



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO



INSTITUTO NACIONAL DE
CIENCIAS MÉDICAS
Y NUTRICIÓN
SALVADOR ZUBIRÁN

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO

INSTITUTO NACIONAL DE NUTRICIÓN Y CIENCIAS MÉDICAS SALVADOR ZUBIRÁN

DEPARTAMENTO DE ENDOCRINOLOGÍA

TITULO DEL PROYECTO

ASOCIACIÓN DE ADIPONECTINA CON DENSIDAD MINERAL ÓSEA EN MUJERES
POSTMENOPAUSICAS MEXICANAS CON Y SIN DIABETES MELLITUS TIPO 2

TESIS DE POSGRADO

PARA OBTENER EL GRADO:
ESPECIALISTA EN ENDOCRINOLOGÍA Y METABOLISMO

PRESENTA

DRA. MICHELLE DE PUY CONTE

ASESOR DE TESIS

DRA. PALOMA ALMEDA VALDÉS

PROFESOR TITULAR

DR. FRANCISCO JAVIER GÓMEZ PÉREZ

MÉXICO, D.F. 23 DE JULIO DE 2015



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.



Dr. Sergio Ponce de León Rosales
JEFE DE ENSEÑANZA



INCMNSZ
INSTITUTO NACIONAL
DE CIENCIAS MÉDICAS Y NUTRICIÓN
DR. "SALVADOR ZUBIRÁN"
DIRECCIÓN DE ENSEÑANZA
México, D.F.



Dr. Francisco Javier Gómez Pérez
JEFE DEL DEPARTAMENTO DE ENDOCRINOLOGÍA Y METABOLISMO



Dra. Paloma Almeda Valdés
MÉDICO ADSCRITO DEL DEPARTAMENTO DE ENDOCRINOLOGÍA Y METABOLISMO

Índice

I.	Planteamiento del problema	pág. 4
II.	Justificación	pág. 4
III.	Marco teórico	pág. 5
IV.	Objetivos	pág. 7
V.	Hipótesis	pág. 8
VI.	Metodología	pág. 8
	A. Tipo de estudio y diseño en general	pág. 8
	B. Variables	pág. 8
	C. Universo de estudio, selección y tamaño de muestra	pág. 9
	D. Criterios de inclusión	pág. 10
	E. Criterios de exclusión	pág. 10
	F. Criterios de eliminación	pág. 10
	G. Aspectos éticos	pág. 11
	H. Métodos e Instrumentos de recolección de datos	pág. 11
VII.	Análisis estadísticos	pág. 11
VIII.	Resultados preliminares	pág. 12
IX.	Discusión	pág. 18
X.	Conclusiones	pág. 19
XI.	Bibliografía	pág. 20

I. Planteamiento del problema:

La osteoporosis es una enfermedad que se vuelve cada vez más frecuente en América Latina. La prevalencia de osteopenia vertebral en Latinoamérica en mujeres mayores de 50 años es de 45.5-49.6% y de osteoporosis, 12.1-17.6%. En cuanto a osteopenia en el cuello femoral, la prevalencia va de 46-57%, y de osteoporosis, 7.9-22%. En México, en 1998 se reportaba 1 de cada 4 personas con osteopenia u osteoporosis, lo que representa unos 24.5 millones de personas.⁽¹⁾

Las proyecciones desde 1990 al 2050 de fracturas de cadera en hombres y mujeres latinoamericanos, de 50-64 años, estiman un incremento de 400%, y para aquellos mayores de 65 años, un 700%. Se estima para América Latina, 655,648 fracturas de cadera para el 2050, lo que representa un costo directo de \$13 billones de dólares. En 2005, las tasas anuales de fracturas de cadera de los sistemas públicos de México fueron 169 mujeres y 98 hombres por 100,000 personas-año. Para Latinoamérica, los costos directos estimados por cada episodio de fractura de cadera, está entre \$5500 y \$8500 dólares, mientras que los costos indirectos no han sido estimados. En el período de 2001-2002, el Instituto Mexicano de Seguridad Social, invirtió más de \$36 millones de dólares.⁽¹⁾

Con respecto a obesidad y diabetes mellitus (DM), América Latina también ha tenido un aumento en la prevalencia de ambas enfermedades. De acuerdo con los datos de la Asociación Internacional de Estudios de la Obesidad se estima que aproximadamente mil millones de adultos tienen sobrepeso y otros 475 millones son obesos. La mayor cifra de prevalencia de sobrepeso y obesidad se registró en la Región de las Américas. En el mundo hay más de 347 millones de personas con diabetes. Se calcula que en el 2004 fallecieron 3.4 millones de personas por esta causa.⁽²⁾

Según la Encuesta Nacional de Salud y Nutrición (ENSANUT) 2012, la prevalencia de sobrepeso y obesidad en mayores de 20 años fue de 71.3%; ello representa un incremento en los últimos 12 años, de un 15.4%. También reportan que la proporción de adultos con diagnóstico médico previo de diabetes fue de 9.2%, lo que muestra un incremento importante en comparación con la reportada en la ENSA 2000 (5.8%) y ENSANUT 2006 (7%).⁽³⁾

La relación entre diabetes y fracturas osteoporóticas cada vez se reconoce más. Estudios previos han mostrado que pacientes con DM tipo 1 tienen baja densidad mineral ósea (DMO), mientras que en aquellos con DM tipo 2, la DMO es normal o alta; aun así, el riesgo de fractura está aumentado 1.5 veces, en estos últimos.⁽⁴⁾

El tejido adiposo puede regular el metabolismo óseo y estar involucrado en la fisiopatología de la osteoporosis. Estudios epidemiológicos han establecido una relación positiva entre la masa grasa y la DMO. Sin embargo, estudios más recientes han visto una relación inversa. Se ha reportado alta prevalencia de obesidad (27.7%) en mujeres postmenopáusicas que presentaron fracturas por trauma leve y estudios experimentales han encontrado incremento de adiposidad de la médula ósea en pacientes con osteoporosis.⁽⁵⁾

En los últimos años, el descubrimiento de factores hormonales dependientes de adipocitos ha abierto los ojos a nuevas perspectivas y a buscar mecanismos alternativos de interacción entre el tejido óseo y adiposo.⁽⁶⁾

II. Justificación:

El tejido adiposo ejerce funciones, no solo de reserva energética, sino también endocrinas y paracrinas por medio de la producción de adipocitocinas. De estas, la más abundante en plasma y mayormente expresada en tejido adiposo (visceral, subcutáneo, médula ósea) es la adiponectina. Ya conocida su correlación negativa con obesidad y DM, su efecto sobre el hueso no se ha esclarecido del todo y los reportes en la literatura son controversiales.

Los estudios realizados en humanos para encontrar correlación entre adiponectina con DMO, marcadores de recambio óseo o con fracturas, han obtenido resultados variables. Probablemente por las diferencias en sexo, edad y etnia de las poblaciones estudiadas.

Con este estudio, buscamos encontrar la correlación que existe en población mexicana, en la cual no ha sido estudiada la asociación de adiponectina con DMO y fracturas. En nuestro país, tanto la osteoporosis como la DM y obesidad, han tenido un aumento significativo en su prevalencia en la última década, por lo que es de utilidad encontrar otros marcadores de diagnóstico y pronóstico de complicaciones óseas en estos pacientes.

III. Marco teórico:

La adiponectina es una de las adipocitocinas expresadas con mayor abundancia en el tejido adiposo. Se ha visto disminuida en pacientes con obesidad, resistencia a la insulina y cardiopatía isquémica. Juega un papel importante en la homeostasis de glucosa, tiene efectos anti-inflamatorios y anti-aterogénicos.⁽⁷⁾ Estudios han encontrado una fuerte asociación positiva entre masa grasa y densidad mineral ósea en mujeres, especialmente después de la menopausia. La asociación de masa grasa con densidad mineral ósea se ha atribuido a una combinación de la carga mecánica ejercida y la acción de hormonas del tejido adiposo.⁽⁸⁾ Sin embargo, estudios más recientes han encontrado lo inverso. Greco et al.⁽²³⁾ evaluó 398 pacientes (291 mujeres y 107 hombres) sanos con sobrepeso y obesidad y una edad promedio de 41 años, en donde 29% de los individuos tenía osteopenia y 8% osteoporosis, sin encontrar diferencias entre mujeres y hombres, y siendo mayor en los que presentaban índice de masa corporal (IMC) > 30 kg/m². Un estudio realizado en 907 mujeres postmenopáusicas coreanas sanas, encontró una correlación positiva del peso corporal y porcentaje de masa grasa con las DMO en columna lumbar, mientras que una correlación negativa entre circunferencia de cintura y DMO en columna lumbar y cuello femoral; en cuanto al grupo que tenía fracturas osteoporóticas, presentaban mayor grasa corporal y circunferencia de cintura.⁽²⁴⁾

La adiponectina es un polipéptido de aproximadamente 30kDa, que contiene una secuencia de señal N-terminal, un dominio variable, uno tipo colágeno y un dominio globular C-terminal.⁽⁹⁾ La misma circula en plasma en 3 formas: alto peso molecular, bajo peso molecular y trimérica. Aunque no se conoce bien las actividades de cada una de las formas, probablemente actúen en distintos receptores y células. La adiponectina se encuentra normalmente en concentraciones séricas de 2-15 µg/mL.⁽¹⁰⁾

Los osteoblastos y adipocitos de la médula ósea, derivan del mismo progenitor de células madres mesenquimales. El fenotipo depende de la activación de PPAR γ 2 (receptor activado por proliferadores de peroxisomas). Se han encontrado receptores de adiponectina (Adipo-R1 y Adipo-R2) tanto en osteoblastos como osteoclastos. La estimulación de estos receptores resulta en incremento de AMP cinasa y PPAR α . La proliferación de osteoblastos está mediado por la vía JNK (quinasas c-Jun N-terminal) y la diferenciación, por la vía p38MAPK (proteína cinasa activada por mitógeno). Por medio de activación de Adipo-R1, se da mayor expresión de osteocalcina y fosfatasa alcalina. Estudios *in vitro* han demostrado que la adiponectina estimula la diferenciación y mineralización de osteoblastos, y la expresión de osteocalcina.⁽¹⁰⁾ Un mecanismo indirecto por el cual se ha asociado el efecto de la adiponectina sobre la formación ósea es a través de la insulina. Shinoda et al.⁽¹¹⁾ encontró en ratones "knock out" para adiponectina, osteogénesis disminuida. Ellos sugerían que el efecto de la adiponectina estaba mediado por el efecto anabólico de la insulina sobre el hueso. Cuando aplicaron adiponectina recombinante en cultivos estromales, la inhibición de la osteogénesis no se veía en presencia de insulina. Los análisis mostraron que la fosforilación de IRS-1 (sustrato 1 del receptor de insulina) y Akt (proteína cinasa B) inducidas por insulina, se intensificaba por la adiponectina.

Los resultados *in vivo* e *in vitro* respecto al efecto de la adiponectina sobre los osteoclastos han sido variables, encontrando algunos inhibición de la osteoclastogénesis; sin embargo la mayoría han demostrado que incrementa indirectamente la formación de osteoclastos, inhibiendo la expresión de osteoprotegerina (OPG) en osteoblastos e induciendo la de RANKL (ligando de receptor activador de factor nuclear κ B), visto en los estudios de Wang et al.⁽¹²⁾ y Luo et al.⁽⁹⁾

El efecto de la adiponectina sobre el hueso también está influenciado por las hormonas sexuales, encontrando en estudios que la testosterona y los estrógenos disminuyen los niveles de adiponectina.⁽¹⁰⁾ En la menopausia se ha descrito un incremento en la masa grasa corporal, de predominio visceral, y estudios⁽⁶⁾ han observado niveles más bajos de adiponectina en hombres de edad avanzada, que en mujeres; probablemente por el incremento de la adiponectina asociado a la disminución en los niveles de estrógenos por la menopausia. Wang et al.⁽¹³⁾ encontró en osteoblastos humanos que la aplicación de 17 β -estradiol bloqueaba la activación de p38MAPK inducida por la adiponectina, mecanismo por el cual activa la osteoclastogénesis (vía OPG/RANKL).

La masa ósea está determinada por el balance entre la formación y el remodelado óseo. Se sugiere que hay un recambio óseo bajo en DM tipo 2. Tanto la hiperglucemia como resistencia a la insulina, contribuyen a la apoptosis de los osteoblastos.⁽¹⁴⁾

La pérdida de masa ósea 10-15 años luego de la menopausia es similar entre mujeres con y sin DM tipo 2. En general se cree que la relación de DMO y adiponectina en DM tipo 2 es independiente a la influencia que la composición corporal e insulinoresistencia ejercen sobre el hueso, y que esta relación puede ser específica de acuerdo al sexo.⁽¹⁴⁾

Los niveles de adiponectina en sangre pueden variar según factores metabólicos, edad, raza y sexo. Napoli et al.⁽⁶⁾ evaluó 320 hombres y 271 mujeres sanos, con una edad promedio de 67 y 76 años, respectivamente, y encontró que las mujeres tenían mayor masa grasa y niveles de adiponectina que los hombres. Un estudio⁽¹⁵⁾ en 320 individuos coreanos (152 hombres y 168 mujeres), donde el 70% tenían más de 65 años, tuvieron resultados similares. Además encontraron en hombres, que la adiponectina se asociaba negativamente al porcentaje de grasa corporal y albúmina ($p < 0.05$), y positivamente con colesterol HDL ($p < 0.001$) y edad ($p < 0.01$), mientras que en las mujeres, había correlación negativa con el HOMA-IR (modelo homeostático de evaluación de resistencia a insulina) ($p < 0.001$) y positiva con el colesterol HDL ($p < 0.05$). Zoico et al.⁽¹⁶⁾ estudió ancianos sanos (28 hombres y 40 mujeres), y aunque no hubo diferencia de edad e IMC entre ambos, los niveles de adiponectina eran más altos en el sexo femenino. En estas, la adiponectina se asoció negativamente con IMC, circunferencia de cintura y relación cintura/cadera; sin embargo, no hubo asociación en hombres y el HOMA-IR tuvo correlación negativa con adiponectina en ambos sexos.

En cuanto a la asociación con densidad mineral ósea, las poblaciones de los diversos estudios han sido muy diferentes. En general, se ha estudiado población sana, mujeres premenopáusicas y postmenopáusicas, pacientes con osteoporosis, adultos mayores y personas con DM tipo 2. La mayoría de los ensayos clínicos muestran una correlación inversa entre adiponectina y DMO. En una revisión de la literatura⁽¹⁰⁾, hay reportes en donde no han encontrado correlación, de los cuales 3 fueron en mujeres premenopáusicas y un estudio en hombres. Un meta-análisis⁽⁵⁾ que evaluó 59 estudios en población sana, encontró que la adiponectina tuvo correlación negativa con la DMO, incluso cuando se ajustada a parámetros de composición corporal, tanto en hombres como mujeres, así como asociación negativa en los análisis univariados. En 8 estudios que valoraron la asociación con osteoporosis, no encontraron diferencias cuando se comparaba con pacientes sin osteoporosis, excepto en uno de los reportes. Un estudio más reciente⁽¹⁷⁾ no incluido en este meta-análisis, que evaluó 81 pacientes no diabéticos con osteoporosis vs 120 controles, donde más de 90% eran mujeres, encontró correlación negativa de la adiponectina con la DMO tanto en cadera ($r = -0.478$, $p = 0.003$) como columna ($r = -0.513$, $p = 0.023$). No encontraron correlación entre la adiponectina y el IMC.

En cuanto a estudios realizados en mujeres postmenopáusicas sanas, una cohorte de 382 mujeres iraníes⁽⁷⁾ encontró asociación inversa únicamente entre el cuartil más alto de adiponectina con DMO en columna lumbar ($\beta = -0.19$, $p < 0.01$), luego de ajustar por edad e IMC, así como asociación con niveles bajos de osteocalcina ($p < 0.019$); y una cohorte de 88 mujeres europeas⁽⁸⁾, donde la correlación inversa entre adiponectina y DMO se mantuvo significativa, aun cuando se ajustó para HOMA-IR, glucosa, insulina, IMC y masa grasa, pero no cuando se ajustó para masa magra ($p > 0.106$).

Barbour et al.⁽¹⁸⁾ evaluó a lo largo de 10 años, la asociación de adiponectina con pérdida de DMO en ancianos. Fueron 3075 pacientes de 70-79 años, 46% de mujeres y 37% de hombres eran de raza negra. Sólo en mujeres, el tercil más alto de niveles de adiponectina se asoció a mayor pérdida de DMO, independientemente de edad, raza, IMC, presencia de DM, cambios en el peso y DMO basal ($p = 0.019$). En esta misma cohorte, valoraron cada 6 meses la presencia de fracturas, con un seguimiento de 6.5 +/- 1.9 años. Sólo en hombres, luego de ajustar por edad, raza e IMC, permanecía una asociación entre el tercil más alto de adiponectina con mayor riesgo de fractura ($p = 0.007$).⁽¹⁹⁾

Hay menos estudios en pacientes con DM. Lenchik et al.⁽²⁰⁾ estudió 80 pacientes con DM tipo 2 que participaron en el Diabetes Heart Study. Encontró asociación inversa entre adiponectina y DMO tanto en hombres como mujeres, incluso luego de ajustar por factores confusores (edad, sexo, tabaquismo, control de diabetes, masa grasa total y visceral). Miazgowski et al.⁽¹⁴⁾ siguió por 12 meses a 57 mujeres postmenopáusicas caucásicas, de 50-78 años de edad, con diagnóstico reciente de DM tipo 2. Observaron un incremento transitorio de los niveles de adiponectina en los primeros 6 meses, y luego un descenso hasta el valor basal. La adiponectina no varió con los cambios de HbA1c y glucosa de ayuno, y el control de la diabetes no tuvo ningún impacto sobre los marcadores de recambio óseo (fosfatasa alcalina ósea, desoxipiridinolina). Los valores basales de adiponectina se correlacionaban negativamente con los niveles de triglicéridos, incluso luego de ajustar por IMC y circunferencia de cintura. Esta misma relación se vio con la DMO. Un estudio realizado en japoneses⁽²¹⁾ (231 hombres y 170 mujeres postmenopáusicas con DM2) encontró en hombres, luego de ajustar por edad, IMC, duración de diabetes y HbA1c, correlación negativa entre adiponectina total con DMO y positiva con telopéptido N-terminal de colágeno tipo 1 en orina ($p < 0.05$), mientras que en mujeres sólo hubo correlación positiva con osteocalcina ($p < 0.01$). Tanto en mujeres como en hombres, los niveles de adiponectina eran mayores en los que se documentó fractura vertebral. Sin embargo, en los análisis de regresión, solamente en hombres hubo asociación de

adiponectina con fracturas (OR: 1.709; IC 95% 1.048-2.787; $p = 0.03$). Hay que tomar en cuenta que los japoneses tienen mayores tasas de fracturas que los europeos, y que suelen tener IMC más bajos.

Las necesidades nutrimentales durante la menopausia cambian debido a la disminución de los niveles de estrógenos y a la suspensión de los periodos menstruales (disminución de la necesidad de hierro extra)⁽²⁵⁾. El riesgo de osteoporosis y/o de riesgo de fracturas puede reducirse a través de cambios en el estilo de vida. Estos incluyen una dieta con una ingesta adecuada de calcio, vitamina D y proteínas, una carga normal de ejercicio, reducción de la ingesta de alcohol y dejar de fumar. Las guías europeas para el diagnóstico y tratamiento de la osteoporosis recomiendan una ingesta diaria de al menos 1,000 mg/día de calcio, 800 UI/día para vitamina D y 1g/kg de peso corporal de proteínas para todas las mujeres mayores de 50 años.⁽²⁶⁾ Recientemente el Instituto de Medicina (IOM) ha marcado ingestas recomendadas para calcio y vitamina D, estableciendo un incremento en el aporte aconsejado para el calcio de 200 mg/día al llegar a los 50 años de edad, respecto a los 1000 mg aconsejados para etapas anteriores, y de vitamina D, en 10 µg/día, aporte difícil de alcanzar con la dieta promedio.⁽²⁷⁾

Los requerimientos calóricos de las mujeres por encima de los 50 años están determinados de acuerdo al índice metabólico en reposo, a la actividad física voluntaria y al efecto térmico de los alimentos; en promedio las calorías requeridas para este grupo poblacional se estiman entre 30 y 35 cal/kg de peso ideal. Las recomendaciones en el consumo de proteínas varían de 0,8 a 1,5 g/kg de peso corporal/día, en cuanto a hidratos de carbono se recomienda de 45%-65% del total de calorías, y de grasas, el 20% - 35%.⁽²⁸⁾

Un estudio de una muestra representativa de la población femenina española de 17-60 años, observó que la ingesta de calcio en mujeres postmenopáusicas (992.1 ± 340.7 mg/día) fue inferior a la recomendada en un 79.6% de las participantes; el aporte de vitamina D (3.08 ± 3.6 µg/día) fue todavía más desfavorable, con 85.2% de las mujeres postmenopáusicas que no alcanzaron la ingesta recomendada⁽²⁹⁾.

IV. Objetivos:

Objetivo general

- Identificar la asociación de adiponectina con DMO en mujeres postmenopáusicas mexicanas con y sin DM tipo 2.

Objetivos específicos

- Identificar la asociación de adiponectina con DMO en columna lumbar en mujeres postmenopáusicas mexicanas con y sin DM tipo 2.
- Identificar la asociación de adiponectina con DMO en cadera y cuello femoral en mujeres postmenopáusicas mexicanas con y sin DM tipo 2.

Objetivos secundarios

- Conocer los niveles de adiponectina en mujeres postmenopáusicas mexicanas con y sin DM tipo 2.
- Conocer la DMO y T-score en columna lumbar, cadera y cuello femoral en mujeres postmenopáusicas mexicanas con y sin DM tipo 2.
- Identificar la presencia de fracturas osteoporóticas en las mujeres postmenopáusicas mexicanas con y sin DM tipo 2.
- Comparar la frecuencia de fracturas osteoporóticas, la DMO y T-score en columna lumbar, cadera y cuello femoral, las medidas antropométricas, glucosa de ayuno, presión arterial y años de postmenopausia entre mujeres postmenopáusicas mexicanas con y sin DM tipo 2.
- Conocer la presencia de antecedentes familiares de enfermedad cardiovascular, hipertensión arterial (HAS), DM, osteoporosis y/o fractura de cadera, así como el antecedente personal de HAS en las mujeres postmenopáusicas mexicanas con y sin DM tipo 2.
- Conocer el valor de hemoglobina glucosilada (HbA1c) y años de duración de diabetes en las mujeres postmenopáusicas mexicanas con DM tipo 2.
- Identificar la asociación de adiponectina con medidas antropométricas como peso, circunferencia de cintura, relación cintura cadera, IMC y composición corporal como porcentaje de grasa corporal y porcentaje de masa magra en mujeres postmenopáusicas mexicanas con y sin DM tipo 2.
- Identificar la asociación de medidas antropométricas y composición corporal con la DMO en mujeres postmenopáusicas mexicanas con y sin DM tipo 2.

- Conocer el consumo de energía, macronutrientes, micronutrientes (calcio, fósforo y vitamina D) y fibra en mujeres postmenopáusicas mexicanas con y sin DM tipo 2.

V. Hipótesis:

Nula: No existe asociación entre los niveles de adiponectina y la densidad mineral ósea en mujeres postmenopáusicas mexicanas con y sin DM tipo 2.

Alternativa: Existe asociación inversa entre los niveles de adiponectina y la densidad mineral ósea en mujeres postmenopáusicas mexicanas con y sin DM tipo 2.

VI. Metodología:

A. Tipo de estudio y diseño en general

Realizaremos un estudio observacional, transversal, comparativo y ambispectivo.

Se revisarán las densitometrías óseas realizadas en el Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición (INCMNSZ) entre septiembre del 2014 a diciembre del 2015 para identificar a las pacientes que cumplan con los criterios de inclusión. Se localizarán vía telefónica para ser invitadas a participar en el estudio. Aquellas que acepten, serán citadas para valoración antropométrica y medición en ayuno de adiponectina y glucosa en sangre. Aquellas pacientes del grupo con DM tipo 2 que no cuenten con HbA1c dentro de 3 meses previos, se les medirá en ese momento. En el grupo de pacientes sin DM tipo 2, se realizará curva de tolerancia oral a la glucosa con 75g para confirmar la ausencia de DM tipo 2 o intolerancia a los carbohidratos en pacientes con glucosa de ayuno ≥ 95 mg/dL⁽³⁰⁾, medida por glucometría capilar, el día de la valoración.

Las muestras serán procesadas en el laboratorio del departamento de Endocrinología y Metabolismo por medio de técnicas estandarizadas. También se valorará ese día, el consumo energético, de macronutrientes y micronutrientes (calcio, fósforo y vitamina D) por medio de registro prospectivo de alimentos de 3 días (dos entre semana y uno de fin de semana), analizado con el programa Food Processor®.

El ensayo utilizado para la medición de HbA1c se hará con cromatografía líquida de alta eficacia, mientras que la glucosa se medirá con método enzimático automatizado (Beckman Coulter®). La adiponectina se medirá con un estuche comercial de ELISA (Millipore®). Las medidas antropométricas se determinarán con técnicas estandarizadas y la composición corporal mediante bioimpedancia eléctrica con un equipo ioi 353 Body Composition Analysis Jawon®. De acuerdo a las guías de tratamiento de osteoporosis de la "National Osteoporosis Foundation" del 2014⁽²²⁾, se interrogará la historia de traumatismos en columna durante la vida adulta, disminución de la estatura de 4 cm o más, y en aquellas participantes que lo presenten, se verificará por radiografía de columna lumbar y dorsal, la presencia de fracturas vertebrales (las mismas interpretadas por un médico radiólogo). Así mismo, a toda participante de mayor o igual de 70 años con T-score menor o igual a -1.0 en columna, cadera o cuello femoral, y en aquellas entre 65 y 69 años con T-score menor o igual a -1.5, serán candidatas a la realización de radiografía para descartar la presencia de fracturas. A las participantes se les interrogará por antecedentes de fracturas osteoporóticas, ya que aquellas que cuenten con historia no requerirán radiografía de columna.

B. Variables

Definición operacional

1. *Adiponectina*: concentración de adiponectina total en suero, determinada por ELISA. Los rangos de referencia son 2-15 μ g/mL.
2. *Postmenopausia*: tener al menos 12 meses sin menstruación espontánea o menopausia quirúrgica después de los 40 años.
3. *Diabetes mellitus tipo 2*: contar con diagnóstico previo de DM tipo2, recibir tratamiento con hipoglucemiantes y/o insulina, tener glucosa de ayuno ≥ 126 mg/dL, HbA1c $\geq 6.5\%$ o curva de tolerancia a la glucosa con valor ≥ 200 mg/dL a las 2 horas.
4. *Fracturas vertebrales*: disminución de $> 20\%$ de una de 3 medidas (altura anterior, central y posterior del cuerpo vertebral) en radiografía lateral de columna dorsal y lumbar con respecto a la altura del cuerpo vertebral más cercano no comprimido.
5. *Fracturas osteoporóticas*: tener historia de fractura previa de cadera, columna, húmero o fractura de Colles, o presencia de fractura vertebral en radiografía de columna lumbar y dorsal.
6. *Índice de masa corporal*: calculado dividiendo el peso en kilogramos entre la talla en metros, elevada al cuadrado.

7. *Presión arterial*: valor medido antes de la toma de muestras por medio de un esfigmomanómetro de pared calibrado. Se considera una presión arterial sistólica normal ≤ 120 mmHg y diastólica normal ≤ 80 mmHg.
8. *Glucosa en ayuno*: valor medido en ayuno por método enzimático automatizado. Se considera normal un valor <100 mg/dL.
9. *Hemoglobina glucosilada*: valor registrado en el expediente clínico, tomado en los últimos 3 meses previos a la medición de adiponectina o medido el mismo día de toma de muestras.
10. *Densidad mineral ósea*: valor medido en g/cm^2 , registrado en la densitometría ósea que se realizó la paciente.
11. *T-score*: valor registrado en la densitometría ósea que se realizó la paciente. Se considera normal un valor mayor a -1.0; osteopenia, un valor entre -1.0 y -2.5; y osteoporosis, un valor menor a -2.5.
12. *Duración de DM*: tiempo transcurrido desde el diagnóstico de DM tipo 2 hasta la fecha.
13. *Años de postmenopausia*: tiempo transcurrido desde la edad reportada por la paciente de menopausia hasta la fecha.
14. *Porcentaje de grasa*: valor medido por bioimpedancia eléctrica, el día de la valoración de composición corporal.
15. *Porcentaje de masa magra*: valor calculado de acuerdo al porcentaje de grasa, el día de la valoración de composición corporal.
16. *Circunferencia de cintura*: menor área de circunferencia medida en centímetros entre la cresta iliaca y el margen costal lateral.
17. *Circunferencia de cadera*: mayor área de circunferencia medida en centímetros alrededor de los glúteos.
18. *Relación cintura cadera*: calculado dividiendo la circunferencia de cintura entre la de cadera.
19. *Consumo energético*: cantidad de energía total consumida en un día reportada por la paciente en el registro prospectivo de alimentos.
20. *Macronutrientes*: consumo diario de sustancias que proporcionan energía al organismo, las cuales son hidratos de carbono, proteínas y grasas, reportados en el registro prospectivo de alimentos y expresado en gramos y porcentaje.
21. *Micronutrientes*: consumo diario de sustancias que no aportan energía, pero son esenciales para el buen funcionamiento del organismo, las cuales son vitaminas y minerales, específicamente calcio, fósforo y vitamina D, reportados en el registro prospectivo de alimentos y expresado en mg (calcio y fósforo) y μg (vitamina D).
22. *Fibra*: consumo diario reportado en el registro prospectivo de alimentos y expresado en gramos.
23. *Antecedentes familiares de enfermedad cardiovascular*: reportado por la paciente o anotado en la historia clínica del expediente como enfermedad isquémica del corazón y/o enfermedad cerebrovascular en familiares de primer grado de consanguinidad.
24. *Antecedentes familiares de HAS*: reportado por la paciente o anotado en la historia clínica del expediente como diagnóstico de HAS en familiares de primer grado de consanguinidad.
25. *Antecedentes familiares de DM*: reportado por la paciente o anotado en la historia clínica del expediente como diagnóstico de DM tipo 2 en familiares de primer grado de consanguinidad.
26. *Antecedentes familiares de osteoporosis y/o fractura de cadera*: reportado por la paciente o anotado en la historia clínica del expediente como osteoporosis y/o fractura de cadera en familiares de primer grado de consanguinidad.
27. *Hipertensión arterial*: contar con diagnóstico previo de HAS, recibir tratamiento con medicamentos antihipertensivos o tener 2 o más mediciones de presión arterial registradas en el expediente clínico $\geq 140/90$.

C. Universo de estudio, selección y tamaño de muestra

El universo de estudio son todas las mujeres postmenopáusicas mexicanas con y sin DM tipo 2, que se han realizado densitometrías óseas en el INCMNSZ entre septiembre del 2014 a diciembre del 2015.

Cálculo del tamaño muestra

El tamaño de la muestra se estimó utilizando la siguiente fórmula para estimar correlaciones:

$$n = \left(\frac{z_{1-\alpha/2} + z_{1-\beta}}{\frac{1}{2} \ln \left(\frac{1+r}{1-r} \right)} \right)^2 + 3$$

Considerando una correlación de 0.25 entre la adiponectina y la DMO, con un error alfa de 0.05 y un error beta de 0.20 (poder de 80%), se requiere un total de 123 participantes por cada grupo; es decir, 246 pacientes para este estudio.

El coeficiente de correlación fue seleccionado de acuerdo al estudio de Miazgowski⁽¹⁴⁾, en el cual se describió una correlación entre adiponectina y DMO desde 0.19 - 0.28.

D. Criterios de inclusión

Grupo sin DM tipo 2	Grupo con DM tipo 2
Ser mujer postmenopáusica	Ser mujer postmenopáusica
Edad \geq 40 años	Edad \geq 40 años
	Tener DM tipo 2

E. Criterios de exclusión

Grupo sin DM tipo 2	Grupo con DM tipo 2
Uso de bifosfonatos, denosumab, teriparatide, terapia de reemplazo hormonal, modulador selectivo del receptor de estrógeno, glucocorticoides, tiazidas o tiazolidinedionas	Uso de bifosfonatos, denosumab, teriparatide, terapia de reemplazo hormonal, modulador selectivo del receptor de estrógeno, glucocorticoides, tiazidas o tiazolidinedionas
Presencia de cirrosis hepática o disfunción renal (tasa de filtración glomerular $<$ 60mL/min)	Presencia de cirrosis hepática o disfunción renal (tasa de filtración glomerular $<$ 60mL/min)
Historia de alcoholismo (consumo de más de 10g de alcohol diario en el último mes) o tabaquismo activo	Historia de alcoholismo (consumo de más de 10g de alcohol diario en el último mes) o tabaquismo activo
Historia de cardiopatía isquémica	Historia de cardiopatía isquémica
Presencia de otras enfermedades con afección ósea (hiperparatiroidismo, hipoparatiroidismo, hipertiroidismo, hipotiroidismo no controlado, artritis reumatoide, síndrome de Cushing, acromegalia, menopausia antes de los 40 años, deficiencia de vitamina D $<$ 20 ng/mL)	Presencia de otras enfermedades con afección ósea (hiperparatiroidismo, hipoparatiroidismo, hipertiroidismo, hipotiroidismo no controlado, artritis reumatoide, síndrome de Cushing, acromegalia, menopausia antes de los 40 años, deficiencia de vitamina D $<$ 20 ng/mL)
Neoplasia activa o en tratamiento con quimioterapia y/o radioterapia	Neoplasia activa o en tratamiento con quimioterapia y/o radioterapia
IMC \geq 40 kg/m ²	IMC \geq 40 kg/m ²
	Tener otros tipos de diabetes (autoinmune, secundaria o monogénica).
Tener glucosa alterada en ayuno o intolerancia a la glucosa.	

F. Criterios de eliminación

En ambos grupos, la incapacidad para obtener la muestra sanguínea y falta de cooperación para la realización de antropometría y composición corporal.

G. Aspectos éticos

A todas las participantes se les solicitará consentimiento informado por escrito, para autorizar la toma de muestras sanguíneas y la realización de radiografías de columna lumbar. Se mantendrá la confidencialidad de los datos y no se revelarán los nombres de las pacientes.

Se les notificará a las participantes de molestias asociadas al estudio (un día para toma única de muestra sanguínea, cubrir costos de radiografías de columna lumbar y dorsal).

Contamos con la aprobación del comité institucional de investigación bioética en humanos del INCMNSZ.

H. Métodos e instrumentos de recolección de datos

Los valores de DMO, T-score y vitamina D se tomarán del expediente clínico, así como el tiempo de diagnóstico y el valor de HbA1c de los últimos 3 meses en las pacientes con DM tipo 2. El día que acudan en ayuno para la toma de muestras para glucosa y adiponectina, se les medirá peso y talla para el cálculo de IMC, composición corporal (porcentaje de grasa corporal y masa magra), circunferencia de cintura y de cadera, y se hará el registro prospectivo de alimentos. Aquellas que cumplan criterios para la realización de radiografía de columna lumbar y dorsal, se les entregará solicitud para realizarse la misma.

Todos los datos se registrarán directamente en una base de datos de SPSS.

VII. Análisis estadístico:

Métodos y modelos de análisis de los datos según tipo de variables

Se evaluará la distribución de las variables cuantitativas con prueba de Shapiro-Wilk, y en caso de no presentar distribución normal se realizará transformación de las mismas. Las variables cuantitativas se expresarán en promedios y desviación estándar, y las variables cualitativas, en porcentajes.

Se compararán las características clínicas (edad, duración de diabetes, peso, presión arterial, IMC, glucosa de ayuno, HbA1c, circunferencia de cintura y cadera, relación cintura cadera, porcentaje de grasa corporal y masa magra, adiponectina, consumo energético, de macro y micronutrientes, DMO y T score de cadera, cuello femoral y columna lumbar, presencia de fracturas osteoporóticas, años de postmenopausia) entre las pacientes con y sin DM tipo 2 utilizando para variables cuantitativas la prueba de T de Student y para variables cualitativas, el X^2 o prueba exacta de Fisher.

Se estimarán coeficientes de correlación de Pearson para estimar la magnitud de asociación de las medidas antropométricas y composición corporal con DMO, y de adiponectina con DMO, peso, IMC, circunferencia de cintura, relación cintura cadera, porcentaje de grasa corporal y masa magra en ambos grupos, y en el grupo con DM tipo 2, con duración de diabetes y HbA1c.

Se realizarán modelos de regresión lineal logística univariados para identificar asociación entre adiponectina (variable independiente) y DMO (variable dependiente), y posteriormente, ajustados por peso, IMC, circunferencia de cintura, relación cintura cadera, porcentaje de grasa corporal y masa magra, duración de diabetes y HbA1c, estableciendo un intervalo de confianza del 95%, con una $p < 0.05$ para determinar significancia estadística.

Programas a utilizar para análisis de datos

Se usará el paquete estadístico SPSS versión 21.

VIII. Resultados preliminares:

A continuación presentamos los resultados obtenidos de las 20 pacientes incluidas hasta el momento en el estudio.

Las características demográficas y antropométricas de las pacientes son muy similares (Tabla N°1), excepto en la glucosa de ayuno, como es esperado, siendo mayor en el grupo con DM tipo 2. El promedio de edad en el grupo sin DM tipo 2 es de 68.9 años y en el grupo con DM tipo 2, de 66.6 años. El promedio del IMC se encuentra en rangos de sobrepeso para ambos grupos (sin DM tipo 2 de 25.5 kg/m² y con DM tipo 2 de 28.1kg/m²). Las pacientes sin DM tipo 2 tienen 17.6 años en promedio de postmenopausia y las del grupo con DM tipo 2 tienen 16.1 años. Nuestras pacientes con DM tipo 2 tienen en promedio HbA1c de 7.79% y 13.1 años de duración de DM. Aunque las concentraciones de adiponectina son menores en el grupo con DM tipo 2, esta diferencia no alcanzó significancia estadística (p=0.11).

Tabla N°1: Características demográficas y antropométricas de las mujeres postmenopáusicas mexicanas con y sin DM tipo 2.

	Sin DM tipo 2 (n= 10)	Con DM tipo 2 (n= 10)	Valor p
Edad (años) †	68.9 ± 7.8	66.6 ± 9.5	0.56
Años de postmenopausia †	17.6 ± 8.4	16.1 ± 7.5	1.5
Peso (kg) †	59 ± 8.2	63.1 ± 8.2	0.29
IMC (kg/m ²) *	25.5 [23.9 - 30.1]	28.1 [25.1 – 29.1]	0.48
Circunferencia de cintura (cm) *	85.2 [80.5 – 88.7]	89 [83.1 – 98]	0.16
Circunferencia de cadera (cm) †	99.1 ± 8.3	99.2 ± 5.2	0.97
Índice cintura cadera †	0.87 ± 0.05	0.91 ± 0.07	0.15
Masa grasa (%)†	37.8 ± 4.3	38.4 ± 2.6	0.73
Masa magra (%)†	62.2 ± 4.3	61.6 ± 2.6	0.73
Presión arterial sistólica (mmHg) †	116.1 ± 13.7	133.5 ± 29.8	0.11
Presión arterial diastólica (mmHg) *	69 [62.2 – 80]	80 [60 – 90]	0.22
Glucosa de ayuno (mg/dL) *	90.5 [88 - 95]	127.5 [97 – 181]	0.003
25OH-vitamina D (ng/dL) †	27.1 ± 4.3	24.4 ± 4.1	0.17
Adiponectina (µg/mL)†	19.1 ± 10.6	12.4 ± 7.1	0.11
HbA1c (%)†	-	7.79 ± 1.88	-
Duración de DM (años) †	-	13.1 ± 6.5	-

* Expresado en medianas e intervalos intercuartiles. † Expresado en promedios y desviaciones estándares.

En cuanto a los antecedentes, hay una tendencia hacia mayor proporción de familiares con HAS, DM y enfermedad cardiovascular en el grupo con DM tipo 2, en comparación con aquellas sin DM tipo 2. Igual ocurre con la presencia de HAS en las pacientes con DM tipo 2. Sin embargo, no se observa una diferencia entre la presencia de fracturas osteoporóticas y antecedentes familiares de osteoporosis y/o fractura de cadera (Tabla N°2).

Tabla N°2: Antecedentes familiares y personales de las mujeres postmenopáusicas mexicanas con y sin DM tipo 2.

	Sin DM tipo 2 (n= 10)	Con DM tipo 2 (n= 10)	Valor p
Antecedentes familiares de enfermedad cardiovascular	2 (20%)	8 (80%)	0.085
Antecedentes familiares de HAS	3 (30%)	7 (70%)	0.089
Antecedentes familiares de DM	2 (20%)	8 (80%)	0.085
Antecedentes familiares de osteoporosis y/o fractura cadera	9 (90%)	1 (10%)	0.29
Presencia de HAS	1 (10%)	9 (90%)	0.070
Presencia de fractura osteoporótica	7 (70%)	3 (30%)	0.50

Observamos en el grupo con DM tipo 2, valores de DMO y T-score mayores en las 3 medidas, sin embargo esta diferencia no fue estadísticamente significativa (Tabla N°3). Ambos grupos mostraron estar en promedio en osteopenia en cuello femoral y columna lumbar.

Tabla N°3: DMO y T-score en cuello femoral, cadera y columna lumbar de las mujeres postmenopáusicas mexicanas con y sin DM tipo 2.

	Sin DM tipo 2 (n= 10)	Con DM tipo 2 (n= 10)	Valor p
DMO cuello femoral (g/cm ²) †	0.620 ± 0.110	0.675 ± 0.111	0.28
T-score cuello femoral †	-2.1 ± 0.9	-1.7 ± 0.9	0.31
DMO cadera (g/cm ²) †	0.820 ± 0.077	0.874 ± 0.120	0.25
T-score cadera †	-1.0 ± 0.6	-0.6 ± 0.9	0.27
DMO columna lumbar (g/cm ²) *	0.785 [0.755 – 0.947]	0.852 [0.809 – 1.022]	0.25
T-score columna lumbar *	-2.3 [-2.6 – -0.9]	-1.7 [-2.1 – -0.2]	0.22

* Expresado en medianas e intervalos intercuartiles. † Expresado en promedios y desviaciones estándares.

No se encontraron diferencias en el consumo energético total, de macro y micronutrientes entre ambos grupos (Tabla N°4). Sólo observamos una tendencia a menor porcentaje de grasas consumidas al día en el grupo con DM tipo 2 en comparación con aquellas sin DM tipo 2 (p= 0.054).

Tabla N°4: Consumo energético, de macronutrientes, micronutrientes y de fibra de las mujeres postmenopáusicas mexicanas con y sin DM tipo 2.

	Sin DM tipo 2 (n= 10)	Con DM tipo 2 (n= 10)	Valor p
Consumo energético total (kcal/día) *	2445.6 [2037.2 – 2873]	2268.4 [2057.2 – 2784.4]	1.0
Carbohidratos consumidos (g/día) †	278.1 ± 78.5	321.2 ± 115.2	0.34
Carbohidratos consumidos (%)†	46.7 ± 8.4	52 ± 10.4	0.22
Proteínas consumidas (g/día)*	84.5 [80.1 – 119.4]	87 [66.6 – 125.2]	0.80
Proteínas consumidas (%)*	15.7 [12.6 – 20.8]	13.9 [11.6 – 22]	0.97
Grasas consumidas (g/día) †	97.1 ± 28.5	77.1 ± 18.5	0.080
Grasas consumidas (%)†	36.3 ± 6.3	29.3 ± 8.6	0.054
Calcio consumido (mg/día) †	902 ± 187.1	835.2 ± 558.2	0.72
Fósforo consumido (mg/día) †	765.3 ± 153.2	816.2 ± 487.4	0.76
Vitamina D consumida (µg/día)*	2.9 [1 – 3.8]	1.4 [0.1 – 6.1]	0.74
Fibra consumida (g/día)*	26.1 [15.7 – 29.7]	28.8 [24.6 – 34]	0.16

* Expresado en medianas e intervalos intercuartiles. † Expresado en promedios y desviaciones estándares.

Para el cálculo de correlaciones, utilizamos el coeficiente de correlación de Spearman, debido a las pocas pacientes analizadas hasta el momento.

En cuanto a la correlación de DMO con medidas antropométricas y composición corporal, únicamente encontramos correlación entre DMO en columna lumbar e índice cintura cadera, siendo esta negativa en mujeres postmenopáusicas ($\rho = -0.446$, $p = 0.049$), y solo una tendencia a una correlación positiva entre DMO en cuello femoral y cadera con el peso (Tabla N°5).

Tabla N°5: Correlaciones de DMO en cuello femoral, cadera y columna lumbar con medidas antropométricas y composición corporal en las mujeres postmenopáusicas mexicanas.

	DMO cuello femoral		DMO cadera		DMO columna lumbar	
	ρ	p	ρ	p	ρ	p
Peso	0.303	0.19	0.395	0.084	-0.019	0.94
IMC	0.099	0.68	0.184	0.44	-0.192	0.42
Circunferencia de cintura	0.127	0.59	0.080	0.74	-0.409	0.074
Índice cintura cadera	0.012	0.96	-0.195	0.41	-0.446	0.049
Porcentaje masa grasa	-0.228	0.33	-0.003	0.99	-0.251	0.28
Porcentaje masa magra	0.228	0.33	0.003	0.99	0.251	0.28

En la tabla N°6 se muestran las correlaciones de adiponectina con las medidas antropométricas, la composición corporal y DMO en las 3 medidas. Encontramos una correlación negativa de la adiponectina con las medidas antropométricas de peso, circunferencia de cintura e índice cintura cadera (figura N°1, figura N°2 y figura N°3), mas no correlación con la composición corporal en las mujeres postmenopáusicas. Respecto a la correlación con DMO, solamente observamos una correlación negativa en cuello femoral ($\rho = -0.527$, $p = 0.017$) (Figura N°4).

Tabla N°6: Correlaciones de adiponectina con medidas antropométricas, composición corporal y DMO en cuello femoral, cadera y columna lumbar en las mujeres postmenopáusicas mexicanas.

	Adiponectina	
	ρ	p
Peso	-0.457	0.043
IMC	-0.336	0.15
Circunferencia de cintura	-0.575	0.008
Índice cintura cadera	-0.533	0.015
Porcentaje masa grasa	-0.023	0.92
Porcentaje masa magra	0.023	0.92
DMO cuello femoral	-0.527	0.017
DMO cadera	-0.190	0.422
DMO columna lumbar	-0.030	0.90

Figura N°1: Correlación de adiponectina con peso en las mujeres postmenopáusicas mexicanas.

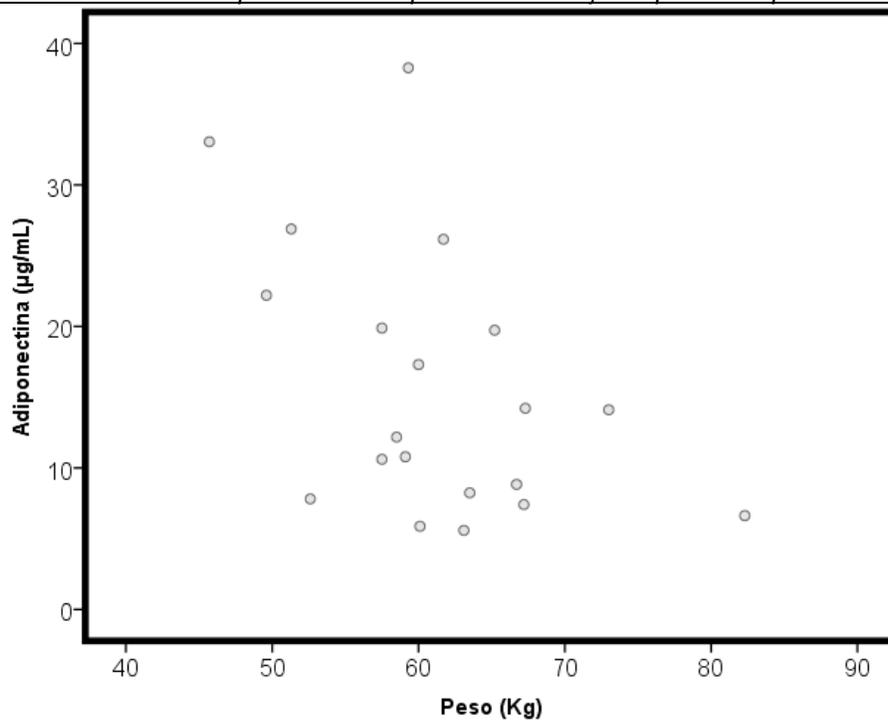


Figura N°2: Correlación de adiponectina con circunferencia de cintura en las mujeres postmenopáusicas mexicanas.

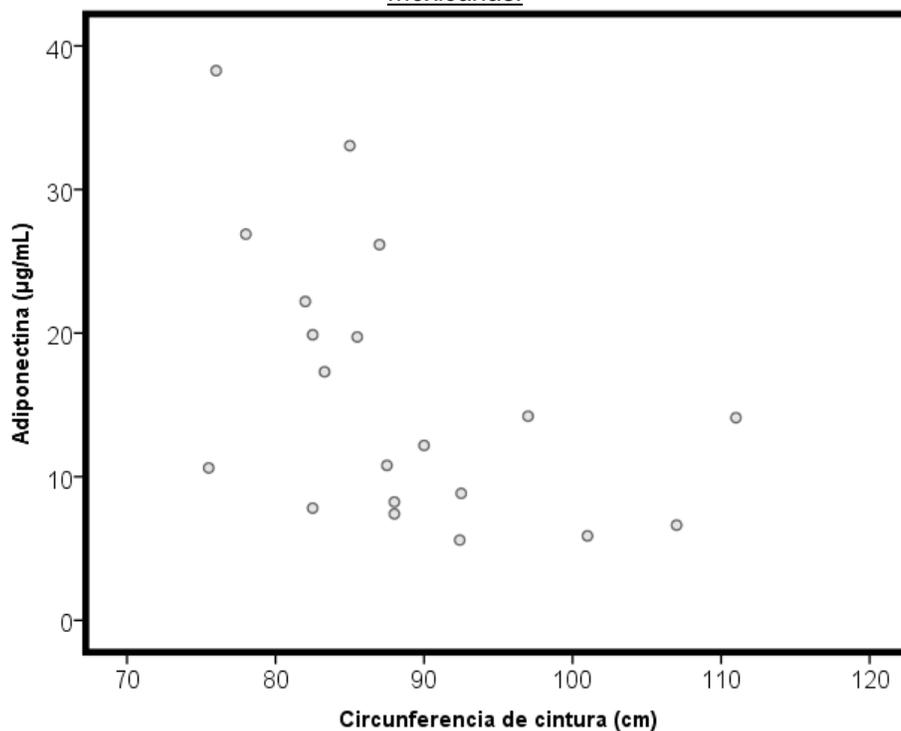


Figura N°3: Correlación de adiponectina con índice cintura cadera en las mujeres postmenopáusicas mexicanas.

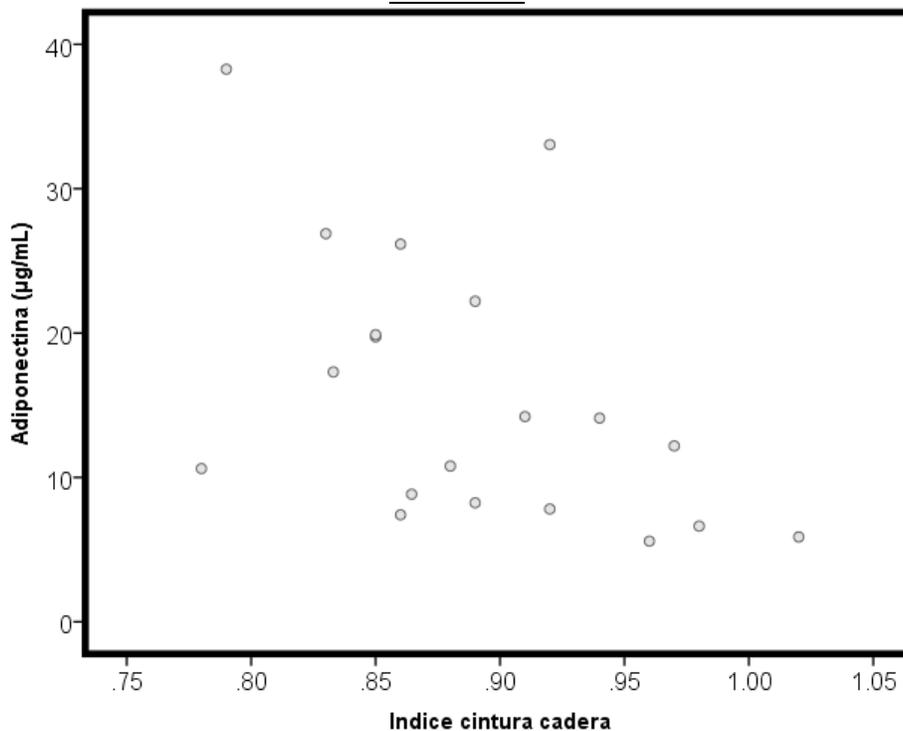
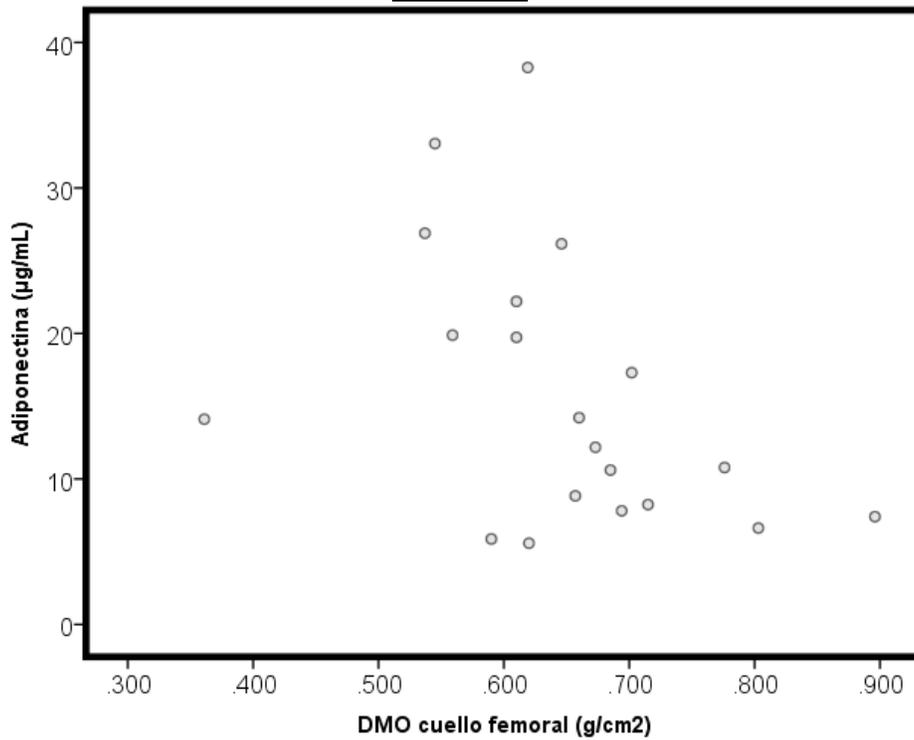


Figura N°4: Correlación de adiponectina con DMO en cuello femoral en las mujeres postmenopáusicas mexicanas.



Al evaluar las correlaciones en el grupo con DM tipo 2, vemos que se pierde la correlación con DMO en cuello femoral ($p= 0.29$), pero se mantiene la correlación negativa con circunferencia de cintura e índice cintura cadera, y solo hay una tendencia en la correlación negativa con el peso ($p= 0.074$). En el grupo sin DM tipo 2, se pierde la correlación entre estas medidas, sólo permaneciendo una tendencia en la correlación negativa con DMO de cuello femoral ($p= 0.069$) (Tabla N°7).

Tabla N°7: Correlaciones de adiponectina con medidas antropométricas, composición corporal y DMO en cuello femoral, cadera y columna lumbar en las mujeres postmenopáusicas mexicanas según la presencia o no de DM tipo 2.

	Adiponectina. Grupo sin DM tipo 2		Adiponectina. Grupo con DM tipo 2	
	ρ	p	ρ	p
Peso	-0.152	0.68	-0.588	0.074
IMC	-0.213	0.55	-0.371	0.29
Circunferencia de cintura	-0.212	0.56	-0.766	0.010
Índice cintura cadera	-0.140	0.70	-0.782	0.008
Porcentaje masa grasa	0.164	0.65	-0.030	0.93
Porcentaje masa magra	-0.164	0.65	0.030	0.93
DMO cuello femoral	-0.596	0.069	-0.370	0.29
DMO cadera	-0.073	0.84	-0.067	0.85
DMO columna lumbar	-0.079	0.83	0.333	0.35
HbA1c	-	-	-0.479	0.16
Duración de DM	-	-	-0.183	0.61

En el modelo de regresión, aunque no se alcanza significancia estadística (ANOVA $p= 0.057$), se muestra una tendencia a una asociación inversa entre adiponectina y DMO en cuello femoral en las mujeres

postmenopáusicas, después de ajustar por peso, edad, circunferencia de cintura y composición corporal ($\beta = -0.492 \pm 0.003$, $p = 0.077$).

IX. Discusión:

Las concentraciones de adiponectina, tal como está descrito en la literatura, se encuentran disminuidas en las pacientes del grupo con DM tipo 2. En cuanto a la DMO, también observamos que eran discretamente mayores en las pacientes con DM tipo 2, aunque no encontramos diferencia en la presencia de fracturas entre ambos grupos, probablemente por el pequeño número de pacientes analizadas. Ya se ha descrito que pacientes con DM tipo 2 presentan DMO normales o altas⁽⁴⁾, tal como hemos observado nosotros.

Aunque no encontramos diferencias entre los grupos respecto al consumo energético, macronutrientes, micronutrientes y fibra, observamos que este grupo de mujeres postmenopáusicas, consume al día menos de lo recomendado por el IOM⁽²⁷⁾ de calcio para mujeres postmenopáusicas, alcanzando solo el 90.2% en las mujeres sin DM tipo 2 y el 83.4% en las mujeres diabéticas; y respecto al consumo de vitamina D, la deficiencia en la dieta es mucho más marcada con solo 29% del consumo recomendado en aquellas sin DM tipo 2 y 14% en las diabéticas. Ortega et al⁽²⁹⁾, encontró en mujeres postmenopáusicas españolas que 1/3 de las mujeres no alcanzan el 67% de la ingesta de calcio recomendado, mientras que hasta 2/3 de las mujeres estudiadas no alcanzan el 67% del consumo de vitamina D recomendado.

A pesar de que la mayoría de estudios epidemiológicos establecen que existe una relación positiva entre un mayor peso y la DMO, nosotros observamos en este grupo de mujeres postmenopáusicas una correlación negativa entre la DMO en columna lumbar y el índice cintura cadera, muy parecido a lo encontrado en estudios más recientes, como el de Kim et al⁽²⁴⁾, quien vio en mujeres postmenopáusicas sanas una relación inversa de DMO en cuello femoral y columna lumbar con porcentaje de masa grasa y circunferencia de cintura, así como mayor riesgo de fracturas osteoporóticas en aquellas con mayor porcentaje de masa grasa y circunferencia de cintura. Incluso estudios han encontrado mayor prevalencia de obesidad en mujeres postmenopáusicas que presentan fracturas⁽⁵⁾; aunque nosotros no evaluamos la correlación entre índices de obesidad y presencia de fracturas por el número pequeño reportado de fracturas, podríamos pensar que tal vez esta correlación negativa de la DMO con el índice cintura cadera, podría ser una explicación a mayor fracturas en mujeres obesas.

Ya se ha encontrado correlación negativa en 40 mujeres postmenopáusicas italianas sanas⁽¹⁶⁾ de la adiponectina con IMC, circunferencia de cintura e índice cintura cadera, parecido a nuestros resultados donde observamos correlación negativa con peso, circunferencia de cintura e índice cintura cadera. En cuanto a la DMO, únicamente encontramos correlación negativa con el cuello femoral en las mujeres postmenopáusicas. En el modelo de regresión ajustado, vemos que se mantiene una tendencia a la asociación inversa entre ambas ($p = 0.077$). Jürimäe et al⁽⁸⁾ observó en mujeres postmenopáusicas caucásicas solamente asociación negativa con DMO de columna lumbar ($\beta = -0.006$, $p = 0.04$); Tohidi et al⁽⁷⁾ realizado en mujeres iraníes, encontró correlación negativa con DMO de columna lumbar ($\beta = -0.14$, $p = 0.008$) y cuello femoral ($\beta = -0.19$, $p < 0.0001$), sin embargo se perdía cuando se ajustaba por peso y edad, y solamente la asociación en modelos de regresión ajustados, permanecía asociación inversa entre el cuartil más alto de adiponectina y DMO de columna lumbar ($\beta = -0.19$, $p = 0.010$).

Cuando evaluamos las correlaciones de adiponectina por grupo, observamos que se pierden las correlaciones observadas en el total de mujeres postmenopáusicas respecto a DMO de cuello femoral, únicamente manteniéndose una tendencia a persistir la correlación negativa en el grupo sin DM tipo 2 ($p = 0.069$). En las medidas antropométricas, sólo en el grupo de pacientes con DM tipo 2, permanece la correlación negativa con circunferencia de cintura e índice cintura cadera. En este grupo no observamos correlación de adiponectina con HbA1c y duración de DM. Hay que tomar en cuenta que el menor número de pacientes en cada grupo hace difícil que encontremos correlaciones significativas y que sea ésta la causa de la pérdida de correlación con DMO, más que por la diferencia que hace el tener o no DM tipo 2, ya que en los estudios de Lenchik et al⁽²⁰⁾, Miazgowski et al⁽¹⁴⁾ y Kanazawa et al⁽²¹⁾, se observa correlación negativa en pacientes con DM tipo 2.

Las 170 mujeres postmenopáusicas con DM tipo 2 del estudio de Kanazawa et al⁽²¹⁾, tenían HbA1c más alta que las de nuestro estudio ($8.4 \pm 2.4\%$ vs $7.79 \pm 1.88\%$), aunque los años de duración de DM fueron

similares (12.3 ± 9.9 años vs 13.1 ± 6.5 años). Ellos tampoco encontraron correlación de adiponectina total con HbA1c, pero sí una correlación positiva con la duración de DM ($r= 0.310$, $p= 0.0001$). Las pacientes del estudio de Miazgowski et al⁽¹⁴⁾ tenían mejor control de DM (HbA1c 6.34%) y eran recién diagnosticadas de DM tipo 2; aquí tampoco observaron correlación de adiponectina con HbA1c, sin embargo, esta población es muy diferente a la nuestra en cuanto al estado de la diabetes, lo que dificulta poder hacer comparaciones.

En cuanto a limitaciones de nuestro estudio, la principal es que estos resultados preliminares se hicieron analizando un número muy pequeño de pacientes. También que puede existir un sesgo de selección al no tener en todas las pacientes estudios que descarten otras patologías con afección ósea o que alteren las concentraciones de adiponectina; solo por poner el ejemplo de la medición de pruebas de función tiroidea, realización de electrocardiograma, ecocardiograma y angiografía coronaria. Otra limitante es que es un estudio transversal y no podemos demostrar causalidad, solo una asociación entre la adiponectina y DMO. La ventaja principal de nuestro estudio es que es el primer estudio que conocemos realizado en población mexicana, siendo ésta uno de los grupos poblacionales más afectados por la epidemia de obesidad y DM. Además estamos comparando entre pacientes con y sin diabetes, lo que nos va a permitir evaluar el efecto de la diabetes sobre la relación entre adiponectina y hueso.

X. Conclusiones:

Podemos concluir que sí parece existir una asociación negativa entre la adiponectina y la DMO, al menos en cuello femoral, en mujeres postmenopáusicas mexicanas. Al parecer esta asociación se encuentra limitada a las mujeres no diabéticas, sin embargo para valorar esto, se necesita estudiar a más pacientes.

XI. Bibliografía:

1. G Riera-Espinoza. Epidemiology of osteoporosis in Latin America 2008. *Salud Publica Mex* 2009;51 suppl 1:S52-S55.
2. Estrategia Nacional para la Prevención y el Control del Sobrepeso, la Obesidad y la Diabetes. Secretaría de Salud. México. Primera edición, septiembre 2013.
3. S Barquera, I Campos-Nonato, L Hernández-Barrera, A Pedroza-Tobías, JA Rivera-Dommarco. Prevalencia de obesidad en adultos mexicanos, ENSANUT 2012. *Salud Publica Mex* 2013;55 supl 2:S151-S160.
4. I Kanazawa, T Yamaguchi, M Yamamoto, M Yamauchi, S Yano, T Sugimoto. Combination of obesity with hyperglycemia is a risk factor for the presence of vertebral fractures in type 2 diabetic men. *Calcif Tissue Int.* 2008; 83: 324-331.
5. E Biver, C Salliot, C Combescure, L Gossec, P Hardouin, I Legroux-Gerot, B Cortet. Influence of adipokines and ghrelin on bone mineral density and fracture risk: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011 sep; 96(9): 2703-13.
6. N Napoli, C Pedone, P Pozzilli, F Lauretani, L Ferrucci, RA Incalzi. Adiponectin and bone mass density: The InCHIANTI study. *Bone*; 47 (2010), 1001-1005.
7. M Tohidi, S Akbarzadeh, B Larijani, M Kalantarhormozi, A Ostovar, M Assadi, K Vahdat, M Farrokhnia, Z Sanjdideh, R Amirinejad, I Nabipour. Omentin-1, visfatin and adiponectin levels in relation to bone mineral density in Iranian postmenopausal women. *Bone*; 51 (2012), 876-881.
8. J Jürimäe, T Jürimäe, A Leppik, T Kums. The influence of ghrelin, adiponectin and leptin on bone mineral density in healthy postmenopausal women. *J Bone Miner Metab.* 2008; 26(6): 618-23.
9. XH Luo, LJ Guo, H Xie, LQ Yuan, XP Wu, HD Zhou, EY Liao. Adiponectine stimulates RANKL and inhibits OPG expression in human osteoblasts through the MAPK signaling pathway. *J Bone Miner Res.* 2006 Oct; 21(10): 1648-56.
10. A Lubkowska, A Dobek, J Mieszkowski, W Garczynski, D Chlubek. Adiponectin as a biomarker of osteoporosis in postmenopausal women: controversies. *Disease Markers.* Volume 2014, article ID 975178, 14 pages.
11. Y Shinoda, M Yamaguchi, N Ogata, T Akune, N Kubota, T Yamauchi, Y Terauchi, T Kadowaki, Y Takeuchi, S Fukumoto, T Ikeda, K Hoshi, UI Chung, K Nakamura, H Kawaguchi. Regulation of bone formation by adiponectin through autocrine/paracrine and endocrine pathways. *Journal of Cellular Biochemistry* (2006); 99:196-208.
12. QP Wang, XP Li, M Wang, LL Zhao, H Li, H Xie, ZY Lu. Adiponectin exerts its negative effect on bone metabolism via OPG/RANKL pathway: an in vivo study. *Endocrine.* 2014 Mar 14. DOI 10.1007/s12020-014-0216-z.
13. QP Wang, L Yang, XP Li, H Xie, EY Liao, M Wang, XH Luo. Effects of 17 β -estradiol on adiponectin regulation of the expression of osteoprotegerin and receptor activator of nuclear factor- κ B ligand. *Bone.* 2012 Sep; 51(3): 515-23.
14. T Miazgowski, M Noworyta-Zietara, K Safranow, J Ziemak, K Widecka. Serum adiponectin, bone mineral density and bone turnover markers in postmenopausal women with newly diagnosed type 2 diabetes: a 12 month follow-up. *Diabetic Medicine.* 2012 Jan; 29(1): 62-69.
15. HJ Song, S Oh, S Quan, OH Ryu, JY Jeong, KS Hong, DH Kim. Gender differences in adiponectin levels and body composition in older adults: Hallyman aging study. *BMC Geriatrics.* 2014 Jan 25; 14: 8.
16. E Zoico, V Di Francesco, G Mazzali, R Vettor, F Fantin, L Bissoli, S Guariento, O Bosello, M Zamboni. Adipocytokines, fat distribution and insulin resistance in elderly men and women. *Journal of Gerontology.* 2004. Vol. 59A, No. 9, 935-939.
17. J Mohiti-Ardekani, H Soleymani-Salehabadi, MB Owlia, A Mohiti. Relationships between serum adipocyte hormones (adiponectin, leptin, resistin), bone mineral density and bone metabolic markers in osteoporosis patients. *J Bone Miner Metab.* 2014 Jul; 32(4): 400-4.
18. KE Barbour, JM Zmuda, R Boudreau, ES Strotmeyer, MJ Horwitz, RW Evans, AM Kanaya, TB Harris, JA Cauley. The effects of adiponectin and leptin in changes of bone mineral density. *Osteoporos Int.* 2012 June; 23(6): 1699-1710.
19. KE Barbour, JM Zmuda, R Boudreau, ES Strotmeyer, MJ Horwitz, RW Evans, AM Kanaya, TB Harris, DC Bauer, JA Cauley. Adipokines and the risk of fracture in older adults. *J Bone Miner Metab.* 2011 July; 26(7): 1568-1576.

20. L Lenchik, TC Register, FC Hsu, K Lohman, BJ Nicklas, BI Freedman, CD Langefeld, JJ Carr, DW Bowden. Adiponectin as a novel determinant of bone mineral density and visceral fat. *Bone*; 33 (2003), 646-651.
21. I Kanazawa, T Yamaguchi, M Yamamoto, M Yamauchi, S Yano, T Sugimoto. Relationships between serum adiponectin levels versus bone mineral density, bone metabolic markers and vertebral fractures in type 2 diabetes mellitus. *European Journal of Endocrinology*. 2009 Feb; 160(2): 265-73.
22. Clinician's Guide to Prevention and Treatment of Osteoporosis. National Osteoporosis Foundation. 2014.
23. EA Greco, R Fornari, F Rossi, et al. Is obesity protective for osteoporosis? Evaluation of bone mineral density in individuals with high body mass index. *Int J Clin Pract*. May 2010; 64(6): 817-820.
24. KC Kim, DH Shin, SY Lee, et al. Relation between obesity and bone mineral density and vertebral fractures in Korean postmenopausal women. *Yonsei Med J*. 2010; 51(6): 857-863.
25. Escott-Stump. *Nutrición, diagnóstico y tratamiento*. Editorial McGraw-Hill. 5ª edición. México. p. 29-31.
26. R Rizzoli, et al. Nutrition and bone health in women after the menopause. *Women's Health (Lond Engl)*. 2014 Nov; 10(6): 599-608.
27. Institute of Medicine of the National Academies. Dietary reference intakes for calcium and vitamin D. Committee to review dietary reference intakes for vitamin D and calcium. Institute of Medicine. National Academic of Sciences. Washington, 2010, www.iom.edu/vitamind.
28. LK Mahan, et al. *Krause's Nutrition in life cycle*. Editorial Elsevier. 13ª edición. p. 434-435.
29. RM Ortega, et al. Ingesta de calcio y vitamina D en una muestra representativa de mujeres españolas; problemática específica en menopausia. *Nutrición Hospitalaria*. 2013; 28(2): 306-313.
30. L Robles-Osorio, CA Aguilar-Salinas, R Mehta, FJ Gómez-Pérez, JA Rull. Analysis of fasting plasma glucose values for optimal detection of abnormal responses on the oral glucose tolerance test in at-risk study subjects. *Endocr Pract*. 2007; 13: 583-589.