de la homeostasis del calcio. Los estudios en humanos han demostrado que la DBP es altamente polimórfica, con tres variantes comúnmente reconocidas (*GC1F*, *GC1S*, *GC2*) que han demostrado afectar la función de la proteína. Las variaciones resultantes en la secuencia de aminoácidos de DBP parecen alterar la afinidad de unión de DBP por los ligandos de vitamina D, con *Gc1F* teniendo la mayor afinidad por los metabolitos de vitamina D y *Gc2* con la menor afinidad.⁴⁹ Un estudio *in vitro* demostró que la adición de DBP de mayor afinidad (*Gc1f /1f*) reduce el efecto de $25(\text{OH})\text{D}_3$ sobre la expresión génica en monocitos, en comparación con las formas polimórficas de DBP de menor afinidad (*Gc1s* o *Gc2*). Esto indicaría que los polimorfismos de DBP pueden influir en la biodisponibilidad de $25(\text{OH})\text{D}_3$.³⁷ Se necesitan más estudios para entender el significado de *biodisponible versus* $25(\text{OH})\text{D}_3$ total, como así también con $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$.

CYP24A1

En el riñón, además de la conversión a $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ por CYP27B1, $25(\text{OH})\text{D}_3$ se puede convertir a $24,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ por hidroxilación en el carbono 24 por CYP24A1, una enzima citocromo P450 de la membrana interna mitocondrial.⁵⁰ Esta enzima puede hidroxilar no solo $25(\text{OH})\text{D}_3$ sino también $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$. Se ha sugerido que el $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ es el sustrato preferido de la CYP24A1.⁵¹ CYP24A1 limita la cantidad circulante de $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$; cuando circulan altos niveles de $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$, la CYP24A1 incrementa la conversión de $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ en productos

24-hidroxiados destinados a la excreción, o bien, produciendo 24,25(OH)₂D₃ y así disminuir el conjunto de 25(OH)D₃ disponible para la 1α-hidroxiación. CYP24A1 también puede catalizar la vía de oxidación del carbono 23 que resulta en la formación de 1,25(OH)₂D₃-26,23 lactona a partir del sustrato 1,25(OH)₂D₃ y la formación de 25(OH)D₃-26,23 lactona a partir de 25(OH)D₃ (Figura 4).⁵⁰ CYP24A1 está presente en todas las células que contienen el VDR. Por lo tanto, además de regular las concentraciones circulantes de 1,25(OH)₂D₃, CYP24A1 también puede modular los niveles de 1,25(OH)₂D₃ dentro de la célula, dando como resultado una respuesta celular apropiada.

Los estudios en ratones *null Cyp24a1* proporcionaron la primera evidencia directa *in vivo* del papel de CYP24A1 en el catabolismo 1,25(OH)₂D₃. Alrededor del 50% de los ratones mutantes homocigotos murieron antes de las 3 semanas de edad. Los ratones *null Cyp24a1* que sobreviven después del destete no pueden eliminar el 1,25(OH)₂D₃ exógeno. Estos animales exhiben una lesión ósea intramembranosa que se resuelve cuando se genera un doble ratón nulo *Cyp24a1/Vdr*, lo que indica que la elevación de 1,25(OH)₂D₃ al actuar a través de VDR es responsable del defecto óseo.⁵²

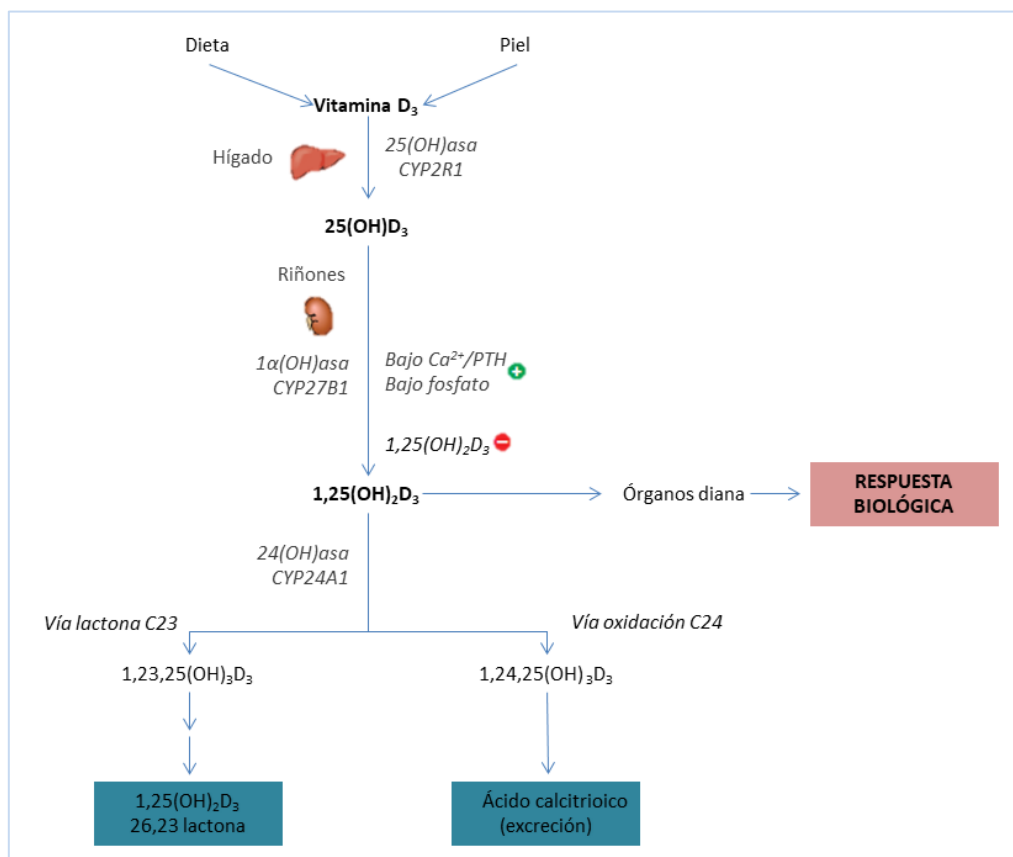


Figura 4. Vías metabólicas de la vitamina D

Aunque se ha sugerido un papel funcional para los metabolitos 24 hidroxiados en la curación de fracturas óseas, una función para 24 hidroxiación que no sea la eliminación de la hormona de la vitamina D ha sido debatida.⁵³ Se observó evidencia de un papel crítico de CYP24A1 en humanos en estudios recientes que demostraron que las mutaciones

inactivadoras en CYP24A1 eran una causa probable de hipercalcemia infantil idiopática,⁵⁴ lo que refuerza los hallazgos en los estudios de ratones *null Cyp24a1* e indica la necesidad de una administración cuidadosa de vitamina D en lactantes. Los hallazgos observados en adultos sugieren que las mutaciones CYP24A1 deben considerarse en el diagnóstico de hipercalcemia e hipercalciuria de larga data asociadas con litiasis renales, particularmente en pacientes que toman suplementos de vitamina D.

REGULACIÓN DE CYP27B1 Y CYP24A1 RENALES

CYP27B1 y CYP24A1 están bajo un estricto control. Una señal primaria induce de la síntesis de $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ en el riñón es la elevación de la PTH resultante de un descenso de la calcemia.^{55,56} Se ha demostrado que el receptor huérfano nuclear 4A2 (NR4A2), que se induce en el riñón en respuesta a PTH, es un factor que media la transcripción CYP27B1 inducida por PTH.⁵⁷ La $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$, a su vez, suprime directamente la producción de PTH en la glándula paratiroides a nivel de transcripción del gen PTH⁵⁸ e, indirectamente, al aumentar los niveles de calcio en suero e incrementar la expresión y transcripción del receptor sensor de calcio.⁵⁹ $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ regula su propia producción inhibiendo CYP27B1 (Figura 4).⁶⁰ Aunque se han identificado elementos de respuesta negativa a la vitamina D en el gen PTH, se necesitan más estudios para determinar los mecanismos involucrados en la supresión de PTH y CYP27B1 mediados por $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$. Cuando se compara con la regulación de CYP27B1, CYP24A1 se encuentra bajo una regulación recíproca: estimulado por $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ e inhibido por niveles bajos de calcio y PTH.^{55,56}

Además del calcio, PTH y $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$, el factor de crecimiento fibroblástico 23 [del acrónimo en inglés *fibroblast growth factor 23 (FGF23)*] al promover la excreción renal de fosfato al disminuir la reabsorción en el túbulo proximal, también es un importante regulador fisiológico del metabolismo de la vitamina D. El FGF23, que pertenece a la subfamilia FGF19, es una proteína de ~32 kDa que se expresa predominantemente en osteocitos y osteoblastos y, a diferencia de otros factores de crecimiento que actúan de manera autocrina y/o paracrina, actúa como un factor endocrino.^{61,62} La $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ y elevaciones en la fosfatemia estimulan, independientemente, la producción de FGF23.⁶³ α Klotho, una proteína transmembrana de 130 kDa que se expresa altamente en el túbulo distal del riñón, actúa como un co-receptor obligado para FGF23. α Klotho forma complejos con FGFR_{1c} , FGFR_{3c} y FGFR_4 . FGF23 requiere la presencia de Klotho para activar los FGFR. En conjunto, FGF23 y Klotho suprimen la expresión de CYP27B1 e inducen CYP24A1, inhibiendo así la síntesis y promoviendo el catabolismo de $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ (Figura 4).⁶¹

La deficiencia de *Fgf23* o *aklotho* exhibe fenotipos similares que incluyen hiperfosfatemia, aumento de la síntesis de $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$, calcificación ectópica y envejecimiento prematuro (incluida aterosclerosis, atrofia cutánea y osteoporosis), indicando la cooperación de α Klotho y FGF23 en una común vía de señalización.⁶⁴ La elevación de FGF23 es un factor causal de osteomalacia inducida por tumor y varios trastornos hipofosfatémicos hereditarios,

incluido el raquitismo hipofosfatémico ligado al cromosoma X y el raquitismo hipofosfatémico autosómico dominante.⁶⁵ Los niveles de FGF23 aumentan en la enfermedad renal crónica (ERC). Se ha sugerido que el aumento de FGF23 y no la insuficiencia de $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ debido a la pérdida de masa renal funcional, podría ser el evento inicial y, por lo tanto, puede ser un biomarcador temprano de ERC.⁶² FGF23 conduciría a la supresión de $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ y, por lo tanto, a un aumento de la PTH observada en la ERC.

Además de su papel conocido de reducir el calcio en sangre reduciendo los osteoclastos en condiciones de alto contenido de calcio, se ha informado que la calcitonina estimula el CYP27B1 renal en condiciones normocalcémicas.⁶⁶ Dado que los niveles de calcitonina, así como los niveles de $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ están elevados durante la lactancia, los primeros estudios sugirieron que la calcitonina podría estimular CYP27B1, resultando en un aumento plasmático de $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ y una mayor absorción de calcio intestinal durante la lactancia, cuando la necesidad de calcio aumenta. Además de la calcitonina, se ha informado que la prolactina, que también se encuentra elevada durante la lactancia, estimula el CYP27B1 renal.⁶⁷ Estos hallazgos sugieren que la prolactina y la calcitonina pueden actuar como moduladores de la homeostasis del calcio regulada por la vitamina D durante la lactancia, cuando hay un mayor requerimiento de calcio para el neonato.

RECEPTOR DE VITAMINA D Y MECANISMOS GENÓMICOS DE ACCIÓN $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$

RECEPTOR DE VITAMINA D

Las acciones biológicas de $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ están mediadas por el receptor de vitamina D VDR. El VDR pertenece a la familia de receptores de esteroides que incluye receptores para el ácido retinoico, hormona tiroidea, hormonas sexuales y esteroides suprarrenales.⁶⁸ El gen del VDR se conserva evolutivamente en peces, aves y mamíferos.⁶⁹ Los genes del VDR humanos y de ratón están localizados en los cromosomas 12 y 15, respectivamente y están compuestos por ocho exones codificadores. Se encuentran dos exones no codificantes en el gen del ratón y al menos seis exones no codificantes en el gen humano. En el gen humano también hay al menos dos genes promotores. Se ha sugerido el uso de promotores específicos de tejidos. La proteína VDR, 427 aminoácidos en el ser humano, funciona como un heterodímero obligado con el receptor X de retinoides [*retinoic X receptor (RXR)*] para lograr la activación de genes diana de vitamina D.^{69,70} Los dos dominios funcionales centrales del VDR son el dominio de unión al ADN NH₂-terminal [DNA binding domain (DBD)], altamente conservado, y el dominio de unión al ligando terminal-COOH [ligand binding domain (LBD)], más variable. El DBD es una región de dedos de zinc rica en cisteína. Hay dos dedos de zinc, cada uno de los cuales contiene un solo átomo de zinc en una disposición tetraédrica con cuatro residuos de cisteína invariantes.⁷⁰ El LBD está compuesto por al menos 12 α hélices y 3 β hojas.

La unión de $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ induce un cambio conformacional que facilita la interacción con RXR y los complejos co-reguladores necesarios para la transcripción de genes diana. Recientemente, la estructura del complejo VDR/RXR ligado al ADN se caracterizó usando microscopía de crioelectrón. Los resultados de este estudio sugieren efectos cooperativos y alostéricos entre el LBD y el DBD en la regulación de la expresión génica mediada por VDR (Figura 5). Se ha sugerido que la extensión carboxi-terminal (CTE) del DBD de VDR, que se extiende hacia la región bisagra, tiene un papel crítico para la actividad transcripcional de VDR.⁷¹

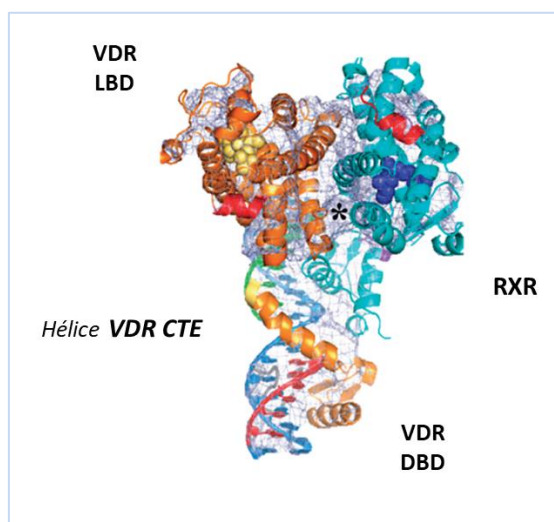


Figura 5. Estructura del complejo heterodimérico del receptor nuclear RXR/VDR humano con su ADN objetivo. Modificado de Orlov y col.⁷¹

MECANISMOS DE ACCIÓN GENÓMICOS DE $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$

El mecanismo de acción genómico de la $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ implica la unión directa de VDR/RXR activado con $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ a secuencias de ADN específicas, denominados elementos de respuesta a vitamina D [*vitamin D response elements* (VDRE)], en y alrededor de genes diana que resultan en activación o represión de la transcripción. La heterodimerización de $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ -VDR con RXR conduce a una unión de alta afinidad a los VDRE. Tras la unión del heterodímero VDR-RXR al VDRE, los cambios en la expresión génica están mediados por la capacidad del receptor ligado para reclutar coactivadores transcripcionales. Los coactivadores p160 y los activadores del receptor de esteroides 1, 2 y 3 [*steroid receptor activator* (SRC-1, SRC-2 y SRC-3)], que tienen actividad de histona acetilasa, son coactivadores primarios que se unen al dominio AF2 del VDR ligado. Los SRC contienen motivos LxxL (x = cualquier aminoácido) que facilitan la unión a VDR y a otros receptores nucleares. Los miembros de la familia p160 reclutan proteínas como coactivadores secundarios, como CBP/p300 (que también tienen histona acetilasa), resultando en un complejo de múltiples subunidades que modifica la cromatina y desestabiliza la interacción histona-ADN.^{69, 72} Además de la acetilación, la metilación también ocurre en las histonas centrales. Estudios recientes han demostrado que las metiltransferasas también pueden

desempeñar un papel fundamental en la transcripción mediada por VDR.⁷³ El VDR ligado también interactúa, directa o indirectamente, con factores de transcripción basales [TFIIB y varios factores asociados a proteínas de unión a TAT (TAF)], dando lugar al establecimiento de un complejo de pre-iniciación estable.⁷⁴ La transcripción mediada por VDR es facilitada por un complejo de múltiples proteínas, denominado *Mediator*, que funciona a través del reclutamiento de ARN polimerasa II y promueve la formación del complejo de pre-iniciación.⁷⁵

Se ha informado que varios otros factores de transcripción afectan la actividad transcripcional de VDR. Se ha informado que el factor de transcripción *Ets* activado por Ras tiene un papel crítico en la inducción de *Cyp24a1*.⁷⁶ La *Cyp24a1* inducida por VDR y la transcripción de osteocalcina en ratas se encuentran reprimidas por YY1, un factor de transcripción multifuncional.⁷⁷ Cada vez hay más pruebas de que los miembros específicos de la familia de la proteína de unión a la CAAT (C/EBP) pueden ser mediadores clave de la acción de 1,25(OH)₂D₃. C/EBP es inducida por 1,25(OH)₂D₃ en las células renales y osteoblásticas y coopera con 1,25(OH)₂D₃ y VDR para mejorar la transcripción de *Cyp24a1* y *Bglap*.⁷⁸ En la regulación de la transcripción *Bglap*, se ha informado la cooperación entre C/EBP y el VDR, y entre Runx2 y C/EBP.⁷⁹ También se ha informado que C/EBP y *Runx2* regulan la transcripción de VDR.⁸⁰ Los complejos SWI/SNF, que remodelan la cromatina utilizando la energía de la hidrólisis de ATP, también contribuyen a la activación transcripcional por VDR. Dado que las proteínas correguladoras de VDR son reguladores maestros de la acción de 1,25(OH)₂D₃, estudios adicionales que identifiquen los coactivadores y co-represores de VDR, así como la regulación epigenética de la función de VDR, proporcionarán una nueva visión significativa de los complejos mecanismos por los cuales 1,25(OH)₂D₃ actúa para dirigir sus múltiples actividades biológicas.

FUNCIONES CLÁSICAS DE LA VITAMINA D

La complejidad de los mecanismos moleculares implicados en la acción de 1,25(OH)₂D₃ no solo está indicada por la diversidad de correguladores y sus actividades, sino también a través del genoma. La unión de VDR a estos sitios depende en gran medida, pero no exclusivamente, de la activación por 1,25(OH)₂D₃. A continuación, haremos referencia a las acciones clásicas de la vitamina D.

INTESTINO

PROCESO GENERAL DE ABSORCIÓN DE CALCIO INTESTINAL MEDIADA POR VITAMINA D

La acción principal de 1,25(OH)₂D₃ y el VDR es la absorción intestinal de calcio. En el modelo de difusión facilitada, el transporte transcelular de calcio es un proceso saturable que consta de tres pasos regulados por 1,25(OH)₂D₃:

- 1) entrada de calcio a través del canal de calcio TRPV6 de la membrana apical,
- 2) unión a la proteína de unión al calcio calbindina-D_{9K}, y

3) salida de calcio a través de la membrana basolateral a través de PMCA_{1b} (*plasma membrane Ca⁺⁺-ATPase*).

Tanto el canal de calcio TRPV6 como la calbindina-D_{9K}, se han evaluado como los principales objetivos intestinales de la 1,25(OH)₂D₃. Al igual que el VDR, se localizan en el intestino, expresándose en todos los segmentos del intestino delgado y grueso. La absorción transcelular de calcio está altamente correlacionada con la expresión de estas proteínas.^{81,82} Sin embargo, los estudios en ratones *knock-out* para *Trpv6* y *calbindina-D_{9K}* demostraron que el transporte de calcio mediado por 1,25(OH)₂D₃ es similar en ausencia de TRPV6 o calbindina-D_{9K}, sugiriendo mecanismos de compensación por otros canales de calcio u otras proteínas de unión a calcio, aún no identificadas.⁸³ Aunque la masa ósea es comparable en los ratones *knock-out* de *Trpv6* y los que no condiciones de una ingesta normal de calcio, cuando el calcio en la dieta disminuye, se ha observa un recambio óseo excesivo y una mineralización deteriorada en los ratones con *knock-out* de *Trpv6*, sugiriendo un papel para TRPV6 en condiciones de baja ingesta de calcio (Figura 6).⁸⁴ Por otra parte, los ratones transgénicos que sobreexpresan *TTRVP6* en el intestino desarrollan hipercalciuria, hipercalcemia y calcificación de tejidos blandos.⁸⁵ Por lo tanto, aunque puede haber una compensación en el ratón con *knock-out* del gen, estos hallazgos indican un papel directo para TRPV6 en la absorción intestinal de calcio.

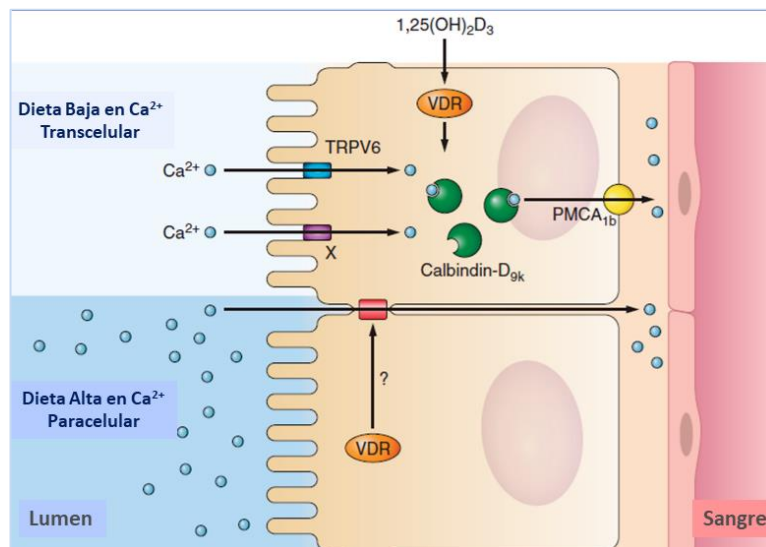


Figura 6. Efectos de 1,25(OH)₂D₃ en la absorción intestinal de calcio.
Modificado de Christakos y col.⁷⁴

También se ha demostrado que la absorción intestinal de calcio se reduce en un 60% los ratones con doble *knock-out* (de TRPV6 y calbindina-D_{9K}), lo que sugiere que ambas actúan en conjunto en este proceso.⁸³ La calbindina-D_{9K} actuaría modulando la entrada de calcio mediada por TRPV6 y evitaría la acumulación de niveles tóxicos en las células intestinales. Además,

organelas intracelulares también pueden secuestrar calcio en la célula intestinal. Aunque ha sido un tema de debate, se ha sugerido que la $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ estimularía la absorción activa de fosfato en el intestino.⁸⁶

TRANSPORTE PARACELULAR DE CALCIO

El calcio también puede absorberse a través de la vía paracelular, es decir, entre las células epiteliales. El rol de la vitamina D en este proceso es menos definido y ha sido objeto de debate. Estudios *in vivo* e *in vitro*, proporcionaron evidencia de que la $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ incrementaría la permeabilidad paracelular al calcio⁸⁷ y que las proteínas reguladas serían claudina-2 y claudina-12 (componentes transmembrana de uniones estrechas), cadherina-17 (una proteína de adhesión celular) y aquaporina 8 (un canal de unión apretada) (Figura 6).⁸⁸

EFFECTOS DE LA VITAMINA D A NIVEL DEL INTESTINO DISTAL

Aunque la absorción de calcio se realiza con mayor velocidad en duodeno, solo el 8-10% de la absorción intestinal de calcio sucede en ese segmento del intestino.⁸⁹ Al respecto, se ha informado la regulación del transporte de calcio por vitamina D y $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ en íleon, ciego y colon.⁹⁰ Los estudios de ratas y humanos muestran que la absorción total de calcio es significativamente mayor cuando se preserva el colon después de una resección extensa del intestino delgado.⁹¹ Asimismo, se ha demostrado que la expresión transgénica de VDR en íleon, ciego y colon de ratones *null Vdr* es suficiente para prevenir el fenotipo anormal de homeostasis de calcio de ratones knock-out de *Vdr*.⁹²

RIÑÓN

PROCESO GENERAL DE REABSORCIÓN RENAL DE CALCIO

Solo el 1-2% del calcio filtrado aparece en la orina mientras que el resto es reabsorbido tanto en el túbulo proximal como distal. Mientras que el 65% del calcio filtrado se reabsorbe pasivamente, siendo el gradiente de sodio, en los túbulos proximales de una manera independiente de la $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$, en los túbulos distales, la absorción de calcio está regulada por $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ y PTH y se produce por un mecanismo transcelular activo, similar a la absorción intestinal de calcio. El modelo consiste en la entrada de calcio a través de TRPV5, la transferencia de calcio en el citoplasma mediante la unión a calbindin- $\text{D}_{9\text{K}}$ y calbindin- $\text{D}_{28\text{K}}$, y la salida de calcio por el intercambiador de sodio/calcio (NCX1) y la PMCA_{1b} (Figura 7). La inactivación de *Trpv5* produce hipercalcúria, pero la normocalcemia se mantiene mediante el aumento compensatorio de la absorción intestinal de calcio estimulada por niveles elevados séricos de $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$. Estos hallazgos sugieren que la absorción de calcio por TRPV5 es un paso limitante en la reabsorción renal de calcio. La eliminación de calbindin- $\text{D}_{28\text{K}}$ no tiene ningún efecto sobre la excreción urinaria de calcio, pero su función se compensa principalmente con calbindin- $\text{D}_{9\text{K}}$.⁹³ Además de PTH y $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$, αKlotho y FGF23 también

pueden regular la expresión de TRPV5. Uno de los modelos propuestos, sugiere que la señalización de FGF23 a través del complejo FGFR1- α Klotho en la membrana basolateral regula el tráfico intracelular de TRPV5 y la expresión de TRPV5 en la membrana apical. En función de estos resultados, los ratones *null α Klotho* y *Fgf23* exhiben hipercalciuria (Figura 7).⁹⁴

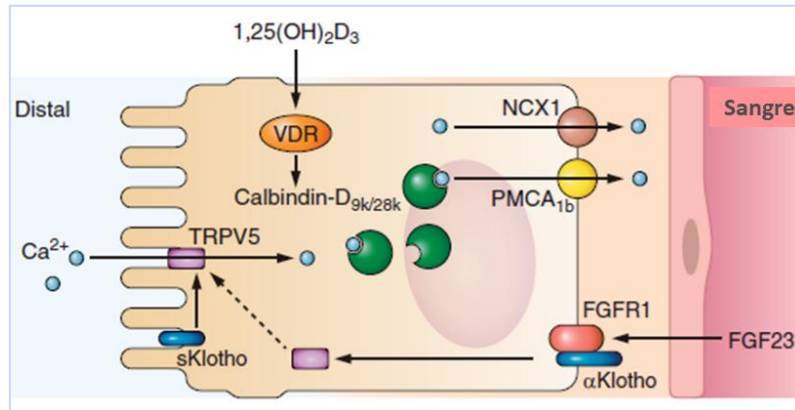


Figura 7. Acciones renales de la vitamina D en el túbulo distal.
Modificado de Christakos y col.⁷⁴

REGULACIÓN DE LA SÍNTESIS DE 1,25(OH)₂D₃ Y ABSORCIÓN DE FOSFATO

Los túbulos proximales del riñón son también el sitio principal de síntesis de 1,25(OH)₂D₃ y de absorción de fosfato. La expresión de CYP27B1 está regulada positivamente por PTH, pero negativamente por FGF23 y 1,25(OH)₂D₃. Respecto a la absorción de fosfato, el 80% del fosfato filtrado se reabsorbe, la mayor parte a nivel del túbulo proximal. El transporte de fosfato a través del epitelio del túbulo proximal está mediado por los cotransportadores de sodio-fosfato NPT2a y NPT2c. Esta reabsorción se encuentra regulada por varios factores, incluidos FGF23, PTH y 1,25(OH)₂D₃. PTH y FGF23 promueven la pérdida renal de fosfato al disminuir la abundancia del cotransportador sodio-fosfato en la membrana apical: la PTH estimula la internalización y la degradación lisosómica de estos transportadores, mientras que FGF23 disminuye su expresión.⁹⁵ Además, la 1,25(OH)₂D₃ puede regular la homeostasis del fosfato al aumentar la expresión de FGF23 en los osteocitos y la expresión de Klotho en el túbulo distal.⁹⁶

HUESO

RELACIÓN ENTRE EL METABOLISMO ÓSEO Y LA HOMEOSTASIS DEL CALCIO

El calcio y la homeostasis ósea están altamente entrelazados, ya que el calcio es un componente principal del hueso y proporciona fuerza al esqueleto, pero el hueso también es la mayor reserva de calcio en el cuerpo. Por lo tanto, la integridad estructural del hueso depende del suministro suficiente de calcio del suero y, por lo tanto, indirectamente de la absorción intestinal de calcio y la reabsorción renal de calcio. Por otro lado, el calcio se puede resorber del hueso para preservar los niveles séricos normales de calcio. En el adulto, el hueso se remodela continuamente y la resorción ósea por los osteoclastos está en equilibrio con la formación ósea por los osteoblastos para mantener la masa ósea. Durante el crecimiento, el

alargamiento óseo depende en gran medida del crecimiento coordinado y de la diferenciación de los condrocitos. Los estudios en humanos y ratones que carecen de VDR o CYP27B1 han demostrado que las características óseas del raquitismo y osteomalacia pueden ser evitadas si se asegura una absorción de calcio suficiente,⁹⁷ indicando un rol indirecto de la vitamina D. Sin embargo, la $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ también tiene acciones específicas en células osteogénicas.

FUNCIONES PARACRINAS DE LA VITAMINA D SOBRE CÉLULAS OSTEOGÉNICAS

Los efectos de la sobre osteoblastos se ve reflejada, principalmente, durante estados de balance negativo de calcio. En situaciones donde la ingesta de calcio es menor que el uso de calcio y que la pérdida renal de calcio, el catión se moviliza desde el hueso para preservar los niveles séricos normales. Esto se debe a un aumento de la resorción ósea acompañado de una mineralización ósea alterada (Figura 8).

La señalización de VDR incrementa la resorción ósea indirectamente, al actuar sobre los osteoblastos. De hecho, la señalización del VDR en osteoblastos ejerce un control transcripcional directo sobre la expresión de RANKL (del acrónimo en inglés *Receptor Activator for Nuclear Factor κ B Ligand*), un importante factor osteoclastogénico.⁹⁸ RANKL se une a su receptor RANK en precursores de osteoclastos, aumenta la formación y acción de osteoclastos (Figura 8). Esta acción puede ser bloqueada por el receptor señuelo soluble natural de RANKL, denominado osteoprotegerina (OPG).

Además de estimular la resorción ósea durante un balance negativo de calcio, la $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ también inhibe la mineralización de la matriz ósea y, por lo tanto, contribuye a preservar los niveles séricos normales de calcio, dando lugar a un incremento de la matriz ósea no mineralizada y disminución del contenido mineral óseo.⁹⁹ Los efectos de la $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ en células osteogénicas no solo influye en la homeostasis mineral al regular los procesos locales de mineralización y remodelación ósea, sino que también controla la homeostasis de calcio y fosfato de manera endocrina, al estimular la expresión de FGF23.

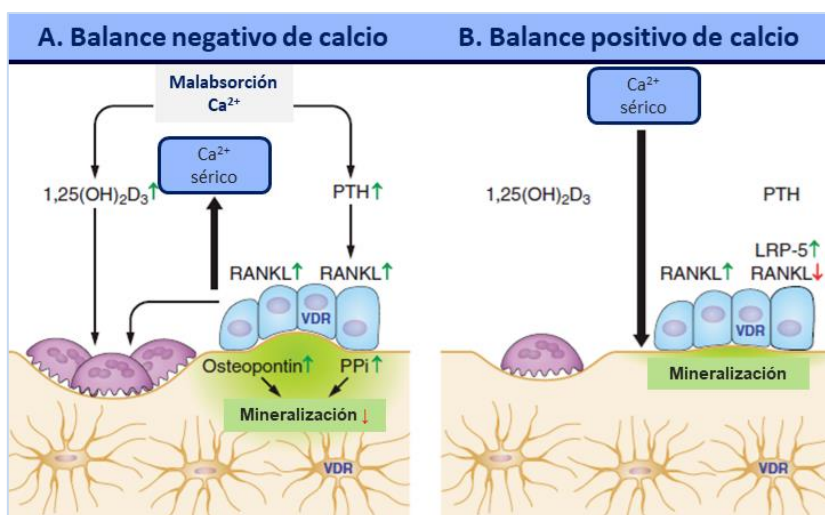


Figura 8. Efectos esqueléticos de 1,25(OH)₂D₃ Modificado de Christakos y col.⁷⁴

ROL DE LA SEÑALIZACIÓN OSTEBLÁSTICA/OSTEOCÍTICA DEL VDR

El efecto de la 1,25(OH)₂D₃ sobre las células óseas durante un balance positivo de calcio aún no se ha aclarado por completo, pero los efectos específicos probablemente dependen de la etapa de diferenciación de osteoblastos. La señalización sobre osteoprogenitores y osteoblastos tiene un efecto positivo sobre la formación de osteoclastos y la resorción ósea y, por lo tanto, regula negativamente la masa ósea. Por otro lado, la 1,25(OH)₂D₃ ejerce una actividad anabólica y anticatabólica sobre osteoblastos maduros, aumentando la masa ósea.¹⁰⁰ El efecto antiresortivo está mediado por la disminución de la relación RANKL/OPG, mientras que el efecto anabólico puede depender de una mayor expresión de LRP-5 (del acrónimo en inglés *low-density lipoprotein receptor related protein 5*) (Figura 8).⁷⁴ La señalización de 1,25(OH)₂D₃ sobre los osteocitos sería redundante para el metabolismo óseo.

No solo los osteoblastos y los osteocitos expresan el VDR, sino que también los condrocitos en la placa de crecimiento expresan el receptor.¹⁰¹ La señalización de VDR en estas células es especialmente importante durante el crecimiento óseo. En modelos animales, la actividad de VDR en condrocitos regula la expresión de RANKL y, por lo tanto, el remodelado óseo trabecular. Además, contribuye a la producción de FGF23 en los osteocitos y, por lo tanto, a la homeostasis de la vitamina D. Estos efectos disminuyen en los animales adultos, cuando la señalización de VDR en osteoblastos y osteocitos se vuelve más importante, ya que estos tipos de células son la fuente principal de RANKL y FGF23.¹⁰²

FUNCIONES PLEITRÓPICAS DE LA VITAMINA D

En el transcurso de las últimas décadas, se ha demostrado que los efectos de la 1,25(OH)₂D₃ no se limitarían al mantenimiento de la homeostasis del metabolismo fosfocálcico. El VDR está presente en la mayoría de los tejidos y células del cuerpo.¹⁰³ Muchos de estos órganos y células, incluidos cerebro, músculo liso vascular, próstata, mamas o macrófagos, no

solo expresan el VDR sino que también poseen la capacidad de producir 1,25(OH)₂D₃.¹⁰⁴ Esta producción depende, probablemente, de la disponibilidad de 25(OH)D circulante, indicando la importancia biológica de niveles sanguíneos suficientes de este metabolito de vitamina D. De hecho, se ha demostrado que la 1,25(OH)₂D₃ regula múltiples procesos celulares con efectos sobre el crecimiento y la diferenciación de células normales y malignas, sobre la función inmune innata y adaptativa, la función cardiovascular y en la compleja interacción con otras hormonas.

HIPOVITAMINOSIS D

La deficiencia de vitamina D es reconocida como una preocupación en todo el mundo. Se acepta generalmente que la deficiencia de vitamina D es un problema de salud mundial que afecta no solo la salud musculoesquelética sino también una amplia gama de enfermedades agudas y crónicas. Sin embargo, sigue existiendo escepticismo debido a la ausencia de ensayos clínicos controlados aleatorizados que respalden los estudios de asociación sobre algunos de los beneficios no esqueléticos de la vitamina D.

PREVALENCIA DE LA DEFICIENCIA DE VITAMINA D EN ADOLESCENTES Y ADULTOS

Se ha estimado que del 20% al 80% de los hombres y mujeres de Estados Unidos, Canadá y Europa tienen deficiencia de vitamina D,^{105,106,107} mientras que en Argentina es de 30 a 45%.^{108,109,110,111,112,113,114,115,116,117}

En la Tabla 8 se muestran los niveles promedio de 25(OH)D en adultos mayores de 65 años de nuestro país, agrupados según regiones.¹¹⁸

Región	25(OH)D (ng/ml)	≤10 ng/ml (%)	10-20 ng/ml (%)	≥20 ng/ml (%)
Norte	20.6±7.4	2	50	48
Centro	17.8±8.0*	12	52	36
Sur	14.3±5.6**	13	75	12
*p<0.03 vs norte; **p<0.001 vs norte y central.				

Tabla 8. Niveles promedio de 25(OH)D en mayores de 65 años en Argentina.
Modificado de Plantalech¹¹⁸

DETERMINACIÓN DEL ESTADO DE VITAMINA D

El parámetro bioquímico utilizado para evaluar los niveles de vitamina D es la concentración sérica de 25(OH)D. Aunque la 1,25(OH)₂D₃ es la forma biológicamente activa, no proporciona información sobre el estado de la vitamina D porque a menudo es normal o incluso elevada en niños y adultos con deficiencia de vitamina D.¹¹⁹ En situaciones de hipovitaminosis grave, la calcemia se mantiene dentro del rango normal a expensas de un hiperparatiroidismo

secundario. La selección de 30 ng/ml como límite inferior de suficiencia se basa en la observación de que la mayoría de las personas no presentarán una elevación de la PTH sérica con estos niveles, resultando en una pérdida ósea neta menor; sin embargo, este valor de corte no tiene en cuenta beneficios no esqueléticos.

Las pautas revisadas por el Instituto de Medicina (IOM) enfatizan que los requisitos diarios de vitamina D generalmente son cumplidos por la mayoría de la población y son apropiados para alcanzar el nivel "suficiente" de 20 ng/ml.¹²⁰ Las directrices de la IOM utilizaron un modelo de población para prevenir la deficiencia de vitamina D en el 97,5% de la población general. Además, el informe de la IOM se centra solo en la salud ósea (absorción de calcio, DMO y osteomalacia/raquitismo), no encontrando evidencia de niveles superiores de 20 ng/ml tengan efectos favorables en la población general. Sin embargo, considerando la evidencia disponible sobre los efectos esqueléticos y extra-esqueléticos de la vitamina D, los pocos estudios negativos y la casi ausente toxicidad de los suplementos de vitamina D a las dosis recomendadas, la Sociedad de Endocrinología de los Estados Unidos, recomienda que los niveles séricos de 25(OH)D deben ser superiores a 30 ng/ml para evitar otros posibles riesgos relacionados con la deficiencia de vitamina D.^{121,122} Se ha definido que la posición conservadora del IOM con respecto a niveles de 25(OH)D de 20 ng/ml es apropiada pero no científicamente defendible. Para la Comunidad Médica Internacional (CMI), la posición conservadora del IOM sobre las recomendaciones de vitamina D no tiene en consideración toda la evidencia científica disponible.¹²³

Guías nacionales e internacionales recomiendan que la deficiencia de vitamina D se defina como un nivel de 25(OH)D de ≤ 20 ng/ml, deficiencia severa ante valores ≤ 10 ng/ml, insuficiencia de 21 a 29 ng/ml y suficiencia de vitamina D cuando los niveles séricos sean ≥ 30 ng/ml, tanto en niños como en adultos. Además sugieren que el mantenimiento de un nivel de 25(OH)D entre 40 a 60 ng/ml es ideal y que hasta 100 ng/ml es seguro.^{124,125}

CAUSAS Y FACTORES DE RIESGO PARA DEFICIENCIA DE VITAMINA D

Los grupos de riesgo tradicionales para la deficiencia de vitamina D incluyen a mujeres embarazadas, niños, adultos mayores, inmigrantes institucionalizados y no occidentales.¹⁰⁵ Además, la contaminación del aire con niveles elevados de ozono y dióxido de nitrógeno absorbe la radiación ultravioleta y es un factor de riesgo para hipovitaminosis D.¹²⁶ La población de edad avanzada está particularmente en riesgo de complicaciones clínicas relacionadas con niveles bajos de 25(OH)D. Con el aumento de la edad, la exposición solar generalmente es limitada debido a los cambios en los factores del estilo de vida, como la menor actividad al aire libre. La dieta también puede ser menos variada, con un contenido de vitamina D natural más bajo. Sin embargo, lo más importante es que la producción cutánea de vitamina D después de la exposición a la radiación solar UVB disminuye con la edad, debido a los cambios en la piel,

que se vuelve más atrófica y con menor cantidad del precursor de vitamina D, 7-dihidrocolesterol.¹²⁷

En la Figura 9 se esquematizan los factores de riesgo para deficiencia de vitamina D.

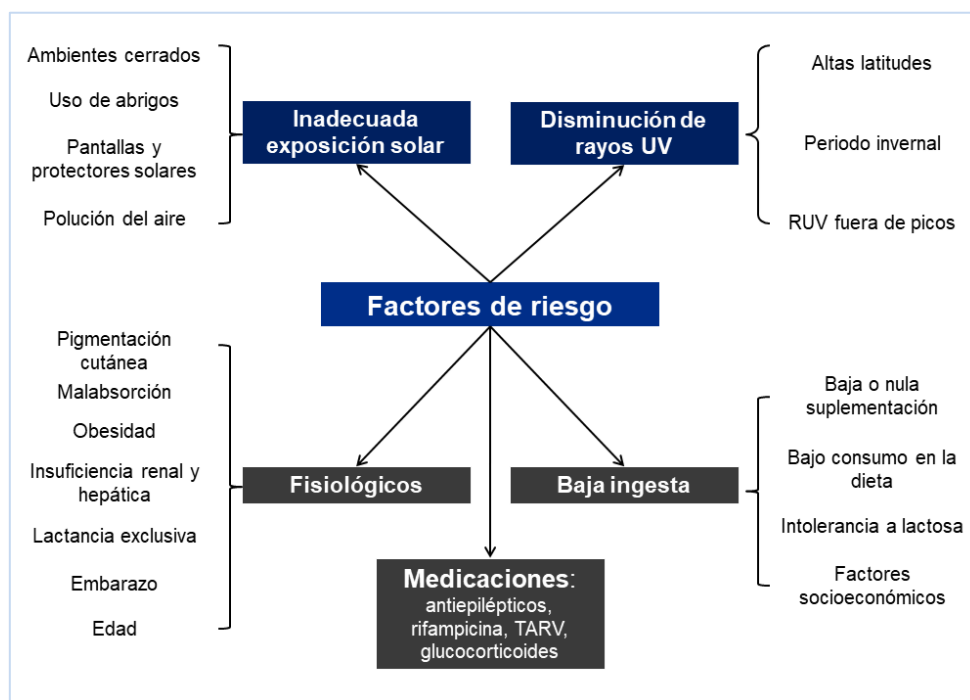


Figura 9. Factores de riesgo para hipovitaminosis D

CONSECUENCIAS MUSCULOESQUELÉTICAS DE LA VITAMINA D

Las consecuencias esqueléticas de la insuficiencia 25(OH)D incluyen hiperparatiroidismo secundario, aumento del recambio óseo y pérdida ósea, y un mayor riesgo de fracturas de bajo traumatismo. La etiología más común del raquitismo, histórica y actualmente, es la deficiencia de vitamina D. Se ha demostrado que los bajos niveles de 25(OH)D maternos se correlacionan con el aumento de la proyección femoral distal del feto, determinado por mediciones ecográficas de la longitud femoral y el ancho metafisario. Los niños comienzan a manifestar signos clínicos clásicos de raquitismo entre los 6 meses y 1,5 años.¹²⁸

La debilidad muscular proximal es otra característica clínica destacada de la deficiencia de vitamina D.¹²⁹ Esta asociación entre bajos niveles de vitamina D y disminución de la función muscular han sido atribuidas en parte al hallazgo de que el déficit de vitamina D está asociado a pérdida selectiva y atrofia de fibras musculares tipo II. Las contribuciones relativas de la vitamina D y el calcio para reducir el riesgo de fractura siguen siendo inciertas debido a que la sola ingesta de calcio también se asocia con la supresión de los niveles de PTH, independientemente del estado de la vitamina D. Un meta-análisis demostró una relación dosis-respuesta entre una dosis más alta de vitamina D y niveles séricos de 25(OH)D más altos, con prevención de caídas y fracturas. El mayor beneficio se observó en 700 a 1000 UI/día y una concentración sérica media de 25(OH)D de 30 a 44 ng/ml.¹³⁰

TRATAMIENTO Y PREVENCIÓN DE LA DEFICIENCIA DE VITAMINA D SOL Y RAYOS UVB

Los humanos obtienen una cantidad considerable de sus requerimientos de vitamina D de la exposición al sol.¹³¹ Un estudio demostró que los adultos que asistieron a un salón de bronceado tenían niveles de 25(OH)D medios de 46 ng/ml y una mayor DMO en sus caderas en comparación con los adultos sanos que no frecuentaban esta actividad.¹³² Se ha estimado que si todas las personas en los Estados Unidos duplicaran su irradiación solar ultravioleta por rayos B para elevar sus niveles séricos de 25(OH)D a 45 ng/ml, el resultado neto podría ser una reducción de 400000 muertes en comparación con el aumento a 11000 muertes por melanoma y otro cánceres de piel.¹³³

Aunque la exposición excesiva a la luz solar aumenta el riesgo de cáncer de piel no melanoma, la exposición de brazos y piernas a 0.5 dosis eritematosa mínima (leve enrojecimiento de la piel 24 horas después de la exposición) es equivalente a ingerir aproximadamente 3000 UI de vitamina D₃. La exposición de los brazos y las piernas (abdomen y espalda cuando sea posible) a la luz solar, de 2 a 3 veces por semana, durante el 25% al 50% del tiempo que llevaría desarrollar una quemadura solar leve (dosis eritemal mínima), dará lugar a que la piel produzca suficiente vitamina D.¹³⁴

FUENTES DIETÉTICAS

Son muy pocos los alimentos que, naturalmente, contienen vitamina D. Entre ellos se encuentran el salmón silvestre y hongos expuestos a rayos UV. Los alimentos enriquecidos con vitamina D, generalmente contienen 100 UI por porción. Se ha demostrado que la fortificación de alimentos con vitamina D (especialmente, la leche) es efectiva para aumentar significativamente los niveles de 25(OH)D. Otros alimentos fortificados son cereales, jugos, otros productos lácteos y algunas margarinas. Una ingesta individual media de aproximadamente 440 UI/día de alimentos enriquecidos aumenta las concentraciones de 25(OH)D en 7.7 ng/ml.¹³⁵

SUPLEMENTACIÓN: DOSIS Y TIPOS

La dosis diaria recomendada de vitamina D y los niveles superiores tolerados varían en función del grupo etario, de determinadas circunstancias y de la determinación plasmática del paciente. Aunque se recomiendan dosis diarias de 600 a 800 UI diarias para optimizar la salud ósea,¹²⁰ se necesita una ingesta mayor para alcanzar y mantener niveles de 25(OH)D superiores a 30 ng/ml.¹²⁴ El estudio D2d usó 4000 UI diarias basadas en estudios que demuestran que para la mayoría de los adultos, esto logrará un 25(OH)D sérico sostenido de 30-50 ng/ml.¹³⁶ Una estrategia efectiva para tratar la deficiencia e insuficiencia de vitamina D en niños y adultos, es administrar 50000 UI de vitamina D₂ una vez a la semana, durante 6 y 8 semanas. Para prevenir la recurrencia, la administración de 600 a 1000 UI/día es efectiva. En

adultos, para prevenir la recurrencia de la deficiencia de vitamina D, la administración de 50000 UI de vitamina D₂ cada 2 semanas es efectiva.¹²⁴

La vitamina D puede administrarse diaria, semanal, mensualmente o cada 4 meses para mantener una concentración adecuada de 25(OH)D.¹³⁷ Un bolo de dosis alta de vitamina D (hasta 300000 UI) podría indicarse inicialmente en personas con deficiencia severa y extrema de vitamina D. Un estudio ha sugerido que una dosis en bolo de 500000 UI de vitamina D₃ aumenta el riesgo de fractura en 3 meses.¹³⁸ Sin embargo, otros estudios reportaron una disminución del riesgo de fractura.^{139,140}

Se puede utilizar tanto vitamina D₂ como vitamina D₃ para la suplementación. Aunque en algunos estudios y un meta-análisis reciente reportaron que la vitamina D₃ es más eficaz para elevar las concentraciones séricas de 25(OH)D que la vitamina D₂,^{141 142} varios estudios prospectivos han demostrado que son igualmente efectivas para elevar y mantener los niveles séricos de 25(OH)D en niños y adultos.^{143,144}

SEGURIDAD

La intoxicación por vitamina D se caracteriza por hipercalcemia, hipercalciuria e hiperfosfatemia. A largo plazo, esta situación puede asociarse a nefrolitiasis y calcificaciones de tejidos blandos y vasculares. Generalmente, los niveles séricos de 25(OH)D se encuentran marcadamente elevados (>150 ng/ml). Se ha demostrado que dosis diarias de hasta 10000 UI de vitamina D₃ son seguras en adultos. Esta dosis se encuentra muy por encima de la recomendada por el IOM (4000 UI/día).¹²⁴

HIPOVITAMINOSIS D Y DM2

RELACIÓN ENTRE HIPOVITAMINOSIS D Y PREVALENCIA DE DIABETES E HIPOVITAMINOSIS D

Un meta-análisis de 21 estudios prospectivos que incluyó 76220 participantes y 4996 casos nuevos de DM2, demostró una asociación inversa y significativa entre los niveles circulantes de 25(OH)D y riesgo de DM (Figura 10).¹⁴⁵

Estudios genéticos de aleatorización mendeliana sugieren que la relación entre hipovitaminosis D y DM no es causal, no estando justificadas las intervenciones para reducir el riesgo de DM incrementando las concentraciones de vitamina D.¹⁴⁶ En el estudio *Women's Health Initiative (WHI)* se suplementó con calcio y vitamina D a 36.000 mujeres postmenopáusicas sin DM y no se demostró una reducción significativa en la incidencia de DM a siete años de seguimiento.¹⁴⁷ Sin embargo, la elevación de 25(OH)D obtenida tras la suplementación con 400 UI/día de vitamina D en este estudio se encontró por debajo del valor óptimo para la salud ósea y no ósea.¹⁴⁸ De igual modo, el análisis secundario del estudio *RECORD*, no observó ningún efecto sobre la incidencia de DM con la ingesta de 800 UI/día de

vitamina D.¹⁴⁹ Por lo tanto, se necesitan más estudios para determinar una relación entre ambas entidades y evaluar la suplementación de vitamina D sobre la incidencia de DM.

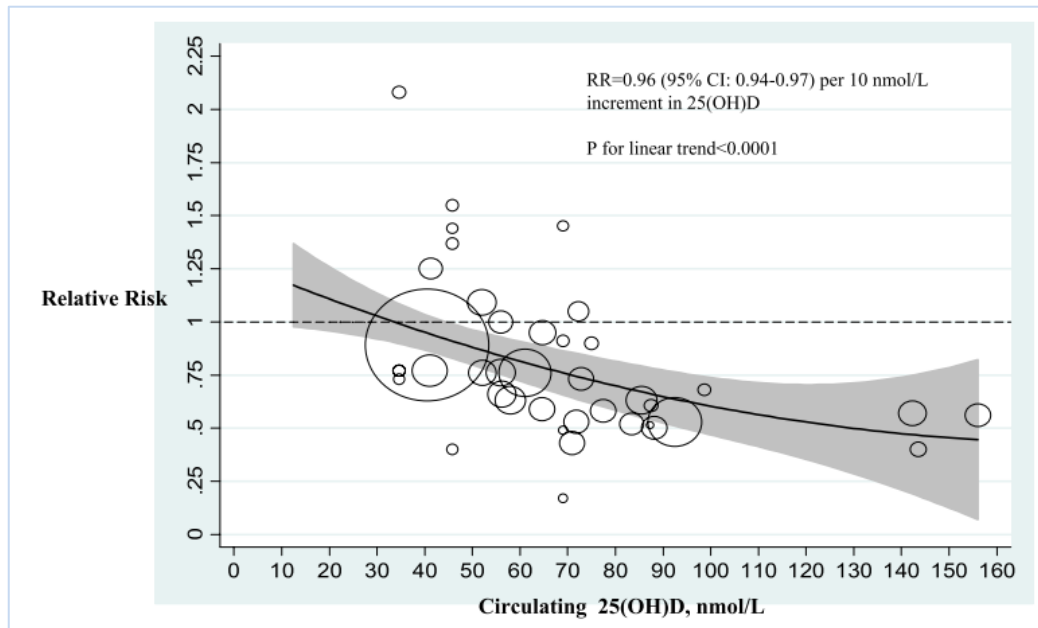


Figura 10. Relación entre el riesgo de diabetes tipo 2 y los niveles basales de 25 (OH)D
18 estudios prospectivos independientes incluidos en el meta-análisis. Los círculos indican el riesgo relativo en cada estudio.
Song y col.¹⁴⁵

SECRECIÓN DE INSULINA Y RESISTENCIA A LA INSULINA

Estudios actuales sugieren que la hipovitaminosis D se asocia a resistencia a la insulina, por lo tanto, la corrección de la deficiencia mejoraría la sensibilidad a la insulina.¹⁵⁰ Esto se llevaría a cabo en forma directa a través de un incremento de la expresión de receptores de insulina,¹⁵¹ que activarían factores de transcripción importantes en la homeostasis de la glucosa,¹⁵² e indirectamente, a través de la regulación del calcio, esencial en los procesos intracelulares mediados por la insulina. Adicionalmente, estudios *in vivo* e *in vitro* han demostrado un efecto de la vitamina D sobre la secreción de insulina,^{153, 154, 155} mediado directamente por el calcitriol,¹⁵⁶ e indirectamente, a través de la regulación del calcio.¹⁵⁷ Sin embargo, los resultados de diferentes estudios poblacionales son contradictorios. Mientras que Gulseth y col. no demostraron efectos de la suplementación con vitamina D sobre la secreción y sensibilidad a la insulina,¹⁵⁸ otro estudio demostró que la suplementación con 10000 UI de vitamina D₃ durante 8 días se asoció a un incremento significativo de la respuesta aguda de insulina a la glucosa y a un incremento de la sensibilidad a la insulina en personas con prediabetes.¹⁵⁹

CONTROL GLUCÉMICO

Se confirmó una relación inversa entre el suero 25(OH)D y los índices de metabolismo de la glucosa, por ejemplo, HOMA-IR (del acrónimo en inglés *Homeostatic Model Assessment of Insulin Resistance*). La mayoría de los estudios no mostraron beneficios de suplementación

en el control glucémico o en los indicadores de sensibilidad a la insulina como HbA_{1c}, HOMA-IR o el índice cuantitativo de verificación de sensibilidad a la insulina (QUICKI). Si bien un mejor control glucémico se asocia con un mayor estado de vitamina D en personas con DM2, los estudios revisados no mostraron ningún beneficio glucémico claro de la suplementación/reposición de vitamina D.¹⁶⁰

OBESIDAD Y SÍNDROME METABÓLICO

La obesidad es un factor de riesgo para varias enfermedades no transmisibles, como DM2, HTA, enfermedades cardiovasculares, SM, cáncer y ciertas enfermedades autoinmunes. Estudios observacionales han informado una relación inversa entre obesidad y niveles séricos de 25(OH)D.^{161,162} Según una revisión sistemática de 144 cohortes de pacientes adultos, existe una asociación logarítmica entre la dosis de vitamina D por kilogramo de peso corporal por día y el incremento en la circulación de 25(OH)D. En el análisis de regresión multivariado, el peso corporal fue uno de los predictores más significativos de los niveles de 25(OH)D, explicando 34,5% de la variación.¹⁶³

Por otra parte, mientras que algunos estudios mostraron una asociación inversa entre la vitamina D y SM, otros no han hallado los mismos resultados. Esta discordancia sería secundaria a la falta de ajuste de factores de confusión potenciales, como la obesidad, raza/etnia, inflamación sistémica y función renal.^{164,165,166,167,168,169,170,171,172} Sin embargo, la evidencia en nuestro país es limitada y los mecanismos implicados no se han esclarecido completamente.

COMPLICACIONES Y MORTALIDAD

Niveles bajos de 25(OH)D están altamente asociados a complicaciones microvasculares y macrovasculares de la DM2. Se demostró que la deficiencia es más común en pacientes con polineuropatía simétrica distal, incluso Shebab y col. demostraron que su aparición puede ser retrasada con el tratamiento con vitamina D.¹⁷³ Se ha informado una reducción del dolor neuropático al corregirse la hipovitaminosis.^{174,175} Estudios recientes también sugieren una relación entre la incidencia de las úlceras plantares y la deficiencia de vitamina D.¹⁷⁶ Finalmente, los receptores de vitamina D se expresan ampliamente en la retina¹⁷⁷ y se ha observado una relación inversa entre la severidad de la retinopatía y los niveles de 25(OH)D.¹⁷⁸ No parece haber una asociación entre hipovitaminosis D y gastroparesia diabética.

En el estudio *NHANES*, la deficiencia de vitamina D fue vinculada a un mayor riesgo de complicaciones microvasculares y macrovasculares tanto en pacientes con DM1 como en DM2.¹⁷⁹ Joergensen y col. estudiaron la asociación entre niveles de 25(OH)D y mortalidad en una cohorte de 289 personas con DM, demostrando que la deficiencia severa de 25(OH)D se asocia a un exceso de mortalidad cardiovascular (OR=1.95).¹⁸⁰ Otros estudios prospectivos

sugieren que la deficiencia grave (<12 ng/ml) predice un mayor riesgo de mortalidad por cualquier causa en pacientes diabéticos con insuficiencia renal crónica en hemodiálisis.¹⁸¹

OSTEOPOROSIS

DEFINICIÓN

La osteoporosis ha sido definida como una enfermedad caracterizada por masa ósea disminuida y un deterioro microarquitectónico del tejido óseo que da lugar a un incremento en su fragilidad y, consecuentemente, un incremento en el riesgo de fracturas.^{182,183} Según la presente definición, tanto la densidad como la calidad ósea, que abarcan las propiedades estructurales y materiales del hueso, son factores importantes en la determinación de la resistencia ósea. Se ha estimado que una de cada tres mujeres y uno de cada cinco varones mayores de 50 años experimentarán una fractura osteoporótica durante su vida.¹⁸⁴ El número total de fracturas de cadera en el año 1990 fue de 1.26 millones y se proyecta que se duplique dos veces: 2.5 millones en el año 2025 y 4.5 millones en el año 2050.¹⁸⁵

MECANISMOS FISIOPATOLÓGICOS

Los mecanismos que intervienen en su fisiopatogénesis son múltiples y todos convergen a un mismo factor común que es la pérdida de masa ósea con alteración de la microarquitectura y de la estructura ósea.¹⁸⁶ La resistencia a la fractura está determinada por la solidez del hueso, la cual depende de las propiedades geométricas (tamaño, forma, conectividad de trabéculas), la actividad de las células en el tejido y las propiedades materiales del mismo. Estas últimas incluyen el contenido mineral, la composición mineral y el tamaño del cristal mineral, y el contenido de matriz así también como su composición.¹⁸⁷ Para que se produzca osteoporosis podemos deducir que hay un desbalance en el remodelado óseo, producido por una excesiva resorción ósea o una inadecuada formación.

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico de osteoporosis según la Organización Mundial de la Salud (OMS) se basa en los valores de DMO obtenidos por DXA (del acrónimo en inglés *Dual X ray energy absorptiometry*) (Tabla 9)¹⁸⁸ Se considera diagnóstico de osteoporosis la presencia de valores de *T score* menores a -2,5 en mujeres postmenopáusicas y hombres mayores a 50 años. Acorde a la última posición oficial de la ISCD, en mujeres premenopáusicas y hombres menores de 50 años, valores de *Z score* menores a -2,0 se consideran baja masa ósea para la edad.¹⁸⁹ Según esta definición, un 9% de los adultos mayores de 50 años tienen osteoporosis, definida por la disminución de la DMO en cuello femoral o columna vertebral lumbar.¹⁹⁰ Tanto la Sociedad de Endocrinología como la Asociación Americana de Endocrinólogos Clínicos y el Colegio Americano de Endocrinología incluyen en el diagnóstico de osteoporosis a aquellas personas que han sufrido una fractura de bajo trauma, independientemente, de la DMO, y a

aquellas con baja masa ósea u osteopenia y alta probabilidad de fractura (utilizando la herramienta FRAX®) según los umbrales específicos del país.^{191,192}

Clasificación	T score
Normal	≥ -1.0
Baja masa ósea (osteopenia)	Entre -1.0 y -2.5
Osteoporosis	≤ -2.5
Osteoporosis severa o establecida	≤ -2.5 y una o más fracturas

Tabla 9. Clasificación de los valores de DMO, según el Comité de Expertos de la OMS en mujeres post-menopáusicas y hombres mayores de 50 años

Si bien la osteoporosis postmenopáusica es la causa más común de osteoporosis, existen otras entidades capaces de producir pérdida de la masa ósea. En este sentido, aunque la DM2 ha sido asociada a un incremento de la DMO, se ha demostrado que se asocia a un incremento paradójico en el riesgo de fracturas.^{193,194,195,196,197}

FRAGILIDAD ÓSEA INDUCIDA POR DIABETES

El efecto que la DM presenta sobre el tejido óseo es diferente en DM1 y DM2. Aunque se ha establecido una clara asociación entre DM1, osteopenia y osteoporosis, con evidencia que demuestra un incremento del riesgo de fracturas clínicas de 1 a 2 veces en la columna vertebral, de 1,5 a 2,5 veces en la cadera y de 2 veces en el radio distal,¹⁹⁸ en los siguientes sub-apartados haremos referencia a la epidemiología y los mecanismos involucrados en la fragilidad ósea inducida por DM2.

INCREMENTO DEL RIESGO DE FRACTURAS EN PACIENTES CON DM2

Un metaanálisis de Janghorbani y col. describió un incremento del riesgo de fracturas no vertebrales (RR 1.2; IC95% 1.01-1.5).¹⁹⁹ Otro metaanálisis actualizado de Dytfeld y Michalak evaluó 15 estudios observacionales incluyendo 263000 pacientes con DM2 y 502000 pacientes sin DM.²⁰⁰ La DM2 se asoció con un incremento del riesgo de fracturas de cadera (OR 1.296; IC95% 1.069-1.571) aunque el riesgo de fracturas vertebrales no se halló incrementado. El estudio *Health, Aging and Body composition* demostró un incremento del riesgo de fracturas en los pacientes con DM2 aun tras el análisis multivariado con edad, DMO calcánea, índice de masa corporal y otras covariables.²⁰¹ Strotmeyer y col concluyen que la DM se asocia con un incremento de la DMO volumétrica de cadera, de columna vertebral y cuerpo total, independientemente de la composición corporal e insulinemia en ayunas.²⁰² Vestergaard informó un aumento del riesgo relativo de fractura de cadera (RR 1.38, IC95% 1.25-1.53) en pacientes con DM2.²⁰³ Estos reportes contrastan con una reducción del 30% (RR de 0.70) esperada según el grado de elevación de la DMO en pacientes con DM2. Los resultados analizados agrupadamente de tres estudios observacionales demostraron que el riesgo de

fractura para cualquier *T score* de cuello femoral aumentaba en pacientes con DM2 en comparación a controles.²⁰⁴ Esto pone de relieve la dificultad de confiar solo en la DMO evaluada por DXA para evaluar el riesgo de fractura en DM2.

Los reportes sobre la asociación entre la DM2 y las FV han sido contradictorios. Algunos estudios han informado un aumento significativo en el riesgo de fracturas,²⁰⁵ mientras que otros estudios no informaron dicha relación.^{206,207}

FISIOPATOLOGÍA DE LA FRAGILIDAD ÓSEA INDUCIDA POR DIABETES TIPO 2

La fisiopatología de la osteoporosis inducida por la DM2 es probablemente multifactorial. A continuación haremos una breve reseña sobre los posibles mecanismos implicados en la fragilidad ósea inducida por la DM.

HIPOGLUCEMIA

El riesgo de fracturas en la DM también se encuentra afectado por la incidencia de episodios hipoglucémicos. Se ha demostrado un incremento del riesgo de caídas en pacientes con antecedentes de hipoglucemias severas como así también una asociación entre el número de hipoglucemias y el riesgo de demencia en pacientes con DM. Una mayor frecuencia de hipoglucemias severas inducidas por insulina, que resultan en un incremento en la frecuencia de caídas, podría ser el mecanismo involucrado entre hipoglucemias y fracturas. Las sulfonilureas y glinidas son otros grupos de fármacos que potencialmente pueden causar hipoglucemia.²⁰⁸ La mayor incidencia de fracturas ha sido reportada en pacientes tratados con insulina en comparación con aquellos no insulinizados.²⁰⁹ Otro estudio ha demostrado que el uso de sulfonilureas se asocia con un mayor riesgo de fracturas de cadera en pacientes con DM2 mayores de 65 años.²¹⁰ Finalmente, también se ha reportado que la mitad de los pacientes que han experimentado hipoglucemias severas presentan fracturas de cadera dentro de los dos años.²¹¹

INSULINA

La insulina cumple un rol clave en el metabolismo óseo. Osteoblastos y osteoclastos expresan el receptor de insulina (RI) en su superficie. Esta estimula la proliferación de osteoblastos, inactiva p27 (responsable de la osteoclastogénesis), promueve la síntesis de colágeno e incrementa la captación de glucosa. La estimulación del receptor por parte de la insulina da lugar a la activación del sustrato de receptor de insulina (SRI), seguidos por la activación de las vías intracelulares MAPK y PI3-K/Akt, ambas necesarias para el crecimiento, diferenciación y supervivencia osteoblástica. Por lo tanto, alteraciones en la señalización de la insulina podrían dar lugar a disfunción osteoblástica. En la DM2, el hiperinsulinismo asociado a resistencia a la insulina incrementa la masa ósea estimulando la formación ósea a través de receptores de superficie SRI-1 y SRI-2 en osteoblastos y mediante la reducción de la

concentración de globulinas transportadoras de hormonas sexuales [del acrónimo en inglés *sex-hormone binding globulin (SHBG)*], incrementando las concentraciones libres de estradiol y testosterona.²¹² Los SRI-1 y SRI-2, pero no SRI-3 ni SRI-4, han sido involucrados en el metabolismo óseo. Estudios *in vitro* han demostrado que la supresión del IRS-1 afecta negativamente la proliferación y diferenciación osteoblástica.²¹³ Hallazgos similares a los observados en ratones *knock-out* de SRI-2.²¹⁴

FACTOR DE CRECIMIENTO INSULINO-SÍMIL 1 (IGF-1)

El IGF-1 es una proteína codificada por el gen IGF-1. Se liga al receptor de IGF-1 y, aunque lo hace con menor afinidad, también se une al receptor de insulina y activa su vía de señalización. Es un regulador clave en el hueso, incrementando la deposición de matriz ósea, disminuyendo la degradación de colágeno e incrementando el reclutamiento de osteoblastos.²¹⁵ Asimismo, los osteoblastos expresan el receptor de IGF-1 en su superficie.²¹⁶ Asociaciones entre IGF-1 y salud ósea han sido establecidas en años recientes y las investigaciones acerca de la relación entre las manifestaciones óseas y el eje hormona de crecimiento (GH)/IGF-1 han crecido. Estudios experimentales en animales han demostrado que IGF-I modula la mineralización ósea y el crecimiento óseo lineal y transversal.²¹⁷ Varios estudios han constatado una relación entre IGF-1 y DMO u osteoporosis.^{218,219} Kanazawa y col. reportaron que los niveles de IGF-I se asocian inversamente con FV en mujeres DM2 postmenopáusicas independientemente de la DMO.²²⁰ Finalmente, niveles elevados de la proteína transportadora de IGF-I (IGFBP-I) han sido asociados con un incremento del riesgo de fracturas independientemente de los niveles de IGF-I e IMC pero parcialmente asociado a DMO.²²¹

SISTEMA INCRETINA

Este sistema incluye varios péptidos aunque el 90% de los efectos fisiológicos se deben al péptido insulínico [del acrónimo en inglés *glucose-dependent insulintropic peptid (GIP)*] dependiente de glucosa y al péptido similar al glucagón tipo 1 [del acrónimo en inglés *glucagon-like peptide-1 (GLP-1)*]. Varios estudios han demostrado que la secreción de insulina estimulada por nutrientes se encuentra reducida en pacientes con DM2. Los niveles plasmáticos de GIP se encuentran normales o incluso elevados en pacientes con DM2; sin embargo, los niveles de GLP-1 estimulados por las comidas se encuentran considerablemente reducidos en pacientes con intolerancia a la glucosa o DM2.

GIP exhibe su función tras interactuar con receptor de membrana acoplados a proteína G que se expresan en diferentes células, incluyendo células β pancreáticas, adipocitos, osteoblastos, osteoclastos,²²² osteocitos²²³ y condrocitos.²²⁴ GIP estimula la proliferación osteoblástica incrementando la expresión de colágeno tipo I y la actividad de la fosfatasa alcalina. Asimismo, parece inhibir la actividad osteoclástica aunque la evidencia sobre potenciales efectos anti-resortivos es inconsistente.²²⁵ Estudios en ratones con supresión del gen del receptor de GIP demostraron disminución de la masa cortical y la resistencia ósea.²²⁶

El GLP-1 ejerce su efecto a través de la internalización con el receptor homónimo. Este se encuentra en islotes pancreáticos, hipotálamo, estómago, corazón y riñones. También puede interactuar directamente con células osteoblásticas²²⁷ y hay evidencia de que podría inducir diferenciación osteogénica en hueso ya que se ha descrito la expresión de su receptor en células madres derivadas de tejido adiposo.²²⁸ Los agonistas del receptor de GLP1 (GLP-1R) han demostrado prevenir la osteopenia mediante el incremento de la formación ósea y disminución de la resorción en ratas ovariectomizadas.²²⁹ También se demostró que GLP-1 incrementa la masa ósea trabecular y la expresión de marcadores osteoblásticos en ratas con DM.²³⁰ Un estudio aleatorizado en mujeres con obesidad ha reportado un efecto positivo de los agonistas de GLP-1 en la formación ósea y prevención de la pérdida ósea asociada al descenso de peso.²³¹ Los mecanismos subyacentes no se han esclarecido aunque una explicación posible es que el GLP-1R expresado en las células tiroideas C promueven la secreción de calcitonina inhibiendo, de esta manera, la resorción ósea. Otro mecanismo posible es la presencia de un receptor independiente al mencionado previamente. El GLP-1R no ha sido detectado en osteoblastos.²³²

METABOLISMO DEL CALCIO Y VITAMINA D

La mayoría de los estudios han demostrado que la insuficiencia de vitamina D es más frecuente en pacientes con DM2.²³³ Entre los mecanismos que explicarían la mayor deficiencia de vitamina D se encuentran la predisposición genética (DM1), albuminuria concurrente, el mayor peso corporal, o elevada excreción renal de metabolitos de la vitamina D o de sus proteínas transportadoras.²³⁴

Por otra parte, la poliuria inducida por hiperglucemia puede causar una pérdida urinaria de calcio, fósforo y magnesio, dando lugar a un desequilibrio en el eje PTH/vitamina D.²³⁵ Se ha demostrado que los pacientes con DM2 presentan menores niveles de PTH y osteocalcina y, consecuentemente, menor formación y resorción ósea.²³⁶ En este mismo estudio, se demostró que el subgrupo de mujeres postmenopáusicas presentaba un incremento en el riesgo de FV, independientemente de la DMO. Reportes previos mostraron que los pacientes con hipoparatiroidismo primario tienen mayor DMO, reducción del remodelado óseo y un aumento de los parámetros morfométricos.²³⁷ Este bajo recambio óseo reduce las propiedades mecánicas del hueso debido a una acumulación de microdaños, disminuyendo la calidad ósea.²³⁸ Estos hallazgos podrían explicar por qué las mujeres con DM2 con menores niveles de PTH y osteocalcina presentan mayor riesgo de FV. En pacientes con DM1 se ha descrito mayor hipercalcemia y, paradójicamente, un hipoparatiroidismo funcional durante momentos de mal control glucémico que revierten parcialmente con la mejoría de la glucemia.²³⁹ Estudios in vitro demostraron que tanto la hiperglucemia²⁴⁰ como los productos finales de glicosilación avanzada²⁴¹ inhiben la secreción de PTH por las células paratiroides. Sin embargo, el mecanismo de esta regulación alterada de la PTH en pacientes con DM2 y función renal normal sigue siendo una incógnita.

En la DM2, la obesidad se asocia a un incremento de la DMO debido, probablemente, a una mayor carga mecánica y a factores hormonales como insulina, estrógenos y leptina.²⁴² El estudio *Global Longitudinal Study of Osteoporosis in Women (GLOW)* demostró que la asociación entre riesgo de fractura, altura, peso e IMC difiere de acuerdo al sitio de fractura, constatándose una asociación lineal inversa entre IMC y fracturas de cadera, columna vertebral y muñeca, y una relación directa positiva con las fracturas de tobillo.²⁴³

Los adipocitos producen varios factores endocrinos que han demostrado efectos sobre el número y la actividad de las células óseas. La *leptina* es producida por los adipocitos y sus niveles circulantes reflejan la masa grasa del cuerpo. Su función principal es regular el balance energético a largo plazo actuando a nivel hipotalámico para generar saciedad y reduciendo la ingesta. Los niveles circulantes de leptina actúan directamente sobre las células óseas incrementando la formación ósea.²⁴⁴ Sin embargo, también actúan a nivel hipotalámico y activan el sistema nervioso simpático que termina inhibiendo la formación ósea.²⁴⁵ La evidencia de estudios in vivo en humanos sugieren que el efecto dominante es incrementando la DMO a través de sus acciones periféricas.²⁴⁶ La *adiponectina* es una de las adipocitoquinas expresadas específicamente por el tejido adiposo visceral, subcutáneo y de la médula ósea. Se ha demostrado que los osteoblastos presentan receptor de adiponectina y que ésta estimula su proliferación, diferenciación y mineralización.²⁴⁷ También se ha demostrado que la adiponectina regula el remodelado óseo mediante el incremento de la expresión de RANKL y la disminución de su receptor señuelo OPG.²⁴⁸ Un estudio que examinó la relación entre la concentración de adiponectina sérica, distribución de grasa corporal, sensibilidad a la insulina, insulinemia y tolerancia a la glucosa en indios *Pima* y caucásicos demostró que la DM2 y la obesidad se asocian con hipoadiponectinemia debido, preferentemente, a la hiperinsulinemia y/o resistencia a la insulina (Figura 11).²⁴⁹ Lenchik y col., demostraron en un estudio que incluyó 80 pacientes (86% con DM2) una relación inversa entre adiponectinemia y DMO.²⁵⁰ También se demostró una asociación inversa con FV en pacientes masculinos con DM2.²⁵¹ Por el contrario, Tamura y col. demostraron una relación positiva entre adiponectinemia y DMO de radio en pacientes con DM.²⁵²

Los adipocitos también expresan la enzima aromatasa. La aromatización de los andrógenos es la principal fuente de estrógenos en mujeres postmenopáusicas y hombres. Una elevada masa grasa se asocia a niveles elevados de estradiol circulante. La actividad de la aromatasa contribuiría a los efectos positivos del tejido adiposo sobre el hueso, particularmente, en mujeres postmenopáusicas.²⁵³

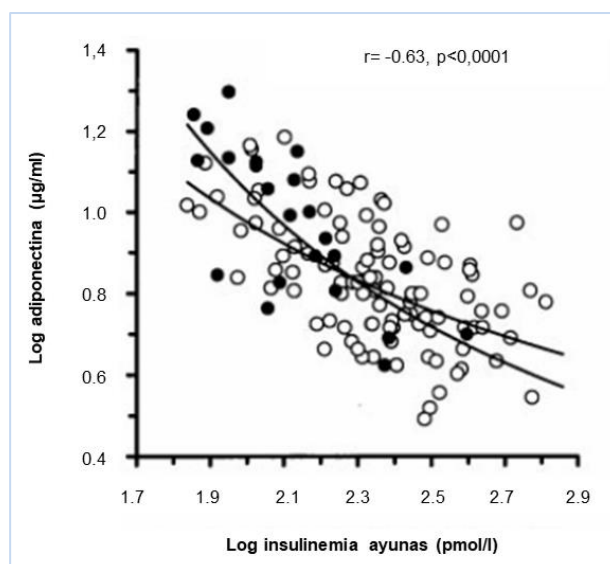


Figura 11. Concentración de adiponectina en función de insulinemia en ayunas.
Círculos blancos: indios Pima no diabéticos. Círculos negros: caucásicos. Modificado de Weyer y col.²⁴⁹

INFLAMACIÓN

Tanto la DM1 como la DM2 pueden considerarse como enfermedades inflamatorias. Se ha propuesto que una inflamación crónica de bajo grado estaría involucrada en los procesos patogénicos de la DM2. La interleuquina-6 (IL-6), liberada por el tejido adiposo, es una de las citoquinas más relacionadas con la obesidad y DM2²⁵⁴ y estaría implicada en el incremento de la osteoclastogénesis.²⁵⁵ Del mismo modo, los niveles séricos elevados de proteína C reactiva predicen una DMO baja.²⁵⁶

MÉDULA ÓSEA

El nicho de la médula ósea es un microambiente dinámico y complejo que puede regularse mediante la matriz ósea. Dentro de la médula ósea, los precursores de células estromales mesenquimales [del acrónimo en inglés *mesenchymal stromal cells (MSC)*] residen en un estado multi-potente y retienen la capacidad de diferenciarse en linajes osteoblásticos, adipogénicos o condrogénicos en respuesta a numerosas señales bioquímicas. Las células adiposas habitan en la médula ósea junto con los osteoblastos y sus precursores mesenquimatosos comunes.²⁵⁷ La conversión de la adiposidad medular es un fenómeno fisiológico relacionado con la edad que consiste en la transformación de una médula activa, hematopoyética, en una menos activa, adiposa. La médula ósea grasa se considera un tejido sensible a la insulina.²⁵⁸ En la médula ósea, la DM altera la composición celular aumentando la adipogénesis y reduciendo la osteoblastogénesis.²⁵⁹ La grasa de la médula ósea puede ser anormal en pacientes con osteoporosis y DM2, habiéndose encontrado una relación inversa entre la adiposidad de la médula ósea y la DMO.²⁶⁰ En modelos *in vivo* de deficiencia de insulina, se ha observado una disminución de la DMO (particularmente, pérdida de hueso trabecular) y un incremento de la adiposidad medular. La DM también induce un remodelado

microvascular a nivel de la médula ósea que podría ser responsable de alteraciones en la habilidad angiogénica, disfunción endotelial y reducción del número de células madres.²⁵⁹ Estudios recientes han demostrado que los niveles de esclerostina, elevados en pacientes con DM,²⁶¹ se relacionan directamente con mayor contenido de grasa en la médula ósea de pacientes diabéticos.²⁶²

MÚSCULO: SARCOPENIA

Se ha establecido que el riesgo de sarcopenia es tres veces mayor en sujetos con DM2²⁶³ y que la sarcopenia incrementa el riesgo de caídas y fracturas.²⁶⁴ Aunque los mecanismos subyacentes no han sido completamente dilucidados, la inflamación crónica, reducción de síntesis de proteínas musculares e incremento de la degradación proteica debido a resistencia a insulina podrían estar implicados.²⁶⁵ Hallazgos recientes han indicado que un incremento en los niveles séricos de pentosidina y disminución de IGF-1 son factores de riesgo independientes para la pérdida de masa ósea en mujeres postmenopáusicas con DM2.²⁶⁶

RANK, RANKL Y OSTEOPROTEGERINA

El sistema RANK, RANKL y OPG es un componente clave del metabolismo óseo relacionado con la función osteoclástica. El RANK se expresa en la membrana del pre-osteoclasto y se activa mediante el RANKL, que expresa en la membrana de los osteoblastos. El RANKL soluble (RANKL-s) es una forma excretada o escindida proteolíticamente de RANKL. La OPG es un receptor señuelo para RANKL que impide su interacción con RANK y, por lo tanto, la activación de osteoblastos.²⁶⁷ Los niveles elevados de RANKL-s podrían asociarse a un incremento inicial de la señalización osteoclástica, mientras que los niveles altos de OPG podrían reflejar la respuesta del organismo a la señalización osteoclástica inversa con la finalidad de mantener la masa ósea funcional suficiente y promover el crecimiento en niños y adolescentes. Un bajo remodelado óseo y niveles disminuidos de PTH e IGF-1 podrían indicar una señalización osteoblástica disminuida, mientras que elevaciones en RANKL-s y OPG podrían indicar activación osteoclástica anormal. El efecto neto de estas alteraciones es un menor pico de masa ósea en la adolescencia y mayor riesgo de fractura posterior. La terapia con insulina disminuiría los niveles de OPG, revirtiendo la activación del sistema RANK/RANKL/OPG.²⁶⁸ Asimismo, niveles elevados de OPG han sido asociados a un incremento del RCV en niños con DM1²⁶⁹ y adultos con DM2.²⁷⁰

SISTEMA WNT¹

La vía de señalización Wnt es una reguladora importante en la diferenciación osteogénica de las células madres mesenquimatosas, tanto en el desarrollo embrionario como

¹ Wnt: Homólogo en mamíferos de wingless (un gen en drosófila) que induce la diferenciación de las células formadoras de hueso.

en el mantenimiento y diferenciación de las células madre en la edad adulta. La inducción de esta vía promueve la formación de hueso, mientras que la inactivación conduce a estados osteopénicos. Se ha demostrado que una única mutación en la proteína 6 relacionada con el receptor de lipoproteínas de baja densidad, y correceptor para la vía Wnt, está genéticamente relacionada con la osteoporosis, DM, dislipoproteinemia y enfermedad coronaria.²⁷¹

Varios estudios han documentado que el factor de transcripción específico de células T (TCF-4; también denominado TCF7L2), compañero de β -catenina en la vía canónica de señalización Wnt, es el gen de susceptibilidad a DM2 más fuerte.^{272,273} Manolagas y col. han sugerido que el antagonismo de la señalización Wnt mediado por el estrés oxidativo desvía la β -catenina del TCF-4 hacia Forkhead box O (FOXO), contribuyendo al desarrollo de osteoporosis, resistencia a insulina e hiperlipidemia.²⁷⁴ **Error! No se encuentra el origen de la referencia.** La activación FOXO por especies reactivas de oxígeno en progenitores mesenquimatosos también da lugar a una menor osteoblastogénesis al desviar β -catenina de la señalización Wnt.²⁷⁵

El ligando Wnt y la vía de la proteína relacionada con el receptor de LDL-5 (LRP-5) constituye otro importante sistema de señalización del hueso y también estarían relacionadas con el tratamiento de la hipercolesterolemia con estatinas. Se sabe que las lipoproteínas de baja densidad (LDL) desempeñan un rol en las células ósea. El estudio JUPITER, en donde se evaluó la eficacia de la rosuvastatina contra placebo, demostró un incremento no significativo de las fracturas en el grupo bajo tratamiento con la droga.²⁷⁶

Dickkopf-1, producto del gen *DKK1*, es una glucoproteína soluble producida principalmente por osteocitos, que inhibe la vía de señalización de Wnt y reduce la osteoblastogénesis. Se ha demostrado que sus niveles se asocian positivamente con la glucemia en ayunas en pacientes jóvenes con DM1,²⁷⁷ indicando un efecto funcional negativo directo de hiperglucemia frecuente en osteocitos. También podría indicar una señalización de osteoclastos más alta en niños y adolescentes con DM1 contribuyendo a la osteopatía de este subgrupo de pacientes.²⁷⁸ Otros estudios han demostrado que el incremento de la esclerostina observado en pacientes con DM1 se asocia con una reducción significativa de β -catenina circulante.

MEDICACIÓN ANTIDIABÉTICA E INSULINOTERAPIA

La medicación antidiabética podría contribuir con el incremento del riesgo de fracturas en la DM, aunque no existen datos concluyentes de tales efectos debido a que las fracturas raramente son el objetivo primario de los estudios. Incluso, aunque los medicamentos pueden producir cambios en la DMO, no puede asumirse que den lugar a un efecto predecible sobre el riesgo de fracturas.²⁷⁹ Además, la DXA no refleja los cambios de DMO integrales del esqueleto, como por ejemplo, la porosidad cortical. En particular, las tiazolidindionas se asocian a efectos adversos sobre el esqueleto a través de la activación del PPAR γ dando lugar a un incremento

de la adipogénesis sobre la osteoblastogénesis, inhibiendo la formación ósea e induciendo pérdida ósea.^{21,280} Estudios recientes demostraron que los inhibidores del cotransportador sodio-glucosa 2 disminuyen la DMO de cadera total en un 1.2% tras dos años de uso.²⁸¹ La canagliflozina en particular se asoció a un incremento de la incidencia de fracturas tras 12 semanas de tratamiento, afectando primariamente, extremidades distales. Tales efectos podrían estar asociados al descenso de peso que ocasionan. La metformina y sulfonilureas no incrementan el riesgo de fracturas,^{282,283} mientras que los inhibidores de la dipeptidil-peptidasa 4 podrían disminuir el riesgo a través de un mecanismo incierto.²⁸⁴ Algunos estudios demostraron que la insulino terapia podría incrementar el riesgo de fracturas, aunque es dificultoso distinguir su uso con otras potenciales variables como duración y severidad de la DM.¹⁹⁴ Un estudio reciente de Pscherer y col. sugieren un menor riesgo de fracturas con el uso de glargina en comparación con insulina NPH.²⁸⁵

SEVERIDAD, COMPLICACIONES DE LA DIABETES Y RIESGO DE FRACTURA

La severidad de la enfermedad podría incrementar el riesgo de fractura, como se ha evidenciado en hombres con DM2 bajo insulino terapia en los cuales el riesgo de fractura no vertebral se elevó casi dos veces en comparación con hombres euglucémicos, a pesar del ajuste multivariado con índice de masa corporal e historia de caídas.²⁸⁶ El control glucémico también parece influir en el riesgo. Li y col. reportaron un incremento lineal del riesgo de fracturas de cadera en función de incremento de la HbA_{1c}.²⁸⁷

Existe evidencia creciente que apoya la relación entre complicaciones crónicas de la DM y el riesgo de fractura, tanto en pacientes con DM1 como en DM2.²⁸⁸ Particularmente, los pacientes con retinopatía, arteriopatía y neuropatía presentan mayor riesgo de caídas y pueden presentar alteraciones en la microarquitectura ósea.²⁸⁹ En la misma línea, se ha demostrado que los pacientes con complicaciones microvasculares presentan menor DMO volumétrica cortical, mayor porosidad y menor espesor cortical a nivel de radio.²⁹⁰ También se demostró que la hipoglucemia se asocia a un incremento del riesgo de caídas en ancianos con DM.²⁹¹

Por todo lo expuesto, se postulan a continuación los objetivos de esta tesis doctoral.

OBJETIVOS

OBJETIVO GENERAL

1. Evaluar los niveles de 25(OH)D, densidad mineral ósea y prevalencia de fracturas vertebrales en pacientes adultos con DM2 de un servicio de endocrinología de la ciudad de Rosario.

OBJETIVOS ESPECÍFICOS

1. Evaluar las características epidemiológicas y comorbilidades de los pacientes con diagnóstico de DM2.
2. Evaluar los niveles plasmáticos de 25(OH)D en pacientes con diagnóstico de DM2 y relacionarlo con el control metabólico de la enfermedad y con la severidad de la misma.
3. Evaluar los niveles plasmáticos de 25(OH)D en pacientes con DM2 con y sin SM.
4. Evaluar la densidad mineral ósea y la frecuencia de fracturas vertebrales morfométricas en los pacientes con DM2 y su relación con 25(OH)D.
5. Evaluar el metabolismo fosfocálcico en pacientes con DM2 y correlacionarlo con los niveles plasmáticos de 25(OH)D.
6. Evaluar la relación existente entre fracturas vertebrales morfométricas y calcificaciones vasculares en pacientes adultos con DM2.

MATERIALES Y MÉTODOS

DISEÑO DE ESTUDIO

Se realizó un estudio observacional, de diseño transversal, descriptivo y analítico, en el cual se evaluaron los niveles de 25(OH)D, el metabolismo fosfocálcico y la prevalencia de FV morfométricas en pacientes adultos con diagnóstico previo de DM2.

PARTICIPANTES

La selección de pacientes se realizó mediante un muestreo no probabilístico por conveniencia.

Se evaluaron 209 pacientes con DM2 (grupo DM2) en forma consecutiva durante el período comprendido entre el 1 de Enero de 2016 hasta el 31 de Diciembre de 2016, en condiciones de práctica clínica habitual pertenecientes al Servicio de Endocrinología, Metabolismo y Nutrición del Hospital Español y el Centro de Reumatología, ambos de la ciudad de Rosario (32°52'18''S), República Argentina. También se evaluaron 172 pacientes sin DM2 que se incluyeron como grupo control (GC).

Criterios de inclusión: se incluyeron pacientes de ambos sexos con y sin diagnóstico previo de DM2, mayores de 18 años que aceptaron participar y firmaron el consentimiento informado.

Criterios de exclusión: pacientes con enfermedad neoplásica, enfermedad granulomatosa, colagenopatía u otra enfermedad autoinmunitaria, hepatopatía crónica e insuficiencia renal crónica, enfermedades asociadas a malabsorción intestinal de vitamina D, medicados con anticonvulsivantes seis meses antes de la consulta o suplementados con vitamina D y aquellos pacientes que no aceptaron formar parte del estudio o no firmaron consentimiento informado.

Diagnóstico y tratamiento de la DM2: se realizó por el médico tratante según criterios nacionales e internacionales.^{II,III,IV}

Se obtuvieron datos como edad, sexo, peso, talla, índice de masa corporal (IMC, kg/m²), circunferencia abdominal (cm) y presión arterial (mm Hg). El IMC se analizó como variable

^{II} Guías ALAD sobre el diagnóstico, control y tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2 con Medicina Basada en Evidencia Edición 2013 (Asociación Latinoamericana de Diabetes). *Criterios ALAD:* 1. Síntomas de diabetes más una glucemia casual medida en plasma venoso que sea igual o mayor a 200 mg/dl; 2. Glucemia de ayuno medida en plasma venoso que sea igual o mayor a 126 mg/dl; 3. Glucemia de ayuno medida en plasma venoso que sea igual o mayor a 200 mg/dl dos horas después de una carga de 75 g de glucosa durante una prueba de tolerancia oral a la glucosa (PTOG); 4. Una HbA_{1c} mayor o igual a 6.5%, empleando una metodología estandarizada y trazable al estándar NGSP (este criterio se excluye en nuestro país por falta de estandarización).

^{III} Guía del tratamiento de la Diabetes Mellitus tipo 2. Sociedad Argentina de Diabetes A.C. 2010.

^{IV} American Diabetes Association. Standards of Medical Care in Diabetes. The Journal of Clinical and Applied Research and Education. 2017. 38:1.

continua y como variable categórica, clasificándose a los pacientes en bajo peso (BP, <18.5 kg/m²), normopeso (NP, 18.5-24.9 kg/m²), sobrepeso (SP, 25-29.9 kg/m²), obesidad (O) grado I (30-34.9 kg/m²), obesidad grado II (35-39.9 kg/m²) y obesidad grado III (>40 kg/m²).

TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO HIPOGLUCEMIANTE E HIPOLIPEMIANTE

Estos antecedentes se obtuvieron mediante autorreferencia del propio paciente durante la consulta médica, o bien, mediante los registros en la historia clínica.

Se registraron los antidiabéticos utilizados por cada paciente y/o el tratamiento con insulina. Se valoraron el número de drogas antidiabéticas utilizadas y el grupo farmacológico perteneciente.

Se registró el uso de tratamiento hipolipemiente con estatinas (simvastatina, atorvastatina, rosuvastatina) y/o fibratos (gemfibrozil o fenofibrato).

COMPLICACIONES DE LA DM2 Y OTROS FACTORES DE RCV

Los antecedentes se obtuvieron mediante autorreferencia del propio paciente durante la consulta médica, o bien, mediante los registros en la historia clínica de estudios complementarios y/o evoluciones de otros profesionales de la salud.

Se registraron los antecedentes de cardiopatía isquémica, enfermedad arterial periférica y accidente cerebrovascular. Para realizar un análisis binario global, fueron agrupadas en la variable *complicaciones macrovasculares* (SI-NO), según la presencia de una o más complicaciones. Se registraron los antecedentes de neuropatía periférica, retinopatía diabética y nefropatía diabética. Para realizar un análisis binario global, fueron agrupadas en la variable *complicaciones microvasculares* (SI-NO), según la presencia de una o más complicaciones. La retinopatía diabética también se sub-clasificó en *proliferativa* y *no proliferativa*. En función de la presencia de complicaciones micro y macrovasculares se valoró la severidad de la DM2.

Se registró la presencia de HTA, dislipidemia, tabaquismo y AF (clasificándose a los pacientes con bajo o moderado-alto nivel de AF).^V El diagnóstico y tratamiento de los factores de RCV se realizó por el médico tratante según criterios nacionales y/o internacionales. El diagnóstico y tratamiento del SM se estableció según consensos internacionales.^{VI}

^V Crespo-Salgado JJ, Delgado-Martín JL, Blanco-Iglesias O, y col. Basic guidelines for detecting sedentarism and recommendations for physical activity in primary care. *Aten Primaria*. 2015 Mar;47(3):175-83.

^{VI} Alberti KG, Eckel RH, Grundy SM y col. Harmonizing the metabolic syndrome: a joint interim statement of the International Diabetes Federation Task Force on Epidemiology and Prevention; National Heart, Lung, and Blood Institute; American Heart Association; World Heart Federation; International Atherosclerosis Society; and International Association for the Study of Obesity. *Circulation*. 2009 Oct 20;120(16):1640-5.

DATOS DE LABORATORIO

A partir de la historia clínica de cada paciente, se registró glucemia (mg/dl), uremia (mg/dl), creatinina plasmática (mg/dl), calcemia (mg/dl), fosfatemia (mg/dl), producto calcio-fosfato (mg/dl), albuminemia (g/dl), fosfatasa alcalina total (U/l), colesterol total (mg/dl), colesterol LDL (mg/dl), colesterol HDL (mg/dl), triglicéridos (mg/dl), HbA_{1c} (%) y PTH (pg/ml). Los valores de colesterol LDL se calcularon con la fórmula de Friedewald.^{vii}

La HbA_{1c} se analizó como variable continua y como variable categórica dicotómica, realizándose un análisis binario utilizando 7% como punto de corte, clasificando así a los pacientes con adecuado control glucémico (HbA_{1c} <7%) o inadecuado control glucémico (HbA_{1c} >7%).

Se calculó el índice aterogénico del plasma (IAP) ($IAP = \log(TG/HDL)$) en aquellos pacientes que no se encontraban bajo tratamiento con hipolipemiantes (estatinas y/o fibratos).^{viii}

DETERMINACIÓN DE 25(OH)D

Se determinó el nivel de 25(OH)D total (D₂ y D₃, ng/ml) por electroquimioluminiscencia (Centauro® Siemens) en un laboratorio centralizado. Para atenuar el efecto del período del año en el cual se llevó a cabo la determinación, se evaluó la estación del año correspondiente (otoño, invierno, primavera y verano).

Los niveles de 25(OH)D se analizaron como variable continua y como variable categórica. Desde esta manera, los pacientes se clasificaron según los niveles de 25(OH)D en *óptimos* (>30 ng/ml), *insuficiencia* (20-30 ng/ml), *deficiencia* (10-20 ng/ml) y *deficiencia severa* (10 ng/ml).^{ix} Para la comparación binaria de los niveles de 25(OH)D se consideró un valor de corte de 30 ng/ml para insuficiencia y de 20 ng/ml para deficiencia de 25(OH)D.

DENSIDAD MINERAL ÓSEA Y USO DE DROGAS ANTIRRESORTIVAS

Los valores de DMO (mg de Ca⁺⁺/cm²) de la DMO-L y DMO-CF se determinaron por absorciometría de rayos X de doble energía DXA. La DMO se calculó automáticamente a partir del área ósea (cm²) y del contenido mineral óseo (en g) y se expresó como un valor absoluto (g/cm²). Se clasificaron a los pacientes según el *T score*.

^{vii} Fórmula de Friedewald para el cálculo de colesterol LDL: $LDL-c = \text{colesterol total (mg/dl)} - [\text{HDL (mg/dl)} + \text{TG/5 (mg/dl)}]$.

^{viii} Shen S, Lu Y, Qi H, Li F, y col. Association between ideal cardiovascular health and the atherogenic index of plasma. *Medicine (Baltimore)* 2016;95(24):e3866.

^{ix} Holick MF, Binkley NC, Bischoff-Ferrari HA, y col. Evaluation, treatment, and prevention of vitamin D deficiency: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2011; 96:1911-30.

Se registró el uso de drogas osteotrópicas. El diagnóstico y tratamiento de la osteoporosis se realizó según criterios nacionales y/o internacionales.^{X,XI,XII}

EVALUACIÓN DE FRACTURAS VERTEBRALES MORFOMÉTRICAS

Se obtuvieron radiografías convencionales de columna torácica y espinal en proyecciones lateral y anteroposterior. Se definieron a las FV morfométricas siguiendo la clasificación de Genant y col. y la técnica semicuantitativa propuesta por estos autores.^{XIII} Esta consiste en la evaluación de cada cuerpo vertebral, desde T4 hasta L4 inclusive. De este modo, los cuerpos vertebrales se clasifican en normal (grado 0), ligeramente deformados (grado 1, reducción de aproximadamente 20-25% en la altura anterior, media y/o posterior y una reducción del área 10 - 20%), moderadamente deformados (grado 2, reducción de aproximadamente 25-40% a cualquier altura y una reducción en el área de 20-40%) y severamente deformados (grado 3, aproximadamente 40% de reducción en cualquier altura y área). Además, se otorga un grado 0,5 para designar un cuerpo vertebral con una deformación al límite de lo normal. Los ejemplos de los grados 0, 1, 2 y 3 se muestran esquemáticamente en la Figura 12 y radiográficamente en la Figura 13.

Para la comparación binaria de FV, se consideró que un cuerpo vertebral estaba fracturado si calificaba en grado 1 o superior. Se consideró normal si calificó en grado 0 o 0,5.

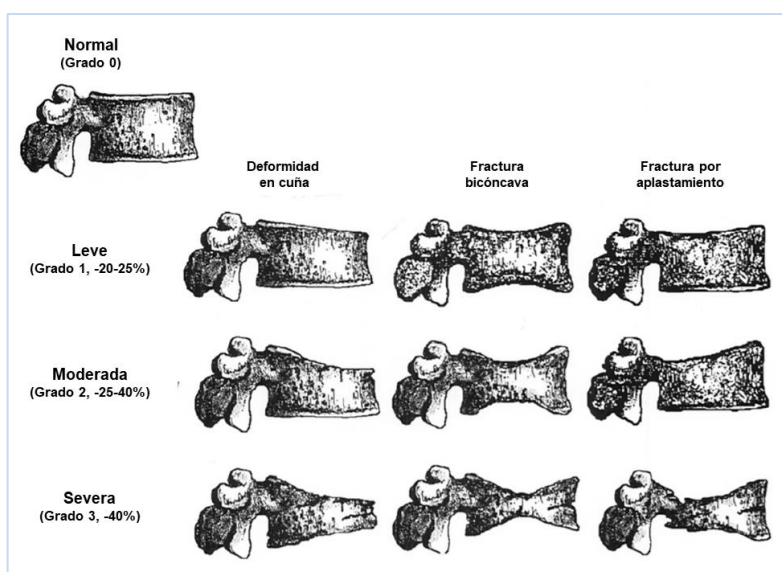


Figura 12. Clasificación visual semicuantitativa de deformidades vertebrales: representación gráfica. Modificado de Genant y col.^{XIII}

^X Schurman L, Galich AM, González C, y col. Guías argentinas para el diagnóstico, la prevención y el tratamiento de la osteoporosis 2015. Medicina (Buenos Aires) 2017; 77: 46-60.

^{XI} Camacho PM, Petak SM, Binkley N, et al. American Association of Clinical Endocrinologists/American College of Endocrinology Clinical Practice Guidelines for the diagnosis and treatment of postmenopausal osteoporosis- 2020 update executive summary. Endocr Pract 2020;26(5):564-570.

^{XII} Shoback D, Rosen CJ, Black DM, Cheung AM, Murad MH, Eastell R. Pharmacological Management of Osteoporosis in Postmenopausal Women: An Endocrine Society Guideline Update. J Clin Endocrinol Metab 2020;1,105(3):dgaa048.

^{XIII} Genant HK, Wu CY, van Kuijk C, Nevitt MC. Vertebral fracture assessment using a semiquantitative technique. J Bone Miner Res. 1993;8(9):1137-48.

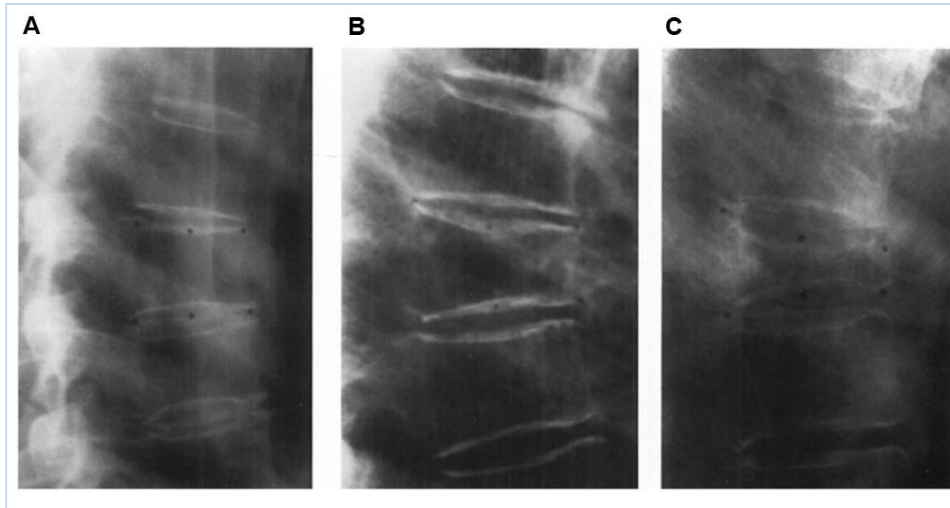


Figura 13. Representación radiográfica. A. Leve, fractura en cuña de la vértebra torácica. B Moderada, fractura de cuña y placa terminal de vértebra torácica. C. Severa, fractura por aplastamiento y cuña de vértebra torácica. Modificado de Genant y col.^{xiii}

EVALUACIÓN DE LAS CALCIFICACIONES VASCULARES

Se evaluaron a partir de las mismas radiografías utilizadas para determinar la presencia de FV. La calcificación de la arteria aorta abdominal (CAA) se identificó como una estructura tubular por delante de la cara anterior de la columna vertebral (Figura 14).^{xiv} Solo se consideró el segmento de la aorta abdominal correspondiente con las primeras cuatro vértebras lumbares.



Figura 14. Radiografía de abdomen proyección perfil. Aorta calcificada. Modificado de Díez y col.^{xiv}

^{xiv} Díez GR, Crucelegui MS, Bratti GI, Diehl M, Galich AM. Diagnosis of vascular calcification by radiology and semiquantitative methods. Actualizaciones en Osteología 2014;10:82-84.

Índice de Kauppila: el puntaje de la calcificación se realiza de 1 a 3 (1=leve, 2=moderada, 3= grave) de acuerdo con la longitud de cada placa calcificada, identificada a lo largo del perfil anterior y posterior de la aorta, situado a nivel de cada vértebra lumbar considerada. Por lo tanto, el índice de Kauppila puede variar desde 0 a un máximo de 24 puntos, lo que corresponde a un máximo por vértebra de 6 puntos (grave= 3 de anterior + 3 de posterior), teniendo en consideración las cuatro vértebras lumbares (Figura 15).

Para la comparación binaria de CAA, se consideró que la aorta abdominal se encontraba calcificada si calificaba con un puntaje total igual o mayor a 1. Se consideró normal si el puntaje total fue 0.

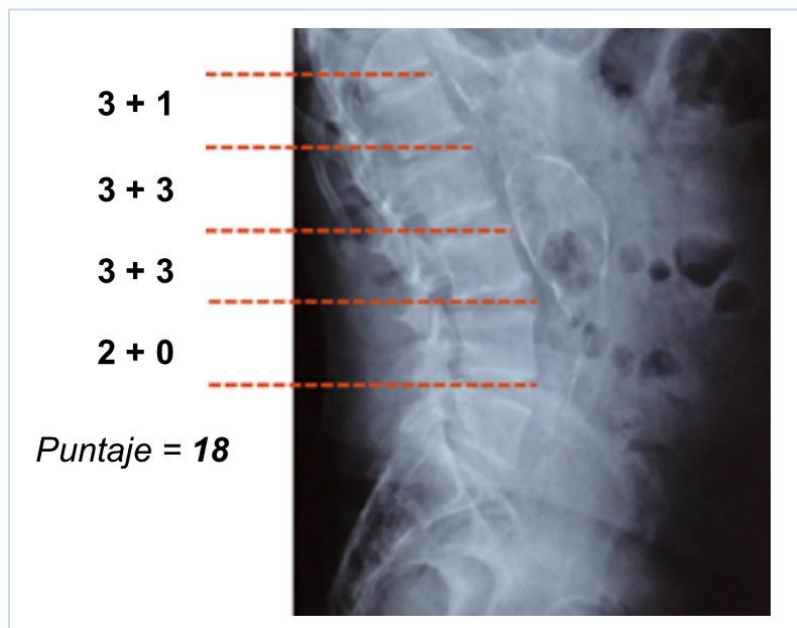


Figura 15. Calcificaciones vasculares. Índice de Kauppila

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

El análisis estadístico se realizó con el software R 3.6.0.

La normalidad de las variables continuas se determinó mediante la prueba de Shapiro-Wilk. La homogeneidad de las varianzas se determinó mediante la prueba de Bartlett. Si la distribución era normal y las varianzas homogéneas se aplicaron pruebas paramétricas [t de Student para la comparación de dos grupos, análisis de la varianza a un criterio de clasificación (ANOVA), *post-test Tukey*, para datos independientes para la comparación de más de dos grupos] y los resultados se expresaron como $\text{media} \pm \text{DE}$. Si la distribución no era normal y/o las varianzas no eran homogéneas, se aplicaron pruebas no paramétricas (Mann-Whitney para la comparación de dos grupos y Kruskal-Wallis, *post-test Holm*, para la comparación de más de dos grupos) y los resultados se expresaron como mediana y rango intercuartil. Las correlaciones se realizaron con el coeficiente de correlación de Pearson o Spearman, según distribución de las variables continuas.

Las variables categóricas se expresaron como el número (porcentaje) y las tablas de contingencia se analizaron con la prueba de χ^2 o de Fisher, según frecuencias esperadas.

Se realizó un análisis exploratorio inicial mediante el *análisis de los componentes principales (ACP)* para evaluar la asociación entre la variable cualitativa (DM2) y cuantitativas [25(OH)D, IMC, glucemia, HbA_{1c}, HDL, triglicéridos, IAP, calcemia, fosfatemia, fosfatasa alcalina].

Se realizó un análisis de correspondencias múltiples para evaluar la asociación entre la presencia de FV, sexo, nivel de AF, complicaciones macrovasculares, complicaciones microvasculares, CAA y HbA_{1c} (>0< a 7%) (estas últimas tres variables solo en pacientes con DM2).

La capacidad de las variables para discriminar insuficiencia de 25(OH)D, deficiencia de 25(OH)D y FV se realizó mediante el análisis ROC (del acrónimo en inglés *Receiver Operating Characteristic*), determinándose sensibilidad, especificidad, AUC (del acrónimo en inglés *área under curve*) e índice de Youden.

Se realizó una regresión lineal múltiple para evaluar la relación entre niveles de 25(OH)D y variables categóricas bi y multinomiales.

Se realizaron análisis de regresión logística bi y multivariados para evaluar la asociación entre variables categóricas (insuficiencia y deficiencia de 25(OH)D, FV). Cuando se analizó la totalidad de la muestra, se incluyeron variables independientes que se presentaron con mayor frecuencia en el grupo DM2 y que además se asociaron a menores niveles de 25(OH)D y/o a mayor frecuencia de insuficiencia/deficiencia de 25(OH)D. Cuando se analizó el grupo DM2, se incluyeron variables que demostraron asociarse a menores niveles de 25(OH), a mayor frecuencia de deficiencia de 25(OH) y/o correlacionaron negativamente con 25(OH)D. El cociente de probabilidad se expresó como Odds Ratio (OR) e intervalo de confianza del 95% (IC95). Se realizó un ajuste de modelos según diferentes variables. La selección del modelo se realizó mediante el criterio de información de Akaike (AIC) y el criterio de información Bayesiano (BIC, también denominado criterio Bayesiano de Schwarz o SBC). Se calculó la probabilidad de deficiencia de 25(OH)D y de FV a partir de los coeficientes del modelo de regresión logística (ordenada al origen y pendiente).

Las diferencias se consideraron significativas si $p < 0,05$. Se calculó la potencia de nuestro estudio para la comparación de niveles de 25(OH)D entre el grupo DM2 y el GC.

CONSIDERACIONES ÉTICAS

El estudio fue realizado siguiendo los lineamientos éticos establecidos según la Declaración de Helsinki y fue aprobado por el Comité de Bioética de la Facultad de Ciencias Médicas

de la Universidad Nacional de Rosario y por el Comité de Docencia e Investigación del Hospital Español de Rosario, República Argentina.

RESULTADOS

CARACTERÍSTICAS EPIDEMIOLÓGICAS Y COMORBILIDADES

ANÁLISIS DEMOGRÁFICO Y ANTROPOMÉTRICO

Se analizaron 381 pacientes (DM2 209 pacientes, GC 172 pacientes). El 70.08% fue de sexo femenino, con mayor porcentaje de mujeres en el GC (DM2 56% *versus* GC 87.2%, $p < 0.0001$). La mediana de edad fue de 63 años (56-69) con mayor edad para el CG [DM2 62 años (56-67) *versus* GC 63 años (55.75-73), $p = 0.00173$]. El 11.25% de las mujeres se encontraba en edad reproductiva. La mediana de edad de la menopausia fue de 48 años (45-50). Los pacientes del grupo DM2 presentaron mayor peso corporal e IMC. En la Tabla 10 se muestran las comparaciones entre los grupos.

	DM2 (n=209)	GC (n=172)	p
Edad (años)	62 (56-67)	63 (55.75-73)	0.00173
Sexo femenino (%)	117 (56)	150 (87.2)	<0.0001
Mujeres en edad reproductiva (%)	7 (6%)	20 (13.3)	0.048
Edad de aparición de menopausia (años)	49 (43-50)	48 (47-50)	ns
Peso corporal mujeres (kg)	82.3 (69-93)	67 (57-75)	<0.0001
Altura mujeres (m)	1.57 (1.53-1.61)	1.58 (1.55-1.61)	ns
IMC (kg/m ²)	33.35 (29.93-37.87)	26.56 (22.77-29.41)	<0.0001
Peso corporal hombres (kg)	88.6 (79.3-100.2)	75 (68-84)	0.0002
Altura hombres (m)	1.71 (1.67-1.77)	1.71 (1.65-1.76)	ns
IMC en hombres (kg/m ²)	30.76 (27.68-34.18)	26.15 (23.55-28.74)	0.0003

Tabla 10. Análisis demográfico y antropométrico. Resultados expresados como mediana (rango intercuartil) y como número de pacientes (%). Pruebas de Mann-Whitney y Prueba de χ^2 .

Asimismo, el grupo DM2 presentó un mayor número de pacientes con obesidad (prueba exacta de Fisher, $p < 0.0001$) (Tabla 11).

	DM2 (n=209)	GC (n=172)
Bajo peso (BP)	0 (0)	1 (0.6)
Normopeso (NP)	22 (10.53)	65 (37.79)
Sobrepeso (SP)	50 (23.92)	67 (38.95)
Obesidad (I, II, III) (O)	137 (65.55)	39 (22.66)

Tabla 11. Categorías de IMC según grupos. Resultados expresados como número de pacientes (%). Prueba exacta de Fisher.

FACTORES DE RCV

El grupo DM2 presentó mayor frecuencia de HTA, dislipidemia y SM, y mayor frecuencia de pacientes con moderado-alto nivel de AF (Tabla 12).

	DM2 (n=209)	GC (n=172)	p
HTA (%)	130 (62.2)	55 (32.2)	<0.0001
Dislipidemia (%)	111 (53.1)	52 (30.2)	<0.0001
SM (%)	153 (74.6)	18 (10.5)	<0.0001
Tabaquismo	27 (12.9)	12 (7)	0.056
Mod.-alto nivel de AF	54 (26.5)	13 (10.5)	0.0005

Tabla 12. Factores de RCV según grupos. Resultados expresados como número de pacientes (%). Prueba de χ^2 .

PERFIL LIPÍDICO E ÍNDICE ATEROGÉNICO

Mientras los pacientes del GC presentaron mayores niveles de LDL-colesterol, los pacientes del grupo DM2 presentaron mayores niveles TG. Solo el sub-grupo de mujeres con DM2 presentó menores niveles de niveles de HDL-colesterol (Tabla 13). El 17.2% de los pacientes del grupo DM2 se encontraba bajo tratamiento con estatinas y el 8.6% con fibratos.

	DM2 (n=209)	GC (n=172)	p
Colesterol total (mg/dl)	195 (170-217.25)	196 (174-223)	ns
LDL-colesterol (mg/dl)	114.9 (89.45-136)	122.5 (99.5-145.25)	0.0196
HDL-colesterol en mujeres (mg/dl)	45 (40-53)	55 (46-66.5)	<0.0001
HDL-colesterol en hombres (mg/dl)	42 (36-49.50)	47 (38.25-50.75)	0.346
TG (mg/dl)	139 (106.5-191.50)	99 (72.5-127.75)	<0.0001

Tabla 13. Comparación del perfil lipídico entre grupos. Resultados expresados como mediana (rango intercuartil). Prueba de Mann-Whitney

El IAP fue mayor en el sub-grupo de mujeres con DM2 (DM2 0.113 ± 0.247 versus G - 0.125 ± 0.265 , $p < 0.0001$) (Figura 16), pero no hubo diferencias entre el sexo masculino (DM2 0.121 ± 0.361 versus GC 0.048 ± 0.244 , $p = 0.442$).

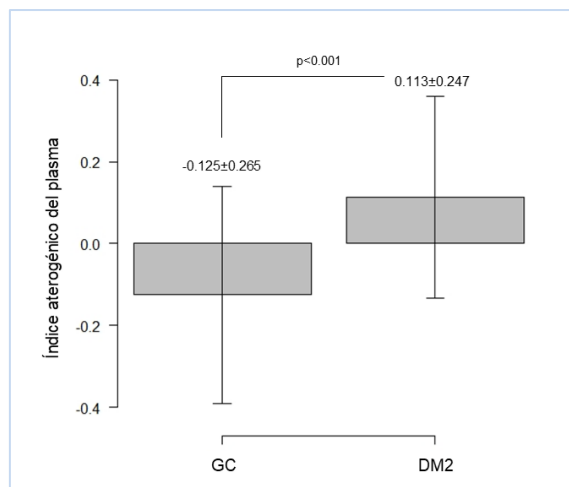


Figura 16. Índice aterogénico en mujeres: comparación entre grupos. Resultados expresados como media ± DE. Prueba de t student

AÑOS DE DM2 Y CONTROL GLUCÉMICO

La antigüedad de la DM2, expresada en años, fue de 8 años (3-15). Los pacientes bajo tratamiento con insulina presentaron mayor tiempo de evolución de la enfermedad [con insulina 15 años (8-20) versus sin insulina 5 años (2-10), $p < 0.0001$].

El grupo DM2 presentó mayores niveles de glucemia respecto al GC [DM2 132 mg/dl (116-159) versus GC 89 mg/dl (83-97.5), $p < 0.0001$].

La mediana de HbA_{1c} en el grupo DM2 fue de 7.1% (6.4-8.2). Utilizando la variable HbA_{1c} con el punto de corte en 7%, el 48.53% de los pacientes presentó un adecuado control glucémico, sin diferencias entre sexos.

Los pacientes bajo tratamiento con insulina presentaron mayor HbA_{1c} (con insulina 7.9% (7-8.9) versus sin insulina 6.8% (6.2-7.9), $p < 0.0001$). Los pacientes con complicaciones microvasculares también presentaron mayor HbA_{1c} [con complicaciones 7.6% (6.75-8.65) versus sin complicaciones 7% (6.3-8), $p = 0.0375$].

TRATAMIENTO HIPOGLUCEMIANTE

El 87.08% de los pacientes con DM2 se encontraba bajo tratamiento con antidiabéticos orales y el 28.23% recibiendo tratamiento con insulina. El antidiabético más utilizado fue metformina (83.25%), seguido de los inhibidores de dipeptidilpeptidasa IV (30.14%) y sulfonilureas (20.1%). Solo 4 pacientes (1.91%) se encontraban bajo tratamiento con pioglitazona y 15 con inhibidores del cotransportador sodio-glucosa tipo 2 (7.18%).

En la Tabla 14 se detalla la frecuencia (absoluta y relativa) de pacientes sin tratamiento farmacológico, con antidiabéticos (1, 2, 3 o 4), insulino terapia y combinación de ambos.

	Frecuencia absoluta	Porcentaje
Sin tratamiento farmacológico	10	4.78
1 antidiabético oral	71	33.97
2 antidiabéticos orales	48	22.97
3 antidiabéticos orales	18	8.61
4 antidiabéticos orales	3	1.44
Monoterapia con insulina	14	6.70
Antidiabético + insulina	45	21.53

Tabla 14. Tratamiento hipoglucemiante en el grupo DM2

COMPLICACIONES MICROVASCULARES

El 23.56% del grupo DM2 presentó complicaciones microvasculares. El 8.65% presentó retinopatía diabética (no proliferativa 3.84% y proliferativa 4.81%), el 9.13% nefropatía diabética y el 10.09% neuropatía periférica.

Solo 1 paciente del GC presentó microalbuminuria.

COMPLICACIONES MACROVASCULARES

El grupo DM2 presentó mayor frecuencia de complicaciones macrovasculares, tanto en la comparación global (binaria) como en la comparación según entidades (Tabla 15).

	DM2 (n=209)	GC (n=172)	P
Macrovasculares	35 (16.7)	7 (4.1)	0.00008*
Cardiopatía isquémica	20 (9.6)	3 (1.7)	0.0014*
Accidente cerebrovascular	6 (2.9)	0 (0)	0.025**
Enfermedad arterial periférica	13 (6.2)	2 (1.2)	0.01**

Tabla 15. Complicaciones macrovasculares según grupos. Resultados expresados como número de pacientes y (%). *Prueba de χ^2 . **Prueba exacta de Fisher.

NIVELES PLASMÁTICOS DE 25(OH)D

ANÁLISIS DE LOS COMPONENTES PRINCIPALES

Se realizó un análisis de los componentes principales teniendo en cuenta la presencia de DM2 o no (GC) y variables cuantitativas como 25(OH)D, glucemia, HbA_{1c}, HDL, LDL,

triglicéridos, IAP, calcemia, fosfatemia y fosfatasa alcalina. Los componentes principales (CP) 1, 2 y 3 explican el 54.43% de la variabilidad de las variables incluidas. En la Tabla 16 se muestran los vectores propios para los primeros 3 CP.

	CP1	CP2	CP3
IMC	0.600	0.253	-0.283
Glucemia	0.612	0.241	0.516
HbA _{1c}	0.343	-0.032	0.782
HDL	-0.691	0.413	0.235
TG	0.745	-0.283	0.035
IAP	0.824	-0.397	-0.183
Calcemia	0.349	0.527	-0.092
Fosfatemia	0.081	0.349	-0.326
FAL	0.374	0.548	-0.085
25(OH)D	-0.354	-0.273	0.106
<i>Categoría suplementaria</i>			
DM2 (factor)	0.811	0.323	-0.055

Tabla 16. ACP: vectores

Gráficamente, en el círculo de correlaciones de Figura 17A puede observarse que glucemia, IMC, TG e IAP son las que ejercen mayor influencia positiva sobre el CP1 (variables ubicadas en el semiplano derecho), mientras que calcemia, fosfatemia, FAL y HDL son las que mayor influencia positiva sobre el CP2 (variables ubicadas en el semiplano superior). HbA_{1c} ejerce mayor influencia positiva en el CP3 (no se muestra). La 25(OH)D (ubicada en el semiplano inferior izquierdo) ejerce influencia negativa tanto sobre el CP 1 como por el CP2. Por otra parte, la categoría suplementaria DM2 ejerce influencia positiva sobre los CP1 y 2.

Al analizar la gráfica de los individuos de la Figura 17B podemos apreciar que la mayoría de los pacientes con DM2 (círculos rojos) se ubican en el semiplano superior derecho, donde se proyectan los individuos con mayor IMC, glucemia, HbA_{1c}, calcemia, fosfatemia, FAL y menores niveles de 25(OH)D. Mientras que la mayoría de los pacientes del GC (círculos negros) se ubican en el semiplano inferior izquierdo, donde se proyectan los individuos con mayores niveles de 25(OH)D y menor glucemia, IMC, HbA_{1c}, calcemia y FAL.

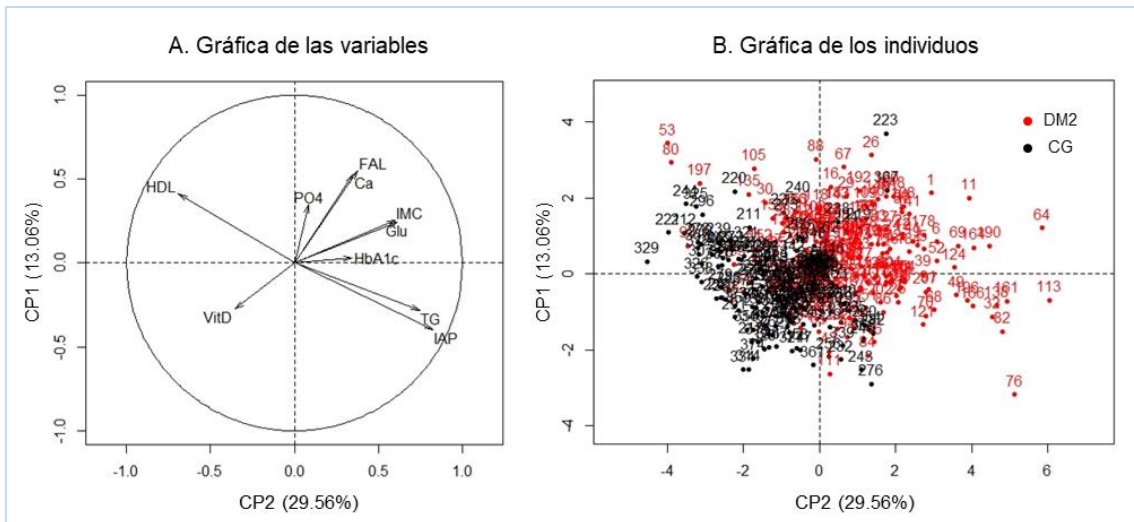


Figura 17. Vitamina D: análisis de los componentes principales

NIVELES DE 25(OH)D EN PACIENTES CON DM2 Y GC

Se obtuvo la determinación de 25(OH)D en 185 pacientes del grupo DM2 y 172 del GC. Los pacientes del grupo DM2 presentaron menores niveles de 25(OH)D respecto a GC [DM2 19 ng/ml (13.2-24.3) *versus* GC 22 ng/ml (16.9-29), $p=0.00002$] (Figura 18).

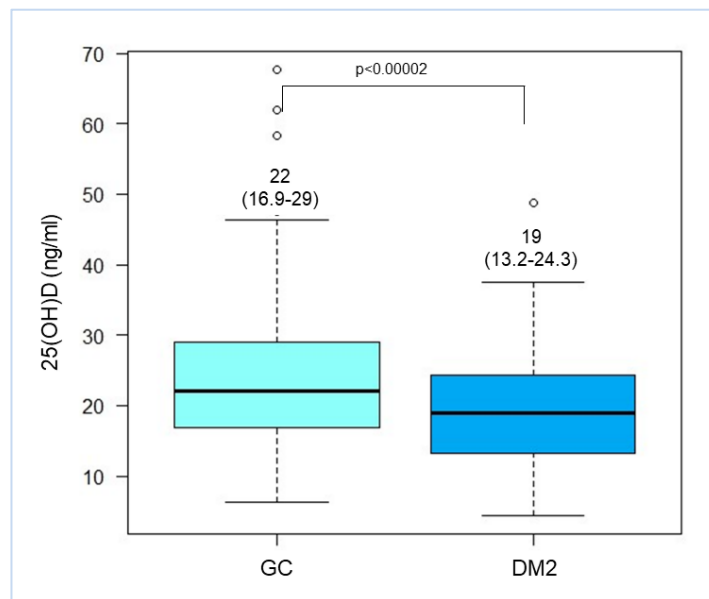


Figura 18. Comparación de los niveles 25(OH)D entre grupos. Resultados expresados como mediana (rango intercuartil). Prueba de Mann-Whitney

Los pacientes del grupo DM2 presentaron menor proporción de pacientes con valores óptimos de 25(OH)D y mayor proporción de pacientes con deficiencia y deficiencia severa ($p=0.0007$) En la Tabla 17 se muestran las frecuencias absolutas y relativas de pacientes según las categorías de clasificación de 25(OH)D. En el grupo DM2 la 25(OH)D no correlacionó con la edad; sin embargo, en el GC sí se constató una correlación negativa ($\rho=-0.288$, $p<0.001$).

	DM2 (n=185)	GC (n=172)
Óptimo (>30 ng/ml)	23 (12.4)	37 (21.5)
Insuficiencia (20-30 ng/ml)	51 (27.6)	67 (39)
Deficiencia (10-20 ng/ml)	92 (49.7)	61 (35.5)
Deficiencia severa (<10 ng/ml)	19 (10.3)	7 (4.1)

Tabla 17. Clasificación de los pacientes según niveles de 25(OH)D. Resultados expresados como número de pacientes (%). Prueba de χ^2

Sin embargo, al comparar el número de determinaciones de 25(OH) realizadas en los grupos DM2 y GC, se constató que no se distribuyeron igualitariamente según las estaciones del año (prueba de χ^2 , $p = 0.006$) (Tabla 18).

	DM2 (n=185)	GC (n=172)
Otoño	55 (29.4)	45 (26.2)
Invierno	50 (26.7)	39 (22.7)
Primavera	22 (11.8)	45 (26.2)
Verano	60 (32.1)	43 (25.0)

Tabla 18. Determinaciones de 25(OH)D según grupos y estaciones del año. Resultados expresados como número de pacientes (%). Prueba de χ^2

Se realizó una regresión lineal múltiple con la variable dependiente 25(OH)D y las explicativas condición DM2 (binaria) y estaciones del año (multinomiales) (Tabla 19).

25(OH)D ~ estación + DM2				
Residuales				
Min	1Q	Median	3Q	Max
-15.795	-6.019	-1.465	4.259	41.005
Coefficientes				
	Estimate	Std. Error	T value	P
(Intercept)	21.6898	1.1149	19.455	< 2e-16
Estación [Otoño]	3.0021	1.3299	2.257	0.024597
Estación [Primavera]	1.4512	1.5099	0.961	0.337142
Estación [Verano]	5.0054	1.3209	3.790	0.000178
DM2 (Sí)	-4.8758	0.9866	-4.942	0.0000012
Multiple R-squared: 0.09827. Adjusted R-squared: 0.08803				

Tabla 19. Regresión lineal: 25OHD ~ DM2 y estaciones del año

Al comparar los niveles de 25(OH)D según las estaciones del año, sin discriminar la presencia de DM2, se constataron mayores niveles de 25(OH)D durante el verano respecto al invierno [Verano 23.2 ng/ml (17.2-29.45) *versus* Invierno 18.2 ng/ml (11.9-23.5), $p= 0.00113$]. Debido a esta comparación y a que la regresión lineal demostró un efecto de las estaciones (otoño y verano) y la condición DM2 sobre los niveles de 25(OH)D, se procedió a comparar al grupo DM2 y al GC en las diferencias estaciones del año, demostrando menores niveles de 25(OH)D en el grupo DM2 durante invierno, otoño y verano (Figura 19). En el grupo DM2, los niveles de 25(OH)D fueron mayores en verano en comparación a invierno [verano 20.10 ng/ml (17.08-27.13) *versus* invierno 16.65 ng/ml (11.2- 20.28), $p=0.013$].

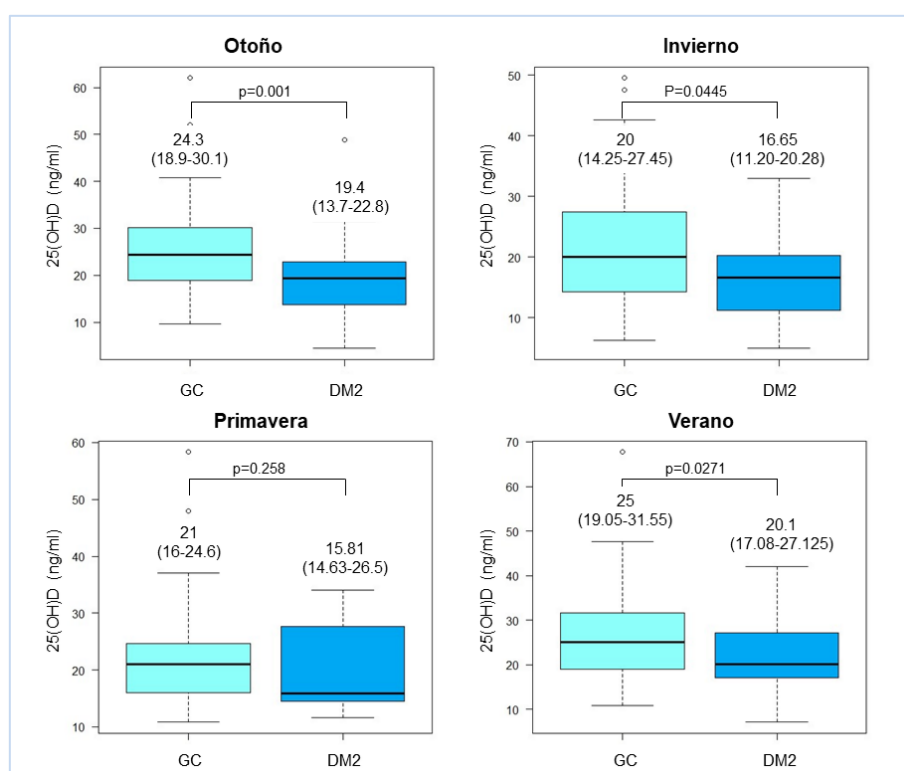


Figura 19. Niveles de 25(OH)D según DM2 y estaciones del año. Resultados expresados como mediana (rango intercuartil). Prueba de Kruskal-Wallis, post- test Holm

NIVELES DE 25(OH)D SEGÚN CONTROL GLUCÉMICO

Se compararon los niveles de 25(OH)D según los pacientes presentasen adecuado o inadecuado ($HbA_{1c} < o > 7\%$) control glucémico y se observó que los pacientes con inadecuado control glucémico presentaron menores niveles de 25(OH)D ($HbA_{1c} < 7\%$ 20 ng/ml (14.65-25.65) *versus* $HbA_{1c} > 7\%$ 17.2 ng/ml (12.6-23.48), $p=0.0356$) (¡Error! No se encuentra el origen de la referencia.).

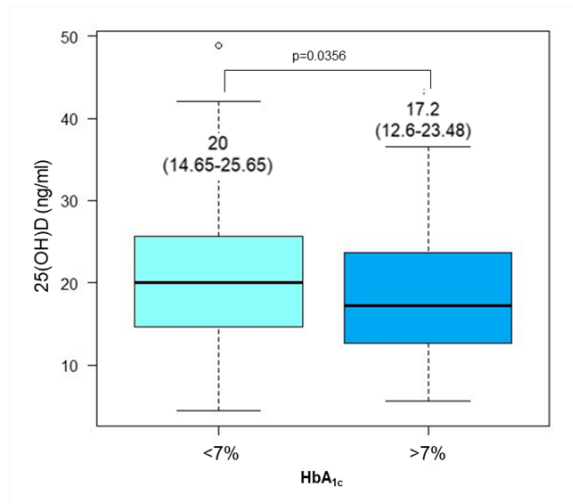


Figura 20. Niveles de 25(OH)D según control glucémico. Resultados expresados como mediana (rango intercuartil). Prueba de Mann-Whitney

Se observó una correlación negativa entre 25(OH)D y HbA_{1c} y entre 25(OH)D y glucemia en ayunas en pacientes con DM2 (Figura 21). No se observó correlación entre glucemia en ayunas y 25(OH)D en pacientes del GC.

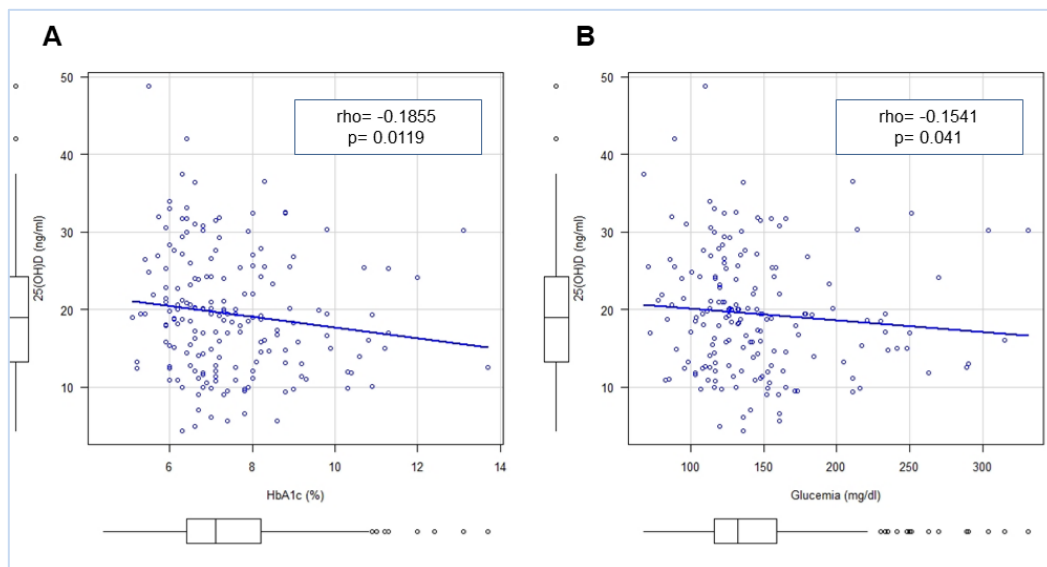


Figura 21. Análisis de correlación entre 25(OH), HbA_{1c} y glucemia. Correlación de Spearman

Para evaluar la exactitud diagnóstica de la glucemia en ayunas y la HbA_{1c} para identificar deficiencia de 25(OH)D (<20 ng/ml) se realizó un análisis ROC, obteniéndose un índice de Youden de 123.5 mg/dl para glucemia (sensibilidad 52%, especificidad 71%) y de 6.85% para HbA_{1c} (sensibilidad 49%, especificidad 73%) (¡Error! No se encuentra el origen de la referencia.B). Para insuficiencia (<30 ng/ml), el índice de Youden de HbA_{1c} fue 6.65% (sensibilidad 61%, especificidad 58%) (¡Error! No se encuentra el origen de la referencia.A).

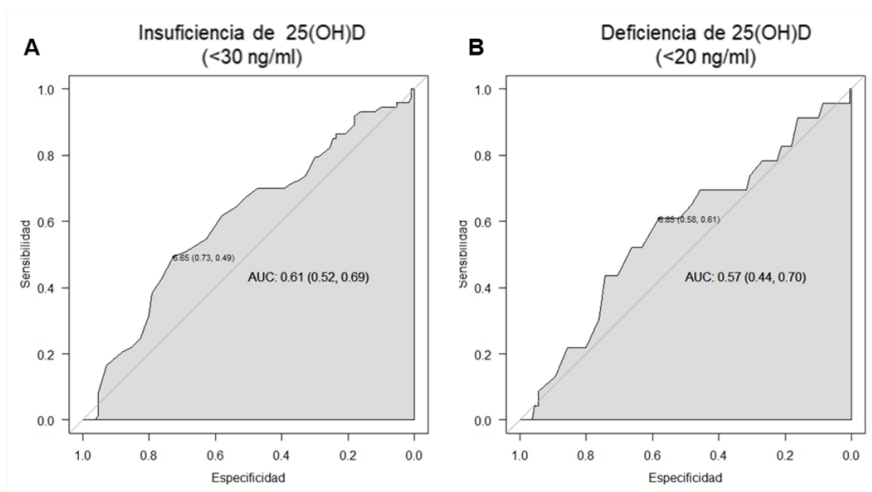


Figura 22. Análisis ROC para deficiencia e insuficiencia de 25(OH)D según HbA_{1c}

NIVELES DE 25(OH)D SEGÚN TRATAMIENTO HIPOGLUCEMIANTE

No se observaron diferencias en los niveles de 25(OH) según el tratamiento antidiabético ni el número de antidiabéticos utilizados. Se observaron menores niveles de 25(OH)D en los pacientes bajo tratamiento con insulina, pero sin diferencias estadísticamente significativas (con insulina 17.1 ng/ml (12.03-21.93) *versus* sin insulina 19.4 (14.7-25.4), $p=0.10$).

NIVELES DE 25(OH)D Y COMPLICACIONES MICROVASCULARES EN DM2

En pacientes con complicaciones microvasculares se observó una mayor frecuencia de deficiencia y deficiencia severa de 25(OH)D y menor frecuencia de valores óptimos de 25(OH)D ($p=0.0027$) (Tabla 20).

	Complicaciones microvasculares	
	No (n=142)	Sí (n=43)
Óptimo (>30 ng/ml)	20 (14.1)	3 (7)
Insuficiencia (20-30 ng/ml)	46 (32.4)	5 (11.6)
Deficiencia (10-20 ng/ml)	60 (46.5)	26 (60.5)
Deficiencia severa (<10 ng/ml)	10 (7)	9 (20.9)

Tabla 20. Categorías de 25(OH) y complicaciones microvasculares. Resultados expresados como número de pacientes (%). Prueba exacta de Fisher

Los niveles de 25(OH)D fueron menores en los pacientes con complicaciones microvasculares [con complicaciones 14.70 ng/ml (11.2-19.95) *versus* sin complicaciones 19.45 ng/ml (15-25.48), $p=0.0015$]. Cuando se analizó en función del tipo de complicación microvascular, se corroboró que los pacientes con neuropatía periférica [con neuropatía 14.2

ng/ml (11.7-20) *versus* sin neuropatía 19.2 ng/ml (14.3-25.3), $p=0.05$] y nefropatía diabética [sí 12.6 ng/ml (10-21) *versus* no 19.4 ng/ml (14.55-25.4), $p=0.0009$] presentaron menores niveles de 25(OH)D. No se constataron diferencias en los niveles de 25(OH) según la presencia de retinopatía diabética (Figura 23).

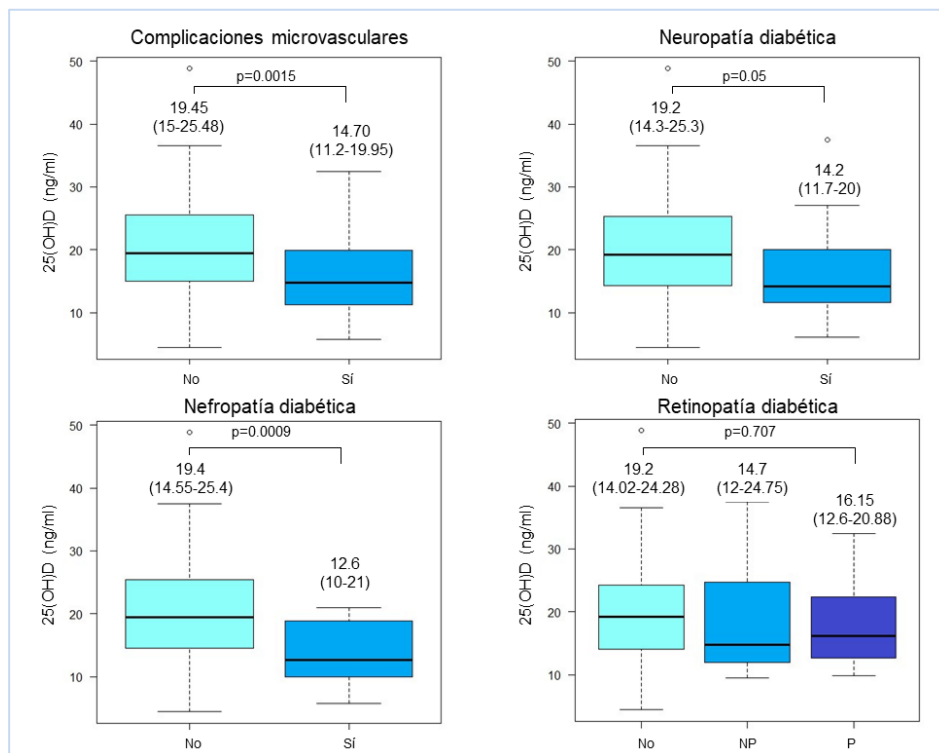


Figura 23. Niveles de 25(OH)D y complicaciones microvasculares. Resultados expresados como mediana (rango intercuartil). Prueba de Mann-Whitney y Kruskal-Wallis (en retinopatía diabética). NP: no proliferativa. P: proliferativa.

NIVELES DE 25(OH)D Y COMPLICACIONES MACROVASCULARES

No se observó diferencia en los niveles de 25(OH)D según la presencia o no complicaciones macrovasculares, tanto en el grupo DM2 como en el GC. Sin embargo, los pacientes con DM2 y enfermedad arterial periférica presentaron menores niveles de 25(OH)D en comparación con los pacientes con DM2 y sin enfermedad arterial periférica [DM2 con arteriopatía 13.5 ng/ml (10.23-16.2) *versus* DM2 sin arteriopatía 19.2 ng/ml (14.05-25.05), $p=0.0395$]. También se observaron menores niveles de 25(OH)D en los pacientes con DM2 y ACV en comparación con aquellos pacientes con DM2 pero sin ACV pero sin alcanzar significancia estadística [DM2 con ACV 12.9 ng/ml (10.23-14.68) *versus* DM2 sin ACV 19.2 ng/ml (13.55-24.55), $p=0.0596$].

NIVELES DE 25(OH)D, FACTORES DE RCV Y SÍNDROME METABÓLICO

Inicialmente, los diferentes factores de RCV fueron analizados de manera global, es decir, sin diferenciar entre grupo DM2 y GC. Posteriormente, se analizó cada factor de riesgo en cada grupo.

OBESIDAD: IMC

Los niveles de 25(OH)D correlacionaron negativamente con IMC ($\rho=-0.2836$, $p<0.001$) (Figura 24).

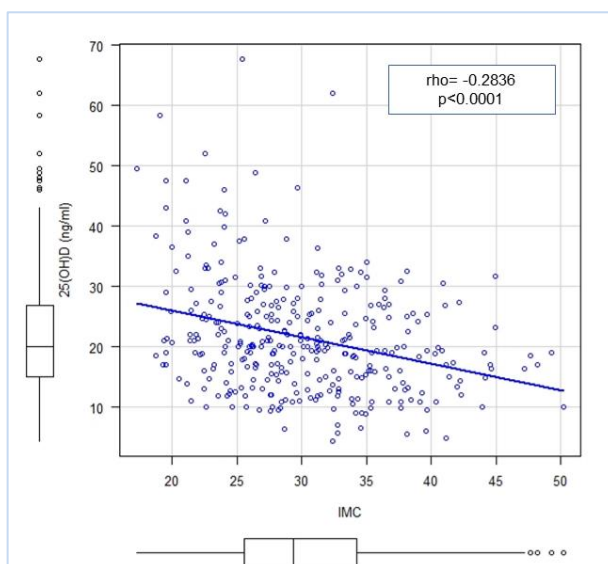


Figura 24. Análisis de correlación entre 25(OH) IMC. Correlación de Spearman

Para el análisis según IMC, no se consideró a BP como categoría separada debido a que solo estuvo constituida por un paciente. Cuando se analizaron las categorías de 25(OH)D según las categorías de IMC, se observó mayor frecuencia de pacientes con deficiencia y deficiencia severa, y menor frecuencia de valores óptimos de 25(OH)D en aquellos con obesidad (prueba de χ^2 , $p<0.0001$) (Tabla 21).

	IMC		
	Normopeso (n=79)	Sobrepeso (n=104)	Obesidad (n=152)
Óptimo (>30 ng/ml)	25 (31.6)	13 (12.5)	17 (11.2)
Insuficiencia (20-30 ng/ml)	27 (34.2)	43 (41.3)	40 (26.3)
Deficiencia (10-20 ng/ml)	26 (32.9)	41 (39.4)	80 (52.6)
Deficiencia severa (<10 ng/ml)	1 (1.3)	7 (6.7)	15 (9.9)

Tabla 21. Niveles de 25(OH)D según categoría de IMC. Resultados expresados como número de pacientes (%). Prueba de χ^2

Asimismo, los niveles de 25(O)D fueron menores en los pacientes con obesidad (grado I, II, III en conjunto) en comparación con los pacientes con sobrepeso y normopeso [O 18.8 ng/ml

(13.18-24.23), SP 20.5 ng/ml (16.4-26.08), NP 23.9 ng/ml (17.9-32.75) y los pacientes con sobrepeso presentaron menores niveles de 25(OH)D en comparación a los pacientes con normopeso (Figura 25).

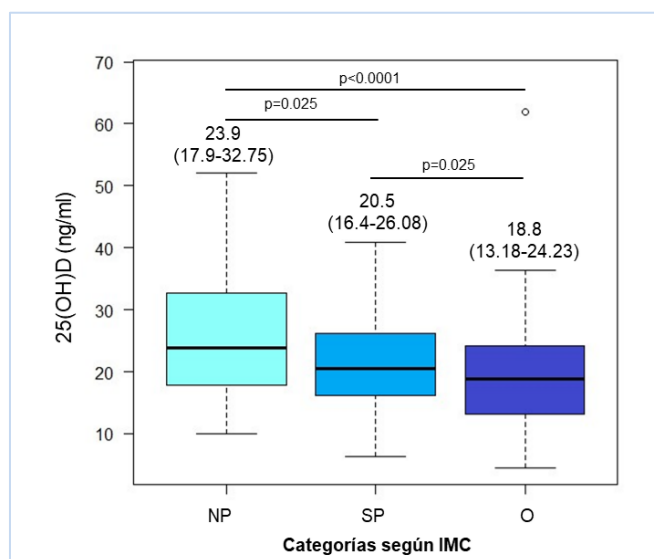


Figura 25. Niveles de 25(OH)D según categorías de IMC. Resultados expresados como mediana (rango intercuartil). Prueba de Kruskal-Wallis, post-test Holm

Para evaluar la exactitud diagnóstica del IMC para identificar deficiencia de 25(OH)D (<20 ng/ml) se realizó un análisis ROC, obteniéndose el índice de Youden de IMC de 27.60 kg/m² (sensibilidad 51%, especificidad 72%) (Figura 26A), y para insuficiencia de 25(OH)D, un índice Youden de IMC de 27.27 kg/m² (sensibilidad 64%, especificidad 68%) (Figura 26B).

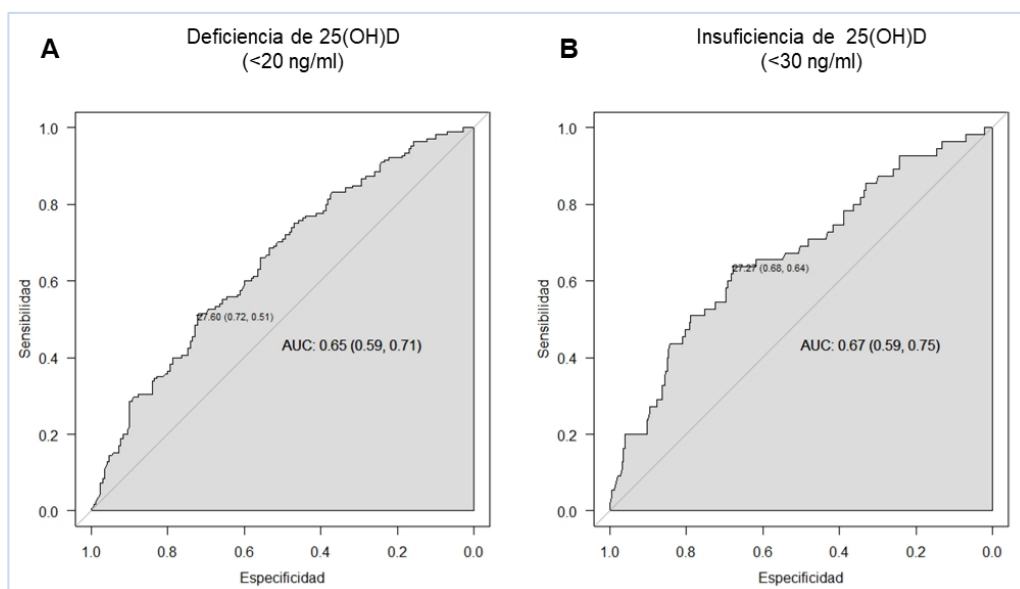


Figura 26. Análisis ROC para deficiencia e insuficiencia de 25(OH)D según IMC

Cuando se analizaron por separado, tanto en el GC como en el grupo DM2, los niveles de 25(OH)D correlacionaron negativamente con IMC (GC rho-0.2186, DM2 rho-0.2047, p<0.05). Los niveles de 25(OH)D difirieron en el GC según categorías de IMC (Kruskal-Wallis, p=0.02); sin embargo, solo se constató diferencia significativa entre pacientes con obesidad y

normopeso [NP 25.6 ng/ml (19-33.5) *versus* O 19.3 ng/ml (16.15-24.85), $p=0.05$ (post-test Holm)]. No se observaron diferencias en los niveles de 25(OH)D según categorías de IMC en los pacientes del grupo DM2 (NP 21.26 ng/ml (14.98), SP 20 ng/ml (15.2-22.85), O 18.4 ng/ml (12.6-24.20), $p= 0.21$].

HTA

Cuando se analizaron las categorías de 25(OH)D según la presencia de HTA, se observó mayor frecuencia de pacientes con deficiencia y deficiencia severa, y menor frecuencia de valores óptimos de 25(OH)D en aquellos con HTA (prueba exacta de Fisher, $p=0.0015$) (Tabla 22). Las diferencias no se corroboraron en el análisis por separado en los grupos DM2 ($p=0.1276$) y GC ($p=0.2417$).

	HTA	
	No (n=186)	Sí (n=171)
Óptimo (>30 ng/ml)	43 (23.1)	17 (9.9)
Insuficiencia (20-30 ng/ml)	62 (33.3)	56 (32.7)
Deficiencia (10-20 ng/ml)	73 (39.2)	80 (46.8)
Deficiencia severa (<10 ng/ml)	8 (4.3)	18 (10.5)

Tabla 22. Niveles de 25(OH)D según la presencia de HTA. Resultados expresados como número de pacientes (%). Prueba exacta de Fisher

Los niveles de 25(OH)D fueron menores en los pacientes con HTA (con HTA 19.4 ng/ml (12.75-24.2) *versus* sin HTA 21 ng/ml (17-29), $p<0.0001$). La diferencia se mantuvo en el grupo DM2 [con HTA 18.8 ng/ml (12.30-23.48) *versus* sin HTA 19.4 ng/ml (15.83-26.90), $p=0.03$]. Las diferencias no alcanzaron significancia estadística en el GC [con HTA 21.6 ng/ml (15.9-25) *versus* sin HTA 22.5 (17.2-30.1), $p=0.0776$].

DISLIPIDEMIA

Cuando se analizaron las categorías de 25(OH)D según la presencia de dislipidemia, se observó mayor frecuencia de pacientes con deficiencia y deficiencia severa, y menor frecuencia de valores óptimos de 25(OH)D en aquellos con dislipidemia, las diferencias no alcanzaron significancia estadística (prueba de χ^2 , $p= 0.068$). No se observaron diferencias en el análisis realizado por separado en DM2 y GC.

Los niveles de 25(OH)D fueron significativamente menores en los pacientes con dislipidemia [con dislipidemia 18.9 ng/ml (13.3-24.3) *versus* sin dislipidemia 21 ng/ml (17-28), $p=0.0007$] (Figura 27). Las diferencias no persistieron cuando se analizó la presencia de

dislipidemia en el GC [GC con dislipidemia 20.25 ng/ml (15.88-26.35) *versus* GC sin dislipidemia 22.75 ng/ml (17.95-29.68), $p=0.06$] ni en el grupo DM2 [DM2 con dislipidemia 17.9 ng/ml (12.6-23.9) *versus* DM2 sin dislipidemia 19.4 ng/ml (14.7-26.83), $p=0.07$].

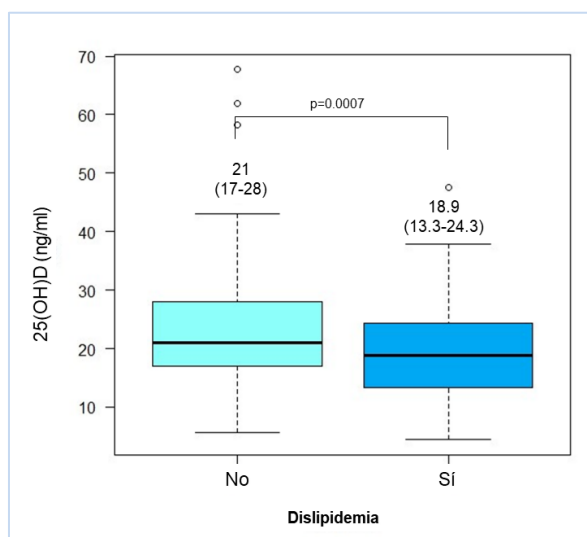


Figura 27. Niveles de 25(OH)D según presencia de dislipidemia . Resultados expresados como mediana (rango intercuartil). Prueba de Mann-Whitney

TABAQUISMO

No se observó diferencia en los niveles de 25(OH)D entre los pacientes con hábito tabáquico y aquellos sin hábito tabáquico [tabaquismo sí 20.8 ng/ml (15.3-29.88) *versus* tabaquismo no 20 ng/ml (15.1-26.75), $p=0.493$]. Tampoco se observaron diferencias en el análisis por grupos, DM2 o GC.

ACTIVIDAD FÍSICA

Cuando se analizaron las categorías de 25(OH)D según el nivel de AF, se observó una mayor frecuencia de pacientes con insuficiencia, deficiencia y deficiencia severa, y menor frecuencia de valores óptimos de 25(OH)D en aquellos con bajo nivel de AF, sin alcanzarse significancia estadística (prueba exacta de Fisher, $p=0.076$) (Tabla 23).

	Actividad física	
	Moderado-alto (n=240)	Bajo (n=64)
Óptimo (>30 ng/ml)	34 (14.2)	18 (28.1)
Insuficiencia (20-30 ng/ml)	81 (33.8)	17 (26.6)
Deficiencia (10-20 ng/ml)	106 (44.2)	26 (40.6)
Deficiencia severa (<10 ng/ml)	19 (7.9)	3 (4.7)

Tabla 23. Niveles de 25(OH) según nivel de actividad física. Resultados expresados como número de pacientes (%). Prueba exacta de Fisher

La comparación de los niveles de 25(OH)D en función de la AF, sin distinguir DM2 y GC, no arrojó diferencias significativas (bajo nivel 20 ng/ml (14.95-25.93) *versus* moderado-alto nivel 20.9 ng/ml (16.78-30.15), $p=0.132$). Sin embargo, se observaron menores niveles de 25(OH)D en el grupo DM2 con bajo nivel de AF (bajo nivel 18.4 ng/ml (12.6-23.9) *versus* moderado-alto nivel 20 ng/ml (14.95-26.25), $p=0.038$).

SÍNDROME METABÓLICO

Cuando se analizaron las categorías de 25(OH)D según la presencia de SM, se observó mayor frecuencia de pacientes con deficiencia y deficiencia severa, y menor frecuencia de valores óptimos de 25(OH)D en aquellos con SM (prueba de χ^2 , $p<0.0001$) (Tabla 24). Cuando se analizaron las categorías de 25(OH)D según la presencia de SM en el grupo DM2, aunque se observó una mayor frecuencia de pacientes con deficiencia y deficiencia severa, y menor frecuencia de valores óptimos de 25(OH)D, estas diferencias no alcanzaron significancia estadística (prueba exacta de Fisher, $p=0.0738$). No se observaron diferencias en el GC.

	Síndrome metabólico	
	No (n=198)	Sí (n=159)
Óptimo (>30 ng/ml)	46 (23.2)	14 (8.8)
Insuficiencia (20-30 ng/ml)	72 (36.4)	81 (28.9)
Deficiencia (10-20 ng/ml)	72 (36.4)	46 (50.9)
Deficiencia severa (<10 ng/ml)	8 (4)	18 (11.3)

Tabla 24. Niveles de 25(OH)D según la presencia de SM. Resultados expresados como número de pacientes (%). Prueba de χ^2

Los niveles de 25(OH)D fueron significativamente menores en los pacientes con SM [con SM 18.8 ng/ml (13.15-23.5) *versus* sin SM 21.8 ng/ml (17-29), $p<.0001$]. La diferencia se mantuvo en el grupo DM2 [con SM 18.8 ng/ml (12.80-23.20) *versus* sin SM 20.4 ng/ml (15.23-27.35), $p=0.038$] (Figura 28). Las diferencias no alcanzaron significancia estadística en el GC [con SM 19.4 ng/ml (15.43-24.15) *versus* sin SM 22.25 (17.28-29.38), $p=0.0675$].

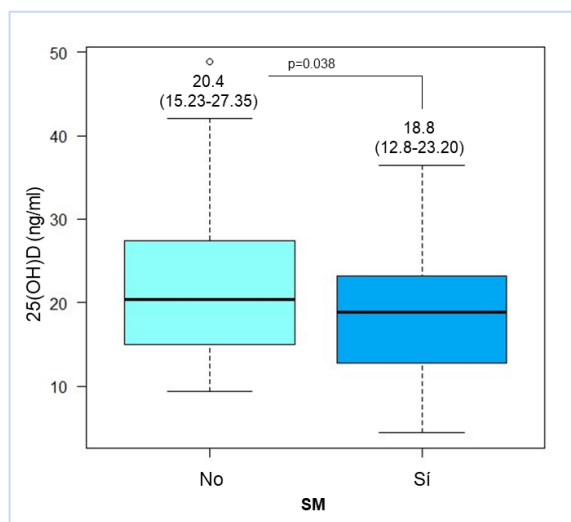


Figura 28. Niveles de 25(OH)D en pacientes con DM2 según presencia de SM. Resultados expresados como mediana (rango intercuartil). Prueba de Mann-Whitney

NIVELES DE 25(OH)D. ANÁLISIS DE REGRESIÓN

REGRESIÓN LOGÍSTICA: INSUFICIENCIA Y DEFICIENCIA DE 25(OH)D SEGÚN LA PRESENCIA DE DM2

Se realizaron análisis de regresión logística multivariados para determinar si la presencia de DM2 incrementa el riesgo de “insuficiencia de 25(OH)D” y “deficiencia de 25(OH)D”. Se definió insuficiencia utilizando el punto de corte de <30 ng/ml. Se definió deficiencia utilizando el punto de corte de 20 ng/ml. Entre las variables explicativas se incluyeron a la condición DM2 y a aquellas variables categóricas con mayor frecuencia en el grupo DM2 y que además se asociaron a menores niveles de 25(OH)D y/o a mayor frecuencia de insuficiencia/deficiencia de 25(OH)D: HTA, sobrepeso/obesidad, bajo nivel de AF y SM. El punto de corte de IMC utilizado para recodificar la variable y convertirla en categórica fue el establecido según el análisis ROC (para insuficiencia 27.27 kg/m², para deficiencia 27.60 kg/m²). Se calcularon OR e IC95%. Se seleccionó el mejor modelo de regresión según criterio de información bayesiano (BIC).

INSUFICIENCIA DE 25(OH)D

Aunque en el modelo inicial, tanto AF (bajo nivel) como $IMC \geq 27.27$ kg/m² se asocian a un riesgo mayor de insuficiencia, el modelo final que mejor explicaría insuficiencia de 25(OH)D sería el que incluye solamente a $IMC \geq 27.27$ kg/m² como variable explicativa (Tabla 25).

Modelo inicial			
Insuficiencia 25(OH)D ~ DM2 + SM + HTA + AF (bajo nivel) + IMC (≥ 27.27 kg/m ²)			
AIC inicial=277.72			
	OR	IC95%	p
<i>(Intercept)</i>			<0.0001
DM2	1.580	0.684-3.670	0.283
IMC (≥ 27.27 kg/m ²)	2.330	1.090-4.990	0.028
HTA	1.780	0.861-3.690	0.119
AF (bajo nivel)	2.730	1.290-5.780	0.0086
SM	1.360	0.493-3.730	0.55
Modelo final			
Insuficiencia 25(OH)D ~ IMC (≥ 27.27 kg/m ²)			
AIC final=260.18			
<i>(Intercept)</i>			<0.0001
IMC (≥ 27.27 kg/m ²)	3.690	1.970-6.920	0.0000452

Tabla 25. Insuficiencia de 25(OH)D: modelo de regresión logística

DEFICIENCIA DE 25(OH)D

Para deficiencia de 25(OH)D, el modelo final incluye solamente a la condición DM2 e IMC (≥ 27.60 kg/m²) (Tabla 26).

Modelo inicial			
Deficiencia 25(OH)D ~ DM2 + SM + HTA + AF (bajo nivel) + IMC ($\geq 27.60 \text{ kg/m}^2$)			
AIC inicial=418.02			
	OR	IC95%	p
<i>(Intercept)</i>			0.0001
DM2	2.05	1.08-3.87	0.027
IMC ($\geq 27.60 \text{ kg/m}^2$)	2.16	1.20-3.88	0.0099
HTA	1.12	0.65-1.92	0.69
AF (bajo nivel)	1.58	0.86-2.90	0.14
SM	1.14	0.55-2.35	0.72
Modelo final			
Insuficiencia 25(OH)D ~ IMC ($\geq 27.60 \text{ kg/m}^2$) + DM2			
AIC final=392.48			
<i>(Intercept)</i>			0.0001
DM2	2.01	1.20-3.39	0.008
IMC ($\geq 27.60 \text{ kg/m}^2$)	2.40	1.97-6.92	0.0000452

Tabla 26. Deficiencia de 25(OH)D: modelo de regresión logística

Se realizó un análisis de regresión logística bivariada con variable dependiente deficiencia de 25(OH)D e independiente IMC como variable continua (Tabla 27).

Regresión logística			
Deficiencia 25(OH)D ~ IMC			
	Estimate	Std. Error	p
<i>(Intercept)</i>	2.63875	0.57314	<0.0001
IMC (kg/m^2)	-0.08915	0.01887	<0.0001

Tabla 27. Regresión logística: deficiencia de 25(OH)D ~ IMC

Utilizando los coeficientes de la pendiente (-0.08915) y la ordenada al origen (2.63875) se calculó la probabilidad (%) de deficiencia de 25(OH)D según el IMC. Como puede observarse en la Figura 29, la probabilidad de deficiencia de 25(OH)D se incrementa con el IMC, con una probabilidad del 28% para un IMC de 25 kg/m^2 , de 52.16% para un IMC de 30 kg/m^2 y de 75.32% para un IMC de 35 kg/m^2 . También puede apreciarse que los pacientes del grupo DM2 se ubican, preferentemente, sobre el segmento de la curva con mayor IMC y mayor probabilidad de deficiencia de 25(OH)D.

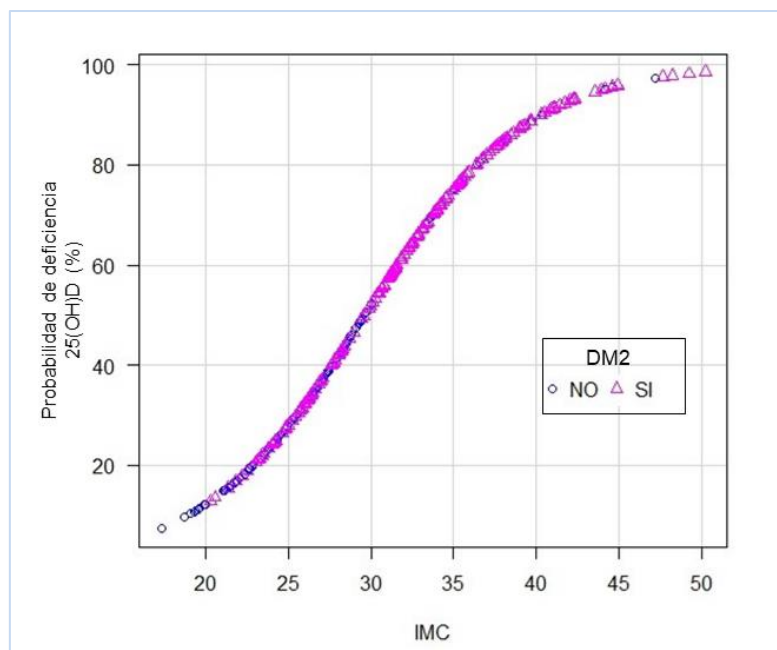


Figura 29. Probabilidad de deficiencia de 25(OH)D según IMC

ANÁLISIS DE REGRESIÓN EN PACIENTES CON DM2 PARA DEFICIENCIA DE 25(OH)D

Se realizó un análisis de regresión logística multivariado para determinar variables asociadas a deficiencia de 25(OH)D en pacientes con DM2. Se definió deficiencia de 25(OH)D utilizando el punto de corte de 20 ng/ml. Entre las variables explicativas se incluyeron aquellas que demostraron asociarse a menores niveles de 25(OH), a mayor frecuencia de deficiencia de 25(OH) y/o correlacionaron negativamente con 25(OH)D en pacientes con DM2: HbA_{1c}, glucemia plasmática en ayunas, AF (bajo nivel), enfermedad arterial periférica, neuropatía periférica y nefropatía diabética. El punto de corte de IMC utilizado para recodificar las variables y convertirlas en categóricas fueron los establecidos según los análisis ROC para deficiencia e 25(OH)D: HbA_{1c} $\geq 6.65\%$ y glucemia plasmática en ayunas 123.5 mg/dl. Se calcularon OR e IC95%. Se seleccionó el mejor modelo de regresión según criterio de información bayesiano (BIC).

Tras el análisis de regresión, el modelo más adecuado para explicar deficiencia de 25(OH)D en pacientes con DM2 fue el que incluyó entre sus variables explicativas a una glucemia plasmática en ayunas ≥ 123.5 mg/dl y nefropatía diabética (Tabla 28).

Modelo inicial			
Deficiencia 25(OH)D ~ HbA _{1c} (≥6.65%) + glucemia en ayunas (≥123.5 mg/dl) + AF (bajo nivel) + enfermedad arterial periférica + neuropatía periférica + nefropatía diabética			
AIC inicial=244.74			
	OR	IC95%	p
<i>(Intercept)</i>			0.0009
HbA _{1c} (≥6.65%)	1.05	0.51-2.16	0.90
Glucemia en ayunas (≥123.5 mg/dl)	2.56	1.23-5.32	0.001
AF (bajo nivel)	1.47	0.72-3.03	0.29
Enfermedad arterial periférica	1.01	0.17-5.89	0.99
Neuropatía periférica	2.33	0.68-7.98	0.177
Nefropatía diabética	12.30	1.51-100	0.0191
Modelo final			
Deficiencia 25(OH)D ~ glucemia en ayunas (≥123.5 mg/dl) + nefropatía diabética			
AIC final=218.21			
<i>(Intercept)</i>			0.002
Glucemia en ayunas (≥123.5 mg/dl)	2.78	1.44-5.38	0.002
Nefropatía diabética	13.1	1.66-104.00	0.0148

Tabla 28. Deficiencia de 25(OH)D en pacientes con DM2: análisis de regresión logística

POTENCIA DE NUESTRO ESTUDIO EN LA COMPARACIÓN DE NIVELES DE 25(OH)D

Para calcular la potencia de nuestro estudio en la comparación de los niveles de 25(OH)D entre el grupo DM2 y el GC, se utilizó la media±DE de 25(OH)D (DM2 19.49±7.78 ng/ml, GC 24.11±10.67 ng/ml). La potencia estimada de nuestro estudio fue del 99.82%.

FRACTURAS VERTEBRALES, DENSIDAD MINERAL ÓSEA Y METABOLISMO FOSFOCÁLCICO

METABOLISMO FOSFOCÁLCICO

Como se puede observar en la Figura 17, la mayoría de las personas con DM2 se proyectan en el semiplano correspondiente a mayores niveles de calcemia, fosfatemia y FAL y menores niveles de 25(OH)D. Mientras que la mayoría de los pacientes del GC se ubican en el semiplano donde se proyectan los individuos con mayores niveles de 25(OH)D y menores valores de calcemia, fosfatemia y FAL. Por lo tanto, para corroborar estos hallazgos se procedió a comparar estas variables entre el grupo DM2 y CG, constatándose mayores niveles de calcemia, FAL y producto calcio-fosfato en el grupo DM2 (Tabla 29).

	DM2 (n=209)	GC (n=172)	p
Calcemia (mg/dl)	9.8 (9.33-10.2)	9.3 (9-9.6)	<0.0001
Fosfatemia (mg/dl)	3.7 (3.1-3.9)	3.5 (3.2-3.9)	ns
Producto Ca ⁺⁺ - PO ₄ ⁻	35.60 (30-95-38.65)	32.30 (29.14-36.1)	<0.0001
FAL (UI/l)	166 (118-212.5)	83 (63-130)	<0.0001

Tabla 29. Metabolismo fosfofocálcico: comparación entre grupos. Resultados expresados como mediana (rango intercuartil). Prueba de Mann-Whitney

No se observó correlación entre los niveles de 25(OH)D y calcemia, fosfatemia o FAL en el grupo DM2 como tampoco en el GC.

DENSIDAD MINERAL ÓSEA

COMPARACIÓN ENTRE DM2 Y GC

Los pacientes del grupo DM2 presentaron mayor DMO-L y mayor DMO-CF (Figura 30).

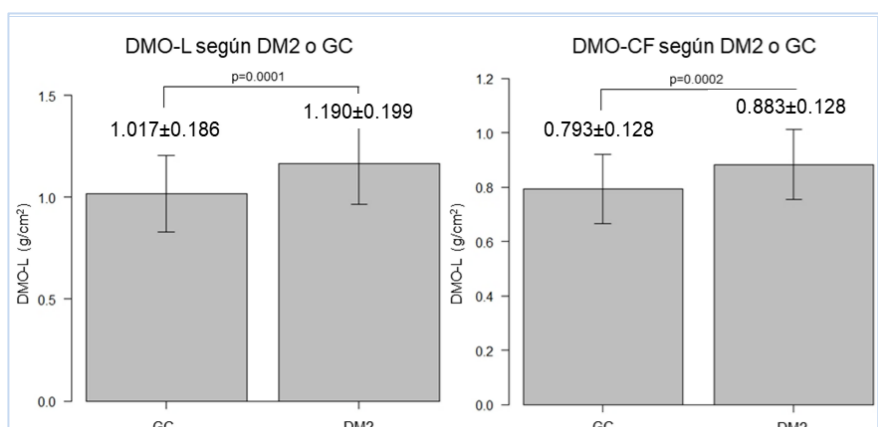


Figura 30. Comparación entre DM2 y GC de DMO-L y DMO-CF. Resultados expresados como media ± DE. Prueba de t student

Estas diferencias se deben a las diferencias constatadas en el subgrupo de mujeres con DM2, en las cuales se evidenció mayor DMO-L y DMO-CF en comparación a mujeres del GC

(Figura 31). No se evidenciaron diferencias en la DMO-L ni en la DMO-CF cuando se comparó la presencia o no de DM2 en el subgrupo de hombres.

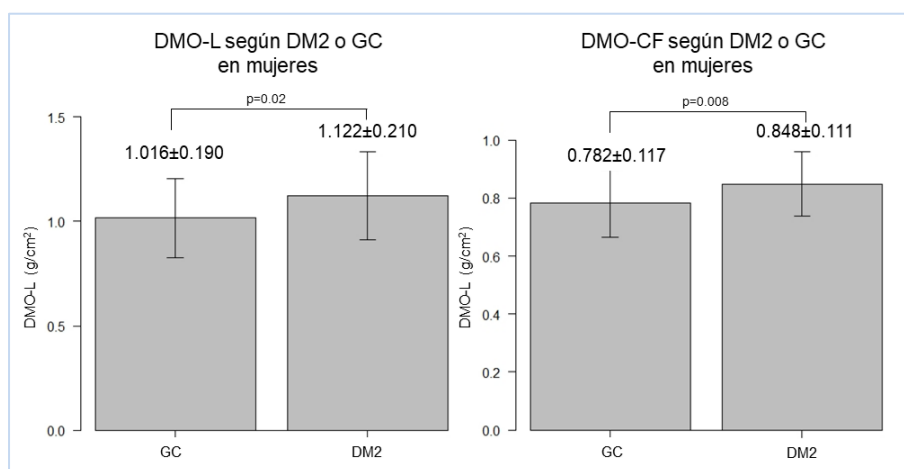


Figura 31. Comparación de DMO-L y CF en mujeres según grupo DM2 o GC. Resultados expresados como media±DE. Prueba de t student

Cuando evaluamos la DMO-L según las categorías densitométricas, observamos mayor frecuencia de DMO "normal" en pacientes con DM2 ($p=0.0002$) (Tabla 30).

	DM2	
	Sí (n=58)	No (n=42)
Normal (>-1)	44 (75.9)	15 (35.7)
Osteopenia (-1 a -2.5)	11 (19)	17 (40.5)
Osteoporosis (<-2.5)	3 (5.2)	10 (23.8)

Tabla 30. Categorías densitométricas según presencia de DM2. Resultados expresados como número de pacientes (%). Prueba exacta de Fisher

Al comparar el IMC según las categorías densitométricas, constatamos diferencias significativas en el grupo DM2 [normal 34.02 kg/m² (31.43-37.55), osteopenia 31.27 kg/m² (29.95-33.96), osteoporosis 24.80 kg/m² (23.33-26.28), $p=0.03$].

Debido a que las CAA pueden sobrestimar la DMO-L, se comparó la DMO-L según la presencia o no de CAA en el grupo DM2, no constatándose diferencias (con CAA 1.111±0.241 g/cm² versus sin CAA 1.190±0.195 g/cm², $p=0.239$). Tampoco se evidenció diferencias en la DMO-L o DMO-CF según la presencia de HTA, dislipidemia, tabaquismo, complicaciones macrovasculares y/o SM.

ANÁLISIS DE CORRELACIÓN

La DMO-L no correlacionó con el IMC en ninguno de los grupos. Sin embargo, la DMO-L correlacionó negativamente con la edad (ρ 0.3197, $p=0.006$) en el GC pero no en pacientes del grupo DM2. La DMO-CF correlacionó positivamente con el IMC en pacientes del grupo DM2

(rho -0.2981, p=0.04) pero no en pacientes del GC. La DMO-CF correlacionó negativamente con la edad en el GC (rho -0.4230, p<0.0001) pero no en el grupo DM2. Ni la DMO-L como la DMO-CF correlacionaron con los niveles de 25(OH)D en el grupo DM2. La DMO-CF correlacionó positivamente con 25(OH)D en el GC (rho=0.268). La DMO-L correlacionó negativamente con HbA_{1c} (rho=-0.359, p=0.02) en mujeres con DM2.

FRACTURAS VERTEBRALES MORFOMÉTRICAS

ANÁLISIS COMPARATIVO SEGÚN CONDICIÓN DE DM2

Se obtuvieron 278 radiografías convencionales de columna torácica y espinal en proyecciones lateral y anteroposterior [132 en pacientes con DM2 y 146 en pacientes sin DM2 (GC)]. Para el análisis del sexo se clasificaron a los pacientes en hombres, mujeres premenopáusicas y mujeres postmenopáusicas. Se constataron 63 pacientes con FV y 215 sin FV morfométricas. En la Tabla 31 se muestran las diferencias entre ambos grupos.

	DM2 (n=132)	GC (n=146)	P
FV morfométricas (%)	46 (34.8)	17 (11.6)	<0.0001
Número de FV por paciente	1.79±1.01	1.65±0.70	ns
FV dorsales	22 (47.82)	9 (52.9)	ns
FV dorsolumbares	4 (8.7)	1 (5.9)	
FV lumbares	20 (43.48)	7 (41.2)	
Grado 1	29 (63.04)	13 (62.8)	ns
Grado 2	19 (41.30)	3 (32.6)	
Grado 3	2 (4.35)	1 (4.5)	
Fracturas no vertebrales	12 (9.1)	20 (13.7)	ns
Hombres con FV	20 (36.4)	1 (5.3)	0.009
Mujeres premenopáusicas	1 (14.3)	0 (0)	ns
Mujeres postmenopáusicas	25 (35.4)	16 (15)	0.0003

Tabla 31. Fracturas vertebrales según condición DM2. Resultados expresados como números de pacientes (%) y media±DE (Nº de FV por paciente). Prueba exacta de Fisher y prueba de t student (Nº de FV por paciente)

ANÁLISIS DE LAS CORRESPONDENCIAS MÚLTIPLES

Para iniciar la exploración y evaluar las características distintivas de las FV según la presencia de DM2 se realizó un análisis de correspondencias múltiples (ACM). Se eliminaron las filas con datos faltantes de HbA_{1c} y CAA en pacientes con DM2. Se utilizó a la variable *Edad* como variable cuantitativa suplementaria.

En ANEXO se muestran la calidad de la representación y la contribución de las categorías variables en las primeras tres dimensiones, tanto del grupo DM2 como del GC.

FV EN PACIENTES DEL GRUPO DM2

La proporción de variaciones retenidas por las diferentes dimensiones (ejes) se resumen en la Tabla 32.

	Dim. 1	Dim. 2	Dim. 3	Dim. 4	Dim. 5	Dim. 6	Dim. 7	Dim. 8
Variaciones	0.227	0.182	0.166	0.140	0.121	0.115	0.109	0.083
% de variaciones	19.821	15.927	14.517	12.272	10.614	10.104	9.504	7.243
% variación acumulada	19.821	35.747	50.264	62.535	73.149	83.254	92.757	100

Tabla 32. ACM en DM2: variaciones retenidas en cada dimensión

Las coordenadas de las categorías variables para las tres primeras dimensiones se resumen en la Tabla 33.

	Dimensión 1	Dimensión 2	Dimensión 3
FV – Sí	0.330	-0.448	-0.607
FV - No	-0.212	0.288	0.389
Sexo - Hombres	0.701	0.258	-0.206
Sexo – Mujeres pre-menopáusicas	-1.100	2.395	0.546
Sexo –Mujeres post-menopáusicas	-0.471	-0.530	0.111
AF – Bajo nivel	-0.120	-0.149	0.390
AF – Moderado-Alto	0.294	0.363	-0.951
Complicaciones microvasculares - Sí	1.220	0.154	0.441
Complicaciones microvasculares - No	-0.378	-0.048	-0.137
Complicaciones macrovasculares - Sí	1.747	-0.053	0.328
Complicaciones macrovasculares - No	-0.342	0.010	-0.064
CAA – Sí	0.086	-1.141	0.332
CAA – No	-0.035	0.468	-0.136
HbA _{1c} <7%	-0.129	-0.119	-0.619

HbA _{1c} >7%	0.129	0.119	0.619
Variable cuantitativa			
suplementaria	0.258	-0.504	-0.033
<i>Edad</i>			

Tabla 33. ACM en DM2: coordenadas de las categorías de variables

En la Figura 32A se muestra gráficamente la relación entre las variables y en la Figura 32B el vector de la variable cuantitativa suplementaria *Edad*.

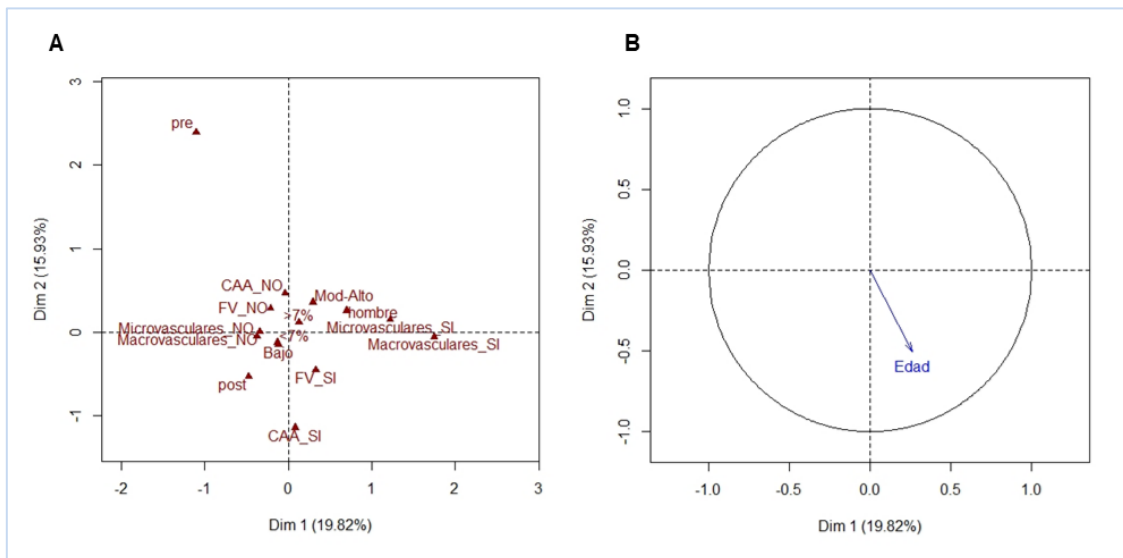


Figura 32. ACM en DM2: relación entre variables

La Figura 32A muestra las relaciones entre las categorías de variables. Las categorías variables con un perfil similar se agrupan juntas. Las categorías de variables negativamente correlacionadas se colocan en lados opuestos del origen del gráfico (cuadrantes opuestos), por ejemplo, *FV Sí* se ubica en el cuadrante inferior derecho mientras que *FV No* se ubica en el cuadrante superior izquierdo. Por su parte, las categorías variables con un perfil similar se agrupan. Como podemos observar en la gráfica y, asimismo, analizar a partir de las coordenadas de las categorías variables (Tabla 33), *FV Sí* no comparte la ubicación de las tres primeras dimensiones con ninguna otra categoría variable. Por lo tanto, no existe asociación entre las variables incluidas en el ACM [complicaciones micro y macrovasculares, nivel de AF, sexo, adecuado o inadecuado control glucémico (estimado por la HbA_{1c})], haciendo innecesaria la realización de estudios de distribución de frecuencia, como prueba de χ^2 o prueba exacta de Fisher.^{XV}

^{XV} Gráficamente, la única categoría variable que se aproxima es presencia CAA. Posteriormente, realizaremos un análisis entre CAA y FV.

Solo la variable cuantitativa suplementaria *Edad* comparte las tres primeras dimensiones. Gráficamente, en la Figura 32B puede observarse que el vector *Edad* se proyecta en el mismo cuadrante que *FV Sí* siguiendo la Dim.1 y la Dim.2 (la Dim.3 no se grafica). Para corroborar este hallazgo se comparó la edad de los pacientes con y sin FV, observándose una mayor edad en los pacientes con FV pero sin alcanzar significancia estadística ($p=0.088$) (Figura 33).

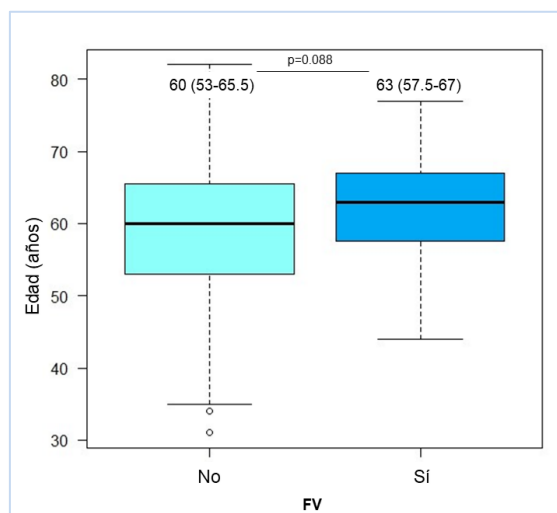


Figura 33. Edad de los pacientes con DM2 según presencia de FV. Resultados expresados como mediana (rango intercuartil). Prueba de Mann-Whitney

FV EN PACIENTES DEL GC

La proporción de variaciones retenidas por las diferentes dimensiones (ejes) se resume en la Tabla 34.

	Dim. 1	Dim. 2	Dim. 3	Dim. 4	Dim. 5
Variaciones	0.383	0.343	0.231	0.171	0.123
% de variaciones	30.61	27.42	18.45	13.67	9.85
% variación acumulada	30.613	58.03	76.48	90.15	100

Tabla 34. ACM en GC: variaciones retenidas en cada dimensión

Las coordenadas de las categorías variables para las tres primeras dimensiones se resumen en la Tabla 35.

	Dimensión 1	Dimensión 2	Dimensión 3
FV – Sí	-1.300	0.065	2.378
FV - No	0.171	-0.009	-0.313
Sexo - Hombres	1.377	1.632	0.645
Sexo – Mujeres pre-menopáusicas	1.397	-1.439	0.091
Sexo –Mujeres post-menopáusicas	-506	-0.021	-0.131
AF – Bajo nivel	-0.220	-0.149	0.390
AF – Moderado-Alto	2.250	-1.232	1.054
Complicaciones macrovasculares - Sí	1.490	3.427	-0.084
Complicaciones macrovasculares - No	-0.075	-0.173	0.004
Variable cuantitativa suplementaria <i>Edad</i>	-0.510	0.418	-0.023

Tabla 35. ACM en GC: coordenadas de las categorías de variables

En la Figura 34A se muestra gráficamente la relación entre las variables y en la Figura 34B el vector de la variable cuantitativa suplementaria *Edad*.

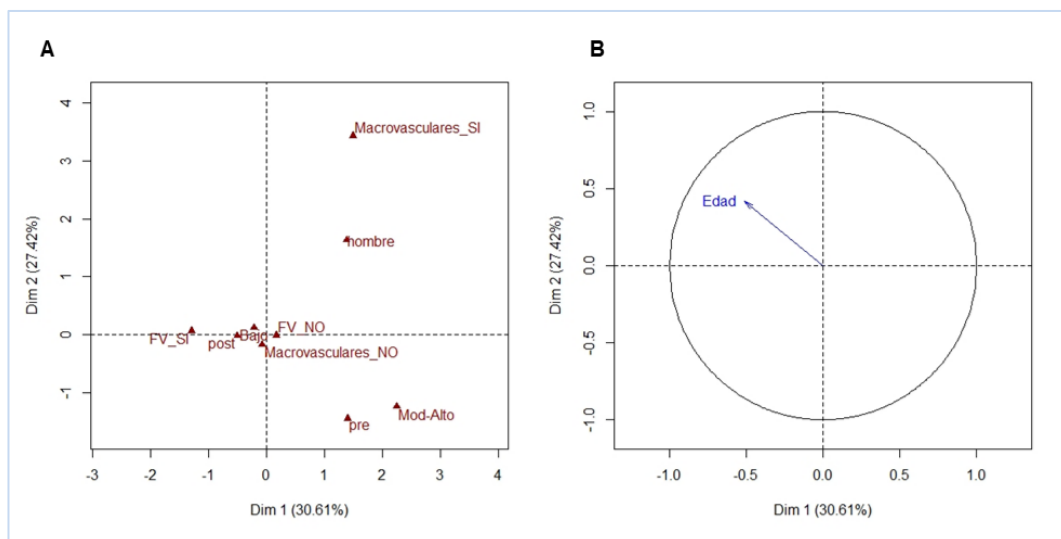


Figura 34. ACM en GC: relación entre variables y vector de la variable *Edad*

Como podemos observar en la Figura 34A y, asimismo, analizar a partir de las coordenadas de las categorías variables (Tabla 33), *FV Sí* no comparte la ubicación de las tres primeras dimensiones con ninguna otra categoría variable. La categoría variable *Mujeres post-menopáusicas* se encuentra próxima en a *FV Sí* en el cuadrante superior izquierdo. Esta asociación se comprueba a través de la prueba exacta de Fisher ($p=0.06$). Las demás

variables, al estar alejadas de FV Sí, no presentan asociación, por lo tanto, es innecesaria la realización de estudios de distribución de frecuencia, como prueba de χ^2 o prueba exacta de Fisher.

La variable cuantitativa suplementaria *Edad* tampoco comparte las tres primeras dimensiones, sin embargo, se proyecta sobre el cuadrante superior izquierdo (Figura 34B). Al comparar la edad de los pacientes con y sin FV, se observó mayor edad en los pacientes con FV ($p= 0.01$) (Figura 35).

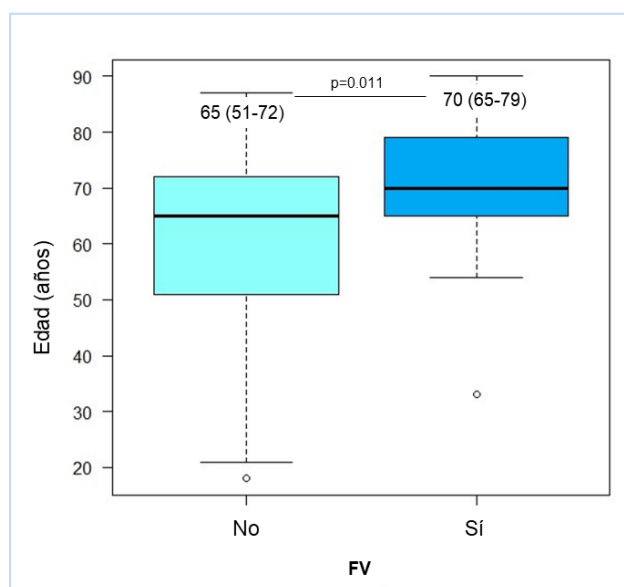


Figura 35. Edad de los pacientes del GC según presencia de FV. Resultados expresados como mediana (rango intercuartil). Prueba de Mann-Whitney

FV EN PACIENTES DEL GRUPO DM2 Y ASOCIACIÓN CON CAA

En 111 de las 132 radiografías realizadas en los pacientes del grupo DM2 se pudo evaluar la presencia o no de CAA.

Se constataron 33 pacientes con CAA (13 hombres y 20 mujeres) con un índice de Kauppila de 8 (4-13). Los pacientes con CAA presentaron mayor edad [con CAA 65 años (63-68) *versus* sin CAA 59 años (51.25-65.75), $p=0.0002$]. Hubo mayor frecuencia de cardiopatía isquémica entre los pacientes con CAA (con CAA 18.2% *versus* sin CAA 5.1%, $p=0.03$). No hubo diferencias en los niveles de 25(OH)D, calcemia, fosfatemia, FAL ni producto calcio-fosfato según la presencia o no de CAA.

Cuando se analizó la frecuencia de FV según la presencia de CAA, no se evidenció una asociación (Tabla 36).

	Con CAA (n=33)	Sin CAA (n=78)
FV Sí	14 (42.4)	29 (37.2)
FV No	19 (57.6)	49 (62.8)

Tabla 36. FV según presencia de CAA. Resultados expresados como número de pacientes (%). Prueba de χ^2

FV SEGÚN CONDICIÓN D2: ANÁLISIS DE DMO-L EN MUJERES ADULTAS

DETERMINACIÓN DEL RIESGO SEGÚN LA PRESENCIA DE DM2

Como puede observarse en la Tabla 31, la frecuencia de FV es mayor en los pacientes con DM2 (DM2 34.8% *versus* GC 11.6%, $p < 0.001$), tanto en la evaluación global como en el análisis por separado en hombres (DM2 35.4% *versus* GC 5.3%, $p = 0.009$) y en mujeres postmenopáusicas (DM2 35.4% *versus* GC 15%, $p = 0.0003$). Por lo tanto, se realizó un análisis de regresión logística bivariada con variable dependiente FV y como independiente la presencia de DM2 demostrándose que la presencia de DM2 es un factor de riesgo para FV con un OR de 4.06 (IC95% 2.18-7.54, $p < 0.0001$).

ANÁLISIS DE LOS NIVELES DE 25(OH)D, EDAD, DMO-L Y TRATAMIENTO ANTIRRESORTIVO EN MUJERES ADULTAS

Debido al limitado número hombres con radiografías de columna dorsolumbar en el GC (n=19), se procedió a analizar posibles diferencias en los niveles de 25(OH), DMO-L y edad en el subgrupo de mujeres según la presencia de FV y la condición DM2.

25(OH)D

No hubo diferencias en los niveles de 25(OH)D en mujeres adultas del grupo DM2 según la presencia o no de FV. Tampoco se evidenciaron diferencias significativas en los niveles de 25(OH)D en mujeres del GC según la presencia o no de FV. Las mujeres del grupo DM2 sin FV presentaron menores niveles de 25(OH)D en comparación a las mujeres del GC sin FV (DM2 sin FV 18.2 ng/ml (14.5-24.7) *versus* GC sin FV 22 ng/ml (17.1-29), $p = 0.01$) (Figura 36). Esta diferencia podría explicarse por el mayor IMC en las mujeres del grupo DM2 sin FV en comparación al GC sin FV [DM2 sin FV 33.35 kg/m² (31.18-39.52) *versus* GC sin FV 26.11 kg/m² (22.39-28.82), $p < 0.0001$], aunque las mujeres DM2 con FV también presentan mayor IMC.

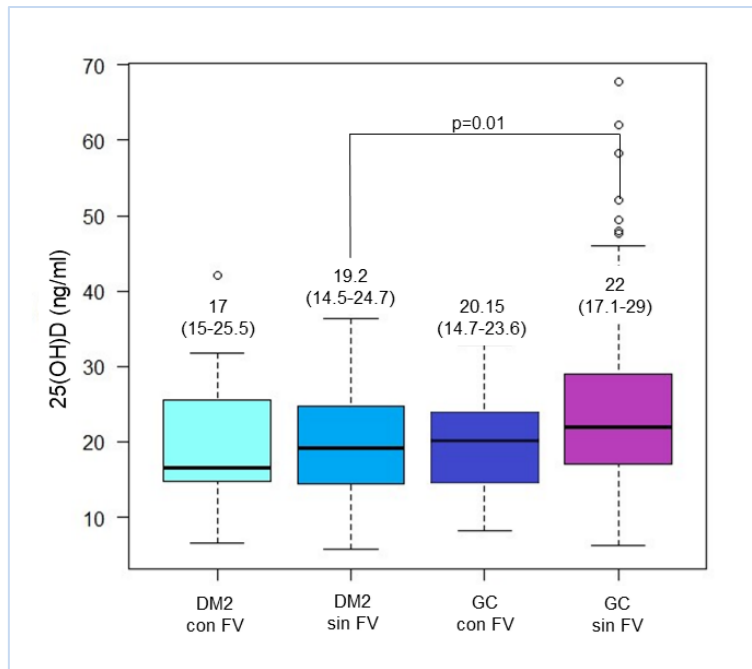


Figura 36. 25(OH)D en mujeres adultas según presencia de DM2 y FV. Resultados expresados como mediana (rango intercuartil). Prueba de Kruskal-Wallis, post-test Holm

EDAD

Como puede apreciarse en la Figura 37, las FV en mujeres del GC se distribuyeron, preferentemente, a mayor edad (Figura 37A). Mientras que las FV en el grupo DM2 sucedieron a más temprana edad (Figura 37B).

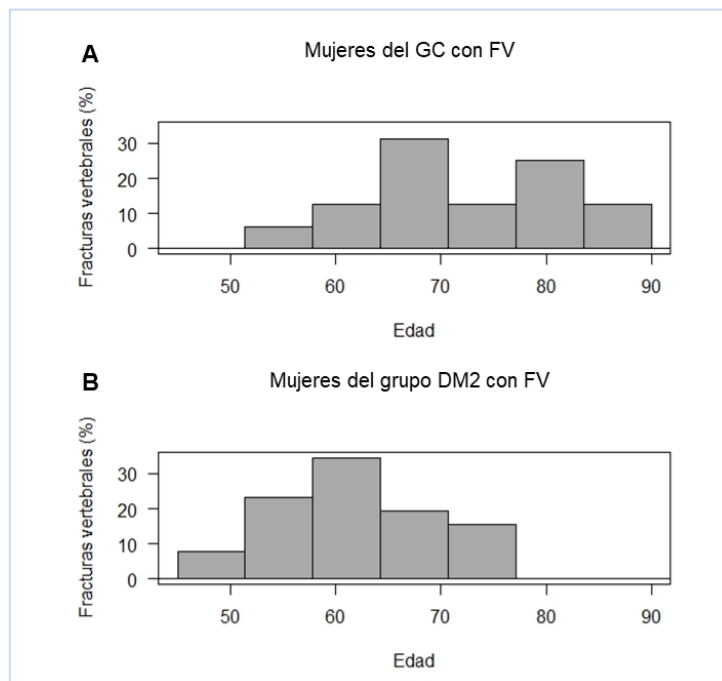


Figura 37. Histograma: FV (%) según edad y condición DM2

Al comparar la edad según presencia de DM2 y FV, las mujeres del GC con FV presentaron mayor edad que el resto (Figura 38). No hubo diferencias en la edad entre las mujeres del grupo DM2 con y sin FV.

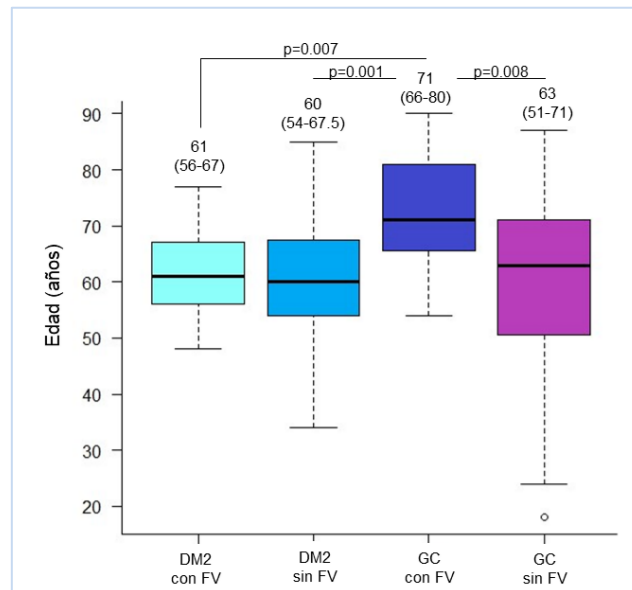


Figura 38. Edad en mujeres adultas en función de la presencia de DM2 y FV. Resultados expresados en mediana (rango intercuartil). Prueba de Kruskal-Wallis, post-test Holm

DMO-L

No hubo diferencias en la DMO-L entre mujeres con DM2 con o sin FV. Tampoco se observaron diferencias en la DMO-L entre mujeres del GC y del grupo DM2 sin FV. Las mujeres del GC sin FV presentaron mayor DMO-L que las mujeres del GC con FV (GC sin FV $1.037 \pm 0.201 \text{ g/cm}^2$ versus GC con FV $0.823 \pm 0.064 \text{ g/cm}^2$, $p=0.001$). Las mujeres del grupo DM2 con FV también presentaron mayor DMO-L que las mujeres del GC con FV (DM2 con FV $1.153 \pm 0.234 \text{ g/cm}^2$ versus GC con FV $0.823 \pm 0.064 \text{ g/cm}^2$, $p=0.044$) (Figura 39).

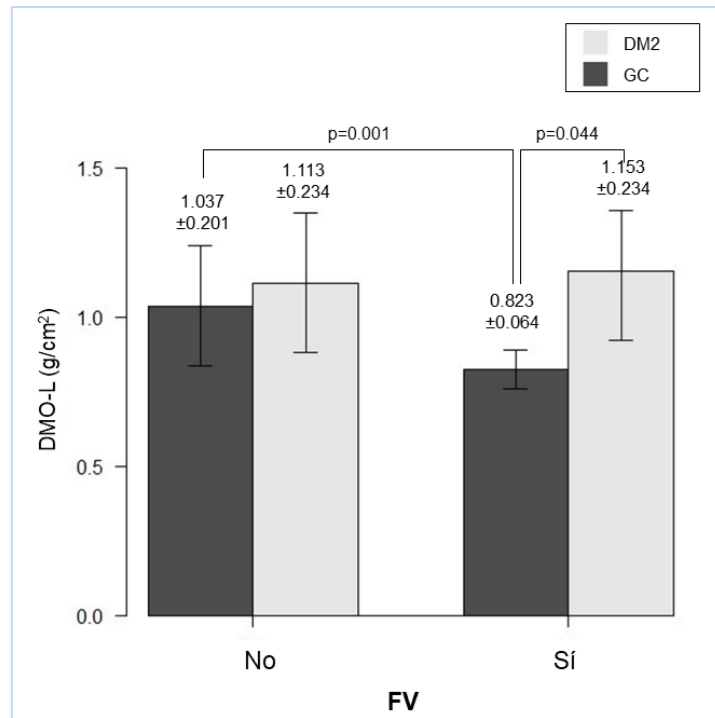


Figura 39. DMO-L de mujeres adultas según presencia de DM2 y FV. Resultados expresados en media±DE. Prueba de ANOVA, post-test Tukey

Gráficamente, esto puede corroborarse en la Figura 40. Las FV en las mujeres del GC se concentran, preferentemente, en el cuadrante inferior derecho, donde se proyecta la mayor edad y la menor DMO-L (elipsoide rosa de la Figura 40A), mientras que las FV en las mujeres del grupo DM2 se distribuyen heterogéneamente en el diagrama de dispersión (Figura 40B).

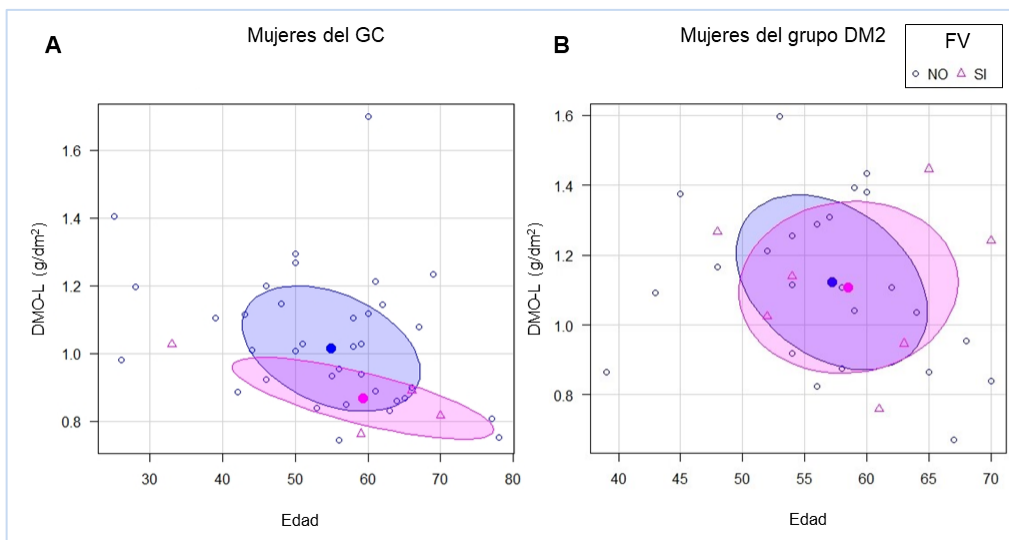


Figura 40. Distribución de las FV en función de edad y DMO-L

TRATAMIENTO ANTIRRESORTIVO

Solo una mujer (2.38%) de las 42 pacientes con FV se encontraba recibiendo tratamiento antirresortivo con bisfosfonato.

RIESGO DE FV EN MUJERES SEGÚN CONDICIÓN DM2

Se realizó un análisis de regresión logística bivariada con variable dependiente FV y como independiente la presencia de DM2 demostrándose que la presencia de DM2 en mujeres adultas es un factor de riesgo para FV con un OR de 3.54 (IC95% 1.75-7.16), $p=0.0004$.

FV EN MUJERES DEL GC

Se realizó un análisis de regresión logística bivariado con variable dependiente FV e independiente *Edad*, como variable continua (Tabla 37) y como variable categórica según punto de corte establecido por análisis ROC.

Regresión logística			
FV ~ Edad			
	Estimate	Std. Error	p
(Intercept)	-7.53508	2.08537	0.000302
Edad (años)	0.08295	0.02896	0.0000452

Tabla 37. Regresión logística: FV en función de edad

Utilizando los coeficientes de la pendiente (0.08295) y la ordenada al origen (-7.53508) se calculó la probabilidad (%) de FV según la edad. Como puede observarse en la Figura 41, las mujeres del GC con FV (triángulos rosados) se ubican, preferentemente, a mayor edad. La probabilidad estimada de FV a los 50 años es de 0.04%, a los 60 años de 0.28%, a los 70 años de 1.83% y a los 80 años de 11.20%.

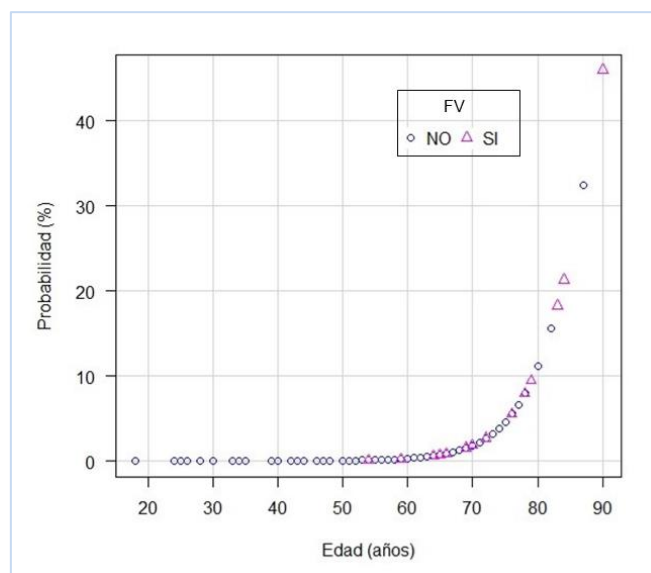


Figura 41. Probabilidad de FV en función de la edad

Con el análisis ROC se determinó que el punto de corte para discriminar FV de la variable *Edad*, utilizando el índice de Youden, es de 63.5 años (sensibilidad del 88% y especificidad del 50%) (Figura 42). Tras realizar el análisis de regresión logística, se determinó

que la edad ≥ 63.5 años en mujeres sin DM2 se asocia a mayor riesgo de FV con un OR 7.13 (IC95% 1.55-32.8, $p=0.012$).

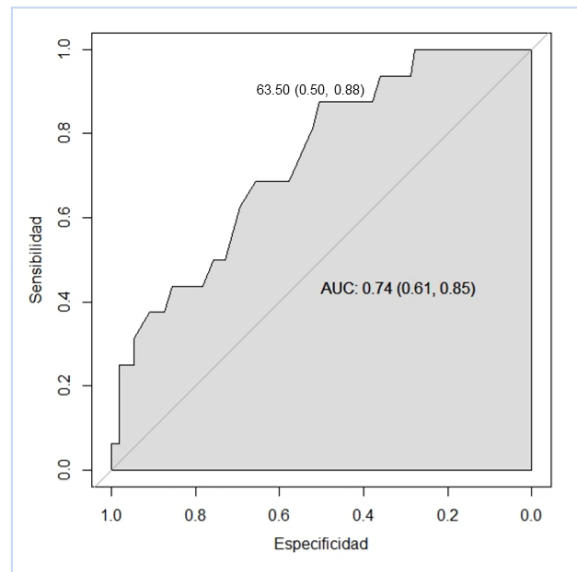


Figura 42. Análisis ROC para FV en función de edad en mujeres del GC

DISCUSIÓN

La DM es una enfermedad metabólica que implica niveles inadecuadamente elevados de glucosa en sangre. Tiene varias categorías: DM1, DM2, tipo MODY (del acrónimo en inglés *Maturity Onset Diabetes of the Young*), diabetes gestacional, diabetes neonatal y causas secundarias por endocrinopatías, uso de esteroides, etc. Los principales subtipos de DM son la DM1 y DM2, que clásicamente resultan de una secreción defectuosa de insulina (DM1) y/o acción (DM2). La DM1 se presenta en niños o adolescentes, mientras que se cree que la DM2 afecta a adultos de mediana edad y mayores que tienen hiperglucemia prolongada debido a condiciones de vida no saludables. La patogenia es drásticamente diferente y, por lo tanto, cada tipo tiene diversas etiologías, presentaciones y tratamiento.^{1,2}

La DM2 se ha convertido en una preocupación mundial. Según los informes de la OMS y la Federación Internacional de Diabetes, 425 millones de la población mundial tiene DM, y se espera que se duplique en las próximas décadas debido al gran número de personas en estadio de prediabetes.^{292,293} Estas cifras son alarmantes y supondrían una carga importante para los sistemas nacionales de salud en todo el mundo. La DM2 es la forma más frecuente y representa alrededor del 90% del total de casos de dicha afección.¹⁰ Se observa con más frecuencia en adultos mayores, pero aparece cada vez más en niños, adolescentes y adultos jóvenes debido al aumento de los niveles de obesidad, falta de AF y deficiencias en la dieta. En la DM2, la hiperglucemia es el resultado de una producción inadecuada de insulina y la incapacidad del organismo de responder plenamente a dicha hormona, que se define como resistencia a la insulina. La DM2 es una enfermedad de aparición lenta que se desarrolla durante muchos años de resistencia a la insulina y deterioro progresivo de la función de las células β . A pesar de la contribución de factores genéticos y ambientales,²⁹⁴ los factores metabólicos son críticos para determinar la aparición de DM2. La ingesta excesiva de calorías durante muchos años es el factor que desencadena el almacenamiento de grasa ectópica y la consiguiente alteración del metabolismo de los lípidos. Esto último conducirá a varios procesos celulares que limitan la capacidad de respuesta hepática a la función de la insulina y disminuyen la función de las células β .²⁹⁵ En los primeros años del desarrollo de la enfermedad, los niveles de glucosa en sangre permanecen normales debido a la alta capacidad compensadora de las células β para encontrar resistencia a la insulina. Por tanto, es poco probable que la glucosa elevada sea el factor iniciador del daño de las células β . Con el tiempo, el deterioro continuo de la función de las células β inducido por las grasas conducirá al desarrollo de DM2 cuando se pierda aproximadamente el 40-60% de la masa funcional de las células β .^{296,297}

En nuestro trabajo sobre una cohorte de 209 pacientes adultos con diagnóstico previo de DM2 analizamos los niveles de 25(OH)D, realizando una comparación con 172 adultos sin DM2, en función de variables antropométricas, control glucémico, comorbilidades, complicaciones micro y macrovasculares establecidas. Además, evaluamos variables

asociadas al metabolismo fosfocálcico, DMO y FV morfométricas. Observamos, en primera instancia, que a pesar de la mayor edad en el GC, estos presentaron mayores niveles de 25(OH)D y menor frecuencia de FV. Como era esperable, los pacientes con DM2 presentaron mayor peso corporal e IMC. Esta situación de doble epidemia (DM2 y obesidad) es un importante problema de salud pública, considerándose una verdadera catástrofe de movimiento lento que involucra a todos los niveles de la sociedad, en todos los países y, al momento, ningún país ha logrado revertir la epidemia de obesidad en ningún grupo de edad. En 1974, se estimaba que 105 millones de adultos en todo el mundo eran obesos y la prevalencia se multiplicó por seis en 40 años a un estimado de 640 millones de adultos en 2014. Además, esta tendencia está aumentando.²⁹⁸ El aumento de la adiposidad aumenta el riesgo de ECV y algunos cánceres y es el factor de riesgo más importante para desarrollar DM2.²⁹⁹ Recíprocamente, en los pacientes con DM2 observamos una mayor frecuencia de HTA, dislipidemia, SM y ECV. Llamativamente, los pacientes con DM2 presentaban mayor nivel de AF. Esto podría deberse a la implementación de estrategias basadas en el modelo de atención crónica, donde el enfoque de atención centrado en el paciente requiere una estrecha relación de trabajo entre el paciente y los profesionales involucrados y que tiene como finalidad prevenir o retrasar las complicaciones y mantener la calidad de vida mediante un manejo que tiene en cuenta la edad del paciente, las habilidades cognitivas, el horario escolar/laboral y las condiciones, creencias de salud, sistemas de apoyo, patrones de alimentación, AF, situación social, preocupaciones financieras, factores culturales, alfabetización, complicaciones y duración de la enfermedad, comorbilidades, prioridades, otras afecciones médicas, preferencias de atención y esperanza de vida.³⁰⁰ De acuerdo con los estándares para la educación y el apoyo para el autocontrol de la DM, todas las personas con DM deben participar en la educación para el autocontrol de la enfermedad y recibir el apoyo necesario para facilitar el conocimiento, la toma de decisiones y el dominio de las habilidades necesarias para el autocuidado de la DM. En este sentido, los moderados a altos niveles de actividad aeróbica se asocian un menor riesgo CV y de mortalidad en general.³⁰¹

Respecto al tratamiento farmacológico de la DM2, se recomienda un enfoque también centrado en el paciente que tenga en cuenta la eficacia, comorbilidades, ECV establecida, riesgo CV, enfermedad renal crónica, riesgo de hipoglucemia, efectos sobre el peso corporal, efectos secundarios, preferencias del paciente y costo.²⁶ En nuestro estudio, la principal droga antidiabética utilizada fue la metformina (83.25%). Este hallazgo es esperable debido a que es la primera droga a ser utilizada, a su perfil de seguridad, eficacia, bajo costo y que, asimismo, puede reducir el riesgo de eventos CV y muerte.³⁰² De cierta manera, llama la atención que el segundo grupo de antidiabéticos utilizados sean los inhibidores DPP-IV, sobre todo por su mayor costo en comparación a sulfonilureas.³⁰³ Esta situación podría deberse a que el reclutamiento de pacientes fue llevado a cabo en una institución privada de salud. Finalmente, observamos una baja frecuencia de complicaciones micro (23.42%) y macrovasculares

(16.7%). Esto podría explicarse a que incluimos a pacientes relativamente sanos (uno de los criterios exclusión por la presencia de insuficiencia renal crónica).

El control glucémico se evalúa mediante la determinación de HbA_{1c}. Aunque la evidencia demuestra que una reducción en la HbA_{1c} disminuye el riesgo de desarrollar muchas complicaciones de la DM,^{14,15} muchos pacientes con DM2 permanecen por encima de los objetivos glucémicos. La ADA recomienda que los niveles de HbA_{1c} deban estar por debajo del 7%.¹⁷ La Asociación Americana de Endocrinólogos Clínicos (AAEC) y el Colegio Americano de Endocrinología (ACE) recomiendan un objetivo ajustado de HbA_{1c} por debajo de 6.5%.³⁰⁴ En líneas generales, se podrían plantearse objetivos más estrictos (<6.5%) para pacientes individuales seleccionados sin hipoglucemias significativas u otros efectos adversos del tratamiento como, por ejemplo, la polifarmacia. Los candidatos son aquellos con DM de corta duración, DM2 tratada solo con estilo de vida o metformina, larga esperanza de vida o sin ECV significativa. Mientras que objetivos menos estrictos (HbA_{1c} >8%), pueden ser apropiados para pacientes con antecedentes de hipoglucemia severa, esperanza de vida limitada, recursos limitados, complicaciones micro y macrovasculares establecidas, comorbilidades varias y/o DM de larga evolución en quienes el objetivo es difícil de alcanzar.³⁰⁵ El 48.53% de nuestros pacientes con DM2 presentó una HbA_{1c} menor a 7%, siendo la mediana en la muestra total del grupo DM2 de 7.1%. Este porcentaje, categorizados con adecuado control glucémico, supera lo reportado en otro estudio en el cual se informó que el 63% de los pacientes con DM2 tienen HbA_{1c} superior a 7.0%.³⁰⁶ Sin embargo, la HbA_{1c} no proporciona una medida de variabilidad glucémica o hipoglucemia. Una de las limitaciones de nuestro estudio fue no analizar la frecuencia de hipoglucemias en cada paciente.

Asimismo, demostramos que los pacientes bajo tratamiento con insulina presentaron mayor HbA_{1c}. Esto puede explicarse por un control glucémico más difícil, mayor gravedad de la enfermedad y mayor tiempo de evolución de la DM2. En este sentido, los pacientes bajo insulino terapia presentaron mayor antigüedad de la enfermedad (15 años *versus* 5 años). Esta situación es esperable debido a que en la medida que las diferentes etapas de la DM2 evolucionan, la insuficiencia de las células β se va acentuando hasta la fase de la deficiencia completa de insulina, cuando entonces el paciente se torna totalmente dependiente de la insulina, no respondiendo a los antidiabéticos orales.³⁰⁷ No incluimos en nuestra evaluación el tiempo de tratamiento con insulina. También demostramos mayor HbA_{1c} entre aquellos pacientes con complicaciones microvasculares establecidas. Esto podría deberse a una mayor dificultad para el control glucémico en el contexto de una DM lábil o bien, que sea parte de una estrategia de flexibilización de objetivos glucémicos por comorbilidades establecidas y/o mayor riesgo de hipoglucemias. Esta hipótesis es muy probable teniendo en cuenta que, tanto aquellos con complicaciones microvasculares como los que padecían complicaciones macrovasculares, la frecuencia de insulino terapia era mayor. En consonancia, los hallazgos de mortalidad de los estudios ACCORD, ADVANCE y los análisis de subgrupos del VADT sugieren que los riesgos potenciales del control glucémico intensivo pueden ser mayores que

sus beneficios en pacientes de mayor riesgo.³⁰⁸ En los tres ensayos, la hipoglucemia severa fue significativamente más probable en los participantes que fueron asignados aleatoriamente al brazo de control glucémico intensivo.

La vitamina D₃ (colecalfiferol) se sintetiza en la piel bajo la influencia de los rayos UVB (longitud de onda 270-300 nm) de la luz solar que alcanza la superficie terrestre en las mayores cantidades en las regiones ecuatoriales y en las menores cantidades cerca de los polos. La síntesis de la piel se reduce por la pigmentación de la piel, actuando la melanina como protector solar en aquellos que evolucionan en África ecuatorial. La evolución de una piel más clara a medida que los humanos migraron hacia las regiones polares que permitió una mayor síntesis de la piel a pesar de la menor disponibilidad de UVB. Esto fue importante para la supervivencia humana después de esas migraciones, ya que los alimentos proporcionan poca vitamina D.³⁰⁹ La vitamina D₃ no es biológicamente activa sino que requiere dos procesos de hidroxilación: hidroxilación hepática en el carbono 25 que da lugar a 25(OH)D₃ e hidroxilación en el carbono 1 que da lugar a 1,25(OH)₂D₃.^{33,34,37} La 25(OH)D₃ es la principal forma circulante de vitamina D y su determinación plasmática es uno de los marcadores del estado de vitamina D.³² Mientras que la 1,25(OH)₂D₃, la forma funcional y hormonalmente activa de vitamina D, responsable de la mayoría las acciones. Estas acciones están mediadas por el receptor de vitamina D VDR.⁶⁸

La acción principal de 1,25(OH)₂D₃ y el VDR es la absorción intestinal de calcio mediante la estimulación del transporte transcelular de calcio. Otra de las acciones clásicas consiste en la reabsorción tubular a nivel de los túbulos renales distales. A este nivel convergen las acciones de la PTH y de la 1,25(OH)₂D₃. Sin embargo, en los últimos años se demostró que los efectos de la 1,25(OH)₂D₃ no se limitan a la regulación de la homeostasis del metabolismo fosfocálcico y que el VDR está presente en la mayoría de las células y tejidos del cuerpo.¹⁰³ También se demostró la producción tisular de 1,25(OH)₂D₃.¹⁰⁴ Esta producción dependería de la concentración plasmática de 25(OH)D₃. Al respecto, la deficiencia de vitamina D es reconocida como un problema sanitario mundial que no solo afecta al sistema musculoesquelético sino que también afecta otros sistemas, como el cardiovascular o el sistema inmune, entre otros. Como hemos detallado con anterioridad, la concentración circulante de 25(OH)D se acepta como reflejo de las reservas corporales de vitamina D, principalmente porque se relaciona estrechamente con los resultados de salud evaluados tanto transversal como prospectivamente.³¹⁰ Los tratados nacionales e internacionales recomiendan que la deficiencia de vitamina D se defina como un nivel ≤ 20 ng/ml, y suficiencia de vitamina D cuando los niveles séricos sean ≥ 30 ng/ml.^{124,125}

La DM2 se caracteriza por un deterioro de la función de las células β , resistencia a la insulina e inflamación sistémica,³¹¹ y existe evidencia de que la vitamina D modula estos mecanismos. Varias líneas de investigación apoyan el papel de la vitamina D en la función de las células β pancreáticas y la regulación de la secreción de insulina. En humanos, se ha

informado de una asociación entre la concentración de 25(OH)D en sangre y la secreción de insulina en algunos^{312,313,314} pero no en todos los estudios.³¹⁵ A nivel de los tejidos periféricos que responden a insulina, la vitamina D podría mejorar la sensibilidad a la insulina de varias formas. La hipovitaminosis D también conduce a un aumento de la concentración de PTH, que se ha asociado con una mayor resistencia a la insulina.³¹⁶ La vitamina D podría mejorar la sensibilidad a la insulina a través del sistema renina-angiotensina-aldosterona. Se cree que la angiotensina II contribuye a la resistencia a la insulina en el músculo esquelético a través de varios mecanismos, incluida la activación de factor nuclear-kB.³¹⁷ La expresión de renina y la producción de angiotensina II aumentaron varias veces en ratones sin receptor de vitamina D, mientras que la administración de 1,25(OH)₂D₃ suprime la biosíntesis de renina.³¹⁸ Finalmente, la insuficiencia de vitamina D se asocia con un aumento de la infiltración de grasa en el músculo esquelético, independientemente de la masa corporal, lo que puede contribuir a reducir la acción de la insulina.³¹⁹ En estudios observacionales en humanos, el hipovitaminosis D se asoció con índices de resistencia a la insulina, incluidas las mediciones de la insulina en ayunas y la evaluación del HOMA;^{320,321,322,323} sin embargo, esta asociación es débil.³²⁴

Muchos estudios transversales han informado una relación inversa entre el estado de vitamina D y la intolerancia a la glucosa.^{168,325,326} También se han publicado varios estudios de cohortes observacionales longitudinales que examinaron la asociación entre la concentración de 25(OH)D y la DM2. Al respecto, Song y col. combinaron datos de 21 cohortes longitudinales (76220 participantes; 4996 casos incidentes de DM) y estimaron una reducción del riesgo del 38% para la DM incidente en la categoría más alta *versus* la más baja de concentración de 25(OH)D.¹⁴⁵ Ye y col. incluyeron datos de 22 cohortes longitudinales (89698 control; 8492 casos de DM) e informaron que un nivel inferior de 25(OH)D de 10 ng/ml se asoció con un riesgo 22% mayor de DM de nueva aparición con evidencia moderada de heterogeneidad y sin evidencia de sesgo de publicación.³²⁷ A pesar de la variabilidad entre las diversas cohortes, la asociación inversa entre la concentración de 25(OH)D y DM incidente es muy consistente y la evidencia indica que la concentración de 25(OH)D es un fuerte biomarcador de riesgo. Sin embargo, la naturaleza observacional de estos estudios impide una evaluación definitiva de causa y efecto porque no se puede excluir la confusión residual o la causalidad inversa. La confusión es especialmente problemática en los estudios de vitamina D porque la concentración de 25(OH)D en sangre es un excelente biomarcador no solo del estado de la vitamina D que refleja la ingesta y la biosíntesis, sino también de buena salud: edad joven, peso corporal normal, un estilo de vida saludable (incluidos buenos hábitos dietéticos y de ejercicio) y otros comportamientos favorables que pueden estar asociados con un menor riesgo de DM, independientemente de la concentración de vitamina D.

La hipovitaminosis D es frecuente en pacientes con DM2. Incluso se ha demostrado que su prevalencia es mayor en pacientes con DM2 en comparación a DM1.³²⁸ Recíprocamente, en nuestro estudio demostramos menores niveles de 25(OH)D y mayor frecuencia de deficiencia (49.7%) y deficiencia severa (10.3%) en aquellas personas con DM2 en comparación al GC. En

el GC la prevalencia de insuficiencia fue de 39%, deficiencia de 35.5% y deficiencia severa de 4.1%. Estos porcentajes son coincidentes con estudios previos realizados en nuestro país.^{109,110,111,112,113,114,115,116,117,118} Asimismo, en esta población observamos una correlación negativa entre los niveles de 25(OH)D y la edad. Este hallazgo concuerda con la evidencia que apoya que la población de edad avanzada presenta mayor riesgo de hipovitaminosis. Una de las causas sería la menor exposición solar y/o menor síntesis cutánea.¹²⁷ No encontramos tal relación en el grupo de pacientes con DM2.

Se observó una variación en los niveles de 25(OH)D durante las diferentes estaciones del año. Como era esperable,^{114,115,329,330,331,332,333,334} los niveles fueron mayores en verano en comparación a invierno, tanto en el análisis global como en el subgrupo de pacientes con DM2 y, además, constatamos menores niveles en las personas con DM2 durante el invierno, otoño y verano. La ausencia de diferencias durante la primavera podría deberse al menor número de pacientes con DM2 reclutados durante esa estación (n=20). Sin embargo, debe subrayarse que, tanto en las personas con DM2 como en el GC, los niveles de 25(OH)D se encontraron en valores inferiores a los óptimos durante todo el año. Esto es importante porque resalta la necesidad de una suplementación con vitamina D, sobre todo en personas con DM2, sin tener en cuenta el período del año. Una limitación de nuestro análisis radica en que no consideramos si la determinación de 25(OH)D fue realizada durante la fase temprana o tardía de cada estación.

Estudios observacionales han informado una relación inversa entre obesidad y niveles séricos de 25(OH)D.^{161,162} En análisis multivariados, el peso corporal fue uno de los predictores más significativos de los niveles de 25(OH)D, explicando 34,5% de la variación.¹⁶³ Sin embargo, no hay evidencia de un efecto de reducción del IMC con mayores niveles de vitamina D. En nuestro estudio, los niveles de 25(OH)D correlacionaron negativamente con el IMC, tanto en el grupo DM2 como GC, con un punto de corte de 27.27 kg/m² para identificar pacientes con insuficiencia y 27.6 kg/m² para deficiencia. El tejido adiposo secreta más de 260 proteínas y/o péptidos diferentes, reconociéndose que la inflamación del mismo es un componente clave de los trastornos metabólicos, por ejemplo, en el SM.³³⁵ Varios factores podrían contribuir al efecto del sobrepeso/obesidad sobre los niveles de 25(OH)D, incluyendo un estilo de vida sedentario con menor exposición solar o un mayor secuestro de vitamina D a nivel del tejido adiposo. Debe tenerse en cuenta que el tejido adiposo almacena activamente la vitamina D y que los pacientes con obesidad tienen mayores reservas de vitamina D que los pacientes con normopeso. Esto apoya la hipótesis de que el incremento de la masa adiposa en personas con obesidad sirve como reservorio de vitamina dando lugar a una mayor necesidad de vitamina D para saturar estos depósitos y, por ende, predisponer a estos a niveles séricos insuficientes/deficientes.³³⁶ Se han investigado algunas de las funciones fisiológicas de la 1,25(OH)₂D₃ dentro del tejido adiposo. Estudios recientes han demostrado que el VDR y las enzimas que metabolizan la vitamina D se expresan en los adipocitos. Además, se ha demostrado que la vitamina D regula la expresión génica adipogénica así como la apoptosis de

los adipocitos. A través de su acción genómica, la vitamina D participa en la regulación del metabolismo energético controlando la expresión de proteínas desacoplantes. *In vitro*, estimula la lipogénesis e inhibe la lipólisis al interactuar con VDR. Además, la vitamina D afecta directamente la expresión de la hormona reguladora del apetito, la leptina. También se ha informado que regula la expresión de la hormona sensibilizante a la insulina, adiponectina. La vitamina D redujo la liberación de citocinas y la inflamación del tejido adiposo mediante la inhibición de la señalización de factor nuclear κ B. La obesidad está asociada con la deficiencia de vitamina D. Sin embargo, no hay evidencia científica que demuestre que la deficiencia de vitamina D predisponga a la obesidad. La suplementación con vitamina D podría prevenir la obesidad, pero no conduce a la pérdida de peso en sujetos obesos.³³⁷ Sin embargo, se necesitan más estudios *in vivo* para abordar los efectos y las dosis efectivas de vitamina D en el tejido adiposo humano y su relevancia en las enfermedades asociadas.³³⁵

Del mismo modo, los niveles de 25(OH)D fueron menores en los pacientes con HTA, SM, dislipidemia y bajo nivel de AF. Estos hallazgos coinciden con reportes previos que demuestran que la hipovitaminosis D se asocia con factores de riesgo CV desfavorables; sin embargo, también se ha informado falta de asociación.^{164,165,166,167,168,169,170,172,171} Esta discordancia sería secundaria a la falta de ajuste de factores de confusión potenciales. En este sentido, nuestro análisis multivariado confirma que solo el IMC ($\geq 27.26 \text{ kg/m}^2$) se asocia a insuficiencia de 25(OH)D, mientras que para deficiencia de 25(OH)D se asociaron tanto IMC ($\geq 27.6 \text{ kg/m}^2$) como la condición de DM2.

Varios estudios observacionales demostraron una asociación inversa entre HbA_{1c} y el estado de la vitamina D en pacientes DM2, dando lugar a la hipótesis de que la vitamina D podría desempeñar un papel en el control glucémico.³³⁸ En los pacientes con DM2 observamos una correlación negativa con glucemia en ayunas y HbA_{1c} y menores niveles de 25(OH)D en aquellos con inadecuado control glucémico, es decir, en aquellos con una HbA_{1c} $\geq 7\%$. Sin embargo, los valores de HbA_{1c} con mayor sensibilidad y especificidad para detectar insuficiencia y/o deficiencia de vitamina D fueron menores a 7% (6.65% y 6.85%, respectivamente). Mientras que un meta-análisis reciente demostró que la suplementación con vitamina D en pacientes con DM2 y deficiencia de 25(OH)D se asocia a una reducción de HbA_{1c} y glucemia en ayunas,³³⁹ una revisión sistemática que analizó el efecto de alimentos fortificados con vitamina D solo demostró una reducción de la glucemia en ayunas pero no de HbA_{1c}.³⁴⁰ Otro meta-análisis de 24 ensayos clínicos, demostró que la suplementación con 4000 UI/día de vitamina D reduce la glucemia en ayunas, HbA_{1c} y HOMA en pacientes con DM2.³⁴¹ Dos ensayos controlados aleatorios doble ciego independientes recientes no han demostrado ningún papel beneficioso de la suplementación con vitamina D en los resultados glucémicos, incluida la prevención de la DM.^{342,343} Del mismo modo, Wallace y col.³⁴⁴ mostraron ausencia de cualquier efecto de la suplementación con vitamina D sobre la resistencia a la insulina, la disfunción de las células β y el control glucémico en pacientes con DM. Por lo tanto, si bien un mejor control glucémico se asocia con mayores niveles de 25(OH)D en personas con DM2, los

estudios revisados no avalarían un beneficio glucémico claro de la suplementación/reposición de vitamina D, no teniendo un papel independiente importante en el control glucémico.¹⁶⁰ No observamos diferencias en los niveles de 25(OH)D según el tipo de tratamiento antidiabético implementado, a pesar de que aquellas personas bajo insulino terapia presentaron menores niveles de HbA_{1c}.

Se ha reportado una posible asociación entre deficiencia de vitamina D y progresión de prediabetes a D y una disminución del riesgo de DM2 con la suplementación con vitamina D.³⁴⁵ En nuestro análisis no encontramos una correlación entre glucemia y 25(OH)D en el GC. Esto podría resultar de una ausencia de asociación entre glucemias en rango normal y/o prediabetes o bien, a la presencia de factores adicionales que expliquen de manera más contundente la relación entre glucemia y 25(OH)D. Sin embargo, debe recordarse que los niveles de glucemia en el GC se encontraron dentro de la normalidad [89 mg/dl (83-97.5)]. Sin embargo, un estudio que analizó la suplementación con vitamina D en pacientes con riesgo de DM2 y niveles sub-óptimos de vitamina D no demostró una mejoría en los marcadores metabólicos glucémicos.³⁴⁶ Por lo tanto, nuestro análisis y la evidencia reciente no permite dilucidar una posible relación entre 25(OH)D y glucemias en rango de prediabetes.

Varios estudios clínicos han reconocido a la deficiencia de vitamina D como un factor de riesgo para complicaciones microvasculares,^{347,348,349,350} mientras que otras investigaciones epidemiológicas mostraron resultados opuestos. Al respecto, demostramos una mayor prevalencia de deficiencia y menores niveles de 25(OH)D en pacientes con complicaciones microvasculares, principalmente, en aquellos con neuropatía y nefropatía diabética. Tanto la neuropatía como nefropatía diabética son complicaciones microvasculares comunes de la DM2.³⁵¹ A diferencia de estudios previos, no demostramos una asociación entre hipovitaminosis D y retinopatía diabética.^{178,352,353}

La nefropatía diabética se caracteriza por defectos renales estructurales y funcionales específicos asociados en DM1 y DM2.³⁵⁴ Los productos finales de la glicosilación avanzada, los cambios hemodinámicos y endocrinos y la secreción de factores de crecimiento que producen especies reactivas de oxígeno y mediadores inflamatorios son las principales causas fisiopatológicas de la nefropatía. Como resultado, la hiperfiltración glomerular, la hipertensión glomerular y la hipertrofia renal, manifestadas clínicamente con proteinuria e hipertensión, están presentes en pacientes con nefropatía diabética. Independientemente de su estado basal, se ha demostrado que la vitamina D reduce el estrés oxidativo³⁵⁵ y la inflamación,³⁵⁶ manteniendo la morfología de los podocitos, previniendo la transformación epiteliotomesenquimatosas³⁵⁷ y suprimiendo la transcripción del gen de la renina,³¹⁸ reduciendo así potencialmente el riesgo de nefropatía. Estudios recientes en animales han sugerido que la modificación de la expresión de Klotho y el bloqueo de la activación del sistema renina-angiotensina pueden mediar el efecto protector de la vitamina D sobre la nefropatía.³⁵⁸ La microalbuminuria es una de las manifestaciones clínicas iniciales de la nefropatía y un

indicador bien conocido de enfermedad renal temprana.³⁵⁹ La deficiencia de 25(OH)D ha sido implicada como un posible factor de riesgo para la aparición y progresión la nefropatía diabética.^{360,361,362} Incluso, la deficiencia de 25(OH)D es muy prevalente en pacientes con DM2, especialmente en presencia de enfermedad renal crónica, cuando hasta el 50-70% se ven afectados.^{234,361,363,364,365,366,367} También se ha identificado un mayor riesgo de microalbuminuria en presencia de hipovitaminosis D en pacientes con DM1.³⁶⁸ Además, se ha demostrado que los análogos de la vitamina D mejoran la proteinuria.^{369,370} La administración de paricalcitol redujo aún más la albuminuria entre los pacientes con DM2 y DM1 que ya estaban en tratamiento con bloqueadores del sistema renina-angiotensina-aldosterona.³⁷¹ La interacción entre disminución de los niveles de 25(OH)D y daño renal sería esperado y establecido pero resulta intrigante determinar si la deficiencia de 25(OH)D estaría causado por el daño renal o bien el sería promotora del mismo.³⁷²

La neuropatía periférica diabética es una complicación crónica de la DM,³⁷³ que afecta aproximadamente a la mitad de la población con DM. La desmielinización y la degeneración axonal son características patogénicas establecidas de la neuropatía diabética, posiblemente además de la patología nerviosa microvascular y extracelular.³⁷⁴ La deficiencia de vitamina D se ha relacionado con la patogenia de la neuropatía, dado su papel como factor neurotrófico.³⁷⁵ En particular, la expresión de VDR y CYP27B1 en diferentes partes del sistema nervioso apunta fuertemente a un papel modulador significativo de la vitamina D en las células neuronales.³⁷⁶ También se ha sugerido una asociación causal entre la hipovitaminosis D y varias otras enfermedades neurológicas, como esclerosis múltiple, esquizofrenia, enfermedad de Parkinson y demencia. En un estudio se demostró que la deficiencia de vitamina D fue altamente prevalente en varones con neuropatía periférica, siendo un predictor independiente de la presencia del mismo.³⁷⁷ Al igual que nuestro análisis, se demostró que las concentraciones 25(OH)D fueron significativamente más bajas en pacientes con neuropatía diabética que en aquellos sin neuropatía. Estos resultados concuerdan con estudios previos.^{378, 379} Un meta-análisis publicado recientemente, que incluyó 75 trabajos que relacionaron 25(OH)D y neuropatía diabética, demostró que la vitamina D se asocia a neuropatía periférica y que la deficiencia de la misma podría conducir a un mayor riesgo de neuropatía periférica.³⁸⁰ Por otra parte, la suplementación con vitamina D en pacientes con DM y neuropatía diabética demostró reducir los síntomas relacionados.^{174,378,381} La restauración de la secreción de insulina, reducción de la resistencia a la insulina y reducción de la respuesta inflamatoria se han propuesto como posibles mecanismos para la mejoría de las manifestaciones clínicas de la neuropatía tras la suplementación con vitamina D en esta población específica.^{382,383}

La etiología del aumento del RCV que existe, incluso antes del diagnóstico de la enfermedad en pacientes con DM2, se encuentra mucho más allá del control glucémico. Los estudios epidemiológicos han demostrado repetidamente la asociación inversa entre el estado de vitamina D y la prevalencia y pronóstico del infarto agudo de miocardio,^{384,385} riesgo de

accidente cerebrovascular³⁸⁶ y riesgo de hospitalización por insuficiencia cardíaca.³⁸⁷ Se han formulado hipótesis sobre diferentes mecanismos patogénicos, incluidos los efectos de la vitamina D sobre la función endotelial, inflamación crónica, regulación del sistema renina-angiotensina aldosterona y homeostasis del calcio.³⁸⁸ Pocos estudios han evaluado el valor de los niveles séricos de 25(OH)D para predecir eventos de ECV o la posibilidad de un papel protector de la suplementación con vitamina D en pacientes con DM2. En esta dirección, los estudios transversales,³⁸⁹ prospectivos³⁹⁰ y de cohorte^{348,391} en poblaciones con DM2 han mostrado una asociación inversa entre las concentraciones de vitamina D y ECV. A pesar de esta evidencia, no demostramos una asociación inversa entre las concentraciones de 25(OH)D y enfermedad macrovascular establecida. Solo el subgrupo de pacientes con enfermedad arterial periférica presentaron menor concentración de 25(OH)D en comparación con aquellos sin enfermedad arterial periférica. Varios estudios en humanos han sugerido que existe una fuerte relación entre la deficiencia de vitamina D y la prevalencia y gravedad de la enfermedad arterial periférica.^{392,393} Otros estudios han informado que un nivel bajo de 25(OH)D en suero podría conducir a una calcificación arterial, posiblemente porque puede causar funciones similares a las de los osteoblastos en las células del músculo liso arterial, lo que resulta en un depósito de calcio en las paredes arteriales.^{394,395} También se ha demostrado que los niveles séricos de 25(OH)D no están asociados con rigidez arterial o enfermedad arterial periférica.^{396,397} Un estudio publicado recientemente demostró que los niveles séricos de 25(OH)D fueron significativamente más bajos en aquellos con enfermedad arterial periférica (14.81 ± 8.43 versus a $11.55 \pm 5,65$ ng/ml).³⁹⁸ Nuestros resultados reflejan esta evidencia.

Finalmente, cuando analizamos todos los factores involucrados a menores niveles de 25(OH)D y/o a deficiencia de 25(OH)D [HbA_{1c} ($\geq 6.65\%$), glucemia en ayunas (≥ 123.5 mg/dl), AF (bajo nivel), enfermedad arterial periférica, neuropatía periférica y nefropatía diabética] observamos que solo la glucemia (>123.5 mg/dl) y la presencia de nefropatía diabética correlacionan con la presencia de deficiencia de 25(OH)D. Esto puede indicar que tanto un mal control glucémico como la presencia de nefropatía diabética son variables de riesgo para hipovitaminosis D, o bien que un bajo nivel de vitamina D conduce a un mal control glucémico como a daño renal. El diseño transversal de nuestro estudio nos impide establecer una direccionalidad de la asociación.

Por otra parte, también constatamos mayores niveles de calcemia, producto calcio-fósforo y de FAL en pacientes con DM2. Por un lado, podría indicar un estado de hiperparatiroidismo secundario. También podría reflejar un incremento en la matriz ósea no mineralizada por niveles bajos de 25(OH)D. En contraposición, no observamos una correlación entre niveles de FAL y 25(OH)D y, habitualmente, alrededor del 80% de los pacientes con osteomalacia por deficiencia de vitamina D cumplen criterios densitométricos de osteoporosis³⁹⁹ y, en nuestro estudio, la DMO-L como de CF fue mayor en el grupo de pacientes con DM2. Como limitante para una comprensión global del metabolismo fosfocálcico

y eje PTH-vitamina D, por cuestiones de costo económico no pudimos determinar los niveles de PTH ni las diferentes isoenzimas de FAL.

Se han propuesto diferentes mecanismos que explicarían la compleja interacción entre DM y hueso: hiperglucemia,^{400, 401} acumulación de productos finales de glicosilación avanzada,^{402, 403} hipoglucemia,²¹¹ insulina,^{404, 405} alteraciones en el sistema incretinas,^{225, 228} deficiencia de IGF-1,^{217, 218, 220} tratamiento antidiabético,^{406, 407} hipovitaminosis D,⁴⁰⁸ hipercalciuria,⁴⁰⁹ alteraciones en el eje vitamina D/PTH,^{239, 240, 241} adiposidad de la médula ósea,²⁵⁸ inactivación del sistema Wnt/ β -catenina,^{410, 411} desequilibrio en el eje RANK/RANKL/OPG, sarcopenia,²⁶⁴ riesgo aumentado de caídas,^{412, 413} inflamación,^{254, 414} obesidad,^{251, 415, 416} complicaciones microvasculares,⁴¹⁷ etc. Por lo tanto, no hay dudas de que el sistema músculo-esquelético es un objetivo adicional de la DM.

La DM y osteoporosis son dos de las enfermedades más comunes en la población adulta. Existen varios métodos para diagnosticar osteoporosis; determinar la DMO es el procedimiento estándar más eficaz. Se ha demostrado que los pacientes con DM2 presentan mayor riesgo de fractura de fémur²⁰³ a pesar de presentar una DMO normal o aumentada de la CL, CF y CT, incluso ajustada según IMC.^{418, 419} Por lo tanto, sigue habiendo controversia sobre el valor de la DMO en la DM2. En nuestro estudio demostramos que las mujeres con DM2 presentan mayor DMO, tanto de CL como de CF, en comparación con las mujeres del GC. No observamos diferencias en los hombres. Esto podría deberse al limitado número de pacientes reclutados en el GC (n=2 pacientes con DMO). En concordancia, un mayor porcentaje de pacientes con DM2 se encontraron incluidos en la categoría "normal" según DMO. Por otra parte, y a diferencia las personas sin DM2, la DMO de ambos sitios no disminuye con la edad en los pacientes con DM2. Debido a que la CAA puede sobrestimar la DMO-L y que las CAA fueron más frecuentes en el grupo DM2, comparamos la DMO-L según la presencia de CAA y no obtuvimos diferencias. Este hallazgo coincide con estudios previos.^{420, 421} También se comprobó una relación positiva entre el IMC y la DMO-CF en pacientes con DM2. Esto es recíproco a la informado en un estudio que incluyó 3296 pacientes adultos mayores de 50 años donde, por cada unidad de incremento de IMC aumentó 0.0082 g/cm² la DMO-CF (en este estudio, el grupo con obesidad presentaba una elevada proporción de pacientes con DM2 y ECV).⁴²² Por otra parte, cuando comparamos el IMC según las categorías diagnósticas densitométricas, observamos menor IMC en el grupo "osteoporosis". Sin embargo, debe resaltarse que la DM se asocia con una pérdida de DMO ligeramente mayor en CF.⁴²³ Nuestro estudio no permite analizar esta variación de la DMO en función del IMC.

En lo que respecta al control glucémico y la DMO, la mayoría de los estudios no halló una relación.^{424, 425, 426} Incluso un estudio publicado recientemente encontró que las mujeres ancianas con DM2 con mal control glucémico y con fractura de caderas tenían una DMO-CF superior a las mujeres con DM2 con adecuado control glucémico.⁴²⁷ Un estudio sobre la cohorte Rotterdam que incluyó 420 personas con DM2, informó que los pacientes con

inadecuado control glucémico presentaron una DMO-CF entre 1.1-5.6% mayor, a pesar de un 47-62% mayor riesgo de fractura.⁴²⁸ Un estudio transversal que incluyó a 809 mujeres postmenopáusicas con DM2 demostró que la DMO-CF, trocánter, triángulo de Ward y CL correlacionan negativamente con la HbA_{1c}.⁴²⁹ En nuestro análisis encontramos resultados similares en el subgrupo de mujeres con DM2, donde la DMO-CF se asoció negativamente con la HbA_{1c}. No demostramos una relación en hombres, DMO en función de glucemia en ayunas, ni tampoco entre DMO-L y HbA_{1c}. Sin embargo, debe tenerse en cuenta que un valor aislado de HbA_{1c} o una glucemia en ayunas obtenida al momento de realización de la DMO solo reflejan un control glucémico a corto plazo, no pudiendo reflejar adecuadamente la exposición glucémica esquelética a largo plazo. Por otra parte, se ha demostrado una correlación negativa entre TBS y HbA_{1c} ($r=-0.112$) y con glucemia en ayunas ($r=-0.117$), por lo tanto, aunque la compensación glucémica no genere cambios en la DMO, sí mejoraría la calidad ósea.⁴³⁰

Otro factor de riesgo de fractura es la hipovitaminosis D.^{431,432} Esta ejerce un efecto importante sobre el metabolismo óseo. Se ha demostrado una asociación positiva entre los niveles de 25(OH)D y la DMO-CF. En comparación con los sujetos con deficiencia de 25(OH)D, los sujetos con insuficiencia presentaron una DMO 7.3% mayor y aquellos con niveles normales un 8.5 mayor.⁴³³ Otro estudio también informó que los niveles de 25(OH)D correlacionan positivamente con la DMO de cadera en mujeres postmenopáusicas. En este estudio, uno de los criterios de exclusión fue una DM2 con mal control glucémico.⁴³⁴ Nuestro análisis no arroja una asociación entre los niveles de 25(OH)D y la DMO de CL como de CF en los pacientes con DM2. Corroboramos la asociación entre DMO-CF y 25(OH)D en las personas sin DM2. Una de las limitaciones de nuestro trabajo es que no evaluamos los niveles de PTH. La insuficiencia de vitamina D se asocia con un aumento de los niveles de PTH, una pérdida ósea cortical acelerada y un mayor riesgo de fracturas.⁴³⁵ También se reportó que el nivel de PTH se correlaciona negativamente con la DMO-CF. El estudio de Nagasaka y col.⁴³⁶ informó que la hiperglucemia puede dar lugar a hipocalcemia, un establecido estímulo para la secreción de PTH. En este sentido, un adecuado control glucémico podría reducir los niveles de PTH. Chen y col.⁴³⁷ encontraron que el aumento del nivel de PTH fue superior al 30% entre los pacientes ancianos con fractura, pero no encontraron ninguna correlación entre el nivel de PTH y la DMO. Teniendo en cuenta que las personas con DM2 presentan menores niveles de 25(OH)D, un estado de bajo recambio pero un mayor riesgo de FV, la inclusión de la PTH como variable de estudio nos hubiese permitido una comprensión más integrada sobre el metabolismo y salud ósea en las personas con DM2.

Varios estudios han demostrado una mayor fragilidad ósea, con mayor riesgo de fracturas osteoporóticas, tanto en DM1 como en DM2, a través de mecanismos diferentes y que no necesariamente implican una reducción de la DMO.^{199,212,286} En contraste con el aumento bien establecido en el riesgo de fractura de cadera y no vertebral entre las personas con DM2,^{428,438,439} la evidencia respecto al riesgo de FV en la DM2 sigue sin ser concluyente. Sin embargo, las FV son el tipo más frecuente de fracturas osteoporóticas y su identificación es

importante no solo para el diagnóstico de osteoporosis, sino también para la evaluación del riesgo de fractura en el futuro y las decisiones de tratamiento.⁴⁴⁰ Muy a menudo son asintomáticas y existe evidencia de un subdiagnóstico.⁴⁴¹ Además, las fracturas no vertebrales suelen ir precedidas de una caída o algún tipo de traumatismo, mientras que esto solo se aplica al 10-15% de las FV.⁴⁴² Seis meta-análisis publicados anteriormente que informan hallazgos inconsistentes y, muchas veces, contradictorios.^{200,443,444,445,446, 447} Asimismo, debe remarcarse que las vértebras están compuestas predominantemente de hueso trabecular, que es sustancialmente más activo metabólicamente y posee propiedades biomecánicas distintas del hueso cortical. Demostramos una mayor frecuencia de FV en pacientes con DM2 con un OR de 4.06 (2.18-7.54). Este riesgo surge a expensas, preferentemente, de los hombres y las mujeres post-menopáusicas. Mientras que las personas sin DM2 y FV presentaron mayor edad respecto a las que no presentaron FV (con FV 70 años vs sin FV 65 años), no evidenciamos diferencias en la edad de aquellas personas con DM2 según presencia de FV (con FV 63 años vs sin FV 60 años). Aunque estudios previos demostraron que la presencia de FV se asocian con un 50% más de riesgo de fracturas no vertebrales incidentes,⁴⁴⁷ no encontramos diferencias en la frecuencia de fracturas no vertebrales entre los pacientes con FV según presenten o no DM2. Sin embargo, la naturaleza transversal de nuestro análisis nos impide evaluar un incremento en el riesgo en el tiempo.

No está clara la importancia del control glucémico sobre el riesgo de fractura. Algunos estudios han informado una asociación entre un control glucémico deficiente y un mayor riesgo de fracturas^{287,428,448,449} o caídas,⁴⁵⁰ pero otros no.^{451,452,453,454} Contrariamente, un adecuado control glucémico también se ha asociado con mayor riesgo de fractura^{208,455} o caídas.⁴⁵⁶ Un estudio reciente que incluyó 3329 pacientes con DM1 y 44275 pacientes con DM2 demostró que un control glucémico deficiente ($HbA_{1c} >8\%$) se asoció con un riesgo ligeramente mayor de fractura [OR 1.39 (IC95% 1.06-1.83)] en pacientes con DM1 pero no en DM2.⁴⁵⁷ Otro estudio que incluyó a pacientes con DM2 en función de la presencia o no de fracturas de bajo trauma reportó que los pacientes con adecuado control glucémico en tratamiento con metformina (monoterapia) presentaron menor riesgo de fractura. Sin embargo, en los pacientes que recibieron metformina más uno o dos antidiabéticos o insulina, el control glucémico no se asoció tuvo efectos sobre el riesgo de fracturas.⁴⁵⁸ También se ha demostrado que la variabilidad de la HbA_{1c} es un predictor positivo independiente de fractura de cadera en pacientes mayores de 60 años con DM2.⁴⁵⁹ En lo que respecta a las FV, un estudio realizado en hombres con DM2 informó que la combinación de mal control glucémico ($HbA_{1c} \geq 9\%$) con un IMC elevado ($\geq 24 \text{ kg/m}^2$) es un factor de riesgo de FV, independientemente de la DMO.⁴⁶⁰ En nuestro estudio, cuanto categorizamos a la variable HbA_{1c} según un valor mayor o igual a 7%, no observamos una asociación con FV en el análisis multivariado.

Entre los diversos fármacos utilizados en el tratamiento de la DM, las tiazolidinedionas se asocian con un mayor riesgo de fracturas.⁴⁶¹ Estas estimulan el PPAR γ , inducen la diferenciación de células madre mesenquimales multipotentes en adipocitos y también

aumentan la apoptosis de los osteoblastos. Los fármacos a base de incretinas [agonistas del receptor del péptido 1 similar al glucagón (GLP-1) e inhibidores de la dipeptidil peptidasa-4 (DPP-4)] podrían ejercer efectos potencialmente beneficiosos sobre el hueso por acción directa o indirecta sobre las células C tiroideas que producen calcitonina, que suprime la resorción ósea.⁴⁶² Asimismo, existe cierta preocupación acerca del aumento del riesgo de fracturas asociado con el uso de inhibidores de SGLT2 en la DM, principalmente, con canagliflozina.⁴⁶³ No demostramos una mayor asociación entre un grupo particular de drogas antidiabéticas y FV. Sin embargo, debe remarcar que solo 4 pacientes recibieron tratamiento con pioglitazona y 15 con inhibidores de SGLT2, mientras que la mayoría se encontraba bajo tratamiento con metformina, inhibidores de DPP-4 o sulfonilureas. Respecto a este último grupo farmacológico, el efecto sobre el hueso es controvertido. Aunque no se dispone de evidencia preclínica del efecto perjudicial de estos fármacos sobre las células óseas, estudios recientes describen una tendencia a un mayor riesgo de fractura. En una cohorte danesa, el uso actual de sulfonilureas (dentro de los 90 días) se asoció con fracturas de cadera,⁴⁶⁴ y Rajpathak y col. describieron un 30% de riesgo de fractura en hombres y mujeres de edad avanzada con DM2 tratados con sulfonilureas.²¹⁰ La hipótesis más aceptada es que las sulfonilureas podrían aumentar el riesgo de fractura al aumentar el riesgo de caídas inducidas por hipoglucemia. Sin embargo, nuestros datos se corresponden con otros estudios que no respaldan un aumento del riesgo de fractura relacionado con el tratamiento con sulfonilureas.⁴⁶⁵

Hasta el momento, ningún ensayo clínico ha evaluado específicamente el efecto del tratamiento con insulina sobre la salud ósea y el riesgo de fracturas. Los estudios observacionales han mostrado un mayor riesgo de fractura para los pacientes en tratamiento con insulina.^{466, 467} Algunos factores que se encuentran con frecuencia en pacientes en tratamiento con insulina pueden contribuir al riesgo de fractura, como una enfermedad de mayor duración, presencia de complicaciones crónicas y caídas inducidas por hipoglucemia. En un estudio anidado de casos y controles con más de 12000 participantes, la terapia con insulina se asoció con un mayor riesgo de fractura, incluso después del ajuste por edad y tiempo desde el diagnóstico de DM2 [OR 1.63 (IC95% 1.3-2.04)].⁴⁶⁵ En nuestro estudio, los pacientes que se encontraban bajo tratamiento con insulina presentaban mayor tiempo de evolución de la enfermedad y peor control glucémico. Sin embargo, y a pesar de la presencia de estos factores asociados a mayor riesgo de fractura, la insulino terapia no se asoció con la presencia de FV prevalentes.

Las complicaciones crónicas de la DM son ampliamente reconocidas. Los pacientes con retinopatía, nefropatía y neuropatía pueden presentar alteraciones en la microarquitectura ósea y, consecuentemente, mayor riesgo de fracturas. Se ha demostrado que los pacientes con complicaciones microvasculares presentan menor DMO volumétrica cortical, mayor porosidad y menor espesor cortical a nivel del radio.²⁹⁰ Un meta-análisis que incluyó un total de 11 estudios con 27585 participantes demostró que la neuropatía diabética, tanto de DM1 como en DM2, se asocia significativamente con osteoporosis (incluida la fractura) con OR de 2.43 (1.61-3.68) y

2.15 (1.56-2.97), respectivamente.⁴⁶⁸ Un estudio que incluyó 148 mujeres diabéticas posmenopáusicas demostró una elevada prevalencia de osteoporosis (30.4% en CL y 9.5% en CF) y FV (23%), independientemente del control glucémico, siendo más frecuentes en enfermedad de larga evolución y en pacientes con retinopatía y deterioro de la función.⁴⁶⁹ Otro estudio demostró que una disminución de la tasa de filtrado glomerular se asocia a un mayor riesgo de fracturas en mujeres pero no en hombres.⁴⁷⁰ Sin embargo, no establecimos una asociación entre nefropatía, neuropatía y retinopatía diabética y FV prevalentes. Esto podría deberse al limitado número de pacientes con complicaciones microvasculares, en general (n=49), y complicaciones según tejidos, en particular (neuropatía 21 pacientes, retinopatía 18 pacientes, nefropatía 19 pacientes).

También se ha demostrado el efecto de la aterosclerosis sobre la DMO y el metabolismo óseo.^{471, 472, 473} Los mecanismos fisiopatológicos vinculantes son complejos.⁴⁷⁴ Durante la aterosclerosis, el aumento de los niveles séricos de algunas citoquinas inflamatorias como la proteína C reactiva, la interleucina 6 (IL-6) y el factor de necrosis tumoral α confirma la etiología inflamatoria de la osteoporosis.⁴⁷⁵ Estas citoquinas inflamatorias son potentes estimuladores de la resorción ósea. El potencial de resorción ósea de los monocitos se ha correlacionado directamente con los niveles séricos de IL-1, IL-6 y factor de necrosis tumoral- α en mujeres posmenopáusicas. Además, estas citoquinas estimulan la proliferación y diferenciación de los precursores de osteoclastos, lo que conduce a la pérdida de masa ósea.⁴⁷⁶ Un estudio que incluyó 1240 pacientes mayores de 65 años analizó la correlación entre osteoporosis y factores de riesgo de ECV demostró que la proporción de pacientes con enfermedad coronaria, hiperlipidemia, DM2 y tabaquismo en el grupo con osteoporosis era significativamente mayor que en el grupo con DMO normal.⁴⁷⁷ Otro estudio llevado a cabo en mujeres postmenopáusicas demostró que la presencia de enfermedad coronaria, enfermedad de múltiples vasos y un puntaje elevado de calcio en las arterias coronarias (≥ 100) fueron significativamente mayores en aquellas con baja DMO.⁴⁷⁸ Una revisión sistemática y un meta-análisis que incluyó un total de 25 estudios con 10299 pacientes arrojó que la incidencia de enfermedad vascular aterosclerótica aumentaba significativamente en pacientes con DMO baja en comparación con pacientes con DMO normal [(OR 1.81 (IC95% 1.01-2.19)].⁴⁷⁹ Un estudio en una población multiétnica de mujeres y hombres examinó la relación entre la DMO baja y la DM2 y no demostró que los factores de riesgo de ECV no parecen influir en la relación entre la DMO baja y la DM2.⁴⁸⁰ Otro estudio que incluyó a 270 pacientes evaluados ambulatoriamente demostró una correlación inversa entre las cifras de presión arterial, tanto sistólica como diastólica, y la DMO de CL como de CF.⁴⁸¹ Asimismo, un estudio de corte transversal donde se reclutaron mujeres post-menopáusicas con DM2 demostró que la presencia de ECV, además de la edad avanzada y el antecedente de fracturas por fragilidad, se asoció significativamente con la presencia de FV morfométricas.⁴⁸² Contrariamente al mayor cuerpo de la literatura, no evidenciamos un mayor riesgo de FV ni diferencias en la DMO, tanto de CL como de CF, según

la presencia de HTA, dislipidemia, tabaquismo, SM y complicaciones macrovasculares establecidas.

La correlación entre CAA y DM ha sido investigada por múltiples estudios y los resultados son ambiguos; sin embargo, la mayoría de los estudios demuestran que la DM es un factor de riesgo significativo e independiente de CAA.^{483,484,485} Por cuestiones técnicas no pudimos evaluar la CAA en pacientes del GC. Sin embargo, demostramos una prevalencia de 29.73% de CAA en pacientes con DM2. Niskanen y col. sugieren una prevalencia de CAA de 29% en hombres con DM2 y del 26% en mujeres con DM2.⁴⁸⁶ Además, observamos que aquellos con CAA presentaban mayor edad (con una mediana de 65 años) y mayor prevalencia de cardiopatía isquémica. Este último hallazgo coincide con un meta-análisis que sugiere que la presencia y la gravedad de la CAA aumenta el riesgo de eventos cerebrovasculares, eventos cardiovasculares y muerte cardiovascular.⁴⁸⁷ Existe consenso en que niveles elevados de fosfato, tabaquismo, HTA y niveles bajos de osteocalcina son marcadores potenciales de CAA en pacientes con DM. La literatura es contradictoria con respecto a la correlación entre 25(OH)D y CAA. Un estudio prospectivo de cuatro años encontró niveles más bajos de 25(OH)D en participantes con progresión de CAA en comparación con participantes sin progresión. Sin embargo, este estudio no informó si se incluyeron pacientes con DM2.⁴⁸⁸ Además, un estudio con mujeres posmenopáusicas sin DM2 no encontró correlación entre la vitamina D y la AAC.⁴⁸⁹ En nuestro estudio no demostramos diferencias en los niveles de calcemia, fosfatemia, FAL, producto calcio-fosfato y 25(OH)D según la presencia de CAA entre los pacientes con DM2. Por otra parte, se ha demostrado que el estado óseo afecta el desarrollo de CAA, ya que la evidencia sugiere que la osteoporosis es un factor de riesgo de CAA. Algunos estudios sugirieron una correlación negativa entre CAA y DMO,^{490,491,492} mientras que otros no demostraron correlación.^{493,494} Puntualmente, no observamos diferencias en la DMO-L según la presencia o no de CAA. Varios estudios han encontrado una asociación entre CAA grave y riesgo de fractura.^{495,496} Un meta-análisis que investigó el vínculo entre la CAA y el riesgo de fractura informó una asociación significativa entre la CAA y el riesgo de fractura con un riesgo relativo de 1.76. Al diferenciar según el tipo de fractura, la CAA grave se asoció significativamente con la fractura de cadera, pero no con FV.⁴⁹⁷ Por su parte, un estudio que incluyó a mujeres posmenopáusicas sin DM2 demostró una asociación significativa entre la CAA grave y la presencia de FV.⁴⁸⁹ Nuestro análisis no demuestra una asociación entre CAA y FV en los pacientes con DM2.

Debido al limitado número de hombres del GC con radiografías de columna dorsolumbar, procedimos a analizar posibles diferencias en la DMO-L en el subgrupo de mujeres teniendo en cuenta la presencia de FV y la condición DM2. Constatamos una mayor prevalencia de FV en el grupo de mujeres con DM2 (DM2 33.8%, GC 12.6%) y se determinó que la condición DM2 en mujeres adultas es un factor de riesgo para FV con un OR de 3.54. Esto es similar a lo reportado con Holmberg y col. (RR 3.56).²⁰⁵

Estudios previos que examinaron la asociación entre la deficiencia de vitamina D y fracturas osteoporóticas han informado resultados contradictorios. Los hombres, pero no las mujeres, con una concentración sérica de 25(OH)D de menos de 20 ng/ml mostraron un mayor riesgo de FV (OR 7.87)].⁴⁰⁸ Sin embargo, otros informes demostraron que la insuficiencia de 25(OH)D es un factor de riesgo de FV, tanto en hombres como en mujeres. Sin embargo, no hallamos diferencias en los niveles de 25(OH)D en las mujeres con DM2 según la presencia de FV, como tampoco en las mujeres del GC. Solo el subgrupo de mujeres con DM2 sin FV presentaron menores niveles de 25(OH)D en comparación a las mujeres del GC sin FV. Esto podría explicarse por el mayor IMC en mujeres con DM2. Sin embargo, aunque las mujeres con DM2 y FV también presentan mayor IMC que las del GC con FV, no observamos diferencias en los niveles de 25(OH)D. Un meta-análisis de 81 ensayos aleatorizados que incluyó 53537 pacientes no demostró ningún efecto beneficioso de la suplementación con vitamina D en la prevención de fracturas o caídas en adultos o efectos clínicamente significativos sobre la DMO.⁴⁹⁸ Por lo tanto, la relación entre el estado de vitamina D y el riesgo de FV en mujeres con DM2 es incierta y requiere de más estudios.

Como era de esperar, las mujeres sin DM2 con FV presentaban una DMO-L más baja que aquellas sin FV. Además, al comparar las mujeres con DM2 y FV contra las mujeres sin DM2 y con FV, las primeras eran significativamente más jóvenes y tenían una DMO-L más alta. Asimismo, a diferencia de las mujeres sin DM2, las FV no se distribuyeron de manera homogénea según la DMO-L y la edad en las mujeres con DM2. Esto contrasta con estudios previos que demostraron que la probabilidad de FV aumenta constantemente con la edad (de 1.26 para las mujeres de 60 a 69 años, 1.70 para mujeres de 70 a 79 años y 2.34 para las mujeres de 80 a 89 años).⁴⁸² Asimismo, aunque un estudio demostró que el *T score* de columna lumbar se asocia de forma similar y negativa con el riesgo de FV en mujeres con DM2 y sin DM2, la mayoría de los estudios documentan que la DMO no predice de manera adecuada el riesgo de fractura en pacientes con DM2.^{204,482,499,500} En nuestro análisis confirmamos que la DMO-L no discrimina a aquellas mujeres con DM2 y mayor riesgo de FV. Vestergaard y col. proporcionan evidencia de que a pesar de una DMO normal o incluso alta, tanto CF como CL, existe un mayor riesgo de fractura. Esto contrasta con un RR esperado de 0.7 (30% menos de riesgo) según el grado de elevación de la DMO en pacientes con DM2.²⁰³ Esto subraya la dificultad de confiar únicamente en la DMO como herramienta para evaluar el riesgo de fractura en pacientes con DM2. En resumen, las personas con DM2 tienden a fracturarse con *T score* más alto en comparación con las personas sin DM⁵⁰¹ y las herramientas tradicionales de evaluación del riesgo clínico subestiman su riesgo de fractura.⁵⁰² Como constatamos en nuestro estudio, las FV son a menudo asintomáticas y, como tales, a menudo pasan desapercibidas. Pero incluso si son asintomáticas, están fuertemente asociadas con una mayor incidencia de fracturas, no solo en la columna sino también en otras partes del esqueleto, y a una mayor mortalidad.^{447,503} Actualmente, no existen pautas específicas para la evaluación del riesgo de fractura en personas con DM2 pero, basándonos en nuestros hallazgos, sugerimos

que las personas con DM2 deben ser evaluadas sistemáticamente para detectar la presencia de FV, ya sea mediante los dispositivos modernos de DXA o bien mediante radiografía de columna dorsolumbar. Teniendo en cuenta que las mujeres con DM2 y FV presentan una mediana de edad de 61 años, podría elegirse este punto de corte para iniciar el tamizaje.

Las anomalías de la microarquitectura ósea predispondrían a los pacientes con DM a sufrir fracturas por fragilidad.^{504,505} Estas anomalías son difíciles de medir y, a menudo, son independientes de la DMO. La fragilidad ósea es, por tanto, un problema subestimado en los pacientes con DM. Estos hallazgos sugieren la presencia de un estado de recambio óseo bajo en individuos con DM2. En el hueso cortical, esto podría predisponer a una mayor ocurrencia y acumulación de microdaños, lo que resulta en un mayor riesgo de fracturas no vertebrales,⁵⁰⁶ pero el efecto del bajo recambio óseo en el hueso trabecular y un posible efecto deletéreo que conduce a un mayor riesgo de FV aún no se han aclarado. La puntuación del hueso trabecular [*trabecular bone score (TBS)*] determinada a partir del análisis de píxeles grises de imágenes de DXA es un método novedoso para evaluar la microarquitectura ósea que puede ayudar a identificar a los pacientes con riesgo de fracturas pero con DMO normal.⁴⁶⁷ Leslie y col. demostraron que el TBS de la CL es menor en pacientes con DM2 y que predice la aparición de fractura mayor osteoporótica en mujeres post-menopáusicas con y sin DM2.⁵⁰⁴ Un estudio que incluyó a 169 mujeres coreanas post-menopáusicas con DM2 reportó un FRAX® ajustado a TBS más alto en aquellas con FV.⁵⁰⁷ Este hallazgo podría explicar, al menos parcialmente, el exceso de riesgo de fractura en pacientes con DM2. Otros métodos para evaluar la salud ósea incluyen análisis de microarquitectura mediante tomografía computada cuantitativa (TC), TC cuantitativa periférica de alta resolución, resonancia magnética (RM) de alta resolución y micro-TC y análisis estructural de cadera mediante DXA. Se ha informado que las personas con DM2 tienen una masa muscular disminuida, una mayor inmovilidad y una mayor fragilidad en comparación con los sujetos sanos.⁵⁰⁸ El aumento de la fragilidad entre las personas con DM2 podría aumentar el riesgo de fracturas por fragilidad en este grupo.⁵⁰⁹ En nuestro estudio no demostramos que los años de evolución de la DM2 desde el momento del diagnóstico ni la presencia de complicaciones micro o macrovasculares, que podrían considerarse indicadores de severidad de la DM2, se asocian a mayor riesgo de FV. Como limitación de nuestro análisis, no realizamos otras determinaciones de microarquitectura ósea, como TBS, ni consideramos a la sarcopenia ni a sus indicadores como variables de estudio.

Respecto a las normas generales de tratamiento, el Instituto de Medicina recomienda que todos los adultos reciban vitamina D en una dosis de 600 UI/día en el grupo de edad de 51 a 70 años y 800 UI/día para los mayores de 70 años.¹²⁰ Las recomendaciones de calcio elemental son 1200 mg/día para todas las mujeres mayores de 50 años y hombres mayores de 70 años y 1000 mg/día para hombres en el rango de edad de 51 a 70 años. Adicionalmente, debe mejorarse el control glucémico, prevenir hipoglucemias y caídas e instaurar programas de ejercicio para mejorar la fuerza muscular y ósea. Actualmente, no existen pautas separadas para el inicio de medicamentos con drogas osteotrópicas en la DM. En 2018, *Bone and*

Diabetes Working Group de la *International Osteoporosis Foundation* propone el umbral de intervención de la DMO en con un *T score* -2 en columna o cadera.⁵¹⁰ Dado que la DM2 confiere un mayor riesgo de fractura que es independiente de los factores de riesgo clínicos convencionales incluidos en herramientas de evaluación del riesgo como FRAX®. Por tanto, se propone FRAX® modificado; es decir, ajustado por TBS, agregando 10 años de edad, reduciendo el *T score* de DMO en 0.5 o sustituyendo la artritis reumatoide. Sin embargo, al igual que en personas sin DM2, la presencia de FV en personas con DM2 debería ser una indicación para iniciar el tratamiento de la osteoporosis con el fin de prevenir futuras fracturas (independientemente de cualquier *T score* de DMO). Esto resulta de trascendental importancia ya que, a menudo, el impacto de la DM sobre la salud ósea se ignora o subestima. Al respecto, nuestro estudio demuestra que solo una mujer de las 42 pacientes con FV se encontraba recibiendo tratamiento antirresortivo.

Finalmente, en las mujeres sin DM el riesgo de presentar FV se incrementa 7 veces utilizando un punto de corte de edad de 63.5 años. Sin embargo, la probabilidad de presentar FV a los 70 años es de 1.83% y a los 80 años de 11.20%. Por lo tanto, la recomendación para evaluar la presencia de FV debe regirse por los lineamientos internacionales (*T score* menor -1 y uno o más de: mujeres de 70 años u hombres de 80 años, pérdida histórica de altura >4 cm, FV previa auto-informada pero indocumentada y/o tratamiento con glucocorticoides durante 3 meses a una dosis de 5 mg/día de prednisona o equivalente).¹⁸⁹

CONCLUSIÓN

Las personas con DM2 presentan menores niveles de 25(OH)D y mayor prevalencia de insuficiencia y deficiencia de 25(OH)D en comparación a las personas sin DM2. Asimismo, los niveles de 25(OH)D son menores en pacientes con peor control glucémico, factores de RCV y complicaciones microvasculares, preferentemente, nefropatía y neuropatía diabética. Por otra parte, existe una mayor fragilidad ósea expresada a partir de una mayor prevalencia de FV, que suceden a menor edad y a mayor DMO-L. La presencia de DM2 en mujeres adultas incrementa 3.54 veces la probabilidad de FV.

ABREVIATURAS

1,25(OH)₂D₃: 1-alfa,25-dihidroxicolecalciferol (calcitriol)

1,25(OH)₂D₃-26,23-lactona: 1,25-dihidroxicolecalciferol-26-23-lactona

24,25(OH)₂D₃: 24,25-dihidroxicolecalciferol (calcidiol)

25(OH)D: 25 hidroxivitamina D

25(OH)D: 25-hidroxivitamina D

AACE: American Association of Clinical Endocrinology

ACCORD: Action to Control Cardiovascular Risk in Type 2 Diabetes

ACE: American College of Endocrinology

ADA: American Diabetes Association

ADVANCE: Action in Diabetes and Vascular Disease: Preterax and Diamicron Modified Release Controlled Evaluation

AF: Actividad Física

ADN: Ácido Desoxirribonucleico

ARN: Ácido Ribonucleico

BMC: Bone Mineral Content

C/EBP: CCAAT/enhancer-binding proteins

CAA: Calcificación de Aorta Abdominal

CTE: Carboxi-terminal extension

CYP: Citocromo p450

CYP24A1: 24-hidroxilasa

CYP27A1: 27-hidroxilasa

CYP27B1: 25-hidroxivitamina D 1-alfa-hidroxilasa

CYP2D25: vitamina D₃-hidroxilasa

CYP2R1: vitamina D 25-hidroxilasa

DBP: Vitamin D Binding Protein

DG: diabetes gestacional

dl: decilitros

DM: diabetes mellitus

DM1: diabetes mellitus tipo 1

DM2: diabetes mellitus tipo 2

DMO: Densidad Mineral Ósea

DPP4: Dipeptidyl-peptidase IV

DXA: Dual X Absorciometry

ECV: enfermedad cardiovascular

ERC: enfermedad renal crónica

FAL: Fosfatasa alcalina

FGF23: Fibroblastic growth factor-23

FOXO: Forkhead box O

FV: fractura vertebral

G2h: glucemia a las 2 horas

GAA: glucemia alterada en ayunas

GC: grupo control

GIP: Glucose-dependent insulinotropic peptid

GLOW: Global Longitudinal Study of Osteoporosis in Women

GLP-1: Glucagon Like Peptide-1

GP: glucemia plasmática

GPA: glucemia plasmática en ayunas

HbA_{1c}: Hemoglobina glicosilada

HDL: High DensityLipoprotein

HOMA-IR: Homeostatic Model Assessment of Insulin Resistance

HTA: hipertensión arterial.

IDF: International Diabetes Foundation

IGF-1: Insulin growth factor-1

IGFBP-1: Insulin growth factor binding protein

IL-6: Interleucina 6

IMC: índice de masa corporal

ISCD: International Society for Clinical Densitometry

kDa: kilodalton

LBD: ligand binding domain

LDL: Low density lipoprotein

LDL-5: Low-density lipoprotein 5

LPS: lipopolisacárido

LRP-5: Low-density lipoprotein receptor-related protein 5

MAPK: Mitogen-Activated Protein Kinase

mg: miligramos

ml: mililitros

MODY: Maturity Onset Diabetes of the Young

MSC: mesenchymal stromal cells

ng: nanogramos

NPH: neutral protamine Hagedom

NR4A2: receptor huérfano nuclear 4A2

OID: osteoporosis inducida por diabetes

OMS: Organización Mundial de la Salud

OPG: Osteoprotegerina

OR: odds ratio

PI3: Phosphoinositide 3-kinase

PI3-K/Akt: phosphatidylinositol 3-kinase pathway

PMCA: plasma membrane calcium pump

PPAR γ : Peroxisome proliferator activated receptor γ

PTH: Paratohormona

QUICKI: Quantitative Insulin Sensitivity Check Index

RANK: Receptor Activator for Nuclear Factor κ B

RANKL: Receptor Activator for Nuclear Factor κ B Ligand

RCV: riesgo cardiovascular

RI: receptor de insulina

RM: resonancia magnética

RR: relative risk

RXR: retinoic X receptor

SCR-3: steroid receptor activator-3

SGLT2: type 2 sodium-glucose cotransporter

SHBG: sex-hormone binding globulin

SM: síndrome metabólico

SRC-1: steroid receptor activator-1

SRC-2: steroid receptor activator-2

SRI: sustrato del receptor de insulina

TBS: trabecular bone score

TC: tomografía computada

TCF-4: transcription factor 4

TFIIB: transcription factor II B

TG: triglicéridos

UI: unidades internacionales

UKPDS: United Kingdom Prospective Diabetes Study

UVB: ultraviolet B

VADT: Veterans Affairs Diabetes Trial

VDDR1: Vitamin D dependent rickets type 1

VDR: vitamin D receptor

VDRE: vitamin D response element

WHI: Women's Health Initiative

WT: wild type

PUBLICACIONES

REVISTAS CIENTÍFICAS

Ramírez Stieben LA, Dobry R, Anca L, Bayo S, González A, López MI, Sánchez A, Brance ML. Vertebral fractures in adult women with type 2 diabetes mellitus. *Actual Osteol* 2020;16(2).

Ramírez Stieben LA, Brance ML. Mecanismos involucrados en la fragilidad ósea en diabetes mellitus. *Actual Osteol* 2018;14(3):206:219.

Ramírez Stieben LA, Brance ML, Dobry R, Anca L, González A, López MI, Bayo S, Pustilnik E, Sánchez A, Brun LR. Niveles de 25(OH)vitamina D en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 con y sin síndrome metabólico. *Actual. Osteol* 2017; 13(3):214-222.

PRESENTACIONES A CONGRESOS CIENTÍFICOS

Ramírez Stieben LA, Dobry R, Brun LR, Anca L, Bayo S, González A, López MI, Sánchez A, Brance ML. Evaluación de los niveles de vitamina D en pacientes adultos con diabetes tipo 2 y su relación con la densidad mineral ósea y la prevalencia de fracturas vertebrales. XXII Congreso Argentino y 1º Congreso Virtual de Diabetes. Sociedad Argentina de Diabetes. 26 a 29 de Noviembre de 2020. Argentina.

Ramírez Stieben LA, Brance ML. Factores asociados a calcificaciones de aorta abdominal en pacientes adultos con diabetes mellitus tipo 2 y su relación con cardiopatía isquémica. XII Simposio de Hipertensión Arterial del Litoral. Asociación de Hipertensión Arterial de Rosario. 13 y 14 de Septiembre de 2019. Rosario (Santa Fe).

Ramírez Stieben LA, Brance ML, Anca L, Dobry R, González A, Pustilnik E, Otal F, Bayo S, López MI, Sánchez A, Brun LR. Factores involucrados en las fracturas vertebrales en mujeres adultas con diabetes mellitus tipo 2. XII Congreso Federación Argentina de Sociedades de Endocrinología (FASEN). 5 al 7 de Septiembre de **2018**. Mar del Plata (Buenos Aires).

Ramírez Stieben LA, Brance, ML, Dobry R, Anca L, González A, López MI, Bayo S, Pustilnik E, Otal F, Sánchez A, Brun LR. Niveles de 25(OH)-vitamina D en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 con y sin síndrome metabólico. XIX Congreso y la XXXVII Reunión Anual de la Sociedad de Biología de Rosario. Rosario (Santa Fe). **2017**.

Brance ML, **Ramírez Stieben LA**, Dobry R, Anca L, González A, López MI, Bayo S, Sánchez A, Brun LR. 25-hydroxyvitamin D Levels, Bone Mineral Density and Vertebral Fractures In Patients With Type 2 Diabetes Mellitus. American Society for Bone and Mineral Research (ASBMR). Annual Meeting. Denver (Estados Unidos). **2017**.

Ramírez Stieben LA, Brance ML, Dobry R, Anca L, González A, López MI, Bayo S, Sánchez A, Brun LR. Niveles de 25(OH)-vitamina D, densidad mineral ósea y fracturas vertebrales en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 y síndrome metabólico. XXXIV Reunión Anual de la Asociación Argentina de Osteología y Metabolismo Mineral (AAOMM). Capital Federal. **2017**.

Brance ML, **Ramírez Stieben LA**, Dobry R, Anca L, González A, López MI, Bayo S, Sánchez A, Brun LR. Niveles de 25-hidroxi-vitamina D, densidad mineral ósea y fracturas en pacientes con diabetes mellitus tipo 2. AAOMM – SAO 2016 – XXXIII Reunión Anual de AAOMM – XII Congreso Argentino de Osteoporosis **2016**. Capital Federal.

Ramírez Stieben LA, Brance ML, Dobry R, Anca L, González A, López MI, Bayo S, Pustilnik E, Sánchez A, Brun LR. Niveles de 25-hidroxivitamina D en pacientes con Diabetes Mellitus tipo 2 con y sin síndrome metabólico de la ciudad de Rosario. XX Congreso Argentino de Diabetes. Fecha: 9, 10 y 11 de noviembre de **2016**. Capital Federal.

Ramírez Stieben LA, Brance ML, Dobry R, Anca L, González A, López MI, Bayo S, Pustilnik, Estefanía, Sánchez A, Brun LR. Niveles de 25 hidroxí-vitamina D en pacientes con Diabetes Mellitus tipo 2 con y sin síndrome metabólico de la ciudad de Rosario. XI Congreso Federación Argentina de Sociedades de Endocrinología (FASEN). 5 al 8 de Octubre de **2016**. Termas de Río Hondo (Santiago del Estero).

RESÚMENES PUBLICADOS

Brance ML, **Ramírez Stieben LA**, Dobry R, Anca L, González G, López MI, Bayo S, Sánchez A, Brun LR. Vitamin D, bone mineral density and vertebral fractures in type 2 diabetes. Bone. **2017**;105:301. DOI: <https://doi.org/10.1016.bone.2017.03.018>.

FRACTURAS VERTEBRALES. ANÁLISIS DE LAS CORRESPONDENCIAS MÚLTIPLES

GRUPO DM2

El análisis de matriz de indicadores demuestra que, de manera acumulada, aproximadamente el 50.26% de la inercia total (variación) contenida en los datos corresponde a las 3 primeras dimensiones. La calidad de la representación se llama coseno cuadrado (\cos^2) y mide el grado de asociación entre categorías variables y un eje particular. En la Tabla 38 se muestra la calidad de la representación para las primeras 3 dimensiones.

	Dimensión 1	Dimensión 2	Dimensión 3
FV – Sí	0.070	0.129	0.236
FV - No	0.070	0.129	0.236
Sexo - Hombres	0.380	0.052	0.033
Sexo – Mujeres pre-menopáusicas	0.082	0.390	0.020
Sexo –Mujeres post-menopáusicas	0.222	0.281	0.12
AF – Bajo nivel	0.035	0.054	0.371
AF – Moderado-Alto	0.035	0.053	0.371
Complicaciones microvasculares - Sí	0.460	0.007	0.060
Complicaciones microvasculares - No	0.460	0.007	0.060
Complicaciones macrovasculares - Sí	0.597	0.000	0.021
Complicaciones macrovasculares - No	0.597	0.000	0.021
CAA – Sí	0.003	0.534	0.045
CAA – No	0.003	0.534	0.045
HbA _{1c} <7%	0.017	0.014	0.383
HbA _{1c} >7%	0.017	0.014	0.383

Tabla 38. ACM en DM2: calidad de la representación en las primeras 3 dimensiones

La contribución de las categorías variables en la definición de las primeras 3 dimensiones se puede resumir en la Tabla 39.

	Dimensión 1	Dimensión 2	Dimensión 3
FV – Sí	2.688	6.158	12.395
FV - No	1.725	3.952	7.074
Sexo - Hombres	13.507	2.283	1.599
Sexo – Mujeres pre-menopáusicas	4.863	28.660	1.633
Sexo –Mujeres post-menopáusicas	7.00	11.032	0.523
AF – Bajo nivel	0.651	1.233	9.297
AF – Moderado-Alto	1.588	3.005	22.662
Complicaciones microvasculares - Sí	22.196	0.440	3.961
Complicaciones microvasculares - No	6.870	0.136	1.227
Complicaciones macrovasculares - Sí	31.496	0.037	1.519
Complicaciones macrovasculares - No	6.162	00.7	0.297
CAA – Sí	0.136	29.731	2.761
CAA – No	0.056	12.198	1.133
HbA _{1c} <7%	0.528	0.564	16.517
HbA _{1c} >7%	0.528	0.564	16.517

Tabla 39. ACM en DM2: contribución de las variables en las dimensiones

GRUPO CONTROL

El análisis de matriz de indicadores demuestra que, de manera acumulada, aproximadamente el 76.48% de la inercia total (variación) contenida en los datos corresponde a las 3 primeras dimensiones. La calidad de la representación se llama coseno cuadrado (\cos^2) y mide el grado de asociación entre categorías variables y un eje particular. En la Tabla 40 se muestra la calidad de la representación para las primeras 3 dimensiones.

	Dimensión 1	Dimensión 2	Dimensión 3
FV – Sí	0.223	0.000	0.745
FV - No	0.223	0.000	0.745
Sexo - Hombres	0.284	0.399	0.062
Sexo – Mujeres pre-menopáusicas	0.309	0.329	0.001
Sexo –Mujeres post-menopáusicas	0.701	0.001	0.047
AF – Bajo nivel	0.495	0.148	0.109
AF – Moderado-Alto	0.495	0.148	0.109
Complicaciones macrovasculares - Sí	0.112	0.591	0.000
Complicaciones macrovasculares - No	0.112	0.591	0.000

Tabla 40. ACM en GC: calidad de la representación en las primeras 3 dimensiones

La contribución de las categorías variables en la definición de las primeras 3 dimensiones se puede resumir en la Tabla 41.

	Dimensión 1	Dimensión 2	Dimensión 3
FV – Sí	12.854	0.036	71.401
FV - No	1.694	0.005	9.409
Sexo - Hombres	16.125	25.288	5.867
Sexo – Mujeres pre-menopáusicas	17.449	20.693	0.123
Sexo –Mujeres post-menopáusicas	12.237	0.023	1.375
AF – Bajo nivel	2.879	0.963	1.049
AF – Moderado-Alto	29.458	9.854	10.736
Complicaciones macrovasculares - Sí	6.954	41.070	0.037
Complicaciones macrovasculares - No	0.350	2.068	0.002

Tabla 41. ACM en GC: contribución de las variables en las dimensiones

REFERENCIAS

- ¹ DeFronzo RA, Ferrannini E, Zimmet P, y col. *International Textbook of Diabetes Mellitus*. 4^o Edición. Wiley-Blackwell, 2015.
- ² Sapra A, Bhandari P. Diabetes Mellitus. 2020 Nov 19. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2020 Jan-. PMID: 31855345.
- ³ International Diabetes Federation *Diabetes Atlas*. Novena edición. 2019.
- ⁴ Zimmer P, Alberti KG, Shaw J. Global and societal implications of the diabetes epidemic. *Nature* 2001;414:782-787.
- ⁵ Zhuo X, Zhang P, Kahn HS, y col. Change in medical spending attributable to diabetes: national data from 1987 to 2011. *Diabetes Care* 2015;38:581-587.
- ⁶ Saeedi P, Petersohn I, Salpea P, y col. Global and regional diabetes prevalence estimates for 2019 and projections for 2030 and 2045: results from the International Diabetes Federation *Diabetes Atlas*, 9th edition. 2019.
- ⁷ DeFronzo RA. Banting Lecture. From the triumvirate to the ominous octet: a new paradigm for the treatment of type 2 diabetes mellitus. *Diabetes* 2009;58(4):773–795.
- ⁸ Gastaldelli A, Ferrannini E, Miyazaki Y, y col. Beta cell dysfunction and glucose intolerance: results from the San Antonio Metabolism (SAM) study. *Diabetologia* 2004;47:31–39.
- ⁹ Fendler W, Borowiec M, Baranowska-Jazwiecka A, y col. Prevalence of monogenic diabetes amongst Polish children after a nationwide genetic screening campaign. *Diabetologia* 2012;55: 2631–35.
- ¹⁰ Evans JM, Newton RW, Ruta DA, y col. Socio-economic status, obesity and prevalence of Type 1 and Type 2 diabetes mellitus. *Diabet Med J Br Diabet Assoc* 2000; 17:478–80.
- ¹¹ Basu S, Yoffe P, Hills N, y col. The relationship of sugar to population-level diabetes prevalence: an econometric analysis of repeated cross-sectional data. *PLoS ONE* 2013; 8: e57873.
- ¹² American Diabetes Association. *Classification and Diagnosis of Diabetes: Standards of Medical Care in Diabetes-2020*. *Diabetes Care* 2020; 43(1):S14-S31.
- ¹³ Colagiuri S, Lee CM, Wong TY, y col. Glycemic thresholds for diabetes-specific retinopathy: implications for diagnostic criteria for diabetes. *Diabetes Care* 2011; 34: 145–50.
- ¹⁴ Shichiri M, Kishikawa H, Ohkubo Y, y col. Long-term results of the Kumamoto Study on optimal diabetes control in type 2 diabetic patients. *Diabetes Care* 2000; 23(2):B21-9.
- ¹⁵ U.K. Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). *Lancet*. 1998;352:837-853.
- ¹⁶ Herman WH, Ye W, Griffin SJ, y col. Early detection and treatment of type 2 diabetes reduce cardiovascular morbidity and mortality: a simulation of the results of the anglo-danish-dutch study of intensive treatment in people with screen-detected diabetes in primary care (ADDITION-Europe). *Diabetes Care* 2015; 38: 1449–55.

-
- ¹⁷ American Diabetes Association. Glycemic Targets: Standards of Medical Care in Diabetes-2020. *Diabetes Care* 2020; 43(1):S66-S76.
- ¹⁸ Rena G, Hardie DG, Pearson ER. The mechanisms of action of metformin. *Diabetologia* 2017;60:1577–1585.
- ¹⁹ Thule PM, Umpierrez G. Sulfonylureas: a new look at old therapy. *Curr Diab Rep* 2014;14:473.
- ²⁰ Guardado-Mendoza R, Prioletta A, Jimenez-Ceja LM, y col. The role of nateglinide and repaglinide, derivatives of meglitinide, in the treatment of type 2 diabetes mellitus. *Arch Med Sci* 2013;9:936–943.
- ²¹ Yki-Järvinen H. Thiazolidinediones. *N Engl J Med* 2004;351(11):1106-18.
- ²² Coniff R, Krol A. Acarbose: a review of US clinical experience. *Clin Ther* 1997;19:16–26.
- ²³ Sesti G, Avogaro A, Belcastro S, y col. Ten years of experience with DPP-4 inhibitors for the treatment of type 2 diabetes mellitus. *Acta Diabetol* 2019;56(6):605-617.
- ²⁴ Thomas MC, Cherney DZI. The actions of SGLT2 inhibitors on metabolism, renal function and blood pressure. *Diabetologia* 2018;61:2098–2107.
- ²⁵ Tahrani AA, Barnett AH, Bailey CJ. Pharmacology and therapeutic implications of current drugs for type 2 diabetes mellitus. *Nat Rev Endocrinol* 2016;12:566–592.
- ²⁶ American Diabetes Association. Pharmacologic Approaches to Glycemic Treatment: Standards of Medical Care in Diabetes—2020. *Diabetes Care* 2020;43(1); S98-S110.
- ²⁷ Rodbard HW, Rodbard D. Biosynthetic Human Insulin and Insulin Analogs. *Am J Ther*. 2020;27(1):e42-e51.
- ²⁸ Forst T, Choudhary P, Schneider D, y col. A practical approach to the clinical challenges in initiation of basal insulin therapy in people with type 2 diabetes. *Diabetes Metab Res Rev* 2020:e3418.
- ²⁹ Leidig-Bruckner G, Ziegler R. Diabetes mellitus a risk for osteoporosis? *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2001;109 (2):S493-514.
- ³⁰ Schacter GI, Leslie WD. DXA based measurements in diabetes: can they predict fracture risk? *Calcif Tissue Int* 2016; 100(2):150-164.
- ³¹ Holick MF. Vitamin D deficiency. *N Engl J Med* 2007;357: 266–281.
- ³² Heaney RP, Horst RL, Cullen DM, y col. Vitamin D₃ distribution and status in the body. *J Am Coll Nutr* 2009;28: 252–256.,
- ³³ DeLuca HF. Evolution of our understanding of vitamin D. *Nutr Rev* 2008;66:S73–87.
- ³⁴ Zhu J, DeLuca HF. Vitamin D 25-hydroxylase: four decades of searching, are we there yet? *Arch Biochem Biophys* 2012;523: 30–36.
- ³⁵ Cheng JB, Levine MA, Bell NH, y col. Genetic evidence that the human CYP2R1 enzyme is a key vitamin D 25-hydroxylase. *Proc Natl Acad Sci USA* 2004;101: 7711–7715.
- ³⁶ Zhu JG, Ochalek JT, Kaufmann M, y col. CYP2R1 is a major, but not exclusive, contributor to 25-hydroxyvitamin D production in vivo. *Proc Natl Acad Sci USA* 2013;110:15650–15655.

-
- ³⁷ Chun RF, Peercy BE, Orwoll ES, y col. Vitamin D and DBP: the free hormone hypothesis revisited. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2014;144: 132–137.
- ³⁸ Nykjaer A, Dragun D, Walther D, y col. An endocytic pathway essential for renal uptake and activation of the steroid 25-(OH)vitamin D₃. *Cell* 1999;96: 507–515.
- ³⁹ Willnow TE, Nykjaer A. Cellular uptake of steroid carrier proteins—mechanisms and implications. *Mol Cell Endocrinol* 2010;316: 93–102.
- ⁴⁰ Jones G, Prosser DE, Kaufmann M. Cytochrome P450-mediated metabolism of vitamin D. *J Lipid Res* 2014;55: 13–31.
- ⁴¹ Kitanaka S, Takeyama K, Murayama A, y col. Inactivating mutations in the 25-hydroxyvitamin D₃ 1 α -hydroxylase gene in patients with pseudovitamin D-deficiency rickets. *N Engl J Med* 1998;338: 653–661.
- ⁴² Dardenne O, Prud'homme J, Arabian A, y col. Targeted inactivation of the 25-hydroxyvitamin D(3)-1 α -hydroxylase gene (CYP27B1) creates an animal model of pseudovitamin D-deficiency rickets. *Endocrinology* 2001;142: 3135–3141.
- ⁴³ Bosch X. Hypercalcemia due to endogenous overproduction of 1,25-dihydroxyvitamin D in Crohn's disease. *Gastroenterology* 1998;114: 1061–1065.
- ⁴⁴ Bikle DD. Extra renal synthesis of 1,25-dihydroxyvitamin D and its health implications. *Clin Rev Bone Miner Metab* 2009; 7: 114–125.
- ⁴⁵ Chun RF. New perspectives on the vitamin D binding protein. *Cell Biochem Funct* 2012;30:445–456.
- ⁴⁶ Trujillo G, Habel DM, Ge L, y col. Neutrophil recruitment to the lung in both C5a- and CXCL1-induced alveolitis is impaired in vitamin D-binding protein-deficient mice. *J Immunol* 2013;191: 848–856.
- ⁴⁷ Safadi FF, Thornton P, Magiera H, y col. Osteopathy and resistance to vitamin D toxicity in mice null for vitamin D binding protein. *J Clin Invest* 1999;103: 239–251.
- ⁴⁸ Zella LA, Shevde NK, Hollis BW, y col. Vitamin D-binding protein influences total circulating levels of 1,25-dihydroxyvitamin D₃ but does not directly modulate the bioactive levels of the hormone in vivo. *Endocrinology* 2008;149: 3656–3667.
- ⁴⁹ Arnaud J, Constans J. Affinity differences for vitamin D metabolites associated with the genetic isoforms of the human serum carrier protein (DBP). *Hum Genet* 1993;92: 183–188.
- ⁵⁰ Jones G, Prosser DE, Kaufmann M. 25-Hydroxyvitamin D-24-hydroxylase (CYP24A1): its important role in the degradation of vitamin D. *Arch Biochem Biophys* 2012;523: 9–18.
- ⁵¹ Shinki T, Jin CH, Nishimura A, y col. Parathyroid hormone inhibits 25-hydroxyvitamin D₃-24-hydroxylase mRNA expression stimulated by 1 α ,25-dihydroxyvitamin D₃ in rat kidney but not in intestine. *J Biol Chem* 1992;267: 13757–13762.
- ⁵² St-Arnaud R, Arabian A, Travers R, y col. Deficient mineralization of intramembranous bone in vitamin D-24-hydroxylase-ablated mice is due to elevated 1,25-dihydroxyvitamin D and not to the absence of 24,25-dihydroxyvitamin D. *Endocrinology* 2000;141: 2658–2666.

-
- ⁵³ Boyan BD, Hurst-Kennedy J, Denison TA, y col. 24R,25-dihydroxyvitamin D₃ [24R,25(OH)₂D₃] controls growth plate development by inhibiting apoptosis in the reserve zone and stimulating response to 1alpha,25(OH)₂D₃ in hypertrophic cells. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2010; 121: 212–216.
- ⁵⁴ Schlingmann KP, Kaufmann M, Weber S, y col. Mutations in CYP24A1 and idiopathic infantile hypercalcemia. *N Engl J Med* 2011;365: 410–421.
- ⁵⁵ Bikle DD. Vitamin D metabolism, mechanism of action, and clinical applications. *Chem Biol* 2014;21: 319–329.
- ⁵⁶ Henry HL. Regulation of vitamin D metabolism. Best practice & research. *Clin Endocrinol Metab* 2011;25: 531–541.
- ⁵⁷ Zierold C, Nehring JA, DeLuca HF. Nuclear receptor 4A2 and C/EBPbeta regulate the parathyroid hormone-mediated transcriptional regulation of the 25-hydroxyvitamin D₃-1alpha-hydroxylase. *Arch Biochem Biophys* 2007;460: 233–239.
- ⁵⁸ Koszewski NJ, Alimov AP, Park-Sarge OK, y col. Suppression of the human parathyroid hormone promoter by vitamin D involves displacement of NF-Y binding to the vitamin D response element. *J Biol Chem* 2004;279: 42431–42437.
- ⁵⁹ Canaff L, Henty GN. Human calcium-sensing receptor gene. Vitamin D response elements in promoters P1 and P2 confer transcriptional responsiveness to 1,25-dihydroxyvitamin D. *J Biol Chem* 2002;277: 30337–30350.
- ⁶⁰ Brenza HL, DeLuca HF. Regulation of 25-hydroxyvitamin D₃ 1alpha-hydroxylase gene expression by parathyroid hormone and 1,25-dihydroxyvitamin D₃. *Arch Biochem Biophys* 2000;381: 143–152.
- ⁶¹ Hu MC, Shiizaki K, Kuro-o M, y col. Fibroblast growth factor 23 and Klotho: physiology and pathophysiology of an endocrine network of mineral metabolism. *Annu Rev Physiol* 2013;75: 503–533.
- ⁶² Quarles LD. Role of FGF23 in vitamin D and phosphate metabolism: implications in chronic kidney disease. *Exp Cell Res* 2012;318: 1040–1048.
- ⁶³ LiuW, Chen Y, Golan MA, y col. Intestinal epithelial vitamin D receptor signaling inhibits experimental colitis. *J Clin Invest* 2013;123: 3983–3996.
- ⁶⁴ Kutuzova GD, Deluca HF. Gene expression profiles in rat intestine identify pathways for 1,25-dihydroxyvitamin D₃ stimulated calcium absorption and clarify its immunomodulatory properties. *Arch Biochem Biophys* 2004;432: 152–166.
- ⁶⁵ Weber TJ, Liu S, Indridason OS, y col. Serum FGF23 levels in normal and disordered phosphorus homeostasis. *J Bone Miner Res* 2003;18: 1227–1234.
- ⁶⁶ Kawashima H, Torikai S, Kurokawa K. Calcitonin selectively stimulates 25-hydroxyvitamin D₃-1 alpha-hydroxylase in proximal straight tubule of rat kidney. *Nature* 1981;291: 327–329.
- ⁶⁷ Rochel N, Ciesielski F, Godet J, y col. Common architecture of nuclear receptor heterodimers on DNA direct repeat elements with different spacings. *Nature Struct Mol Biol* 2011;18: 564–570.

-
- ⁶⁸ Margolis RN, Christakos S. The nuclear receptor superfamily of steroid hormones and vitamin D gene regulation. An update. *Ann NY Acad Sci* 2010;1192: 208–214.
- ⁶⁹ Haussler MR, Whitfield GK, Kaneko I, y col. Molecular mechanisms of vitamin D action. *Calcified Tissue Int* 2013;92: 77–98.
- ⁷⁰ Pike JW, Meyer MB. The vitamin D receptor: new paradigms for the regulation of gene expression by 1,25-dihydroxyvitaminD3. *Endocrinol Metab Clin N Am* 2010;39: 255–269.
- ⁷¹ Orlov I, Rochel N, Moras D, y col. Structure of the full human RXR/VDR nuclear receptor heterodimer complex with its DR3 target DNA. *EMBO J* 2012;31: 291–300.
- ⁷² Pike JW, Meyer MB. Fundamentals of vitamin D hormone-regulated gene expression. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2014;144: 5–11.
- ⁷³ Seth-Vollenweider T, Joshi S, Dhawan P, y col. Novel mechanism of negative regulation of 1,25-dihydroxyvitamin D3-induced 25-hydroxyvitamin D3 24-hydroxylase (Cyp24a1) transcription: epigenetic modification involving cross-talk between protein-arginine methyltransferase 5 and the SWI/SNF complex. *J Biol Chem* 2014;289: 33958–33970.
- ⁷⁴ Christakos S, Dhawan P, Benn B, y col. Vitamin D: molecular mechanism of action. *Ann NY Acad Sci* 2007;1116: 340–348.
- ⁷⁵ Yin JW, Wang G. The Mediator complex: a master coordinator of transcription and cell lineage development. *Development* 2014;141: 977–987.
- ⁷⁶ Dwivedi PP, Omdahl JL, Kola I, y col. Regulation of rat cytochrome P450C24 (CYP24) gene expression. Evidence for functional cooperation of Ras-activated Ets transcription factors with the vitamin D receptor in 1,25-dihydroxyvitamin D3-mediated induction. *J Biol Chem* 2000;275: 47–55.
- ⁷⁷ Guo B, Aslam F, van Wijnen AJ, y col. YY1 regulates vitamin D receptor/retinoid X receptor mediated transactivation of the vitamin D responsive osteocalcin gene. *Proc Natl Acad Sci USA* 1997;94: 121–126.
- ⁷⁸ Dhawan P, Peng X, Sutton AL, y col. Functional cooperation between CCAAT/enhancer binding proteins and the vitamin D receptor in regulation of 25-hydroxyvitamin D3 24-hydroxylase. *Mol Cell Biol* 2005;25: 472–487.
- ⁷⁹ Gutierrez S, Javed A, Tennant DK, y col. CCAAT/enhancer-binding proteins (C/EBP) beta and delta activate osteocalcin gene transcription and synergize with Runx2 at the C/EBP element to regulate bonespecific expression. *J Biol Chem* 2002;277:1316–1323.
- ⁸⁰ Zella LA, Meyer MB, Nerenz RD, y col. Multifunctional enhancers regulate mouse and human vitamin D receptor gene transcription. *Mol Endocrinol* 2010;24: 128–147.
- ⁸¹ Christakos S, Lieben L, Masuyama R, y col. Vitamin D endocrine system and the intestine. *Bone Key Reports* 2014;3: 496.
- ⁸² Van Cromphaut SJ, Dewerchin M, Hoenderop JG, y col. Duodenal calcium absorption in vitamin D receptor-knockout mice: functional and molecular aspects. *Proc Natl Acad Sci USA* 2001;98: 13324–13329.

-
- ⁸³ Benn BS, Ajibade D, Porta A, y col. Active intestinal calcium transport in the absence of transient receptor potential vanilloid type 6 and calbindin-D9k. *Endocrinology* 2008;149: 3196–3205.
- ⁸⁴ Lieben L, Benn BS, Ajibade D, y col. Trpv6 mediates intestinal calcium absorption during calcium restriction and contributes to bone homeostasis. *Bone* 2010;47: 301–308.
- ⁸⁵ Cui M, Li Q, Johnson R, y col. Villin promoter-mediated transgenic expression of transient receptor potential cation channel, subfamily V, member 6 (TRPV6) increases intestinal calcium absorption in wild-type and vitamin D receptor knockout mice. *J Bone Miner Res* 2012;27: 2097–2107.
- ⁸⁶ Williams KB, DeLuca HF. Characterization of intestinal phosphate absorption using a novel in vivo method. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2007;292: E1917–E1921.
- ⁸⁷ Karbach U. Paracellular calcium transport across the small intestine. *J Nutr* 1992;122:672–677.
- ⁸⁸ Fujita H, Sugimoto K, Inatomi S, y col. Tight junction proteins claudin-2 and -12 are critical for vitamin D-dependent Ca² absorption between enterocytes. *Mol Biol Cell* 2008;19: 1912–1921.
- ⁸⁹ Wasserman RH. Vitamin D and the dual processes of intestinal calcium absorption. *J Nutr* 2004;134: 3137–3139.
- ⁹⁰ Lee DB, Walling MM, Levine BS, y col. Intestinal and metabolic effect of 1,25-dihydroxyvitamin D₃ in normal adult rat. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 1981;240: G90–G96.
- ⁹¹ Hylander E, Ladefoged K, Jarnum S. Calcium absorption after intestinal resection. The importance of a preserved colon. *Scand J Gastroenterol* 1990;25: 705–710.
- ⁹² Christakos S, Seth T, Hirsch J, y col. Vitamin D biology revealed through the study of knockout and transgenic mouse models. *Annu Rev Nutr* 2013;33: 71–85.
- ⁹³ Zheng W, Xie Y, Li G, y col. Critical role of calbindin-D28k in calcium homeostasis revealed by mice lacking both vitamin D receptor and calbindin-D28k. *J Biol Chem* 2004;279: 52406–52413.
- ⁹⁴ Alexander RT, Woudenberg-Vrenken TE, Burman J, y col. Klotho prevents renal calcium loss. *J Am Soc Nephrol* 2009;20: 2371–2379.
- ⁹⁵ Yu X, Ibrahimi OA, Goetz R, y col. Analysis of the biochemical mechanisms for the endocrine actions of fibroblast growth factor-23. *Endocrinology* 2005;146: 4647–4656.
- ⁹⁶ Forster RE, Jurutka PW, Hsieh JC, y col. Vitamin D receptor controls expression of the anti-aging klotho gene in mouse and human renal cells. *Biochem Biophys Res Commun* 2011;414: 557–562.
- ⁹⁷ Amling M, Priemel M, Holzmann T, y col. Rescue of the skeletal phenotype of vitamin D receptor-ablated mice in the setting of normal mineral ion homeostasis: formal histomorphometric and biomechanical analyses. *Endocrinology* 1999;140: 4982–4987.

-
- ⁹⁸ Kim S, Yamazaki M, Zella LA, y col. Activation of receptor activator of NF-kappaB ligand gene expression by 1,25-dihydroxyvitamin D3 is mediated through multiple long-range enhancers. *Mol Cell Biol* 2006;26: 6469–6486.
- ⁹⁹ Lieben L, Masuyama R, Torrekens S, y col. Normocalcemia is maintained in mice under conditions of calcium malabsorption by vitamin D-induced inhibition of bone mineralization. *J Clin Invest* 2012;122:1803–1815.
- ¹⁰⁰ Baldock PA, Thomas GP, Hodge JM, y col. Vitamin D action and regulation of bone remodeling: suppression of osteoclastogenesis by the mature osteoblast. *J Bone Miner Res* 2006;21: 1618–1626.
- ¹⁰¹ Wang Y, Zhu J, DeLuca HF. Identification of the vitamin D receptor in osteoblasts and chondrocytes but not osteoclasts in mouse bone. *J Bone Miner Res* 2014;29: 685–692.
- ¹⁰² Nakashima T, Hayashi M, Fukunaga T, y col. Evidence for osteocyte regulation of bone homeostasis through RANKL expression. *Nature Med* 2011;17: 1231–1234.
- ¹⁰³ Holick MF. Vitamin D: extraskeletal health. *Rheum Dis Clin North Am* 2012; 38(1):141–160.
- ¹⁰⁴ Nowak R, Szota J, Mazurek U. Vitamin D receptor gene (VDR) transcripts in bone, cartilage, muscles and blood and microarray analysis of vitamin D responsive genes expression in paravertebral muscles of juvenile and adolescent idiopathic scoliosis patients. *BMC Musculoskelet Disord* 2012; 13(259):1471–2474.
- ¹⁰⁵ Ganji V, Zhang X, Tangpricha V. Serum 25-hydroxyvitamin D concentrations and prevalence estimates of hypovitaminosis D in the U.S. population based on assay-adjusted data. *J Nutr* 2012; 142(3):498–507.
- ¹⁰⁶ Greene-Finestone LS, Berger C, de Groh M, y col. 25-Hydroxyvitamin D in Canadian adults: biological, environmental, and behavioral correlates. *Osteoporos Int* 2011; 22(5):1389–1399.
- ¹⁰⁷ Gonzalez-Gross M, Valtuena J, Breidenassel C, y col. Vitamin D status among adolescents in Europe: the Healthy Lifestyle in Europe by Nutrition in Adolescence study. *Br J Nutr* 2012; 107(5):755–764.
- ¹⁰⁸ Oliveri MB, Mautalen C, Alonso A, y col. Estado nutricional de vitamina D en madres y neonatos de Ushuaia y Buenos Aires. *Medicina (B Aires)* 1993; 53, 315-20.
- 109 Fassi J, Russo Picasso MF, Furci A, y col. Variaciones estacionales de 25-hidroxivitamina D en jóvenes y ancianos de la ciudad de Buenos Aires. *Medicina (B Aires)* 2003; 63: 215-20.
- 110 Plantalech L, Knoblovits P, Cambiasso E, y col. Hipovitaminosis D en ancianos institucionalizados de Buenos Aires. *Medicina (B Aires)* 1997; 57: 29-35.
- 111 Costanzo PR, Elías NO, Kleiman Rubinsztein J, y col. Variaciones estacionales de 25(OH) vitamina D en jóvenes sanos y su asociación con la radiación ultravioleta en Buenos Aires. *Medicina (B Aires)* 2011; 71: 336-42.
- ¹¹² Oliveri B, Plantalech L, Bagur A, y col. High prevalence of vitamin D insufficiency in healthy elderly people living at home in Argentina. *Eur J Clin Nutr* 2004; 58: 337-42
- ¹¹³ Oliveri MB, Ladizesky M, Somoza J, y col. Niveles séricos invernales de 25-hidroxi-vitamina D en Ushuaia y Buenos Aires. *Medicina (B Aires)* 1990; 50: 310-4.

-
- ¹¹⁴ Oliveri MB, Ladizesky M, Mautalen C, y col. Seasonal variations of 25 hydroxyvitamin D and parathyroid hormone in Ushuaia (Argentina) the southernmost city of the world. *Bone Miner* 1993; 20: 99-108.
- ¹¹⁵ Ladizesky M, Oliveri B, Mautalen C. Niveles séricos de 25-hidroxi-vitamina D en la población normal de Buenos Aires. *Medicina (B Aires)* 1987; 47: 268-72.
- ¹¹⁶ Fradinger EE, Zanchetta JR. Niveles de vitamina D en mujeres de la ciudad de Buenos Aires. *Medicina (B Aires)* 1999; 59: 449-52.
- ¹¹⁷ Ocampo P, Fabre B, Duarte JM, y col. Déficit de vitamina D en pacientes hospitalizados. *Medicina (B Aires)* 2015, 75: 142-5
- ¹¹⁸ Plantalech L. Mapa de hipovitaminosis D en Argentina. *Actual Osteol* 2005;1(1):11:15.
- ¹¹⁹ Holick MF. The D-lightful vitamin D for child health. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 2012; 36 (1):9S–19S.
- ¹²⁰ Ross AC, Manson JE, Abrams SA, y col. The 2011 report on dietary reference intakes for calcium and vitamin D from the Institute of Medicine: what clinicians need to know. *J Clin Endocrinol Metab* 2011; 96(1):53–58.
- ¹²¹ Hewison M, Adams JS. Vitamin D insufficiency and skeletal development in utero. *J Bone Miner Res* 2010; 25(1):11–13.
- ¹²² Brannon PM, Picciano MF. Vitamin D in pregnancy and lactation in humans. *Annu Rev Nutr* 2011 31:89–115.
- ¹²³ Mastaglia SR, Watson DZ, Oliveri MB. Controversia sobre los niveles de vitamina D para la salud osea propuestos por el Instituto de Medicina de Estados Unidos y la Comunidad Médica Internacional. *Actual Osteol* 2013;9(2): 207-216.
- ¹²⁴ Holick MF, Binkley NC, Bischoff-Ferrari HA, y col. Evaluation, treatment, and prevention of vitamin D deficiency: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2011; 96(7):1911-30.
- ¹²⁵ Sánchez A, Oliveri B, Mansur JL, y col. Diagnóstico, prevención y tratamiento de la hipovitaminosis D. *RAEM* 2013;50:140-56.
- ¹²⁶ Manicourt DH, Devogelaer JP. Urban tropospheric ozone increases the prevalence of vitamin D deficiency among Belgian postmenopausal women with outdoor activities during summer. *J Clin Endocrinol Metab* 2008; 93(10):3893–3899.
- ¹²⁷ MacLaughlin J, Holick MF. Aging decreases the capacity of human skin to produce vitamin D₃. *J Clin Invest* 1985; 76(4):1536–1538.
- ¹²⁸ Mahon P, Harvey N, Crozier S, y col. Low maternal vitamin D status and fetal bone development: cohort study. *J Bone Miner Res* 2010; 25(1):14–19.
- ¹²⁹ Sato Y, Iwamoto J, Kanoko T, y col. Low-dose vitamin D prevents muscular atrophy and reduces falls and hip fractures in women after stroke: a randomized controlled trial. *Cerebrovasc Dis* 2005; 20(3):187-92.
- ¹³⁰ Bischoff-Ferrari HA, Shao A, Dawson-Hughes B, y col. Benefit-risk assessment of vitamin D supplementation. *Osteoporos Int* 2010; 21(7):1121–1132.

-
- ¹³¹ Luxwolda MF, Kuipers RS, Kema IP, y col. Traditionally living populations in East Africa have a mean serum 25-hydroxyvitamin D concentration of 115 nmol/l. *Br J Nutr* 2012; 108(9):1557–1561
- ¹³² Tangpricha V, Turner A, Spina C, y col. Tanning is associated with optimal vitamin D status (serum 25-hydroxyvitamin D concentration) and higher bone mineral density. *Am J Clin Nutr* 2004; 80(6):1645–1649.
- ¹³³ Grant WB. In defense of the sun: an estimate of changes in mortality rates in the United States if mean serum 25-hydroxyvitamin D levels were raised to 45 ng/mL by solar ultraviolet-B irradiance. *Dermatoendocrinol* 2009; 1(4):207–214.
- ¹³⁴ Holick MF. Evidence-based D-bate on health benefits of vitamin D revisited. *Dermatoendocrinol* 2012; 4(2):183–190.
- ¹³⁵ Black LJ, Seamans KM, Cashman KD, y col. An updated systematic review and meta-analysis of the efficacy of vitamin D food fortification. *J Nutr* 2012; 142(6):1102–1108.
- ¹³⁶ Pittas AG, Dawson-Hughes B, y col. Rationale and design of the vitamin D and type 2 diabetes (D2d) study: a diabetes prevention trial. *Diabetes Care* 2014;37(12):3227–34.
- ¹³⁷ Daly RM, Gagnon C, Lu ZX, y col. Prevalence of vitamin D deficiency and its determinants in Australian adults aged 25 years and older: a national, population-based study. *Clin Endocrinol* 2012; 77(1):26–35.
- ¹³⁸ Sanders KM, Stuart AL, Williamson EJ, y col. Annual high-dose oral vitamin D and falls and fractures in older women: a randomized controlled trial. *JAMA* 2010; 303(18):1815–1822.
- ¹³⁹ Heikinheimo RJ, Inkovaara JA, Harju EJ, y col. Annual injection of vitamin D and fractures of aged bones. *Calcif Tissue Int* 1992; 51(2):105–110.
- ¹⁴⁰ Trivedi DP, Doll R, Khaw KT. Effect of four monthly oral vitamin D3 (cholecalciferol) supplementation on fractures and mortality in men and women living in the community: randomised double blind controlled trial. *BMJ* 2003; 326(7387):469.
- ¹⁴¹ Seijo M, Mastaglia S, Brito F, y col. ¿Es equivalente la suplementación diaria con vitamina D2 o vitamina D3 en adultos mayores?. *Medicina (Buenos Aires)* 2012; 72: 195-200.
- ¹⁴² Bjorkman M, Sorva A, Tilvis R. Responses of parathyroid hormone to vitamin D supplementation: a systematic review of clinical trials. *Arch Gerontol Geriatr* 2009; 48(2):160–166.
- ¹⁴³ Biancuzzo RM, Clarke N, Reitz RE y col. Serum concentrations of 1,25-dihydroxyvitamin D2 and 1,25-dihydroxyvitamin D3 in response to vitamin D2 and vitamin D3 supplementation. *J Clin Endocrinol Metab* 2013; 98(3):973–979.
- ¹⁴⁴ Holick MF, Biancuzzo RM, Chen TC, y col. Vitamin D2 is as effective as vitamin D3 in maintaining circulating concentrations of 25-hydroxyvitamin D. *J Clin Endocrinol Metab* 2008; 93(3):677–681.
- ¹⁴⁵ Song Y, y col. Blood 25-hydroxy vitamin D levels and incident type 2 diabetes: a meta-analysis of prospective studies. *Diabetes Care* 2013; 36(5):1422-8.

-
- ¹⁴⁶ Ye Z, Sharp SJ, Burgess S, y col. Association between circulating 25-hydroxyvitamin D and incident type 2 diabetes: a mendelian randomisation study. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2015; 3: 35–42.
- ¹⁴⁷ de Boer IH, Tinker LF, Connelly S, y col. Women’s Health Initiative Investigators. Calcium plus vitamin D supplementation and the risk of incident diabetes in the Women’s Health Initiative. *Diabetes Care* 2008;31:701–707
- ¹⁴⁸ Dawson-Hughes B, Heaney RP, Holick MF, y col. Estimates of optimal vitamin D status. *Osteoporos Int* 2005;16:713–716.
- ¹⁴⁹ Avenell A, Cook JA, MacLennan GS, y col. Vitamin D supplementation and type 2 diabetes: a substudy of a randomized placebo-controlled trial in older people (RECORD trial, ISRCTN 51647438). *Age Ageing* 2009;38:606–609.
- ¹⁵⁰ Eckel RH, Grundy SM, Zimmet PZ. The metabolic syndrome. *Lancet* 2005; 365(9468):1415–28.
- ¹⁵¹ Maestro B, Molero S, Bajo S, y col. Transcriptional activation of the human insulin receptor gene by 1,25-dihydroxyvitamin D(3). *Cell Biochem Funct* 2002; 20(3):227–32.
- ¹⁵² Dunlop TW, Vaisanen S, Frank C, y col. The human peroxisome proliferator-activated receptor delta gene is a primary target of 1alpha,25-dihydroxyvitamin D3 and its nuclear receptor. *J Mol Biol* 2005; 349(2):248–60.
- ¹⁵³ Kadowaki S, Norman AW. Dietary vitamin D is essential for normal insulin secretion from the perfused rat pancreas. *J Clin Invest* 1984; 73(3):759–66.
- ¹⁵⁴ Tanaka Y, Seino Y, Ishida M, y col. Effect of vitamin D3 on the pancreatic secretion of insulin and somatostatin. *Acta Endocrinol (Copenh)* 1984; 105(4):528–33.
- ¹⁵⁵ Cade C, Norman AW. Vitamin D3 improves impaired glucose tolerance and insulin secretion in the vitamin D-deficient rat in vivo. *Endocrinology* 1986; 119(1):84–90.
- ¹⁵⁶ Johnson JA, Grande JP, Roche PC, y col. Immunohistochemical localization of the 1,25(OH)2D3 receptor and calbindin D28k in human and rat pancreas. *Am J Physiol* 1994; 267(3 Pt 1):E356–60.
- ¹⁵⁷ Sergeev IN, Rhoten WB. 1,25-Dihydroxyvitamin D3 evokes oscillations of intracellular calcium in a pancreatic beta-cell line. *Endocrinology* 1995; 136(7):2852–61.
- ¹⁵⁸ Gulseth HL, Wium C, Angel K, y col. Effects of vitamin D supplementation on insulin sensitivity and insulin secretion in subjects with type 2 diabetes and vitamin D deficiency: a randomized controlled trial. *Diabetes Care* 2017;40(7):872–8.
- ¹⁵⁹ Nazarian S, St Peter JV, Boston RC, y col. Vitamin D3 supplementation improves insulin sensitivity in subjects with impaired fasting glucose. *Transl Res* 2011;158(5):276–81.
- ¹⁶⁰ Sacerdote A, Dave P, Lokshin V, y col. Type 2 diabetes mellitus, insulin resistance, and vitamin D. *Curr Diab Rep* 2019;19:101.
- ¹⁶¹ Jungert A, Roth HJ, Neuhauser-Berthold M. Serum 25-hydroxyvitamin D3 and body composition in an elderly cohort from Germany: a cross-sectional study. *Nutr Metab* 2012;9:42.

-
- ¹⁶² Lee SH, Kim SM, Park HS, y col. Serum 25-hydroxyvitamin D levels, obesity and the metabolic syndrome among Korean children. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2013;23(8):785-91.
- ¹⁶³ Zittermann A, Ernst JB, Gummert JF, y col. Vitamin D supplementation, body weight and human serum 25- hydroxyvitamin D response: a systematic review. *Eur J Nutr* 2014;53:367-74.
- ¹⁶⁴ Beydoun MA, Boueiz A, Shroff MR, y col. Associations among 25-hydroxyvitamin D, diet quality, and metabolic disturbance differ by adiposity in adults in the United States. *J Clin Endocrinol Metab* 2010; 95(8):3814-27.
- ¹⁶⁵ Kayaniyil S, Vieth R, Harris SB, y col. Association of 25(OH)D and PTH with metabolic syndrome and its traditional and nontraditional components. *J Clin Endocrinol Metab* 2011; 96(1):168-75.
- ¹⁶⁶ Lee DM, Rutter MK, O'Neill TW, y col. Vitamin D, parathyroid hormone and the metabolic syndrome in middle-aged and older European men. *Eur J Endocrinol* 2009; 161(6):947-54.
- ¹⁶⁷ He JL, Scragg RK. Vitamin D, parathyroid hormone, and blood pressure in the National Health and Nutrition Examination Surveys. *Am J Hypertens* 2011; 24(8):911-7.
- ¹⁶⁸ Ford ES, Ajani UA, McGuire LC, y col. Concentrations of serum vitamin D and the metabolic syndrome among U.S. adults. *Diabetes Care* 2005; 28(5):1228-30.
- ¹⁶⁹ Botella-Carretero JI, Alvarez-Blasco F, Villafruela JJ, y col. Vitamin D deficiency is associated with the metabolic syndrome in morbid obesity. *Clin Nutr* 2007; 26(5):573-80.
- ¹⁷⁰ Hypponen E, Boucher BJ, Berry DJ, et l. 25-hydroxyvitamin D, IGF-1, and metabolic syndrome at 45 years of age: a cross-sectional study in the 1958 British Birth Cohort. *Diabetes* 2008; 57(2):298-305.
- ¹⁷¹ Reis JP, von Muhlen D, Kritz-Silverstein D, y col. Vitamin D, parathyroid hormone levels, and the prevalence of metabolic syndrome in community-dwelling older adults. *Diabetes Care* 2007; 30(6):1549-55.
- ¹⁷² Hjelmessaeth J, Hofso D, Aasheim ET, y col. Parathyroid hormone, but not vitamin D, is associated with the metabolic syndrome in morbidly obese women and men: a cross-sectional study. *Cardiovasc Diabetol* 2009; 8:7.
- ¹⁷³ Hehab D, Al-Jarallah K, Mojiminiyi OA, y col. Does Vitamin D deficiency play a role in peripheral neuropathy in Type 2 diabetes? *Diabetic Med* 2012;29:43-9.
- ¹⁷⁴ Bell DS. Reversal of the symptoms of diabetic neuropathy through correction of vitamin D deficiency in a type 1 diabetic patient. *Case Rep Endocrinol* 2012;2012:165056.
- ¹⁷⁵ Plotnikoff GA, Quigley JM. Prevalence of severe hypovitaminosis D in patients with persistent, nonspecific musculoskeletal pain. *Mayo Clin Proc* 2003;78:1463-70.
- ¹⁷⁶ Putz Z, Martos T, Németh N, y col. Is there an association between diabetic neuropathy and low vitamin D levels? *Curr Diab Rep* 2014;14:537.
- ¹⁷⁷ Taverna MJ, Selam JL, Slama G. Association between a protein polymorphism in the start codon of the vitamin D receptor gene and severe diabetic retinopathy in C-peptide-negative type 1 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab* 2005;90:4803-8.

-
- ¹⁷⁸ Aksoy H, Akçay F, Kurtul N, y col. Serum 1,25 dihydroxy vitamin D (1,25(OH)2D3), 25 hydroxy vitamin D (25(OH)D) and parathormone levels in diabetic retinopathy. *Clin Biochem* 2000;33:47–51.
- ¹⁷⁹ Chonchol M, Scragg R. 25-Hydroxyvitamin D, insulin resistance, and kidney function in the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Kidney Int* 2007;71:134–9.
- ¹⁸⁰ Joergensen C, Gall MA, Schmedes A, y col. Vitamin D levels and mortality in type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2010;33(10):2238–43.
- ¹⁸¹ Schiller A, Gadalean F, Schiller O, y col. Vitamin D Deficiency—Prognostic Marker or Mortality Risk Factor in End Stage Renal Disease Patients with Diabetes Mellitus Treated with Hemodialysis—A Prospective Multicenter Study. *PLoS ONE* 2015;10(5):e0126586.
- ¹⁸² Alexeeva L, Burkhardt P, Christiansen C, y col. Assessment of fracture risk and its application to screening for postmenopausal osteoporosis: report of a WHO Study Group. *World Health Organization Technical Report Series* 1994;843:1–129.
- ¹⁸³ NIH Consensus Development Panel on Osteoporosis Prevention, Diagnosis and Therapy. Osteoporosis prevention, diagnosis and therapy. *JAMA* 2001;285(6):785-95..
- ¹⁸⁴ International Osteoporosis Foundation. Fragility fractures: epidemiology. Disponible en: <https://www.osteoporosis.foundation/health-professionals/fragility-fractures/epidemiology>. Fecha de consulta: 20 de Diciembre de 2020.
- ¹⁸⁵ Gullberg B, Johnell O, Kanis JA. World-wide projections for hip fracture. *Osteoporos Int* 1997;7(5):407–13.
- ¹⁸⁶ Bonjour JP, Amman P, Rizzolo R. Importance of preclinical studies in the development of drugs for treatment of osteoporosis: a review related to the 1998 WHO guidelines. *Osteoporos Int* 1999; 9:379-93.
- ¹⁸⁷ Faibish D, Ott SM, Boskey AL. Mineral changes in osteoporosis. A review. *Clin Orthop Relat Res.* 2006; 443:28-38.
- ¹⁸⁸ WHO Technical Report Series 843. Assessment of fracture risk and its application to screening for postmenopausal osteoporosis. Geneve: WHO 1994,26.
- ¹⁸⁹ Shuhart CR, Yeap SS, Anderson PA, y col. Executive Summary of the 2019 ISCD Position Development Conference on Monitoring Treatment, DXA Cross-calibration and Least Significant Change, Spinal Cord Injury, Peri-prosthetic and Orthopedic Bone Health, Transgender Medicine, and Pediatrics. *J Clin Densitom* 2019;22(4):453-471.
- ¹⁹⁰ Looker AC, Borrud LG, Dawson-Hughes B, y col. Osteoporosis or low bone mass at the femur neck or lumbar spine in older adults: United States, 2005-2008. *NCHS Data Brief* 2012;(93):1–8.
- ¹⁹¹ Shoback D, Rosen CJ, Black DM, Cheung AM, Murad MH, Eastell R. Pharmacological Management of Osteoporosis in Postmenopausal Women: An Endocrine Society Guideline Update. *J Clin Endocrinol Metab* 2020;1,105(3):dgaa048.
- ¹⁹² Camacho PM, Petak SM, Binkley N, et al. American Association of Clinical Endocrinologists/American College of Endocrinology Clinical Practice Guidelines for the

diagnosis and treatment of postmenopausal osteoporosis- 2020 update executive summary. *Endocr Pract* 2020;26(5):564-570.

¹⁹³ Leslie WD, Lix LM, Prior HJ, y col. Biphasic fracture risk in diabetes: a population-based study. *Bone* 2007;40(6):1595–601.

¹⁹⁴ Melton LJ 3rd, Leibson CL, Achenbach SJ, y col. Fracture risk in type 2 diabetes: update of a population-based study. *J Bone Mineral Res* 2008;23(8):1334–42.

¹⁹⁵ Bonds DE, Larson JC, Schwartz AV, y col. Risk of fracture in women with type 2 diabetes: the Women's Health Initiative Observational Study. *J Clin Endocrinol Metab* 2006;91(9):3404–10.

¹⁹⁶ Hothersall EJ, Livingstone SJ, Looker HC, y col. Contemporary risk of hip fracture in type 1 and type 2 diabetes: a national registry study from Scotland. *J Bone Mineral Res* 2014;29(5):1054–60.

¹⁹⁷ Lipscombe LL, Jamal SA, Booth GL, y col. The risk of hip fractures in older individuals with diabetes: a population-based study. *Diabetes Care* 2007;30(4):835–41.

¹⁹⁸ Hofbauer LC, Brueck CC, Singh SK, y col. Osteoporosis in patients with diabetes mellitus. *J Bone Miner Res* 2007; 22:1317–1328.

¹⁹⁹ Janghorbani M, Van Dam RM, Willett WC, y col. Systematic review of type 1 and type 2 diabetes mellitus and risk of fracture. *Am J Epidemiol* 2007;166(5):495–505.

²⁰⁰ Dytfeld J, Michalak M. Type 2 diabetes and risk of low-energy fractures in postmenopausal women: meta-analysis of observational studies. *Aging Clin Exp Res* 2017;29:301–309

²⁰¹ Schwartz AV, Sellmeyer DE, Ensrud KE, y col. Older women with diabetes have an increased risk of fracture: a prospective study. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86(1):32–8.

²⁰² Strotmeyer ES, Cauley JA, Schwartz AV, y col. Diabetes is associated independently of body composition with BMD and bone volume in older white and black men and women: The Health, Aging, and Body composition Study. *J Bone Miner Res* 2004;19(7):1084–91.

²⁰³ Vestergaard P. Discrepancies in bone mineral density and fracture risk in patients with type 1 and type 2 diabetes—a meta-analysis. *Osteoporos Int* 2007; 18:427–44.

²⁰⁴ Schwartz AV, Vittinghoff E, Bauer DC, y col. Association of BMD and FRAX score with risk of fracture in older adults with type 2 diabetes. *JAMA* 2011;305(21): 2184–92.

²⁰⁵ Holmberg AH, Johnell O, Nilsson PM, y col. Risk factors for fragility fracture in middle age. A prospective population-based study of 33,000 men and women. *Osteoporos Int* 2006; 17: 1065–77.

²⁰⁶ Ensrud KE, Thompson DE, Cauley JA, y col., and the Fracture Intervention Trial Research Group. Prevalent vertebral deformities predict mortality and hospitalization in older women with low bone mass. *J Am Geriatr Soc* 2000; 48: 241–49.

²⁰⁷ Johnell O, Kanis JA, Black DM, y col. Associations between baseline risk factors and vertebral fracture risk in the Multiple Outcomes of Raloxifene Evaluation (MORE) Study. *J Bone Miner Res* 2004; 19: 764–72.

-
- ²⁰⁸ Schwartz AV, Vittinghoff E, Sellmeyer DE, y col. Diabetes-related complications, glycemic control, and falls in older adults. *Diabetes Care* 2008;31(3):391–396.
- ²⁰⁹ Nicodemus KK, Folsom AR; Iowa Women's Health Study. Type 1 and type 2 diabetes and incident hip fractures in postmenopausal women. *Diabetes Care* 2001;24(7):192–1197.
- ²¹⁰ Rajpathak SN, Fu C, Brodovicz KG, y col. Sulfonylurea use and risk of hip fractures among elderly men and women with type 2 diabetes. *Drugs Aging* 2015;32:321–327.
- ²¹¹ Hung YC, Lin CC, Chen HJ, y col. Severe hypoglycemia and hip fracture in patients with type 2 diabetes: a nationwide population-based cohort study. *Osteoporos Int* 2017;28(7):2053-2060.
- ²¹² Räkel A, Sheehy O, Rahme E, y col. Osteoporosis among patients with type 1 and type 2 diabetes. *Diabetes Metab* 2008;34(3):193-205..
- ²¹³ Bu YH, He YL, Zhou HD, y col. Insulin receptor substrate 1 regulates the cellular differentiation and the matrix metalloproteinase expression of preosteoblastic cells. *J Endocrinol* 2010;206:271–277.
- ²¹⁴ Shimoaka T, Kamekura S, Chikuda H, y col. Impairment of bone healing by insulin receptor substrate-1 deficiency. *J Biol Chem* 2004;279:15314–15322.
- ²¹⁵ Kasukawa Y, Miyakoshi N, Mohan S. The anabolic effects of GH/IGF system on bone. *Curr Pharm Des* 2005;10:2577–92.
- ²¹⁶ Fulzele K, DiGirolamo DJ, Liu Z, y col. Disruption of the insulin-like growth factor type 1 receptor in osteoblasts enhances insulin signaling and action. *J Biol Chem* 2007;282:25649–25658.
- ²¹⁷ Niu T, Rpsse CJ. The insulin-like growth factor-1 gene and osteoporosis: a critical appraisal. *Gene* 2005;361:38–56.
- ²¹⁸ Rucker D, Ezzat S, Diamandi A, Khosravi J, Hanley DA. IGF-I and testosterone levels as predictors of bone mineral density in healthy, community-dwelling men. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2004; 60:491-499.
- ²¹⁹ Böker J, Völzke H, Nauck M, y col. Associations of insulin-like growth factor-I and insulin-like growth factor binding protein-3 with bone quality in the general adult population. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2018 Jun;88(6):830-837.
- ²²⁰ Kanazawa I, Yamaguchi T, Sugimoto T. Serum insulin-like growth factor-1 is a marker for assessing the severity of vertebral fractures in postmenopausal women with type 2 diabetes mellitus. *Osteoporos Int* 2011;22:1191–8.
- ²²¹ Lundin H, Sääf M, Strender LE, y col. High Serum Insulin-Like Growth Factor-Binding Protein 1 (IGFBP-1) is Associated with High Fracture Risk Independent of Insulin-Like Growth Factor 1 (IGF-I). *Calcif Tissue Int* 2016 Oct;99(4):333-9.
- ²²² Zhong Q, Itokawa T, Sridhar S, y col. Effects of glucosedependent insulinotropic peptide on osteoclast function. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2007;292:E543–E548.
- ²²³ Nissen A, Christensen M, Knop FK, y col. Glucose-dependent insulinotropic polypeptide inhibits bone resorption in humans. *J Clin Endocrinol Metab* 2014;99(11):E2325-9.

-
- ²²⁴ Faienza MF, Luce V, Ventura A, y col. Skeleton and glucose metabolism: a bone-pancreas loop. *Int J Endocrinol* 2015;758148.
- ²²⁵ Tsukiyama K, Yamada Y, Yamada C, y col. Gastric Inhibitory Polypeptide as an Endogenous Factor Promoting New Bone Formation after Food Ingestion. *Mol Endocrinol* 2006;20:1644–1651.
- ²²⁶ Mieczkowska A, Irwin N, Flatt PR, y col. Glucosedependent insulinotropic polypeptide (GIP) receptor deletion leads to reduced bone strength and quality. *Bone* 2013;56:337–342.
- ²²⁷ Nuche-Berenguer B, Portal-Núñez S, Moreno P, y col. Presence of a functional receptor for GLP-1 in osteoblastic cells, independent of the cAMP-linked GLP-1 receptor. *J Cell Physiol* 2010;225:585–592.
- ²²⁸ Jeon YK, Bae MJ, Kim JI, y col. Expression of Glucagon-Like Peptide 1 Receptor during Osteogenic Differentiation of Adipose-Derived Stem Cells. *Endocrinol Metab* 2014;29:567–573.
- ²²⁹ Nuche-Berenguer B, Moreno P, Esbrit P, y col. Effect of GLP-1 treatment on bone turnover in normal, type 2 diabetic, and insulin-resistant states. *Calcif Tissue Int* 2009;84:453–461.
- ²³⁰ Kim JY, Lee SK, Jo KJ, y col. Exendin-4 increases bone mineral density in type 2 diabetic OLETF rats potentially through the down-regulation of SOST/sclerostin in osteocytes. *Life Sci* 2013;92:533-40.
- ²³¹ Iepsen EW, Lundgren JR, Hartmann B, y col. GLP-1 receptor agonist treatment increases bone formation and prevents bone loss in weight-reduced obese women. *J Clin Endocrinol Metab* 2015;100:2909–2917.
- ²³² Yamada C, Yamada Y, Tsukiyama K, y col. The murine glucagon-like peptide-1 receptor is essential for control of bone resorption. *Endocrinology* 2008; 149:574-9.
- ²³³ Svoren BM, Volkening LK, Wood JR, y col. Significant vitamin D deficiency in youth with type 1 diabetes mellitus. *J Pediatr* 2009;154(1):132-4.
- ²³⁴ Diaz VA, Mainous AG 3rd, Carek PJ, y col. The association of vitamin D deficiency and insufficiency with diabetic nephropathy: implications for health disparities. *J Am Board Fam Med* 2009;22(5):521-7.
- ²³⁵ Cutrim DMSL, Pereira FA, de Paula FJA, y col. Lack of relationship between glycemic control and bone mineral density in type 2 diabetes mellitus. *Brazilian J Med Biol Res* 2007; 40:221–7.
- ²³⁶ Yamamoto M, Yamaguchi T, Nawata K, y col. Decreased PTH levels accompanied by low bone formation are associated with vertebral fractures in postmenopausal women with type 2 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab* 2012;97:1277–1284.
- ²³⁷ Rubin MR, Dempster DW, Zhou H, y col. Dynamic and structural properties of the skeleton in hypoparathyroidism. *J Bone Miner Res* 2008;23: 2018 –2024.
- ²³⁸ Mashiba T, Hirano T, Turner CH, y col. Suppressed bone turnover by bisphosphonates increases microdamage accumulation and reduces some biomechanical properties in dog rib. *J Bone Miner Res* 2000;15:613– 620.

-
- ²³⁹ Thalassinos NC, Hadjiyanni P, Tzanela M, y col. Calcium metabolism in diabetes mellitus: effect of improved blood glucose control. *Diabet Med* 1993;10:341–344.
- ²⁴⁰ Sugimoto T, Ritter C, Morrissey J, y col. Effects of high concentrations of glucose on PTH secretion in parathyroid cells. *Kidney Int* 1990;37:1522–1527.
- ²⁴¹ Yamamoto T, Ozono K, Miyauchi A, y col. Role of advanced glycation end products in a dynamic bone disease in patients with diabetic nephropathy. *Am J Kidney Dis* 2001;38:S161–S164.
- ²⁴² Felson DT, Zhang Y, Hannan MT, y col. Effects of weight and body mass index on bone mineral density in men and women: the Framingham Study. *J Bone Miner Res* 1993;8(5):567–73.
- ²⁴³ Compston JE, Flahive J, Hosmer DW, y col. Relationship of weight, height and body mass index with fracture risk at different sites in postmenopausal women: the Global Longitudinal Study of Osteoporosis in Women (GLOW). *J Bone Miner Res* 2014;29(2):487–93.
- ²⁴⁴ Cornish J, Callon KE, Bava U, y col. Leptin directly regulates bone cell function in vitro and reduces bone fragility in vivo. *J Endocrinol* 2002;175(2):405–415.
- ²⁴⁵ Hamrick MW, Ferrari SL. Leptin and the sympathetic connection of fat to bone. *Osteoporos Int* 2008;19(7):905–912.
- ²⁴⁶ Reid IR. Fat and bone. *Arch Biochem Biophys* 2010;503(1):20–27.
- ²⁴⁷ Kanazawa I, Yamaguchi T, Yano S, y col. Adiponectin and AMP kinase activator stimulate proliferation, differentiation and mineralization of osteoblastic MC3T3–E1 cells. *BMC Cell Biol* 2007;8:51 .
- ²⁴⁸ Luo XH, Guo LJ, Xie H, y col. Adiponectin stimulates RANKL and inhibits OPG expression in human osteoblasts through the MAPK signaling pathway. *J Bone Miner Res* 2006;21:1648–1656.
- ²⁴⁹ Weyer C, Funahashi T, Tanaka S, y col. Hypoadiponectinemia in obesity and type 2 diabetes: close association with insulin resistance and hyperinsulinemia. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86(5):1930–5.
- ²⁵⁰ Lenchik L, Register TC, Hsu FC, y col. Adiponectin as a novel determinant of bone mineral density and visceral fat. *Bone* 2003;33(4):646–51.
- ²⁵¹ Kanazawa I, Yamaguchi T, Yamamoto M, y col. Relationships between serum adiponectin levels versus bone mineral density, bone metabolic markers, and vertebral fractures in type 2 diabetes mellitus. *Eur J Endocrinol* 2009;160: 265–273.
- ²⁵² Tamura T, Yoneda M, Yamane K, y col. Serum leptin and adiponectin are positively associated with bone mineral density at the distal radius in patients with type 2 diabetes mellitus. *Metabolism* 2007;56:623–628.
- ²⁵³ Riis BJ, Rodbro P, Christiansen C. The role of serum concentrations of sex steroids and bone turnover in the development and occurrence of postmenopausal osteoporosis. *Calcif Tissue Int* 1986;38(6):318–322.
- ²⁵⁴ Kristiansen OP, Mandrup-Poulsen T. Interleukin-6 and diabetes: the good, the bad, or the indifferent? *Diabetes* 2005;54(Suppl 2):S114–S124.

-
- ²⁵⁵ Park JH, Park KH, Cho S, y col. Concomitant increase in muscle strength and bone mineral density with decreasing IL-6 levels after combination therapy with alendronate and calcitriol in postmenopausal women. *Menopause* 2013;20:747–753.
- ²⁵⁶ Aguirre L, Napoli N, Waters D, y col. Increasing adiposity is associated with higher adipokine levels and lower bone mineral density in obese older adults. *J Clin Endocrinol Metab* 2014;99:3290–3297.
- ²⁵⁷ Napoli N, Strollo R, Paladini A, y col. The alliance of mesenchymal stem cells, bone, and diabetes. *Int J Endocrinol* 2014:690783.
- ²⁵⁸ Patsch JM, Li X, Baum T, y col. Bone marrow fat composition as a novel imaging biomarker in postmenopausal women with prevalent fragility fractures. *J Bone Miner Res* 2013;28:1721–1728.
- ²⁵⁹ Piccinin MA, Khan ZA. Pathophysiological role of enhanced bone marrow adipogenesis in diabetic complications. *Adipocyte* 2014; 3:263–272.
- ²⁶⁰ Wang A, Midura RJ, Vasanji A, y col. Hyperglycemia diverts dividing osteoblastic precursor cells to an adipogenic pathway and induces synthesis of a hyaluronan matrix that is adhesive for monocytes. *J Biol Chem* 2014;289:11410–11420.
- ²⁶¹ Zhou YJ, Li A, Song YL, y col. Role of Sclerostin in the Bone Loss of Postmenopausal Chinese Women with Type 2 Diabetes. *Chin Med Sci J* 2013; 28(3):135-139.
- ²⁶² Ma Y-HV, Schwartz AV, Sigurdsson S, y col. Circulating sclerostin associated with vertebral bone marrow fat in older men but not women. *J Clin Endocrinol Metab* 2014;99:E2584–E2590.
- ²⁶³ Kim TN, Park MS, Yang SJ, y col. Prevalence and determinant factors of sarcopenia in patients with type 2 diabetes: the Korean Sarcopenic Obesity Study (KSOS). *Diabetes Care* 2010;33:1497–1499.
- ²⁶⁴ Macgilchrist C, Paul L, Ellis BM, y col. Lower-limb risk factors for falls in people with diabetes mellitus. *Diabet Med* 2010;27:162–168.
- ²⁶⁵ Umegaki H. Sarcopenia and diabetes: Hyperglycemia is a risk factor for age-associated muscle mass and functional reduction. *J Diabetes Investig* 2015;6:623–624.
- ²⁶⁶ Tanaka K, Kanazawa I, Sugimoto T. Elevated Serum Pentosidine and Decreased Serum IGF-I Levels are Associated with Loss of Muscle Mass in Postmenopausal Women with Type 2 Diabetes Mellitus. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2016;124(3):163-6.
- ²⁶⁷ Kearns AE, Khosla S, Kostenuik PJ. Receptor activator of nuclear factor kappaB ligand and osteoprotegerin regulation of bone remodeling in health and disease. *Endocr Rev* 2008;29:155–192.
- ²⁶⁸ Pater A, Sypniewska G, Pilecki O. Biochemical markers of bone cell activity in children with type 1 diabetes mellitus. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2010;23:81–86.
- ²⁶⁹ Fekih O, Triki H, Triki S, y col. Osteoprotegerin as a marker of cardiovascular risk in children and adolescents with type 1 diabetes. *Pediatr Diabetes* 2017;18(3):230-236.
- ²⁷⁰ Rozas Moreno P, Reyes García R, García-Martín A, y col. Serum osteoprotegerin: bone or cardiovascular marker in Type 2 diabetes males? *J Endocrinol Invest* 2013;36(1):16-20.

-
- ²⁷¹ Mani A, Radhakrishnan J, Wang H, y col. LRP6 mutation in a family with early coronary disease and metabolic risk factors. *Science* 2007;315(5816):1278-82.
- ²⁷² Owen KR, McCarthy MI. Genetics of type 2 diabetes. *Curr Opin Genet Dev* 2007; 17: 239-244.
- ²⁷³ Smith U. TCF7L2 and type 2 diabetes--we WNT to know. *Diabetologia* 2007; 50: 5-7.
- ²⁷⁴ Manolagas SC. From estrogen-centric to aging and oxidative stress: a revised perspective of the pathogenesis of osteoporosis. *Endocr Rev* 2010; 31: 266-300.
- ²⁷⁵ Jin T. The WNT signalling pathway and diabetes mellitus. *Diabetologia* 2008; 51: 1771-1780
- ²⁷⁶ Peña JM, Aspberg S, MacFadyen J, y col. Statin therapy and risk of fracture: results from the JUPITER randomized clinical trial. *JAMA Internal Medicine* 2015;175:171-177.
- ²⁷⁷ Lattanzio S, Santilli F, Liani R, y col. Circulating dickkopf-1 in diabetes mellitus: association with platelet activation and effects of improved metabolic control and low-dose aspirin. *J Am Heart Assoc* 2014;3(4).
- ²⁷⁸ Tsentidis C, Gourgiotis D, Kossiva L, y col. Increased levels of Dickkopf-1 are indicative of Wnt/ β -catenin downregulation and lower osteoblast signaling in children and adolescents with type 1 diabetes mellitus, contributing to lower bone mineral density. *Osteoporos Int* 2017;28(3):945-953.
- ²⁷⁹ Silverman SL, Cummings SR, Watts NB. Recommendations for the clinical evaluation of agents for treatment of osteoporosis: consensus of an expert panel representing the American Society for Bone and Mineral Research (ASBMR), the International Society for Clinical Densitometry (ISCD), and the National Osteoporosis Foundation (NOF). *J Bone Mineral Res* 2008;23(1):159-65.
- ²⁸⁰ Grey A. Skeletal consequences of thiazolidinedione therapy. *Osteoporos Int* 2008;19(2):129-37.
- ²⁸¹ Alba M, Xie J, Fung A, y col. The effects of canagliflozin, a sodium glucose cotransporter 2 inhibitor, on mineral metabolism and bone in patients with type 2 diabetes mellitus. *Curr Med Res Opin* 2016;32(8):1375-85.
- ²⁸² Vestergaard P, Rejnmark L, Mosekilde L. Relative fracture risk in patients with diabetes mellitus, and the impact of insulin and oral antidiabetic medication on relative fracture risk. *Diabetologia* 2005;48(7):1292-9.
- ²⁸³ Lapane KL, Yang S, Brown MJ, y col. Sulfonylureas and risk of falls and fractures: a systematic review. *Drugs Aging* 2013;30(7):527-47.
- ²⁸⁴ Monami M, Dicembrini I, Antenore A, y col. Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors and bone fractures: a meta-analysis of randomized clinical trials. *Diabetes Care* 2011;34(11):2474-6.
- ²⁸⁵ Pscherer S, Kostev K, Dippel FW, y col. Fracture risk in patients with type 2 diabetes under different antidiabetic treatment regimens: a retrospective database analysis in primary care. *Diabetes Metab Syndr Obes* 2016;9:17-23.
- ²⁸⁶ Napoli N, Strotmeyer ES, Ensrud KE, y col. Fracture risk in diabetic elderly men: the MrOS study. *Diabetologia* 2014; 57: 2057-65.

-
- ²⁸⁷ Li CI, Liu CS, Lin WY, y col. 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; 30: 1338–46.
- ²⁸⁸ Khan TS, Fraser LA. Type 1 diabetes and osteoporosis: from molecular pathways to bone phenotype. *J Osteoporos* 2015; 2015:174186
- ²⁸⁹ Formiga F, Chivite D, Ruiz D, y col. Clinical evidence of diabetes mellitus end-organ damage as risk factor for falls complicated by hip fracture: a multi-center study of 1225 patients. *Diabetes Res Clin Pract* 2015;109:233–237.
- ²⁹⁰ Shanbhogue VV, Hansen S, Frost M, y col. Compromised cortical bone compartment in type 2 diabetes mellitus patients with microvascular disease. *Eur J Endocrinol* 2015;174:115–124.
- ²⁹¹ Zhao Y, Kachroo S, Kawabata H, y col. Association between hypoglycemia and fall-related fractures and health care utilization in older veterans with type 2 diabetes. *Endocr Pract* 2016;22:196–204.
- ²⁹² Forouhi NG, Wareham NJ. Epidemiology of diabetes. *Medicine*. 2019; 47:22–27.
- ²⁹³ Zheng Y, Ley SH, Hu FB. Global aetiology and epidemiology of type 2 diabetes mellitus and its complications. *Nat Rev Endocrinol* 2018; 14:88–98.
- ²⁹⁴ Murea M, Ma L, Freedman BI. Genetic and environmental factors associated with type 2 diabetes and diabetic vascular complications. *Rev Diabet Stud* 2012; 9:6–22.
- ²⁹⁵ Butler AE, Janson J, Bonner-Weir S, y col. Beta-cell deficit and increased beta-cell apoptosis in humans with type 2 diabetes. *Diabetes* 2003; 52:102–110
- ²⁹⁶ Cnop M, Welsh N, Jonas JC, y col. Mechanisms of pancreatic beta-cell death in type 1 and type 2 diabetes: many differences, few similarities. *Diabetes*. 2005; 54Suppl 2S97–107.
- ²⁹⁷ U.K. Prospective Diabetes Study Group. Overview of 6 years' therapy of type II diabetes: a progressive disease. U.K. Prospective Diabetes Study Group. *Diabetes* 1995; 44:1249–1258.
- ²⁹⁸ NCD Risk Factor Collaboration (NCD-RisC). Trends in adult body-mass index in 200 countries from 1975 to 2014: a pooled analysis of 1698 population-based measurement studies with 19.2 million participants. *Lancet* 2016 Apr 2;387(10026):1377-1396.
- ²⁹⁹ Ward ZJ, Bleich SN, Cradock AL, y col. Projected U.S. State-Level Prevalence of Adult Obesity and Severe Obesity. *N Engl J Med* 2019;381(25):2440-2450.
- ³⁰⁰ American Diabetes Association. Comprehensive Medical Evaluation and Assessment of Comorbidities: Standards of Medical Care in Diabetes-2020. *Diabetes Care* 2020 ;43(1):S37-S47.
- ³⁰¹ Sluik D, Buijsse B, Muckelbauer R, y col. Physical Activity and Mortality in Individuals With Diabetes Mellitus: A Prospective Study and Meta-analysis. *Arch Intern Med* 2012;172(17):1285-95.
- ³⁰² Holman RR, Paul SK, Bethel MA, y col. 10-year follow-up of intensive glucose control in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008;359(15):1577-89.

-
- ³⁰³ Chien CL, Chen YC, Malone DC, y col. Cost-utility analysis of second-line anti-diabetic therapy in patients with type 2 diabetes mellitus inadequately controlled on metformin. *Curr Med Res Opin* 2020;36(10):1619-1626.
- ³⁰⁴ Rodbard HW, Jellinger PS, Davidson JA, y col. Statement by an American Association of Clinical Endocrinologists/American College of Endocrinology consensus panel on type 2 diabetes mellitus: an algorithm for glycemic control. *Endocr Pract* 2009;15(6):540-59.
- ³⁰⁵ Inzucchi SE, Bergenstal RM, Buse JB, y col. Management of hyperglycemia in type 2 diabetes, 2015: a patient-centered approach: update to a position statement of the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. *Diabetes Care* 2015;38:140– 149.
- ³⁰⁶ Saydah SH, Fradkin J, Cowie CC. Poor control of risk factors for vascular disease among adults with previously diagnosed diabetes. *JAMA*. 2004;291(3):335-42.
- ³⁰⁷ Stratton IM y col. Association of glycaemia with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 35):prospective observational study. *BMJ* 2000;321:405–12.
- ³⁰⁸ Paty BW. The Role of Hypoglycemia in Cardiovascular Outcomes in Diabetes. *Can J Diabetes* 2015;39(5):155-9.
- ³⁰⁹ Jablonski NG, Chaplin G. The roles of vitamin D and cutaneous vitamin D production in human evolution and health. *International Journal of Paleopathology* 2018; 23: 54–59.
- ³¹⁰ Boucher BJ. Why do so many trials of vitamin D supplementation fail? *Endocr Connect* 2020;9(9):R195-R206.
- ³¹¹ Hu FB, Meigs JB, Li TY, y col. Inflammatory markers and risk of developing type 2 diabetes in women. *Diabetes* 2004;53(3):693–700.
- ³¹² Abbasi F, Blasey C, Feldman D, y col. Low circulating 25-hydroxyvitamin D concentrations are associated with defects in insulin action and insulin secretion in persons with prediabetes. *J Nutr* 2015;145(4):714–719.
- ³¹³ Esteghamati A, Aryan Z, Esteghamati A, y col. Vitamin D deficiency is associated with insulin resistance in nondiabetics and reduced insulin production in type 2 diabetics. *Horm Metab Res* 2015;47(4):273–279.
- ³¹⁴ Kayaniyil S, Vieth R, Retnakaran R, y col. Association of vitamin D with insulin resistance and beta-cell dysfunction in subjects at risk for type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2010;33(6):1379–1381.
- ³¹⁵ Gulseth HL, Gjelstad IM, Tierney AC, y col. Serum vitamin D concentration does not predict insulin action or secretion in European subjects with the metabolic syndrome. *Diabetes Care* 2010;33(4):923–925.
- ³¹⁶ Chiu KC, Chuang LM, Lee NP, y col. Insulin sensitivity is inversely correlated with plasma intact parathyroid hormone level. *Metabolism* 2000;49(11): 1501–1505.

-
- ³¹⁷ Wei Y, Sowers JR, Clark SE, y col. Angiotensin II–induced skeletal muscle insulin resistance mediated by NF-kappaB activation via NADPH oxidase. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2007;294(2):E345–E351.
- ³¹⁸ Yuan W, Pan W, Kong J, y col. 1,25-dihydroxyvitamin D3 suppresses renin gene transcription by blocking the activity of the cyclic AMP response element in the renin gene promoter. *J Biol Chem* 2007; 282(41):29821–29830.
- ³¹⁹ Gilsanz V, Kremer A, Mo AO, Wren TA, Kremer R. Vitamin D status and its relation to muscle mass and muscle fat in young women. *J Clin Endocrinol Metab.* 2010;95(4):1595–1601.
- ³²⁰ Pham TM, Ekwaru JP, Loehr SA, y col. The relationship of serum 25-hydroxyvitamin D and insulin resistance among nondiabetic Canadians: a longitudinal analysis of participants of a preventive health program. *PLoS One* 2015;10(10): e0141081.
- ³²¹ Scragg R, Sowers M, Bell C; Third National Health and Nutrition Examination Survey. Serum 25-hydroxyvitamin D, diabetes, and ethnicity in the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Diabetes Care* 2004;27(12):2813–2818.
- ³²² Pinelli NR, Jaber LA, Brown MB, y col. Serum 25-hydroxy vitamin D and insulin resistance, metabolic syndrome, and glucose intolerance among Arab Americans. *Diabetes Care* 2010; 33(6):1373–1375.
- ³²³ Zhao G, Ford ES, Li C. Associations of serum concentrations of 25-hydroxyvitamin D and parathyroid hormone with surrogate markers of insulin resistance among U.S. adults without physician diagnosed diabetes: NHANES, 2003–2006. *Diabetes Care* 2009; 33(2):344–347.
- ³²⁴ Marques-Vidal P, Vollenweider P, Guessous I, y col. Serum Vitamin D concentrations are not associated with insulin resistance in Swiss adults. *J Nutr* 2015; 145(9):2117–2122.
- ³²⁵ Martins D, Wolf M, Pan D, y col. Prevalence of cardiovascular risk factors and the serum levels of 25-hydroxyvitamin D in the United States: data from the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Arch Intern Med* 2007;167(11):1159–1165.
- ³²⁶ Kositsawat J, Freeman VL, Gerber BS, y col. Association of A1C levels with vitamin D status in U.S. adults: data from the National Health and Nutrition Examination Survey. *Diabetes Care* 2010;33(6):1236–1238.
- ³²⁷ Ye Z, Sharp SJ, Burgess S, y col. Association between circulating 25-hydroxyvitamin D and incident type 2 diabetes: a Mendelian randomisation study. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2015;3(1):35–42.
- ³²⁸ Di Cesar DJ, Ploutz-Snyder R, Weinstock RS, y col. Vitamin D deficiency is more common in type 2 than in type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2006;29(1):174.
- ³²⁹ Fontanive TO, Dick NRM, Valente MCS, y col. Seasonal variation of vitamin D among healthy adult men in a subtropical region. *Rev Assoc Med Bras (1992)* 2020;66(10):1431-1436.
- ³³⁰ Herly M, Stengaard-Pedersen K, Vestergaard P, y col. Impact of season on the association between vitamin D levels at diagnosis and one-year remission in early Rheumatoid Arthritis. *Sci Rep* 2020;10(1):7371.

-
- ³³¹ Hribar M, Hristov H, Gregorič M, y col. Nutrihealth Study: Seasonal Variation in Vitamin D Status Among the Slovenian Adult and Elderly Population. *Nutrients* 2020;12(6):1838.
- ³³² Niculescu DA, Capatina CAM, Dusceac R, y col. Seasonal variation of serum vitamin D levels in Romania. *Arch Osteoporos* 2017;12(1):113.
- ³³³ Costanzo PR, Elías NO, Kleiman Rubinsztein J, y col. Ultraviolet radiation impact on seasonal variations of serum 25-hydroxy-vitamin D in healthy young adults in Buenos Aires. *Medicina (B Aires)* 2011;71(4):336-42.
- ³³⁴ Lagunova Z, Porojnicu AC, Lindberg F, y col. The dependency of vitamin D status on body mass index, gender, age and season. *Anticancer Res* 2009;29(9):3713-20.
- ³³⁵ Mutt SJ, Hyppönen E, Saarnio J, y col. Vitamin D and adipose tissue-more than storage. *Front Physiol* 2014;5:228.
- ³³⁶ Carrelli A, Bucovsky M, Horst R, y col. Vitamin D Storage in Adipose Tissue of Obese and Normal Weight Women. *J Bone Miner Res* 2017;32(2):237-242.
- ³³⁷ Abbas MA. Physiological functions of Vitamin D in adipose tissue. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2017;165(Pt B):369-381.
- ³³⁸ Al Dossari KK, Ahmad G, Aljowair A, y col. Association of vitamin D with glycemic control in Saudi patients with type 2 diabetes: A retrospective chart review study in an emerging university hospital. *J Clin Lab Anal* 2020;34(2):e23048.
- ³³⁹ Wu C, Qiu S, Zhu X, Li L. Vitamin D supplementation and glycemic control in type 2 diabetes patients: A systematic review and meta-analysis. *Metabolism* 2017;73:67-76.
- ³⁴⁰ Emadzadeh M, Sahebi R, Khedmatgozar H, Sy col. A systematic review and meta-analysis of the effect of Vitamin D-fortified food on glycemic indices. *Biofactors* 2020;46(4):502-513.
- ³⁴¹ Mirhosseini N, Vatanparast H, Mazidi M, y col. The Effect of Improved Serum 25-Hydroxyvitamin D Status on Glycemic Control in Diabetic Patients: A Meta-Analysis. *J Clin Endocrinol Metab* 2017;102(9):3097-3110.
- ³⁴² Angellotti E, D'Alessio D, Dawson-Hughes B, y col. Vitamin D supplementation in patients with type 2 diabetes: The vitamin D for established type 2 diabetes (DDM2) study. *J Endocr Soc* 2018;2:310–21.
- ³⁴³ Pittas AG, Dawson-Hughes B, Sheehan P, y col. Vitamin D supplementation and prevention of type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2019;381:520–30.
- ³⁴⁴ Wallace HJ, Holmes L, Ennis CN, y col. Effect of vitamin D3 supplementation on insulin resistance and β -cell function in prediabetes: A double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Am J Clin Nutr* 2019;110:1138–47.
- ³⁴⁵ Niroomand M, Fotouhi A, Irannejad N, y col. Does high-dose vitamin D supplementation impact insulin resistance and risk of development of diabetes in patients with prediabetes? A double-blind randomized clinical trial. *Diabetes Res Clin Pract* 2019;148:1-9.
- ³⁴⁶ Moreira-Lucas TS, Duncan AM, Rabasa-Lhoret R, y col. Effect of vitamin D supplementation on oral glucose tolerance in individuals with low vitamin D status and increased risk for

developing type 2 diabetes (EVIDENCE): A double-blind, randomized, placebo-controlled clinical trial. *Diabetes Obes Metab* 2017;19(1):133-141.

³⁴⁷ Lv WS, Zhao WJ, Gong SL, y col. Serum 25-hydroxyvitamin D levels and peripheral neuropathy in patients with type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *J Endocrinol Invest* 2015;38(5):513-518.

³⁴⁸ Herrmann M, Sullivan DR, Veillard AS, y col. Serum 25-hydroxyvitamin D: a predictor of macrovascular and microvascular complications in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2015; 38:521–8.

³⁴⁹ He R, Shen J, Liu F, y col. Vitamin D deficiency increases the risk of retinopathy in Chinese patients with type 2 diabetes. *Diabet Med* 2014; 31:1657–64.

³⁵⁰ Alcubierre N, Valls J, Rubinat E, y col. . Vitamin D deficiency is associated with the presence and severity of diabetic retinopathy in type 2 diabetes mellitus. *J Diabetes Resn* 2015; 2015:374178.

³⁵¹ American Diabetes Association. Microvascular Complications and Foot Care: Standards of Medical Care in Diabetes-2020. *Diabetes Care* 2020; 43:S135–S51.

³⁵² Zoppini G, Galletti A, Targher G, y col. Lower levels of 25-hydroxyvitamin D3 are associated with a higher prevalence of microvascular complications in patients with type 2 diabetes. *BMJ Open Diabetes Res Care* 2015;3(1):e000058.

³⁵³ Patrick PA, Visintainer PF, Shi Q y col. . Vitamin D and retinopathy in adults with diabetes mellitus. *Arch Ophthalmol* 2012;130:756–60.

³⁵⁴ Umanath K, Lewis JB. Update on Diabetic Nephropathy: Core Curriculum 2018. *Am J Kidney Dis* 2018;71(6):884-895.

³⁵⁵ Deng X, Cheng J, Shen M. Vitamin D improves diabetic nephropathy in rats by inhibiting renin and relieving oxidative stress. *J Endocrinol Invest* 2016;39(6):657-66.

³⁵⁶ Izquierdo MJ, Cavia M, Muñoz P, y col. Paricalcitol reduces oxidative stress and inflammation in hemodialysis patients. *BMC Nephrol* 2012;13:159.

³⁵⁷ Li YC. Podocytes as target of vitamin D. *Curr Diabetes Rev* 2011;7(1):35-40.

³⁵⁸ Eltablawy N, Ashour H, Rashed LA, y col. Vitamin D protection from rat diabetic nephropathy is partly mediated through Klotho expression and renin-angiotensin inhibition. *Arch Physiol Biochem* 2018;124(5):461-467.

³⁵⁹ Parving HH, Lehnert H, Bröchner-Mortensen J, y col. The effect of irbesartan on the development of diabetic nephropathy in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2001;345(12):870-8.

³⁶⁰ Huang Y, Yu H, Lu J, y col. Oral supplementation with cholecalciferol 800 IU ameliorates albuminuria in Chinese type 2 diabetic patients with nephropathy. *PLoS One* 2012; 7: e50510.

³⁶¹ Kondo M, Toyoda M, Miyatake H, y col. The prevalence of 25-hydroxyvitamin D deficiency in Japanese patients with diabetic nephropathy. *Intern Med* 2016; 55: 2555–2562.

-
- ³⁶² Dall'Agnol A, Brondani LA, Cancelier VDA, y col. Lower serum 25-hydroxyvitamin D levels are associated with impaired glomerular filtration rate in type 2 diabetes patients. *Ther Adv Endocrinol Metab* 2020;11:2042018820930904.
- ³⁶³ Sipahi S, Acikgoz SB, Genc AB, y col. The association of vitamin D status and vitamin D replacement therapy with glycemic control, serum uric acid levels, and microalbuminuria in patients with type 2 diabetes and chronic kidney disease. *Med Princ Pract* 2017; 26: 146–151.
- ³⁶⁴ Sánchez-Hernández RM, García-Cantón C, Lorenzo DL, y col. The specific relationship between vitamin D deficiency and diabetic nephropathy among patients with advanced chronic kidney disease: a cross-sectional study in Gran Canaria, Spain. *Clin Nephrol* 2015; 83: 218–224.
- ³⁶⁵ Peng Y, Li LJ. Serum 25-hydroxyvitamin D level and diabetic nephropathy in patients with type 2 diabetes mellitus. *Int Urol Nephrol* 2015; 47: 983–989.
- ³⁶⁶ Shao Y, Lv C, Yuan Q, y col. Levels of serum 25(OH)VD3, HIF-1 α , VEGF, vWf, and IGF-1 and their correlation in type 2 diabetes patients with different urine albumin creatinine ratio. *J Diabetes Res* 2016; 2016: 1925424.
- ³⁶⁷ Usluogullari CA, Balkan F, Caner S, y col. The relationship between microvascular complications and vitamin D deficiency in type 2 diabetes mellitus. *BMC Endocr Disord* 2015; 15: 33.
- ³⁶⁸ de Boer IH, Sachs MC, Cleary PA, y col. Circulating vitamin D metabolites and kidney disease in type 1 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab* 2012;97(12):4780-8.
- ³⁶⁹ Agarwal R, Acharya M, Tian J, y col. Antiproteinuric effect of oral paricalcitol in chronic kidney disease. *Kidney Int.* 2005;68(6):2823-8.
- ³⁷⁰ Alborzi P, Patel NA, Peterson C, y col. Paricalcitol reduces albuminuria and inflammation in chronic kidney disease: a randomized double-blind pilot trial. *Hypertension* 2008;52(2):249-55.
- ³⁷¹ de Zeeuw D, Agarwal R, Amdahl M, y col. Selective vitamin D receptor activation with paricalcitol for reduction of albuminuria in patients with type 2 diabetes (VITAL study): a randomised controlled trial. *Lancet* 2010;376(9752):1543-51.
- ³⁷² Barrett EJ, Liu Z, Khamaisi M, y col. Diabetic microvascular disease: an endocrine society scientific statement. *J Clin Endocrinol Metab* 2017; 102: 4343–4410.
- ³⁷³ Peltier A, Goutman SA, Callaghan BC. Painful diabetic neuropathy. *BMJ* 2014 May 6;348:g1799.
- ³⁷⁴ Malik RA. Pathology of human diabetic neuropathy. *Handb Clin Neurol* 2014;126:249-59.
- ³⁷⁵ Naveilhan P, Neveu I, Wion D, y col. 1,25-Dihydroxyvitamin D₃, an inducer of glial cell line-derived neurotrophic factor. *Neuroreport* 1996;7(13):2171-5.
- ³⁷⁶ Eyles DW, Smith S, Kinobe R, y col. Distribution of the vitamin D receptor and 1 alpha-hydroxylase in human brain. *J Chem Neuroanat* 2005;29(1):21-30.
- ³⁷⁷ Jung CH, Kim KJ, Kim BY, y col. Relationship between vitamin D status and vascular complications in patients with type 2 diabetes mellitus. *Nutr Res* 2016;36(2):117-24.

-
- ³⁷⁸ Lee P, Chen R. Vitamin D as an analgesic for patients with type 2 diabetes and neuropathic pain. *Arch Intern Med* 2008;168(7):771-2.
- ³⁷⁹ Shehab D, Al-Jarallah K, Mojiminiyi OA, y col. Does Vitamin D deficiency play a role in peripheral neuropathy in Type 2 diabetes? *Diabet Med* 2012;29(1):43-9.
- ³⁸⁰ Zhang B, Zhao W, Tu J, y col. The relationship between serum 25-hydroxyvitamin D concentration and type 2 diabetic peripheral neuropathy: A systematic review and a meta-analysis. *Medicine (Baltimore)* 2019;98(48):e18118.
- ³⁸¹ Shehab D, Al-Jarallah K, Abdella N, y col. Prospective evaluation of the effect of short-term oral vitamin d supplementation on peripheral neuropathy in type 2 diabetes mellitus. *Med Princ Pract* 2015;24(3):250-6.
- ³⁸² Verrotti A, Loiacono G, Mohn A, et I. New insights in diabetic autonomic neuropathy in children and adolescents. *Eur J Endocrinol* 2009;161(6):811-8.
- ³⁸³ Van Belle TL, Gysemans C, Mathieu C. Vitamin D and diabetes: the odd couple. *Trends Endocrinol Metab* 2013;24(11):561-8.
- ³⁸⁴ Lee JH, Gadi R, Spertus JA, y col. Prevalence of vitamin D deficiency in patients with acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 2011;107(11):1636-8.
- ³⁸⁵ Ng LL, Sandhu JK, Squire IB, y col. Vitamin D and prognosis in acute myocardial infarction. *Int J Cardiol* 2013;168(3):2341-6.
- ³⁸⁶ Sun Q, Pan A, Hu FB, Manson JE, Rexrode KM. 25-Hydroxyvitamin D levels and the risk of stroke: a prospective study and meta-analysis. *Stroke*. 2012 Jun;43(6):1470-7.
- ³⁸⁷ Costanzo S, De Curtis A, Di Castelnuovo Ay col. Serum vitamin D deficiency and risk of hospitalization for heart failure: Prospective results from the Moli-sani study. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2018;28(3):298-307.
- ³⁸⁸ Ford JA, MacLennan GS, Avenell A, y col. Cardiovascular disease and vitamin D supplementation: trial analysis, systematic review, and meta-analysis. *Am J Clin Nutr* 2014;100(3):746-55.
- ³⁸⁹ Kendrick J, Targher G, Smits G, y col. 25-Hydroxyvitamin D deficiency is independently associated with cardiovascular disease in the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Atherosclerosis* 2009;205(1):255-60.
- ³⁹⁰ Giovannucci E, Liu Y, Hollis BW, y col. 25-hydroxyvitamin D and risk of myocardial infarction in men: a prospective study. *Arch Intern Med* 2008;168(11):1174-80.
- ³⁹¹ Heidari B, Nargesi AA, Hafezi-Nejad N, y col. Assessment of serum 25-hydroxy vitamin D improves coronary heart disease risk stratification in patients with type 2 diabetes. *Am Heart J* 2015;170(3):573-9.e5.
- ³⁹² Reis JP, Michos ED, von Muhlen D, y col. Differences in vitamin D status as a possible contributor to the racial disparity in peripheral arterial disease. *Am J Clin Nutr* 2008;88(6):1469–1477.

-
- ³⁹³ Melamed ML, Muntner P, Michos ED, y col. Serum 25-hydroxyvitamin D levels and the prevalence of peripheral arterial disease: results from NHANES 2001 to 2004. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2008;28(6):1179–1185.
- ³⁹⁴ Zagura M, Serg M, Kampus P, y col. Aortic stiffness and vitamin D are independent markers of aortic calcification in patients with peripheral arterial disease and in healthy subjects. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2011;42(5):689–695.
- ³⁹⁵ Garcia-Canton C, Bosch E, Ramirez A, y col. Vascular calcification and 25-hydroxyvitamin D levels in non-dialysis patients with chronic kidney disease stages 4 and 5. *Nephrol Dial Transplant* 2011;26(7):2250–2256.
- ³⁹⁶ Liew JY, Sasha SR, Ngu PJ, y col. Circulating vitamin D levels are associated with the presence and severity of coronary artery disease but not peripheral arterial disease in patients undergoing coronary angiography. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2015;25(3):274–279.
- ³⁹⁷ McDermott MM, Liu K, Ferrucci L, y col. Vitamin D status, functional decline, and mortality in peripheral artery disease. *Vasc Med* 2014;19(1):18–26.
- ³⁹⁸ Yuan J, Jia P, Hua L, y col. Vitamin D deficiency is associated with risk of developing peripheral arterial disease in type 2 diabetic patients. *BMC Cardiovasc Disord* 2019;19(1):145.
- ³⁹⁹ Gifre L, Peris P, Monegal A, y col. Osteomalacia revisited. A report on 28 cases. *Clin Rheumatol* 2011;30:639-45.
- ⁴⁰⁰ Cunha JS, Ferreira V M, Maquigussa E, y col. Effects of high glucose and high insulin concentrations on osteoblast function invitro. *Cell Tissue Res* 2014; 358:249-56.
- ⁴⁰¹ Botolin S, McCabe LR. Chronic hyperglycemia modulates osteoblast gene expression through osmotic and non-osmotic pathways. *J Cell Biochem* 2006; 99:411-24.
- ⁴⁰² McCarthy AD, Etcheverry SB, Cortizo AM. Effect of advanced glycation endproducts on the secretion of insulin-like growth factorol and its binding proteins: role in osteoblast development. *Acta Diabetol* 2001; 38:113-22.
- ⁴⁰³ Tanaka K, Yamaguchi T, Kanazawa I, y col. Effects of high glucose and advanced glycation end products on the expressions of sclerostin and RANKL as well as apoptosis in osteocyte-like MLO-Y4-A2 cells. *Biochem Biophys Res Commun* 2015; 461(2):193-9.
- ⁴⁰⁴ Klein GL. Insulin and bone: recent developments. *World J Diabetes* 2014; 15;5(1):14-6.
- ⁴⁰⁵ Yang J, Zhang X, Wang W, y col. Insulin stimulates osteoblast proliferation and differentiation through erk and pi3k in mg-63 cells. *Cell Biochem Funct* 2010; 28(4):334-41.
- ⁴⁰⁶ Sinha B, Ghosal S. Assessing the need for pioglitazone in the treatment of patients with type 2 diabetes: a meta-analysis of its risks and benefits from prospective trials. *Sci Rep* 2020;10(1):15781.
- ⁴⁰⁷ Lou Y, Yu Y, Duan J, y col. Sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors and fracture risk in patients with type 2 diabetes mellitus: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Ther Adv Chronic Dis* 2020;11:2040622320961599.
- ⁴⁰⁸ Kim Y, Park S, Kim T, y col. The association of serum 25-hydroxyvitamin D and vertebral fractures in patients with type 2 diabetes. *Endocr J* 2013;60:179–84.

-
- ⁴⁰⁹ Gregorio F, Cristallini S, Santeusano F, y col. Osteopenia associated with non-insulin dependent diabetes mellitus: what are the causes? *Diabetes Res Clin Pract* 1994; 23(1):43-54.
- ⁴¹⁰ Hie M, Iitsuka N, Otsuka T, y col. Insulin dependent diabetes mellitus decreases osteoblastogenesis associated with the inhibition of Wnt signaling through increased expression of Sost and Dkk1 and inhibition of Akt activation. *Int J Mol Med* 2011; 28(3):455-62.
- ⁴¹¹ Gaudio A, Privitera F, Battaglia K, y col. Sclerostin levels associated with inhibition of the Wnt/ β -catenin signaling and reduced bone turnover in type 2 diabetes mellitus. *J Clin Endocrinol Metab* 2012;97:3744–50.
- ⁴¹² Yang Y, Hu X, Zhang Q, Zou R. Diabetes mellitus and risk of falls in older adults: a systematic review and meta-analysis. *Age Ageing* 2016; 45(6):761-7.
- ⁴¹³ Yokomoto-Umakoshi M, Kanazawa I, Kondo S, Sugimoto T. Association between the risk of falls and osteoporotic fractures in patients with type 2 diabetes mellitus. *Endocr J* 2017;64(7):727-734.
- ⁴¹⁴ Jules J, Feng X. In vitro investigation of the roles of the proinflammatory cytokines tumor necrosis factor- α and interleukin- 1 in murine osteoclastogenesis. *Methods Mol Biol* 2014; 1155:109-23.
- ⁴¹⁵ De LC, Kanis JA, Oden A, y col. Body mass index as a predictor of fracture risk: a metaanalysis. *Osteoporos Int* 2005; 16(11):1330-8.
- ⁴¹⁶ Prieto-Alhambra D, Premaor MO, Fina Aviles F, y col. The association between fracture and obesity is site-dependent: a population-based study in postmenopausal women. *J Bone Miner Res* 2012; 7(2):294-300.
- ⁴¹⁷ Brazill JM, Beeve AT, Craft CS, Ivanusic JJ, Scheller EL. Nerves in bone: evolving concepts in pain and anabolism. *J Bone Miner Res* 2019;34(8):1393–1406.
- ⁴¹⁸ Rishaug U, Birkeland KI, Falch JA, y col. Bone mass in non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Scand J Clin Lab Invest* 1995;55:257–262.
- ⁴¹⁹ van Daele PL, Stolk RP, Burger H, y col. Bone density in non-insulin-dependent diabetes mellitus. The Rotterdam study. *Ann Intern Med.* 1995;122:409–414.
- ⁴²⁰ Reid IR, Evans MC, Ames R, y col. The influence of osteophytes and aortic calcification on spinal mineral density in postmenopausal women. *J Clin Endocrinol Metab* 1991;72(6):1372-4.
- ⁴²¹ Paiva LC, Filardi S, Pinto-Neto AM, y col. Impact of degenerative radiographic abnormalities and vertebral fractures on spinal bone density of women with osteoporosis. *Sao Paulo Med J* 2002;120(1):9-12.
- ⁴²² Lloyd JT, Alley DE, Hawkes WG, y col. Body mass index is positively associated with bone mineral density in US older adults. *Arch Osteoporos* 2014;9:175.
- ⁴²³ Leslie WD, Morin SN, Majumdar SR, y col. Effects of obesity and diabetes on rate of bone density loss. *Osteoporos Int* 2018;29(1):61-67.
- ⁴²⁴ Majima T, Komatsu Y, Yamada T, y col. 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;16:907–13.

-
- ⁴²⁵ Schwartz AV, Sellmeyer DE, Ensrud KE, y col. Older women with diabetes have an increased risk of fracture: a prospective study. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86:32–8.
- ⁴²⁶ Brown SA, Sharpless JL. Osteoporosis: an underappreciated complication of diabetes. *Clin Diabetes* 2004;22:10–20.
- ⁴²⁷ Gani LU, Saripalli KR, Fernandes K, y col. Bone mineral density and trabecular bone score in elderly type 2 diabetes Southeast Asian patients with severe osteoporotic hip fractures. *PLoS One* 2020;15(11):e0241616.
- ⁴²⁸ Oei L, Zillikens MC, Dehghan A, y col. High bone mineral density and fracture risk in type 2 diabetes as skeletal complications of inadequate glucose control: the Rotterdam Study. *Diabetes Care* 2013;36(6):1619-28.
- ⁴²⁹ Zhou Y, Li Y, Zhang D, y col. Prevalence and predictors of osteopenia and osteoporosis in postmenopausal Chinese women with type 2 diabetes. *Diabetes Res Clin Pract* 2010;90(3):261-9.
- ⁴³⁰ Jackuliak P, Kužma M, Killinger Z, y col. Good long-term glycemic compensation is associated with better trabecular bone score in postmenopausal women with type 2 diabetes. *Physiol Res* 2019;68(Suppl 2):S149-S156.
- ⁴³¹ Chapuy MC, Arlot ME, Duboeuf F, y col. Vitamin D3 and calcium to prevent hip fractures in the elderly women. *N Engl J Med* 1992;327(23):1637.
- ⁴³² Chapuy MC, Pamphile R, Paris E, y col. Combined calcium and vitamin d3 supplementation in elderly women: confirmation of reversal of secondary hyperparathyroidism and hip fracture risk: the decalyos II study. *Osteoporosis International* 2002;13(3):257–264.
- ⁴³³ Bischoffferari HA, Zhang Y, Kiel DP, y col. Positive association between serum 25-hydroxyvitamin d level and bone density in osteoarthritis. *Arthritis Care & Research* 2005; 53(6):821–826.
- ⁴³⁴ Sadat-Ali M, Al Elq AH, Al-Turki HA, y col. Influence of vitamin D levels on bone mineral density and osteoporosis. *Ann Saudi Med* 2011;31(6):602-8.
- ⁴³⁵ Valcour A, Blocki F, Hawkins DM, y col. Effects of age and serum 25-OH-vitamin d on serum parathyroid hormone levels. *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 2012;97(11):3989–3995.
- ⁴³⁶ Nagasaka S, Murakami T, Uchikawa T, y col. Effect of glycemic control on calcium and phosphorus handling and parathyroid hormone level in patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus.[J]. *Endocrine Journal* 1995;42(3):377–83.
- ⁴³⁷ Chen H, Feng F. Correlation between serum 25-hydroxy vitamin D, parathyroid hormone and osteoporosis in elderly fracture population[J]. *Chinese Journal Of Osteoporosis & Bone Mineral Research* 2013;6(1):20–27.
- ⁴³⁸ Fan Y, Wei F, Lang Y, y col. Diabetes mellitus and risk of hip fractures: a meta-analysis. *Osteoporos Int* 2016;27:219–228.
- ⁴³⁹ Jiajue R, Qi X, Jiang Y, Wang Q, Wang W, Pei Y, Wang X, Huang W, Zheng X, Ning Z, Wang O, Li M, Xing X, Yu W, Xu L, Xia W. Incident Fracture Risk in Type 2 Diabetic

Postmenopausal Women in Mainland China: Peking Vertebral Fracture Study. *Calcif Tissue Int*. 2019 Nov;105(5):466-475.

⁴⁴⁰ Kanis JA, McCloskey EV, Johansson H, y col. European guidance for the diagnosis and management of osteoporosis in postmenopausal women. *Osteoporos Int* 2013;24:23–57.

⁴⁴¹ Delmas PD, van de Langerijt L, Watts NB, y col. Underdiagnosis of vertebral fractures is a worldwide problem: the IMPACT study. *J Bone Miner Res* 2005;20:557–563.

⁴⁴² Cooper C, Atkinson EJ, O’Fallon WM, y col. Incidence of clinically diagnosed vertebral fractures: a population-based study in Rochester, Minnesota, 1985-1989. *J Bone Miner Res* 1992;7: 221–227.

⁴⁴³ Wang J, You W, Jing Z, y col. Increased risk of vertebral fracture in patients with diabetes: a meta-analysis of cohort studies. *Int Orthop* 2016;40:1299–1307.

⁴⁴⁴ . Jia P, Bao L, Chen H, y col. Risk of low-energy fracture in type 2 diabetes patients: a meta-analysis of observational studies. *Osteoporos Int* 2017;28: 3113–3121.

⁴⁴⁵ Moayeri A, Mohamadpour M, Mousavi SF, y col. Fracture risk in patients with type 2 diabetes mellitus and possible risk factors: a systematic review and meta-analysis. *Ther Clin Risk Manag* 2017;13:455–468.

⁴⁴⁶ WangH, Ba Y, XingQ, Du JL. Diabetes mellitus and the risk of fractures at specific sites: a metaanalysis. *BMJ Open* 2019;9:e024067.

⁴⁴⁷ Koromani F, Oei L, Shevroja E, y col. Vertebral Fractures in Individuals With Type 2 Diabetes: More Than Skeletal Complications Alone. *Diabetes Care* 2020;43(1):137-144.

⁴⁴⁸ Conway BN, Long DM, Figaro MK, y col. Glycemic control and fracture risk in elderly patients with diabetes. *Diabetes Res Clin Pract* 2016;115:47–53.

⁴⁴⁹ Schneider AL, Williams EK, Brancati FL, y col. Diabetes and risk of fracture-related hospitalization: the Atherosclerosis Risk in Communities Study. *Diabetes Care* 2013; 36(5):1153–1158.

⁴⁵⁰ Tilling LM, Darawil K, Britton M. Falls as a complication of diabetes mellitus in older people. *J Diabetes Complications* 2006; 20(3):158–162.

⁴⁵¹ Puar TH, Khoo JJ, Cho LW, y col. Association between glycemic control and hip fracture. *J Am Geriatr Soc* 2012;60(8):1493–1497.

⁴⁵² Schwartz AV, Margolis KL, Sellmeyer DE, y col. Intensive glycemic control is not associated with fractures or falls in the ACCORD randomized trial. *Diabetes Care* 2012;35(7):1525–1531.

⁴⁵³ Kanazawa I, Yamaguchi T, Yamamoto M, y col. Relationship between treatments with insulin and oral hypoglycemic agents versus the presence of vertebral fractures in type 2 diabetes mellitus. *J Bone Miner Metab* 2010;28(5):554–560.

⁴⁵⁴ Forsén L, Meyer HE, Midthjell K, y col. Diabetes mellitus and the incidence of hip fracture: results from the Nord-Trøndelag Health Survey. *Diabetologia* 1999;42(8):920–925.

⁴⁵⁵ Lee RH, Sloane R, Pieper C, y col. Glycemic Control and Insulin Treatment Alter Fracture Risk in Older Men With Type 2 Diabetes Mellitus. *J Bone Miner Res* 2019;34(11):2045-2051.

-
- ⁴⁵⁶ Nelson JM, Dufraux K, Cook PF. The relationship between glycemic control and falls in older adults. *J Am Geriatr Soc* 2007; 55(12):2041–2044.
- ⁴⁵⁷ Vavanikunnel J, Charlier S, Becker C, y col. C. Association Between Glycemic Control and Risk of Fracture in Diabetic Patients: A Nested Case-Control Study. *J Clin Endocrinol Metab* 2019 May 1;104(5):1645-1654.
- ⁴⁵⁸ Charlier S, Vavanikunnel J, Becker C, y col. Antidiabetic treatment, level of glycemic control, and risk of fracture in diabetes type 2: A nested case-control study. *J Clin Endocrinol Metab* 2020:dga796.
- ⁴⁵⁹ Lui DTW, Lee CH, Chan YH, y col. HbA_{1c} variability, in addition to mean HbA_{1c}, predicts incident hip fractures in Chinese people with type 2 diabetes. *Osteoporos Int* 2020;31(10):1955-1964.
- ⁴⁶⁰ Kanazawa I, Yamaguchi T, Yamamoto M, y col. Combination of obesity with hyperglycemia is a risk factor for the presence of vertebral fractures in type 2 diabetic men. *Calcif Tissue Int* 2008;83(5):324-31.
- ⁴⁶¹ Liao HW, Saver JL, Wu YL, y col. Pioglitazone and cardiovascular outcomes in patients with insulin resistance, pre-diabetes and type 2 diabetes: A systematic review and meta-analysis. *BMJ Open* 2017;7:e013927.
- ⁴⁶² Yang J, Huang C, Wu S, y col. The effects of dipeptidyl peptidase-4 inhibitors on bone fracture among patients with type 2 diabetes mellitus: A network meta-analysis of randomized controlled trials. *PLoS One* 2017;12:e0187537.
- ⁴⁶³ Azharuddin M, Adil M, Ghosh P, Sharma M. Sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors and fracture risk in patients with type 2 diabetes mellitus: A systematic literature review and Bayesian network meta-analysis of randomized controlled trials. *Diabetes Res Clin Pract* 2018;146:180–90.
- ⁴⁶⁴ Starup-Linde J, Gregersen S, Frost M, y col. Use of glucose-lowering drugs and risk of fracture in patients with type 2 diabetes. *Bone* 2017;95:136-142.
- ⁴⁶⁵ Losada E, Soldevila B, Ali MS, y col. Real-world antidiabetic drug use and fracture risk in 12,277 patients with type 2 diabetes mellitus: a nested case–control study. *Osteoporosis Int* 2018;29: 2079–86.
- ⁴⁶⁶ Paschou SA, Dede AD, Anagnostis PG, y col. Type 2 diabetes and osteoporosis: a guide to optimal management. *J Clin Endocrinol Metab* 2017;102:3621–34.
- ⁴⁶⁷ Napoli N, Schwartz AV, Schafer AL, y col.; Osteoporotic Fractures in Men (MrOS) Study Research Group. Vertebral fracture risk in diabetic elderly men: theMrOS study. *J Bone Miner Res* 2018;33:63–69.
- ⁴⁶⁸ Liu C, Lv H, Niu P, y col. Association between diabetic neuropathy and osteoporosis in patients: a systematic review and meta-analysis. *Arch Osteoporos* 2020;15(1):125.
- ⁴⁶⁹ Viégas M, Costa C, Lopes A, y col. Prevalence of osteoporosis and vertebral fractures in postmenopausal women with type 2 diabetes mellitus and their relationship with duration of the disease and chronic complications. *J Diabetes Complications* 2011;25(4):216-21.

-
- ⁴⁷⁰ Isakova T, Craven TE, Scialla JJ, y col. Change in estimated glomerular filtration rate and fracture risk in the Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes Trial. *Bone* 2015;78:23-7.
- ⁴⁷¹ Baykara M, Öztürk C, Elbüken F. The relationship between bone mineral density and arterial stiffness in women. *Diagn Interv Radiol* 2012;18:441–445.
- ⁴⁷² Uyama O, Yoshimoto Y, Yamamoto Y, y col. Bone changes and carotid atherosclerosis in postmenopausal women. *Stroke* 1997;28:1730–1732.
- ⁴⁷³ Seo SK, Cho S, Kim HY, y col. Bone mineral density, arterial stiffness, and coronary atherosclerosis in healthy postmenopausal women. *Menopause* 2009;16:937–943.
- ⁴⁷⁴ Danilevicius CF, Lopes JB, Pereira RM. Bone metabolism and vascular calcification. *Braz J Med Biol Res* 2007;40:435–442.
- ⁴⁷⁵ McFarlane SI, Muniyappa R, Shin JJ, y col. Osteoporosis and cardiovascular disease: brittle bones and boned arteries, is there a link? *Endocrine* 2004;23:1–10.
- ⁴⁷⁶ Miyaura C, Kusano K, Masuzawa T, y col. Endogenous bone-resorbing factors in estrogen deficiency: cooperative effects of IL-1 and IL-6. *J Bone Miner Res* 1995;10:1365–1373.
- ⁴⁷⁷ Lian XL, Zhang YP, Li X, y col. Exploration on the relationship between the elderly osteoporosis and cardiovascular disease risk factors. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2017;21(19):4386-4390.
- ⁴⁷⁸ Lee SN, Cho JY, Eun YM, y col. Associations between osteoporosis and coronary artery disease in postmenopausal women. *Climacteric* 2016;19(5):458-62.
- ⁴⁷⁹ Ye C, Xu M, Wang S, y col. Decreased Bone Mineral Density Is an Independent Predictor for the Development of Atherosclerosis: A Systematic Review and Meta-Analysis. *PLoS One* 2016;11(5):e0154740.
- ⁴⁸⁰ Broussard DL, Magnus JH. Influence of cardiovascular disease risk factors on the relationship between low bone mineral density and type 2 diabetes mellitus in a multiethnic US population of women and men: a cross-sectional study. *Gend Med* 2008;5(3):229-38.
- ⁴⁸¹ Cakmak HA, Cakmak BD, Yumru AE, y col. The relationships between blood pressure, blood glucose, and bone mineral density in postmenopausal Turkish women. *Ther Clin Risk Manag* 2015;11:1641-8.
- ⁴⁸² Chung DJ, Choi HJ, Chung YS, y col. The prevalence and risk factors of vertebral fractures in Korean patients with type 2 diabetes. *J Bone Miner Metab* 2013;31(2):161-8.
- ⁴⁸³ Kalofoutis C, Piperi C, Kalofoutis A, y col. Type II diabetes mellitus and cardiovascular risk factors: current therapeutic approaches. *Exp Clin Cardiol* 2007;12(1):17–28.
- ⁴⁸⁴ Taniwaki H, Ishimura E, Tabata T, y col. Aortic calcification in haemodialysis patients with diabetes mellitus. *Nephrol Dial Transplan.* 2005;20(11):2472–8
- ⁴⁸⁵ Toussaint ND, Pedagogos E, Lau KK, y col. Lateral lumbar X-ray assessment of abdominal aortic calcification in Australian haemodialysis patients. *Nephrology (Carlton)* 2011;16(4):389–95

-
- ⁴⁸⁶ Niskanen LK, Suhonen M, Siitonen O, y col. Aortic and lower limb artery calcification in type 2 (non-insulindependent) diabetic patients and non-diabetic control subjects. A five year follow-up study. *Atherosclerosis* 1990;84(1):61–71.
- ⁴⁸⁷ Bastos Goncalves F, Voute MT, Hoeks SE, Chonchol MB, Boersma EE, Stolker RJ, y col. Calcification of the abdominal aorta as an independent predictor of cardiovascular events: a meta-analysis. *Heart*. 2012;98(13):988–94.
- ⁴⁸⁸ Naves-Diaz M, Cabezas-Rodriguez I, Barrio-Vazquez S, y col. Low calcidiol levels and risk of progression of aortic calcification. *Osteoporos Int* 2012;23(3):1177–82.
- ⁴⁸⁹ El Maghraoui A, Hamza T, Sadni S, y col. Vitamin D status and abdominal aortic calcification in postmenopausal women. *J Bone Miner Metab* 2018;36(2):229-237.
- ⁴⁹⁰ Canepa M, Ameri P, AlGhatrif M, y col. Role of bone mineral density in the inverse relationship between body size and aortic calcification: results from the Baltimore Longitudinal Study of Aging. *Atherosclerosis* 2014;235(1):169–75.
- ⁴⁹¹ Cirillo C, Bilancio G, Natale F, y col. Cardiovascular calcification and subcortical bone demineralization in hypertension. *Hypertens Res* 2017;40(9):825–30.
- ⁴⁹² Chan JJ, Cupples LA, Kiel DP, y col. Volumetric bone mineral density and vascular and valvular calcification: the Framingham study. *J Bone Miner Res* 2015;30(10):1767–74.
- ⁴⁹³ Rodriguez AJ, Scott D, Hodge A, y col. Associations between hip bone mineral density, aortic calcification and cardiac workload in community-dwelling older Australians. *Osteoporos Int* 2017;28(7):2239–45.
- ⁴⁹⁴ Hanna TN, Zygmunt ME, Harmouche E, y col. Association of lumbar fractures, abdominal aortic calcification, and osteopenia. *Clin Imaging* 2015;39(4):662–6.
- ⁴⁹⁵ Szulc P, Samelson EJ, Sornay-Rendu E, y col. Severity of aortic calcification is positively associated with vertebral fracture in older men—a densitometry study in the STRAMBO cohort. *Osteoporos Int* 2013;24(4):1177–84.
- ⁴⁹⁶ Schulz E, Arfai K, Liu X, y col. Aortic calcification and the risk of osteoporosis and fractures. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89(9):4246–53.
- ⁴⁹⁷ Wei D, Zheng G, Gao Y, y col. Abdominal aortic calcification and the risk of bone fractures: a meta-analysis of prospective cohort studies. *J Bone Miner Metab* 2018;36(4):439-446.
- ⁴⁹⁸ Bolland MJ, Grey A, Avenell A. Effects of Vitamin D supplementation on musculoskeletal health: A systematic review, meta-analysis, and trial sequential analysis. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2018;6:847–58.
- ⁴⁹⁹ Yamamoto M, Yamaguchi T, Yamauchi M y col. Diabetic patients have an increased risk of vertebral fractures independent of BMD or diabetic complications. *J Bone Miner Res* 2009; 24(4):702-9.
- ⁵⁰⁰ Yamamoto M, Yamaguchi T, Yamauchi M, y col. Bone mineral density is not sensitive enough to assess the risk of vertebral fractures in type 2 diabetic women. *Calcif Tissue Int* 2007; 80:353–358.

-
- ⁵⁰¹ Ma L, Oei L, Jiang L, y col. Association between bone mineral density and type 2 diabetes mellitus: a meta-analysis of observational studies. *Eur J Epidemiol* 2012;27:319–332.
- ⁵⁰² Giangregorio LM, Leslie WD, Lix LM, y col. FRAX underestimates fracture risk in patients with diabetes. *J Bone Miner Res* 2012;27:301–308.
- ⁵⁰³ Schousboe JT, Lix LM, Morin SN, y col. Prevalent vertebral fracture on bone density lateral spine (VFA) images in routine clinical practice predict incident fractures. *Bone* 2019; 121:72–79.
- ⁵⁰⁴ Leslie WD, Aubry-Rozier B, Lamy O, y col. Trabecular bone score and diabetes-related fracture risk. *J Clin Endocrinol Metab* 2013;98:602–9.
- ⁵⁰⁵ Yamamoto M, Yamauchi M, Sugimoto T. Prevalent vertebral fracture is dominantly associated with spinal microstructural deterioration rather than bone mineral density in patients with type 2 diabetes mellitus. *PLoS One* 2019;14:e0222571.
- ⁵⁰⁶ Farr JN, Khosla S. Determinants of bone strength and quality in diabetes mellitus in humans. *Bone* 2016;82:28–34.
- ⁵⁰⁷ Choi YJ, Ock SY, Chung YS. Trabecular Bone Score (TBS) and TBS-Adjusted Fracture Risk Assessment Tool are Potential Supplementary Tools for the Discrimination of Morphometric Vertebral Fractures in Postmenopausal Women With Type 2 Diabetes. *J Clin Densitom* 2016;19(4):507-514.
- ⁵⁰⁸ Bianchi L, Volpato S. Muscle dysfunction in type 2 diabetes: a major threat to patient's mobility and independence. *Acta Diabetol* 2016;53:879– 889.
- ⁵⁰⁹ Li G, Prior JC, Leslie WD, y col. Frailty and risk of fractures in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2019;42:507–513.
- ⁵¹⁰ Kanazawa I, Inaba M, Inoue D, y col. Executive summary of clinical practice guide on fracture risk in lifestyle diseases. *J Bone Miner Metab* 2020;10.1007/s00774-020-01149-3.