



**CENTRO DE INVESTIGACIÓN EN  
ALIMENTACIÓN Y DESARROLLO, A.C.**

**CONSUMO DE ÁCIDOS GRASOS POLIINSATURADOS,  
NIVEL DE OSTEOPROTEGERINA PLASMÁTICA Y  
DENSIDAD MINERAL ÓSEA EN UN GRUPO DE  
MUJERES MEXICANAS EN ETAPA  
POSTMENOPÁUSICA**

---

Por:

**Olga Fernanda Rios Cabrera**

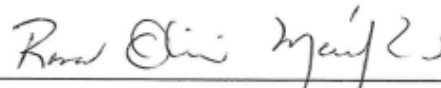
TESIS APROBADA POR LA COORDINACIÓN DE NUTRICIÓN

Como requisito parcial para obtener el grado de

**MAESTRA EN CIENCIAS**


## APROBACIÓN

Los miembros del comité designado para la revisión de la tesis de Olga Fernanda Rios Cabrera, la han encontrado satisfactoria y recomiendan que sea aceptada como requisito parcial para obtener el grado de Maestría en Ciencias.



---

Dra. Rosa Olivia Méndez Estrada  
Directora de Tesis




---

Dr. Humberto Astiazarán García  
Asesor



---

Dra Graciéla Caire Juvera  
Asesora



---

M.C. Adriana Verónica Bolaños Villar  
Asesora

## DECLARACIÓN INSTITUCIONAL

La información generada en esta tesis es propiedad intelectual del Centro de Investigación en Alimentación y Desarrollo, A.C. (CIAD). Se permiten y agradecen las citas breves del material contenido en esta tesis sin permiso especial del autor, siempre y cuando se dé crédito correspondiente. Para la reproducción parcial o total de la tesis con fines académicos, se deberá contar con la autorización escrita del Director General del CIAD. La publicación en comunicaciones científicas o de divulgación popular de los datos contenidos en esta tesis requiere la autorización escrita, del manuscrito en cuestión, del director o directora de tesis. En estos casos siempre se deberá dar los créditos al CIAD.



---

Dr. Pablo Wong González  
Director General

## **AGRADECIMIENTOS**

Al Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología CONACYT por el apoyo prestado durante este posgrado.

Al Centro de Investigación en Alimentación y Desarrollo CIAD A. C. por facilitar las instalaciones y equipos necesarios para la realización de este proyecto.

A la Dra. Rosa Olivia Méndez Estrada, una persona que enseña con el ejemplo, una líder empática y comprensiva, gracias por permitirme formar parte de su equipo de trabajo, guiarme y acompañarme en esta enriquecedora experiencia.

Al Dr. Humberto Astiazarán García, la Dra. Graciela Caire Juvera y la M.C. Adriana Verónica Bolaños Villar, quienes formaron parte de mi comité de tesis, aportando sus valiosos conocimientos y recomendaciones para la mejora y optimización de este proyecto.

A la Q.B. Bertha Pacheco Moreno, quien nos acompañó desde el momento en que inició este trabajo, con una excelente disposición a colaborar en todo momento.

A María Sarahí García Valencia, Minerva Yadira Merancio Valdez, Karla Patricia López Coronado y Nancy Sarihitzel Rodríguez Aguayo, por su apoyo en el trabajo de campo, su disposición constante y alegría.

A cada una de las mujeres participantes en el estudio, quienes gentilmente colaboraron con nosotros.

## DEDICATORIA

*Dedico este trabajo a mi esposo, Omar Plascencia, un hombre íntegro, amoroso e incondicional, quien es el amor de mi vida y mi respaldo, su compañía hace que toda meta sea alcanzable y toda experiencia una aventura.*

*A mis hermanos Miranda Rios, Ricardo Rios y Aldo Rios, quienes son las personas más maravillosas que conozco, cada uno con su particular y especial personalidad. Su sentido del humor ha endulzado mi vida desde que tengo memoria.*

*A mis abuelos, Olga Obeso y Cliserio Cabrera, mientras estuvieron a mi lado me cuidaron con dedicación y me amaron sin medida, su compañía fue un verdadero goce.*

*A mis padres, Elda Cabrera y Francisco Rios, sin ellos sencillamente no sería quien ahora soy.*

## CONTENIDO

<b>APROBACIÓN</b> .....	2
<b>DECLARACIÓN INSTITUCIONAL</b> .....	3
<b>AGRADECIMIENTOS</b> .....	4
<b>DEDICATORIA</b> .....	5
<b>CONTENIDO</b> .....	6
<b>LISTA DE TABLAS</b> .....	8
<b>RESUMEN</b> .....	9
<b>ABSTRACT</b> .....	10
<b>1. INTRODUCCIÓN</b> .....	11
<b>2. ANTECEDENTES</b> .....	13
2.1. Masa Ósea.....	13
2.2. Histología del Tejido Óseo.....	13
2.3. El Pico de Masa Ósea.....	14
2.4. Factores que Influyen en el Pico de Masa Ósea y su Mantenimiento.....	15
2.4.1. Factores Genéticos.....	15
2.4.1.1. Sexo.....	15
2.4.1.2. Raza.....	15
2.4.1.3. Hormonas Masculinas.....	16
2.4.1.4. Hormonas Femeninas.....	16
2.4.2. Factores Ambientales.....	19
2.4.2.1. Actividad Física.....	19
2.4.2.2. Índice de Masa Corporal.....	20
2.4.2.3. Nutrición.....	22
<b>3. HIPÓTESIS</b> .....	33
<b>4. OBJETIVOS</b> .....	33
4.1. Objetivo General.....	33
4.2. Objetivos Específicos.....	33
<b>5. MATERIALES Y MÉTODOS</b> .....	34
5.1. Diseño del Estudio y Participantes.....	34
5.2. Mediciones de las Participantes.....	35
5.2.1. Mediciones Antropométricas.....	35
5.2.2. Estimación del Consumo de Alimentos y Nutrientes.....	35
5.2.3. Registro de Actividad Física.....	37
5.2.4. Determinación del Nivel Socioeconómico.....	37
5.2.5. Análisis de Osteoprotegerina Plasmática.....	37
5.2.6. Medición de la Densidad Mineral Ósea.....	38
5.3. Análisis Estadístico.....	38

## CONTENIDO (Continuación)

<b>6. RESULTADOS</b> .....	39
<b>7. DISCUSIÓN</b> .....	46
<b>8. CONCLUSIÓN</b> .....	58
<b>9. RECOMENDACIONES</b> .....	58
<b>10. REFERENCIAS</b> .....	59

## LISTA DE TABLAS

<b>Tabla</b>	<b>Página</b>
1. Características físicas, dietarias, DMO y nivel de OPG plasmática de las mujeres participantes.....	4
2. Alimentos aportadores de AGPI consumidos con mayor frecuencia y principales fuentes de ácidos grasos EPA + DHA, AGPI n-3 y AGPI n-6 en la dieta de las participantes.....	4
3. Consumo de pescados aportadores de AGPI n-3.....	42
4. Variables correlacionadas con la DMO, el CMO y la OPG plasmática.....	44
5. Variables asociadas con la DMO, el CMO y la OPG plasmática.....	44
6. Niveles plasmáticos de OPG por categoría de edad de las participantes.....	45
7. Diferencias en la DMO y el nivel de OPG plasmática de las mujeres con mayores y menores consumos de EPA+DHA.....	46



## RESUMEN

La menopausia se caracteriza por una disminución marcada del nivel de estrógenos en la mujer, lo que conlleva al cese de la menstruación y pérdida importante de masa ósea (MO). La ingestión de ácidos grasos poliinsaturados omega 3 (AGPI n-3), como el ácido eicosapentaenoico (EPA) y el docosahexaenoico (DHA) y omega 6 (AGPI n-6), podría disminuir la pérdida de MO que acompaña a la menopausia. Se sugiere que los AGPI n-3 podrían modular la producción de osteoprotegerina (OPG), proteína encargada de impedir la activación de las células degradadoras de hueso. El objetivo de este trabajo fue comparar la densidad mineral ósea (DMO) lumbar y femoral y el nivel de OPG plasmática de mujeres en etapa postmenopáusica con consumo de EPA + DHA igual o mayor al promedio de la muestra, con la de mujeres que ingieren menos cantidad. Así mismo, explorar la posible relación entre el nivel de OPG plasmática, la DMO y el consumo de AGPI. Se reclutó a 64 mujeres en etapa postmenopáusica, se les tomaron datos de historia clínica, mediciones antropométricas y de DMO lumbar y femoral proximal derecho, utilizando densitometría dual de rayos X y se aplicaron encuestas de actividad física, nivel socioeconómico y dietarias. La edad, peso, talla, años postmenopausia y el consumo de calcio se correlacionaron con la DMO o contenido mineral óseo (CMO) de al menos una de las regiones evaluadas ( $p < 0.05$ ). El consumo de AGPI n-6 presentó correlación cercana a la significancia ( $p = 0.061$ ) con el CMO de fémur total. Se encontró una asociación del peso y la talla con la DMO o CMO en al menos dos de las regiones óseas ( $p < 0.05$ ). No existieron diferencias en la DMO u OPG entre las mujeres que tuvieron mayor consumo de EPA + DHA y las que tuvieron menor consumo ( $p > 0.05$ ). El nivel de OPG plasmática no tuvo correlación con la DMO o el CMO de las participantes ( $p > 0.05$ ), pero sí con la edad y años postmenopausia. La OPG presentó una correlación negativa con el consumo de AGPI n-6 ( $p < 0.05$ ). El consumo de EPA + DHA no influyó la MO, aunque fue tan bajo, que no permite llegar a una conclusión certera. Los AGPI n-6 podrían tener cierto papel protector de la MO y aminorar la sobreexpresión de OPG en las mujeres en etapa postmenopáusica.

**Palabras claves:** omega 3, omega 6, menopausia, densidad mineral ósea.

## ABSTRACT

Menopause is characterized by a marked decrease in the level of estrogen in women, which leads to the cessation of menstruation and significant loss of bone mass (BM). The ingestion of omega 3 polyunsaturated fatty acids (n-3 PUFAS), such as eicosapentaenoic acid (EPA) and docosahexaenoic acid (DHA) and omega 6 polyunsaturated fatty acids (n-6 PUFAS) could reduce the loss of BM that occurs with menopause. It is suggested that n-3 PUFAS could modulate the production of osteoprotegerin (OPG), protein responsible of preventing the activation of bone-degrading cells. The objective of this study was to compare the lumbar and femoral bone mineral density (BMD) and OPG of postmenopausal women with EPA + DHA consumption equal or greater than the average of the sample, with that of women who ingest less. Also, to explore the possible relationship between plasma OPG level, BMD and PUFAS consumption. Sixty-four postmenopausal women were recruited; their clinical history data were recorded as well as anthropometric measurements and lumbar and right proximal femoral BMD, using dual X-ray densitometry. Surveys of physical activity, socioeconomic status and dietary intake were applied. Age, weight, height, postmenopausal years and calcium intake correlated with BMD or bone mineral content (BMC) of at least one of the regions evaluated ( $p < 0.05$ ). The n-6 PUFA consumption showed a correlation near to the significance with the BMC of total femur ( $p = 0.06$ ). There was an association of weight and height with BMD or BMC of at least two of the bone regions ( $p < 0.05$ ). There were no differences in the BMD or OPG between the women who had a higher consumption and those who had a lower consumption of EPA + DHA ( $p > 0.05$ ). The level of plasma OPG had no correlation ( $p > 0.05$ ) with the BMD or BMC of the participants, but with age and postmenopausal years. The OPG had a negative correlation with the consumption of n-6 PUFA ( $p < 0.05$ ). The consumption of EPA + DHA did not influence BM, although it was so low that it does not allow to reach an accurate conclusion. Apparently, n-6 PUFAS could have a protective effect on BM and reduce the overexpression of OPG in older women.

**Keywords:** omega 3, omega 6, menopause, bone mineral density.

## 1. INTRODUCCIÓN

La distribución por edades de la población en México ha cambiado de forma dramática a través de los años. Mientras que en 1950 la mayoría de la población se conformaba por personas jóvenes (niños y adultos), para el 2050 se espera que el grupo poblacional más abundante sea de 45 a 75 años (CONAPO, 2006). Inclusive, se proyecta que para dicho año el 37% de la población en México tenga 50 años o más (Clark et al., 2010), debido a que el índice de envejecimiento aumenta constantemente. Lo anterior implica que México debe estar preparado para tratar padecimientos relacionados con la edad y el envejecimiento.

La menopausia es definida como el cese definitivo de las menstruaciones en la mujer y con ello de su vida fértil. Ésta se presenta generalmente entre los 50 y 55 años de edad, e implica un conjunto de cambios orgánicos caracterizados por la disminución de los niveles hormonales, sobre todo de estrógenos (McPhee y Ganong, 2007). Debido a que los estrógenos tienen un efecto protector de la masa ósea (MO) (Ericksen et al., 1988; Turner et al., 1992), las mujeres en etapa postmenopáusica quedan desprovistas de dicho beneficio. Ello las hace propensas a perder MO de forma acelerada y a desarrollar enfermedades del hueso, como la osteoporosis (Pardhe et al., 2017).

La osteoporosis es una enfermedad que implica disminución de los componentes del hueso, tanto de proteínas de la matriz ósea, como de sales minerales (FER, 2018). Las personas con osteoporosis tienen un riesgo muy aumentado de presentar fracturas de cadera, en relación con aquellas personas que no la padecen. En los adultos mayores, las fracturas de hueso disminuyen la esperanza y la calidad de vida (Pidemunt, 2009). Se estima que la incidencia de fractura vertebral asintomática en la mujer de 50 años y más, en México, es de 19.21% (Clark et al., 2009). Mientras que, en este mismo grupo poblacional, la prevalencia de osteoporosis vertebral y de cadera podría ser cercana al 16%, según un estudio piloto llevado a cabo en el estado de Puebla (Clark et al, 2006).

Entre los factores asociados a la salud ósea se señala la dieta. La ingesta suficiente de calcio, vitamina D y proteína se reconocen por promover la ganancia y mantenimiento de la densidad mineral ósea (DMO) (Rizzoli et al., 2014), mientras que la relación entre el

consumo de ácidos grasos poliinsaturados (AGPI) y la preservación de la homeostasis del hueso aún no es tan clara.

Entre las características de los AGPI, específicamente de los omega 3 (AGPI n-3), sobresale el hecho de que son precursores de eicosanoides antiinflamatorios y podrían inhibir la resorción ósea en las mujeres mayores. Así lo demuestra el estudio de Fonolla-Joya et al. (2016), en el que las mujeres que recibieron leche suplementada con EPA y DHA redujeron su nivel del receptor activador del factor nuclear  $\kappa$ B, el cual tiene la capacidad de activar a las células degradadoras de hueso. Por su parte, Martin-Bautista et al. (2010) observaron que los sujetos que recibían igualmente leche suplementada con EPA y DHA aumentaban su nivel de OPG plasmática, proteína con efecto inhibitorio de la resorción ósea (Hofbauer et al., 1999).

En cuanto a los omega 6 (AGPI n-6), se ha visto que su consumo podría reducir el riesgo de fractura tanto en hombres como en mujeres de edades avanzadas, como lo evidenció Orchard et al. (2010), al observar que las mujeres con mayores ingestas de AGPI n-6 tenían 6% menos riesgo de fractura osteoporótica que aquellas con ingestas menores. Por lo tanto, resulta interesante evaluar la asociación entre el consumo de AGPI y la DMO en mujeres en etapa postmenopáusica, considerando la posibilidad de identificar un efecto inhibitorio sobre la pérdida de MO.

## 2. ANTECEDENTES

### 2.1 Masa Ósea

La masa ósea (MO) es la cantidad de minerales y proteínas que contiene el hueso, localizados en una matriz extracelular o matriz osteoide, compuesta por 25% de agua, 25% de fibras de colágena y 50% de sales minerales cristalizadas, especialmente de calcio (Tórtora y Derrickson, 2013). No existe un instrumento tecnológico con el cual se mida rutinariamente la MO, sin embargo, un método indirecto para estimarla y cuantificar el riesgo de fractura, es la medición de la DMO. Ésta hace referencia al promedio de la cantidad de minerales localizados en cierta área del esqueleto. La medición de la DMO se puede llevar a cabo a través de distintos instrumentos tecnológicos, como el densitómetro dual de rayos X (DEXA), el ultrasonido cuantitativo y la tomografía computada (Kanis et al., 2013).

### 2.2. Histología del Tejido Óseo

El tejido óseo presenta cuatro tipos de células, uno de ellos son las células osteogénicas, las cuales son células madre no especializadas, que por división celular producen osteoblastos. Por su parte, los osteoblastos son las células clave para la formación ósea, puesto que se encargan de secretar fibras de colágena para la construcción de la matriz osteoide. A continuación, los osteoblastos se rodean de sus propias secreciones y quedan atrapados en la matriz, es entonces cuando se les llama osteocitos (Tórtora y Derrickson, 2013). Los osteocitos son las células maduras del hueso y se encargan de su metabolismo, es decir, del intercambio de sustancias y nutrientes con la sangre. El último tipo celular son los osteoclastos, que son células provenientes de la fusión de numerosos monocitos, que al adherirse al endostio (membrana que limita la cavidad medular) liberan enzimas y ácidos con la finalidad de degradar la matriz osteoide (Blair et al., 1993).

### 2.3. El Pico de Masa Ósea

Durante la infancia y la adolescencia la formación de hueso es mayor que su degradación, por lo que en este período el hueso tiene la oportunidad de aumentar tanto en tamaño como en densidad. El pico de masa ósea (PMO) es la cantidad de tejido óseo constituido al final del proceso de maduración esquelética, en el cual el hueso ha adquirido su máxima densidad y fuerza. El nivel alcanzado de PMO es un factor determinante de la MO en la vida adulta y por lo tanto, es un predictor del desarrollo de osteoporosis en el futuro (Mora, 2006). La MO en determinado momento de la vida, es el reflejo de la cantidad de hueso que se ha ido ganando durante los años de crecimiento (incluido el lapso de desarrollo uterino), menos el hueso que posteriormente se ha perdido con la edad. El adquirir un PMO óptimo, alrededor de los 30 años en hombres y mujeres, permite contrarrestar la pérdida de hueso que acompaña al envejecimiento (Mora y Gilsanz, 2003).

Aunque la mayoría de los estudios señalan que el PMO se alcanza a los 30 años, un metaanálisis publicado en el 2013, concluyó que las mujeres pueden alcanzarlo hasta los 40 años de edad. Lo anterior es posible mediante la suplementación con calcio o la ingesta de alimentos enriquecidos con calcio, el ejercicio físico e inclusive el uso de anticonceptivos. Sin embargo, los autores señalan que es necesario realizar más estudios en mujeres de 30 a 40 años, con la finalidad de contar con conclusiones contundentes respecto a la edad en la cual se alcanza el PMO (Anderson y Rondano, 2013).

### 2.4. Factores que Influyen el Pico de Masa Ósea y su Mantenimiento

Existen diversos factores que afectan directamente el PMO, los cuales pueden generalizarse en dos tipos: genéticos y ambientales. Los primeros suelen determinar hasta en 75% el PMO que experimentará un adulto joven, mientras que los factores ambientales contribuyen con el 25% restante (NIH, 2015; Anderson y Rondano, 2013).

### 2.4.1. Factores Genéticos

2.4.1.1. Sexo. Dentro de los factores genéticos que influyen en el PMO y la DMO se encuentra el sexo. En lo que respecta a los recién nacidos, tanto varones como mujeres parecen no presentar diferencias en su DMO, sin embargo, esto cambia con el inicio de la pubertad, puesto que los hombres pueden tener períodos más prolongados de maduración ósea en comparación con las mujeres (Bonjour et al., 2009). Theintz et al. (1992) siguieron a una cohorte de 198 adolescentes sanos de ambos sexos. Las mujeres experimentaron por 3 años un período de rápido aumento de la DMO y del contenido mineral óseo (CMO, g/cm), entre los 11 y 14 años aproximadamente; pero este incremento declinó notoriamente después de los 16 años, o bien, 2 años después de la menarca. Por su parte, los hombres lograron mantener el aumento acelerado de la DMO y del CMO hasta por 4 años, entre los 13 y 17 años; a partir de dicho periodo el aumento en la DMO y CMO dejó de ser tan notorio, pero siguió siendo significativo entre los 17 y 20 años.

2.4.1.2. Raza. La raza es otro factor genético que contribuye al PMO. Las mujeres afroamericanas tienen picos de MO mayores que las caucásicas. Estas desigualdades se han observado incluso durante la infancia y la adolescencia (Carbonell et al., 2008; NIH, 2015), lo cual puede ser atribuido en parte a diferencias en el gen que codifica para la producción de colágeno. El colágeno tipo 1 es la proteína más abundante en el organismo. El gen que codifica su producción presenta distintos polimorfismos que pueden influenciar la DMO, como los polimorfismos COLIA1 y COLIA2 (Thijssen, 2009). El metaanálisis de Mann y Ralston (2003), sugiere que el alelo Sp1 del polimorfismo COLIA1, asociado a la raza caucásica, está relacionado con un incremento significativo en el riesgo de fractura osteoporótica, puesto que la presencia de este polimorfismo podría incrementar la producción de cadenas de colágeno  $\alpha 1$  en relación con las cadenas  $\alpha 2$  y con ello afectar la fuerza ósea.

2.4.1.3. Hormonas masculinas. Como ya se mencionó, los hombres alcanzan un mayor PMO en comparación con las mujeres. Una explicación biológica de ello son los niveles

de hormonas sexuales. La testosterona (hormona sexual masculina) está asociada a una mayor adquisición de MO cortical en la adolescencia. Así lo sugiere un estudio realizado con 1068 hombres adolescentes, a quienes se les midió la DMO y hormonas sexuales en sangre. Resultó que la testosterona libre fue un predictor positivo de la DMO de cuerpo entero y columna, así como de la circunferencia periosteal de tibia y radio (Lorentzon et al., 2005).

2.4.1.4. Hormonas femeninas. En lo que concierne a la mujer, esta produce durante su vida fértil la cantidad adecuada de hormona sexual femenina, los estrógenos. Éstos regulan en gran medida el desarrollo y la diferenciación de osteoblastos y osteoclastos. En períodos de producción disminuida de estrógenos, el equilibrio entre formación y degradación ósea se pierde, favoreciéndose la degradación del hueso y con ello la pérdida de su microarquitectura, lo que a su vez predispone a fracturas osteoporóticas (Osuna, 2003).

Diversos son los mecanismos a través de los cuales los estrógenos ejercen sus efectos en el hueso. En primera instancia, los osteoblastos poseen receptores de alta afinidad para los estrógenos (Ericksen et al., 1988) y su unión induce la activación de genes que codifican importantes proteínas de acción ósea (Turner et al., 1992). En este sentido, los osteoblastos son capaces de estimular o inhibir de manera indirecta, la acción de los osteoclastos (Osuna, 2003). Por ejemplo, las citocinas IL-6, IL-1 y el TNF $\alpha$  (factor de necrosis tumoral alfa), que incrementan la actividad de los osteoclastos, se ven aumentadas en ratones ooforectomizados que padecen disminución radical de estrógenos. De esta manera se estimula indirectamente (por disminución estrogénica) la diferenciación de los osteoclastos (Turner et al., 1992).

Por otra parte, la unión de los estrógenos a los receptores de los osteoblastos, estimula la síntesis de osteoprotegerina (OPG), proteína sintetizada por los osteoblastos, que actúa como un potente inhibidor de la diferenciación osteoclástica (Hofbauer et al., 1999). Los estrógenos también son capaces de incrementar la producción de factor de crecimiento transformante beta (TGF- $\beta$ ), que se produce por una variedad de estirpes celulares, el cual reduce la generación de osteoclastos y su longevidad (Turner et al., 1994).



En consecuencia, las mujeres que presentan niveles bajos de estrógenos en sangre, tienden a perder DMO. Algunas situaciones que propician reducción de los niveles sanguíneos de estrógenos incluyen peso corporal bajo, acompañado de pérdidas de ciclos menstruales. Tal es el caso de las mujeres que padecen anorexia nerviosa y de las atletas de élite, quienes al combinar una dieta restringida e insuficiente en nutrientes, con ejercicio físico intenso, finalmente experimentan disminución de la producción de estrógenos. Los daños son aún más deletéreos al considerar que debido a su edad, debiesen alcanzar en tal etapa su PMO. De hecho, una mujer de 20 años que no menstrua en la etapa crítica de su desarrollo óseo, podría tener una MO equiparable a la de una mujer de 70 años (ACSM, 2011).

La menopausia es a su vez un período de cambios hormonales con implicaciones en la MO. Ésta se considera como el término definitivo de los ciclos menstruales en la mujer. La edad promedio en la que se suele presentar es entre los 50 y 55 años. La transición menopáusica es el proceso que inicia una mujer hacia la menopausia declarada y hacia la posmenopausia. Esta transición menopáusica inicia con irregularidades en la duración de los ciclos menstruales hasta llegar al período menstrual final, es decir, la última menstruación. Posteriormente viene la postmenopausia, que se prolonga hasta el final de la vida de la mujer (McPhee y Ganong, 2007). Con el advenimiento de la menopausia y la postmenopausia, las mujeres experimentan disminuciones dramáticas en sus niveles de estrógenos, lo que las deja de cierta manera desprotegidas ante la acción de los osteoclastos. Durante esta etapa de la vida, las mujeres son propensas a disminuir de forma acelerada su MO y desarrollar enfermedades como la osteoporosis (Pardhe et al., 2017). Según la Fundación Española de Reumatología (2018), la osteoporosis es una enfermedad del hueso, caracterizada por una disminución de la DMO, acompañada de cambios en la microarquitectura del mismo, es decir, aumento en el número y tamaño de las cavidades en su interior. Esto propicia que el hueso se observe poroso, se vuelva frágil y sea más propenso a desarrollar fracturas (FER, 2018). La MO de una persona se considera “normal” cuando su valor de densidad mineral se encuentra dentro de una desviación estándar (DE) de la media del adulto joven normal (T-score de 1.0 o más). Si el T-score se encuentra entre -1.0 y -2.5 DE por debajo de la media para un adulto joven normal se denomina osteopenia. Un T-score menor de -2.5 DE se define como osteoporosis. La

osteoporosis severa se diagnostica cuando el paciente, además de tener T-score de  $-2.5$  DE, tiene o ha tenido en el pasado una o más fracturas por fragilidad (OMS, 1994).

La osteoporosis es la enfermedad ósea de mayor prevalencia en los países occidentales y es mucho más frecuente en mujeres que en hombres, con una proporción cercana de 3-4/1. En España se presenta en el 35% de las mujeres mayores de 50 años y solo en el 8% de los hombres de la misma edad, afecta al 52% de las mujeres mayores de 70 años y a más del 60% de aquellas de 80 años y más (Carbonell et al., 2008). En México, la información es escasa, sin embargo, un estudio realizado en Puebla con 408 hombres y 400 mujeres de 50 años y más, arrojó que la prevalencia de osteoporosis en cadera es 3 veces más alta en la mujer que en el hombre (proporción muy similar a la observada en España), 16.5% de las mujeres y 5.8% de los hombres. En lo que compete a columna, 16.8% y 8.5% de las mujeres y hombres respectivamente, fueron diagnosticados con osteoporosis, es decir, las mujeres tuvieron una prevalencia dos veces más alta de osteoporosis en columna que los hombres (Clark et al., 2006).

De hecho, se estima que la pérdida de MO que experimenta una mujer en sus primeros años de postmenopausia es cercana al 5% anual, y que puede llegar a perder incluso más del 30% de su MO total para los 80 años (Jaller, 2001; Pérez et al., 2006). Un estudio de cohorte, desarrollado con 615 adultos mayores de ambos sexos, participantes del estudio de osteoporosis de Framingham, comprobó que las mujeres pierden más DMO que los hombres. Todos los participantes fueron seguidos por 4 años. Se observó que las mujeres de la cohorte perdieron de 3.42% a 4.84% de su DMO durante el seguimiento, mientras que los hombres perdieron de 0.17% a 3.59% (Hannan et al., 2000).

La calidad de vida de las personas que sufren una fractura, sobre todo en etapas avanzadas de la vida, se deteriora notablemente (Carbonell et al., 2008), ya que disminuye la función física y se afecta la vida social y la situación emocional (Pidemunt, 2009). Sumado a lo anterior, las fracturas por fragilidad pueden aumentar tanto la morbilidad como la mortalidad de quien las padece (Carbonell et al., 2008; Pidemunt, 2009). Por ello es fundamental prestar atención apropiada a la salud ósea de la mujer postmenopáusicas, conociendo pues, que estas mujeres conforman un grupo muy vulnerable debido a sus procesos metabólicos y hormonales intrínsecos.

## 2.4.2. Factores Ambientales

2.4.2.1. Actividad física. Existen factores controlables por el individuo que son capaces de aumentar el PMO y preservar la MO durante la adultez, como lo es la práctica de actividad física. El crecimiento y fortalecimiento del hueso no sólo es regulado por las hormonas, sino también por esfuerzos mecánicos. De hecho, la regulación de la fuerza ósea está en función de la carga a la que el hueso es sometido. La manera de exponer al esqueleto a cierta carga mecánica es a través de la actividad física (Warner y Shaw, 2013). Los entrenamientos con soporte del propio peso contra la gravedad, como saltar, escalar, bailar, volleyball y tenis (Boden, 2006) son muy benéficos para la estimulación del hueso. Esto debido a que la carga mecánica a la que se somete el esqueleto con este tipo de actividad física es mayor de la que se ejerce con otros tipos de actividad física. Aunque el ejercicio tiene el potencial de aumentar la MO en cualquier etapa de la vida, los aumentos más consistentes se dan durante la infancia y la juventud. Esto indica que el ejercicio ejerce su máximo beneficio al potencializar el PMO y extender la funcionalidad del hueso (Warner y Shaw, 2013).

Es importante mencionar que el ejercicio, mediante la estimulación mecánica, no sólo promueve el desarrollo del hueso, sino también del músculo. Tener músculos desarrollados mejora el equilibrio y la fuerza muscular, lo que a su vez se asocia a menor riesgo de caídas (aunque no necesariamente de fracturas) (Body et al., 2011). Aunque la actividad física tiene su máximo efecto benéfico en la juventud, ciertos estudios han demostrado que en etapas avanzadas de la vida también puede propiciar incrementos modestos en la DMO. Así lo demuestra el metaanálisis de Kelley et al. (2002), que incluyó 13 estudios, con 699 mujeres en etapa postmenopáusica (355 activas y 344 sedentarias). Aún antes de comenzar las intervenciones, las mujeres activas presentaron una DMO mayor que las sedentarias. Posteriormente, las mujeres que se sometieron a algún tipo de actividad física durante las intervenciones incrementaron 1% la DMO de la espina lumbar, mientras que las que se mantuvieron sedentarias perdieron precisamente un 1% de su DMO.

2.4.2.2. Índice de masa corporal. El índice de masa corporal (IMC), es una ecuación desarrollada por Adolfo Quetelet (1968), quien fue capaz de observar que el peso de las personas era proporcional al cuadrado de su estatura, siempre y cuando tuviesen siluetas corporales normales. De tal manera que el IMC de un individuo es calculado al dividir su peso corporal (kg) entre su talla cuadrada ( $m^2$ ). La OMS (2018) clasifica el estado nutricional en relación al IMC como sigue: normopeso, IMC entre  $18.5 \text{ kg/m}^2$  y  $24.9 \text{ kg/m}^2$ ; sobrepeso,  $\text{IMC} \geq 25 \text{ kg/m}^2$  y obesidad como  $\text{IMC} \geq 30 \text{ kg/m}^2$ .

Se sabe que existe una asociación positiva entre el IMC de un sujeto y su DMO, tal cual lo expone el estudio de Mazocco y Chagas (2017); quienes relacionaron la prevalencia de osteopenia y osteoporosis con el IMC de una muestra de 393 mujeres adultas. Sus resultados mostraron que el ratio de prevalencia (RP) de osteopenia en mujeres con normopeso fue 1.2 veces superior al RP de las mujeres obesas, después de ajustar por confusores potenciales. Por su parte, el RP de osteoporosis en el grupo de normopeso fue 2 veces mayor que el RP para mujeres obesas, así mismo, este ratio fue 1.7 veces más alto en mujeres con sobrepeso en comparación con las obesas.

Canto-Cetina et al. (2016), realizaron un trabajo con 600 mujeres mestizo-mayas en etapa postmenopáusica, a las cuales se les midió la DMO y se clasificaron en uno de tres grupos: DMO normal, osteopenia y osteoporosis. Cuando se compararon las variables de edad, años transcurridos después de la menopausia, edad de la menarquia, número de embarazos y abortos, peso, talla e IMC en los diferentes grupos; resultó que el IMC fue la única variable que presentó diferencias estadísticas. Las mujeres con osteoporosis mostraron menor IMC. Sin embargo, dichos resultados no pueden ser extrapolados a toda la población de mujeres mexicanas en etapa postmenopáusica, debido a que las mujeres estudiadas formaban parte de una etnia definida y geográficamente limitada al estado de Yucatán.

Una explicación de que el IMC fuera la única variable con diferencias significativas en el estudio de Canto-Cetina et al., (2016), podría ser que los adipocitos son capaces de transformar una forma inactiva de estrógenos y testosterona, a su forma activa. En la mujer postmenopáusica, debido a la incapacidad de los ovarios de producir estrógenos, los que se encuentran en circulación provienen de la producción derivada de las células grasas (Zárate et al., 2018). Ahora bien, ya se ha documentado que los estrógenos actúan en la

mujer como protectores del hueso (Ericksen et al., 1988; Hofbauer et al., 1999; Osuna, 2003; Turner et al., 1992 y 1994), así que, de esta manera, una mujer con un IMC alto, podría favorecerse al tener una producción estrogénica aumentada.

Zhao et al. (2007), argumentan que no son los adipocitos los que propician el aumento de la DMO de los sujetos obesos. Este equipo de trabajo investigó la relación obesidad-MO, estudiando a 1988 participantes chinos y 4489 caucásicos (ambos sexos). Su metodología consistió en dividir a la muestra en estratos con 10 kg de peso corporal de diferencia. Los individuos fueron asignados a los grupos de manera equitativa según su porcentaje de masa grasa. De tal forma que, aun considerando variables confusoras, encontraron una asociación negativa significativa entre el porcentaje de masa grasa y la DMO de cuerpo total, en todos los estratos y en hombres como en mujeres. Los autores argumentaron que es la carga mecánica fomentada por la obesidad, la que propicia los beneficios en la DMO, más no la adiposidad per se.

2.4.2.3. Nutrición. La nutrición también es un factor ambiental que determina en gran medida la MO de un individuo, así como el mantenimiento de la misma a lo largo de la vida. El calcio y la vitamina D son dos de los nutrientes que han sido más estudiados y cuyos efectos benéficos en la salud del hueso ya han sido demostrados de manera consistente (Rizzoli et al., 2014). El calcio es un componente primordial del hueso, ya que además de ser uno de sus minerales más abundantes, también activa a los osteoblastos a través del receptor sensible a calcio e induce a los osteoclastos a apoptosis (Ströhle et al., 2015).

Un estudio llevado a cabo con mujeres estadounidenses, buscó la relación existente entre la DMO y el CMO con el consumo de leche en el pasado y en la actualidad. Se incluyó a 3251 mujeres de 20 años y más, a las cuales se les midió la DMO de cadera y se evaluó su historia de fractura e ingesta típica de leche durante la infancia y la adolescencia. Los resultados mostraron que las mujeres de 20 a 49 años que habían tenido bajo consumo de leche en la infancia ( $< 1$  ración de leche por semana), tenían un CMO de cadera 5.6% menor que aquellas que habían consumido más de una ración semanal de leche en la misma etapa de la vida. Ahora bien, en el grupo de mujeres  $\geq 50$  años, el consumo actual de calcio estuvo positivamente asociado tanto con el CMO como con la DMO. Además,

en este grupo, el CMO y la DMO fueron menores en las mujeres que consumieron con menos frecuencia leche durante la infancia y adolescencia, en comparación con las que la consumieron más frecuentemente (Kalkwarf et al., 2003). Lo anterior refuerza el hecho de que la MO formada durante la juventud, determina en gran medida la DMO en la vida adulta y que el calcio mantiene un papel fundamental en la mineralización del hueso.

Por otro lado, la vitamina D, implicada en la salud ósea; es de tipo liposoluble y se encuentra principalmente en pescados grasos, como el salmón y las sardinas, la leche y cereales enriquecidos (Wardlaw et al., 2005). Ejerce sus diversas funciones a través de un factor de transcripción nuclear, el receptor de vitamina D (RVD). Cuando la vitamina D ingresa al núcleo celular, se enlaza al RVD y al receptor del ácido retinoico X (RXR). El complejo RVD-RXR se une a secuencias de ADN para modular la expresión de diversos genes. Cuando el nivel sanguíneo de calcio se encuentra disminuido; las glándulas paratiroides secretan la paratohormona, quien a su vez incrementa la activación de la vitamina D en el riñón. Esto concluye con la activación del RVD y la transcripción de genes que normalizan los niveles de calcio, mediante el aumento de su absorción intestinal y reabsorción a nivel renal, e inclusive a través de la movilización de mineral desde el hueso, en caso de que el calcio dietario fuese insuficiente (LPI, 2018).

La importancia que juega la vitamina D en la salud del hueso fue también evidenciada en el estudio de Vижakainen et al. (2006). Se incluyó a 228 adolescentes en tres grupos: un grupo placebo (tableta sin vitamina D), un grupo al que se le administró 5µg diarios de vitamina D y un grupo al que se le administró 10µg diarios de vitamina D. Después de un año de intervención, el grupo que recibió 5µ de vitamina D incrementó 14.3% la DMO y el que recibió 10 µg de vitamina D la incrementó en 17.2%, comparados con el grupo placebo. Esto sugiere que el aumento en la DMO puede ser dosis dependiente del nutriente en cuestión, un aspecto muy importante a considerar al momento de planear estrategias de tratamiento nutricional.

En lo que concierne al papel que la proteína dietética desempeña en el hueso, las posturas son controversiales. El estudio de Amman et al. (2000), evaluó el efecto de dietas muy reducidas en proteína (hasta 2.5% del valor calórico total) en ratas. Éstas promovieron una marcada disminución de la DMO de diferentes zonas del esqueleto en comparación con dietas equilibradas o hiperproteicas. Las zonas que mostraron reducción de la DMO

fueron espina lumbar, tibia y fémur, esto a partir de la semana 16 de implementación dietética. Los autores sugieren que la disminución estrogénica, provocada por la deficiencia proteica, puede ser la causa de la pérdida en la DMO.

El estudio de Hannan et al. (2000) demostró el importante papel que juega la proteína en el mantenimiento óseo. Ellos siguieron a 615 adultos mayores de ambos sexos por 4 años. Realizaron mediciones de DMO de los sujetos al iniciar y finalizar el período de seguimiento, así mismo se estimó el consumo habitual de proteína mediante la aplicación de dos cuestionarios de frecuencia de consumo de alimentos, con 2 años de separación entre aplicaciones. Después de ajustar por peso, cambios en éste, edad, sexo, uso de tabaco y alcohol; aquellos sujetos con menor ingesta proteica (en relación con el valor calórico total), tuvieron las mayores pérdidas de DMO de cuello femoral y de columna. Además, los sujetos localizados en el menor cuartil de ingesta proteica, fueron los que perdieron más DMO. Por el contrario, los participantes ubicados en el cuartil mayor (ingestas de 1.24 – 2.78g/kg/día) tuvieron las menores pérdidas de DMO. Este estudio ofrece evidencia contundente de lo imperioso que se vuelve para el anciano mantener una ingesta adecuada de proteína, esto con el fin de aminorar las pérdidas de MO que acompañan al envejecimiento.

Sin embargo, como se comentó anteriormente, el rol de la proteína en el hueso es un tema controversial, puesto que se ha hipotetizado que el exceso de proteína dietética podría afectar la MO. A pesar de esto, el estudio de Sebastian y Morris (1994), sugirió que dicho efecto puede ser contrarrestado con la administración de bicarbonato de potasio. Este equipo de trabajo suministró una dieta hiperproteica (96 g de proteína por cada 60 kg de peso corporal) por 18 días a 18 mujeres en etapa postmenopáusica, quienes recibieron paralelamente una dosis de 60 – 120 mmol/día de bicarbonato de potasio. Durante la intervención, la excreción de calcio urinario se vio aminorada. La concentración sérica de osteocalcina aumentó y la excreción urinaria de hidroxiprolina disminuyó. Los autores concluyeron que la administración de bicarbonato de potasio puede neutralizar la producción endógena de ácido proveniente del metabolismo de la sobreingesta proteica, y con ello proteger el estado del hueso.

Por otra parte, aunque el consumo de AGPI n-3 se ha asociado a una buena salud cardiovascular, hoy en día se debate la posible relación que existe entre su consumo y el

mantenimiento de la MO. De hecho, no se ha logrado establecer una recomendación general de consumo de estos ácidos grasos, puesto que dicha recomendación varía de acuerdo a la institución que la emite. Al respecto, la Autoridad Europea de Seguridad Alimentaria estipula como “ingesta adecuada” un consumo de 250 mg de EPA y DHA combinados (EFSA, 2010).

Por su parte, la Agencia Nacional Francesa de Seguridad Sanitaria de la Alimentación, el Medio Ambiente y el Trabajo (2011) y la Sociedad Internacional para el Estudio de los Ácidos Grasos y Lípidos (2004) proponen que la ingesta de EPA y DHA sea de 500 mg/día. La FAO (2012) sugiere que los AGPI n-3 provean del 1 al 2% de la energía (E), mientras que en México aún no existen directrices al respecto. En lo que concierne a la recomendación de consumo de AGPI totales, es decir, omega 3 más omega 6, la FAO (2012) concluye que es adecuado un consumo que supla del 6 al 11% de la E. Hablando específicamente de los AGPI n-6, esta misma institución considera que deben proveer el 9% de la E y que se deben ingerir 250 mg diarios de EPA + DHA, concordando con lo establecido por la Autoridad Europea de Seguridad Alimentaria (2010).

Los AGPI son ácidos grasos de cadena larga con dos o más dobles enlaces en su cadena, pueden ser de la clase omega 6, los cuales tienen su primer doble enlace en el carbono número 6, contando a partir del extremo omega. El principal ácido graso de esta clase es el ácido linoleico (LA), presente en el aceite girasol, maíz y cártamo (Mataix, 2015). Por su parte, los AGPI de la clase omega 3 (n-3) tienen su primer doble enlace en el carbono 3, dentro de los cuales se encuentra el ácido  $\alpha$ -linolénico (ALA), al ácido eicosapentaenoico (EPA) y al ácido docosahexaenoico (DHA). El LA y ALA son ácidos grasos esenciales en el humano, ya que los mamíferos carecen de la enzima necesaria para su síntesis. Sin embargo, el ALA puede ser convertido dentro del organismo en ácidos grasos de cadena más larga y con mayor número de insaturaciones, como el EPA y el DHA (Calder y Yaqoob, 2009). Las enzimas encargadas de esta conversión son denominadas elongasas y desaturasas, quienes, como su nombre lo indica, se encargan de introducir carbonos adicionales y dobles enlaces en la molécula de ácido graso (Jump et al., 2012).

Ahora bien, es importante mencionar que la conversión de ALA en EPA y DHA es poco eficiente. Estudios indican que en mujeres jóvenes, sólo 21% y 9% del ALA es convertido



en EPA y DHA dentro del organismo respectivamente (Burdge y Wootton, 2002). Debido a lo anterior, se dice que los ácidos grasos EPA y DHA son condicionalmente esenciales, es decir, si el consumo de ALA es inadecuado, se dará a la par una deficiencia de estos ácidos grasos. Las fuentes más importantes de AGPI n-3 son los aceites vegetales y el pescado. Los aceites vegetales son especialmente ricos en ALA, así mismo, las verdolagas, las espinacas, las semillas de lino, la linaza y las nueces. Otros alimentos que también contienen ALA, aunque en menor cantidad, son los cacahuates, la yema de huevo y la carne de ave y de res. Por su parte, los pescados son la fuente principal de EPA y DHA (Calvani y Benatti, 2003; Martin-Bautista, 1989; Orchard et al., 2012).

Los AGPI n-3 desempeñan importantes funciones metabólicas, ya que forman parte de los fosfolípidos de las membranas celulares, donde contribuyen a la adecuada comunicación celular. Su presencia en la membrana determina en gran medida la fluidez, flexibilidad, permeabilidad y actividad de las enzimas ligadas a la misma (Stillwell y Wassall, 2003). Además son los principales precursores de lípidos altamente bioactivos, llamados eicosanoides, los cuales son responsables del equilibrio entre los procesos inflamatorios y antiinflamatorios del organismo (Calder y Yaqoob, 2009; Orchard et al., 2012). Estos ácidos grasos tienen la capacidad de dar lugar a la formación de prostaglandina I<sub>3</sub> (PGI<sub>3</sub>), la cual tiene acción vasodilatadora, dando como resultado un menor riesgo de presentar trombos. De la misma manera forman a través de su metabolismo, leucotrienos de la serie 5 (LTB<sub>5</sub>), quienes actúan como antiinflamatorios a nivel celular (Coronado et al., 2006). El estudio de Chandrasekar y Fernandes (1994) evidenció el potencial de los AGPI n-3 de inhibir la producción de citocinas proinflamatorias. Este equipo investigó la evolución de ratones con lupus, propensos a desarrollar enfermedad renal. Formaron dos grupos de estudio, el de los que recibirían una dieta suplementada con aceite de pescado (rico en AGPI n-3) y aquellos a los que se les administraría una dieta suplementada con aceite de maíz (pobre en AGPI n-3 y alto en AGPI n-6). Ambas dietas fueron enriquecidas con la misma cantidad de antioxidantes. El análisis de transferencia del RNA total aislado del riñón de los ratones alimentados con aceite de pescado no mostró niveles detectables de IL-1 $\beta$ , IL-6 y TNF $\alpha$ , pero en los alimentados con aceite de maíz, dichas citocinas fueron detectadas desde el tercer día de exposición. Debido a que las citocinas citadas son proinflamatorias y promueven la generación de radicales libres, los autores prosiguieron

a analizar el nivel de enzimas antioxidantes en ambos grupos de ratones. Resultó que los niveles de catalasa, glutatión peroxidasa y superóxido dismutasa en riñón, fueron mayores en los ratones que recibían aceite de pescado.

El mecanismo exacto por el cual los AGPI n-3 mejoran el estado del hueso no está completamente dilucidado. Una de las teorías indica que podrían aumentar la absorción de calcio a nivel intestinal y con ello favorecer la mineralización del hueso (Claassen et al., 1995). Según un estudio realizado por Martin-Bautista et al. (2010), el efecto positivo de estos ácidos grasos puede reflejarse en el proceso de recambio óseo. Dicho estudio, que contó con la participación de 72 adultos con hiperlipidemia, consistió en administrar por un año leche con distintos nutrientes a dos grupos de sujetos. El grupo de intervención recibió 500 mL diarios de leche semidescremada suplementada con EPA, DHA, ácido oleico, vitaminas A, B6, D, E, y ácido fólico. El grupo control recibió leche semidescremada suplementada únicamente con vitamina A, D y una cantidad menor de ácido oleico. Los resultados mostraron que el grupo de intervención incrementó significativamente sus niveles de osteoprotegerina (OPG) plasmática, un inhibidor de la activación de los osteoclastos y por ende de la resorción del hueso.

En el estudio de Martin-Bautista et al. (2010), los sujetos que recibieron la leche con EPA y DHA aumentaron la concentración de osteocalcina en sangre, un marcador de formación de hueso, mientras que el grupo control permaneció sin cambios. A pesar de ello, el grupo intervenido también tuvo un aumento significativo del nivel del ligando del receptor activador para el factor nuclear  $\kappa$ B (RANKL), un ligando indispensable para la activación de los osteoclastos. Por lo que se podría pensar que la suplementación con ácidos grasos AGPI n-3 podría incrementar no solo la formación de hueso, sino también su degradación. Es por ello importante evaluar además de los marcadores del metabolismo del hueso, la densidad mineral del mismo, con el propósito de conocer el impacto final que tienen estos ácidos grasos en la MO.

Fonolla-Joya et al. (2016) realizaron un estudio muy similar al de Martin-Bautista et al. (2010), pero enfocado únicamente en mujeres en etapa postmenopáusica. Las que fueron asignadas al grupo de intervención recibieron por un año 500 mL diarios de leche descremada enriquecida con EPA y DHA. Por su parte, las mujeres del grupo control recibieron leche semidescremada y fortificada únicamente con vitaminas A y D. Después

de la intervención, ambos grupos redujeron su nivel de hormona paratiroidea intacta (iPTH), sin embargo, y a diferencia de los resultados del estudio de Martin-Bautista et al. (2010), el grupo de intervención redujo su nivel de RANKL en 17.64%. Del mismo modo, dicho grupo redujo 28.22% su nivel de proteína C reactiva de alta sensibilidad (hs-CRP). La reducción del RANKL puede estar asociada precisamente a la reducción de la hs-CRP, ya que la resorción del hueso se desarrolla en ambientes proinflamatorios (Watkins et al., 2000; Chandrasekar y Fernandes 1994), mientras que una disminución de la hs-CRP indica reducción del nivel de inflamación celular.

Por otra parte, es importante considerar situaciones en las que ciertos tratamientos médicos pueden tener efectos negativos sobre la MO. Tal es el caso de las mujeres sobrevivientes de cáncer de mama, quienes son tratadas con inhibidores de aromatasa para disminuir la síntesis de estrógenos. Considerando que la mujer postmenopáusica se encuentra propensa a perder MO, el tratamiento con estos medicamentos empeora aún más su salud esquelética. Hutchins-Wiese et al. (2014), suplementaron a 18 mujeres en etapa postmenopáusica con esa condición de salud, con 4 gr de EPA y DHA por 3 meses. Los resultados mostraron una disminución de la desoxipiridinolina, del péptido N-Terminal de procolágeno tipo 1 y de la fosfatasa alcalina específica para hueso (marcadores de resorción ósea), en comparación con un grupo control (n=17). También encontraron que las mujeres suplementadas tuvieron una tendencia a disminuir su nivel de PTH. Sin embargo, no todos los participantes del grupo de intervención mostraron respuesta, así mismo, la duración del estudio fue muy corta y el número de participantes reducido.

En un estudio realizado en mujeres coreanas en etapa postmenopáusica, 50 con osteoporosis y 100 sanas, se evaluó el nivel de AGPI y el índice de omega 3 (EPA + DHA) en la membrana del eritrocito mediante toma de muestra sanguínea, así como el consumo de pescado a través de un cuestionario de frecuencia de consumo de alimentos. El riesgo de osteoporosis estuvo negativamente asociado al nivel de AGPI totales y AGPI n-6 en la membrana del eritrocito, sin embargo, éste se asoció de manera positiva con el nivel de grasa saturada. En el mismo contexto, el riesgo de osteoporosis fue menor en el segundo tercil de índice eritrocitario de omega 3 que en el primer tercil. El análisis de correlación evidenció asociación positiva entre el índice de omega 3 y AGPI n-3 totales en el eritrocito

y el T-Score de cuello de fémur, pero asociación negativa entre éste y la relación de AGPI n-6/n-3 en la membrana eritrocitaria. Finalmente, el consumo de pescado tuvo correlación positiva con el T-Score de cuello femoral (Hyoun-Jung et al., 2012).

Un estudio realizado en Hartford, E.U., midió la ingesta de AGPI n-3 de adultos de 60 años y más. Los que consumían una cantidad mayor o igual de 1.27 g/día (promedio de consumo de la muestra), tenían una mayor DMO de cuello femoral y fémur total, así como mayor T-score que aquellos con ingestas menores (<1.27 g/día). Cabe mencionar que al agregar al análisis estadístico el consumo de proteína como una variable de ajuste, la significancia se vio modificada pero no eliminada. Adicionalmente, se realizó un análisis de regresión lineal múltiple, usando la DMO de cuello femoral como variable dependiente y como variables independientes: consumo de AGPI n-3, AGPI n-6, proteína y vitamina D. La única variable que resultó significativa en dicho análisis fue el consumo de AGPI n-3 (Rousseau et al., 2009).

En cuanto al efecto del consumo de AGPI n-3 de origen vegetal sobre la MO, Griel et al. (2007), diseñaron un estudio aleatorizado cruzado, en el cual se suministraron 3 tipos de dietas: dieta americana promedio, dieta alta en ácido linoleico (LA) y dieta alta en ALA. Las nueces y el aceite de linaza fueron las principales fuentes de ALA. Se cuantificó el nivel sanguíneo de N-telopéptido (NTx), un marcador de resorción ósea, el cual fue significativamente menor en el grupo con dieta alta en ALA. Esto nos indica que no solo los alimentos marinos son fuentes importantes de AGPI n-3 y que el consumo de alimentos vegetales también proporcionan los efectos benéficos de estos nutrimentos.

Un estudio con duración de 16 semanas, incluyó a 56 mujeres en etapa postmenopáusica distribuidas aleatoriamente en uno de 4 grupos: 1) ejercicio físico más suplemento con 1000 mg/día de AGPI n-3; 2) ejercicio físico, 3) suplemento con 1000 mg de AGPI n-3, y 4) grupo control. Los resultados mostraron un aumento significativo de calcitonina (hormona que estimula la formación ósea) en todos los grupos con excepción del grupo control. Lo que sugiere que los AGPI n-3, al igual que la actividad física, podrían proteger al hueso de la pérdida de MO. Sin embargo, se requieren estudios de mayor duración para estimar los efectos a largo plazo que estas intervenciones podrían tener en el mantenimiento de la MO y la disminución en la incidencia de fracturas (Tartibian et al., 2010).

Aunque los resultados de los estudios comentados apuntan claramente hacia el potencial beneficio del consumo de AGPI n-3 en la salud del esqueleto, otros estudios han tenido resultados opuestos. Tal es el caso del estudio de Virtanen et al. (2010), en el que se trabajó con 5045 adultos de 65 años y más de ambos sexos. Todos los participantes eran pertenecientes al Cardiovascular Health Study. Se obtuvo la densitometría ósea de 1305 de ellos, así mismo, se siguió a los sujetos en promedio 11.1 años y se les realizó un cuestionario basal de frecuencia de consumo de alimentos. Inesperadamente, resultó que aquellos sujetos que tenían las mayores frecuencias de consumo de atún y otros pescados, presentaron menores promedios de DMO en cuello de fémur, además aquellos con ingestas de EPA + DHA mayores al promedio muestral (0.32g/día), tuvieron menor DMO de cadera. La frecuencia de consumo de pescado y la ingesta de EPA + DHA no estuvo asociada al riesgo de fractura. Sin embargo, cabe señalar que a pesar de que los sujetos fueron seguidos por más de 11 años, el cuestionario de frecuencia de consumo de alimentos se aplicó únicamente al inicio del estudio.

Ahora bien, otros estudios han descrito no solo el efecto de los AGPI n-3 en el hueso, sino también el de los AGPI n-6. Uno de estos estudios es el de Farina et al. (2011), con 904 adultos mayores participantes del estudio de osteoporosis de Framingham, de los cuales 522 fueron mujeres y 352 hombres. Los participantes fueron seguidos por 17 años, se les estimó el consumo de AGPI y de pescado a través de un cuestionario de frecuencia de consumo y se registró la incidencia de fractura de cadera durante el periodo de seguimiento. En la muestra combinada de hombres y mujeres, los sujetos posicionados en el mayor cuartil de consumo de ALA tuvieron 54% menos riesgo de presentar fractura de cadera en comparación con los sujetos del cuartil menor. En el caso de los hombres de manera individual, los ubicados en el mayor cuartil de ingesta de ácido araquidónico (AA), una clase de AGPI n-6, tuvieron 51% menos riesgo de incidencia de fractura de cadera que los sujetos con las menores ingestas de AA.

Una posible explicación al hecho de que el AA tenga la capacidad de favorecer al hueso, se encuentra relacionada con la señalización del factor nuclear kappa B (NF- $\kappa$ B), lo cual se explica a continuación. En situaciones de deficiencia estrogénica, como en el caso de la menopausia y postmenopausia, aumenta la expresión de citocinas proinflamatorias, tales como el TNF, la IL-1 y la IL-6. Esto, ocasiona a su vez un aumento en la producción

del RANKL y su unión al receptor activador para el factor nuclear  $\kappa$ B (NF-  $\kappa$ B), el RANK. Dicha unión activa la señalización del NF-  $\kappa$ B en las células degradadoras de hueso, las cuales inician la secreción de iones cloruro y colagenasas, lo que finalmente da lugar a la pérdida de MO (Boyce et al., 2015). Ahora bien, se hipotetiza que el AA podría ser un supresor de la activación del NF-  $\kappa$ B, esto a través de la eliminación de especies reactivas de oxígeno y la estabilización del inhibidor I- $\kappa$ B del NF-  $\kappa$ B (De Caterina et al., 2000; Farina et al., 2011).

El estudio de Orchard et al. (2010) demuestra el papel benéfico del consumo de AGPI n-6 en la reducción del riesgo de fracturas en mujeres mayores. Se trabajó con 137,486 mujeres de 50 a 79 años pertenecientes al Women Health Initiative durante 7.8 años, registrando la incidencia de fracturas. La ingesta de ácidos grasos saturados (SFAS), ácidos grasos monoinsaturados (AGMI), AGPI, ALA, EPA+DHA, AGPI n-3, LA, AA, AGPI n-6 y la relación de consumo de n-6/ n-3 se estimó a través de cuestionarios de frecuencia de consumo. La hipótesis del estudio fue que el consumo de AGPI n-3 reduce el riesgo de fracturas osteoporóticas y que una mayor ingesta de AGPI n-6 y derelación n-6/n-3 se asocia a un incremento del riesgo de fractura. Sin embargo, los resultados refutaron dicha hipótesis. Las mujeres con las mayores ingestas de EPA + DHA aumentaron su riesgo de fracturas un 7 % según el análisis multivariado (Hazard Ratio = 1.07). Además, las participantes en el cuartil más alto de consumo de AGPI n-6 presentaron una disminución en el riesgo de fracturas de 6%. Aunque no hubo asociación entre la relación AGPI n-6/n-3, sí disminuyó el riesgo de fracturas cuando esta relación era mayor de 6.43/1.

Contrario a lo obtenido en el estudio de Orchard et al. (2010), otro más realizado con adultos mayores de España (Martínez-Ramírez et al., 2007), encontró que los AGPI y el AGPI n-6 pueden aumentar el riesgo de fractura. El estudio fue de casos y controles, con 334 participantes pareados por sexo y edad. Los casos fueron pacientes hospitalizados por fracturas de bajo impacto y los controles sujetos sin fractura. La ingesta de nutrientes se estimó mediante un cuestionario de frecuencia de consumo. Los participantes situados en el menor cuartil de ingesta de AGMI tuvieron un mayor riesgo de fractura, aunque esta diferencia únicamente se observó entre el primer y segundo cuartil de consumo. Ahora bien, aquellos localizados en el tercer y cuarto cuartil de consumo de AGPI, con consumos

de 15g/día en adelante, presentaron un mayor riesgo de fractura, con un odds ratio (OR) de 3.59 para el tercer y primer cuartil y un OR de 5.88 para el cuarto y primer cuartil. En el mismo estudio (Martínez-Ramírez et al., 2007), una mayor relación de consumo de AGMI/AGPI fue asociado a un 80% de reducción del riesgo de fracturas. Finalmente, no se encontró relación entre la presencia de fracturas y la ingesta de grasa saturada, AGPI n-3 o con la relación AGPI n-6/ n-3; aunque la ingesta de AGPI n-6 fue positivamente asociada al riesgo de fractura (OR: 3.41). Los autores señalan que el envejecimiento y la deficiencia estrogénica promueven la inflamación y la oxidación, condiciones propicias para la pérdida de MO. Así mismo comentan que el consumo de AGMI y la reducción del riesgo de fracturas, pudo deberse al alto consumo de aceite de oliva en España, una grasa monoinsaturada con efecto antiinflamatorio y antioxidante.

### **3. HIPÓTESIS**

Las mujeres en etapa postmenopáusica que ingieren una cantidad de ácidos grasos EPA + DHA igual o mayor al promedio de consumo de la muestra tienen niveles más altos de DMO en la región lumbar y femoral y de OPG plasmática que aquellas que ingieren una cantidad menor.



## 4. OBJETIVOS

### 4.1. Objetivo General

Comparar la DMO lumbar y femoral y el nivel de OPG plasmática de las mujeres en etapa postmenopáusica que ingieren una cantidad de ácidos grasos EPA + DHA igual o mayor al promedio de consumo de la muestra, con la DMO de aquellas que ingieren una cantidad menor.

### 4.2. Objetivos Específicos

1. Estimar el consumo de AGPI y el de los alimentos aportadores de éstos, así como la frecuencia de consumo de pescados aportadores de AGPI n-3 de mujeres en etapa postmenopáusica.
2. Medir la DMO de vértebras lumbares L2 a L4 y fémur proximal derecho (cuello de fémur y fémur total), así como el nivel de OPG plasmática de las participantes.
3. Explorar la posible correlación y asociación de la DMO, el CMO y el nivel plasmático de OPG con el consumo de AGPI, los datos físicos y los datos clínicos de las participantes.
4. Comparar la DMO lumbar y femoral y el nivel de OPG en plasma de aquellas participantes que ingieren una cantidad de EPA + DHA igual o mayor al promedio de consumo de la muestra con respecto a las que tienen consumos menores.

## 5. MATERIALES Y MÉTODOS

### 5.1. Diseño del Estudio y Participantes

El estudio fue de tipo transversal analítico. La muestra consistió en 64 mujeres en etapa postmenopáusicas, residentes del municipio de Hermosillo, Sonora, México. Las participantes se reclutaron a través de invitaciones hechas de manera personal o a través de redes sociales. Los criterios de inclusión fueron: mujeres en etapa postmenopáusicas, residentes del municipio de Hermosillo, Sonora y que firmaron una carta de consentimiento informado. Los criterios de exclusión fueron: el uso de medicamentos que impactan en el metabolismo óseo, como anticoagulantes orales (warfarina y acenocumarol), inmunosupresores (ciclosporina), hormona tiroidea y quimioterapia antineoplásica. Así mismo el empleo de medicamentos para el tratamiento de la osteoporosis (bifosfonato, calcitonina, raloxifeno y denosumab) (Álvarez, 2001). Las participantes no debieron presentar enfermedad renal o haber tenido histerectomía total o parcial, anterior a la presentación de la menopausia. El estudio fue aprobado por el comité de ética del CIAD, A.C.

### 5.2. Mediciones de las Participantes

A las participantes se les hicieron mediciones antropométricas, se estimó el consumo dietético diario de AGPI n-3, de EPA y DHA, AGPI n-6, calorías, calcio y proteína, se evaluó el nivel de actividad física y el nivel socioeconómico. Así mismo, se midió el nivel plasmático de OPG y la DMO de las vértebras lumbares L2 a L4 y fémur proximal derecho (cuello de fémur y fémur total).

### **5.2.1. Mediciones Antropométricas**

El peso y la talla de las participantes se tomaron siguiendo el protocolo de la Secretaría de Salud (2002), utilizando una balanza digital con capacidad de 0 a 200±0.05 kg marca SECA (modelo 874 1321009, Alemania) y un estadiómetro digital de transmisión inalámbrica marca SECA de 2.05±5x10<sup>-4</sup> m (modelo 284, Alemania). El IMC se calculó dividiendo el peso en kg entre la talla en m<sup>2</sup> (Quetelet, 1968). Las participantes fueron clasificadas según los puntos de corte de la OMS (2018) en: normopeso, IMC entre 18.5 y 24.9 kg/m<sup>2</sup>; sobrepeso, IMC ≥ 25 kg/m<sup>2</sup> y obesidad como IMC ≥30 kg/m<sup>2</sup>.

### **5.2.2. Estimación del Consumo de Alimentos y Nutrientes**

Para estimar el consumo diario de calorías, proteína, carbohidratos, fibra, calcio, fósforo, grasa total, grasas trans, AGMI, AGPI, AGPI n-3, EPA + DHA, AGPI n-6 y la relación AGPI n-6/n-3, se realizaron dos recordatorios de consumo de alimentos de 24 horas a cada participante, en días no consecutivos. El análisis de los datos obtenidos se realizó en el software de análisis nutricional de alimentos ESHA (Food Processor, 2008).

Para la determinación de la frecuencia de consumo de alimentos aportadores de AGPI se utilizó un cuestionario semicuantitativo validado para mujeres latinas por Lora et al. (2010). En primera instancia se realizó el cálculo de la frecuencia de consumo anual de cada uno de los alimentos aportadores de AGPI, para proceder a dividir esta cantidad entre las 48 semanas que conforman el año, obteniendo así la frecuencia de consumo semanal. Para conocer qué alimentos fueron los principales aportadores de n-3 y AGPI n-6, se consideró no solo su frecuencia de consumo, sino la cantidad que aportaban de estos ácidos grasos por cada 100 g consumidos. Esta evaluación se realizó calculando la cantidad en gramos consumida anualmente de cada alimento, para después dividir dicho dato entre 365 (días del año) y obtener así el gramaje consumido diariamente. Una vez teniendo el dato de consumo diario, fue posible estimar la cantidad diaria aportada de n-3

y AGPI n-6 de dicho alimento. Este proceso se llevó a cabo para cada alimento aportador de AGPI incluido en el cuestionario de consumo y para cada participante.

Para estimar la frecuencia de consumo de porciones semanales de pescados se utilizó el mismo cuestionario de frecuencia de consumo descrito anteriormente (Lora et al., 2010). En este caso, se registró el tamaño de la porción de pescado que consumía el sujeto (chica, mediana o grande) y posteriormente su frecuencia de consumo (mensual, semanal o diaria). A continuación, se calcularon las porciones del alimento que consumió cada participante semanalmente, considerando que una porción de pescado equivale a 4 onzas o 113.4 g de alimento (FDA, 2017). Los pescados enlistados fueron atún de lata en agua, atún de lata en aceite, tilapia, sardinas en salsa de tomate, pescado empanizado, cazón, sardinas en agua, lenguado, salmón fresco y salmón de lata. Para conocer el consumo total de pescado, se sumó el consumo de cada uno de los tipos de pescado (Farina et al., 2011).

### **5.2.3. Registro de Actividad Física**

Se estimó el nivel de actividad física (AF) de las participantes a través de un cuestionario validado en el Instituto de Ciencias Médicas Salvador Zubirán y el servicio de endocrinología pediátrica del Hospital Central Militar de México. Se registró información de todas las actividades diarias de las participantes (López et al., 2001). Se asignaron valores en términos de equivalentes metabólicos (MET). La AF se clasificó como ligera (menos de 3 MET); moderada (3 – 6 MET) e intensa (más de 6 MET) (OMS, 2017).

### **5.2.4. Determinación del Nivel Socioeconómico**

El nivel socioeconómico (NSE) de los sujetos fue explorado mediante el cuestionario de la regla 8 x 7 creado por la AMAI (2017), el estrato “A/B” fue clasificado como NSE alto, los estratos “C+” y “C” como NSE medio y los estratos “C-“, “D+” y “D” como NSE bajo.

### **5.2.5. Análisis de Osteoprotegerina Plasmática**

Se recolectaron 5 mL de muestra sanguínea en un tubo de ensayo con ácido etilendiaminotetraacético (EDTA), y se centrifugó a 2500 rpm durante 20 min a 4°C en una centrífuga marca Thermo Scientific (modelo SL16R). El plasma se almacenó a -70°C hasta su análisis. La OPG se cuantificó por la técnica de ELISA mediante el juego de reactivos Human TNFRSF11B (OPG) de la marca Thermo Scientific y el procedimiento descrito en el manual del fabricante.

### **5.2.6. Medición de la Densidad Mineral Ósea**

Se midió la DMO de las vértebras lumbares (L2 a L4) y fémur proximal derecho (total y cuello femoral), utilizando un densitómetro dual de rayos X modelo DPX-MD+ y el software Lunar, USA 5.0. Se indicó a las mujeres vestir con la menor cantidad posible de prendas, retirando cualquier tipo de accesorio metálico. Se pidió a las participantes colocarse en postura decúbito supino sobre la mesa del equipo, con rodillas flexionadas y apoyadas sobre una almohadilla especial. Para la medición en fémur, se acomodó a las mujeres en posición supino con las piernas ligeramente alejadas del plano medio del cuerpo, sin moverse (Lorenete et al., 2012).

## **5.3. Análisis Estadístico**

Se obtuvo estadística descriptiva de la muestra. Los datos no paramétricos se normalizaron mediante transformaciones matemáticas. Se utilizó raíz cuadrada en el caso de la edad, los años postmenopausia, meses de amamantamiento a los hijos, así como para datos de

consumo de AGPI, EPA + DHA y AGPI n-6. La transformación por logaritmo natural se aplicó a los datos de consumo de AGPI n-3 y relación n-6/n-3.

Se llevó a cabo una correlación de Pearson para evaluar la relación entre la DMO, el nivel de OPG plasmática, el consumo de AGPI y otros nutrientes, y los datos físicos y clínicos de las participantes. Así, la matriz de correlación estuvo compuesta por las siguientes variables: DMO lumbar y femoral, nivel de OPG plasmática, consumo de AGPI, EPA + DHA, AGPI n-3, AGPI n-6, relación n-6/n-3, calorías, carbohidratos, fibra, proteína, grasa total, AGMI, calcio y fósforo, edad, edad de la menarquia, edad de la menopausia, años postmenopausia, meses de amamantamiento a los hijos, peso, talla, estado socioeconómico y nivel de actividad física.

A continuación, se procesó una regresión lineal múltiple, teniendo como variables dependientes la DMO y CMO lumbar y femoral, así como el nivel de OPG plasmática. Las variables que mostraron correlación significativa con la DMO y el CMO de las diversas regiones o con el nivel de OPG plasmática (según el análisis de correlación de Pearson descrito en el párrafo anterior), fueron seleccionadas como variables independientes.

Finalmente, los datos de las participantes fueron divididos en dos grupos: el que consumía una cantidad de EPA+DHA igual o mayor al promedio de consumo de la muestra y el que consumía una cantidad menor. Se realizó una comparación de medias de la DMO de las diferentes regiones evaluadas y del nivel de OPG plasmática entre ambos grupos, ajustando los resultados por edad, peso, talla, años postmenopausia, consumo de calcio y de AGPI n-6. El análisis estadístico de los datos se procesó en el software NCSS versión 2007 y se tomó una  $p < 0.05$  como estadísticamente significativa.

## 6. RESULTADOS

Se contó con la participación de 64 mujeres con edad promedio de 57.9 años. De acuerdo a su IMC, el 17% de las participantes presentó normopeso, el 45% sobrepeso y el 38% obesidad. El 94% de la muestra realizaba actividad física ligera y el 6% actividad física moderada. Respecto a la situación económica, el 38% era de NSE alto, el 34% de NSE medio y el 28% de NSE bajo. Las características físicas, dietarias, la DMO, el CMO y el nivel de OPG plasmática de las participantes se presentan en la Tabla 1. En cuanto a los parámetros de DMO y considerando la disminución de la MO en una o más de las tres regiones evaluadas para emitir un diagnóstico, el 37% de las participantes presentó una DMO normal, 50% tenía osteopenia y 13% osteoporosis. Ahora bien, analizando cada una de las tres regiones óseas de manera individual, el 42.2% de la muestra fue diagnosticada con osteopenia en la región lumbar (L2-L4) y cuello de fémur y 25% en fémur total; mientras que el 10.9% obtuvo diagnóstico de osteoporosis en la región lumbar y el 3.1% en cuello de fémur y fémur total.

Tabla 1. Características físicas, dietarias, DMO y nivel de OPG plasmática de las mujeres participantes, n=64

<i>Característica</i>	<i>Media±DE</i>	<i>Intervalo</i>
Edad (años)	57.9 ± 6.9	47 - 82
Peso (kg)	72.9 ± 11.2	54.5 - 99.1
IMC (kg/m <sup>2</sup> )	29.3 ± 4.7	23 - 43.9
Edad de presentación de la menopausia	48.1 ± 4.6	36 - 57
Años postmenopausia	9.8 ± 7.7	1 - 43
Edad de la menarquia	12.7 ± 1.6	9 - 16
Número de hijos	2.9 ± 1.3	0 - 6
Meses de amamantamiento a los hijos	18 ± 17	0 - 72
Consumo de EPA y DHA (mg/día)	82.19 ± 156.71	0 - 650
Consumo de AGPI n-3 totales (g/día)	0.63 ± 0.58	0.03 - 4.43
Consumo de AGPI n-6 (g/día)	5.16 ± 3.56	0.52 - 23.08
Relación AGPI n-6/n-3	9.3 ± 5.1	2.16 - 36.2
Consumo de AGMI (g/día)	18 ± 9.5	1.1 - 45.9

Consumo de AGPI (g/día)	9 ± 7.3	0.7 – 30.8
Ingestión calórica (Kcal/día)	1469.3 ± 521.4	583.5 -2864
Ingestión proteica (g/día)	61.9 ± 23.3	24.3 - 137.9
Ingestión de calcio (mg/día)	656.5 ± 351.9	189.9- 1848.2
Ingestión de fósforo (mg/día)	656.3 ± 275.9	135.4 - 1435.1
DMO L2-L4 (g/cm <sup>2</sup> )	1.096 ± 0.169	0.705 - 1.54
CMO L2-L4 (g/cm)	42.692 ± 9.298	23.9 - 70.2
DMO CF (g/cm <sup>2</sup> )	0.903 ± 0.112	0.585 - 1.134
CMO CF (g/cm)	3.866 ± 0.676	2.5 - 5.8
DMO FT (g/cm <sup>2</sup> )	0.976 ± 0.128	0.677 - 1.247
CMO FT (g/cm)	28.51 ± 4.451	20.2 - 40.14
OPG plasmática (pg/mL)	103.4±39.3	37.89 – 310.3

DE: desviación estándar; EPA: ácido eicosapentaenoico; DHA: ácido docosahexaenoico; AGMI: ácidos grasos monoinsaturados; AGPI: ácidos grasos poliinsaturados; DMO: densidad mineral ósea; CMO: contenido mineral óseo; L2-L4: vértebras lumbares 2-4; CF: cuello de fémur; FT: fémur total.

En lo concerniente al consumo diario de AGPI, únicamente el 3% de la muestra ingirió una cantidad aceptable de AGPI n-3, la cual es el 2% de la energía calórica (FAO, 2012). Solo el 11% tuvo un consumo aceptable EPA + DHA, el cual es de 250 mg/día (EFSA, 2010) y el 2% un consumo aceptable de AGPI n-6, equivalente a 9% de la energía consumida (FAO, 2012).

Las mujeres participantes consumieron una media de 1469.3 kcal/día y considerando su nivel de actividad física, el 84% no cubrió su ingestión diaria calórica recomendada según el cálculo estimado con las ecuaciones de Harris y Benedict (1919). De igual manera, mientras que el promedio de consumo proteico diario fue de 61.9 g, el 50% de las participantes consumió menos de la cantidad adecuada de 0.8 g de proteína/kg de peso corporal (FAO, 2002). El promedio de consumo de calcio fue de 656.5 mg/día, cantidad menor a la recomendada (1200 mg/día) para mujeres de 50 años o más (NHI, 2016), cabe señalar que el 88% de las mujeres no alcanzó a ingerir el calcio suficiente para cubrir dicha recomendación. Sin embargo en lo que respecta al fósforo, la media de consumo de 656.3 mg fue muy cercana a la recomendación de 700 mg/día (Wardlaw et al., 2005), aun así, el 59% de las participantes consumió menos de 700 mg diarios de fósforo.

Se exploró qué alimentos aportadores de AGPI se consumieron con mayor frecuencia, y cuáles fueron las principales fuentes de ácidos grasos EPA+DHA, AGPI n-3 y AGPI n-6



en la dieta de las participantes (Tabla 2). El aceite de soya fue el alimento aportador de AGPI consumido con mayor frecuencia, así mismo, el atún enlatado en agua fue el alimento con mayor aporte de EPA + DHA en la dieta de las participantes, mientras que la nuez y el aceite de soya lo fueron para el caso de los AGPI n-3 y AGPI n-6, respectivamente.

Se estimó el consumo total semanal de pescado (Tabla 3), considerando que una porción son 4 onzas o 113.4 g de alimento (FDA, 2017). Las participantes consumieron en total 2.4 porciones de pescado a la semana. El atún enlatado en agua fue el pescado más consumido (0.9 porciones/semana).

Tabla 2. Alimentos aportadores de AGPI consumidos con mayor frecuencia y principales fuentes de ácidos grasos EPA + DHA, AGPI n-3 y AGPI n-6 en la dieta de las participantes, n=64.

<i>Aportadores de AGPI consumidos con mayor frecuencia</i>	<i>Aportadores de EPA + DHA</i>	<i>Aportadores de AGPI n-3</i>	<i>Aportadores de AGPI n-6</i>
1. Aceite de soya	1. Atún enlatado en agua	1. Nuez	1. Aceite de soya
2. Huevo frito	2. Sardinas enlatadas en salsa de tomate	2. Aceite de canola	2. Nuez
3. Aceite de canola	3. Salmón fresco	3. Aceite de soya	3. Aceite de maíz
4. Queso fresco	4. Atún enlatado en aceite	4. Atún en agua	4. Huevo frito
5. Aceite de oliva	5. Huevo frito	5. Leche entera	5. Semilla de girasol

AGPI: ácidos grasos poliinsaturados; EPA: ácido eicosapentaenoico; DHA: ácido docosaheptaenoico; n -3: serie omega 3; n-6: serie omega 6.

Tabla 3. Consumo de pescados aportadores de AGPI n-3, n=64.

<i>Pescado</i>	<i>Consumo (porciones/semana), media±DE</i>	<i>Rango</i>
Atún de lata en agua	0.9 ± 1	0 – 3.7
Atún de lata en aceite	0.4 ± 0.9	0 – 5.7
Tilapia	0.4 ± 0.7	0 – 2.2
Sardinas en salsa de tomate	0.2 ± 0.4	0 – 1.9
Pescado empanizado	0.2 ± 0.4	0 – 1.6
Cazón	0.1 ± 0.3	0 – 1.9
Sardinas en agua	0.06 ± 0.48	0 – 3.7
Lenguado	0.05 ± 0.1	0 – 0.6
Salmón fresco	0.007 ± 0.2	0- 1.5
Salmón de lata	0.0006 ± 0.004	0 – 0.2
Todos los pescados	2.4 ± 1.9	

DE: desviación estándar. Una porción corresponde a 113.4 g de alimento.

El análisis de correlación de Pearson de la DMO y el CMO de las diversas regiones óseas, el nivel de OPG plasmática y las variables físicas y dietarias se muestra en la Tabla 4. La edad se correlacionó de manera negativa con la DMO de cuello de fémur y fémur total y con el CMO de la región lumbar. El peso se correlacionó positivamente con la DMO y el CMO de cuello de fémur y fémur total, así como con el CMO de la región lumbar. En este mismo análisis, la talla tuvo una correlación positiva con la DMO y el CMO de la región lumbar y de cuello de fémur, así como con el CMO de fémur total. Los años postmenopausia se correlacionaron negativamente con la DMO y el CMO de la región lumbar y de fémur total. En cuanto a las variables dietarias, el consumo de calcio presentó una relación positiva con la DMO y el CMO de la región lumbar, mientras que el consumo de AGPI n-6 tuvo correlación positiva cercana a la significancia ( $p=0.06$ ) con el CMO de fémur total. No existió correlación ( $p>0.05$ ) entre la DMO o CMO de las regiones óseas medidas y el consumo de AGPI, AGPI n-3, EPA + DHA, AGMI, calorías, proteína, carbohidratos, fibra, fósforo, grasa total, grasas trans o la relación AGPI n-6/n-3.

Por su parte, la OPG plasmática se correlacionó positivamente con la edad y con los años postmenopausia (Tabla 4), mientras que con las variables dietarias, únicamente se correlacionó y de forma negativa con el consumo de AGPI n-6. No hubo correlación ( $p>0.05$ ) entre el nivel de OPG plasmática y la DMO o CMO de las mujeres.

Para el análisis de regresión lineal múltiple se usaron como variables dependientes la DMO y el CMO de la región lumbar L2L4, de cuello de fémur, de fémur total y la OPG plasmática (Tabla 5). Las variables que mostraron correlación significativa según el análisis de correlación de Pearson (descrito anteriormente), fueron seleccionadas como variables independientes. El peso y la talla se asociaron de forma positiva con la DMO o CMO de al menos dos de las tres regiones evaluadas. Los años postmenopausia se asociaron de manera negativa con el CMO de L2L4. No existió asociación entre el consumo de AGPI n-3 o EPA + DHA y los datos de MO, sin embargo, estas variables (AGPI n-3, EPA + DHA) no se incluyen en la tabla 5

Tabla 4. Variables correlacionadas con la DMO, el CMO y la OPG plasmática, n=64.

	<i>Edad</i>		<i>Peso</i>		<i>Talla</i>		<i>Años postmenopausia</i>		<i>Consumo de calcio</i>		<i>Consumo de AGPI n-6</i>	
	<i>r</i>	<i>p</i>	<i>r</i>	<i>p</i>	<i>r</i>	<i>p</i>	<i>r</i>	<i>p</i>	<i>r</i>	<i>p</i>	<i>r</i>	<i>p</i>
<b>DMO L2-L4</b>	-0.237	0.059	0.217	0.085	0.294	0.020	-0.254	0.043	0.313	0.012	0.071	0.576
<b>CMO L2-L4</b>	-0.267	0.034	0.363	0.003	0.544	0.000	-0.285	0.023	0.339	0.006	0.130	0.308
<b>DMO CF</b>	-0.301	0.016	0.390	0.001	0.278	0.023	-0.241	0.055	0.099	0.433	0.147	0.245
<b>CMO CF</b>	-0.211	0.094	0.375	0.002	0.397	0.001	-0.196	0.121	0.156	0.219	0.163	0.197
<b>DMO FT</b>	-0.27	0.031	0.502	0.000	0.174	0.169	-0.275	0.028	0.019	0.879	0.198	0.116
<b>CMO FT</b>	-0.241	0.055	0.631	0.000	0.435	0.000	-0.25	0.046	0.083	0.515	0.235	0.061♦
<b>OPG plasmática</b>	0.451	0.000	-0.128	0.317	-0.193	0.128	0.526	0.000	-0.057	0.659	-0.251	0.047

*Análisis de correlación de Pearson.* DMO: densidad mineral ósea; CMO: contenido mineral óseo; L2-L4: vértebras lumbares 2-4; CF: cuello de fémur; FT: fémur total; ♦: tendencia a la correlación (p<0.10).

Tabla 5. Variables asociadas con la DMO, el CMO y la OPG plasmática, n=64

	<i>Peso</i>		<i>Talla</i>		<i>Años postmenopausia</i>		<i>Consumo de AGPI n-6</i>	
	$\beta$	<i>p</i>	$\beta$	<i>p</i>	$\beta$	<i>p</i>	$\beta$	<i>p</i>
<b>DMO L2-L4</b>	0.001	0.462	0.005	0.167	-0.029	0.0111		
<b>CMO L2-L4</b>	0.145	0.111	0.643	0.000	-1.579	0.07		
<b>DMO CF</b>	0.003	0.011	0.003	0.22	0.005	0.796		
<b>CMO CF</b>	0.016	0.032	0.034	0.013	-0.028	0.796		
<b>DMO FT</b>	0.005	0.000	0.000	0.744	-0.018	0.159		
<b>CMO FT</b>	0.216	0.000	0.215	0.005	-0.390	0.30		
<b>OPG plasmática</b>	0.002	0.267	-0.004	0.119	0.065	0.000	-0.044	0.061♦

*Análisis de regresión lineal múltiple. Modelo ajustado por edad, peso, talla y años postmenopausia.* DMO: densidad mineral ósea; CMO: contenido mineral óseo; L2-L4: vértebras lumbares 2-4; CF: cuello de fémur; FT:fémur total; ♦: tendencia a la correlación (p<0.10).

debido a que no presentaron correlación significativa con ninguna de las variables dependientes.

El nivel de OPG plasmática se asoció positivamente a los años postmenopausia y presentó una asociación negativa cercana a la significancia ( $p=0.061$ ) con el consumo de AGPI n-6. Adicionalmente, se calculó el nivel de OPG por grupo de edad, observando que las mujeres de los grupos de 47 – 50 años y de 51 – 60 años tenían un nivel menor ( $p<0.05$ ) que aquellas pertenecientes a los grupos de 61 – 70 años y  $>70$  años (Tabla 6), una vez ajustando por peso, talla, consumo de calcio y de AGPI n-6. Debido a este resultado, se exploró la posible relación entre la OPG y la DMO separando a las mujeres en dos grupos: de 60 años y menores, y mayores de 60 años. Sin embargo, no se encontró correlación o asociación en dichos análisis.

Tabla 6. Niveles plasmáticos de OPG por categoría de edad de las participantes.  $n=63$ .

<i>Edad (años)</i>	<i>n</i>	<i>OPG plasmática pg/mL</i> <i>(media±DE)</i>
47-50	8	86.33 ± 21.02 <sup>a</sup>
51-60	42	96.17 ± 26.12 <sup>a</sup>
61-70	9	132.62 ± 70.38 <sup>b</sup>
>70	4	147.48 ± 41.13 <sup>b</sup>

*Análisis de covarianza. Modelo ajustado por peso, talla, consumo de calcio y de AGPI n-6. Las literales indican diferencias significativas ( $p<0.05$ ) entre medias.*

Por su parte, la prueba de t para muestras independientes no mostró diferencias significativas en la DMO o el nivel de OPG plasmática, de las mujeres que consumían una cantidad de EPA + DHA igual o mayor al promedio de consumo muestral, en comparación con aquellas que consumían cantidades menores (Tabla 7).

Tabla 7. Diferencias en la DMO y el nivel de OPG plasmática de las mujeres con mayores y menores consumos de EPA+DHA, n=64.

	<b>Media ± DE</b>		<b>p</b>
	<b>Consumo EPA+DHA ≥ 82.19 mg/día n=11</b>	<b>Consumo EPA+DHA &lt; 82.19 mg/día n=53</b>	
<b>DMO L2L4 (g/cm<sup>2</sup>)</b>	1.098 ± 0.162	1.088 ± 0.207	0.866
<b>DMO CF (g/cm<sup>2</sup>)</b>	0.903 ± 0.106	0.901 ± 0.143	0.97
<b>DMO FT (g/cm<sup>2</sup>)</b>	0.969 ± .0.121	0.989 ± 0.15	0.682
<b>OPG plasmática(pg/mL)</b>	100.05 ± 37.67	100.04 ± 28.04	0.999

*Prueba de t para muestras independientes.* EPA: ácido eicosapentaenoico; DHA: ácido docosahexaenoico; DMO: densidad mineral ósea; CMO: contenido mineral óseo; L2-L4: vértebras lumbares 2-4; CF: cuello de fémur; FT: fémur total.

## 7. DISCUSIÓN

El consumo de AGPI n-3 o de EPA + DHA no se asoció con la DMO o CMO lumbar y femoral, o en el nivel de OPG plasmática de las mujeres en etapa postmenopáusica del presente estudio. Sin embargo, el consumo de AGPI n-6 presentó una correlación positiva cercana a la significancia ( $p=0.061$ ) con el CMO de fémur total, así como una correlación negativa y una asociación negativa cercana a la significativa ( $p=0.061$ ) con el nivel en plasma de OPG. Las mujeres con consumo de EPA + DHA igual o mayor al promedio de consumo muestral, no tuvieron mayor DMO o nivel plasmático de OPG que aquellas con consumos menores. Adicionalmente, se observó que los niveles de OPG plasmática en las mujeres de 61 años y mayores, fueron más elevados que en las de 47 a 60 años.

La prevalencia combinada de sobrepeso y obesidad de la población estudiada fue de 83%, mayor a la reportada en la ENSANUT de 2012 (76.9 %) para mujeres sonorenses, y que la registrada en la ENSANUT de 2016 (75.6 %) para mujeres adultas en México. Aunque es importante mencionar que en dichas encuestas se considera mujer adulta a aquella de 20 años en adelante, lo que implica la inclusión de mujeres jóvenes, mientras que en nuestro estudio solo se reclutaron mujeres en etapa de postmenopausia. Esto debe ser considerado, ya que con la edad se tiende a aumentar el IMC y más aún en la mujer, con la presentación de la menopausia y postmenopausia (Delezé et al., 2000; Cruz-Domínguez et al., 2015; Martínez y Torres, 2016).

Por otro lado, solo 6% de las participantes realizaba actividad física moderada y ninguna de ellas actividad física intensa, aun cuando es uno de los pocos factores modificables por el individuo, que tiene el potencial de impactar de manera directa en la salud ósea. Lo anterior gracias a que al someter al hueso a una carga mecánica se logra estimular su formación y mantenimiento (Body et al., 2011; Warner y Shaw, 2013). De hecho, el metaanálisis de Kelley et al. (2002), encontró que las mujeres en etapa postmenopáusica que realizan algún tipo de ejercicio, podían llegar a tener incrementos modestos en su DMO.

La prevalencia de osteoporosis en la muestra de este estudio fue menor a la encontrada en otros. Clark et al. (2006), halló una prevalencia de osteoporosis lumbar y de cadera en mujeres mayores de 50 años de alrededor del 16%, mientras que en nuestro estudio se encontró que el 10.9% de las participantes presentó osteoporosis en la región lumbar y solo 3.1% en cadera. Sin embargo, el estudio de Clark et al. se realizó en mujeres de Puebla, lo que puede explicar las diferencias en la prevalencia de osteoporosis entre su estudio y el nuestro. Esto puesto que se ha visto que las mujeres de los estados del norte de la república mantienen una DMO mayor que aquellas pertenecientes a los estados del centro y del sur, según lo sugiere el estudio de Delezé et al. (2000). Ellos señalan que la causa podría ser que las mujeres del centro y sur tienen un menor peso que las del norte, sin embargo, en su estudio, una vez ajustando por peso, las diferencias en la DMO se mantuvieron, así que indican que existen otros factores que podrían determinar dichas diferencias, como la dieta y la diversidad racial.

El promedio de consumo de AGPI n-3 (0.63 g/día) fue mayor al encontrado por Ramírez-Silva et al. (2014), quienes trabajaron con población adulta mexicana reclutada por la ENSANUT 2006. Ellos reportaron un consumo promedio de 0.3 g/día para adultos y de 0.2 g/día para adultos mayores de 60 años. Cabe mencionar que mientras nosotros tuvimos una muestra perteneciente a un estado del norte de México, Ramírez-Silva et al. (2014) trabajaron también con sujetos del centro y sur de la república, lugares donde la situación de pobreza es más predominante que en el norte del país. Dicha situación de pobreza implica una variedad de carencias que van desde la educación, la salud, la seguridad social, la vivienda y la alimentación (OECD, 2015). Ello pudo haberse reflejado en los bajos consumos de AGPI n-3 que dicho equipo de trabajo encontró en su muestra.

Otra explicación a la diferencia en la media de consumo de AGPI n-3 de la muestra del estudio de Ramírez-Silva et al. (2014) y el nuestro, puede hallarse en la herramienta utilizada para la estimación dietética, ya que nosotros usamos recordatorios de consumo de alimentos de 24 h y Ramírez-Silva et al. (2014) cuestionarios de frecuencia de consumo de alimentos. Éstos últimos tienen la desventaja de no permitir una estimación precisa de la ingesta, en comparación con los recordatorios de 24 horas, debido a que no consideran el método de preparación de platillos y no incluyen todos los alimentos que el individuo puede ingerir (Sanjur y Rodríguez, 1997).



Algunos estudios realizados en Estados Unidos han reportado ingestas de AGPI n-3 mayores a las que hemos encontrado en nuestra muestra, como el de Rousseau et al. (2009), en adultos de 60 años y más, quienes tuvieron un promedio de consumo de 1.27 g/día. Por su parte, el equipo de Orchard et al. (2010) con mujeres postmenopáusicas del estudio Women's Health Initiative, encontraron un consumo medio de 1.4 g/día. Así mismo ocurrió con la media de consumo de EPA + DHA, ya que en nuestro estudio se obtuvo una media de 82.19 mg/día, mientras que en el estudio de Virtanen et al. (2010) se reportó un promedio de 290 mg/día en adultos del Cardiovascular Health Study, y en el de Orchard et al. (2010) de 130 mg/día. Estas diferencias podrían tener su explicación en el hecho de que, según estadísticas de la Organización de las Naciones Unidas para la Alimentación (2013), en México el consumo de alimentos marinos es menor que en Estados Unidos, puesto que mientras en nuestro país existe un suministro de 13.2 kg de productos pesqueros per cápita, en Estados Unidos esta cifra asciende a 21.5 kg.

El promedio de consumo diario de AGPI n-6 que tuvo nuestra muestra (5.16 g/día) fue cercano a lo reportado en el estudio de González (2013) de 4.747 g/día en adultos sanos y con diabetes mellitus y mayor a lo encontrado en el estudio de Ramírez-Silva et al. (2014), quienes estimaron una media de consumo de 3.7 g/día. Cabe señalar que González (2013) utilizó recordatorios de 24 horas para la estimación de ingesta, mientras que Ramírez-Silva et al. (2014) hicieron uso de cuestionarios de frecuencia de consumo, lo que nuevamente, pudo haber ocasionado estas igualdades y diferencias.

Por su parte, la relación de consumo de AGPI n-6/n-3 fue de 9.4/1, mayor a lo estipulado como adecuado (4 – 7.5/1) (Gebauer et al., 2006). Incluso, según lo demuestran otros trabajos (Kuipers et al., 2010) que han estudiado la disponibilidad de plantas y animales durante el período paleolítico de la historia, la relación de consumo de AGPI n-6/n-3 del hombre que vivió en dicho período y que se dedicaba a la pesca y a la recolección era de 1/0.84-1.92. Sin embargo, la dieta occidental actual puede llegar a tener una relación de contenido de estas grasas de hasta 20:1 (Simopoulos, 2016), lo cual puede deberse en gran parte a la tecnología desarrollada para la producción de aceites comestibles ricos en AGPI n-6, así como al proceso de hidrogenación de aceites vegetales. Dicho proceso puede disminuir la proporción de AGPI n-3 en los aceites, a la par de aumentar la proporción de AGPI n-6 (Simopoulos, 2001). Otra causa posible es la domesticación de animales para

consumo humano. Esto porque la carne de animales domesticados, que son alimentados con granos con alto contenido de AGPI n-6, tiene una mayor proporción de estas grasas en comparación con la carne de mamíferos y aves salvajes, los cuales se alimentan de las plantas disponibles en su hábitat (Crawford, 1968).

En cuanto al consumo de porciones semanales de pescado por parte de las participantes (2.4 porciones/semana), los resultados mostraron que es probable que se cumpla la recomendación de consumo de la FDA (2017), la cual es de 2 a 3 porciones a la semana. Esto es consistente con lo estimado en una población estadounidense de adultos mayores (Farina et al., 2011). Del mismo modo es similar al promedio de consumo en una población mexicana residente de Baja California, donde se reporta una frecuencia de consumo de 8 porciones de pescado (atún) al mes (Almendarez-Hernández et al., 2015). Aunque es importante mencionar que los participantes de este último estudio fueron entrevistados en instalaciones de supermercados y que se les hizo una pregunta filtro para cerciorarse de que eran consumidores de pescado. Esto evidentemente propicia un sesgo en cuanto a la estimación de la frecuencia con la que la población general de Baja California consume este alimento.

En el mismo contexto, Denova-Gutiérrez et al. (2016), trabajaron con una cohorte de adultos mexicanos que incluyó a 8456 empleados de instituciones de salud de los estados de Morelos y México, y sus familiares. Ellos describieron 3 patrones de alimentación en dicha muestra: el “patrón prudente”, caracterizado por el consumo de vegetales, frutas, granos enteros, aceites y leguminosas; el “patrón de lácteos y pescados”, con alta ingesta de lácteos, pescados y granos enteros y baja ingesta de refrescos, y por último el “patrón de comida refinada”, en el que prevaleció la ingesta de carne, refrescos, grasas, huevos y bebidas alcohólicas.

En el citado estudio (Denova-Gutiérrez et al., 2016), el promedio de frecuencia de consumo de atún enlatado en el “patrón prudente” fue de 0.1 porciones/día, lo que equivaldría a 0.7 porciones/semana. En el “patrón de lácteos y pescados” fue de 0.14 porciones/día (0.98 porciones/semana) y en el “patrón de comida refinada” fue el mismo promedio de consumo que en el patrón prudente. Por su parte, en nuestro estudio, la frecuencia de consumo de atún enlatado en agua fue de 0.9 porciones/semana, muy similar a la frecuencia de consumo de los sujetos del patrón de lácteos y pescados del estudio de

Denova-Gutiérrez et al. (2016). Aunque los autores no indican cuantos gramos de alimentos son equivalentes a una porción y tampoco si el atún hace referencia a enlatado en agua o en aceite. A pesar de esto, nuestras participantes parecieran tener un buen consumo de pescado, incluso, según el estudio de Valencia et al. (1998), el pescado se encuentra en la canasta de consumo de alimentos de los sonorenses, ocupando el lugar 19 en una lista de 20 alimentos.

Por otra parte, aunque la frecuencia de consumo semanal de pescado parece ser adecuada (FDA, 2017), la media de consumo diario de EPA + DHA no lo fue, a pesar de que los pescados son la fuente dietética principal de EPA y DHA (Calvani y Benatti, 2003; Martin-Bautista et al., 2010; Orchard et al., 2012). Esto puede deberse a que la estimación de la frecuencia de consumo de pescado se realizó mediante cuestionarios de frecuencia de consumo de alimentos, los que pudieron haber sobreestimado la ingestión de pescado, mientras que la estimación del consumo diario de EPA + DHA se llevó a cabo usando recordatorios de consumo de alimentos de 24 horas. De hecho, solo el 22% de las participantes refirió haber consumido algún tipo de pescado (sobre todo atún) en al menos uno de los dos recordatorios que les fueron aplicados, y del total de recordatorios de consumo que se realizaron para este estudio (128 entrevistas, 2 a cada participante), únicamente en el 12% de los mismos se registró el consumo de pescado.

En lo que concierne a otros nutrimentos asociados a la MO, diferentes a los AGPI, la mitad de las participantes no consumió una cantidad adecuada de proteína (0.8 g/kg/día, FAO, 2002). Si se considera el hecho de que la ingesta proteica es fundamental para el mantenimiento de la MO (Amman et al., 2000), estos consumos insuficientes pueden contribuir a la disminución de la DMO que experimentan las mujeres en edades avanzadas. Tal como lo evidenció el trabajo de Hannan et al. (2000), en el cual se trabajó con una cohorte de adultos mayores seguidos por 4 años y aquellos con las menores ingestas proteicas fueron los que tuvieron las mayores pérdidas de DMO en fémur y columna.

Otra deficiencia nutricia que afecta negativamente la MO es la de calcio (Kalkwarf et al., 2003; Rizzoli et al., 2014; Ströhle et al., 2015), cuyo promedio de consumo (656.3 mg/día) estuvo muy por debajo de lo estipulado como adecuado (1200 mg/día, NHI, 2016). Estudios previos llevados a cabo por nuestro equipo de trabajo han evidenciado valores

medios de consumo de calcio en mujeres Hermosillenses similares a los que se encontraron en el presente trabajo (Abin, 2015; Keith, 2016). Ello sugiere un bajo consumo de alimentos lácteos, a pesar de que la leche es uno de los cinco alimentos más consumidos por las mujeres hermosillenses (Abin, 2015; Valencia et al., 1998), las participantes de este estudio tuvieron una frecuencia de consumo semanal de leche descremada de 1.4 veces y de 2.2 veces en el caso de la leche entera, mientras que el yogurt se consumió con una frecuencia de 0.2 veces por semana. Cabe señalar que según las pautas dietarias para americanos 2015-2020 (USDA, 2018), este tipo de alimentos debiesen consumirse diariamente, en especial las opciones bajas en grasa.

En cuanto al análisis de correlación de Pearson, entre la DMO o CMO de las regiones óseas estudiadas y las variables antropométricas, el estudio mostró una correlación positiva entre el peso y la DMO o el CMO de todas las regiones evaluadas. Del mismo modo, según los resultados de la regresión lineal múltiple, el peso se asoció positivamente con la DMO y CMO de cuello de fémur y fémur total. El hecho anterior coincide con los resultados de otros autores, donde se ha demostrado que la prevalencia de osteoporosis es mayor en mujeres con normopeso o bajo peso en comparación con mujeres con sobrepeso u obesidad (Canto-Cetina et al., 2016; Mazocco y Chagas, 2017). Esto puede tener dos explicaciones, una es que los adipocitos tienen la capacidad de activar estrógenos, los cuales son protectores de la MO (Zárate et al., 2018). La otra es que la masa grasa implica una carga mecánica aumentada para el hueso y con ello una mayor estimulación y desarrollo (Zhao et al., 2007).

La correlación negativa entre la edad, los años postmenopausia y la DMO y CMO, así como la asociación negativa (regresión lineal múltiple) entre la edad y estos parámetros óseos se entiende, puesto que la MO de un individuo se afecta negativamente con el transcurso de los años de la adultez y aún más con la llegada de la menopausia en el caso de las mujeres (McPhee y Ganong, 2007; Pardhe et al., 2017). Al respecto se reconoce que éstas pueden perder hasta 5% de su MO en los primeros años que acompañan a la postmenopausia y tener pérdidas mayores al 30% de su MO total a la edad de 80 años (Jaller, 2001; Pérez et al., 2006).

En cuanto a los componentes dietarios que se evaluaron en el análisis de correlación de Pearson, se encontró una relación positiva entre el consumo de calcio y la DMO de L2-

L4. Esto puede deberse a que este mineral tiene un papel crucial en el desarrollo de la MO durante la juventud y en su mantenimiento en la etapa adulta. Es el principal mineral del hueso (Tórtora y Derrickson, 2013), capaz de activar a los osteocitos e inducir a apoptosis a los osteoclastos (Ströhle et al., 2015). Se ha demostrado que mujeres con alto consumo de leche (fuente por excelencia de calcio) durante la infancia y adolescencia, presentan mayor DMO y CMO que aquellas con ingestas menores (Kalkwarf et al., 2003). Así mismo, Sámano et al. (2013), quienes estudiaron a 328 mujeres en edad reproductiva y no reproductiva, observaron que un consumo de calcio inferior a 700 mg/día, así como no beber leche en la cena, fueron variables asociadas a un mayor riesgo de osteopenia. Considerando estos datos, nuestra muestra tuvo un promedio de consumo de calcio de 656.5 mg/día y el 61% de las participantes consume menos de 700 mg diarios.

En cuanto a la influencia del consumo de AGPI en la MO, en el presente estudio solo se observó una correlación cercana a la significancia ( $p=0.061$ ) entre la ingestión de AGPI n-6 y el CMO de fémur total. Otros autores (Farina et al., 2011) ya han evidenciado la relación entre la ingesta de los AGPI n-6 y la salud ósea, de tal manera que se ha descrito una reducción de 51% en el riesgo de fractura de cadera en adultos mayores con altas ingestas de ácido araquidónico, un ácido graso del tipo n-6. De la misma manera, un estudio con mujeres de 50 a 79 años, mostró que aquellas con las ingestas más altas de AGPI n-6 y las que tuvieron una relación de consumo de AGPI n6/n3 mayor de 6.43/1, redujeron su riesgo de fractura osteoporótica en los siguientes 7.8 años (Orchard et al., 2010). Además, Hyoun-Jung et al. (2012) observaron que el riesgo de osteoporosis en mujeres en etapa de postmenopausia estuvo negativamente asociado al nivel de AGPI n-6 en la membrana de sus eritrocitos.

Puesto que el efecto metabólico de los AGPI n-6 en el hueso no se ha estudiado ampliamente, no existe una explicación concreta para su influencia en el hueso. Sin embargo, una teoría sugiere que estos ácidos grasos podrían suprimir la activación del NF- $\kappa$ B, mediante la eliminación de especies reactivas de oxígeno y la estabilización de uno de sus inhibidores (De Caterina et al., 2000). Lo anterior resultaría benéfico para la salud del esqueleto, ya que el NF- $\kappa$  B señala para la activación de células degradadoras del hueso (Boyce et al., 2015), promoviendo la pérdida de MO si este proceso no se acompaña de una regeneración adecuada de la misma.

No encontramos relación alguna entre el consumo de AGPI n-3 o EPA + DHA y la DMO o CMO. Tampoco hubo diferencias en la DMO o CMO entre los grupos de mujeres con ingestas superiores y menores a la media de consumo de EPA + DHA, según la prueba de t para muestras independientes. Cabe considerar que la falta de correlación y asociación o la inexistencia de diferencias entre grupos, pudieron deberse a que el consumo de estos ácidos grasos fue muy bajo como para mostrar un efecto fisiológico medible en la MO. Ciertamente, otros estudios han encontrado un efecto positivo del consumo de AGPI n-3 sobre la MO, como el de Rousseau et al. (2009), quienes trabajaron con adultos de 60 años en adelante, encontrando que aquellos con consumos de AGPI n-3 mayores o iguales a la media muestral (1.27 g/día) presentaban mayor DMO y T-Score que los que tuvieron ingestas menores.

Por su parte, Martin-Bautista et al. (2010), encontraron que sujetos adultos con hiperlipidemia que ingirieron por un año leche suplementada con EPA y DHA aumentaron su nivel de OPG plasmática y osteocalcina (marcador de formación ósea) en comparación con un grupo control. Cabe señalar que el grupo intervenido aumentó de igual manera su nivel de RANKL, un indicador de resorción del hueso. En contraparte, Fonolla-Joya et al. (2016), con un protocolo muy similar al anterior, pero con mujeres en postmenopausia, observaron que las que recibieron la leche suplementada con EPA + DHA redujeron su nivel de RANKL 28% después de un año de suplementación.

Otro estudio que apoya el efecto positivo de los AGPI n-3 en el hueso es el de Griel et al. (2007). Este equipo de trabajo demostró que una dieta rica en ácido  $\alpha$ -linolénico (ALA), un omega 3, tenía la capacidad de disminuir el nivel sanguíneo de N-telopéptido terminal, el cual es indicador de resorción ósea, en comparación con una dieta rica en grasa y azúcares o rica en ácido linoleico (un AGPI n-6). Así mismo, Farina et al. (2011) trabajando con adultos mayores, observaron 54% de reducción en el riesgo de fractura de cadera en los adultos localizados en el cuarto cuartil de consumo de ácido  $\alpha$ -linolénico (un AGPI n-3), en relación con los del primer cuartil.

Aunque los estudios antes descritos (Martin-Bautista et al., 2010; Fonolla-Joya et al., 2016; Griel et al., 2007) sugieren que los AGPI n-3 podrían mejorar la salud del esqueleto, existen otros estudios que apuntan lo contrario. Orchard et al. (2010) por ejemplo, encontraron 7% más riesgo de fractura en mujeres mayores con altos consumo de EPA +

DHA. En el mismo contexto, Virtanen et al. (2010) vieron que los sujetos con mayor frecuencia de consumo de pescado, presentaron menor DMO de cuello femoral, y que aquellos con una ingestión de EPA + DHA mayor al promedio de consumo muestral (0.32g/d) tuvieron menor DMO de cadera. Esto lo explican con el hecho de que aplicaron un solo cuestionario de frecuencia de consumo de alimentos al inicio del estudio, el cual duró más de 11 años, y que los cuestionarios de frecuencia pueden subestimar o sobreestimar el consumo de alimentos. Además, dicho cuestionario no se realizó simultáneamente a la densitometría ósea, por otra parte, concluyen que existen otros factores diferentes al consumo de pescado con mayor implicación en la salud del esqueleto.

Respecto al nivel de OPG plasmática, la media en nuestra muestra fue de 103.4 pg/mL. Por su parte, Martin-Bautista et al. (2010) encontraron una media de 96.4 pg/mL en pacientes con hiperlipidemia, cifra comparable con la nuestra, esto a pesar que ellos trabajaron con sujetos de 33 – 65 años de ambos sexos, rango de edad mucho más amplio del que presentaron nuestras participantes (solo mujeres). Los resultados del presente trabajo mostraron una correlación positiva de la OPG plasmática con la edad, así como una asociación y correlación positiva con los años postmenopausia, hecho que ya ha sido descrito por otros autores. Un ejemplo es el estudio de Kudlacek et al. (2003), quienes encontraron una correlación positiva entre la OPG plasmática y la edad de mujeres sanas en etapa postmenopáusica. Esto mismo fue reportado por Vázquez et al. (2003), para mujeres tanto en etapa de pre como de postmenopausia, y por Duan et al. (2017), en mujeres de China, todas en su postmenopausia.

Adicionalmente, al categorizar a las participantes según la década de la vida en la que se encontraban, el nivel de OPG plasmática aumentaba junto con la edad, aunque este aumento solo fue significativo a partir de los 60 años. Eso podría indicar que el nivel de OPG en plasma, además de correlacionarse con la edad, tiene un pico de aumento después de los 60 años, dato que ya fue reportado por Kudlacek et al. (2003). Esto tiene su explicación en el hecho de que con el envejecimiento se aumenta la degradación del hueso, lo que podría estimular la sobreproducción de OPG como un mecanismo de defensa para tratar de equilibrar la acelerada tasa de resorción ósea (Vázquez et al., 2003). Ello, debido a que la OPG es una proteína que tiene el potencial de inhibir la activación de los

osteoclastos (Hofbauer et al., 1999) y disminuir la degradación del hueso. Sin embargo, en las mujeres mayores, este mecanismo compensatorio probablemente sea insuficiente como para lograr mantener la MO.

En nuestra muestra no hubo correlación o asociación entre la DMO o el CMO y la OPG en plasma, ni en el grupo de mujeres de 60 años y menores ni el grupo de mujeres mayores de 60 años. En cambio, Rogers et al. (2002) sí encontraron una correlación positiva entre la OPG en suero y la DMO de cuerpo entero, cadera y cuello femoral, sin embargo, la significancia de la correlación se perdió al ajustar por edad e IMC. Reforzando nuestros resultados, Kudlacek et al. (2003) informaron acerca de la falta de correlación entre la OPG y la DMO, mientras que otros estudios (Vázquez et al. 2003; Duan et al. 2017) han encontrado incluso una correlación negativa. Ello podría deberse a que los niveles de OPG no reflejan únicamente la situación de remodelado óseo, ya que esta proteína se produce en otros órganos además del hueso, como pulmón, riñón y corazón (Simonet et al., 1997). Hoy se sabe que los niveles circulantes de OPG pueden deberse en parte al resultado de ciertos procesos patológicos. Por ejemplo, existe evidencia de que las mujeres prediabéticas y diabéticas mantiene niveles mayores de OPG plasmática que las sanas (Duan et al. 2017). Así mismo, la OPG parece estar también relacionada con las enfermedades hepáticas, como lo demuestran García-Valdecasas-Campelo et al. (2006), en varones con cirrosis hepática, con un mayor nivel de OPG plasmática que sus contrapartes sanos. De la misma manera, en un estudio con mujeres en postmenopausia, la OPG se correlacionó y asoció con el grosor de la íntima-media carotídea, el cual es un marcador de aterosclerosis temprana (Albú et al., 2014). La evidencia anterior sugiere que el nivel de OPG debe interpretarse con cautela, puesto que parece ser un marcador de diversas situaciones fisiopatológicas y no únicamente del estado del hueso.

Por otra parte, el consumo de AGPI n-3 o de EPA + DHA no tuvo relación con el nivel plasmático de OPG; en el mismo sentido, las mujeres con mayores consumos de EPA + DHA no tuvieron niveles diferentes de OPG que aquellas con consumos menores. Sin embargo, encontramos una correlación negativa y una asociación negativa ( $p=0.061$ ) entre el consumo de AGPI n-6 y el nivel plasmático de OPG de nuestras participantes. Esto sugiere que el consumo de estos ácidos grasos quizás pudiera disminuir el remodelado óseo y con ello la sobreexpresión de OPG que se da en etapas avanzadas de la vida. Sin



embargo, es una hipótesis que requiere más estudios para probarse. A favor de esta hipótesis, el estudio de Naranjo et al. (2016), demostró que la ingesta de grasa saturada puede aumentar el nivel postprandial de OPG y la relación entre el ligando activador del factor nuclear  $\kappa$ B (RANKL) y la OPG (relación RANKL/OPG), en comparación con la ingesta de grasas del tipo omega 9, 6 y 3. Esto sugiere que una dieta rica en AGPI, como el omega 6, podría tener el potencial de aminorar el recambio óseo.

Dentro de las limitaciones de nuestro estudio se encuentra el reducido tamaño de muestra, así como el no haber medido el nivel de RANKL de las participantes, esto con el fin de contar con un marcador de promoción de la resorción ósea el cual comparar con el nivel de OPG, un inhibidor de la resorción del hueso y tener una idea más completa del estado metabólico óseo. Sin embargo, entre nuestras fortalezas podemos referir el haber aplicado distintas herramientas de estimación dietética, como lo son los cuestionarios de frecuencia de consumo de alimentos y los recordatorios de consumo de alimentos de 24 horas, lo cual nos permitió hacer comparaciones entre sus resultados. Otra fortaleza es el haber estimado la ingesta de AGPI de nuestra muestra en vida libre, lo que nos ayudó a conocer el consumo de estas grasas por parte de nuestras participantes. Adicionalmente, en este trabajo se midió además de un marcador del metabolismo óseo, la DMO y CMO de la muestra, lo cual a su vez nos dio una idea más integral de la composición ósea de este grupo de mujeres.

## **8. CONCLUSIÓN**

El consumo de AGPI n-3 o EPA + DHA no evidenció asociación con la MO de las participantes, probablemente porque el nivel de consumo de estos ácidos grasos fue muy bajo. El consumo de AGPI n-6 se relacionó con el CMO de fémur total, un hallazgo que merece explorarse más a fondo. Así mismo, el consumo de AGPI n-6 se relacionó negativamente con la OPG plasmática, lo cual es otro resultado digno de investigarse, con el objetivo de explicar de mejor manera el papel de los AGPI n-6 en el recambio óseo.

## **9. RECOMENDACIONES**

Es necesario desarrollar más estudios sobre la relación entre el consumo de AGPI y la MO en los adultos mayores y en especial en las mujeres en etapa de postmenopausia. Sería recomendable investigar los fundamentos moleculares por los cuales los AGPI modulan el remodelado óseo. Así mismo, evaluar además del nivel de OPG plasmática de los sujetos, su nivel de RANKL, para conocer la relación entre marcadores favorecedores e inhibidores de la osteoclastogénesis.

## 10. REFERENCIAS

- Abin, C. (2015). Relación de la carga ácida renal potencial de la dieta, con la densidad mineral ósea de mujeres adultas hermosillenses (Tesis de maestría). Centro de Investigación y Desarrollo. Hermosillo, México.
- ACSM: American College of Sport Medicine. 2011. The Female Athlete Triad. Estados Unidos. American College of Sport Medicine. Recuperado de <http://www.acsm.org/searchresults?q=triad%20of%20the%20athlete>
- Albú, A., Bondor, C., Craciun, M., Fodor, D. 2014. Circulating osteoprotegerin and asymptomatic carotid atherosclerosis in postmenopausal non diabetic woman. *Advances in Medical Sciences*. 59(2): 293–298pp.
- Almendarez-Hernández, M., Avilés-Polanco, G., Bletrán-Morales, L., Pérez-Ramírez, M. 2015. Determinantes en el consumo de atún en México, aplicando modelos de elección ordenada. *Interciencia*. 40(6): 390 – 396pp.
- Álvarez, M. 2001. Fármacos que afectan el metabolismo del hueso. *Revista Española de Enfermedades Metabólicas Óseas*. 10(2): 56 - 64pp.
- AMAI: Asociación Mexicana de Inteligencia de Mercado y Opinión. 2017. Cuestionario para la regla AMAI NSE 8X7. México. Asociación Mexicana de Inteligencia de Mercado. Recuperado de <http://nse.amai.org/nseamai2/n>.
- Ammann, P., Bourrin, S., Bonjour, J., Meyer, J., Rizzoli, R. 2000. Protein undernutrition-induced bone loss is associated with decreased IGF-I levels and estrogen deficiency. *Journal of Bone and Mineral Research*. 15(4): 683-690pp.
- Anderson, J. y Rondano, A. 2013. Peak bone mass development of females: can young adult women improve their peak bone mass?. *Journal of the American College of Nutrition*. 15(6): 570 – 574pp.
- ANSES: Agencia Nacional Francesa de Seguridad Sanitaria de la Alimentación, el Medio Ambiente y el Trabajo. 2011. Les lipides. Francia. Agence Nationale de Sécurité Sanitaire de l'Alimentation, de l'Environnement et du Travail. Recuperado de <https://www.anses.fr/fr/content/les-lipides>.
- Baudhuin, M., Lamoureux, F., Duplomb, L., Rédini, F., Heymann, D. 2007. RANKL, RANK, osteoprotegerina: key partners of osteoimmunology and vascular diseases. *Cellular and Molecular Life Sciences*. 64(18): 2334-2350pp.
- BIOMEDICA. 2017. Enzimoinmunoensayo para la determinación cuantitativa de osteoprotegerina en plasma EDTA, plasma heparinizado, plasma citrate o suero. CAT. NO. BI-20403. 1-28pp.
- Blair, H., Schlesinger, P., Patrick, F., Teitelbaum, S. 1993. Recent advances toward understanding osteoclast physiology. *Clinical Orthopaedics and Related Research*. 294:7-22pp.

- Boden, S. 2006. Regular Weight-Bearing Exercise. Estados Unidos. Spine-health, knowledge from Veritas. Recuperado de <https://www.spine-health.com/conditions/osteoporosis/regular-weight-bearing-exercise>
- Body, J., Bergmann, P., Boonen, J., Boutsen, Y., Bruyere, O., Devogelaer, JP., Goemaere, S., Hollevoet, S., Kaufman, J-M., Milisen, K., Rozenberg, S., Reginste, J-Y. 2011. Non-pharmacological management of osteoporosis: a consensus of the Belgian Bone Club. *Osteoporosis International*. 22(11): 2769–2778pp.
- Bonjour, JP., Chevalley, T., Ferrari, S., Rizzoli, R. 2009 .The importance and relevance of peak bone mass in the prevalence of osteoporosis. *Salud Pública de México*. 51(1): 5-17pp.
- Boyce, B., Xiu, Y., Li, J., Xing, L., Yao, Z. 2015. NF- $\kappa$ B-mediated regulation of osteoclastogenesis. *Endocrinology and Metabolism*. 30(1): 35 - 44pp.
- Burdge, G. y Wootton, S. 2002. Conversion of  $\alpha$ -linoleic to eicosapentaenoic, docosapentaenoic and docosahexaenoic acids in young women. 2002. *British Journal of Nutrition*. 88(4): 411-420pp.
- Calder, P. y Yaqoob, P. 2009. Understanding omega-3 polyunsaturated fatty acids. *Postgraduate Medicine*. 121(6): 148 –157pp.
- Calvani, M., Benatti, P. 2003. Polyunsaturated Fatty Acids (PUFA). Sigma-Tau. 1-56pp.
- Canto-Cetina, T., Polanco-Reyes, L., Ballote-Zapata, M., Ordóñez-Luna, M. Cetina-Manzanilla, J. 2016. Factores de riesgo y densidad mineral ósea en mujeres menopáusicas de origen étnico mestizo-maya. *Revista de Especialidades Médico Quirúrgicas*. 21(1):15-23pp.
- Carbonell, C., Martín, J., Valdés, C. 2008. Guía de buena práctica clínica en osteoporosis. International Marketing & Communication, S.A. Segunda edición. Madrid. 104pp.
- Chandrasekar, B. y Fernandes, G. 1994. Decreased pro-inflammatory cytokines and increased antioxidant enzyme gene expression by w-3 lipids in murine lupus nephritis. *Biochemical and Biophysical Research Communications*. 200(2): 893-898pp.
- Clark, P., Ragi, S., Delezé, M., von Muhlen,, D., Barrett-Connor, E., 2006. The prevalence of low bone mineral density in a random sample of Mexican women and men 50 years and older. A population study. *Journal of Clinical Densitometry*. 9(2): 234pp.
- Clark, P., Carlos, F., Vásquez, J. 2010. Epidemiología, costos y carga de la osteoporosis en México. *Revista Metabolismo Óseo y Mineral*. 8(5): 152-161pp.
- Clark, P., Cons-Molina, F., Delezé, M., Ragi, S., Haddock, L., Zanchetta, JR., Jaller, J., Palermo, L., Talavera, J., Messina, D., Morales-Torres, E., Salmeron, J., Navarrete, A., Suarez, E., Pérez, CM., Cummings, S. 2009. The prevalence of vertebral fractures in Latin American countries: The Latin-American Vertebral Osteoporosis Study (LAVOS). *Osteoporosis International*. 20(2): 275- 282pp.
- CONAPO: Consejo Nacional de Población. 2006. Proyecciones de la población de México 2005-2050. 1-30pp.

- CONEVAL: Consejo Nacional de Evaluación de la Política de Desarrollo Social. 2016. México. Porcentaje, número de personas y carencias promedio por indicador de pobreza, Sonora 2016. Recuperado de <https://www.coneval.org.mx/coordinacion/entidades/Sonora/Paginas/Pobreza-2016.aspx>.
- Coronado, M., Vega, S., Gutierrez, R., García, F., Díaz, G. 2006. Ácidos grasos omega-3 y omega-6: nutrición, bioquímica y salud. *Revista de Educación Bioquímica*. 25(3): 72-79pp.
- Crawford, MA. 1968. Fatty acid ratios in free-living and domestic animals. *Lancet*. 291(7556):1329-1333pp.
- Cruz-Domínguez, M., González-Márquez, F., Ayala-López, E., Vera-Lastra, O., Vargas-Rendón, G., Zarate-Amador, A., Jara-Quezadag, L. 2015. Sobrepeso, obesidad, síndrome metabólico e índice cintura/talla en el personal de salud. *Revista Médica del Instituto Mexicano del Seguro Social*. 53(1): 36 - 41pp.
- De Caterina, R., Liao, J., Libby, P. 2000. Fatty acid modulation of endothelial activation. *American Journal of Clinical Nutrition*. 71(1): 213 - 223pp.
- Delezé, M., Cons-Molina, F., Villa, AR., Morales-Torres, J., Gonzalez-Gonzalez, JG., Calva, JJ., Murillo, A., Briceño, A., Orozco, J., Morales-Franco, G., Peña-Rios, H., Guerrero-Yeo, G., Aguirre, E., Elizondo, J. 2000. Geographic differences in bone mineral density of Mexican women. *Osteoporosis International*. 11(7):562-569pp.
- Denova-Gutiérrez, E., Clark, P., Muñoz-Aguirre, P., Flores, M., Talavera, JO., Chico-Barba, LG., Rivas, R., Ramírez, P., Salmerón, J. 2016. Dietary patterns are associated with calcium and vitamin D intake in an adult Mexican population. *Nutrición Hospitalaria*. 33(3): 663-670pp.
- Duan, P., Yang, M., Wei, M., Liu, J., Tu, P. 2017. Serum osteoprotegerin is a potential biomarker of insulin resistance in chinese postmenopausal women with prediabetes and type 2 diabetes. *International Journal of Endocrinology*. 2017: 1-8pp.
- EFSA: Autoridad Europea de Seguridad Alimentaria. 2010. Scientific opinion on dietary reference values for fats, including saturated fatty acids, polyunsaturated fatty acids, monounsaturated fatty acids, trans fatty acids, and cholesterol. *EFSA Journal*. 8(3):1461pp.
- Eriksen, E., Colvard, D., Berg, N., Graham, M., Mann, K., Spelsberg, TC., Riggs, BL. 1988. Evidence of estrogen receptors in human osteoblast-like cells. *Science*. 241(4861):84-87.
- FAO: Organización de las Naciones Unidas para la Agricultura y la Alimentación. 2002. *Nutrición humana en el mundo en desarrollo*. 29: 99-109pp.
- FAO: Organización de las Naciones Unidas para la Agricultura y la Alimentación. 2013. *FAO Yearbook - Fishery and Aquaculture Statistics Summary tables*. Estados Unidos. Organización de las Naciones Unidas para la Agricultura y la Alimentación. Recuperado de [http://www.fao.org/fishery/docs/STAT/summary/FBS\\_bycontinent.pdf](http://www.fao.org/fishery/docs/STAT/summary/FBS_bycontinent.pdf).

- FAO: Organización de las Naciones Unidas para la Alimentación y la Agricultura. 2012. Grasas y ácidos grasos en nutrición humana. Consulta de expertos. FAO y FINUT. 1-69pp.
- Farina, EK., Kiel, DP., Roubenoff, R., Schaefer, EJ., Cupples, LA., Tucker, KL. 2011. Dietary intakes of arachidonic acid and alpha-linolenic acid are associated with reduced risk of hip fracture in older adults. *The Journal of Nutrition*. 141(6): 1146-1153pp.
- FDA: US Food and Drug Administration. 2017. Eating fish: what pregnant women and parents should know. USA. FAO. Recuperado de <https://www.fda.gov/Food/ResourcesForYou/Consumers/ucm393070.htm>.
- FER: Fundación Española de Reumatología. 2018. Osteoporosis: qué es, síntomas, diagnóstico y tratamiento. España. Fundación española de reumatología. Recuperado de <https://inforeuma.com/enfermedades-reumaticas/osteoporosis/>.
- Fonolla-Joya, J., Reyes-García, R., García-Martín, A., López-Huertas, E., Muñoz-Torres, M. 2016. Daily intake of milk enriches with n-3 fatty acids, oleic acid, and calcium improves metabolic and bone biomarkers in postmenopausal women. *Journal of the American College of Nutrition*. 35(6):529-536pp.
- Food Processor, S. Q. L. 2008. Food Processor Nutrition and Fitness Software. Food Processor SQL Inc., Salem, OR, USA.
- García-Valdecasas-Campelo, E., González-Reimers, E., Santolaria-Fernández, F., Dela Vega-Prieto, M., Milena-Iabril, A., Sánchez-Pérez, M., Martínez-Riera, A., Gómez-Rodríguez, M. 2006. Osteoprotegerin and RANKL levels in chronic alcoholic liver disease. *Alcohol and Alcoholism*. 41(3): 261-266pp.
- Gebauer, S., Psota, T., Harris, W., Kris-Etherton, P. 2006. n-3 fatty acid dietary recommendations and food sources to achieve essentiality and cardiovascular benefits. *American Journal of Clinical Nutrition*. 83:1526-1535pp.
- González, A. 2013. Consumo de ácidos grasos AGPI n-3 y AGPI n-6 y su relación con la concentración de glucosa sérica en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 (Tesis de grado). Universidad Autónoma del Estado de México, México.
- Griel, A., Kris-Etherton, P., Hilpert, K., Zhao, G., West, S., Corwin, R. 2007. An increase in dietary n-3 fatty acids decreases a marker of bone resorption in humans. *Nutrition Journal*. 6(2): 1-8pp.
- Hannan, M., Tucker, K., Dawson-Hughes, B., Cupples, A., Felson, D., Kiel, D. 2000. Effect of dietary protein on bone loss in elderly men and woman: the Framingham Osteoporosis Study. *Journal of Bone and Mineral Research*. 15(12): 2504-2512.
- Harris, JA. y Benedict, FG. 1919. A Biometric Study of the Basal Metabolism in Man. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 4(12), 370-373pp.
- Hofbauer, LC., Khosla, S., Dunstan, CR., Lacey, DL., Spelsberg, TC., Roggs, BL. 1999. Estrogen stimulates gene expression and production of osteoprotegerin in human osteoblastic cells. *Endocrinology*. 140(9): 4367-4370pp.

- Hutchins-Wiese, H., Picho, K., Watkins, B., Li, Y., Tannembaum, S., Claffey, K., Kenny, A. 2014. High-dose eicosapentaenoic acid and docosahexaenoic acid supplementation reduces bone resorption in postmenopausal breast cancer survivors on aromatase inhibitors: a pilot study. *Nutrition and Cancer*. 66(1): 68 – 76pp.
- Hyoun-Jung, M., Tae-Hee, K., Dong-Won, B., Yongsoon, P. 2012. Positive correlation between erythrocyte levels of n-3 polyunsaturated fatty acids and bone mass in postmenopausal Korean women with osteoporosis. *Annals of Nutrition and Metabolism*. 60(2): 146-153pp.
- ISSFAL: Sociedad Internacional para el Estudio de los Ácidos Grasos y Lípidos. 2004. Recommendations for intake of Polyunsaturated fatty acids in healthy adults. E.U. ISSFAL. Recuperado de <http://www.issfal.org/statements/pufa-recommendations/statement-3>.
- Jaller, J. 2001. Comportamiento de la masa ósea y prevalencia de la osteoporosis en una población de la costa colombiana. *Revista Española de Enfermedades Metabólicas Óseas*. 10(6): 187-191pp.
- Jump, DB., Depner, CM., Tripathy, S. 2012. Omega-3 fatty acid supplementation and cardiovascular disease. *The Journal of Lipid Research*. 53(12): 2525– 2545pp.
- Kalkwarf, HJ., Houry, JC., Lanphear BP. 2003. Milk intake during childhood and adolescence, adult bone density, and osteoporotic fractures in US women. *American Journal of Clinical Nutrition*. 77(1): 257-265pp.
- Kanis, JA., McCloskey, EV., Johansson, H., Cooper, C., Rizzoli, R., Reginster JY. (2013). European guidance for the diagnosis and management of osteoporosis in postmenopausal women. *Osteoporosis International*. 24(1): 23–57pp.
- Keith, M. (2016). Estado nutricional de calcio, hierro y zinc y su asociación con componentes dietarios, en mujeres hermosillenses en edad fértil (Tesis de maestría). Centro de Investigación y Desarrollo. Hermosillo, México.
- Kelley, G., Kelley, K., Tran, Z. 2002. Exercise and lumbar spine bone mineral density in postmenopausal woman: a meta-analisis of individual patient data. *Journal of Gerontology*. 57A(9): 599-604pp.
- Kudlacek, S., Schneider, B., Woloszczuk, W., Pietschmann, P., Willvonseder, R. 2003. Serum levels of osteoprotegerin increase with age in a healthy adult population. *Bone*. 32(6): 681-686pp.
- Kuipers, RS., Luxwolda, MF., Dijck-Brouwer, DA., Eaton, SB., Crawford, MA., Cordain, L., Muskiet, FA. 2010. Estimated macronutrient and fatty acid intakes from an East African paleolithic diet. *British Journal of Nutrition*. 104(11): 1666 – 1687.
- López, J., Reyes-Díaz, S., Castillo-Martínez, L., Dávalos-Ibáñez, A. & González-Barranco, J. 2001. Reproducibilidad y sensibilidad de un cuestionario de actividad física en población mexicana. *Salud Pública de México*. 43(4): 306 – 312pp.
- Lora, K., Lewis, N., Eskridge, K., Stanek-Krogstrand, K, Ritter-Gooder, P. 2010. Validity and reliability of an omega-3 fatty acid food frequency questionnaire for first-generation midwestern latinas. *Nutrition Research*. 30(8):550–557pp.



- Lorenete, R., Azpeita, J., Arévalo, N., Muñoz, A., García, J., Gredilla, J. 2012. Absorciometría con rayos X de doble energía. Fundamentos, metodología y aplicaciones clínicas. *Radiología*. 54(5):410-423pp.
- Lorentzon, M., Swanson, C., Andersson, N., Mellstrom, D., Ohlsson, C. 2005. Free testosterone is a positive, whereas free estradiol is a negative predictor of cortical bone size in young swedish men: the GOOD study. *Journal of Bone and Mineral Research*. 10(8):1334-1341pp.
- LPI: Linus Pauling Institute. 2018. Centro de información de micronutrientes. Estados Unidos. Oregon State University. Linus Pauling Institute Recuperado de <http://lpi.oregonstate.edu/es/mic/vitaminas/vitamina-D#funcion>.
- Mann, V., Ralston, SH. 2003. Meta-analysis of COL1A1 Sp1 polymorphism in relation to bone mineral density and osteoporotic fracture. *Bone*. 32(2003): 711-717pp.
- Martin-Bautista, E., Muñoz-Torres, M., Fonolla, J., Quesada, M., Poyatos, A., López-Huertas, E. (2010). Improvement of bone formation biomarkers after 1-year consumption with milk fortified with eicosapentaenoic acid, docosahexaenoic acid, oleic acid, and selected vitamins. *Nutrition Research*. 30(2010): 320–326pp.
- Martínez, R. y Torres, E. 2016. La masa grasa en la mujer durante el periodo climatérico. *Revista Cubana de Obstetricia y Ginecología*. 42(3): 286 – 294pp.
- Martínez-Ramírez, MJ., Palma, S. Martínez-González, Ma. Delgado-Martínez, AD., dela Fuente, C., Delgado-Rodríguez, M. 2007. Dietary fat intake and the risk of osteoporotic fractures in the elderly. *European Journal of Clinical Nutrition*. 61(9): 1114–1120pp.
- Mataix, J. 2015. *Nutrición y Alimentación Humana*. Ergón. Segunda Edición. Barcelona, España. 2032p.
- Mazocco, L. y Chagas, P. 2017. Association between body mass index and osteoporosis in woman from northwestern Rio Grande do Soul. *Revista de la Sociedad Brasileña de Reumatología*. 57(4): 299-305pp.
- McPhee, S., Ganong, W. 2007. *Fisiopatología médica: una introducción a la medicina clínica*. Manual Moderno. Quinta Edición. México, DF. 754pp.
- Mora, S. 2006. Monitoring bone mass, bone density and bone geometry in children and adolescents. *Expert Review of Endocrinology and Metabolism*. 1(2): 297-307pp.
- Mora, S. y Gilsanz, V. 2003. Establishment of peak bone mass. *Endocrinology and Metabolism clinics of North America*. 32(1): 39-63pp.
- Naranjo, M., García, I., Bermudez, B., Lopez, S., Cardelo, M., Abia, R., Muriana, F., Montserrat-de la Paz, S. 2016. Acute effects of dietary fatty acids on osteoclastogenesis via RANKL/RANK/OPG system. *Molecular Nutrition and Food Research*. 60(11):2505-2513pp.
- NHI: National Institutes of Health Osteoporosis and Related Bone Diseases. 2016. Datos sobre el calcio. Estados Unidos. NHI National Resource Center. Recuperado de <https://ods.od.nih.gov/pdf/factsheets/Calcium-DatosEnEspanol.pdf>

- OECD: Organización para la Cooperación y el Desarrollo Económico. 2015. Measuring Well-being in Mexican States. Paris. Organización para la Cooperación y el Desarrollo Económico. Recuperado de [https://read.oecd-ilibrary.org/urban-rural-and-regional-development/measuring-well-being-in-mexican-states\\_9789264246072-en#page1](https://read.oecd-ilibrary.org/urban-rural-and-regional-development/measuring-well-being-in-mexican-states_9789264246072-en#page1).
- OMS: Organización Mundial de la Salud. 1994. Criterios diagnósticos para osteoporosis. Suiza. Expert Insights on Osteoporosis. Recuperado de <http://www.4bonehealth.org/education/world-health-organization-criteria-diagnosis-osteoporosis/>.
- OMS: Organización Mundial de la Salud. 2017. ¿Qué se entiende por actividad moderada y actividad vigorosa? Actividad Física. Suiza. Centro de Prensa. Organización Mundial de la Salud. Recuperado de [http://www.who.int/dietphysicalactivity/physical\\_activity\\_intensity/es/](http://www.who.int/dietphysicalactivity/physical_activity_intensity/es/)
- OMS: Organización Mundial de la Salud. 2018. Sobrepeso y obesidad. . Suiza. Centro de Prensa. Organización Mundial de la Salud. Recuperado de <http://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweigh>
- Orchard, T., Cauley, J., Frank, G., Neuhouser, M., Robinson, J., Snetselaar, L., Tylavsky, F., Wactawski-Wende, J., Young, A., Lu, B., Jackson, R. 2010. Fatty acid consumption and risk of fracture in the Women's Health Initiative. *The American Journal of Clinical Nutrition*. 92(6):1452–1460pp.
- Orchard, T., Pan, X., Cheek, F., Ing, S., Jackson, R. 2012. A systematic review of omega-3 fatty acids and osteoporosis. *British Journal of Nutrition*. 107(02): 253–260pp.
- Osuna, J. 2003. Hormonas sexuales y hueso. *Revista Venezolana de Endocrinología y Metabolismo*. 1(1): 9-16pp.
- Pardhe, BD., Pathak, S., Bhetwal, A., Ghimire, S., Shakya, S., Khanal, PR., Marahatta, SB. 2017. Effect of age and estrogen on biochemical markers of bone turnover in postmenopausal women: a population-based study from Nepal. *International Journal of Women's Health*. 9: 781–788pp.
- Pérez, A., Gómez, R., Sabaté, J., Villavieja, L., López, J., Dierssen, T., Calvo, J., Solano, V. 2006. Efecto de la edad y de la menopausia sobre la masa ósea. *Revista Española de Enfermedades Metabólicas Óseas*. 5(4):57-62pp.
- Pidemunt, G. 2009. Factores determinantes en el deterioro de la función y la calidad de vida del anciano afectado de fractura de cadera (Tesis de pregrado). Universidad Autónoma de Barcelona, Facultad de Medicina. España.
- Quetelet A. 1968. *A Treatise on Man and the Development of His Faculties*. Peoples Edition. Primera edición. Nueva York. 126pp.
- Ramírez-Silva, I., Villalpando, S., Moreno-Saracho, J., Bernal-Medina, D. 2001. Fatty acids intake in the Mexican population. Results of the National Nutrition Survey 2006. *8(33): 1-10pp*.

- Rizzoli, R., Abraham, C., Brandi, ML. 2014. Commentary. Nutrition and bone health: turning knowledge and beliefs into healthy behavior. *Current Medical Research & Opinion*. 30(1): 131 – 141 pp.
- Rogers, A., Saleh, G., Hannon, R., Greenfield, D., Eastell, R. 2002. Circulating estradiol and osteoprotegerin as determinants of bone turnover and bone density in postmenopausal women. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 87(10):4470–4475pp.
- Rousseau, J., Kleppinger, A., Kenny, A. 2009. Self-reported dietary intake of omega-3 fatty acids and association with bone and lower extremity function. *Journal of the American Geriatrics Society*. 57(10): 1781-1788pp.
- Sámamo, R., Rodríguez-Ventura, A., Godínez-Martínez, E., Rivera, B., Medina-Flores, M., Sánchez, B., Martínez-Rojano, H., Ramírez, C. 2013. Asociación del consumo de bebidas carbonatadas y descalcificación en mujeres en edad reproductiva y no reproductiva de la Ciudad de México. *Nutrición Hospitalaria*. 28(5): 1750-1756pp.
- Sanjur, D. y Rodríguez, M. 1997. Evaluación de la ingesta dietaria. División de Ciencias Nutricionales, Programa de nutrición comunitaria, Colegio de Ecología Humana. Cornell University. 114pp.
- Sebastian, A., Harris, ST., Ottaway, JH., Todd, KM., Morris, RC. 1994. Improved mineral balance and skeletal metabolism in postmenopausal women treated with potassium bicarbonate. *The New England Journal of Medicine*. 330(25): 1776-1781pp.
- Secretaría de Salud. 2002. Manual de procedimientos. Toma de medidas clínicas y antropométricas en el adulto mayor. Subsecretaría de Prevención y Protección de la Salud. Centro Nacional de Vigilancia Epidemiológica. 1 -55 pp.
- Secretaría de Salud. 2012. ENSANUT 2012: Encuesta Nacional de Salud y Nutrición. Resultados por entidad federativa. 9 – 103pp.
- Secretaría de Salud. 2017. ENSANUT MC 2016: Encuesta Nacional de Salud y Nutrición de Medio Camino 2016. 1-149pp.
- Simonet, W., Lacey, D., Dunstan, C., Kelley, M., Chang, M-S., Luthy, R., Nguyen, H., Wooden, S., Bennett, L., Boone, T., Shimamoto, G., DeRose, M., Elliott, R., Colombero, A., Tan, H-L., Trail, G., Sullivan, J., Davy, E., Bucay, N., Renshaw-Gegg, L., Hughes, T., Hill, D., Pattison, W., Campbell, P., Sander, S., Van, G., Tarpley, J., Derby, P., Lee, R., Boyle, W. 1997. Osteoprotegerin: A novel secreted protein involved in the regulation of bone density. *Cell*. 89(2): 309-319pp.
- Simopoulos, A. 2001. Evolutionary aspects of diet, essential fatty acids and cardiovascular diseases. *European Heart Journal Supplements*. 3(D): 1–21pp.
- Simopoulos, A. 2016. An increase of omega-6/omega-3 fatty acid ratio increases the risk of obesity. *Nutrients*. 8(128): 1–17pp.
- Stillwell, W., Wassall, SR. 2003. Docosahexaenoic acid: membrane properties of a unique fatty acid. *Chemistry and Physics of Lipids*. 126(1): 1-27pp.
- Ströhle, A., Hadji, P., Hahn, A. 2015. Calcium and bone health - goodbye, calcium supplements?. *Climateric*. 18(5): 702–714pp.

- Tartibian, B., Maleki, B. H., & Abbasi, A. 2010. The calciotropic hormone response to omega-3 supplementation during long-term weight-bearing exercise training in post menopausal women. *Journal of Sports Science & Medicine*. 9(2): 245–252pp.
- Theintz, G., Buchs, B., Rizzoli, R., Slosman, D., Clavien, P., Sizonenko, C., Bonjour, J. 1992. Longitudinal monitoring of bone mass accumulation in healthy adolescents: evidence for a marked reduction after 16 years of age at the levels of lumbar spine and femoral neck in female subjects. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 75(4):1060-5pp.
- Thijssen, J. 2009. Gene polymorphisms involved in the regulation of bone quality. *Gynecological Endocrinology*. 22(3): 131–139pp.
- Tórtora, G., Derrickson, B. 2013. *Principios de Anatomía y Fisiología*. Editorial Médica Panamericana. Treceava edición. México, DF. 1095 pp.
- Turner, RT., Backup, P., Sherman, PI., Hill, E., Evans, GL., Spelsberg, T. 1992. Mechanism of action of estrogen on intramembranous bone formation: regulation of osteoblast differentiation and activity. *Endocrinology* 131(2): 883-889pp.
- Turner, RT., Riggs, BL., Spelsberg, TC. 1994. Skeletal Effects of Estrogen. *Endocrine Review*. 15(3):275-300pp.
- USDA: Departamento de Agricultura de los Estados Unidos. Dietary guidelines for americans 2015 – 2020. Estados Unidos. Departamento de Agricultura de los Estados Unidos. Recuperado de <https://www.cnpp.usda.gov/2015-2020-dietary-guidelines-americans>.
- Valencia, M., Hoyos, L., Ballesteros, M., Ortega, M., Palacios, M., Atondo, J. 1998. La dieta en Sonora: canasta de consumo de alimentos. *Revista de Investigación del Noroeste*. 8(15): 11-39pp.
- Vázquez, M., Montoya, M., Gómez de Tejada, M., Moruno, R., Carrillo, A., Guerrero, M. Pérez, R. 2003. Niveles séricos de osteoprotegerina en mujeres sanas y osteoporóticas. *Revista Española de Enfermedades Metabólicas Óseas*. 12(3): 63-67pp.
- Vijakainen, HT., Natri, A-M., Kärkkäinen, M., Huttenen, MM., Palsa, A., Jakobsen, J., Cashman, KD., Mølgaard, C., Lamberg-Allardt, C. 2006. A positive dose-response effect of vitamin D supplementation on site-specific bone mineral augmentation in adolescent girls: a double-blinded randomized placebo-controlled 1-year intervention. *Journal of Bone Mineral Research*. 21(6): 836-844pp.
- Virtanen, JK., Mozaffarian, D., Cauley, JA., Mukama, KJ., Robbins, J., Siscovick, DS. 2010. Fish consumption, bone mineral density, and risk of hip fracture among older adults: the cardiovascular health study. *Journal of Bone and Mineral Research*. 25(9): 1972-1979pp.
- Wardlaw, G., Hampl, J., DiSilvestro, R. 2005. *Perspectivas en nutrición*. McGrawHill. Sexta edición. Ciudad de México. 1–701pp.
- Warner, S. y Shaw, J. 2013. Estrogen, physical activity, and bone health. *Journal of Physical Education, Recreation & Dance*. 71(6): 19–23pp.

- Watkins, B., Kenneth, Y., Hoffmann, W., Seifert, M. 2000. Dietary ratio of n-6/n-3 polyunsaturated fatty acids alters the fatty acid composition of bone compartments and biomarkers of bone formation in rats. *The Journal of Nutrition*. 130(9): 2274-2284pp.
- Zárate, A., Saucedo, R., Basurto, L. 2018. Tejido graso. México. *Revista Ciencia*. Recuperado de <http://revistaciencia.amc.edu.mx/index.php/36-vol-58-num-1-enero-marzo-2007/comunicaciones-libres34/80-el-tejido-adiposo-una-nueva-glandula-del-sistema-endocrino>.
- Zhao, LJ., Liu, YJ., Liu, PY., Hamilton, J., Recker, RR., Deng, HW. 2007. Relationship of obesity with osteoporosis. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 92(5): 1640 –1646pp.