

Instituto Nacional
de Salud Pública

Maestría en Ciencias de la Salud/ Nutrición

Generación 2012-2014

Título de Artículo

ASOCIACIÓN DE LA INFLAMACIÓN CRÓNICA Y EL ESTADO DE VITAMINA D
CON LA DENSIDAD MINERAL ÓSEA EN MUJERES POSTMENOPÁUSICAS CON
SOBREPESO U OBESIDAD

Para obtener el grado de

Maestra en Ciencias de la Salud con área de concentración en Nutrición

Presenta

Lidia Sarahi Peña Ruiz

Director

Dr. Mario Efraín Flores Aldana

Institución: INSP

Área: Centro de Investigación en Nutrición y Salud (CINyS)

Asesores

Mtra Nayeli Macías Morales

Institución: INSP

Área: Centro de Investigación en Nutrición y
Salud (CINyS)

Dr. Héctor Lamadrid Figueroa

Institución: INSP

Área: Centro de Investigación en Evaluación y
Encuestas (CIEE)

Cuernavaca Morelos; a 22 de Julio de 2014

Asociación de la Inflamación crónica y el estado de Vitamina D con la Densidad Mineral Ósea en mujeres postmenopáusicas con sobrepeso u obesidad

Sarahi Peña-Ruiz¹, Mario Flores², Nayeli Macías², Héctor Lamadrid³

¹Instituto Nacional de Salud Pública, Cuernavaca, Morelos, México.

²Centro de investigación en Nutrición y salud, Instituto Nacional de Salud Pública, Cuernavaca, Morelos, México.

³Centro de investigación en Evaluación y encuestas, Instituto Nacional de Salud Pública, Cuernavaca, Morelos, México.

Autor de correspondencia: Mario Flores.

Centro de investigación en Nutrición y Salud, Instituto Nacional de Salud Pública, Cuernavaca, Morelos, México.

Tel. : +52(777) 101 29 00 Ext: 7451

Correo electrónico: mflores@insp.mx

RESUMEN

Introducción. Las mujeres postmenopáusicas tienen mayor riesgo de presentar disminución de masa ósea. La vitamina D tiene efectos antiinflamatorios en el organismo; la actividad de las células inmunes afecta el equilibrio de la mineralización y resorción ósea. El objetivo de este estudio fue evaluar si la asociación entre el estado de vitamina D y la Densidad Mineral Ósea (DMO) puede estar modificada por la Inflamación crónica de baja intensidad en mujeres postmenopáusicas con sobrepeso u obesidad.

Métodos. Estudio transversal de los datos basales de un ensayo clínico realizado en mujeres postmenopáusicas con sobrepeso u obesidad. Se creó un índice de inflamación con los biomarcadores inflamatorios. Se ajustó un modelo de regresión lineal con un término de interacción para evaluar la hipótesis de estudio.

Resultados. La muestra de estudio estuvo conformada por 111 mujeres (media de edad e IMC 56.5 años 32.7 kg/m², respectivamente). La prevalencia de deficiencia de vitamina D (78%) y de Inflamación crónica de baja intensidad (79%) fue muy alta. La DMO total se correlacionó con el índice de inflamación, peso e IMC; la edad y el consumo de café tuvieron una correlación negativa. En el modelo ajustado por covariables, el coeficiente del término de interacción fue significativo ($p < 0.05$).

Conclusiones. Nuestros resultados muestran que la inflamación (expresada como índice de inflamación) aumenta el efecto antagónico que tiene la deficiencia de vitamina D sobre la DMO en mujeres postmenopáusicas con sobrepeso u obesidad.

Palabras clave: *Densidad mineral ósea, Vitamina D, Proteína C Reactiva, Interleucina 6, Interleucina 10, mujeres postmenopáusicas.*

INTRODUCCIÓN

El proceso de modelado óseo inicia desde etapas gestacionales y culmina alrededor de los 25 años. Este período es fundamental para la adquisición del pico máximo de masa ósea y para la morfología definitiva del hueso.¹ Una masa ósea disminuida resulta de una obtención menor del pico máximo de masa ósea durante el crecimiento esquelético o de una pérdida ósea aumentada en la etapa adulta.

Las mujeres postmenopáusicas tienen mayor riesgo de presentar disminución de masa ósea por el hipoestrogenismo propio de la menopausia. El riesgo de presentar disminución de la masa ósea también se acentúa cuando hay un estilo de vida sedentario, baja ingesta de calcio, producción e ingestión de vitamina D disminuida, tabaquismo, consumo de alcohol, entre otros.^{2, 3} En México la prevalencia de osteopenia y osteoporosis en columna lumbar de mujeres mayores de 50 años es de 43% y 9%, respectivamente.⁴ Las fracturas de cadera están aumentando a un ritmo rápido. Del año 2000 a 2006, el IMSS reportó un aumento de 24.8% en la incidencia de fractura de cadera.⁵

La vitamina D juega un papel crucial en la modelación y remodelación ósea debido a sus funciones en la absorción y metabolismo del calcio, entre otras funciones vitales para la homeostasis del hueso. Además de esto la vitamina D tiene efectos antiinflamatorios en el organismo, debido a que modula la síntesis de inmunoglobulinas, la producción de citocinas (IL-1, IL-2, IL-6, TNF- α e INF- γ) y regula la expresión de receptores tipo Toll (TLR).⁶

Diferentes estudios epidemiológicos han demostrado un aumento en el riesgo de desarrollar osteoporosis en diversas condiciones inflamatorias.⁷⁻¹⁰ Esto se debe a que la actividad de las células inmunes afecta al equilibrio de la mineralización ósea y la resorción debido a la superposición de las vías de la biología del hueso y de la biología de la inflamación. Esta superposición se debe a que ambas vías comparten las mismas citocinas y mediadores celulares.¹¹

La mayoría de los estudios epidemiológicos han estudiado la asociación entre la relación del calcio y la vitamina D con la masa ósea; faltan más investigaciones de la asociación de biomarcadores inflamatorios y la vitamina D con la masa ósea. El objetivo de este estudio es evaluar si la asociación entre el estado de vitamina D y la DMO puede encontrarse modificada por la Inflamación crónica de baja intensidad en mujeres postmenopáusicas con sobrepeso u obesidad.

MÉTODOS

Diseño de estudio

Análisis transversal de los datos basales del ensayo clínico “Efecto de la suplementación con Vitamina D sobre la resistencia a la leptina, el hambre, el peso corporal y el gasto de energía en mujeres con obesidad” realizado entre agosto del 2010 a junio del 2011, en la Unidad de Investigación Epidemiológica y de Servicios de Salud del Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS) en la ciudad de Cuernavaca, Morelos, México.

Población de estudio

Las participantes del ensayo clínico fueron reclutadas del Estudio de Cohorte de Trabajadores de la Salud (ECTS) que tiene por objetivo analizar la relación entre estilos de vida y las enfermedades crónicas. Entre marzo de 2004 y abril de 2006, 8315 adultos trabajadores del IMSS, Instituto Nacional de Salud Pública (INSP) y de la Universidad Autónoma del Estado de México (UAEM) y sus familiares fueron matriculados formalmente en el ECTS. Los detalles del diseño del estudio, la metodología y las características iniciales de los participantes han sido reportados en otras investigaciones.¹²⁻¹⁴

Un total de 819 mujeres participantes del ECTS fueron invitadas a participar al ensayo clínico ya que eran posmenopáusicas, tenían entre 45 y 66 años de edad, sobrepeso (IMC: 25 - 29.9 kg/m²) u obesidad (IMC>30 kg/m²). Se excluyeron a mujeres con historia de enfermedad hepática, cardíaca, cáncer, diabetes mellitus 2, trastorno endocrino o con terapia de remplazo hormonal. Un total de 111 mujeres se incluyeron en el presente análisis (Figura 1).

Todas las participantes firmaron carta de consentimiento informado de los procedimientos del estudio. Los comités de ética del IMSS y del Instituto Nacional de Salud Pública revisaron y aprobaron el protocolo de estudio.

Variables y métodos de obtención de la información

Densidad mineral ósea

Se midió la DMO total, de columna lumbar (L2-L4), cadera, pelvis utilizando exploraciones DXA (Lunar GE, General electric, Madison, WI) por personal estandarizado.¹⁵ Los sujetos de estudio se

presentaron con al menos doce horas de ayuno y sin haber realizado ejercicio extenuante 24 horas antes para su evaluación.

Los resultados de DXA fueron expresados en miligramos por centímetro cuadrado (mg/cm^2). Se utilizaron valores de referencia T-score para población mexicana sana.¹⁶ Para clasificar la DMO se tomaron los puntos de corte que establece la OMS: T-score $>$ a -1 normal, de -1 a -2.5 osteopenia y $<$ -2.5 osteoporosis.¹⁷

Variables bioquímicas

Se tomó una muestra de sangre de 15 ml. de la vena antecubital después de 12 horas de ayuno, posteriormente se centrifugó a temperatura ambiente 20 min a 1500 g y se obtuvieron alícuotas independientes de suero y se almacenaron a -70°C hasta ser analizadas.

Proteína C reactiva. Se determinó con nefelometría de alta sensibilidad, con un límite inferior de detección de 0.19 mg/l (Dade-Behring, Marburg, Alemania). Si la concentración de PCR estuvo comprendida entre 3-10 mg/L se consideró como Inflamación crónica de baja intensidad.¹⁸

Interleucinas. Para la determinación de la 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).

Velocidad de Sedimentación globular. Se determinó con 1 ml de sangre obtenida por punción venosa la cual fue colocada en tubos al vacío (Vacutainer) con EDTA como anticoagulante y posteriormente se realizó el método de Wintrobe.

25-hidroxitamina D. Las concentraciones séricas de 25-OH-D se midieron realizando un Inmunoensayo magnético Quimioluminiscente (CMIA), utilizando “Architect CI8200”® (Abbott Lab, Michigan, EE.UU.). El CV% interensayo fue menor de 10%. La precisión de las determinaciones se verificó mediante el uso de materiales de referencia estándar NIST 968E. Se consideró deficiencia de vitamina D cuando la 25-OH-D fue ≤ 50 nmol/L.^{19, 20}

Actividad física

Se evaluó con acelerómetros triaxiales RT3 (Stayhealthy Inc.), estos sensores de movimiento miden la actividad realizada en tres direcciones: vertical (x), anteroposterior (y) y mediolateral (z). Previa a su colocación, cada RT3 fue calibrado con los datos de los participantes y programado para registrar siete días de actividad en períodos de un minuto. Los siete días incluyeron dos días de fines de semana. Las

participantes realizaron sus actividades de manera cotidiana usando el RT3 en todo momento, excepto para dormir y para aquellas actividades que involucraran contacto con el agua; se instruyó a los participantes a mantener el dispositivo sobre el lado derecho de la cadera. Concluido este tiempo, se descargó la información con el equipo y software proporcionados por el proveedor (Stayhealthy Inc.). Los periodos de 60 ceros continuos fueron considerados como tiempo de no uso y el tiempo mínimo de uso para considerar el día como un día válido fue de 10 horas.²¹ Así mismo, para considerar que el participante tuvo una semana de lecturas válidas se requirió que contara con al menos cuatro días entre semana y un día de fin de semana como válidos.²² La actividad física fue expresada en cuentas por minuto (cpm).

Antropometría

El peso se midió con una balanza electrónica digital (Tanita 1583, Tokio) previamente calibrada con una precisión de 100 gramos, la medición se realizó con un mínimo de ropa y sin zapatos. La talla se evaluó con un estadiómetro Holtain de $2.05 \pm 5 \times 10^{-4}$ m (Holtain Limited, Dyfed, UK). Estas mediciones se realizaron con personal previamente capacitado y con técnicas y procedimientos estandarizados.²³

El IMC se calculó como el peso en kilogramos dividido entre el cuadrado de la talla en metros.

La masa ósea, masa magra, masa grasa y porcentaje de grasa se obtuvieron utilizando exploraciones DXA (Lunar GE, General electric, Madison, WI) con las mismas indicaciones e instrucciones llevadas con la DMO.

Dieta

Las variables dietéticas y el consumo de alcohol de las participantes, se evaluó mediante un cuestionario semicuantitativo de frecuencia de consumo de alimentos y bebidas, previamente validado en población mexicana.²⁴ Se les preguntó acerca de la frecuencia de consumo de una porción estándar de 116 alimentos y ocho tipos de bebidas durante el último año, de acuerdo con 10 opciones de respuesta (desde seis o más por día, hasta nunca) y 11 opciones de respuesta en consumo de bebidas (desde cero hasta más de 15 copas). La frecuencia reportada de cada alimento se convirtió en ingesta diaria.

La estimación de la cantidad de energía y nutrimentos consumida por persona se hizo a través de la compilación de bases de contenido nutricional del INSP (no publicadas).²⁵ Para este análisis se tomaron en cuenta variables como: consumo de energía total, ingesta de calcio, ingesta de vitamina D, consumo de café, refrescos y alcohol.

Otras variables

Se recolectó información sobre características sociodemográficas mediante un cuestionario auto administrado. Para el análisis se tomaron en cuenta variables como: edad, duración de la postmenopausia en años, tipo de menopausia, número de gestas y tabaquismo.

Análisis estadístico

Se realizó un análisis descriptivo por grupos de edad, donde las variables continuas fueron expresadas como medias y desviación estándar, mientras que las variables categóricas fueron expresadas como porcentajes. Para analizar la diferencia entre las medias de los dos grupos de edad se realizaron pruebas t para variables con distribución normal y la prueba de Mann-Whitney en caso de que no se cumpliera el supuesto de normalidad.

Se creó un índice de inflamación con las variables inflamatorias (PCR, IL-6, IL-10, VSG) y se utilizó el método de análisis de componentes principales.

El coeficiente de correlación de Pearson fue utilizado para analizar la asociación entre la DMO total (variable de desenlace) y la 25-OH-D, Índice de inflamación, PCR, IL-6, IL-10, VSG (variables independientes) y otras covariables como edad, peso, IMC, masa ósea, ingesta de Calcio, ingesta de vitamina D, consumo de café. Se realizó la prueba de tendencias de Cuzick para evaluar si la relación entre las categorías de la DMO (normal, osteopenia, osteoporosis) con las variables independientes y covariables antes mencionadas siguen un patrón lineal de dosis respuesta.

Se ajustaron tres modelos de regresión lineal y se verificaron los supuestos de normalidad, homoscedasticidad, linealidad y no colinealidad. En el modelo 1 la DMO total fue la variable de desenlace, estado de vitamina D e índice de inflamación (se utilizó el índice de inflamación en lugar de la inflamación crónica de baja intensidad ya que se ajustaba mejor a los modelos) como variables independientes. El modelo 2 tuvo la misma variable de desenlace y variables independientes, se ajustó por edad, IMC, masa grasa y masa magra. Al modelo 3 se agregaron las covariables años con menopausia, actividad física, ingestas dietéticas (vitamina D, energía total, café y alcohol), tabaquismo, número de gestas. Para evaluar la hipótesis de estudio al modelo 3 se agregó un término de interacción (Estado de vitamina D e índice de inflamación).

Para todas las estimaciones, se consideró estadísticamente significativo cuando los valores de p fueron <0.05. Todos los análisis se realizaron con el software Stata versión 11.1. (College Station, TX).

RESULTADOS

La muestra de estudio incluyó a 111 mujeres, con un promedio de edad superior a los 55 años y media de peso e IMC de 76.9 kg y 32.7 kg/m², respectivamente. El peso y el IMC de las mujeres de mayor edad fueron más bajos que los de las mujeres de menor edad ($p < 0.05$). Las mujeres de mayor edad tuvieron niveles más bajos de DMO total, cadera, lumbar y pelvis ($p < 0.05$) y presentaron prevalencias más altas en osteoporosis y osteopenia en todas las regiones ($p < 0.05$ sólo en DMO total y DMO lumbar) comparadas con las mujeres menor edad. El porcentaje de mujeres con deficiencia de Vitamina D (25-OH-D ≤ 50 nmol/L) fue cercano al 78%. Cerca del 80% de las participantes presentó Inflamación crónica de baja intensidad (PCR entre 3-10 mg/L). Otras características de la población de estudio se muestran en la tabla 1.

La DMO total tuvo una correlación positiva con el índice de inflamación, peso, IMC y la masa grasa; la edad y el consumo de café se correlacionaron negativamente con la DMO total ($p < 0.05$) (Tabla 2).

La edad y el consumo de café mostraron una tendencia ascendente, mientras que el peso, IMC y PCR una tendencia descendente entre las categorías de la DMO (normal, osteopenia, osteoporosis) ambas tendencias significativas ($p < 0.05$) (Tabla 3).

En las mujeres de estudio un aumento en el índice de inflamación se asoció con un aumento de la DMO total ajustando sólo con el estado de vitamina D (modelo 1- Tabla 4). Por cada año de edad la DMO disminuyó 5.5 mg/cm² en promedio en las mujeres de la muestra, ajustando por índice de inflamación, estado de vitamina D, IMC, masa grasa y masa magra ($p < 0.05$) (modelo 2-Tabla 4). En el modelo 3 (ajustado por edad, IMC, masa grasa, masa magra, número de gestas, años con menopausia, actividad física, tabaquismo, consumo de café, ingesta dietética de vitamina D, consumo de alcohol, ingesta de energía total, interacción estado de vitamina D # Índice de inflamación) el coeficiente del índice de inflamación aumentó ($p < 0.05$) comparado con el del modelo 1, la deficiencia de vitamina D mostró una asociación negativa con la DMO total, sin embargo no fue significativa. El coeficiente del término de interacción (Estado de vitamina D # Índice de inflamación) fue significativo ($p < 0.05$) lo que nos indica que la inflamación (índice de inflamación) aumenta el efecto antagónico que tiene la deficiencia de vitamina D sobre la DMO (modelo 3-Tabla4).

DISCUSIÓN

En este estudio transversal con mujeres postmenopáusicas con obesidad y sobrepeso se encontró que la inflamación (expresada como Índice de inflamación) aumenta el efecto antagónico que tiene la deficiencia de vitamina D sobre la DMO. También se observó una alta prevalencia de deficiencia de vitamina D (25-OH-D \leq 50nmol/L) en las mujeres de la muestra de estudio. En diferentes países (incluso con latitudes cercanas al ecuador) se ha encontrado una elevada prevalencia (de 25 a 90%) de deficiencia e insuficiencia de Vitamina D en población general.²⁶⁻²⁸ En México según datos de la ENSANUT 2006 la insuficiencia y deficiencia de Vitamina D son un problema de salud pública.²⁹ Esto es consistente con lo encontrado en esta investigación.

Múltiples mecanismos explican la relación entre la vitamina D y la Inflamación crónica de baja intensidad. La forma activa de la vitamina D (1,25-dihidroxitamina D₃) es capaz de regular la producción de citocinas proinflamatorias (especialmente TNF- α e IL-6). En este estudio se encontró una alta prevalencia de Inflamación crónica de baja intensidad, así como una correlación negativa (aunque no significativa) entre la 25-OH-D y el índice de inflamación y la PCR; esto también ha sido reportado en otras investigaciones donde se ha encontrado asociación de los niveles séricos bajos de 25-OH-D con aumento de marcadores inflamatorios en adultos.³⁰

Estudios epidemiológicos muestran que bajos niveles de 25-OH-D se asocian con algunos resultados negativos en la salud ósea (reducción de la DMO, problemas de absorción de calcio, hiperparatiroidismo secundario, aumento de caídas en adultos mayores, raquitismo).^{31, 32} El 90% de las mujeres con osteopenia en esta investigación presentaron deficiencia de vitamina D.

Encontramos una asociación positiva entre el Índice de inflamación y la DMO, así con una correlación positiva con la PCR (aunque no significativa). Estos resultados se contradicen a lo informado en otros estudios con muestras de mayor tamaño donde han encontrado asociación inversa entre los biomarcadores inflamatorios y la DMO. En un análisis con una muestra de 10475 sujetos (incluidos hombres y mujeres) pertenecientes a la NHANES se encontró que la PCR estuvo inversamente asociada a la DMO, esta asociación fue independiente de medicamentos, comorbilidades (tales como Diabetes, hipertensión arterial, artritis, enfermedad cardiovascular, EPOC) y otros factores de confusión potenciales (edad, raza, tabaquismo, consumo de alcohol, actividad física, IMC, menopausia y uso de hormonas en el caso de las mujeres).³³ Koh *et al.* evaluaron la asociación entre la PCR y la DMO en 4693 mujeres coreanas sanas y encontraron que las mujeres con osteopenia y/u osteoporosis tenían

niveles séricos de PCR más elevados comparadas con las mujeres con DMO normal después de ajustar por edad, IMC y años con menopausia.³⁴

Para el mejoramiento y mantenimiento de la DMO en adultos el ejercicio debe ser de moderado a intenso y especialmente los que involucran entrenamiento de resistencia y fuerzas de carga relativamente altas.^{35, 36} En esta investigación no se encontró asociación entre la actividad física y la DMO en las mujeres de estudio, quizá debido a que no se tomó en cuenta la intensidad de los ejercicios de resistencia.

Una de las principales fortalezas de este estudio es que tanto la variable dependiente e independientes se midieron con instrumentos precisos y algunos de ellos estándares de oro. Dentro de las limitaciones del estudio se encuentra su naturaleza transversal, la cual no permite hacer inferencias causales. Otra limitación se relaciona con la generalización de los resultados para otras mujeres con peso normal o más jóvenes o para el sexo masculino ya que la muestra de estudio fue relativamente homogénea (mujeres postmenopáusicas con sobrepeso u obesidad y con criterios de inclusión muy específicos). Sin embargo nuestra muestra representa un segmento de la población que se encuentra en mayor riesgo de presentar problemas óseos.

En este estudio no se contó con biomarcadores de recambio óseo (fosfatasa alcalina ósea, osteocalcina, telopéptido C del colágeno tipo I, calcio urinario), los cuales son indicadores muy útiles en los mecanismos de recambio óseo; el uso combinado de la medición de DMO y biomarcadores de recambio óseo son de gran apoyo en la evaluación de riesgo, en especial en aquellas mujeres con DMO normal.

En conclusión, los resultados de este estudio revelan que la inflamación (expresada como Índice de Inflamación) aumenta el efecto antagónico que tiene la deficiencia de VD sobre la DMO en mujeres postmenopáusicas con sobrepeso u obesidad. Se recomienda para futuras investigaciones en el tema explorar las asociaciones tomando en cuenta mujeres con peso normal y bajo peso, debido a que se ha encontrado asociación positiva y significativa entre un IMC alto con una mayor DMO en mujeres postmenopáusicas mexicanas,³³ que puede ser resultado de una respuesta adaptativa a la mayor carga del esqueleto.

Conflicto de intereses

Los autores no reportan conflicto de intereses.

Referencias

1. Raisz LG. **Physiology and pathophysiology of bone remodeling.**
Clin Chem 1999, **45**:1353-8.
2. Cenci S, Weitzmann MN, Roggia C, Namba N, Novack D, Woodring J, Pacifici R. **Estrogen deficiency induces bone loss by enhancing T-cell production of TNF-alpha.**
J Clin Invest 2000, **106**:1229-37 doi: 10.1172/JCI11066
3. U.S. Department of Health and Humans Services. **Bone health and osteoporosis: a report of the Surgeon General.** Rockville, MD: U.S. Department of Health and Human Services, Office of the Surgeon General, 2004.
4. Clark P, Cons-Molina F, Delezé M, Ragi S, Haddock L, Zanchetta JR, et al. **The prevalence of radiographic vertebral fractures in Latin American countries: the Latin American Vertebral Osteoporosis Study (LAVOS).**
Osteoporos Int 2009, **20**:275-282 doi: 10.1007/s00198-008-0657-4.
5. Clark P, Carlos F, Vazquez J. **Epidemiology, costs and burden of osteoporosis in Mexico.**
Arch Osteoporos 2010, **5**: 9-17 doi: 10.1007/s11657-010-0042-8.
6. Flores M, Macías-Morales N, Rivera-Pasquel ME. **Efectos de la vitamina D sobre la salud, la respuesta inmune y el neurodesarrollo en niños. Revisión de la literatura.** México: Instituto Nacional de Salud Pública, 2012.
7. Mitra D, Elvins DM, Speden DJ, Collins AJ. **The prevalence of vertebral fractures in mild ankylosing spondylitis and their relationship to bone mineral density.**
Rheumatology (Oxford) 2000, **39**:85–9 doi: 10.1093/rheumatology/39.1.85
8. Goldring SR. **Inflammatory mediators as essential elements in bone remodeling.**
Calcif Tissue Int. 2003, **73**:97–100 doi: 10.1007/s00223-002-1049-y
9. Matuszewska A, Szechinski J. **Mechanisms of osteoporosis development in patients with rheumatoid arthritis.**
Postepy Hig Med Dosw 2014, **68**:145-52 doi: 10.5604/17322693.1088339
10. Abu-Amer Y. **NF-κB signaling and bone resorption.**
Osteoporos Int 2013, **24**:2377-86 doi: 10.1007/s00198-013-2313-x
11. Arron JR, Choi Y. **Osteoimmunology: Bone versus immune system.**
Nature 2000, **408**:535–6 doi: 10.1038/35046196
12. Méndez-Hernández P, Flores Y, Siani C, Lamure M, Dosamantes-Carrasco LD, Halley-Castillo, et al. **Physical activity and risk of metabolic syndrome in an urban Mexican cohort.**
BMC Public Health 2009, **9**:276 doi: 10.1186/1471-2458-9-276

13. Denova-Gutiérrez E, Castañón S, Talavera JO, Flores M, Macías N, Rodríguez-Ramírez S, Flores YN, Salmerón J. **Dietary patterns are associated with different indexes of adiposity and obesity in an urban Mexican population.**
J Nutr 2011, **141**:921-7 doi: 10.3945/jn.110.132332
14. Macías N, Quezada A, Flores M, Valencia M, Denova-Gutiérrez E, Quiterio-Trenado M, et al. **Accuracy of body fat percent and adiposity indicators cut off values to detect metabolic risk factors in a sample of Mexican adults.**
BMC Public Health 2014, **14**:341 doi: 10.1186/1471-2458-14-341.
15. Leib ES, Lewiecki EM, Binkley N, Hamdy RC. **Official Positions of the International Society for Clinical Densitometry.**
J Clin Densitom 2004, **7**:1-6
16. Tamayo J, Díaz R, Lazcano-Ponce E, Muñoz M, Huitrón G, Halley E, et al. **Reference values for areal bone mineral density among a healthy Mexican population.**
Salud Publica Mex 2009, **51** (suppl 1):S56-S83 doi: 10.1590/S0036-36342009000700010
17. World Health Organization (WHO): **Assessment of fracture risk and its application to screening for postmenopausal osteoporosis. Report of a WHO Study Group.**
World Health Organ Tech Rep Ser 1994, **843**:1-129.
18. National Cholesterol Education Program. **Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III) final report.**
Circulation 2002, **106**:3143-421.
19. Heaney RP, Holick MF. **Why the IOM recommendations for vitamin D are deficient.**
J Bone Miner Res 2011, **26**:455-57 doi: 10.1002/jbmr.328
20. Holick MF. **Vitamin D status: Measurement, interpretation and clinical application.**
Ann Epidemiol 2009, **19**:73-78 doi: 10.1016/j.annepidem.2007.12.001
21. Orsini N, Bellocco R, Bottai M, Hagstromer M, Sjoström M, Pagano M, et al. **Profile of physical activity behaviors among Swedish women aged 56-75 years.**
Scand J Med Sci Sports 2008, **18**:95-101 doi: 10.1111/j.1600-0838.2006.00624.x
22. Hendrick P, Milosavljevic S, Leigh Hale, 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 Musculoskelet Disord 2013, **14**:126 doi: 10.1186/1471-2474-14-126
23. Habicht, J.P. **Standardization of quantitative epidemiological methods in the field.**
Bol Oficina Sanit Panam 1974, **76**:375-84.
24. Hernández-Avila M, Romieu I, Parra S, Hernández-Avila J, Madrigal H, Willet W. **Validity and reproducibility of a food frequency questionnaire to assess dietary intake of women living in Mexico City.**
Salud Pública Mex 1998, **40**:133-140.
25. Instituto Nacional de Salud Pública. **Bases de datos del valor nutritivo de los alimentos.**
Compilación del Instituto Nacional de Salud Pública, 2012. Documento no publicado.

26. Vin Tangpricha. **Vitamin D deficiency in the Southern United States.**
South Med J 2011, **100**:384-85.
27. Hashemipour S, Larijani B, Adibi H, et al. **Vitamin D deficiency and causative factors in the population of Tehran.**
BMC Public Health 2004, **4**:38 doi:10.1186/1471-2458-4-38
28. Carnevale V, Modoni S, Pileri M, et al. **Longitudinal evaluation of Vitamin D status in healthy subjects from Southern Italy: Seasonal and gender differences.**
Osteoporos Int 2001, **12**:1026-30
29. Flores M, Sánchez-Romero LM, Macías N, Lozada A, Díaz E, Barquera S. **Concentraciones séricas de vitamina D en niños, adolescentes y adultos mexicanos.** *Resultados de la ENSANUT 2006.* Cuernavaca, México: Instituto Nacional de Salud Pública, 2011.
30. Flores M. **A role of vitamin D in low-intensity chronic inflammation and insulin resistance in type 2 diabetes mellitus?**
Nutr Res Rev 2005, **18**:175–182 doi:10.1079/NRR2005104
31. Cranney A, Horsley T, O'Donnell S, Weiler H, Puil L, Ooi D, et al. **Effectiveness and safety of Vitamin D in relation to bone health.**
Evid Rep Technol Assess 2007, **158**:1-235.
32. Hill TR, Aspray TJ, Francis RM. **Vitamin D and bone health outcomes in older age.**
Proc Nutr Soc 2013, **72**:372-80 doi: 10.1017/S0029665113002036
33. de Pablo P, Cooper MS, Buckley CD. **Association between bone mineral density and C-reactive protein in a large population-based sample.**
Arthritis Rheum 2012, **64**:2624-31 doi: 10.1002/art.34474
34. Koh JM, Khang YH, Jung CH, Bae S, Kim DJ, Chung YE, et al. **Higher circulating hsCRP levels are associated with lower bone mineral density in healthy pre- and postmenopausal women: evidence for a link between systemic inflammation and osteoporosis.**
Osteoporos Int 2005, **16**:1263–71 doi: 10.1007/s00198-005-1840-5
35. Kohrt WM, Bloomfield SA, Little KD, Nelson ME, Yingling VR. **American College of Sports Medicine Position Stand: physical activity and bone health.** *Medicine and science in sports and exercise.*
Med Sci Sports Exerc 2004, **36**:1985-96.
36. Bérard A, Bravo, G., Gauthier P. **Meta-analysis of the effectiveness of physical activity for the prevention of bone loss in postmenopausal women.**
Osteoporos Int 1997, **7**:331-7.
37. Méndez JP, Rojano-Mejía D, Pedraza J, Coral-Vázquez RM, Soriano R, García-García E, et al. **Bone mineral density in postmenopausal Mexican-Mestizo women with normal body mass index, overweight, or obesity.**
Menopause 2013, **20**:568-72 doi: 10.1097/GME.0b013e318277694f.

Figura 1. Diagrama de flujo de las participantes

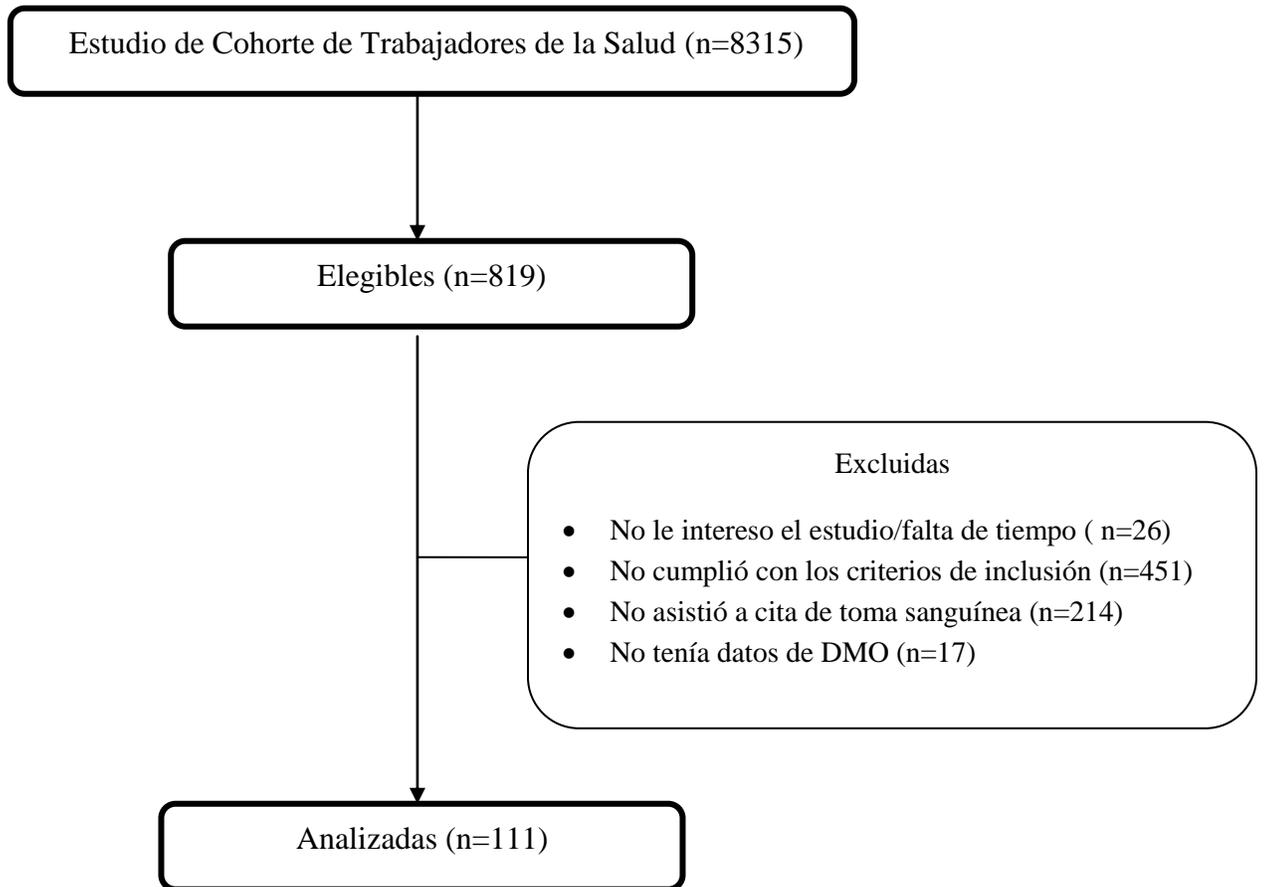


Tabla 1. Características de la población de estudio

	46 -56 años (n= 57)	57-66 años (n= 54)	Valor P	Total (n=111)
Edad (años)	52.8 ±2.4	60.5±2.7	<0.001*	56.5 ±4.6
Peso (kg)	79.9 ± 9.9	74.7 ± 8.4	<0.05*	76.9 ± 9.4
IMC (kg/m ²)	33.2 ± 3.7	32.1 ± 3.5	0.07	32.7 ± 3.7
Sobrepeso (%)	24.14	36.36		30.09
Obesidad (%)	75.86	63.64	0.15	69.91
DMO total (mg/cm ²)	1147 ± 82	1088 ± .88	<0.001*	1118 ± 89
DMO cadera (mg/cm ²)	1038 ± 124	985.3 ± 102	<0.05*	1012 ± 117
DMO lumbar (mg/cm ²)	1061 ± 143	1000 ± 143	<0.05*	1032 ± 146
DMO pelvis (mg/cm ²)	1128 ± 87	1084 ± 105	<0.05*	1107 ± 98
DMO total (%)				
Osteoporosis	3.51	9.26		6.31
Osteopenia	22.81	51.85		36.94
Normal	73.68	38.89	<0.001*	56.76
DMO cadera (%)				
Osteoporosis	1.75	3.70		2.70
Osteopenia	21.05	29.63		25.23
Normal	77.19	66.67	0.44	72.07
DMO lumbar (%)				
Osteoporosis	5.26	9.43		7.27
Osteopenia	38.60	58.49		48.18
Normal	56.14	32.08	<0.05*	44.55
DMO pelvis (%)				
Osteoporosis	0.00	3.70		1.80
Osteopenia	21.05	33.33		27.03
Normal	78.95	62.96	0.09	71.17
25(OH)VD (nmol/L)	40.43 ± 9.04	42.85 ± 11.65	0.22	41.62 ± 10.43
Deficiencia de Vitamina D (%)*	81.82	73.58	0.30	77.78
CRP (mg/L)	5.39 ± 4.43	4.95 ± 3.52	0.55	5.17 ± 4.00
ICBI (%) [†]	80.70	77.78	0.92	79.28
IL-6 (pg/L)	2.09±1.86	1.94±1.78	0.63	2.01±1.80
IL-10 (pg/L)	2.66±9.10	1.42±11.30	0.29	2.00±10.29
VSG (mm/h)	27.19 ± 10.11	28.53± 10.72	0.47	27.84 ± 10.39
AF (cpm)	162.8 ± 62.1	153.03 ± 76.2	0.10	158.1 ± 68.9
Masa ósea (Kg)	2.26±0.307	2.11±0.265	<0.05*	2.19±0.296
Masa magra (Kg)	36.49±4.9	35.69±3.78	0.56	36.10±4.41
Masa grasa (Kg)	41.19 ± 6.62	37.87 ± 6.01	<0.05*	39.58 ± 6.52
Porcentaje de grasa	52.05 ± 3.7	50.45 ± 3.9	<0.05*	51.27 ± 3.8
Postmenopausia (años)	6.8 ± 5.8	13 ± 5.9	<0.001*	9.86 ± 6.61
Menopausia fisiológica (%)	73.68	79.63	0.614	76.58

Número de gestas	3.4±1.6	4.3±1.7	<0.05*	4 (3-5)
Tabaquismo (%)				
Nunca	62.07	70.91		66.37
Fumó en el pasado	6.90	7.27		7.08
Fumadora pasiva	13.79	16.36		15.04
Fumadora actual	17.24	5.45	0.27	11.50
Ingesta dietética				
Calcio (mg/día)	972.96±402.8	1031.09±440.8	0.64	1001.2±420.8
Vitamina D (UI/día)	112.19±72.9	109.53±58.5	0.72	110.89±66.07
Café (ml/día)	70.17±110.5	111.62±142.2	0.12	90.34±128.1
Refrescos (ml/día)	277.57±290.3	248.44±291.0	0.38	263.40±289.7
Alcohol (ml/día)	9.92±14.1	14±24.2	0.33	11.90±19.7
Energía total(Kcal/día)	2046.23±707.9	2069.7±719.3	0.94	2057.67±710.3

IMC = Índice de masa corporal; DMO= Densidad mineral ósea; 25-OH- D= 25-hidroxivitamina D; PCR= Proteína C reactiva; ICBI, Inflamación crónica de baja intensidad; IL-6= Interleucina 6; IL-10= Interleucina 10; VGS= Velocidad de Sedimentación Globular; AF= Actividad Física.

Deficiencia de VD: 25-OH-D ≤50 nmol/L

ICBI= niveles de PCR entre 3-10 mg/L

*Estadísticamente significativo (p<0.05)

Tabla 2. Matriz de correlación de las variables de interés

	DMO	Edad	Peso	IMC	MO	MG	25-OH-D	Índice de I.	PCR	IL-6	IL-10	VSG	AF	Ingesta VD	Ingesta Calcio	Ingesta café
DMO (g/cm ²)	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Edad (años)	-0.41**	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Peso (kg)	0.40**	-0.19**	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
IMC(kg/m ²)	0.30**	-0.12	0.77**	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
MO (Kg)	0.80**	-0.35**	0.37**	0.02	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
MG (Kg)	0.40**	-0.22**	0.91**	0.77**	0.36**	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
25-OH-D (nmol/L)	-0.05	0.09	-0.15	-0.04	-0.09	-0.13	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Índice de I.	0.21*	-0.08	0.25**	0.26**	0.07	0.26**	-0.11	-	-	-	-	-	-	-	-	-
PCR (mg/L)	0.11	-0.06	0.18**	0.18**	0.04	0.25**	-0.13	0.79**	-	-	-	-	-	-	-	-
IL-6 (pg/L)	0.20	-0.11	0.29**	0.30**	0.06	0.22**	0.02	0.73**	0.20*	-	-	-	-	-	-	-
IL-10 (pg/L)	-0.01	-0.10	-0.06	0.04	-0.08	-0.00	0.16	-0.16	-0.04	-0.05	-	-	-	-	-	-
VSG (mm/h)	-0.04	0.11	-0.09	-0.05	-0.03	-0.06	0.24	0.08	0.02	-0.06	0.07	-	-	-	-	-
AF (cpm)	0.024	-0.11	-0.12	-0.10	0.01	-0.10	-0.14	-0.02	-0.02	-0.09	-0.00	-0.14	-	-	-	-
Ingesta VD (UI/día)	0.001	-0.04	0.01	0.03	0.00	-0.04	0.01	-0.19*	-0.17*	-0.14	-0.02	0.08	0.04	-	-	-
Ingesta Ca (mg/día)	0.03	0.06	-0.11	-0.09	0.04	-0.16*	-0.01	-0.05	-0.08	-0.07	-0.09	0.06	0.11	0.78**	-	-
Ingesta café (ml/día)	-0.19**	0.13	0.02	0.02	-0.16*	0.06	0.13	-0.02	0.01	-0.06	-0.10	0.14	-0.12	0.00	-0.02	-

DMO, Densidad mineral ósea; IMC, Índice de masa corporal; MO, Masa ósea; MG, Masa grasa; 25-OH- D, 25-hidroxivitamina D; Índice de I., Índice de inflamación; PCR, Proteína C reactiva; IL-6, Interleucina 6; IL-10, Interleucina 10; VSG, Velocidad de sedimentación globular; AF, Actividad física; VD, Vitamina D; Ca, calcio.

*p <0.10

** Estadísticamente significativo (p<0.05)

Tabla 3. Análisis de tendencias de las categorías del estado de la DMO

	Densidad mineral ósea			p de tendencia
	Normal	Osteopenia	Osteoporosis	
Edad (años)	54.6±4.0	59.1±4.3	58.2±3.9	<0.05*
Peso (kg)	79.20±9.8	74.69±7.9	69.18±7.7	<0.05*
IMC (kg/m ²)	33.34±3.71	32.17±3.55	30.47±3.82	<0.05*
25-OH-D (nmol/L)	42.45±10.49	38.43± 9.20	52.53±8.71	0.73
Deficiencia Vitamina D (%)*	73.77	90	42.8	0.91
PCR (mg/L)	5.65± 4.40	4.72±3.4	3.57± 2.81	0.07
ICBI (%) †	80.9	78.0	71.4	0.81
IL-6 (pg/L)	2.27±2.07	1.69±1.40	1.58±1.12	0.36
IL-10 (pg/L)	2.67±9.91	-0.34±6.39	10.44±23.4	0.82
VSG (mm/h)	27.46±10.99	28.02±10.28	30.28±3.90	0.53
AF (cpm)	162.28± 65.48	157.27±78.79	133.62±30.81	0.21
Masa grasa (kg)	41.42±6.54	37.77±5.66	33.55±4.74	<0.05*
Porcentaje de grasa	52.17±3.74	50.39±3.62	48.41±2.69	<0.05*
Masa ósea (kg)	2.37±0.2	2.00±0.16	1.66±0.14	<0.05*
Masa magra (kg)	36.5±4.8	35.7±3.7	34.7±3.7	0.26
Postmenopausia (años)	8.87±6.56	11.07±6.70	11.71±5.79	<0.05*
Ingesta dietética				
Calcio (mg/día)	1010.1±389.0	988.2±495.6	997.2±207.6	0.72
Vitamina D (UI/día)	111.7±68.8	106.8±65.2	126.5±48.5	0.51
Café (ml/día)	71.61±119.6	100.7±129.0	197.7±154.6	<0.05*
Refresco (ml/día)	251.1±286.6	287.4±312.4	233.1±180.9	0.56
Alcohol (ml/día)	9.9±12.9	15.4±27.8	9±11.2	0.82
Energía total(Kcal/día)	2063.14±708.5	2087.7±760.7	1832.1±374.1	0.57

IMC = Índice de masa corporal; DMO= Densidad mineral ósea; 25-OH- D= 25-hidroxivitamina D; PCR= Proteína C reactiva; Inflamación crónica de baja intensidad, ICBI; IL-6= Interleucina 6; IL-10= Interleucina 10; VGS= Velocidad de Sedimentación Globular; AF= Actividad Física.

Deficiencia de Vitamina D: 25-OH-D ≤50 nmol/L

ICBI: niveles de PCR entre 3-10 mg/L

*Estadísticamente significativo (p<0.05)

Tabla 4. Análisis de regresión lineal múltiple de la asociación de la Inflamación y el estado de Vitamina D con la DMO

Coeficiente de regresión lineal

	Modelo 1 [§] n=77 r ² = 0.02	Modelo 2 [¶] n=77 r ² = 0.21	Modelo 3 [‡] n=56 r ² = 0.58
Deficiencia de Vitamina D	-17.80	-25.94	-27.75
Índice de inflamación	18.90*	9.90	58.03*
Edad (años)	-	-5.56*	-5.38*
IMC (kg/m ²)	-	0.27	3.18
Masa grasa (kg)	-	3.37	4.92*
Masa magra (kg)	-	0.001	-0.001
Número de gestas	-	-	4.28
Años con menopausia (años)	-	-	1.16
Actividad física (cpm)	-	-	0.06
Tabaquismo			
Nunca	-	-	Referencia
Pasado	-	-	14.45
Pasiva	-	-	78.61*
Actual	-	-	25.59
Consumo de café (ml/día)	-	-	-0.30*
Ingesta de VD (UI/día)	-	-	-0.28
Consumo de alcohol (ml/día)	-	-	-0.073
Energía total (Kcal/día)	-	-	0.04*
Interacción			
Deficiencia de Vitamina D # Índice de inflamación	-	-	-64.71*
Constante	1125.22*	1234.45*	1111.90*

Los coeficientes están expresados en mg/cm².

Deficiencia de Vitamina D: 25-OH-D ≤50 nmol/L

§Modelo sin ajustar

¶Modelo ajustado por edad, IMC, masa grasa y masa magra

‡Modelo ajustado por edad, IMC, masa grasa, masa magra, actividad física, años con menopausia, número de gestas, consumo de café, ingesta de VD, energía, consumo de alcohol y término de interacción. La ingesta de calcio y el peso no se incluyeron en el modelo debido a que presentaban colinealidad.

*Estadísticamente significativo (p<0.05)