

Densidad mineral ósea y su asociación con la composición corporal y biomarcadores metabólicos del eje insulino-glucosa, hueso y tejido adiposo en mujeres

Edna J. Nava-González^{1*}, Ricardo M. Cerda-Flores², Pedro A. García-Hernández³,
Gloria A. Jasso-de la Peña³, Raul A. Bastarrachea⁴ y Esther C. Gallegos-Cabriales²

¹Centro de Investigación en Nutrición y Salud Pública, Facultad de Salud Pública y Nutrición, Universidad Autónoma de Nuevo León, Monterrey, N.L., México; ²Subdirección de Posgrado e Investigación, Facultad de Enfermería, Universidad Autónoma de Nuevo León, Monterrey, N.L., México; ³Servicio de Endocrinología del Hospital Universitario de Monterrey «Dr. José Eleuterio González», Monterrey, N.L., México; ⁴Department of Genetics, Texas Biomedical Research Institute, San Antonio, Tx., EE.UU.

Resumen

Introducción: Existen pocas investigaciones que integren las causas comunes de la osteoporosis y la obesidad (desórdenes de la composición corporal). Un primer paso es investigar correlaciones entre sus fenotipos biológicos para determinar su fisiología común integrativa. **Objetivo:** Correlacionar la variabilidad normal de la densidad mineral ósea (DMO) con fenotipos de composición corporal y biomarcadores metabólicos de fisiología ósea, eje insulino-glucosa y tejido adiposo. **Metodología:** Estudio transversal. $n = 75$ mujeres (18-45 años). Mediciones: índice de masa corporal (IMC), cintura, masa grasa, masa magra por absorciometría dual de rayos X (DXA), glucosa, insulina, osteocalcina, leptina, TNF- α . Análisis estadísticos: modelo lineal general multivariado (MLGM), SPSS V.22, $p < 0.05$. **Resultados:** Edad: 32.08 ± 7.33 . MLGM1 de contenido mineral óseo (CMO) con 2 fenotipos excluidos (glucosa, insulina) coeficiente de β estandarizada: osteocalcina ($\beta = -.228$, $p = .011$), leptina ($\beta = -.238$, $p = .023$), masa magra ($\beta = .606$, $p = .001$) y masa grasa ($\beta = 1.237$, $p = .001$) en 62.0%. El MLGM2 DMO total con 3 fenotipos excluidos (IMC, glucosa, TNF- α): insulina ($\beta = .250$, $p = .024$), osteocalcina ($\beta = -.362$, $p = .001$), leptina ($\beta = -.313$, $p = .025$), masa magra ($\beta = .512$, $p = .001$) y masa grasa ($\beta = .701$, $p = .001$) en 46.3%. **Conclusiones:** Los resultados muestran que una composición corporal con una mayor cantidad masa magra es benéfica para el hueso. Este estudio reafirma la importancia de la recomendación de efectuar ejercicio físico regular, para prevenir la pérdida de masa muscular.

PALABRAS CLAVE: Composición corporal. Densidad ósea. Biomarcadores metabólicos.

Abstract

Introduction: There are few studies integrating the common causes of osteoporosis and obesity (disorders of body composition). A first step is to investigate correlations between their biological phenotypes to determine their common integrative physiology. **Objective:** To correlate the variation of bone mineral density with phenotypes of body composition and biomarkers of bone physiology, insulin-glucose axis, and adipose tissue. **Methods:** Cross-sectional study of 75 women (aged 18-45 years). Measurements: Body mass index, waist, fat mass, lean mass (dual-energy X-ray absorptiometry), glucose, insulin, osteocalcin, leptin, tumor necrosis factor alpha. Statistical analysis: multivariate general linear model, SPSS v.22, $p < 0.05$.

Correspondencia:

*Edna J. Nava-González
Ave. Dr. Eduardo Aguirre Pequeño y Yuriria
Col. Mitras Centro, C.P. 64460, Monterrey, N.L., México
E-mail: edna.navag@uanl.mx

Fecha de recepción: 19-06-2014
Fecha de aceptación: 22-01-2015

Results: Age: 32.08 ± 7.33 . Bone mineral content multivariate general linear model 1 with two phenotypes excluded (glucose, insulin): osteocalcin ($\beta = -0.228, p = 0.011$), lean mass ($\beta = 0.606, p = 0.001$) and fat mass ($\beta = 1.237, p = 0.001$) in 62.0%. The bone mineral density multivariate general linear model 2 with three phenotypes excluded (body mass index, glucose, tumor necrosis factor alpha): insulin ($\beta = 0.250, p = 0.024$), osteocalcin ($\beta = -0.362, p = 0.001$), lean mass ($\beta = 0.512, p = 0.001$) and fat mass ($\beta = 0.701, p = 0.001$) in 46.3%. **Conclusions:** Results show that body composition with an increased lean mass is beneficial to bone. This study reaffirms the importance of performing regular exercise to prevent muscle loss. (Gac Med Mex. 2015;151:731-40)

Corresponding author: Edna J. Nava-González, edna.navag@uanl.mx

KEY WORDS: Body composition. Bone density. Metabolic biomarker.

Introducción

Transición demográfica y desórdenes de la composición corporal

Debido a la transición demográfica por la que atraviesa el país con una tendencia al envejecimiento de la población, y con ello un incremento de enfermedades crónico-degenerativas específicas, complejas, comunes y altamente prevalentes (osteoporosis, obesidad y diabetes), es de esperar que el impacto epidemiológico futuro de estos padecimientos sea muy elevado, tanto en costos como en consecuencias negativas en la calidad de vida, invalidez y muerte prematura¹. Hoy en día, estas tres patologías se denominan y engloban en conjunto como desórdenes de la composición corporal ya que su fisiopatología conlleva alteraciones del eje insulino-glucosa, del metabolismo del tejido adiposo y del recambio óseo mineral^{2,3}. Por lo anterior, es necesario y significativo el que se desarrollen proyectos de investigación que estudien a fondo sus vínculos comunes.

Los desórdenes de la composición corporal se concebían en el pasado como mutuamente exclusivos e independientes uno del otro. Actualmente se sabe que estos trastornos comparten varios rasgos distintivos comunes, ya que todos ellos tienen una base genética que interactúa con influencias del ambiente, y se asocian, una vez manifestados, a una significativa morbilidad y mortalidad. Estos padecimientos son considerados serios problemas de salud pública, y pueden ser identificados desde el punto de vista molecular secundarios a la desregulación de una célula precursora común⁴. Estas enfermedades crónicas tienen muchas similitudes en su patogenia y entre las más importantes está una predisposición genética a desarrollarlas. La menos integrada en el concepto que integra a los desórdenes de la composición corporal es la osteoporosis, ya que los vínculos que relacionan a la diabetes y la obesidad han sido estudiados en extenso^{5,6}.

La osteoporosis, precedida por una disminución de la DMO, se ha convertido recientemente en foco de investigación en México, ya que se estima que una de cada doce mujeres y uno de cada cuatro hombres, mayores de 50 años de edad, sufrirán fractura de cadera en los años restantes de su vida⁷. Los costos para el tratamiento de fracturas de cadera en México en el 2006 fue de más de \$97 millones de dólares, representando una carga importante para el sistema de salud⁸. La DMO es un predictor clínico de osteoporosis y esta condición constituye un factor crítico en el riesgo de fracturas en la edad adulta⁹.

Interacciones entre hueso, tejido adiposo y páncreas

El conocimiento de los mecanismos que controlan los depósitos de masa grasa corporal y las vías moleculares del recambio óseo mineral han avanzado de manera sustancial. Se ha reportado que existe una regulación compartida y vías comunes celulares de comunicación entre el hipotálamo, el tejido adiposo y la médula ósea, situación que nos hace especular sobre una interacción biológica entre el hueso y el tejido adiposo¹⁰. Estos mecanismos al parecer modulan el metabolismo del osteocito y la célula adiposa, a través de vías moleculares interreguladas que involucran la actividad del sistema nervioso simpático, el sistema que regula el hambre y la saciedad, el eje insulino-glucosa, el balance energético y la remodelación del sistema esquelético¹¹.

El metabolismo de la glucosa y los efectos fisiológicos de la insulina son afectados de manera importante cuando existe una alteración metabólica de la comunicación entre el hueso y el tejido adiposo^{12,13}. Desde el punto de vista clínico, la mayoría de los pacientes con diabetes presentan obesidad y sedentarismo. Este tipo de pacientes generalmente tienen un tamaño corporal aumentado y se ha visto que cursan con una frecuencia más alta de fracturas¹⁴. Sin embargo, el factor más

importante sobre la influencia de un eje insulino-glucosa alterado es la afección de una microcirculación vascular común en la fisiopatología de la diabetes tipo 2¹⁵. Se ha podido determinar que mujeres con diabetes tipo 2 presentan una más alta proporción de fracturas principalmente de cadera que mujeres sin diabetes, lo anterior se demostró en un estudio prospectivo llamado *The Study of Osteoporotic Fracture*¹⁴. Así mismo, se ha documentado que la pérdida de hueso es mucho mayor en pacientes con un pobre control de sus niveles de glucosa que en aquellos con diabetes que cursan con un buen control metabólico^{14,15}.

Se ha reportado en la literatura reciente los efectos de la interacción gen-ambiente sobre biomarcadores moleculares, como serían los involucrados en el recambio óseo mineral, que interfieren en la biología del tejido óseo modulando la reposición de calcio y la manutención de la integridad del hueso, teniendo como finalidad, la regulación de la masa ósea íntimamente vinculada a la utilización de energía a través del tejido adiposo, la ingesta de alimentos y las acciones fisiológicas de la insulina^{16,17}. Así mismo, es importante conocer a profundidad la respuesta biológica a los estímulos provenientes del ambiente¹⁸. Un ejemplo es el consumo deficiente de nutrientes, que orienta para entender cómo la conducta observable desencadena un proceso patológico, como la desmineralización ósea.

El objetivo de este estudio se dirige a determinar la variabilidad normal cuantitativa con respecto a la DMO en mujeres adultas sanas, asociándola con fenotipos determinados por mediciones de la composición corporal, y biomarcadores metabólicos circulantes que corresponden a la fisiología ósea (recambio óseo mineral determinado por osteocalcina), y a la actividad del eje insulina-glucosa y el tejido adiposo, con el fin de establecer consecuencias deletéreas a la salud como serían la osteoporosis, la diabetes y la obesidad, en el contexto de los desórdenes de la composición corporal.

Material y métodos

Diseño

Este estudio es descriptivo, transversal y correlacional. El diseño metodológico comprendió la selección de mujeres participantes voluntarias, procedimientos para la recolección de datos, criterios de inclusión y exclusión, plan de análisis estadísticos y consideraciones éticas que incluyeron el consentimiento informado. Se efectuaron análisis de fenotipos bioquímicos que incluyeron biomarcadores metabólicos específicos que

denotan recambio óseo mineral (mediciones de osteocalcina circulante en ayunas), acciones del metabolismo del tejido adiposo (leptina y TNF- α en ayunas) y el eje insulino-glucosa (glucosa e insulina en ayunas). Se efectuaron también mediciones de fenotipos antropométricos y de la composición corporal (circunferencia de cintura, IMC, % de grasa, masa magra y grasa total), y mediciones de DMO por DXA.

Población, muestreo y muestra

La población de interés la constituyeron mujeres entre 18 y 45 años. El muestreo se consideró no probabilístico ya que fue cuidadosamente seleccionado para incluir mujeres sanas por invitación directa y por redes sociales. El tamaño de la muestra ($n = 75$) se ha calculado con el programa de *nQuery Advisor*, con un poder de cálculo del 80% a un nivel de significancia de 0.05^{19,20}. El reclutamiento se efectuó en la Universidad Autónoma de Nuevo León (UANL). Participaron mujeres sanas con ciclos menstruales regulares, las cuales fueron citadas al Centro de Investigación en Nutrición y Salud Pública, UANL, para las mediciones correspondientes a la investigación. Cercano a su cita se cercioró que no presentaran signos o síntomas de enfermedades agudas por interrogatorio previo a los procedimientos del protocolo, y que no estuvieran consumiendo ningún medicamento. Toda participante de este estudio firmó previamente el consentimiento informado. Se excluyeron participantes con enfermedades crónicas (síndrome de ovario poliquístico, hipertensión arterial, enfermedad tiroidea), mujeres embarazadas, lactantes, que hubieran tenido un hijo en menos de un año, que hubieran sido sometidas a histerectomía, que cursaran con terapia de reemplazo hormonal, y especialmente mujeres con diagnóstico establecido de osteopenia o enfermedades óseas. El procedimiento para determinar si alguna participante presentó el diagnóstico de las enfermedades antes mencionada, fue a través de una historia clínica que en el momento de la invitación a participar se les efectuó, y también por medio de las habilidades clínicas del profesional de la salud a cargo de este proceso.

Mediciones

Se efectuaron mediciones para la estatura, peso, circunferencia de cintura, composición corporal y DMO por DXA.

- Estatura. Esta medición se efectuó siguiendo procedimientos estandarizados colocando al

participante de espalda hacia la pared completamente erguida, con la cabeza, omóplatos y glúteos en contacto con el estadímetro, sin calzado y con los talones juntos. Se utilizó un estadímetro de la Marca SECA modelo 274 con una capacidad de medida mínima de 60 a 220 cm y precisión de 0.1 cm.

- Peso. La medición se efectuó a través de procedimiento estandarizado cotejando que la báscula esté en cero. El equipo utilizado fue la báscula electrónica marca SECA modelo 874. El punto de corte para la relación de peso y talla (IMC) utilizado fue de 18.50-24.99 kg/m², que es considerado un rango normal; de 25-29.9 kg/m², que corresponde al sobrepeso; de 30-34.9 kg/m², a obesidad grado uno; de 35-39.9 kg/m², a obesidad grado dos, y para la obesidad extrema o mórbida, un IMC mayor o igual a 40 kg/m²²¹.
- Circunferencia de cintura. Para la medición de perímetros se utilizaron métodos estandarizados, tomándose el nivel más estrecho, entre el borde del costal inferior y la cresta ilíaca, con una cinta de acero flexible con una longitud mínima de 1.5 m de largo, calibrada en cm con gradación milimétrica de marca Lufkin. Un exceso de grasa visceral (> 88 cm de circunferencia de cintura en mujeres) es conocido como obesidad central y se vincula con el desarrollo de la diabetes tipo 2, dislipidemias y las enfermedades cardiovasculares²².
- Composición corporal y DMO por DXA. La densidad ósea de cuerpo completo se midió por DXA. La grasa corporal, la masa magra, y la DMO total y regional se efectuaron en columna anteroposterior (AP) (L1-L4), el fémur proximal derecho (cadera total, cuello femoral, trocánter) y antebrazo derecho. Las mediciones se realizaron una sola vez con el *Lunar Prodigy Advance* (GE Lunar Radiation Corp, Madison, WI). La duración de esta medición fue de 15 minutos aproximadamente, colocando al participante en posición de decúbito supino (exploración AP). El *software* Encore 11.4 reportó las estimaciones de composición corporal: masa magra (kg), masa grasa (kg), porcentaje de grasa, DMO (g/cm²) e IMC (kg/m²). Los resultados de densidad ósea fueron expresados como puntuaciones estandarizadas de T y Z, los cuales son utilizados clínicamente para predecir riesgo de fracturas. El reporte de DMO en mujeres en premenopausia utiliza preferentemente el Z-score. Un Z-score de -2.0 o menor se define como «debajo de lo esperado para el rango

de edad» y un Z-score por arriba de -2.0 es «dentro de lo esperado para el rango de edad»²³.

Mediciones bioquímicas

El análisis de los biomarcadores metabólicos se llevó a cabo en el laboratorio de análisis clínicos certificado por el Consejo de Salud del Hospital Universitario.

- Glucosa e insulina. Las determinaciones de glucosa e insulina circulante son un reflejo directo del control metabólico molecular y genómico del metabolismo de los hidratos de carbono en hígado y músculo. La glucosa fue determinada por el método de glucosa oxidasa por espectrofotómetro, y la insulina por la técnica de inmunoensayo en el Sistema Luminex-100. Un nivel entre 70 y menor a 100 mg se considera normal, nivel de 100 a 125 mg/dl significa una alteración de la glucosa en ayunas, denominada prediabetes. Esto incrementa el riesgo para la diabetes tipo 2. Un nivel de 126 mg/dl o mayor es diagnóstico de diabetes²⁴. El punto de corte utilizado de insulina es de 15 µU/ml²⁵.
- TNF- α y leptina. Se utilizó la técnica de inmunoensayo con el sistema Luminex-100 a través de una plataforma multiplexada XY (Luminex[®]) con microesferas de calibración para el reporte de las lecturas con el *software* MilliPlex[™] de bandas magnéticas para obtener las concentraciones plasmáticas de TNF- α y leptina. La leptina representa el principal aspecto biológico y metabólico de disfunción o función apropiada del adipocito. El TNF- α elevado representa la presencia de inflamación crónica subclínica deletérea²⁶.
- Osteocalcina. Se utilizó la técnica de ELISA a través de reactivos comerciales específicos disponibles. La osteocalcina es un marcador bioquímico representativo del balance de la función osteoblasto-osteoclasto y el recambio óseo mineral²⁷.

Análisis de datos

Las asociaciones entre los fenotipos de composición corporal y parámetros metabólicos con la DMO y el CMO fueron analizadas con el coeficiente de correlación de Pearson con la finalidad de identificar las relaciones bivariadas. El análisis de regresión lineal multivariada fue efectuado para evaluar la fuerza de la relación entre la composición corporal y los parámetros metabólicos con la DMO y el CMO. Para el análisis de los resultados, se utilizó estadística descriptiva

Tabla 1. Características descriptivas de la población estudiada con respecto a la edad

| Fenotipos | Grupo < 30 años (n = 32) | Grupo > 30 años (n = 43) | t | Valor p |
|------------------------------------|-----------------------------|-----------------------------|--------|---------|
| Edad (años) | 23.81 | 38.23 | -18.18 | .001* |
| Glucosa (mg/dl) | 87.78 | 91.93 | -1.30 | .196 |
| Insulina (μ U/ml) | 8.33 | 9.14 | -0.58 | .561 |
| Osteocalcina (ng/ml) | 14.01 | 10.90 | 3.18 | .002* |
| Leptina (pg/ml) | 15589.31 | 25434.01 | -2.92 | .005* |
| TNF- α (pg/ml) | 7.22 | 12.89 | -1.36 | .177 |
| Peso (kg) | 62.54 | 69.74 | -2.43 | .017* |
| Estatura (cm) | 160.62 | 160.00 | 0.44 | .657 |
| IMC (kg/m ²) | 24.24 | 27.17 | -2.79 | .007* |
| C. Cintura (cm) | 73.56 | 82.28 | -3.69 | .001* |
| Masa Magra (kg) | 36.19 | 37.18 | -0.80 | .424 |
| Masa Grasa (kg) | 23.08 | 29.07 | -2.57 | .012* |
| % Grasa | 37.09 | 43.03 | -2.83 | .006* |
| CMO (g) | 2.431 | 2.460 | -0.35 | .724 |
| DMO Total (g/cm ²) | 1.142 | 1.148 | -0.44 | .657 |
| DMO Columna (g/cm ²) | 1.193 | 1.205 | -0.41 | .680 |
| DMO Fémur (g/cm ²) | 1.006 | 0.996 | 0.39 | .695 |
| DMO Antebrazo (g/cm ²) | 0.843 | 0.848 | -0.43 | .667 |

t: test; DMO: densidad mineral ósea; CMO: contenido mineral óseo.
*p < .05.

(medias, desviaciones estándar [DE], frecuencias y porcentajes) a través del *software* SPSS V.22. Este protocolo fue sometido a la revisión para aprobación por la Comisión de Ética y Bioseguridad, así como la Comisión de Investigación de la Facultad de Enfermería de la UANL.

Resultados

La muestra fue estructurada con 75 participantes femeninas con un promedio de 32.08 años de edad (DE = 7.93; 19-45 años), el 69.3% nacieron en el Estado de Nuevo León, 84% con nivel de estudios de licenciatura, el 64% son empleadas, del cual el 62.7% reciben un salario, y el 52% su estado civil es casada. La edad promedio de menarca es de 12.15 años (DE = 1.42; 9-15 años). El 12% fuma, el 64% refiere tomar alcohol de manera social con un consumo promedio de 1.55 (DE = 1.58) bebidas alcohólicas por ocasión.

El 53% reporta un promedio de 1.23 embarazos (DE = 1.35) y 1.15 hijos (DE = 1.21) a término. El 4% refirió haber padecido diabetes gestacional. El 10.7% consume anticonceptivos orales, del cual, el 5.3% lo consume por más de un año. El 36% consume suplementos alimenticios (9.3% multivitamínicos, 6% omega 3, 2.7% calcio, vitamina D y C, ácido fólico 2.6%). El 12% ha sufrido fracturas previas a la edad promedio de 21.44 años (DE = 12.85) (muñeca, dedos, tobillo, brazo, cráneo y costillas).

La tabla 1 reporta las características descriptivas generales sobre los fenotipos que ejercen influencia sobre la DMO: composición corporal, biomarcadores circulantes pertenecientes a la fisiología ósea y metabólica de la población estudiada. Los fenotipos incluidos fueron divididos en comparar a los participantes femeninos en 2 grupos de acuerdo a tener < 30 (n = 32) o \geq 30 años (n = 43) ya que en la literatura se ha descrito que es esta edad en que se alcanza el pico máximo de masa

Tabla 2. Características descriptivas de la población estudiada con respecto al porcentaje de grasa corporal

| Fenotipos | Grupo < 40% Grasa (n = 35) | Grupo > 40% Grasa (n = 40) | t | p |
|------------------------------------|-------------------------------|-------------------------------|--------|-------|
| Edad (años) | 30.34 | 33.60 | -1.80 | .076 |
| Glucosa (mg/dl) | 87.14 | 92.80 | -1.81 | .074 |
| Insulina (μ U/ml) | 6.83 | 10.51 | -2.81 | .006* |
| Osteocalcina (ng/ml) | 14.02 | 10.66 | 3.52 | .001* |
| Leptina (pg/ml) | 11,505.57 | 29,745.53 | -6.51 | .001* |
| TNF- α (pg/ml) | 7.81 | 12.80 | -1.20 | .231 |
| Peso (kg) | 58.60 | 73.73 | -6.10 | .001* |
| Estatura (cm) | 160.85 | 159.75 | 0.80 | .426 |
| IMC (kg/cm ²) | 22.58 | 28.84 | -7.70 | .001* |
| C. Cintura (cm) | 71.86 | 84.43 | -6.04 | .001* |
| Masa Magra (kg) | 37.33 | 36.26 | 0.87 | .385 |
| Masa Grasa (kg) | 18.29 | 33.71 | -9.70 | .001* |
| % Grasa | 32.29 | 47.67 | -12.34 | .001* |
| CMO (g) | 2.361 | 2.523 | -2.10 | .039* |
| DMO Total (g/cm ²) | 1.134 | 1.156 | -1.41 | .163 |
| DMO Columna (g/cm ²) | 1.183 | 1.215 | -1.09 | .276 |
| DMO Fémur (g/cm ²) | 0.984 | 1.015 | -1.25 | .213 |
| DMO Antebrazo (g/cm ²) | 0.844 | 0.848 | -0.34 | .732 |

t: test; DMO: densidad mineral ósea; CMO: contenido mineral óseo.
*p < .05.

ósea²⁸. El peso, la circunferencia de cintura, el IMC, el porcentaje y la cantidad de grasa corporal en kg, y los niveles de leptina fueron significativamente más elevados en el grupo etario > 30 años. La diferencia entre los niveles de osteocalcina fue significativa entre ambos grupos con mediciones disminuidas en el grupo de mujeres mayores de 30 años. No se detectaron diferencias significativas entre el CMO (g), DMO (g/cm²) total y regional.

La tabla 2 reporta las características descriptivas generales sobre los fenotipos que ejercen influencia sobre la DMO: composición corporal y biomarcadores circulantes pertenecientes a la fisiología ósea y metabólica de la población estudiada. Dichos fenotipos fueron divididos de acuerdo al porcentaje de grasa corporal (%GC), escogiendo el punto de corte de acuerdo a la media del %GC de nuestra población estudiada, a reportes de investigaciones que clasifican su exceso con la presencia de efectos deletéreos para la salud^{29,30},

y a un buen número de estudios que sugieren que la grasa corporal excesiva produce efectos desfavorables en la DMO^{31,32}. Los niveles de insulina y leptina fueron significativamente más elevados en el grupo con mayor %GC, al igual que el IMC, la circunferencia de cintura, la masa grasa en kg y el CMO (g). La diferencia entre los niveles de osteocalcina fue significativa entre ambos grupos con mediciones disminuidas en el grupo de mujeres con mayor cantidad de grasa corporal.

Para los análisis de las relaciones entre los fenotipos del estudio, se determinó su normalidad con la prueba estadística de Kolmogorov-Smirnov con la corrección de Lilliefors³³, encontrando que sólo 7 fenotipos se distribuyeron normalmente: %GC, masa magra, CMO, DMO total, DMO columna, DMO fémur y osteocalcina.

En las tablas 3 y 4 se relacionaron los fenotipos continuos con la finalidad de identificar las relaciones bivariadas con la DMO. Se presentó una correlación

Tabla 3. Correlaciones de la DMO total y fenotipos de composición corporal

| Fenotipos | DMO Total | IMC | Cintura | %Grasa | Grasa kg | Masa magra |
|------------|-------------------|-------------------|-------------------|-------------------|----------|------------|
| DMO total | 1 | | | | | |
| IMC | .395 [†] | 1 | | | | |
| Cintura | .322 [†] | .888 [†] | 1 | | | |
| %Grasa | .147 | .786 [†] | .711 [†] | 1 | | |
| Grasa kg | .367 [†] | .944 [†] | .873 [†] | .888 [†] | 1 | |
| Masa magra | .477 [†] | .349 [†] | .401 [†] | -.172 | .247* | 1 |

*p < .05.

Tabla 4. Correlaciones de la DMO total y fenotipos de biomarcadores metabólicos

| Variable | DMO total | Glucosa | Insulina | Leptina | TNF- α | Osteocalcina |
|---------------|--------------------|-------------------|-------------------|---------|---------------|--------------|
| Glucosa | .022 | 1 | | | | |
| Insulina | .175 | .427 [†] | 1 | | | |
| Leptina | .033 | .287* | .569 [†] | 1 | | |
| TNF- α | .085 | .011 | -.026 | .029 | 1 | |
| Osteocalcina | -.389 [†] | -.004 | -.239* | -.286* | -.072 | 1 |

*p < .05.

†p < .01.

Tabla 5. Modelo predictivo de CMO como fenotipo dependiente con la composición corporal y biomarcadores metabólicos

| Fenotipos | Modelo 1 | | Modelo 2 | | Modelo 3 | |
|---------------|----------|------|----------|------|----------|-------|
| | β | p | β | p | β | p |
| Glucosa | -.036 | .666 | | X | | X |
| Insulina | .166 | .111 | .149 | .108 | | X |
| Osteocalcina | -.215 | .021 | -.221 | .013 | -.228 | .011* |
| Leptina | -.308 | .012 | -.319 | .006 | -.238 | .023* |
| TNF- α | .120 | .124 | .132 | .077 | .133 | .078 |
| IMC | -.552 | .045 | -.523 | .044 | -.450 | .080 |
| Cintura | -.507 | .012 | -.519 | .006 | -.462 | .013* |
| Masa magra | .609 | .001 | .615 | .001 | .606 | .001* |
| Masa grasa | 1.395 | .001 | 1.357 | .001 | 1.237 | .001* |

*p < .05.

Nota. Fenotipos removidos: glucosa, insulina.

MLG1: (F = 9.78; p = .001), r² ajustada = .607. MLG2: (F = 16.675; p = 001), r² ajustada = .629. MLG3: (F = 18.230; p = .001) r² ajustada = .620.

significativa directa con fenotipos de composición corporal: IMC, cintura, masa grasa (kg) y masa magra, y una correlación significativa indirecta con la osteocalcina.

Se procesó ajustando un MLGM, donde las variables independientes fueron: IMC, cintura, masa magra, masa grasa, glucosa, insulina, osteocalcina, leptina y TNF- α y las dependientes CMO y DMO. En la tabla 5

Tabla 6. Modelo predictivo de DMO total como fenotipo dependiente con la composición corporal y biomarcadores metabólicos

| Fenotipos | Modelo 1 | | Modelo 2 | | Modelo 3 | | Modelo 4 | |
|---------------|----------|------|----------|------|----------|------|----------|-------|
| | β | p | β | p | β | p | β | p |
| Glucosa | -.086 | .396 | -.085 | .384 | | X | | X |
| Insulina | .288 | .023 | .289 | .015 | .254 | .022 | .250 | .024* |
| Osteocalcina | -.342 | .003 | -.348 | .001 | -.356 | .001 | -.362 | .001* |
| Leptina | -.299 | .041 | -.304 | .029 | -.313 | .025 | -.313 | .025* |
| TNF- α | .085 | .364 | .090 | .301 | .087 | .318 | | X |
| IMC | -.059 | .085 | | X | | X | | X |
| Cintura | -.593 | .015 | -.582 | .009 | -.572 | .010 | -.584 | .008* |
| Masa magra | .553 | .001 | .524 | .001 | .517 | .001 | .512 | .001* |
| Masa grasa | .748 | .023 | .692 | .001 | .686 | .001 | .701 | .001* |

*p < .05.

Nota. Fenotipos removidos: IMC, glucosa, TNF- α .MLG1: (F = 5.247; p = .001), r² ajustada = .427. MLG2: (F = 8.029; p = .001), r² ajustada = .461. MLG3: (F = 8.968; p = .001), r² ajustada = .463. MLG4: (F = 10.102; p = .001), r² ajustada = .463.

se muestra que el modelo de la variable dependiente CMO resultó significativo y se explica con los fenotipos osteocalcina, leptina, IMC, cintura, masa magra y masa grasa en un 60.7%. A partir de la p de mayor tamaño se eliminaron sucesivamente los fenotipos independientes glucosa e insulina, por la técnica *backward*, y de esta manera el modelo multivariado se explica con osteocalcina, leptina, cintura, masa magra y masa grasa en 62.0%. En la tabla 6 se muestra que el modelo de la variable dependiente DMO total resultó igualmente significativo, y se explica con los fenotipos de insulina, osteocalcina, leptina, cintura, masa magra y masa grasa en un 42.7%. Posteriormente se eliminaron sucesivamente los fenotipos independientes IMC, glucosa y TNF- α , siempre por la técnica de *backward*, por lo que este modelo se explica con los fenotipos de insulina, osteocalcina, leptina, cintura, masa magra y masa grasa, en un 46.3%. Las relaciones negativas que se expresaron como coeficiente de β estandarizada fueron la osteocalcina, leptina, IMC y circunferencia de cintura con la CMO así como con la DMO total, como fenotipos dependientes.

Discusión

El propósito de este estudio es explicar la variabilidad normal cuantitativa de la DMO, para determinar la influencia de los fenotipos de composición corporal y biomarcadores metabólicos en mujeres adultas sanas.

Esta investigación se enfocó en estudiar tres ejes metabólicos (eje insulino-glucosa, tejido adiposo, recambio óseo mineral), tratando de identificar patrones que permitan establecer asociaciones para vías comunes en la etiopatogenia de la obesidad, diabetes y la osteoporosis. Se ha podido documentar la importancia de mantener la integridad del hueso para regular la masa ósea a través del recambio óseo mineral. Esta clase de regulaciones biológicas en el hueso comparten vías comunes con la homeostasis energética en el tejido adiposo y el eje insulino-glucosa (que involucra el músculo y páncreas), por lo que la medición de sus efectores biológicos, denominados biomarcadores metabólicos son un reflejo de su biología integrativa³⁴. Estos biomarcadores metabólicos representan la respuesta genéticasecundaria a la influencia del medio ambiente, y sus mediciones parecen ser la estrategia adecuada para determinar cómo conductas de riesgo derivadas de un estilo de vida ejercen influencias en la susceptibilidad al desarrollo de estos trastornos metabólicos, que al presentarse dan lugar a consecuencias patológicas sobre la salud.

Los resultados descriptivos indican que este grupo etario de mujeres se encuentra dentro de la variabilidad normal de parámetros metabólicos de riesgo para desarrollar diabetes, determinados por glucosa, insulina, mediciones de antropometría y composición corporal, al igual que la DMO y el CMO. Los objetivos de acuerdo al diseño metodológico se cumplieron, ya

que la intención era contar con un grupo de mujeres sanas. Esta es la premisa principal del modelo de investigación, el tratar de encontrar en un grupo etario con perfil de salud adecuado con la predisposición dentro de ese rango de variabilidad normal, de presentar patrones de susceptibilidad al desarrollo de las patologías contempladas.

Con respecto a los fenotipos de composición corporal, el 46.6% de las mujeres tienen un IMC de sobrepeso y obesidad de acuerdo a la clasificación convencional de la OMS para la edad, el 37.4% tiene riesgo moderado-alto para desarrollar diabetes por su circunferencia de cintura, y un 81.3% tiene un %GC mayor a 32%, que es considerado diagnóstico de obesidad. Los parámetros metabólicos indican que el 18.7% presenta niveles de glucosa por encima de 100 mg/dl, que actualmente se considera como prediabetes, el 10.7% presenta niveles de insulina por encima de 15 μ U/ml, teniendo que estos porcentajes se encuentran dentro de las prevalencias esperadas de riesgo de nuestra población. Los niveles de osteocalcina reportaron niveles por debajo del rango normal en un 5.3% de las mujeres.

Las correlaciones bivariadas entre la DMO total y los 5 fenotipos de composición corporal (IMC, cintura, %GC, grasa en kg y masa magra) reportan que en estas mujeres la correlación significativa más elevada fue encontrada entre la DMO y la masa magra ($r = 0.47$), seguida por el IMC ($r = 0.39$), siendo la correlación más baja con el %GC ($r = 0.14$), que resultó estadísticamente no significativa. Lo anterior es compatible con otros reportes en la literatura³⁵. Es bien conocido que la mayor parte de la ganancia de peso corporal hacia la vida adulta es a expensas de grasa. Ohumura, et al.³⁶ demostraron que la masa grasa incrementa paulatinamente de los 40 a los 59 años de edad, mientras que la masa magra permanece relativamente constante a través de la vida. Por lo tanto, cuando el peso de las personas aumenta, hay una fuerte posibilidad de que la masa grasa sea el factor importante en ese aumento de peso. En los resultados de ese estudio, como en el nuestro, el %GC no se correlacionó significativamente con la DMO. Takada, et al.³⁷ reportaron que si existe ganancia de peso, esta es inefectiva en influir sobre la DMO, a menos que esta ganancia incluya un aumento de la masa magra³⁸. En este contexto, el incrementar o mantener la masa magra parece ser el factor más importante para adquirir y mantener una DMO en límites normales. Nuestros datos reportaron una importante correlación estadísticamente significativa entre la masa magra y la DMO. Las correlaciones

bivariadas entre la DMO total y los 5 fenotipos pertinentes a los biomarcadores metabólicos (glucosa, insulina, leptina, TNF- α , osteocalcina) reportan correlaciones sin significancia estadística, a excepción de la osteocalcina, que resultó con una correlación indirecta significativa ($r = -0.38$), indicando que existe una concordancia con los hallazgos de la DMO y los fenotipos de composición corporal y biomarcadores metabólicos, interpretándose que a mayor peso y cantidad de grasa, mayor insulina, mayor TNF- α , y menor osteocalcina.

El conjunto de datos obtenidos a través de análisis multivariados con metodología utilizada en la comparación simultánea de estas variables nos permitió lograr una mayor comprensión del fenómeno en estudio. De esta manera, los resultados estadísticamente significativos permiten explicar la variabilidad normal del CMO y la DMO en estas mujeres, de acuerdo a fenotipos de la composición corporal (cintura, masa grasa y masa magra) y biomarcadores metabólicos (insulina, leptina y osteocalcina) que influyen profundamente en su biología. Las relaciones que determinaron la mayor potencia con coeficientes de regresión multivariadas estandarizadas entre la DMO total y la composición corporal, las representaron la masa magra ($\beta = .512$, $p = .001$) y la masa grasa ($\beta = .701$, $p = .001$). De manera concordante, entre el CMO y la composición corporal, también la masa magra ($\beta = .606$, $p = .001$) y la masa grasa ($\beta = 1.23$, $p = .001$) resultaron significativas. Este hallazgo parece explicar en nuestra población estudiada que las mujeres que presentaron una mayor cantidad de masa grasa se exponen a sus efectos deletéreos en el recambio óseo mineral. Así mismo, es de entenderse que la masa magra define el efecto protector hacia la DMO.

Existen varias razones por las que es importante estudiar la relación entre la composición corporal, la distribución de masa grasa, la DMO y sus biomarcadores metabólicos. Quizá los dos aspectos más importantes se dirigen a predecir el riesgo de fracturas y a entender sus aspectos clínico-observacionales, que es el caso de este estudio, a través de los coeficientes de regresión multivariada efectuados en los análisis estadísticos. Se demuestra que las mediciones de la composición corporal, cantidad de masa grasa y su distribución, así como la masa magra, explican la mayor parte de la variabilidad tanto de la DMO como del CMO. Desde el punto de vista del cuidado y la atención de los pacientes con respecto al aspecto preventivo, es importante el conocimiento indicando que el exceso de grasa no es benéfico para el hueso, como ha sugerido este y otros estudios previos. Nuestros

resultados también demuestran que una composición corporal con una mayor cantidad de masa magra es benéfica para el hueso. Por lo tanto, la traducción a los aspectos clínico-prácticos de esta investigación vienen a reafirmar la importancia de la recomendación de efectuar ejercicio físico regular, ya que esta actividad previene la pérdida de la masa muscular e incrementa los mecanismos que fortalecen el esqueleto.

Bibliografía

- Rivera JA, Barquera S, Campirano F, et al. Epidemiological and nutritional transition in Mexico: rapid increase of non-communicable chronic diseases and obesity. *Public Health Nutr.* 2002;5:113-22.
- Rosen CJ, Klibanski A. Bone, fat, and body composition: evolving concepts in the pathogenesis of osteoporosis. *Am J Med.* 2009;122(5):409-14.
- Bastarrachea R, Fuenmayor R, Brajkovich I, et al. Entendiendo las causas de la obesidad a través de la biología celular del adipocito. *Revista Venezolana de Endocrinología Metabólica.* 2005;3(3):20-9.
- Zipori D. The stem state: mesenchymal plasticity as a paradigm. *Curr Stem Cell Res Ther.* 2006;1:95-102.
- DeFronzo RA. Insulin resistance, lipotoxicity, type 2 diabetes and atherosclerosis: the missing links. *The Claude Bernard Lecture 2009. Diabetologia.* 2010;53(7):1270-87.
- Aguilar-Salinas CA, Rojas R, Gomez-Perez FJ, et al. The metabolic syndrome: a concept hard to define. *Arch Med Res.* 2005;36(3):223-31.
- Clark P, Lavielle P, Franco-Marina F, et al. Incidence rates and life-time risk of hip fractures in Mexicans over 50 years of age: a population-based study. *Osteoporos Int.* 2005;16(12):2025-30.
- Clark P, Carlos F, Barrera C, et al. Direct costs of osteoporosis and hip fracture: an analysis for the Mexican healthcare system. *Osteoporos Int.* 2008;19(3):269-76.
- Lazcano-Ponce E, Tamayo J, Díaz R, et al. Tendencias de correlación para la densidad mineral ósea en mujeres mexicanas: pruebas de predisposición familiar. *Salud Pública Mex.* 2009;51 Supl 1:S93-9.
- Rosen CJ. Bone remodeling, energy metabolism, and the molecular clock. *Cell Metab.* 2008;7:7-10.
- Rosen CJ, Klibanski A. Bone, fat, and body composition: evolving concepts in the pathogenesis of osteoporosis. *Am J Med.* 2009;122(5):409-14.
- Zillikens MC, Uitterlinden AG, van Leeuwen JP, et al. The role of body mass index, insulin, and adiponectin in the relation between fat distribution and bone mineral density. *Calcif Tissue Int.* 2010;86(2):116-25.
- Boyanov M, Bakalov D, Boneva Z. Bone mineral density in men with and without the metabolic syndrome. *Aging Male.* 2009;12(2-3):62-5.
- Schwartz AV, Sellmeyer DE, Ensrud KE, et al. Older women with diabetes have an increased risk of fractures: a prospective study. *J Clin Endocrinol Metab.* 1997;86:32-8.
- Ma L, Oei L, Jiang L, et al. Association between bone mineral density and type 2 diabetes mellitus: a meta-analysis of observational studies. *Eur J Epidemiol.* 2012;27(5):319-32.
- Rosen CJ, Bouxsein ML. Mechanisms of disease: is osteoporosis the obesity of bone? *Nat Clin Pract Rheumatol.* 2006;2(1):35-43.
- Nava-González EJ, de la Garza-Casas YE, Salazar-Montalvo RG, et al. Relationship among anthropometric and gluco-metabolic parameters, bone mineral density and endometriosis. *Rev Med Inst Mex Seguro Soc.* 2013;51(5):522-31.
- Rebbeck TR. The contribution of inherited genotype to breast cancer. *Breast Cancer Res.* 2002;4(3):85-9.
- Kolassa JE. A Comparison of Size and Power Calculations for the Wilcoxon Statistic for Ordered Categorical Data. *Stat Med.* 1995;14:1577-81.
- Ralston SH. Genetic control of susceptibility to osteoporosis. *J Clin Endocrinol Metab.*
- Gregory RS, Handelsman Y, Pezalla EJ, et al. Practical perspectives on the management of overweight and obesity. *Am J Manag Care.* 2014;20(3 Suppl):S64-75.
- Janssen I, Katzmarzyk PT, Ross R. Body mass index, waist circumference, and health risk: evidence in support of current National Institutes of Health guidelines. *Arch Intern Med.* 2002;162(18):2074-9.
- Kanis JA, Melton LJ III, Christiansen C, et al. The diagnosis of osteoporosis. *J Bone Miner Res.* 1994;9:1137-41.
- American Diabetes Association. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care.* 2010;33:S62-9.
- Lee JM, Okumura MJ, Davis MM, et al. Prevalence and determinants of insulin resistance among U.S. adolescents. *Diabetes Care.* 2006;29(11):2427-32.
- Corica F, Allegra A, Corsonello A, et al. Relationship between plasma leptin levels and the tumor necrosis factor-alpha system in obese subjects. *Int J Obes.* 1999;23:355-60.
- Delmas PD, Eastell R, Garnero P, et al. The use of biochemical markers of bone turnover in osteoporosis. Committee of Scientific Advisors of the International Osteoporosis Foundation. *Osteoporos Int.* 2000;11(Suppl 6):S2-17.
- Warming L, Hassager C, Christiansen C. Changes in bone mineral density with age in men and women: a longitudinal study. *Osteoporos Int.* 2002;13(2):105-12.
- Seidell JC, Flegal KM. Assessing obesity: classification and epidemiology. *Br Med Bull.* 1997;53(2):238-52.
- Okorodudu DO, Jumean MF, Montori VM, et al. Diagnostic performance of body mass index to identify obesity as defined by body adiposity: a systematic review and meta-analysis. *Int J Obes (Lond).* 2010;34(5):791-9.
- Hsu YH, Venners SA, Terwedow HA, et al. Relation of body composition, fat mass, and serum lipids to osteoporotic fractures and bone mineral density in Chinese men and women. *Am J Clin Nutr.* 2006;83:146-54.
- Bhupathiraju SN, Dawson-Hughes B, Hannan MT, et al. Centrally located body fat is associated with lower bone mineral density in older Puerto Rican adults. *Am J Clin Nutr.* 2011;94:1063-70.
- Salvador Figueras M, Gargallo P. Análisis Exploratorio de Datos. Disponible en: 5campus.com, Estadística <<http://www.5campus.com/leccion/aed>, 2003.
- Biomarkers Definitions Working Group. Biomarkers and surrogate endpoints: preferred definitions and conceptual framework. *Clin Pharmacol Ther.* 2001;69:89-95.
- Tunenari T, Tsutsumi M, Ohno K, et al. Age- and gender-related changes in body composition in Japanese subjects. *J Bone Miner Res.* 1993;8(4):397-402.
- Ohmura A, Kushida K, Yamazaki K, et al. Bone density and body composition in Japanese women. *Calcif Tissue Int.* 1997;61:117-22.
- Takada H, Washino K, Iwata H. Risk factor for low bone mineral density among females: the effect of lean body mass. *Prev Med.* 1997;26:633-8.
- Kim H, Tanaka K, Amagai H, et al. Age-related changes of body composition by dual-energy X-ray absorptiometry in Japanese men and women (in Japanese). *Environ Health Prev Med.* 2009;14:46-51.