



Instituto Nacional de Salud Pública

Escuela de Salud Pública de México

Presenta para obtener el título de Maestra en Ciencias de la Salud con área de
concentración en Nutrición

Generación 2013-2015

Modalidad de titulación: Artículo

**ASOCIACIÓN ENTRE SEDENTARISMO E INFLAMACIÓN DE BAJO
GRADO EN MUJERES DE 45 A 65 AÑOS DE EDAD CON
SOBREPESO U OBESIDAD**

LN Angélica Jocelyn Jaen Acosta

Comité de Tesis

Director: M en C Nayeli Macías Morales

Asesor: cDr Alfredo Lagunas Martínez

Cuernavaca Morelos a 04 de Agosto de 2015

Resumen

Introducción. Se ha descrito a inflamación de bajo grado como el mecanismo biológico que media la relación entre tiempo sedentario y morbi-mortalidad. Sin embargo, los estudios al respecto son limitados y muestran inconsistencias dependiendo del método utilizado para medir el tiempo pasado en sedentario.

Objetivo. Analizar la asociación entre el tiempo sedentario medido por acelerometría y diversos marcadores de inflamación de bajo grado en una muestra de mujeres postmenopáusicas con sobrepeso u obesidad.

Métodos. Se midió el tiempo sedentario con acelerómetros RT3 y los niveles de Interleucina-10 (IL-10), Interleucina-6 (IL-6), Factor de Necrosis Tumoral- α (TNF- α) por RNA mensajero y ensayo ELISA en una muestra de 114 mujeres de 45 a 65 años de edad con sobrepeso u obesidad, en tres ocasiones. Los niveles de Proteína C Reactiva (CRP) se midieron con nefelometría.

Resultados. Un total de 103 mujeres utilizaron el acelerómetro en al menos una ocasión, 45 lo utilizaron tanto en la primera medición como en la realizada a los 6 meses. Se observó una asociación negativa entre el tiempo sedentario y los niveles de RNAm de IL-6 ($p < 0.05$) que se mantuvo después del ajuste por dieta y actividad física.

Conclusiones. Existe una asociación entre el tiempo sedentario medido por acelerometría y los niveles del mRNA de IL-6, sin efecto biológico aparente, pero no con otros biomarcadores de inflamación de bajo grado en mujeres con sobrepeso u obesidad.

Introducción

En años recientes el estudio de los hábitos sedentarios ha cobrado relevancia debido al estilo de vida occidentalizado adoptado alrededor del mundo y la elevada prevalencia de enfermedades crónicas; en América Latina las altas prevalencias de enfermedades crónicas se asocian a su vez con elevados costos en salud.⁽¹⁾ Diversos estudios demuestran que existe una asociación positiva entre el tiempo sentado y la morbilidad y mortalidad por enfermedades crónicas.⁽²⁻⁴⁾ Además, de acuerdo a Neville Owen *et al*, existe la posibilidad de tener altos niveles de sedentarismo y a la vez ser físicamente activo en un fenómeno denominado como “*the Active Couch Potato*”⁽⁵⁾.

Uno de los mecanismos estudiados para explicar la asociación entre sedentarismo y morbilidad es la inflamación de bajo grado, esta se caracteriza por un incremento ligero en los niveles de proteína C reactiva, interleucinas y algunas células del sistema inmune^(6, 7). La evidencia de la asociación entre sedentarismo e inflamación de bajo grado hasta el momento es muy limitada pero sugiere que es posible⁽⁸⁻¹⁰⁾. Sin embargo, el método más utilizado para la medición del sedentarismo en esta asociación es el auto reporte. Se ha descrito que se puede llegar a conclusiones diferentes sobre un mismo evento dependiendo si la medición del tiempo sedentario fue objetiva o subjetiva⁽¹¹⁾, lo que pone en evidencia que la utilización de métodos objetivos para la medir el tiempo sedentario es esencial para arrojar conclusiones sobre la asociación sedentarismo/inflamación.

En términos de salud pública la evidencia sobre sedentarismo, inflamación y enfermedad es indispensable para sustentar que las recomendaciones de actividad física incluyan, además, recomendaciones sobre tiempo sedentario. El objetivo de este estudio es analizar la asociación entre el tiempo sedentario medido por acelerometría y diversos marcadores de inflamación de bajo grado en una muestra de mujeres en postmenopausia con sobrepeso u obesidad.

Materiales y Métodos

Se realizó un análisis secundario con información procedente de el ensayo clínico aleatorizado triple ciego titulado “Efecto de la suplementación con vitamina D sobre la resistencia a la leptina, el apetito, el peso corporal y el gasto de energía en mujeres con obesidad” (registro en clinical trials NCT00907270).

Para la conformar la muestra del estudio original se invitaron a participar a mujeres que estuvieran en la sala de espera del Instituto Mexicano del Seguro Social de la ciudad de Cuernavaca y que tuvieran entre 45 y 65 años de edad. Para poder formar parte del proyecto tenían que contar además con un IMC ≥ 25 , estar en postmenopausia, ser residentes del estado de Morelos y que al inicio del proyecto, no hubieran sido diagnosticadas con enfermedades cardíacas, renales, diabetes, endócrinas o cualquier tipo de neoplasia. Para verificar la información respecto a diabetes, problemas hepáticos y enfermedades cardiovasculares se realizaron pruebas de biomarcadores (glucosa en ayuno, enzimas hepáticas, colesterol, triglicéridos, entre otros) y revisión médica, sólo se incluyeron aquellas participantes que, después de realizadas las pruebas, cubrían con los criterios de inclusión. Un total de 114 participantes fueron aceptadas en el estudio.

Se realizaron tres mediciones de biomarcadores de inflamación, estas mediciones corresponden a los tres periodos de colocación del acelerómetro, de manera basal, a los tres meses y a los seis meses de iniciado el estudio. Todas las participantes recibieron y firmaron un consentimiento informado, además, el estudio fue aprobado por los comités de ética del Instituto Nacional de Salud Pública y del Instituto Mexicano del Seguro Social. El estudio permaneció cegado hasta la finalización de las pruebas bioquímicas y de acelerometría.

Acelerometría

Los niveles de actividad física de los participantes se midieron usando un acelerómetro triaxial RT3 (Stayhealthy Inc.[®]), este monitor ha sido validado para la evaluación de actividad física⁽¹²⁾. Previo a su colocación, cada RT3 fue calibrado

con los datos de los participantes y programado para registrar siete días de actividad en periodos de un minuto, estos siete días incluían dos días del fin de semana en las tres ocasiones de la medición. El acelerómetro se colocó en un cinturón diseñado para ese fin, se instruyó a los participantes a mantener el dispositivo sobre el lado derecho de la cadera y que realizaran sus actividades de manera cotidiana usando el RT3 en todo momento, excepto para dormir y para aquellas actividades que involucraran contacto con el agua. Concluido este tiempo, se descargó la información con el equipo y software proporcionados por el proveedor.

Para este estudio el tiempo de no uso se definió como periodos mayores a 60 ceros continuos ⁽¹³⁾ y el tiempo mínimo de uso para considerar el día como un día válido fue al menos 10 horas^(13, 14). Se consideró para el análisis, únicamente a aquellos sujetos con semanas de lecturas válidas definidas como al menos cuatro días entre semana y un día de fin de semana válidos ⁽¹⁵⁾.

Para identificar el tipo de actividad física (AF) realizada, se recurrió a los puntos de corte, utilizados por Vanhelst clasificando las actividades en sedentaria (≤ 40 cuentas/min), ligera (41-950 cuentas/min), moderada (951-3410 cuentas/min) y vigorosa (≥ 3410 cuentas/min).⁽¹⁶⁾ Se identificó también si la AF moderada, vigorosa y moderada-vigorosa se realizó en periodos de 10 minutos o más denominados "bouts". Para identificar a participantes físicamente activas se utilizó como punto de corte la recomendación de la OMS de realizar al menos 150 minutos de AF moderada/vigorosa en una semana, este indicador se obtuvo con la suma de los minutos dedicados a AF moderada más los dedicados a AF vigorosa.

Indicadores de inflamación

Se utilizaron los resultados obtenidos del análisis de expresión del RNA mensajero (RNAm) obtenido de células mononucleares de sangre periférica y de la cuantificación de proteínas de citocinas y de proteína C Reactiva (CRP) en suero, estas pruebas se realizaron a partir de las muestras de sangre periférica tomadas al inicio, a los 3 y a los 6 meses de estudio original.

Análisis de RNAm de biomarcadores de inflamación

Para el análisis de expresión de RNAm de citocinas (IL-6, IL-10 y TNF- α) se realizó PCR cuantitativo (qPCR) utilizando como templado el cDNA previamente generado a partir del RNA de linfocitos de sangre periférica. Para las reacciones de PCR tiempo real se utilizaron sondas TaqMan y el equipo ABI PRISM-79000HT de Applied BioSystems. La qPCR se realizó utilizando las siguientes condiciones; 50°C durante 2 min, desnaturalización inicial a 95°C (10 minutos) seguido de 40 ciclos, 95°C (15 segundos) y amplificación a 60°C (1 minuto).

Cuantificación de proteína de biomarcadores de inflamación

Para la determinación de la proteína de las citocinas (IL-10 e IL-6) se realizó un ensayo de ELISA de acuerdo a las instrucciones del proveedor (IL-10: High Sensitivity ELISA R&B SYSTEMS #HS600B, IL-6: High Sensitivity ELISA eBioscience No. BMS215HS)

Los niveles de CRP se midieron mediante nefelometría y un ensayo de alta sensibilidad (Dade-Behering). Los CVs intra e inter ensayo fueron de 5.0 y 10.0 % respectivamente.

Dieta

Para coleccionar la información sobre dieta se utilizó un cuestionario de frecuencia de consumo de alimentos semicuantitativo, sobre el mes previo a la obtención de la información, diseñado para evaluar el consumo de energía y macronutrientes. El cuestionario fue aplicado por un entrevistador y contenía información sobre la frecuencia y cantidad consumida de 115 alimentos en intervalos de un día, una semana y un mes. Los entrevistadores se capacitaron y estandarizaron antes de recolectar la información de dieta. Este cuestionario se aplicó una vez al mes durante el desarrollo del estudio original, en este estudio se utilizará la información

de dieta que corresponden a los tres momentos de toma de muestra de sangre y colocación de acelerómetro.

Peso y talla

El peso se midió por personal capacitado, con una balanza electrónica digital lo más cercano a 10.0 g (Tanita 1583, Tokio), con la menor cantidad de ropa posible. La talla se evaluó con un estadímetro Holtain de $2.05 \pm 5 \times 10^{-4}$ m (Holtain Limited, Dyfed, UK). Tanto el peso como la talla se evaluaron con técnicas estandarizadas y personal capacitado. El índice de masa corporal (IMC) se calculó a partir de la fórmula (peso/talla²).

Análisis Estadístico

Se realizaron estadísticas descriptivas sobre las variables de interés (edad, IMC, niveles de CRP y citocinas, tiempo de sedentarismo y AF). Los biomarcadores de inflamación (CRP, IL-6, IL-10, TNF- α), IMC y tiempo de sedentarismo se consideraron en su forma continua y mientras que AF (activo/inactivo), dieta y suplementación con vitamina D (dosis alta/dosis baja) se manejaron como variables categóricas.

El tamaño de muestra analítica se conformó por las mujeres con tiempo válido de uso del acelerómetro tanto para la primera como la última colocación. Debido a las características de distribución de las variables dependientes, para evaluar la asociación entre el tiempo sedentario como variable independiente y cada uno de los biomarcadores de inflamación como variable dependiente (tanto el mRNA como la proteína) se realizó una regresión cuantil de medianas y se ajustó por el error de correlación entre las medidas de un mismo sujeto. Se controló por confusores potenciales, incluidos AF, IMC, Kcal, grasas saturados y brazo de estudio en el ensayo clínico.

Para la reducción, descripción y análisis de datos se usó el software STATA, versión 12.0 (StataCorp, College Station, Texas, USA) así como el software estadístico gratuito R versión 3.0.0 "Masked Marvel"⁽¹⁷⁾

Resultados

La media de edad al inicio de proyecto fue de 56.5 años, de las 114 participantes incluidas en el estudio original, 103 (90.3%) contaron con información válida para al menos una de las tres mediciones de acelerometría, de estas, 45 contaron con información válida tanto para la medición basal como para la final. Las características demográficas, de inflamación y AF de las participantes incluidas en el análisis se muestran en la tabla 1 de acuerdo a cada momento de colocación del acelerómetro.

Se observa que el tiempo de uso disminuyó en la última colocación del acelerómetro a la vez que aumentó el tiempo sedentario. Por otro lado, también se observó un aumento en el porcentaje de mujeres consideradas como físicamente activas usando el criterio de bouts de 10 minutos o más de AF moderada-vigorosa. Respecto a la dieta, se observó una disminución en el consumo de calorías a expensas de una disminución en el consumo de grasas de todo tipo. Los niveles de la proteína de IL-10 aumentaron a los 6 meses mientras que los niveles de la proteína de IL-6 y CRP se mantuvieron constantes. En el caso del RNAm se observó una disminución a los 6 meses tanto para IL-10 como para IL-6 y TNF- α .

La tabla 2 muestra los coeficientes de regresión para la asociación entre tiempo sedentario y los diferentes biomarcadores de inflamación, tanto sin ajustar como ajustados por edad, IMC, AF, consumo de calorías, grasas saturadas y brazo de estudio en el ensayo clínico.

Se observa una asociación negativa estadísticamente significativa ($p < 0.01$) entre el tiempo sedentario y los niveles del RNAm de IL-6, que después del ajuste con las covariables se diluye pero permanece significativa ($p < 0.05$). En el caso del RNAm de IL-10 y TNF- α , así como para la proteína de IL-6, IL-10 y CRP no se observó asociación con el tiempo sedentario.

En el análisis con categorías de tiempo sedentario, nivel sedentario alto (más de 5 horas al día) y nivel sedentario bajo (5 horas o menos al día) no se observaron diferencias estadísticamente significativas. El grupo que permaneció en el nivel sedentario alto tanto en la etapa basal como en la final mostro consistentemente mayores niveles de biomarcadores inflamatorios (IL-6, TNF- y CRP) sin que estos fueran significativos (datos no mostrados). Al incluir a todos los sujetos que contaran con al menos una medición válida de tiempo sedentario y de los biomarcadores de inflamación (n=191) no se observan diferencias con los resultados previamente observados (datos no mostrados).

Discusión

En este estudio en mujeres postmenopáusicas de 45 a 65 años de edad con sobrepeso u obesidad se observó una asociación negativa entre el tiempo de sedentarismo medido por acelerometría y los niveles de RNAm de IL-6. Por el contrario no se encontró una asociación Los niveles de RNAm de IL-10, TNF- α y de proteína de IL-6, IL-10 y CRP no mostraron asociación con el tiempo sedentario.

La asociación entre sedentarismo e inflamación se ha estudiado previamente y los resultados observados han variado dependiendo del tipo de población estudiada así como del método empleado para la medición del tiempo sedentario y de las covariables incluidas en los análisis.

La falta de asociación entre el tiempo sedentario y biomarcadores de inflamación son contrarios a los resultados observados en estudios transversales y en los que se utiliza el autoreporte como herramienta de medición del tiempo sedentario ^(9, 18). Se ha sugerido que estos diferentes reportes dependen del tiempo sentado y que esta posición es la que podría generar efectos perjudiciales para la salud por vías aún no identificadas y debido a que el acelerómetro utilizado no cuenta con inclinómetro, no es posible distinguir entre el tiempo sedentario pasado en

posición sentada del tiempo sedentario pasado en posición de pie o recostada, también se ha propuesto que el tiempo sentado auto reportado puede ser un reflejo de otros hábitos no saludables que lo acompañan, como el consumo de alimentos no saludables ⁽¹¹⁾, y que también explica la falta de consistencia en la asociaciones entre el tiempo sedentario recreativo y efectos adversos a la salud y el tiempo sedentario de trabajo y estos mismos efectos que se han encontrado en otros estudios. ⁽¹⁹⁾

Yates y colaboradores, encontraron que el sedentarismo medido por autoreporte se asociaba, en mujeres con una media de edad de 59 años, con los niveles de IL-6, CRP, leptina e insulina, en una población principalmente caucásica europea; mientras que en los hombres sólo se encontró asociación con los niveles de CRP. ⁽⁹⁾ Una de las principales debilidades del estudio es que el autoreporte del tiempo sentado se hizo sólo para días entre semana, por lo que información importante de fin de semana, donde los hábitos usualmente se modifican, fue excluida, además el autoreporte es una medición subjetiva con lo que la estimación del tiempo sedentario podría estar sesgada.

Falconer y colaboradores, en población británica con diagnóstico reciente de diabetes, observaron que el sedentarismo medido por acelerometría no mantenía asociación con los niveles de IL-6 después del ajuste por circunferencia de cintura, ni en la medición basal ni en la de seguimiento a los 6 meses. ⁽²⁰⁾ Sin embargo, estos autores encontraron que la reducción de tiempo sedentario de la primera medición a la segunda se asoció con una reducción en los niveles de CRP en mujeres. En este análisis presenta varias limitaciones, ya que no se ajustó por el consumo de nutrimentos que se asocian a inflamación o por energía además de que se utilizó un acelerómetro uniaxial cuya desventaja es que sólo mide la AF en un solo eje y que por lo tanto podría sobreestimar el tiempo sedentario, también se consideró una semana válida de lecturas de acelerometría a partir de sólo tres días válidos y no se especifica si alguno de estos días fue de fin de semana.

Pereira y colaboradores evaluaron la asociación entre el tiempo sedentario en dos rubros: tiempo sentado en el trabajo y tiempo pasado frente al televisor, ambos

medidos por autoreporte en la cohorte británica. La CRP se asoció con el tiempo sentado frente al televisor en mujeres y esta asociación se encontraba mediada por el IMC, mientras que la asociación de CRP con el tiempo sentado en el trabajo sólo se observó en hombres y fue más débil.⁽¹⁹⁾ Si bien se consideraron otras variables confusoras o mediadoras como dieta e IMC, las preguntas sobre el tiempo sentado se realizaron de modo diferente para cada rubro analizado, además el ajuste por dieta sólo consideró algunos alimentos como frituras, pasteles, fruta y alcohol.

León-Latré y colaboradores observaron que, en una cohorte de trabajadores españoles, los trabajadores más sedentarios tenían niveles incrementados de CRP respecto a los menos sedentarios, aún al ajustar por AF e IMC.⁽⁸⁾ La medición de tiempo sentado se realizó por autoreporte y en los modelos sólo se consideró como covariable de dietética el consumo de alcohol, además sólo se incluyeron a hombres, que por ser de una cohorte de trabajadores con sobrepeso, no son representativos de la población general española.

En este estudio se observó una asociación negativa, que no ha sido previamente reportada, entre el tiempo sedentario y los niveles de RNAm de IL-6 en suero. El mecanismo por el cual se observa esta disminución en los niveles del RNAm, pero no a nivel de la proteína en suero de esta citocina, podría deberse a una reducción en el número de participantes con información de la proteína en suero para IL-6, disminuyendo así el poder para detectar la asociación. Otras posibles explicaciones, considerando que la *n* analítica fuera suficiente para detectar el efecto, es una mayor estabilidad de RNAm de IL-6 aumentando así su vida media⁽²¹⁾, por lo que aún una disminución en la transcripción, mantendría constantes las tasas de traducción de la proteína, ó, debido a los múltiples cambios de expresión génica en condición de sobrepeso/obesidad y el estado proinflamatorio de los individuos, la disminución del RNAm de IL-6 podría ser mediado por la expresión de un micro RNA.⁽²²⁾

Las implicaciones biológicas de la asociación negativa entre el tiempo sedentario y los niveles de RNAm son desconocidos. Hasta el momento se sabe que la función

biológica de la citocina IL-6 es realizada por la proteína y que la proteína tiene funciones tanto inflamatorias como antiinflamatorias dependiendo de los receptores a los cuales se una ⁽²³⁾ así como del microambiente en el que esté presente ⁽²⁴⁾. Entre las funciones de la proteína de IL-6 se han observado efectos lipolíticos y mejora de sensibilidad a la insulina; además, se ha demostrado que el bloqueo de esta citocina empeora la sensibilidad a la insulina y el perfil lipídico en pacientes reumáticos. ⁽²⁵⁾ Sin embargo, en este estudio no se observó un efecto a nivel de proteína de esta citocina.

El presente estudio cuenta con diversas limitaciones: 1) Existe heterogeneidad en los puntos de corte del RT3 para la clasificación de las categorías de AF y sedentarismo así como para los días considerados como válidos y el punto de corte utilizado para la definición del tiempo de no uso, por lo que la comparabilidad con otros estudios se limita a aquellos que utilicen los mismos puntos de corte 2) Debido a los criterios utilizados para la selección de la muestra esta no es representativa de la población general limitando la generalización de los resultados 3) El acelerómetro no distingue los diferentes dominios en los que es pasado el tiempo sedentario, como tiempo recreacional y de trabajo, y que a su vez podrían relacionarse con otros hábitos o características de salud.

Las fortalezas del presente estudio son: 1) Hasta donde los autores conocen, este es uno de los primeros estudios de medidas repetidas realizado, tanto en población mexicana como en mujeres postmenopáusicas, donde se evalúa la asociación entre sedentarismo e inflamación de bajo grado. 2) La utilización de acelerómetros para medir el tiempo sedentario evita el sesgo del entrevistador y del entrevistado al ser un método de medición objetivo 3) Se cuenta con información tanto de fin de semana como de entresemana por lo que el tiempo sedentario total medido considera las posibles variaciones en los hábitos en el fin de semana 4) Es de nuestro conocimiento que este uno de los primeros estudios que reporta los niveles séricos de proteínas de inflamación, la expresión de RNAm de estos biomarcadores y su asociación con el sedentarismo 5) Es uno de los pocos estudios sobre el tema que considera diversos aspectos de la dieta

como factor de ajuste permitiendo disgregar el efecto del tiempo sedentario de otros como el consumo de grasa saturada. 6) A pesar de la n analítica pequeña, se observaron diferencias estadísticamente significativas entre el tiempo sedentario y los niveles de RNAm de IL-6, adicionalmente, el análisis transversal realizado con tamaño muestral mayor no modifica los resultados observados.

Finalmente, en este estudio se observó una asociación negativa entre el tiempo sedentario medido por acelerometría y los niveles de RNAm de IL-6 en suero de mujeres postmenopáusicas de 45 a 65 años de edad con sobrepeso u obesidad. No se observó una asociación entre el tiempo sedentario y los niveles de RNAm y/o proteína de otros biomarcadores de inflamación. Es necesaria la realización de más estudios con mediciones objetivas del tiempo sedentario para confirmar estos resultados.

Referencias

1. Salud OPdl. La carga económica de las enfermedades no transmisibles en la región de las Américas - informe temático sobre enfermedades no transmisibles. 2011.
2. Katzmarzyk PT, Church TS, Craig CL, Bouchard C. Sitting time and mortality from all causes, cardiovascular disease, and cancer. *Medicine and science in sports and exercise*. 2009;41(5):998-1005. Epub 2009/04/07.
3. Bjork Petersen C, Bauman A, Gronbaek M, Wulff Helge J, Thygesen LC, Tolstrup JS. Total sitting time and risk of myocardial infarction, coronary heart disease and all-cause mortality in a prospective cohort of Danish adults. *The international journal of behavioral nutrition and physical activity*. 2014;11:13. Epub 2014/02/07.
4. Wilmot E, Edwardson C, Achana F, Davies M, Gorely T, Gray L, et al. Sedentary time in adults and the association with diabetes, cardiovascular disease and death: systematic review and meta-analysis. *Diabetologia*. 2012;55:2895-905.
5. Owen N, Healy GN, Matthews CE, Dunstan DW. Too much sitting: the population health science of sedentary behavior. *Exercise and sport sciences reviews*. 2010;38(3):105-13. Epub 2010/06/26.
6. O'Rourke RW. Inflammation in obesity-related disease. *Surgery*. 2009;145(3):255.
7. Pepys MB, Hirschfield GM. C-reactive protein: a critical update. *The Journal of clinical investigation*. 2003;111(12):1805-12.
8. León-Latre M, Moreno-Franco B, Andrés-Esteban EM, Ledesma M, Laclaustra M, Alcalde V, et al. Sedentarismo y su relación con el perfil de riesgo cardiovascular, la resistencia a la insulina y la inflamación. *Revista española de cardiología*. 2014.
9. Yates T, Khunti K, Wilmot EG, Brady E, Webb D, Srinivasan B, et al. Self-reported sitting time and markers of inflammation, insulin resistance, and adiposity. *American journal of preventive medicine*. 2012;42(1):1-7.
10. Henson J, Yates T, Edwardson CL, Khunti K, Talbot D, Gray LJ, et al. Sedentary Time and Markers of Chronic Low-Grade Inflammation in a High Risk Population. *PLoS One*. 2013;8(10):e78350.
11. Stamatakis E, Hamer M, Tilling K, Lawlor DA. Sedentary time in relation to cardio-metabolic risk factors: differential associations for self-report vs accelerometry in working age adults. *International journal of epidemiology*. 2012;41(5):1328-37.
12. Rowlands AV, Thomas PW, Eston RG, Topping R. Validation of the RT3 triaxial accelerometer for the assessment of physical activity. *Medicine and science in sports and exercise*. 2004;36(3):518-24.
13. Orsini N, Bellocco R, Bottai M, Hagströmer M, Sjöström M, Pagano M, et al. Profile of physical activity behaviors among Swedish women aged 56–75 years. *Scandinavian journal of medicine & science in sports*. 2008;18(1):95-101.
14. Bond DS, Raynor HA, Phelan S, Steeves J, Daniello R, Wing RR. The relationship between physical activity variety and objectively measured moderate-to-vigorous physical activity levels in weight loss maintainers and normal-weight individuals. *Journal of obesity*. 2012;2012.
15. Hendrick P, Milosavljevic S, Hale L, Hurley DA, McDonough SM, Herbison P, et al. Does a patient's physical activity predict recovery from an episode of acute low back pain? A prospective cohort study. *BMC musculoskeletal disorders*. 2013;14(1):126.
16. Vanhelst J, Béghin L, Duhamel A, Bergman P, Sjöström M, Gottrand F. Comparison of uniaxial and triaxial accelerometry in the assessment of physical activity among adolescents under free-living conditions: the HELENA study. *BMC medical research methodology*. 2012;12(1):26.

17. Team RC. . R: A language and environment for statistical computing. 3.0.0 "Masked Marvel" ed: R Foundation for Statistical Computing; (2013).
18. Howard BJ, Balkau B, Thorp AA, Magliano DJ, Shaw JE, Owen N, et al. Associations of overall sitting time and TV viewing time with fibrinogen and C reactive protein: the AusDiab study. *British journal of sports medicine*. 2014. Epub 2014/02/20.
19. Pereira SMP, Ki M, Power C. Sedentary behaviour and biomarkers for cardiovascular disease and diabetes in mid-life: the role of television-viewing and sitting at work. *PLoS One*. 2012;7(2):e31132.
20. Falconer C, Cooper A, Walhin J, Thompson D, Page A, Peters T, et al. Sedentary time and markers of inflammation in people with newly diagnosed type 2 diabetes. *Nutrition, Metabolism and Cardiovascular Diseases*. 2014;24(9):956-62.
21. Mino T, Takeuchi O. Post-transcriptional regulation of cytokine mRNA controls the initiation and resolution of inflammation. *Biotechnology and Genetic Engineering Reviews*. 2013;29(1):49-60.
22. Marques-Rocha JL, Samblas M, Milagro FI, Bressan J, Martínez JA, Martí A. Noncoding RNAs, cytokines, and inflammation-related diseases. *The FASEB Journal*. 2015:fj. 14-260323.
23. Scheller J, Chalaris A, Schmidt-Arras D, Rose-John S. The pro-and anti-inflammatory properties of the cytokine interleukin-6. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Molecular Cell Research*. 2011;1813(5):878-88.
24. Johnston JA, O'Shea JJ. Matching SOCS with function. *Nature immunology*. 2003;4(6):507-9.
25. Petersen AMW PB. The role of IL-6 in mediating the anti-inflammatory effects of exercise. . *Journal of physiology and pharmacology*. 2006;57(10):43-51.

Tabla 1. Características demográficas, metabólicas e inflamatorias de las participantes por etapa basal y a los 6 meses

Variable	Basal	6 meses
Edad	56 (54-59)	
IMC	30.9 (29.3- 35.1)	30.7(28.8-34.9)
Tiempo sedentario (horas/día)	5.01 (4.1-6.01)	5.57 (4.3-6.6)
Físicamente activas bouts (%)	4.4	6.7
Tiempo de uso del acelerómetro (hr/día)	15.4 (14.3-16.2)	15.07 (13.68-16.28)
<i>mRNA (URE)</i>		
IL-10	0.001 (0.0006-0.003)	0.0005 (0.0001-0.001)
IL-6	0.01 (0.004-0.04)	0.0002 (0.00008-0.007)
TNF- α	0.2 (0.09-1.1)	0.05 (0.008-0.1)
<i>Proteína</i>		
IL-10 (pg/mL)	0 (0-7.3)	4.0(1.8-7.4)
IL-6 (pg/mL)	1.5 (0.5-2.5)	1.8(1.0-2.58)
CRP (mg/L)	0.5 (0.3-0.9)	0.5 (0-0.7)
<i>Dieta</i>		
Ingesta de energía (Kcal)	2251 (1853-2979)	1907(1442-2389)
<i>Ingesta de grasas</i>		
Saturadas (mg)	19.9 (13.6-25.0)	14.2(10.7-20.4)
Poliinsaturadas (mg)	17.0(12.2-23-2)	12.3 (8.6-16.4)
Monoinsaturadas(mg)	21.7(15.0-29.3)	15.7 (11.4-19.3)

IL-10 *Interleucina 10*, IL-6 *Interleucina 6*, TNF- α *Factor de Necrosis Tumoral alpha*, CRP *Proteína C Reactiva*, URE *Unidades Relativas de Expresión*. Los resultados de variables continuas se muestran como mediana y rango intercuartílico. Las variables cualitativas como proporciones. *Para edad se consideraron los datos de la primera toma. Las URE fueron ajustadas con la fórmula $2^{-\Delta Ct}$ utilizando el de de G3PDH como gen de ajuste.

Tabla 2. Asociación entre tiempo sedentario y biomarcadores de inflamación

Variable	n	Coefficiente	Error Estándar	Valor p	Coefficiente ajustado ¹	Error Estándar	Valor p
<i>mRNA (URE)</i>							
IL-10	45	0.0001	0.0001	0.42	.00004	0.0003	0.89
IL-6	45	-0.002	0.00008	0.006	-0.0003	0.0001	0.02
TNF- α	45	-0.015	0.039	0.71	-0.045	0.12	0.71
<i>Proteína</i>							
IL-10 (pg/mL)	42	0.008	0.48	0.99	-0.96	1.14	0.43
IL-6 (pg/mL)	36	0.003	0.08	0.97	0.039	0.15	0.80
CRP (mg/L)	45	0.06	0.064	0.31	0.071	0.22	0.76

URE: Unidades Relativas de Expresión IL-10 *Interleucina 10*, IL-6 *Interleucina 6*, TNF- α *Factor de Necrosis Tumoral alpha*, CRP *Proteína C Reactiva*. Coeficiente por cada hora por día de aumento del tiempo sedentario. ¹ Modelo ajustado por edad, dosis de vitamina D, AF en bouts, IMC, energía, grasa y fibra. Significancia estadística (<0.05)