



**UNIVERSIDAD DE CANTABRIA**

**FACULTAD DE MEDICINA**

**DEPARTAMENTO DE MEDICINA Y PSIQUIATRIA**

**ESTUDIO DE MASA ÓSEA Y MARCADORES DE  
REMODELACIÓN EN PERSONAS CON  
SÍNDROME DE DOWN**

**Marta García Hoyos**

**Tesis presentada para aspirar al grado de Doctor, realizada  
bajo la dirección de los Profesores José Antonio Riancho Moral  
y Carmen Valero Díaz de Lamadrid**

**Santander 2015**



*A mi abuelo Cardín, porque sé que esté  
donde esté, me está ayudando*

*A mis padres, porque les debo lo que soy*



## **AGRADECIMIENTOS**

Durante estos meses de trabajo he tenido la gran suerte de contar con el apoyo de mucha gente que me ha guiado, ayudado y apoyado cuando lo he necesitado. Por ello quiero darles las gracias.

Quiero agradecer a mis tutores, el Dr. Riancho y la Dra. Valero, por confiar en mí para la realización de este proyecto, por su apoyo permanente y por haberme enseñado tanto.

A Sheila y a Isabel, por su trabajo y porque hicieron que mi estancia en el densitómetro fuera mucho más agradable.

A la Dra. García Unzueta por su desinteresada colaboración.

Al Dr. De Luis y su equipo por acogerme en Valladolid.

A mis padres y mi hermana, por ser mi referente y por quererme de forma incondicional. En especial a mi madre, que hace guardia permanente cuando la necesito; siempre ha sabido guiarme y es mi brújula cuando estoy perdida.

Al resto de mi familia por su cariño; a mi abuela Pepa por ser especial y por su interés diario en mis progresos con este trabajo.

Tengo la suerte de poder decir que tengo muchos amigos a los que dar las gracias por estar a mi lado a pesar de que muchas veces he tenido que decirles “no puedo, estoy con la tesis”. Numerarlos sería imposible. Quiero agradecer en especial a Montse por su participación activa y por tantas horas en el sofá rojo que me ayudaron a seguir adelante y que hicieron que esto fuera posible.

Y por último pero los más importantes, quiero agradecer a todas las personas con Síndrome de Down y sus familiares, porque nunca dudaron en colaborar con nosotros, fue un placer trabajar con ellos.



# ÍNDICE

	<b>Página</b>
<b>Introducción</b>	<b>2</b>
Síndrome de Down	4
Concepto	4
Genética	4
Clínica	6
Síndrome de Down y actividad física	9
Síndrome de Down y exposición solar	13
Síndrome de Down y masa ósea	14
Masa ósea, volumen del hueso y densidad mineral ósea	18
Síndrome de Down y fracturas	22
Síndrome de Down y metabolismo óseo	24
Síndrome de Down y nutrición	26
Evaluación del estado nutricional	26
Nutrición y síndrome de Down	31
Síndrome de Down y composición corporal	34
Introducción a la composición corporal	34
Composición corporal y masa ósea	38
Composición corporal y síndrome de Down	40
<b>Justificación y objetivos</b>	<b>48</b>
<b>Material y métodos</b>	<b>54</b>
Tipo de estudio	56
Población estudiada	56
Casos	56
Controles	56
Tamaño de la muestra	57

Criterios de exclusión	57
Variables registradas y carácter de la mismas	57
Variables epidemiológicas generales	57
Variables clínicas	58
Encuesta de actividad física	60
Encuesta de exposición solar	60
Encuesta nutricional	60
Variables densitométricas y ultrasonográficas	62
Variables analíticas	63
Métodos de medida y estimación de parámetros	65
Variables relacionadas con hábitos de vida	65
Actividad física	65
Encuesta nutricional	65
Variables analíticas	66
Hemograma	67
Bioquímica sérica	67
Parámetros nutricionales	68
Metabolismo fosfocálcico	69
Determinaciones hormonales	71
Densitometría y ultrasonografía	72
Densitometría	72
TBS	73
Ultrasonografía	74
Análisis estadístico	75
<b>Resultados</b>	<b>78</b>
Datos generales	80
Variables epidemiológicas	80
Actividad física	80

Exposición solar	81
Comorbilidad	84
Fracturas óseas	85
Tratamientos	86
Masa ósea	86
Densidad mineral ósea (DMO) e índice Z	86
Densidad mineral ósea volumétrica (DMOv)	88
TBS	89
Ultrasonografía de calcáneo	90
Variables bioquímicas y hematológicas	92
Análítica general	92
Parámetros en relación con el metabolismo óseo	93
Aspectos nutricionales y composición corporal	94
Encuesta nutricional	94
Parámetros analíticos	97
Composición corporal	97
Variables relacionadas con la masa ósea	101
Variable dependiente: DMO y DMOv de columna lumbar	101
Análisis de regresión lineal univariable	101
Análisis de regresión lineal multivariable	105
Variable dependiente: DMO y DMOv de cuello femoral	106
Análisis de regresión lineal univariable	106
Análisis de regresión lineal multivariable	110
Variable dependiente: DMO y DMOa corporal total	111
Análisis de regresión lineal univariable	111
Análisis de regresión lineal multivariable	115
Análisis de interacción	116
Evolución de la masa ósea	117

<b>Discusión</b>	<b>134</b>
Aspectos generales y hábitos de vida	138
Nutrición y composición corporal	142
Masa ósea	145
Metabolismo óseo	149
Variables relacionadas con la masa ósea	151
Seguimiento de la masa ósea en un grupo de personas con SD	154
<b>Conclusiones</b>	<b>158</b>
<b>Anexos</b>	<b>164</b>
Anexo 1: cuestionario internacional de actividad física	166
Anexo 2: cuestionario de exposición solar	168
Anexo 3: encuesta nutricional	169
<b>Bibliografía</b>	<b>178</b>

## ABREVIATURAS USADAS CON MÁS FRECUENCIA

BUA: (broadband ultrasound attenuation) atenuación ultrasónica de banda ancha

$\beta$ -CTX: C-telopéptido de enlaces cruzados del colágeno

CDR: cantidad diaria recomendada

CF: cuello femoral

CL: columna lumbar

CT: cadera total

CMO: contenido mineral óseo

DE: desviación estándar

DMO: densidad mineral ósea

DMOa: densidad mineral ósea ajustada por el tamaño corporal

DMOv: densidad mineral ósea volumétrica

DXA: densitometría ósea

EI: extremidad inferior izquierda

EID: extremidad inferior derecha

ESD: extremidad superior izquierda

ESI: extremidad superior izquierda

FSH: hormona folículo estimulante

IGF-1: hormona del crecimiento

IMC: índice de masa corporal

IPAQ: cuestionario corto internacional de actividad física

Kcal: kilocalorías

LH: hormona luteinizante

MET: unidad de medida del índice metabólico

OMS: organización mundial de la salud

OP: osteoporosis

PDA: pletismografía por desplazamiento de aire

PTH: hormona paratiroidea

P1NP: propéptido amino-terminal del procolágeno tipo 1

qTC: tomografía computarizada cuantitativa

SAHOS: síndrome de apnea hipoapnea obstructiva del sueño

SD: síndrome de Down

SOS: (speed of the sound) velocidad del sonido

TBS: trabecular bone score

THDA: trastorno de hiperactividad y déficit de atención

US: ultrasonografía

UV: ultravioleta

VD: vitamina D

VCM: volumen corpuscular medio

25OHD: 25 hidroxivitamina D



# INTRODUCCIÓN



## 1. SÍNDROME DE DOWN

- **Concepto**

El síndrome de Down (SD) o síndrome de Langdon Down es la causa más frecuente de discapacidad intelectual y la alteración cromosómica más común entre los recién nacidos. Se estima que tiene una incidencia de aproximadamente 1 de cada 700 nacidos vivos (0,45% de los embarazos)<sup>1,2</sup>, aunque el riesgo de SD aumenta cuanto mayor es la edad materna y puede haber diferencias poblacionales.

Si bien el SD había sido nombrado en alguna publicación previa, fue John Langdon Down quien lo describió por primera vez en 1838 en un estudio llamado “observaciones en un grupo étnico de retrasados mentales”<sup>3</sup>, en el cual se definieron las características físicas y se hicieron hipótesis causales. Fue en 1932 cuando se hizo referencia por primera vez a un reparto anormal de los cromosomas como posible causa de este síndrome y en 1958 Jérôme Lejeune describió una alteración cromosómica del par 21<sup>4</sup>. En 1965 la OMS cambia la nomenclatura del síndrome, conocido previamente como mongolismo.

- **Genética**

El SD se produce por la aparición de un cromosoma adicional en el par 21, es decir, es una trisomía 21, de manera que los individuos afectados tienen en total 47 cromosomas. Este aumento del número de cromosomas puede ocurrir por varios mecanismos<sup>5</sup> que pueden influir en el fenotipo<sup>6</sup>.

Uno de ellos es conocido como trisomía libre (Figura 1), que es el más frecuente (95%). El error se produce en la segunda división meiótica, en la que el material genético de uno de los progenitores sufre una separación incompleta. Otro mecanismo es la traslocación del material genético (segunda causa más frecuente, presente en el 3%) (Figura 2). En esta variante el cromosoma 21 se encuentra unido a otro cromosoma, generalmente a uno de los cromosomas del par 14. En este caso no hay un cromosoma de más, pero en la práctica existe una copia extra del material genético del par 21. El tercer mecanismo, y menos frecuente, es el mosaicismo (2%) (Figura 3). El error genético consiste en una mutación que se produce después de la formación del cigoto. Por ello la trisomía no se encuentra en todas las células del individuo, sino sólo en las descendientes de la célula mutada.

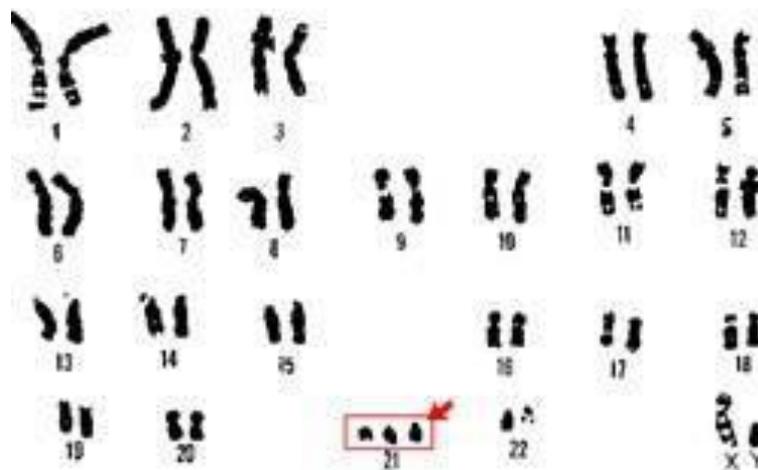


Figura 1: Trisomía libre. (Recuperada de: <http://infogen.org.mx/trisomia-21-sindrome-de-down-o-mongolismo/>)

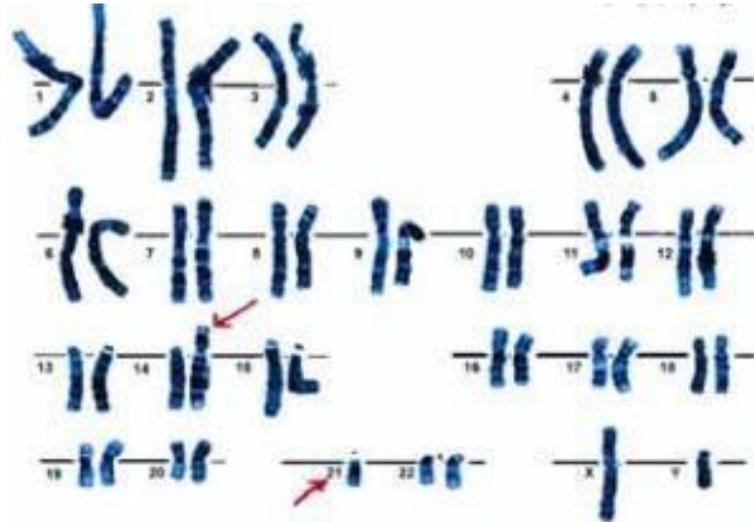


Figura 2: Traslocación (Recuperada de: <http://infofen.org.mx/trisomia-21-sindrome-de-down-o-mongolismo/>)



Figura 3: Mosaicismo (Recuperada de: <http://infofen.org.mx/trisomia-21-sindrome-de-down-o-mongolismo/>)

- **Clínica**

El síndrome de Down incluye un conjunto de anomalías características, aunque el fenotipo puede variar de unas personas a otras. Las características comunes a todos los pacientes son discapacidad cognitiva,

hipotonía en el nacimiento y retraso del crecimiento. Las alteraciones del desarrollo comienzan a verse en el primer año, con un retraso en la adquisición de habilidades motoras (sentarse, gatear, caminar...) <sup>7</sup> y del lenguaje <sup>8</sup>. Los déficits cognitivos se caracterizan principalmente por alteraciones en la morfosintaxis, una memoria menor a corto plazo y una memoria a largo plazo explícita <sup>9</sup>. Las personas con SD presentan un peso, una longitud y una circunferencia craneal menores al nacer <sup>10</sup>, con un crecimiento inferior al de la población general durante la infancia y la adolescencia, por lo que los adultos presentan una talla más baja <sup>11</sup>.

El fenotipo puede cambiar de unas personas a otras. Los signos físicos más frecuentes son braquicefalia, cuello corto y ensanchado, ojos rasgados con pliegues epicánticos, depresión de la raíz nasal, orejas pequeñas, extremidades más cortas, clinodactilia del 5º dedo de las manos, pliegue único en las manos y las manchas de Brushfield (manchas blancas en el iris). Ninguno de estos signos es patognomónico del síndrome <sup>12</sup>.

Las personas con SD sufren ciertas enfermedades con más frecuencia que la población general. Algunas de ellas son:

- Enfermedades cardíacas: aproximadamente un tercio de las personas con SD tienen enfermedades congénitas del corazón <sup>13</sup>. Las lesiones más frecuentes son la comunicación auriculoventricular completa (37%), la comunicación ventricular (31%), la comunicación auricular (15%), la tetralogía de Fallot (5%) y la persistencia del ductus arteriosus (4%) <sup>14,15</sup>.

Algunos adolescentes y adultos sin cardiopatía estructural en la niñez pueden desarrollar alteraciones valvulares, como el prolapso mitral, la insuficiencia aórtica o la insuficiencia mitral<sup>16</sup>.

- Enfermedades gastrointestinales: las anomalías congénitas ocurren en el 5%<sup>17</sup>. Algunas de ellas son la atresia o la estenosis duodenal (2,5%), la enfermedad de Hirschsprung (1%), el ano imperforado o las fístulas traqueoesofágicas. Además, en estas personas existe un alto riesgo de enfermedades causantes de malabsorción como la celiaquía<sup>18,19</sup>.
- Trastornos endocrinos: los más frecuentes son el hipotiroidismo (hasta el 54%)<sup>13,20</sup>, la diabetes tipo 1<sup>21</sup> y el hipertiroidismo<sup>13,22</sup>.
- Enfermedades hematológicas: pueden afectar a las tres líneas celulares. En estas personas está aumentado el riesgo de leucemia (1,5%)<sup>23</sup> y la leucopenia es frecuente. Respecto a la línea roja, más de la mitad de las personas con SD presentan policitemia al nacer y es frecuente encontrar macrocitosis<sup>24</sup>. La trombocitosis o la trombopenia son más raras.
- Enfermedades pulmonares: más de la mitad de las personas con SD pueden tener trastornos pulmonares como apnea del sueño o asma<sup>25</sup>. Además las infecciones respiratorias son más frecuentes que en las personas sin SD.
- Enfermedades cutáneas<sup>13,26</sup>: las más frecuentes son hiperqueratosis palmoplantar (41%), dermatitis seborreica (31%), lengua fisurada (20%), cutis marmorata (13%), xerosis (10%) y alopecia areata (8%)

- Enfermedades oculares<sup>13</sup>: los trastornos más frecuentes son problemas de refracción (35-76%) como miopía, hipermetropía o astigmatismo; estrabismo (25-57%) y nistagmo (18-22%). También son frecuentes las cataratas congénitas (5%), las opacidades corneales en la segunda década de la vida y el queratocono<sup>27,28</sup>.
- Problemas de audición: los trastornos que afectan al oído se observan hasta en el 78% de las personas con SD<sup>29</sup>. Las otitis medias son frecuentes en la niñez (hasta el 70%) y son una de las causas de pérdida de audición<sup>30</sup>. También es común la hipoacusia congénita<sup>31</sup>.
- Otras enfermedades: obesidad, inestabilidad atlanto-axial, malformaciones urológicas (hipospadias, criptorquidia o malformaciones renales), infertilidad masculina, trastornos neuropsiquiátricos (epilepsia<sup>32</sup> con una prevalencia del hasta el 13% o trastorno por déficit de atención e hiperactividad, TDAH), artropatía o inmunodeficiencia. Estas personas también sufren un envejecimiento precoz con aparición temprana de enfermedades propias de la vejez, como la enfermedad de Alzheimer.

## 2. SÍNDROME DE DOWN Y ACTIVIDAD FÍSICA

Las personas con SD presentan limitaciones para realizar una correcta actividad física. En esta población es frecuente la institucionalización, lo que puede influir en el grado de actividad física realizada<sup>33</sup> y por otra parte, presentan problemas físicos y comorbilidades que pueden limitar su actividad<sup>34</sup>. Además, un factor importante en la realización de actividad física es la

percepción que tiene los cuidadores de las personas con discapacidad cognitiva sobre los beneficios de la misma<sup>35</sup>.

Izquierdo-Gómez y cols.<sup>36</sup> estudiaron los patrones de actividad física en un grupo de 109 adolescentes con SD (68 hombres y 41 mujeres) entre 11 y 20 años. Mediante acelerómetros, midieron el tiempo que realizaban actividad física total en grados de baja, moderada y alta intensidad, y el tiempo de sedentarismo. No encontraron diferencias entre fines de semana y días de diario, ni en el sedentarismo ( $581\pm 68$  min/día entre semana vs.  $538\pm 82$  min/día los fines de semana,  $p=0,2$ ), ni en la actividad física total ( $388\pm 136$  cuentas/min entre semana vs.  $378\pm 213$  cuentas/min los fines de semana,  $p=0,6$ ). Tampoco encontraron diferencias en cuanto a la actividad realizada en horario escolar o extraescolar (sedentarismo:  $301\pm 35$  min/día en horario escolar vs.  $255\pm 60$  min/día en horario extraescolar,  $p=0,4$ ; actividad física total:  $405\pm 167$  cuentas/min en horario escolar vs.  $391\pm 185$  cuentas/min en horario extraescolar,  $p=0,4$ ). En el estudio por sexos, los hombres dedicaban más tiempo durante el fin de semana al ejercicio total ( $408\pm 168$  cuentas/min en hombres vs.  $305\pm 111$  cuentas/min en mujeres,  $p=0,010$ ), moderado ( $44\pm 21$  min/día en hombres vs.  $33\pm 18$  min/día en mujeres,  $p=0,018$ ) y vigoroso ( $12\pm 13$  min/día en hombres vs.  $7\pm 5$  min/día en mujeres,  $p=0,023$ ), pero no hubo diferencias al tiempo dedicado a actividades físicas entre semana. Al estratificar por la edad, se observó que el tiempo de sedentarismo aumentaba a medida que aumentaba la edad ( $568\pm 58$  min/día entre 11-14 años,  $567\pm 71$  min/día entre 15-17 años y  $611\pm 67$  min/día entre 18-21 años,  $p<0,001$ ), y el tiempo dedicado a la actividad física moderada disminuía ( $55\pm 16$  min/día entre 11-14 años,  $43\pm 14$  min/día entre 15-17 años y  $38\pm 17$  min/día entre 18-21 años,

$p < 0,001$ ), así como el dedicado a la actividad física vigorosa ( $17 \pm 8$  min/día entre 11-14 años,  $9 \pm 7$  min/día entre 15-17 años y  $7 \pm 8$  min/día entre 18-21 años,  $p < 0,001$ ). Sólo el 43% de los adolescentes con SD alcanzaron los tiempos marcados por las recomendaciones de actividad física, que son  $\geq 60$  minutos/día de actividad física moderada-vigorosa (48% de los hombres y 35% de las mujeres alcanzaron dichas recomendaciones). Asimismo, a medida que aumentaba la edad disminuía el porcentaje de personas que alcanzaban las recomendaciones de actividad física (72% entre 11-14 años, 39% entre 15-17 años y 17% entre 18-21 años,  $p < 0,001$ ). Otros estudios han mostrado datos similares<sup>37,38</sup>.

En una publicación<sup>39</sup> se comparó la actividad física de 19 adolescentes con SD y 14 sin discapacidad mediante un acelerómetro. Se clasificó a los participantes en tertiles de intensidad de actividad (baja, moderada y alta). Los adolescentes con SD pasaban menos tiempo de sedentarismo que el grupo control ( $470,7 \pm 61,3$  min vs.  $540,2 \pm 62,3$  min,  $p < 0,05$ ) y más tiempo realizando actividad física de baja intensidad ( $243,5 \pm 39,5$  min vs.  $181,1 \pm 39,8$  min,  $p < 0,05$ ). Ninguno de los adolescentes con SD alcanzó un mínimo de 60 minutos de actividad física diaria de intensidad moderada a vigorosa recomendada por las guías.

Otro estudio<sup>40</sup> comparó la actividad física realizada por niños con SD con la de sus hermanos sin discapacidad (28 casos y 30 controles). La edad de los que tenían SD era algo menor ( $6,6 \pm 2,1$  años vs.  $7,7 \pm 2,1$  años en controles,  $p < 0,05$ ). También eran menores la altura ( $109,2 \pm 10,1$  cm. en SD vs.  $126,7 \pm 13,6$  cm en controles,  $p < 0,05$ ) y el peso ( $22,4 \pm 7,4$  kg en SD vs.  $27,6 \pm 9,2$  kg en controles,  $p < 0,05$ ), pero el IMC era mayor en los niños con SD ( $18,4 \pm 3,4$

kg/m<sup>2</sup> en SD vs. 16,7±2,6 kg/m<sup>2</sup>,  $p<0,05$ ). Los niños con SD realizaban menos ejercicio vigoroso que sus hermanos (49,5 vs. 68,6 minutos/día,  $p=0,04$ ) y con sesiones de ejercicio más cortas (2,5 vs. 5,1 minutos por sesión,  $p<0,01$ ). Sin embargo, no hubo diferencias en el tiempo de sedentarismo o la actividad física moderada o de baja intensidad.

Algunos trabajos evalúan si el ejercicio modifica la masa ósea en esta población. El trabajo anteriormente comentado<sup>39</sup> exploró la relación de la masa ósea con la intensidad del ejercicio. Se observó que las personas con SD que hacían ejercicio de baja intensidad tenían un Z-score menor (-1,79±1,3) que los que hacían ejercicio de alta intensidad (-0,45±1,5;  $p\leq 0,05$ ). Ferry y cols.<sup>41</sup> realizaron otro estudio prospectivo en dos grupos de personas menores de 18 años con SD. La masa ósea se estudió mediante DXA (CMO y DMO de columna lumbar y cadera) y ultrasonografía (QUS). Asignaron los individuos de manera aleatoria a realizar o no un programa de ejercicio durante un año. Al cabo de ese año se observó un aumento del CMO en cadera (10%,  $p< 0,05$ ) y columna lumbar (7%,  $p<0,005$ ) en el grupo que realizó ejercicio, así como un aumento de la DMO en columna lumbar (4%,  $p<0,05$ ), pero no hubo diferencias en la ultrasonografía. Se concluyó que el ejercicio físico puede mejorar la masa ósea en niños con SD.

Un trabajo similar<sup>42</sup> estudió el efecto de la suplementación de calcio y el ejercicio en 48 personas con SD en edades entre 7 y 12 años. Dividieron la muestra en 4 grupos comparables en cuanto a la edad y la DMO, y los sometieron a las siguientes intervenciones: calcio y ejercicio, calcio sin ejercicio, ejercicio sin calcio y un cuarto grupo sin suplementación de calcio ni ejercicio. Tras 4 meses, la DMO aumentó en todos los grupos de forma

significativa. Al compararlos, aquéllos que realizaron ejercicio con o sin suplementación de calcio tuvieron un aumento mayor de la DMO de cuello femoral que el grupo control.

Otro trabajo similar también observó aumento del contenido mineral óseo y la masa muscular tras un programa de entrenamiento<sup>43</sup>.

En líneas generales, estos estudios vienen a decir que las personas con SD dedican más tiempo a realizar actividad física de baja intensidad que vigorosa, y que los hombres realizan más ejercicio que las mujeres. Además, la proporción de personas con SD que alcanza las recomendaciones de actividad física es menor que en la población general. Por otra parte, la realización de actividad física aumenta la DMO en esta población.

### **3. SÍNDROME DE DOWN Y EXPOSICIÓN SOLAR**

Varios factores pueden influir en que las personas con SD tengan una menor exposición solar. La institucionalización puede ser uno de ellos. Además, la presencia de limitaciones físicas, una menor autonomía y la frecuencia de trastornos cutáneos pueden influir en la menor participación de actividades al aire libre y, por lo tanto, hacer que su exposición al sol sea menor.

En un trabajo realizado previamente por nuestro grupo<sup>44</sup> en personas con SD se midieron las horas de exposición al sol. Contrariamente a lo que acabamos de comentar, se encontró que la exposición solar era algo mayor en las personas con SD que en los controles (19 horas/semana vs. 17 horas/semana,  $p=0,007$ ). No hemos encontrado otros estudios que aborden

directamente la calidad y/o cantidad de la exposición solar de las personas con síndrome de Down.

#### 4. SÍNDROME DE DOWN Y MASA ÓSEA

Se ha descrito una mayor prevalencia de osteoporosis (OP) en las personas con SD. El descenso de la DMO en este síndrome ha sido motivo de estudio por numerosos autores. Angelopoulou y cols.<sup>45</sup> describieron una menor DMO en 22 personas con SD (9 hombres y 13 mujeres) respecto a un grupo de 27 controles (12 hombres y 15 mujeres). En los varones con SD, la DMO fue un 25% menor en columna lumbar ( $0,931\pm 0,114\text{g/cm}^2$  vs.  $1,243\pm 0,072\text{g/cm}^2$ ;  $p<0,001$ ) y en las mujeres un 14% inferior ( $1,027\pm 0,132\text{g/cm}^2$  vs.  $1,197\pm 0,081\text{g/cm}^2$ ;  $p<0,001$ ). El mismo grupo de trabajo<sup>46</sup> comparó la masa ósea de 16 personas con discapacidad intelectual (8 con SD y 8 con otras causas de retraso mental como prematuridad, hipoxia del parto o idiopática) con 10 controles. El rango de edad fue de 23-65 años. Las personas con SD presentaron menor DMO en CL (L2-L4) respecto al grupo con retraso mental ( $0,926\pm 0,07\text{g/cm}^2$  y  $1,228\pm 0,14\text{g/cm}^2$  respectivamente;  $p<0,001$ ) y también respecto al grupo control ( $1,239\pm 0,06\text{g/cm}^2$ ;  $p<0,001$ ).

Un trabajo<sup>47</sup> que incluyó adultos de ambos sexos con SD (33 mujeres y 34 hombres) entre 14 y 40 años y un grupo control (33 mujeres y 34 hombres) entre 15 y 37 años encontró que los varones con SD tenían una DMO de CL inferior a la de los controles ( $0,893\pm 0,111$  y  $0,988\pm 0,156\text{g/cm}^2$ ;  $p=0,020$ ). En las mujeres se observaron resultados similares ( $0,961\pm 0,113$  en el grupo con SD y  $1,094\pm 0,104\text{g/cm}^2$  en el grupo control;  $p=0,001$ ). Las diferencias entre los grupos fueron del 10% y 12%, respectivamente. En cuello femoral las personas

con SD presentaron una DMO un 7-8% menor que los controles, pero estas diferencias no fueron significativas (varones:  $0,857 \pm 0,168 \text{ g/cm}^2$  vs.  $0,929 \pm 0,111 \text{ g/cm}^2$ ,  $p=0,23$ ; mujeres:  $0,862 \pm 0,156 \text{ g/cm}^2$  vs.  $0,926 \pm 0,104 \text{ g/cm}^2$ ,  $p=0,49$ ). También fueron objeto de estudio las extremidades. En miembros superiores la DMO en varones con SD fue de  $0,773 \pm 0,073 \text{ g/cm}^2$  y en el grupo control de  $0,850 \pm 0,082 \text{ g/cm}^2$  ( $p=0,001$ ). En mujeres los valores fueron  $0,694 \pm 0,050 \text{ g/cm}^2$  y  $0,764 \pm 0,062 \text{ g/cm}^2$  respectivamente ( $p=0,001$ ). En miembros inferiores las personas con SD también tuvieron menor DMO,  $1,242 \pm 0,126 \text{ g/cm}^2$  vs.  $1,425 \pm 0,160 \text{ g/cm}^2$  ( $p=0,001$ ) en hombres y  $1,124 \pm 0,095 \text{ g/cm}^2$  vs.  $1,282 \pm 0,099 \text{ g/cm}^2$  ( $p=0,001$ ) en mujeres.

Por otra parte, nuestro grupo de trabajo<sup>44</sup> analizó la masa ósea en 39 personas con síndrome de Down mayores de 18 años y la comparó con un grupo control de 78 personas de la misma edad y sexo. Se observó que las personas con SD tenían una menor DMO en todas las regiones estudiadas: en la CL (L2-L4)  $0,919 \text{ g/cm}^2$  vs.  $1,056 \text{ g/cm}^2$  ( $p<0,001$ ), en CF  $0,815 \text{ g/cm}^2$  vs.  $0,908 \text{ g/cm}^2$  ( $p<0,001$ ), en cadera total  $0,872 \text{ g/cm}^2$  vs.  $1,023 \text{ g/cm}^2$  ( $p<0,001$ ) y en cuerpo entero  $0,929 \text{ g/cm}^2$  vs.  $1,051 \text{ g/cm}^2$  ( $p<0,001$ ). Se realizó también un análisis estratificado por sexos. Se confirmó el descenso de la masa ósea respecto al grupo control en los varones en todas las localizaciones y en las mujeres rozó la significación estadística ( $p=0,07$ ).

El grupo de trabajo de Angelopoulou y cols.<sup>48</sup> mencionado antes, realizó un estudio de masa ósea y función gonadal en 11 varones con SD (media de edad  $26,9 \pm 3,9$ ) y lo compararon con una muestra control de la misma edad. Encontraron que la DMO de columna lumbar fue menor en los varones con SD que en los controles ( $0,940 \pm 0,10 \text{ g/cm}^2$  vs.  $1,25 \pm 0,06 \text{ g/cm}^2$ ,  $p<0,001$ ). En

cuanto al estudio de marcadores gonadales, se observó que los varones con SD tenían niveles más altos de LH ( $7,79\pm 3,34$  mIU/ml vs.  $3,95\pm 1,74$  mIU/ml,  $p<0,01$ ) y de 17-OH progesterona ( $3,62\pm 3,14$  ng/ml vs.  $1,19\pm 0,42$  ng/ml,  $p<0,05$ ). No encontraron diferencias en los niveles de FSH ( $8,58\pm 4,01$  mIU/ml vs.  $7,68\pm 3,44$  mIU/ml), testosterona ( $31,26\pm 14,10$  nmol/ml vs.  $35,27\pm 13,10$  nmol/ml) o DHEA-S ( $3,74\pm 1,45$  µg/ml vs.  $3,27\pm 1,41$  µg/ml).

Un estudio<sup>49</sup> midió la masa ósea en 30 personas (20-35 años) con discapacidad intelectual (15 SD y 15 no SD) y 15 personas sin retraso mental. Las personas con SD presentaron menor DMO en columna lumbar que el grupo control ( $0,94\pm 0,11$  g/cm<sup>2</sup> frente a  $1,28\pm 0,09$  g/cm<sup>2</sup>,  $p<0,001$ ), pero no encontraron diferencias en la DMO entre el grupo con discapacidad sin SD y los controles.

Mc Kelve y cols.<sup>50</sup> también encontraron una menor DMO en el SD. Hallaron que el 53% de las personas de una cohorte con SD (13 mujeres y 17 hombres) tenían una DMO baja, definida como índice Z  $<-2$  en, por lo menos, alguna de estas localizaciones: columna lumbar, radio distal, cuello femoral y fémur proximal.

Aunque varios estudios proponen que las personas con SD tienen una menor masa ósea, no se conocen con precisión los mecanismos por los que se produce este descenso y se han planteado varias hipótesis etiopatogénicas.

Es conocido que las personas con SD presentan un envejecimiento precoz, con el desarrollo de enfermedades propias del envejecimiento a edades más tempranas. Se cree que el riesgo de osteoporosis en estas personas podría estar relacionado con esta situación. Sin embargo, también se piensa que puede ser una alteración del desarrollo desde la infancia. En este sentido, un

trabajo<sup>51</sup> realizado en 32 niños y adolescentes (15 mujeres y 17 hombres de 10- 19 años) y 32 controles de la misma edad analiza la masa ósea corporal tras ajustar por la estatura y el peso. Encuentran que las mujeres con SD tenían menor DMO corporal que las mujeres control ( $0,845\pm 0,086$  g/cm<sup>2</sup> vs.  $1,014\pm 0,109$  g/cm<sup>2</sup>,  $p<0,05$ ). Algo parecido ocurría con los hombres ( $0,928\pm 1,049$  g/cm<sup>2</sup> vs.  $1,049\pm 0,128$  g/cm<sup>2</sup>). Además las mujeres con SD presentaron menor DMO en cadera total ( $0,697\pm 0,086$  g/cm<sup>2</sup>) que las mujeres del grupo control ( $0,847\pm 0,0198$  g/cm<sup>2</sup>) ( $p<0,05$ ). No se encontraron diferencias en la DMO de columna lumbar en ninguno de los dos sexos, ni en el cuello femoral en los hombres.

Otro estudio<sup>52</sup> realizado en 11 niños de edades entre 7 y 10 años comparó la masa ósea en columna lumbar (L2-L4) con un grupo control de la misma edad. No encontraron diferencias en la DMO entre los niños con SD ( $0,737\pm 0,083$  g/cm<sup>2</sup>) y los controles ( $0,765\pm 0,061$  g/cm<sup>2</sup>) ( $p>0,05$ ).

Como ya hemos comentado, las personas con SD tienen varias condiciones que pueden influir en su metabolismo óseo<sup>53</sup>; entre ellas está el padecimiento de enfermedades como el hipotiroidismo, el hipogonadismo<sup>48</sup> o la malabsorción intestinal, así como el consumo de fármacos que pueden repercutir en el hueso, como los antiepilépticos y los corticoides<sup>54</sup>. Además, las personas con SD presentan peculiaridades en el estilo de vida<sup>55</sup>, como menor actividad física<sup>56</sup>, baja exposición solar y otros factores que pueden contribuir al desarrollo de osteoporosis<sup>57</sup>.

También se ha sugerido que algunos genes de la región distal del cromosoma 21 pueden estar relacionados con el desarrollo de osteoporosis<sup>58</sup>.

<sup>59</sup>.

#### **4.1. Masa ósea, volumen del hueso y densidad mineral ósea**

No parece que los factores de riesgo anteriormente comentados justifiquen el descenso de la DMO en esta población por si solos, ya que la mayoría de los estudios realizados ajustan la DMO por estas variables, y es probable que haya otros factores que puedan influir. Varios autores consideran que los menores valores de DMO en el SD se relacionan con la presencia de alteraciones morfológicas del hueso. Como es sabido, estas personas tienen una menor estatura, especialmente a expensas de unas extremidades más cortas, por lo que sus huesos son más pequeños.

La densitometría ósea mediante absorciometría radiológica (DXA) expresa los resultados a través de tres variables osteodensitométricas:

- El contenido mineral óseo (CMO), que corresponde a la cantidad total de mineral en un segmento óseo determinado y que se expresa en gramos.
- El área (A), que corresponde a una superficie proyectada en dos dimensiones y se expresa en  $\text{cm}^2$ , determinada de forma automática en base a algoritmos matemáticos. Depende, lógicamente, del tamaño del hueso.
- La DMO, que corresponde a la relación del CMO y el área, y se expresa en  $\text{g}/\text{cm}^2$ .

La DXA nos ofrece una medición de la densidad mineral ósea como CMO dividida por el área proyectada, pero no es capaz de medir la DMO real (CMO dividido por el volumen del hueso) o DMO volumétrica. Ninguna de las técnicas disponibles, a excepción de la tomografía computarizada cuantitativa (qTC),

nos da una visión de la DMO en función del volumen o DMO real, pero en la práctica se utilizan las siglas DMO para expresar la masa ósea en función del área o DMO aparente.

La DMO (obtenida por DXA o DMO en función del área) está influida por el tamaño del hueso (Figura 4) de tal forma que dos huesos con la misma DMO real o volumétrica pero de diferente tamaño pueden tener una DMO distinta, siendo menor en los huesos más pequeños<sup>60</sup>.



Figura 4: Ejemplo de cómo el tamaño del hueso influye en la DMO.

Modificada de Carter<sup>60</sup>.

La DMO en función del área ha sido utilizada como predictor del riesgo de fracturas. Sin embargo, no es útil cuando queremos comparar la masa ósea real de huesos con diferentes tamaños. Este hecho hace que sea necesario considerar al tamaño del hueso como un factor de confusión en la medición real de la DMO. De ahí que se haya propuesto estimar la DMO volumétrica

(DMOv), y no la DMO en  $\text{g/cm}^2$ , porque tiene en cuenta el tamaño del hueso<sup>60,61</sup>.

Para ello se han creado fórmulas matemáticas que nos permiten obtener una DMO volumétrica aproximada a partir de la DMO en dos dimensiones obtenida por DXA. Esta DMO volumétrica no es tan exacta como la obtenida por medio de la qTC pero nos ofrece una aproximación razonable. Las fórmulas que se utilizan para esta aproximación se detallan en el material y métodos.

Algunos autores han analizado la DMOv en personas con SD. Baptista y cols.<sup>47</sup> midieron la DMOv en 67 personas con SD y en 67 controles. Encontraron que los varones con SD tenían una menor DMOv en CL que los del grupo control ( $0,266 \pm 0,028 \text{ g/cm}^3$  vs.  $0,277 \pm 0,033 \text{ g/cm}^3$ ), y que esta diferencia se daba también en las mujeres ( $0,303 \pm 0,029 \text{ g/cm}^3$  vs.  $0,330 \pm 0,032 \text{ g/cm}^3$ ). En términos porcentuales, las diferencias entre los grupos fue del 4% ( $p=0,001$ ) y 8% ( $p=0,015$ ) respectivamente. Sin embargo no hubo diferencias significativas en cuello femoral en ningún sexo. Los valores en varones fueron  $0,314 \pm 0,069 \text{ g/cm}^3$  en SD y  $0,292 \pm 0,044 \text{ g/cm}^3$  en controles ( $p=0,835$ ), y en las mujeres  $0,337 \pm 0,056 \text{ g/cm}^3$  y  $0,324 \pm 0,054 \text{ g/cm}^3$  ( $p=1,00$ ).

En el trabajo previo de nuestro grupo<sup>44</sup> la DMOv en CL fue menor en los pacientes con SD que en el grupo control ( $0,140 \text{ g/cm}^3$  vs.  $0,149 \text{ g/cm}^3$ ,  $p=0,007$ ). Pero en el análisis por sexos sólo hubo diferencias en los varones ( $p<0,001$ ), no así en las mujeres ( $p=0,30$ ). No encontramos diferencias entre ambos grupos en la DMOv del cuello femoral ( $0,327 \text{ g/cm}^3$  vs.  $0,315 \text{ g/cm}^3$ ;  $p=0,32$ ).

En otro estudio<sup>51</sup> ya comentado en niños y adolescentes, no encontraron diferencias en la DMOv de columna lumbar al compararla con una población

control ( $0,26 \pm 0,05 \text{ g/cm}^3$  vs.  $0,27 \pm 0,05 \text{ g/cm}^3$ ,  $p > 0,05$ ). Tampoco en la DMOv de cuello femoral ( $0,32 \pm 0,04 \text{ g/cm}^3$  vs.  $0,32 \pm 0,05 \text{ g/cm}^3$ ,  $p > 0,05$ ). Al analizar por sexos no hubo diferencias en ninguna de las dos localizaciones. Si encontraron diferencias en la DMO aparente ( $0,088 \pm 0,008 \text{ g/cm}^3$  vs.  $0,092 \pm 0,006 \text{ g/cm}^3$ ). Tampoco en el estudio de Wu y cols.<sup>52</sup> describen diferencias significativas en la DMOv de CL entre SD y controles ( $0,149 \pm 0,015 \text{ g/cm}^3$  en SD vs.  $0,152 \pm 0,012 \text{ g/cm}^3$  en los controles,  $p > 0,05$ ).

A continuación se muestra una tabla resumen con los datos de los estudios anteriormente comentados. En ella se dan los valores de DMO y DMOv de columna lumbar y cuello femoral y se indican en cuáles de ellos se encontraron diferencias significativas respecto a una población control (Tabla 1).

Tabla 1: estudios sobre masa ósea en SD.

<b>Estudio</b>	<b>Edad (años)</b>	<b>DMO CL (<math>\text{g/cm}^2</math>)</b>	<b>DMOv CL (<math>\text{g/cm}^3</math>)</b>	<b>DMO CF (<math>\text{g/cm}^2</math>)</b>	<b>DMOv CF (<math>\text{g/cm}^3</math>)</b>	
Ani elopoulou <sup>45</sup>	♂ ♀	20-30	0,931 *			
			1,027 *			
Angelopoulou <sup>46</sup>		45-70	0,926 *			
Baptista <sup>47</sup>	♂ ♀	14-40	0,893 *	0,266 *	0,857	0,314
			0,961 *	0,303 *	0,862	0,337
Guijarro <sup>44</sup>		18-45	0,919 *	0,140 *	0,815 *	0,327
Sakadamis <sup>48</sup>		24-31	0,940 *			
Da Silva <sup>49</sup>		20-35	0,94 *			
González-Agüero <sup>51</sup>	♂ ♀	10-19		0,26		0,32
			0,762	0,27	0,680	0,31
			0,788	0,24	0,741	0,33
Wu <sup>52</sup>		7-10	0,737	0,149		

\*  $p < 0,05$  respecto a un grupo control.

Por otra parte, el “trabecular bone score” o TBS es un parámetro introducido recientemente que valora la microarquitectura del hueso trabecular a partir de

las densitometrías de columna lumbar. Tiene en cuenta el número de trabéculas y su conectividad, así como el espacio entre ellas. Un valor bajo de TBS ( $\leq 1.200$ ) indica una microestructura esquelética alterada<sup>62</sup>. Valores bajos en el TBS se han relacionado con el riesgo de fracturas, tanto en estudios de cohortes como de casos controles<sup>63</sup>. No hay estudios del TBS en el SD.

## **5. SÍNDROME DE DOWN Y FRACTURAS**

La mayoría de los trabajos analizan la tasa de fracturas en personas con discapacidad intelectual englobando casos de SD junto con otros trastornos. El diagnóstico de fracturas en personas con discapacidad intelectual puede ser complicado y en ocasiones puede retrasarse por el propio deterioro cognitivo, la incapacidad para referir dolor o por las malformaciones óseas que pueden estar asociadas<sup>64</sup>.

Las personas con discapacidad intelectual tienen mayor riesgo de fracturas, ya que presentan inactividad física, epilepsia y uso de tratamientos antiepilépticos o antipsicóticos. Los sitios más frecuentes de fractura en esta población son el fémur, las manos y los pies<sup>64,65,66</sup>. Un trabajo<sup>67</sup> en 994 personas con discapacidad que estaban institucionalizadas, describe 182 fracturas durante un período de seguimiento de tres años y medio. La incidencia de fracturas por cada 100 personas/año fue de 5,2 en los institucionalizados en comparación con 3 fracturas por cada 100 personas/año en la población no institucionalizada. Otra revisión<sup>68</sup> analiza la tasa de fracturas en 553 personas con discapacidad intelectual institucionalizadas durante un periodo de 10 meses, así como el perfil de los fracturados frente a los no fracturados. Se encontraron 61 fracturas en 55 adultos con discapacidad. La

incidencia anual de fracturas fue de 13,2 por cada 100 personas/año. La media de edad fue menor en el grupo con fractura (46 vs. 51 años). Aunque el 52% de las fracturas ocurrió en huesos pequeños de las manos y los pies, las personas mayores tuvieron más fracturas en huesos largos.

Un estudio observacional<sup>69</sup> publicado recientemente realizó un seguimiento durante tres años a personas holandesas con discapacidad intelectual mayores de 50 años para determinar la fragilidad en esta población. Comenzaron con una muestra de 1050 personas, de las cuales se completó el seguimiento en 632. El 14% tenían SD. Se registraron 137 (23%) caídas en los tres meses previos al inicio del estudio y 148 durante el seguimiento y los autores identificaron la epilepsia y la discapacidad intelectual “no SD” como factores de riesgo de las mismas. En la cohorte, 58 (9,5%) personas habían tenido fracturas en los 5 años previos y 97 (15%) las presentaron durante el seguimiento. Los factores que se asociaron con riesgo aumentado de fracturas fueron el sexo femenino (OR = 1,84,  $p = 0,013$ ) y presentar fracturas previas (OR = 4,56,  $p < 0,001$ ). No se detallan en el trabajo datos específicos de la población con SD, ni tampoco sobre el tipo de fracturas sufridas.

Pocos trabajos revisan específicamente las fracturas en el SD. Van Allen y cols.<sup>54</sup> realizaron una revisión de los expedientes médicos de 38 personas con SD. Dividieron la muestra en dos grupos, menores y mayores de 50 años. La media de edad en el primer grupo fue de 36 años; se incluyeron 15 hombres y 3 mujeres. En el segundo grupo la media de edad fue de 60 años (13 hombres y 7 mujeres). Se observaron un total de 22 fracturas; de ellas, 6 afectaron los cuerpos vertebrales, todas ellas en el grupo de mayor edad; 17 se produjeron en huesos largos (11 de ellas en el grupo de más de 50 años).

Se han descrito dos casos de fractura bilateral de cadera en personas con SD de los 23 reportados en la literatura<sup>70</sup>. Uno de los casos era una persona con SD de 66 años de edad y con demencia asociada, que como consecuencia de una crisis epiléptica tuvo una fractura de cadera bilateral desplazada. A pesar de que la fractura fue secundaria a un trauma menor, los autores refieren que las crisis epilépticas pueden aumentar el riesgo de fractura conminuta debido a las contracturas musculares. También comentar que la disminución de la masa ósea asociado a las personas con SD puede aumentar el riesgo de fracturas desplazadas.

## 6. SÍNDROME DE DOWN Y METABOLISMO ÓSEO

Se han realizado pocos estudios sobre el metabolismo óseo este síndrome. McKelvey y cols.<sup>50</sup> analizan, en 30 personas con SD (13 mujeres y 17 varones) y en un grupo control de voluntarios sanos, un marcador de formación (P1NP) y otro de resorción ( $\beta$ -CTx). Encontraron niveles inferiores de P1NP en el SD ( $2,2\pm 0,9$  ng/ml vs.  $19,2\pm 5,2$  ng/ml;  $p=0,002$ ), pero no hubo diferencias significativas en los niveles de  $\beta$ -CTx ( $0,3\pm 0,1$  ng/ml vs.  $0,4\pm 0,1$ ;  $p=0,369$ ). Concluyen que los sujetos con SD presentan una menor formación ósea que la población general, hecho que podría estar asociado a una alteración en la vía de señalización Wnt.

La deficiencia de vitamina D (VD) es frecuente en la población general<sup>71,72</sup>. Los niveles bajos de VD se relacionan con menor DMO y mayor riesgo de caídas y fracturas<sup>73,74</sup>. La deficiencia de VD pudiera ser un factor de riesgo para el desarrollo de enfermedades autoinmunes<sup>75,76</sup>, enfermedad cardiovascular<sup>77,78,79</sup>, tumores<sup>80,81</sup> o infecciones<sup>82</sup>. La vitamina D también ha

sido motivo de estudio en las personas con SD, ya que presentan varios factores de riesgo para el desarrollo de hipovitaminosis D, entre ellos, baja exposición solar, sedentarismo, trastornos en la nutrición, uso de medicación y enfermedades que afectan al metabolismo óseo<sup>83</sup>.

Pocos trabajos han analizado los niveles de vitamina D en personas con SD. Nuestro grupo<sup>84</sup> no encontró diferencias en los niveles de 25OHD en un grupo de 21 personas con SD respecto a un grupo control.

Algunos trabajos evalúan el efecto de la suplementación con calcio y VD en las personas con SD. Un estudio longitudinal<sup>85</sup> realizado en 31 niños y adolescentes con SD (17 varones y 14 mujeres de 4-18 años) y 99 controles de la misma edad y sexo analizó los niveles de 25OHD y PTH al inicio y tras suplementación con 400 UI de colecalciferol al día durante una media de 12 meses (rango 8-14). Encontraron que los niveles de VD eran menores en el SD que en el grupo control, tanto al inicio ( $14\pm 88$  ng/ml vs.  $27\pm 7$  ng/ml;  $p < 0,0005$ ), como al final del estudio ( $20\pm 10$  ng/ml vs.  $28\pm 7$  ng/ml;  $p < 0,0005$ ). Las diferencias en los niveles de 25OHD entre ambos grupos se mantuvieron en las cuatro estaciones del año. Además encontraron un nivel mayor de PTH en el SD, tanto al inicio ( $54\pm 7$  pmol/l vs.  $26\pm 10$  pmol/l);  $p < 0,005$ ), como al final del estudio ( $43\pm 14$  pmol/l vs.  $26\pm 13$  pmol/L).

Zubillaga y cols.<sup>86</sup> realizaron un estudio en 23 personas con SD. A 12 de ellos se les suplementó con 800 UI de 25OHD y un gramo de calcio al día durante 1 año, mientras que 11 constituyeron el grupo control no suplementado. En el grupo suplementado el nivel de 25OHD pasó de 39 nmol/L a 75 nmol/L ( $p = 0,0003$ ) y en el no suplementado de 51 nmol/L a 57 nmol/L ( $p = ns$ ). Además, los niveles de PTH se modificaron solo en el grupo

suplementado y pasaron de 3,7 (1,3) pmol/l a 2,2 (0,8) pmol/l ( $p=0,0004$ ). Los autores consideran que podría ser beneficioso suplementar con VD a las personas con SD, por constituir un colectivo de riesgo de hipovitaminosis D.

La deficiencia de VD también se ha descrito en otros trastornos neuropsiquiátricos, como el autismo<sup>87 88</sup>.

## 7. SÍNDROME DE DOWN Y NUTRICIÓN

### 7.1. Evaluación del estado nutricional

El estado nutricional de un individuo depende de la relación entre la ingesta alimentaria y el gasto energético. Cuando la ingesta supera la demanda, nos encontramos ante individuos con sobrepeso; al revés, cuando la ingesta es inferior a la demanda, se puede llegar a un estado de desnutrición. Es relativamente sencillo determinar si una persona está francamente desnutrida o si tiene sobrealimentación. Sin embargo, valorar la existencia de estados anormales subclínicos es más complicado. Para ayudar a ello existen varias técnicas de valoración del estado nutricional, que podemos agrupar en los siguientes apartados:

- Determinación de la ingesta alimentaria.
  - Evaluación bioquímica del estado nutricional.
  - Evaluación clínica del estado nutricional.
  - Determinación de las estructuras corporales y la composición corporal.
- 
- Determinación de la ingesta alimentaria: es difícil realizar un análisis bioquímico de los alimentos que ingiere cada individuo, por ello se suelen utilizar las encuestas nutricionales. En ellas se trata de recoger los

alimentos ingeridos durante un periodo de tiempo y compararlos con las ingestas recomendadas. Nos dan una idea del patrón de consumo de alimentos; son rápidas y sencillas de realizar, pero tienen varios inconvenientes. Por un lado, es difícil recoger las cantidades exactas ingeridas; por otro, la valoración de la ingesta de ciertos minerales o vitaminas no es exacta, ya que pueden verse alterados por varias situaciones, como el tipo de cocción.

Se suelen describir tres tipos de encuestas nutricionales, en función de su ámbito de aplicación: a nivel nacional, a nivel familiar y a nivel individual. De estas últimas a su vez hay varios tipos<sup>89</sup>:

- *Recordatorio de 24 horas*: requiere una descripción detallada, en una entrevista, de todos los alimentos que conforman la dieta durante un día, así como la forma de preparación. Se realiza de forma rápida, por lo general es aceptada con facilidad y no depende de si el entrevistado sabe leer o escribir, motivos que hacen que el recordatorio de 24 horas sea el método más comúnmente seleccionado para estimar la ingesta dietética. Sin embargo tiene algunas limitaciones. Por ejemplo, este método no permite evaluar con precisión las cantidades de las porciones ingeridas, ni las variaciones semanales o estacionales<sup>90</sup>, por lo que es poco útil para investigaciones epidemiológicas<sup>91</sup>. Además depende de la memoria, la cooperación y la capacidad de comunicación del entrevistado y de la habilidad del entrevistador<sup>92</sup>.
- *Diario dietético*: es un registro detallado por parte del entrevistado de la ingestión de alimentos en el momento que son consumidos. Pueden tener una duración de entre 1 y 7 días, siendo generalmente de 3. Tiene

mayor precisión que el registro de 24 horas, y si se realiza de forma cuidadosa puede proporcionar información valiosa en cuanto al patrón alimentario. Permite obtener una estimación más exacta de las porciones que el recordatorio de 24 horas. Requiere de gran colaboración y dedicación por parte del entrevistado, y es difícil de llevar a cabo por personas con discapacidad intelectual. Además, puede presentar sesgos, ya que el individuo puede alterar su dieta al saber que se registra su consumo de alimentos<sup>93</sup>. Este hecho hace que cambie la percepción de lo comido y se cambien los patrones dietéticos de los individuos, por lo que el diario dietético es útil en programas de adelgazamiento<sup>94</sup>.

- *Registro alimentario por pesada*: consiste en determinar la cantidad de cada alimento o bebida ingerida pesándolos en una balanza, y aquéllos que no se ingirieron en su totalidad se vuelven a pesar para calcular el desperdicio. Requiere mayor cooperación por parte del individuo que los diarios dietéticos y es difícil de llevar a cabo. Se considera el método más exacto y se ha utilizado como patrón para comparar la precisión de otros métodos<sup>95</sup>.
- *Tablas de frecuencia*: comprende una lista de alimentos y una relación de la frecuencia de consumo que el sujeto marca durante un período de tiempo. Es útil para obtener una información cualitativa y descriptiva sobre patrones de consumo de alimentos. Es un método rápido y barato de administrar por lo que ha sido usado en muchos estudios epidemiológicos.

- Evaluación bioquímica del estado nutricional: se considera que los parámetros bioquímicos son indicadores de la intensidad de la desnutrición y sirven como marcadores pronósticos más que como parámetros diagnósticos. Las concentraciones plasmáticas de proteínas como la albúmina, la prealbúmina o la transferrina son un reflejo del compartimento proteico visceral, pues son proteínas de síntesis hepática.
  - Albúmina: es una proteína de vida media larga (18 días), por lo que es poco sensible a modificaciones del estado nutricional; puede mantenerse normal durante algún tiempo a pesar de haberse iniciado un estado de desnutrición. Además, existen estados como la insuficiencia hepática, la insuficiencia renal o la malabsorción en los que pueden disminuir los niveles plasmáticos de albúmina con independencia de la situación nutricional. Sin embargo, la albúmina tiene un alto valor predictivo positivo como pronóstico de complicaciones secundarias a la desnutrición, por lo que es un buen índice de valoración nutricional en la evaluación inicial<sup>96, 97</sup>.
  - Transferrina: su vida media es más corta que la de la albúmina (8 días) por lo que es más sensible que ésta para valorar cambios en el estado nutricional. Es más útil en el seguimiento de los pacientes que en la evaluación inicial, ya que los cambios en la concentración de transferrina se correlacionan con el balance nitrogenado. Hay que tener en cuenta que sus niveles se ven influidos por los niveles de hierro, por lo que hay que ser cuidadosos cuando existen ferropenia o siderosis<sup>98</sup>. Asimismo, sus niveles disminuyen en diversos procesos sistémicos, como los inflamatorios y los tumorales.

- Prealbúmina: es más sensible que la albúmina o la transferrina, pues su vida media es más corta (2 días). Se modifica rápidamente en función de los cambios en el estado nutricional y tiene buena correlación con el balance nitrogenado. Sin embargo, es un reactante de fase aguda negativo y se excreta por el riñón, por lo que los estados inflamatorios agudos y la enfermedad renal pueden modificar sus niveles<sup>99, 100</sup>.

Además de estas proteínas, se puede calcular el balance nitrogenado. Un balance nitrogenado negativo sugiere desnutrición proteica. Permite evaluar la etapa de re-nutrición; no sirve como marcador de desnutrición, pero sí como índice pronóstico.

- Evaluación clínica del estado nutricional: existen varias formas de evaluar el estado nutricional en la clínica. Una de ellas es la valoración global subjetiva (VGS)<sup>101</sup>, que permite una evaluación por medio de la historia clínica y la exploración física. Tiene mayor sensibilidad que los parámetros analíticos comentados o la antropometría. Con los datos obtenidos se engloba a los pacientes en una de estas categorías:
  - A: pacientes con adecuado estado nutricional.
  - B: pacientes con sospecha de malnutrición o malnutrición moderada.
  - C: pacientes con malnutrición grave.

Además, existen signos clínicos que nos pueden orientar a una ingesta dietética inadecuada<sup>102</sup>:

- Piel: se vuelve áspera, sin brillo y con descamación.

- Pelo: el cabello es fino, quebradizo e incluso alopecia.
- Uñas: son más finas y frágiles, con escaso crecimiento.
- Mucosas: la lengua con glositis de color rojo vivo indica carencia de ácido nicotínico, o de color violácea, que indica déficit de riboflavina.
- Facies: la pérdida de grasa provoca ojos hundidos y mejillas deprimidas (facies de Voltaire).
- Ulceraciones en las prominencias óseas
- Escasa masa muscular.
- Infecciones frecuentes.

## 7.2. Nutrición y síndrome de Down

Se estima que hasta el 30% de los niños y el 60% de los adultos con SD presentan obesidad o sobrepeso. No se conoce con exactitud la causa, pero algunos estudios sugieren la influencia de una menor actividad física, un metabolismo basal lento, comorbilidades como el hipotiroidismo, una estatura más corta y malos hábitos alimentarios.

Allison y cols.<sup>103</sup> realizaron un estudio en 13 personas con SD y 70 controles de ambos sexos para medir la tasa metabólica tras 30 minutos de reposo, mediante mascarillas que medían el oxígeno consumido y el carbónico producido. Con esos valores se realizó una calorimetría indirecta en reposo. No encontraron diferencias en el índice de masa corporal ( $29,7 \pm 6,1$  kg/cm<sup>2</sup> en SD vs.  $28,2 \pm 5,7$  kg/cm<sup>2</sup> en controles,  $p=0,37$ ), pero se observó que las personas con SD tenían una tasa metabólica menor que la muestra control ( $1252$  kcal/día  $\pm 322$  en SD vs.  $1684$  kcal/día  $\pm 385$  en controles,  $p<0,0005$ ). Esta diferencia se

mantuvo después de ajustar por otros factores como el sexo, la edad, la altura, la masa grasa o la masa libre de grasa.

Un estudio<sup>104</sup> evaluó el estado nutricional en 38 personas con SD, 15 mujeres y 23 hombres, con un rango de edad entre 16 y 38 años. Se analizaron la composición corporal (que se comentará más adelante), la ingesta de nutrientes por medio de cuestionarios y varios parámetros bioquímicos (perfil lipídico, glucosa, ácido úrico, proteínas y vitaminas). El 36,8% presentaba obesidad, definida como un IMC entre 30 y 39,9 kg/m<sup>2</sup>, y el mismo porcentaje presentó sobrepeso, definido como IMC de 25-29,9 kg/m<sup>2</sup>. Las mujeres presentaron un IMC mayor (29,1±4,3 kg/m<sup>2</sup> en mujeres vs. 27,9±4,6 kg/m<sup>2</sup> en hombres;  $p<0,001$ ). Los parámetros analíticos se encontraban dentro de los límites de la normalidad, tanto en hombres como en mujeres, excepto los niveles plasmáticos de ácido úrico, que se encontraron elevados en los hombres, mientras que fueron normales en las mujeres (7,2±0,9 mg/dl vs. 5,2±0,6 mg/dl;  $p<0,05$ ). Hubo diferencias en la ingesta energética entre hombres y mujeres (1909±337 Kcal/día en mujeres vs. 2260±284 Kcal/día en hombres,  $p<0,05$ ), pero no en la ingesta de lípidos (35,9±3,6% en mujeres vs. 35,1±3,1% en hombres; ingesta recomendada de lípidos: 30-35% del total de energía ingerida), proteínas (18,8±2,5% en mujeres vs. 16,3±2,1% en hombres; ingesta recomendada de proteínas: 10-15% del total de energía ingerida) o hidratos de carbono (45,3±2,7% en mujeres vs. 48,6±3,9% en hombres; ingesta recomendada de proteínas: 50-60% del total de energía ingerida).

Otro estudio<sup>105</sup> comparó la ingesta de nutrientes en 10 preadolescentes con SD con 10 controles sin discapacidad de similares edad y peso. Las personas con SD presentaron una estatura menor que los controles (120±15 cm. en SD

vs.  $131\pm 18$  cm. en controles,  $p<0,001$ ). Se calculó la ingesta por medio de una encuesta de tres días, dos días laborables y un día de fin de semana, y el gasto energético por medio de la técnica del agua doblemente marcada. No hubo diferencias en la ingesta calórica ( $1861\pm 488$  kcal/día en SD vs.  $2393\pm 781$  kcal/día en controles,  $p=0,13$ ), ni en el gasto energético ( $1680\pm 477$  kcal/día en SD vs.  $1957\pm 613$  kcal/día,  $p=0,35$ ). Sí se encontraron diferencias cuando se expresó la ingesta calórica como porcentaje de la RDA (Recommended Dietary Allowance:  $86,5\pm 28,6\%$  en SD vs.  $111,3\pm 21,6\%$  en controles,  $p<0,05$ ). No se encontraron diferencias en la ingesta de macronutrientes (proteínas, hidratos de carbono y grasas), ni de colesterol. Respecto a los micronutrientes, las personas con SD presentaron una menor ingesta de riboflavina ( $1,9\pm 0,7$  mg en SD vs.  $3,1\pm 1,3$  mg en controles,  $p<0,05$ ), piridoxina ( $1,4\pm 0,3$  mg en SD vs.  $2,2\pm 1,0$  mg en controles,  $p<0,05$ ), hierro ( $10,4\pm 4,3$  mg en SD vs.  $17,4\pm 7,5$  mg en controles,  $p<0,05$ ) y calcio ( $897\pm 437$  mg vs.  $1339\pm 350$  mg en controles,  $p<0,05$ ). La ingesta de vitamina A, vitamina E, vitamina C, tiamina, niacina, ácido fólico, cobre, selenio y zinc fue similar en ambos grupos. Las personas con SD no alcanzaron el 80% de las RDA para varios nutrientes, algo similar a lo que ocurrió en el grupo control. Las diferencias con los controles aumentaron al estratificar los pacientes con SD en obesos y no obesos, siendo menor la ingesta de varios nutrientes en el grupo de los no obesos.

## **8. SÍNDROME DE DOWN Y COMPOSICIÓN CORPORAL**

### **8.1. Introducción a la composición corporal**

Desde un punto de vista cualitativo general podemos dividir el cuerpo humano en 4 compartimentos o componentes: masa grasa, masa ósea, masa

magra y agua. La influencia de cada uno de ellos en el peso corporal varía fisiológicamente con el crecimiento y el envejecimiento, y, patológicamente, con la enfermedad.

Existen muchos métodos para determinar la composición corporal. Algunos de ellos son<sup>106</sup>:

- Antropometría: consiste en la medición del cuerpo. Es la técnica más utilizada, por ser simple, segura y de bajo costo<sup>107</sup>. Se suelen valorar los siguientes parámetros:
  - Índice de masa corporal (IMC): consiste en la relación entre el peso en kilogramos y la altura al cuadrado en metros. Se utiliza para valorar si un individuo tiene sobrepeso, pero no es capaz de discriminar entre los tejido graso y muscular. El IMC se puede correlacionar con la grasa<sup>108</sup>, pero esta relación es poco específica, ya que el porcentaje de grasa depende del sexo, la edad y la raza<sup>109</sup>.
  - Circunferencia de cintura: da una idea de la obesidad abdominal, que puede relacionarse con el riesgo de sufrir ciertas enfermedades. El índice cintura-cadera nos puede dar una idea de la distribución de la grasa corporal.
  - Pliegue cutáneo: consiste en medir la grasa subcutánea, que guarda relación con la grasa total. Se mide con plicómetros y precisa de cierto entrenamiento.
  - Masa muscular: generalmente se mide en el brazo, y su cálculo es sencillo. Se mide la circunferencia del brazo y se le resta la masa grasa del mismo medida previamente con un plicómetro. Esta masa

muscular se puede comparar con el percentil poblacional para valorar si existe desnutrición.

Combinando varias medidas antropométricas, como el peso, la altura, los pliegues cutáneos, y los diámetros óseos y musculares, se pueden estimar por medio de ecuaciones la cantidad de masa grasa y del tejido libre de grasa<sup>110</sup>.

- Pletismografía o hidrodensitometría: ambas usan el mismo principio. La hidrodensitometría consiste en medir al sujeto en seco y sumergirlo en agua. En la pletismografía por desplazamiento de aire (PDA) se introduce al sujeto en una cámara sellada que mide el volumen del paciente por el desplazamiento del aire. Ambas técnicas calculan el volumen corporal y a través de técnicas validadas se puede calcular la masa grasa y la masa libre de grasa<sup>107</sup>.
- Excreción urinaria de creatinina: por medio de un espectrómetro se mide la creatinina en orina, que es un metabolito de la creatina, el 98% de la cual se encuentra en el músculo. La creatina se relaciona de forma directa con la excreción de creatinina y se sabe que un miligramo de creatinina equivale a 0,88 kg de músculo. Esta técnica se puede ver alterada por las dietas hiperproteicas, el ejercicio físico o el crecimiento.
- Dilución de solutos isotópicos: por medio de isótopos marcados y midiendo su dilución en el agua corporal se puede calcular la cantidad de agua del organismo. Esta técnica permite calcular la masa grasa y la masa libre de grasa. En adultos sanos la masa libre de grasa tiene un 73% de agua, por lo que se puede calcular conociendo el agua corporal total. La masa grasa se calcula como la diferencia del peso con la masa

libre de grasa. Como es obvio, esta técnica no es valorable en patologías que impliquen una retención de líquidos o deshidratación<sup>107</sup>.

- Bioimpedancia: se basa en la resistencia que ofrecen los diferentes tejidos corporales al paso de energía eléctrica. La masa magra ofrece menos resistencia que la masa grasa, por su alto contenido en agua. De esta forma, individuos con más cantidad de masa magra o de agua libre ofrecen menor oposición al paso de la corriente eléctrica. Para el cálculo de los compartimentos corporales se requieren ecuaciones para poblaciones específicas. Las mediciones pueden verse influidas por la colocación de los electrodos, la posición del paciente, el nivel de hidratación, la temperatura ambiente y el ciclo menstrual<sup>107</sup>.
- Técnicas de imagen: la tomografía axial computarizada y la resonancia magnética permiten hacer una estimación de la composición corporal, y son las únicas técnicas que permiten estudiar la distribución de la grasa y distinguir entre la grasa visceral y la grasa subcutánea. Tienen utilidad para aquéllas patologías en las que es importante estudiar los cambios de distribución de la grasa además de los cambios de la cantidad de grasa, como ocurre en la lipodistrofia<sup>107</sup>.
- Absorciometría de rayos X de dos energías (DXA)<sup>107, 111</sup>:

Los primeros densitómetros eran de fotón único. Aparecieron en la década de los 60 y usaban como fuente de emisión de fotones el  $I^{125}$  o el  $Am^{241}$ . Permitían estimar el contenido óseo a nivel periférico (calcáneo o radio distal). En las décadas de los 70 y 80 se comenzó a usar la absorciometría de doble fotón, primero con dos radioisótopos y posteriormente con  $Ga^{153}$  con dos niveles de energía. De esta forma se

pudo distinguir entre el tejido óseo y no óseo y calcular la masa ósea a nivel central, como la columna o la cadera. Actualmente se usan los rayos X de doble energía como emisores de fotones, pues ofrecen imágenes de mejor calidad, con exploraciones más cortas y con menos radiación. En un principio la DXA se utilizó para la cuantificación de la masa ósea y la predicción del riesgo de fracturas en pacientes con osteoporosis. Actualmente también se usa para el estudio de composición corporal. La DXA permite un estudio de la composición corporal en función de tres compartimentos: la masa grasa, que ofrece una atenuación menor al haz de rayos X; la masa magra, con una atenuación intermedia; y la masa ósea, que produce mayor atenuación. Los equipos de DXA constan de una mesa donde el sujeto se coloca en decúbito supino con aducción de las extremidades, una fuente emisora de rayos X de una intensidad entre 40 y 70 KeV en función del equipo utilizado, y una fuente receptora que recibe la energía atenuada en función del tejido. La aplicación de la DXA tiene importancia en el ámbito de la salud, la nutrición y la actividad física. Factores como el tamaño corporal, la cantidad de grasa, el nivel de hidratación, las deformidades óseas y las prótesis articulares pueden influir en el estudio. La DXA no es capaz de distinguir la masa grasa visceral y la subcutánea. Además, los valores de medición pueden cambiar en función del fabricante. Por otra parte, la adquisición e instalación del equipo es costosa. No obstante, los equipos de DXA son capaces de analizar el compartimento óseo, magro y graso de todo el organismo o por segmentos corporales, con baja irradiación. El error cometido en la medición es menor

que el producido por otras técnicas y la precisión del método permite usarlo como técnica de referencia.

## 8.2. Composición corporal y masa ósea

Las variables antropométricas y de composición corporal pueden influir en la DMO. Se ha descrito una relación positiva entre el peso y la DMO en ambos sexos<sup>112,113,114,115,116</sup>. Un estudio en adultos de ambos sexos en EEUU encuentran que por cada unidad que aumentó el IMC se incrementó la DMO en CF en  $0,0082 \text{ g/cm}^2$  ( $p < 0,001$ )<sup>117</sup>.

Varios trabajos han analizado la relación de los parámetros de composición corporal y la masa ósea (DMO) determinados por DXA. Los valores que aporta la DXA son fundamentalmente el componente de grasa (masa grasa o “Fat mass”) y el componente muscular (masa muscular o “Lean mass”), tanto en valores absolutos como en porcentaje. Algunos trabajos encuentran que son ambos componentes, grasa y muscular, los que influyen sobre la DMO<sup>118,119,120,121</sup>, y que factores como el IMC<sup>119</sup>, la menopausia, la edad<sup>122, 123</sup>, o el consumo de tabaco<sup>124</sup> podrían influir en esta asociación.

Algunos autores sugieren que el componente grasa es el más influyente sobre el hueso<sup>125,126,127,128</sup>, sobre todo en las mujeres<sup>129</sup>, y otros apuntan más al componente muscular o magro<sup>44,116,130,131</sup>. Un metaanálisis reciente<sup>132</sup> que identifica 44 estudios (1989-2013) examina la relación entre masa grasa, muscular y DMO y observa que la relación de la masa muscular con la DMO es más fuerte que la de la masa grasa. La correlación entre la masa muscular y la DMO fue de 0,33 en columna, 0,39 en cuello femoral y 0,46 en la DMO corporal total, mientras que con la masa grasa fue de 0,24 en columna y 0,28 en cuello

femoral y corporal total. Esta tendencia se mantiene para ambos sexos, aunque es mayor en los hombres que en las mujeres, probablemente como reflejo de la mayor masa muscular y actividad física de los varones.

Los trabajos que analizan la influencia de la masa muscular o magra sobre la DMO son de especial interés, sobre todo por la reciente relación que se ha establecido entre sarcopenia y osteoporosis<sup>133</sup>.

La sarcopenia es la reducción de la masa y la función muscular que ocurre sobre todo con el envejecimiento. Aunque no hay un consenso para definir la sarcopenia, se considera que es necesario medir la masa muscular y la fuerza muscular para el diagnóstico de la misma<sup>134,135</sup>. La DXA es una técnica útil para determinar la composición corporal<sup>136</sup>. La sarcopenia y la OP tienen factores de riesgo en común, entre ellos la edad. Se produce una pérdida de masa muscular por encima de los 30 años, concretamente un 1-2% anual por encima de los 50 años. Las personas con más de 80 años han perdido el 50% de su masa muscular<sup>137</sup>. También los niveles bajos de VD, insuficiencia de testosterona, estrógenos o la malnutrición pueden influir en esta asociación<sup>138</sup>. Numerosos estudios encuentran una relación entre sarcopenia y DMO baja<sup>139, 140,141,142</sup>. Un trabajo muy reciente<sup>143</sup> que analiza la relación entre sarcopenia y osteoporosis en una cohorte de 17.891 sujetos de tres etnias diferentes, encuentra que las personas con sarcopenia tienen dos veces más riesgo de osteoporosis comparadas con los sujetos normales (OR = 2,04; 95 % CI = 1,61-2,60). En hombres mayores de 60 años con baja masa muscular (definida como masa muscular apendicular/altura<sup>2</sup> inferior a 7,26 Kg/m<sup>2</sup>) también se encuentra una DMO en CF menor respecto a los que tenían una masa muscular mejor<sup>144</sup>. Un trabajo publicado en el 2015 encuentra que las personas

con sarcopenia tienen mayor riesgo de caídas en el último año (OR 2,51; IC 1,09-5,81;  $p=0,03$ ), así como de fracturas (OR 2,50; IC 1,05-5,92;  $p=0,04$ )<sup>145</sup>. En un estudio realizado en 216 mujeres con fractura vertebral osteoporótica y 1608 sin fracturas se describe una prevalencia de sarcopenia mayor en las fracturadas (42,3% vs. 25,9%,  $p<0,001$ ), así como una masa muscular inferior (5,62 vs. 5,97 kg/m<sup>2</sup>,  $p<0,001$ )<sup>146</sup>.

Por lo tanto, parece de especial interés estudiar las variables antropométricas y de composición corporal en el análisis de la masa ósea.

### **8.3. Composición corporal y síndrome de Down**

Las personas con SD tienen alteraciones en la composición corporal. Con frecuencia se describen alteraciones musculares, debido en parte al descenso de actividad física, la hipotonía muscular, el hipogonadismo y la disfunción tiroidea. Estas alteraciones musculares podrían contribuir a una menor masa ósea<sup>147</sup>. Por otra parte, también el componente de grasa corporal se ve alterado en el SD, ya que las personas con SD son con más frecuencia obesos y la grasa corporal puede tener una diferente distribución. Este hecho podría influir también en su masa ósea<sup>148</sup>.

Los trabajos que analizan los componentes muscular y graso en hombres y mujeres con SD son, por tanto, de especial importancia. Sin embargo, hay pocos estudios en este sentido y la mayoría son en niños. Un estudio<sup>149</sup> en 70 niños de ambos sexos con SD (entre 5 y 18 años) midió variables antropométricas, de bioimpedancia y composición corporal por DXA. No encontró diferencias entre sexos, ni en la altura (135,9±16,0 cm en mujeres vs. 140,4±16,9 en hombres,  $p=ns$ ), ni en el peso (42,6±18,3 kg vs. 42,3±13,1,

p=ns) o el IMC ( $22,0 \pm 6,2$  kg/m<sup>2</sup> vs.  $21,0 \pm 3,6$  kg/m<sup>2</sup>, p=ns). Con respecto a los hombres, las mujeres con SD presentaban más masa grasa por bioimpedancia ( $601,3 \pm 93,3$  Ω vs.  $557,9 \pm 84,0$  Ω, p=0,48), o por DXA tanto en valores absolutos ( $13,7 \pm 11,1$  kg vs.  $8,6 \pm 5,1$  kg, p=0,022) como en porcentaje ( $30,5 \pm 12,8\%$  vs.  $22,3 \pm 11,4\%$ , p=0,007). Hubo buena correlación entre las tres técnicas de medida (r=0,90). Otro estudio<sup>150</sup> realizó un análisis de antropometría y composición mediante DXA a 34 personas (22 chicos y 12 chicas) con SD (13 y 21 años) para valorar si el IMC se relacionaba con la cantidad de grasa. Los hombres presentaron mayor altura ( $155,9 \pm 5,6$  cm vs.  $142,6 \pm 3,9$  cm), mayor peso ( $63,5 \pm 11,6$  kg vs.  $50,2 \pm 9,4$  kg) y mayor IMC ( $26,1 \pm 4,1$  kg/m<sup>2</sup> vs.  $24,7 \pm 4,4$  kg/m<sup>2</sup>) que las mujeres. La cantidad de masa libre de grasa fue mayor en los hombres ( $46,0 \pm 63,7$  kg vs.  $32,5 \pm 37,5$  kg), mientras el porcentaje de grasa fue en consecuencia menor en ellos ( $27,3 \pm 5\%$  vs.  $34,8 \pm 5,1\%$ ).

En un estudio<sup>151</sup> realizado en 28 niños con SD y 35 hermanos sin SD (3-10 años), los niños con SD presentaron menor peso (20,4 kg vs. 25,3 kg, p=0,003), menor altura (107,2 cm vs. 122,2 cm, p<0,01) y mayor IMC ( $17,4$  kg/m<sup>2</sup> vs.  $15,8$  kg/m<sup>2</sup>, p<0,01) que los controles. En el estudio de composición, la masa libre de grasa medida por pliegue cutáneo y DXA fue similar para niños con SD ( $21,2 \pm 6,0$  kg y  $20,4 \pm 6,8$  kg, respectivamente) y controles ( $23,8 \pm 7,7$  kg y  $23,3 \pm 8,3$  kg, respectivamente), con buena correlación entre ambas técnicas (r=0,99, p<0,001). La medición de la masa grasa con las dos técnicas también mostró valores similares en niños con SD ( $7,3 \pm 3,7$  kg y  $8,6 \pm 3,7$  kg, respectivamente) y controles ( $7,0 \pm 5,3$  kg y  $8,0 \pm 4,9$  kg, respectivamente), con alta correlación entre ambas técnicas (r=0,97, p<0,001).

Un estudio de González-Agüero y cols.<sup>148</sup> comparó la masa grasa y muscular de personas con SD con la de controles. Analizaron un grupo de 31 niños y adolescentes con SD (14 mujeres y 17 hombres) de entre 10 y 19 años, así como 32 personas sin SD, de sexo y edad similares. Se realizó un estudio antropométrico que consistía en medición de altura, peso, circunferencia de cintura y cálculo del IMC, así como una densitometría para calcular la masa magra y grasa y una PDA para calcular el porcentaje de grasa. Las personas con SD eran más bajas ( $145,2 \pm 11,6$  cm vs.  $163,2 \pm 12,4$  cm,  $p \leq 0,005$ ) y con menos peso ( $46,7 \pm 12,2$  kg vs.  $55,6$  kg,  $p \leq 0,005$ ), pero no hubo diferencias en el IMC ( $21,7 \pm 3,7$  kg/m<sup>2</sup> vs.  $20,7 \pm 3,5$  kg/m<sup>2</sup>,  $p > 0,005$ ), ni en la circunferencia de cintura ( $75,4 \pm 11,1$  cm vs.  $74,6 \pm 8,3$  cm,  $p > 0,005$ ). El porcentaje de grasa fue similar para ambos grupos, tanto con DXA ( $24,7 \pm 7,8\%$  vs.  $24,4 \pm 7,4\%$ ) como con PDA ( $25,8 \pm 10,1\%$  vs.  $24,3 \pm 9,8\%$ ). Las mujeres presentaron mayor porcentaje de grasa que los hombres en el grupo SD y en el grupo control, tanto por DXA (SD:  $30,4 \pm 5,2\%$  vs.  $19,9 \pm 6,3\%$ ,  $p \leq 0,005$ ; controles:  $30,2 \pm 6,1\%$  vs.  $20,4 \pm 5,4\%$ ,  $p \leq 0,005$ ) como con PDA (SD:  $29,9 \pm 11,5\%$  vs.  $22,1 \pm 7,0\%$ ,  $p \leq 0,005$ ; controles:  $31,1 \pm 8,3\%$  vs.  $19,4 \pm 7,8\%$ ,  $p \leq 0,005$ ). Después de ajustar por el estadio de Tanner, el peso y la altura, en comparación con el grupo control, las mujeres con SD presentaban más masa grasa y masa magra en el tronco y menos en extremidades inferiores. Los hombres con SD presentaban más masa grasa en extremidades superiores y en el conjunto total del cuerpo, pero presentaban menos masa magra total y en extremidades inferiores. Al comparar por sexos, las mujeres con SD y las mujeres control presentaron más masa grasa y menos masa magra que los hombres en todas las regiones corporales estudiadas. Concluyeron estos autores que a pesar de presentar

una circunferencia de cintura, un IMC y un porcentaje de grasa similar entre ambos grupos, hay una distribución diferente de la masa grasa y magra.

Otro estudio<sup>52</sup>, ya mencionado anteriormente, valoró también la composición corporal en personas con SD y controles por antropometría y DXA. Los adolescentes con SD tenían menor altura ( $125,9 \pm 7,4$  cm) que los controles ( $134,2 \pm 7,1$  cm,  $p < 0,05$ ) y mayor IMC ( $19,7 \pm 2,9$  kg/m<sup>2</sup> vs.  $16,7 \pm 1,4$  kg/m<sup>2</sup>,  $p < 0,05$ ). No hubo diferencias en el peso entre ambos grupos. Tampoco hubo diferencias estadísticamente significativas en la cantidad de masa grasa ( $7,7 \pm 3,9$  kg vs.  $4,9 \pm 2,3$  kg,  $p > 0,05$ ) ni en la masa muscular ( $22,5 \pm 2,9$  kg vs.  $23,7 \pm 3,2$  kg,  $p > 0,05$ ).

Se ha publicado algún estudio sobre composición corporal en adultos con SD. Uno de ellos por nuestro grupo<sup>44</sup>. En dicho estudio se realizó una antropometría y composición corporal por DXA a 39 SD y 78 controles. Las personas con SD presentaron menor altura ( $151 \pm 8$  cm en los SD vs.  $172 \pm 9$  cm en los controles,  $p < 0,001$ ) y menor peso ( $60 \pm 10$  kg vs.  $68 \pm 12$  kg,  $p < 0,001$ ), pero mayor IMC ( $26,3 \pm 4,2$  kg/m<sup>2</sup> vs.  $23,1 \pm 3,0$  kg/m<sup>2</sup>,  $p < 0,001$ ). Se observó que las personas con SD tenían menos masa magra que los controles ( $37,7 \pm 6,4$  kg vs.  $45,0 \pm 9,3$  kg,  $p < 0,001$ ), pero no se encontraron diferencias en el porcentaje de masa magra ( $71,4 \pm 8,2\%$  vs.  $70,1 \pm 8,9\%$ ,  $p = ns$ ), masa grasa ( $15,4 \pm 6,8$  kg vs.  $16,1 \pm 6,3$ ,  $p = ns$ ) ni en el porcentaje de grasa ( $27,4 \pm 9,2\%$  vs.  $25,4 \pm 8,2\%$ ,  $p = ns$ ).

Otro estudio similar<sup>47</sup> valoró la composición corporal por DXA en 67 personas con SD (33 mujeres y 34 hombres) entre 14 y 40 años y un grupo control ajustado en edad y sexo. Al comparar con los controles del mismo sexo, se observó que los hombres con SD tenían menor altura ( $152,1 \pm 7,2$  cm vs.  $172,6 \pm 6,0$  cm,  $p = 0,001$ ) y masa muscular ( $22,9 \pm 3,5$  kg vs.  $30,5 \pm 4,3$  kg,

p=0,001), pero no encontraron diferencias en el IMC ( $26,6\pm 3,5$  kg/m<sup>2</sup> vs.  $24,8\pm 4,2$  kg/m<sup>2</sup>, p=0,278) o el porcentaje de grasa ( $24,9\pm 7,8\%$  vs.  $21,3\pm 8,4\%$ , p=0,399). Las mujeres con SD también presentaron menos altura ( $142,4\pm 6,6$  cm vs.  $162,1\pm 4,8$  cm, p=0,001) y masa muscular ( $14,6\pm 2,8$  kg vs.  $20,0\pm 2,9$  kg, p=0,001) que sus controles, sin embargo presentaron mayor IMC ( $27,2\pm 5,1$  kg/m<sup>2</sup> vs.  $22,6$  kg/m<sup>2</sup>, p=0,001) y mayor porcentaje de grasa ( $38,7\pm 8,7\%$  vs.  $27,4\pm 6,5\%$ , p=0,001). Entre los pacientes con SD, los hombres tenían mayor altura ( $152\pm 7,2$  cm vs.  $142,4\pm 6,6$  cm, p=0,001) y masa muscular ( $22,9\pm 3,5$  kg vs.  $14,6\pm 2,8$  kg, p=0,001) que las mujeres y menos porcentaje de grasa ( $24,9\pm 7,8\%$  vs.  $38,7\pm 8,7\%$ , p=0,001). No hubo diferencias en el peso ( $61,7\pm 9,8$  kg vs.  $55,6\pm 13,0$  kg, p=0,166) o el IMC ( $26,6\pm 3,5$  kg/m<sup>2</sup> vs.  $27,2\pm 5,1$  kg/m<sup>2</sup>, p=1).

En resumen, las personas con SD, tanto niños como adultos, tienen una menor altura y un menor peso que la población general; con un IMC en ocasiones mayor. Los resultados respecto a la masa grasa, masa magra y porcentaje de grasa son inconsistentes entre los distintos estudios. Al estratificar por sexos se observa que, al igual que en la población general, los hombres con SD son más altos y con mayor peso que las mujeres. Además presentan una mayor masa magra y un menor porcentaje de grasa.

A continuación se muestra una tabla resumen de los estudios comentados.  
(Tabla 2)

Tabla 2: Resumen de los estudios de composición corporal.

<b>Estudio</b>	<b>Edad (años)</b>	<b>Peso (kg)</b>	<b>Altura (cm)</b>	<b>IMC (kg/m<sup>2</sup>)</b>	<b>Masa magra (kg)</b>	<b>Masa grasa (kg)</b>	<b>% grasa</b>
Loveday <sup>149</sup> ♂+♀	5-18	42,6	135,9	22,0		13,7	30,5
		42,3	140,4	21,0		8,6	22,3
Bandini <sup>150</sup> ♂+♀	13-21	50,2	142,6	24,7		32,5	34,8
		63,5	155,9	26,1		46,0	27,3
Hill <sup>151</sup>	3-10	20,4	107,2	17,4		20,4	
G.-Agüero <sup>148</sup> ♂+♀	10-19	46,7	145,2	21,7			24,7
		42,9	138,9	22,4	≈32	≈15	30,4
		48,7	150,8	21,0	≈40	≈12	19,9
Wu <sup>52</sup>	7-10	31,3	125,9	19,65	22,56	7,73	
Guijarro <sup>44</sup>	18-45	60	151	26,3	37,7	15,4	27,4
Baptista <sup>47</sup> ♂+♀	14-40	55,6	142,4	27,2	14,6		38,7
		61,7	152,1	26,6	22,9		24,9





**J**USTIFICACIÓN

y

**O**BJETIVOS



Con todo lo expuesto anteriormente en la introducción, parece que las personas con SD tienen una masa ósea disminuida. Como ya se ha explicado, los mecanismos por los que se produce no se conocen bien, aunque los hábitos de vida o una morfología corporal diferente podrían influir en este hecho. Hemos querido realizar este trabajo para analizar cuál es la masa ósea de las personas con SD teniendo en cuenta el tamaño del hueso y las diferentes variables que pueden influir en la misma.

Para determinar si las personas con SD tienen menor masa ósea que la de la población general hemos desarrollado un trabajo consistente en valorar la DMO y DMOv en personas de ambos sexos con SD, analizando diferentes factores que puedan influir en la misma, como hábitos de vida, situación nutricional, aspectos morfológicos y de composición corporal. De esta manera, hemos pretendido ampliar y replicar los resultados de un estudio previo de nuestro grupo efectuado en una muestra de menor tamaño, profundizar en los mecanismos implicados y analizar la evolución temporal de la masa ósea en esta población.

Los objetivos concretos de nuestro estudio han sido los siguientes:

1. Conocer si la masa ósea de las personas con SD es menor que la de las personas sanas de la misma edad y sexo. Calcular la DMO volumétrica para determinar la influencia del tamaño corporal en la densidad mineral ósea en este síndrome y analizar diferencias por sexos si las hubiera. Analizar el TBS, parámetro en principio independiente del tamaño del hueso.

2. Estudiar el estilo de vida de las personas con SD como su grado de actividad física, exposición solar, comorbilidad y estado nutricional. Determinar la posible influencia de estas variables sobre la masa ósea.
3. Estudiar aspectos antropométricos y de composición corporal en las personas con SD y analizar posibles diferencias entre sexos.
4. Analizar los marcadores de remodelación ósea en las personas con SD y determinar cuál es la prevalencia de hipovitaminosis D en esta población.
5. Establecer cuál es la relación de diferentes variables clínicas y de composición corporal con la masa ósea.
6. Valorar la evolución de la masa ósea con la edad en las personas con SD.





# MATERIAL Y MÉTODOS



## **1. TIPO DE ESTUDIO**

Se trata de un estudio de casos y controles. Todos los sujetos incluidos en el estudio dieron su consentimiento informado y se respetaron los principios establecidos en la declaración de Helsinki. El estudio se realizó en Noviembre y Diciembre de 2013.

## **2. POBLACIÓN ESTUDIADA**

### **2.1. Casos**

Se incluyeron a personas diagnosticadas de Síndrome de Down de ambos sexos mayores de 18 años. La selección de los casos se realizó desde la consulta de SD del Servicio de Medicina Interna (Hospital Universitario Marqués de Valdecilla. Santander. España). Se solicitó información sobre casos adicionales a la Fundación Síndrome de Down de Cantabria.

Todos los casos incluidos aceptaron y firmaron el consentimiento informado (ellos mismos o sus tutores en caso de incapacidad legal) para la realización de este trabajo.

### **2.2. Controles**

Los controles fueron personas sin discapacidad psíquica, ni síndrome de Down. La selección de los controles se hizo entre voluntarios, amigos y familiares de los investigadores y personal sanitario del hospital, que deseaba participar en el estudio. Todos los participantes aceptaron y firmaron el consentimiento informado.

### **2.3. Tamaño de la muestra**

El número de participantes fue de 153 (76 casos y 77 controles). No se realizó cálculo del tamaño muestral porque se incluyeron todos los pacientes disponibles con síndrome de Down, ya que el estudio además de interés de investigación tiene un objetivo de mejora asistencial. Los controles se seleccionaron con la misma edad y sexo que los casos.

### **2.4. Criterios de exclusión**

- Rechazo a la participación en el estudio.
- Mujeres embarazadas.
- Personas con tratamiento para la osteoporosis.
- Incapacidad física que no permita la realización de la densitometría.

## **3. VARIABLES REGISTRADAS Y CARÁCTER DE LAS MISMAS**

A continuación se señalan las variables que se recogieron en el estudio, indicando el carácter (cualitativo, cuantitativo o semicuantitativo) y la definición de las mismas. Los aspectos técnicos se describen más adelante.

### **3.1. Variables epidemiológicas generales**

- Caso y control (variable cualitativa dicotómica): 1, caso; 2, control
- Sexo (variable cualitativa dicotómica): 1, varón; 2, mujer.
- Edad en años (variable cuantitativa)
- En las mujeres:
  - Edad de menarquia (variable cuantitativa)
  - Edad de menopausia (variable cuantitativa)

- Peso en Kg (variable cuantitativa)
- Talla en cm (variable cuantitativa)
- Índice de masa corporal (IMC) en Kg/m<sup>2</sup> (variable cuantitativa)

### 3.2. Variables clínicas

VARIABLES CLÍNICAS RECOGIDAS DE LA HISTORIA ANTIGUA DEL SUJETO O POR LA INFORMACIÓN APORTADA POR LOS MISMOS PARTICIPANTES O SUS FAMILIARES RELACIONADOS CON EL SÍNDROME DE DOWN O CON EL RIESGO DE OSTEOPOROSIS (NO SE RECOPILARON HÁBITOS TÓXICOS POR SER INEXISTENTES EN LA POBLACIÓN A ESTUDIO):

- Hipertensión (variable cualitativa): 1, sí; 2, no.
- Diabetes mellitus (variable cualitativa): 1, sí; 2, no.
- Dislipemia (variable cualitativa): 1, sí; 2, no.
- Cardiopatía (variable cualitativa): 1, sí; 2, no.
- Cardiopatía isquémica (variable cualitativa): 1, sí; 2, no.
- Cardiopatía valvular (variable cualitativa): 1, sí; 2, no.
- Arritmias (variable cualitativa): 1, sí; 2, no.
- Malformaciones cardíacas congénitas (variable cualitativa): 1, sí; 2, no.
- Síndrome de apnea del sueño (variable cualitativa): 1, sí; 2, no.
- Epilepsia (variable cualitativa): 1, sí; 2, no.
- Demencia (variable cualitativa): 1, sí; 2, no.
- Hipotiroidismo (variable cualitativa): 1, sí; 2, no.
- Hipertiroidismo (variable cualitativa): 1, sí; 2, no.
- Cataratas (variable cualitativa): 1, sí; 2, no.
- Miopía (variable cualitativa): 1, sí; 2, no.

- Hipermetropía (variable cualitativa): 1, sí; 2, no.
- Astigmatismo (variable cualitativa): 1, sí; 2, no.
- Hipoacusia (variable cualitativa): 1, sí; 2, no.
- Otitis de repetición (variable cualitativa): 1, sí; 2, no.
- Estreñimiento (variable cualitativa): 1, sí; 2, no.
- Tumores sólidos (variable cualitativa): 1, sí; 2, no.
- Neoplasias hematológicas (variable cualitativa): 1, sí; 2, no.
- Fracturas (variable cualitativa): 1, sí; 2, no.
- Fracturas traumáticas (variable cualitativa): 1, sí; 2, no.
- Tipo de fracturas (variable cualitativa): 1, huesos largos; 2, vértebra; 3, cadera; 4, manos/pies.
- Insuficiencia renal (variable cualitativa): 1, sí; 2, no.
- Insuficiencia hepática (variable cualitativa): 1, sí; 2, no.
- Enfermedades de malabsorción (variable cualitativa): 1, sí; 2, no.
- Enfermedades inflamatorias (variable cualitativa): 1, sí; 2, no.
- Tratamiento anticonvulsivo (variable cualitativa): 1, sí; 2, no.
- Tratamiento con psicofármacos (variable cualitativa): 1, sí; 2, no.
- Tratamiento con anticoagulantes (variable cualitativa): 1, sí; 2, no.
- Tratamiento con antiácidos (variable cualitativa): 1, sí; 2, no.
- Tratamiento con diuréticos (variable cualitativa): 1, sí; 2, no.
- Tratamiento con corticoides (variable cualitativa): 1, sí; 2, no.
- Tipo de corticoides (variable cualitativa).
- Dosis de corticoides (variable cualitativa).

### **3.3. Encuesta de actividad física**

Se valoró la actividad física mediante el cuestionario corto internacional de actividad física (IPAQ). La versión corta de IPAQ pregunta sobre 3 tipos específicos de actividad, que son “andar”, “actividades de intensidad moderada” y “actividades de intensidad vigorosa”. Se recogieron los días/semana y minutos/día de cada una de ellas. Los resultados se mostrarán como una variable cuantitativa continua (en MET-minuto/semana) (Anexo 1)

### **3.4. Encuesta de exposición solar**

Se realizó una encuesta para valorar los hábitos de exposición solar (Anexo 2). En ella se registraron variables cuantitativas en cuanto a tiempo de exposición solar y otras variables cualitativas como las preferencias de en cuanto a la exposición solar o el uso de protección solar entre otros.

### **3.5. Encuesta nutricional**

Se realizó la encuesta nutricional de tres días (Anexo 3) que los participantes rellenaron en su domicilio. Mediante esta encuesta obtuvimos la ingesta media diaria de:

- Componentes de la dieta:
  - Proteínas en gramos (variable cuantitativa)
  - Lípidos en gramos (variable cuantitativa)
  - Carbohidratos en gramos (variable cuantitativa)
  - Energía en kilocalorías (variable cuantitativa)

- **Minerales:**
  - Fósforo en mg (variable cuantitativa)
  - Magnesio en mg (variable cuantitativa)
  - Calcio en mg (variable cuantitativa)
  - Hierro en mg (variable cuantitativa)
  - Zinc en mg (variable cuantitativa)
  - Sodio en mg (variable cuantitativa)
  - Potasio en mg (variable cuantitativa)
  - Yodo en µg (variable cuantitativa)
  - Selenio en µg (variable cuantitativa)
  - Cobre en µg (variable cuantitativa)
  - Flúor en µg (variable cuantitativa)
  - Cloro en mg (variable cuantitativa)
  - Manganeso en mg (variable cuantitativa)
  - Cromo en µg (variable cuantitativa)
  - Molibdeno en µg (variable cuantitativa)
  
- **Vitaminas**
  - Vitamina C en mg (variable cuantitativa)
  - Tiamina B1 en mg (variable cuantitativa)
  - Riboflavina B2 en mg (variable cuantitativa)
  - Ácido nicotínico en mg (variable cuantitativa)
  - Piridoxina B6 en mg (variable cuantitativa)
  - Vitamina A (retinol) en µg (variable cuantitativa)
  - Vitamina D en µg (variable cuantitativa)

- Vitamina E en mg (variable cuantitativa)
- Ácido fólico libre en  $\mu\text{g}$  (variable cuantitativa)
- Ácido fólico total en  $\mu\text{g}$  (variable cuantitativa)
- Cianocobalamina B12 en  $\mu\text{g}$  (variable cuantitativa)
- Biotina en  $\mu\text{g}$  (variable cuantitativa)

### **3.6. Variables densitométricas y ultrasonográficas (todas ellas cuantitativas)**

#### 3.6.1. Densitométricas

- Densitometría en columna lumbar (CL), valor medio de L1, L2, L3 y L4, expresado en DMO ( $\text{g}/\text{cm}^2$ ), índice T e índice Z. Además, se calculó la densidad mineral ósea volumétrica ( $\text{g}/\text{cm}^3$ ).
- Densitometría de cuello de fémur (CF): expresado en DMO ( $\text{g}/\text{cm}^2$ ), índice T e índice Z. Además, se calculó la densidad mineral ósea volumétrica ( $\text{g}/\text{cm}^3$ ).
- Densitometría de cadera total (CT): expresados en DMO ( $\text{g}/\text{cm}^2$ ), índice T e índice Z.
- Masa magra: obtenida en miembros superiores e inferiores, tronco, subtotal (excluye cabeza) y total, expresado en gramos.
- Masa grasa: obtenida en miembros superiores e inferiores, tronco, subtotal (excluye cabeza) y total, expresado en gramos.
- Porcentaje de grasa: obtenida en miembros superiores e inferiores, tronco, subtotal (excluye cabeza) y total, expresado en tanto por ciento.

- Masa ósea: obtenida en miembros superiores e inferiores, tronco, subtotal (excluye cabeza) y total, expresado en  $\text{g/cm}^2$ .

### 3.6.2. TBS

- Trabecular bone score: índice de hueso trabecular

### 3.6.3. Ultrasonografía de calcáneo

- Velocidad de transmisión del sonido (SOS, speed of the sound) en m/s.
- Atenuación ultrasónica de banda ancha (BUA, broadband ultrasound attenuation) en dB/MHz.
- Rigidez o “Stiffness” (variable derivada de la consideración conjunta de las dos anteriores, calculada mediante la fórmula:  $0,28 \times \text{SOS} + 0,67 \times \text{BUA} - 420$ ).
- DMO estimada (DMOe) en  $\text{g/cm}^2$ . Los ultrasonidos no miden directamente la DMO. La estimación de la DMO en talón se obtiene mediante un simple reescalonamiento lineal del “quantitative ultrasound index” QUI (índice similar al “Stiffness” que se obtiene mediante la fórmula:  $0,41 \times \text{SOS} + 0,41 \times \text{BUA} - 571$  en las unidades  $\text{g/cm}^2$ ).
- Índice T de la DMOe.

## 3.7. Variables analíticas

- Hemograma:
  - Hemoglobina en g/dl

- Volumen corpuscular medio fL
- Leucocitos / $\mu$ L
- Plaquetas / $\mu$ L
- Bioquímica sérica general:
  - Glucosa en mg/dl
  - Colesterol en mg/dl
- Parámetros nutricionales
  - Proteínas totales en g/dl
  - Albúmina en g/dl
  - Transferrina en mg/dl
  - Magnesio en mg/dl
  - Prealbúmina en mg/dl
- Determinaciones analíticas en sangre relacionadas con el metabolismo fosfocálcico:
  - Calcio en mg/dl.
  - 25-hidroxivitamina D (25OHD) en ng/ml
  - Hormona paratiroidea intacta (PTHi) en pg/ml.
  - Propéptido aminoterminal del colágeno tipo I (P1NP) en ng/ml.
  - C-telópetido de enlaces cruzados del colágeno ( $\beta$ -CTX) en ng/ml.
- Determinaciones hormonales que influyen en el metabolismo del hueso
  - Testosterona en ng/ml
  - 17-  $\beta$  estradiol en pg/ml
  - Hormona del crecimiento (IGF1) en ng/ml

## 4. MÉTODOS DE MEDIDA Y ESTIMACIÓN DE PARÁMETROS

### 4.1. Variables relacionados con hábitos de vida

#### 4.1.1. Actividad física:

Con la encuesta internacional de actividad física<sup>152</sup> podemos calcular el volumen de actividad física valorando o asignándole a cada actividad unos requerimientos energéticos, definidos en METs, de forma que alcancemos unos resultados en METs-minutos. Los METs son múltiplos de la tasa de gasto metabólico y los MET-minutos equivaldrían a la multiplicación del resultado de los METs de una actividad por los minutos en los que se ha desarrollado. Los resultados en MET-minutos son los equivalentes a las Kilocalorías para una persona de 60 kg. Los hemos calculado como MET-minutos/semanales de la siguiente forma:

- Actividad vigorosa = 8 x minutos diarios de actividad de intensidad vigorosa x días de actividad de intensidad vigorosa.
- Actividad moderada = 4 x minutos diarios de actividad de intensidad moderada x días de actividad de intensidad moderada.
- Andar = 3,3 x minutos diarios andando x días andando.
- MET-minutos/semanales totales = andar + actividad moderada + actividad vigorosa.

#### 4.1.2. Encuesta nutricional

Las personas del estudio realizaron un diario de la dieta ingerida durante tres días, en el que indicaban la comida ingerida, el modo de cocción y la cantidad de cada ingrediente, con escalas de alimentos para mejorar la precisión del tamaño de la porción. Los datos fueron

analizados con el software Dietsource 3.0 (Novartis Health Consumer) que dispusimos en el Servicio de Endocrinología y Nutrición del Hospital Río Hortega de Valladolid (Castilla y León. España) que utiliza las tablas nacionales de composición de alimentos como referencia<sup>153</sup>. El formato de la encuesta fue proporcionado por dicho servicio. Se obtuvieron datos de las ingestas medias diarias de los componentes antes descritos.

#### **4.2. Variables analíticas**

La obtención de las muestras se realizó durante el mes de Noviembre en ambos grupos, en ayunas, entre las 8 y las 12 de la mañana.

En el paciente, que no había ingerido ningún alimento en las 10 horas previas, se extrajeron muestras de sangre en tubos de vacío siliconados con filtro de gel de sílice sin anticoagulante para la obtención de suero (bioquímica general y hormonas), así como una muestra de 5 mL. en tubo con EDTA (1mg/mL) para el análisis del hemograma.

Los tubos fueron mantenidos antes, durante y tras la extracción, a una temperatura de 0-12°C. Todas las muestras se procesaron antes de que transcurriera una hora desde la extracción. Los tubos para la obtención de suero se dejaron coagular durante 20-30 minutos y posteriormente se centrifugaron a 2000 g. a temperatura ambiente. Las determinaciones bioquímicas generales se realizaron en el mismo día de la extracción. El suero que se iba a utilizar para la realización de las determinaciones de parámetros hormonales así como otros parámetros específicos, se repartió en tubos Eppendorf debidamente identificados y se congeló a -80°C hasta su posterior procesamiento.

4.2.1. Hemograma: Sistema Coulter®. Analizadores Coulter LH 750 y LH 780 Analyzer de Beckman Coulter®. (IZASA).

4.2.2. Bioquímica sérica

Las determinaciones de glucosa, creatinina, calcio y colesterol se realizaron de manera automatizada en un ADVIA 2400 Chemistry System de la marca Siemens (Siemens Medical Solutions Diagnostics, Los Angeles, CA USA) usando los reactivos suministrados por Siemens. Las técnicas específicas y valores de normalidad se muestran a continuación:

- Glucosa (método glucosa oxidasa - peroxidasa, de la marca registrada GLU-CINET® de SIEMENS®): 70-110 mg/dl. La reproducibilidad intraensayo del método es del 1,1 % y la interensayo, 2,2 %. Valores de referencia: 70-110 mg/dL.
- Creatinina (Espectrometría automatizada; metodología Cinética de Jaffé): 0,5-1,3 mg/dl (♂); 0,6-1,2 mg/dl (♀). La reproducibilidad intraensayo del método es del 1,3 % y la interensayo, 3,7 %. Valores de referencia: 0,60-1,30 mg/dL.
- Calcio (Espectrometría automatizada con la técnica del Arsenazo III): 8,1-10,4 mg/dl. La reproducibilidad intraensayo del método es del 1,9 % y la interensayo 2,0 %. Valores de referencia: 8,1-10,4 mg/dL.
- Colesterol total (Técnica enzimática basada en la esterasa y oxidasa del colesterol): La reproducibilidad intraensayo del

método es del 1,2 % y la interensayo, 1,3 %. Valores de referencia: 130-240 mg/dl.

#### 4.2.3. Parámetros nutricionales

El análisis de las proteínas totales y la albúmina se realizó de manera automatizada en un ADVIA 2400 Chemistry System de la marca Siemens (Siemens Medical Solutions Diagnostics, Los Angeles, CA USA) usando los reactivos suministrados por Siemens.

- Proteínas totales (Determinación mediante el método de Weichselbaum con el reactivo biuret (sulfato cúprico en una solución alcalina). La reproducibilidad intraensayo del método es del 0,6 % y la interensayo, 1,5 %. Valores de referencia: 6,0-8,3 g/dL.
- Albúmina (determinación mediante el método de Doumas, Watson y Biggs, que utiliza una solución de verde de bromocresol (BCG) como colorante de unión). La reproducibilidad intraensayo del método es del 1,4 % y la interensayo, 1,8 %. Valores de referencia: 3,3-6,1 g/dL.
- Prealbúmina (determinación mediante Inmunonefelometría automatizada en un Nefelómetro BNII de Siemens Medical Solutions Diagnostics, Los Angeles, CA USA). Coeficiente de Variación intra e interensayo <3%. Valores de referencia: 18-48 mg/dL.
- Transferrina (determinación mediante Inmunonefelometría automatizada en un Nefelómetro BNII de Siemens Medical

Solutions Diagnostics, Los Angeles, CA USA). Coeficiente de Variación intra e interensayo <3%. Valores de referencia: 185-404 mg/dL.

- Magnesio (determinación mediante técnica espectrofotométrica a punto final según el método del Azul de Xilidilo automatizado en un ADVIA 2400 de Siemens Medical Solutions Diagnostics, Los Angeles, CA USA). CV intra e interensayo 3,1 y <5% respectivamente. Valores de Referencia: 1,6-2,5 mg/dL.

#### 4.2.4. Determinaciones analíticas en sangre relacionadas con el metabolismo fosfocálcico:

- 25-hidroxivitamina D (25OHD): los niveles de 25(OH) D se determinaron mediante inmunoensayo competitivo específico quimioluminiscente automatizado en un iSYS (IDS-iSYS Multi-Discipline Automated Analyser, Pouilly-en Auxois, France); la extracción del metabolito 25-OH-D se realiza con acetonitrilo intraequipo y posteriormente se detecta la vitamina D libre por quimioluminiscencia. Sensibilidad: 5 ng/ml. La reactividad cruzada del ensayo fue del 100% para la 25(OH)D<sub>2</sub>, 25(OH)D<sub>3</sub> y 24,25(OH)<sub>2</sub>D, 40% para la 1,25(OH)<sub>2</sub>D, mientras que es inferior al 3% para la D<sub>2</sub> o la D<sub>3</sub> a concentraciones superiores a las habituales. No se detectaron sustancias que interfirieran en la determinación. La variabilidad intraensayo fue <10 y la variabilidad interensayo fue <15%. Normalidad en suero: 20-60 ng/mL.

- PTH: la determinación de los niveles de PTHi se realizó mediante inmunoensayo específico quimioluminiscente automatizado en un iSYS (IDS-iSYS Multi-Discipline Automated Analyser, Pouilly-en Auxois, France). Sensibilidad: 5 pg/ml. El ensayo utiliza 2 anticuerpos monoclonales específicos: uno contra el fragmento 39-84 y otro contra el fragmento aminoterminal 1-34. Este ensayo reconoce la PTH intacta 1-84 (100%), pero tiene reacción cruzada con el fragmento 7-84 de reciente identificación y de significado clínico desconocido. La reproductibilidad intraensayo fue 2,6 y la reproductibilidad interensayo fue 5,8%. Normalidad en suero: <45 pg/ml
- Propéptido aminoterminal del colágeno tipo I (P1NP): la determinación de los niveles de P1NP se realizó mediante inmunoensayo específico quimioluminiscente automatizado en un iSYS (IDS-iSYS Multi-Discipline Automated Analyser, Pouilly-en Auxois, France). Sensibilidad: 0,14 ng/ml. Tiene una reactividad cruzada <0,03% con PIINP y <0,02% con N-Mid-Osteocalcina. La reproductibilidad intraensayo fue 2,9 y la reproductibilidad interensayo fue 4,7%. Los valores esperados para hombres son 21-78 y para mujeres 19-102 ng/ml.
- C-telópetido de enlaces cruzados del colágeno ( $\beta$ -CTX): La determinación de los niveles de  $\beta$ -Crosslaps se realizó mediante inmunoensayo específico quimioluminiscente automatizado en un iSYS (IDS-iSYS Multi-Discipline Automated Analyser, Pouilly-en Auxois, France). Sensibilidad: 0,030 ng/ml. No tiene reactividad

cruzada con otros parámetros de remodelado óseo. La reproductibilidad intraensayo fue 3,2 y la reproductibilidad interensayo fue 6,2%. Normalidad en suero: Hombres 0,115-0,748; Mujeres premenopáusicas 0,112-0,738; Mujeres postmenopáusicas 0,142-1,351 ng/ml.

#### 4.2.5. Determinaciones hormonales que influyen en el metabolismo del hueso

- Testosterona: Cuantificación en suero inmunoensayo competitivo automatizado en un Advia Centaur de Siemens (Siemens Medical Solutions Diagnostics, Los Angeles, CA USA). Sensibilidad: 0,35 nmol/l. Especificidad: reactividad cruzada de 5,4% con Dihidrotestosterona; 0,94% con Androstenediona; 0,68% con Metiltestosterona; 0,02% con Estradiol y <0,1% con otros esteroides relacionados. La reproducibilidad intraensayo del método es del 6,2 % y la interensayo, 4,4 %. Los valores normales son 2,41 – 8,27 ng/ml (♂) y 0,14 – 0,76 ng/ml (♀) para testosterona.
- Estradiol: cuantificación en suero inmunoensayo competitivo automatizado en un Advia Centaur de Siemens (Siemens Medical Solutions Diagnostics, Los Angeles, CA USA). Sensibilidad: 10 pg/ml. Especificidad: reactividad cruzada de 0,72% con Estrona; 0,35% con Estriol; 0,45% con Etililestradiol; y <0,03% con otros esteroides relacionados. La reproducibilidad intraensayo del método es del 7,4 % y la interensayo, 8,1 %. Los valores

normales son <50 pg/ml (♂) y para mujeres depende del ciclo menstrual (Fase folicular: 11-169 pg/ml; fase luteínica 36-190 pg/ml).

- Factor de crecimiento similar a la insulina tipo 1 (IGF-1): La determinación de los niveles de IGF1 se realizó mediante inmunoensayo específico quimioluminiscente automatizado en un iSYS (IDS-iSYS Multi-Discipline Automated Analyser, Pouilly-en-Auxois, France). Sensibilidad: 20 ng/ml. Especificidad: Este ensayo no demuestra reactividad cruzada con IGFII, insulina, proinsulina o GH. La reproductibilidad intraensayo fue 2,6 y la reproductibilidad interensayo fue 5,8%. Valores de referencia por edad y sexo.

### 4.3. Densitometría y ultrasonografía

#### 4.3.1. Densitometría

La densitometría ósea se realizó mediante DXA (absorciometría radiológica de doble energía) con un densitómetro Hologic QDR 4500 (Waltham, MA) en columna lumbar y cadera. La población de referencia que utiliza el software fue obtenida del estudio NHANES III.

Los resultados se expresan en:

- Densidad mineral ósea (DMO) en g/cm<sup>2</sup>.
- Densidad mineral ósea volumétrica en g/cm<sup>3</sup>, calculado por medio de las siguientes fórmulas<sup>154, 155</sup>

$$DMOv \text{ en columna lumbar} = \frac{CMO(g)}{\text{Área (cm}^2\text{)}^{3/2}}$$

$$DMOv \text{ en cuello femoral} = \frac{4xCMOx1,5}{\pi x \text{Área}^2}$$

- Índice Z: definida como la diferencia, expresada en DE, de la masa ósea del individuo respecto a la masa ósea de una población normal de la misma edad y sexo.

El coeficiente de variación (CV) “in vitro” obtenido mediante la realización de 5 densitometrías consecutivas de un modelo inerte (“phantom”) fue del 0,19%. El CV “in vivo” obtenido mediante la realización de 5 determinaciones consecutivas reposicionando a la misma persona, fue del 0,51% en CL, 0,47% en CF, y 0,42% en CT.

Además se realizó un análisis de la composición corporal de las cuatro extremidades, el tronco, el subtotal y el total. Los resultados se expresan en:

- Masa magra (g)
- Porcentaje de magro: se calculó como la relación de la masa magra de cada una de las localizaciones estudiadas en función de la masa total de cada una de ellas (%).
- Masa grasa (g).
- Porcentaje de grasa (%).
- Masa ósea (g/cm<sup>2</sup>).

#### 4.3.2. TBS

El TBS consiste en la medición de la escala de grises de la DXA de columna lumbar mediante un software incluido en el densitómetro. Está relacionado con la micro-arquitectura del hueso, de forma directa con el número de trabéculas y su conectividad, y de forma indirecta con

el espacio entre ellas. De esta forma un alto TBS indica una mejor microestructura esquelética. Los valores de normalidad son los siguientes:

- TBS >1350: micro-arquitectura normal
- TBS <1350 y >1200: micro-arquitectura parcialmente deteriorada
- TBS <1200: micro-arquitectura degradada

#### 4.3.3. Ultrasonografía

La ultrasonografía en calcáneo se realizó el mismo día que la DXA con un aparato Sahara (Hologic, Waltham, MA) utilizando gel como conductor. Los valores de la ultrasonografía se expresan en:

- SOS (velocidad de transmisión).
- BUA (atenuación ultrasónica de banda ancha).
- Stiffness o “rigidez”.
- DMOe (densidad mineral ósea estimada en g/cm<sup>2</sup> )
- Índice T de la DMOe: definida como la diferencia, expresada en DE, de la DMOe del individuo respecto a la DMOe de una población normal del mismo sexo, de entre 20 y 40 años de edad.

El coeficiente de variación (CV) “in vitro” obtenido mediante la realización de 5 determinaciones del “phantom” es de 0,04% para el SOS, 5,1% para el BUA, y 0,32% para la DMO. El CV “in vivo” obtenido mediante la realización de 5 determinaciones consecutivas reposicionando a la misma persona es 0,56% para el SOS, 10,14% para el BUA, y 0,65% para la DMO.

## 5. ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Todos los datos fueron analizados con el paquete estadístico SPSS (Statistical Package for social Sciences, Chicago, IL, USA).

Cada variable cuantitativa fue estudiada para evaluar si su distribución se ajustaba la normalidad con el test de Kolmogorov-Smirnov. Los datos se expresan con la media  $\pm$  desviación estándar (DE).

Para detectar las diferencias entre dos variables cuantitativas se ha utilizado la t de Student, o el test de Mann-Whitney y para hacerlo entre dos variables cualitativas la  $\chi^2$  o test de Fisher. Para el análisis de correlaciones entre dos variables paramétricas se ha utilizado la “r” de Pearson, y para las variables no paramétricas la “rho” de Spearman.

Para valorar la asociación entre dos variables se realizó un test de regresión lineal. Se realizó primero un test de regresión univariable con cada una de las variables de forma individual. Posteriormente se realizó un test de regresión multivariable con aquellas variables que tuvieron asociación significativa en el análisis univariable, a fin de valorar la influencia de cada factor, independientemente del resto de variables.





# RESULTADOS



## 1. DATOS GENERALES

La recogida de datos y muestras biológicas y el estudio DXA se efectuaron desde Noviembre a Diciembre del 2013 se incluyeron 76 casos y 77 controles.

### 1.1. Variables epidemiológicas

Los controles se seleccionaron con distribución de sexos y edades similares a los casos, por lo que no hubo diferencias entre ambos grupos. El rango de edad estaba entre 18 y 65 años. El 52% eran hombres. Las personas con SD presentaban un peso y una altura menores que los controles, pero tenían un IMC mayor. Los datos se muestran en la tabla 3.

Tabla 3: Características epidemiológicas.

	<b>SD</b> Media (DE)	<b>Controles</b> Media (DE)	<b>p</b>
Edad "años"	33,1 (10,0)	33,3 (10,3)	0,887
Peso "Kg"	60,4 (11,0)	69,5 (13,4)	<b>1,0x10<sup>-5</sup></b>
Altura "cm"	151,1 ( 6,7)	169,3 (8,7)	<b>1,0x10<sup>-13</sup></b>
IMC "Kg/cm <sup>2</sup> "	26,5 (4,4)	24,1 (3,5)	<b>0,003</b>

t de Student

### 1.2. Actividad física

Las personas con SD realizaban menos ejercicio intenso y menos ejercicio total. Sin embargo, no se encontraron diferencias cuando se comparó el tiempo dedicado al ejercicio moderado o caminar en ambos grupos. Los datos se muestran en las siguientes tablas:

Tabla 4: Ejercicio intenso.

<b>Ejercicio intenso</b>	<b>SD</b> n=76	<b>Controles</b> n=70	<b>p</b>
Días/semana	0,6 (1,3)	1,7 (1,8)	<b>3,8x10<sup>-5</sup></b>
Minutos/día	20 (41)	44 (60)	<b>3,6x10<sup>-4</sup></b>
MET-minuto/semana	422 (1110)	1079 (1635)	<b>1,0x10<sup>-4</sup></b>

Media (DE). U de Mann-Whitney

Tabla 5: Ejercicio moderado.

<b>Ejercicio moderado</b>	<b>SD</b> <i>n=76</i>	<b>Controles</b> <i>n=70</i>	<b>p</b>
Días/semana	2,3 (1,3)	1,7 (1,8)	<b>0,040</b>
Minutos/día	53 (41)	60 (90)	0,141
MET-minuto/semana	650 (891)	692 (1274)	0,057

Media (DE). U de Mann-Whitney

Tabla 6: Caminar.

<b>Caminar</b>	<b>SD</b> <i>n=76</i>	<b>Controles</b> <i>n=70</i>	<b>p</b>
Días/semana	5,7 (2,3)	5,8 (2,0)	0,727
Minutos/día	75 (70)	83 (85)	0,689
MET-minuto/semana	1555 (1678)	1746 (1854)	0,441

Media (DE). U de Mann-Whitney

Tabla 7: Ejercicio total.

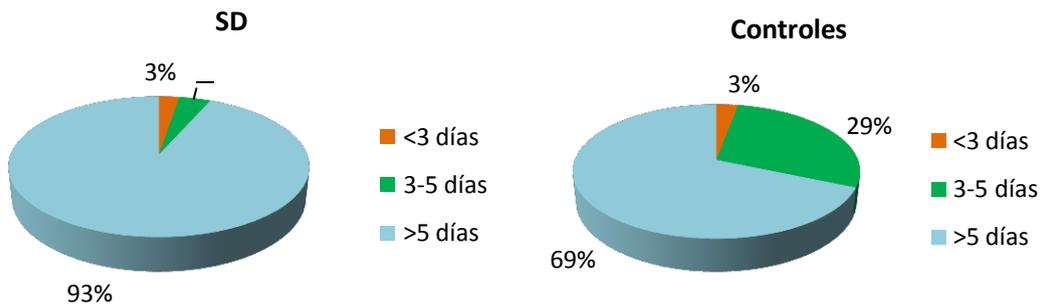
<b>Ejercicio total</b>	<b>SD</b> <i>n=76</i>	<b>Controles</b> <i>n=70</i>	<b>p</b>
Días/semana	8,5 (4,0)	9,1 (3,6)	0,292
Minutos/día	148 (101)	189 (148)	0,148
MET-minuto/semana	2640 (2314)	3561 (2925)	<b>0,024</b>

Media (DE). U de Mann-Whitney

Cuando se estudió la actividad física en función de la edad (mayores y menores de 33 años, que corresponde con la mediana de la edad), no se encontraron diferencias entre el grupo control y el grupo SD, para ningún nivel de intensidad de actividad física realizada.

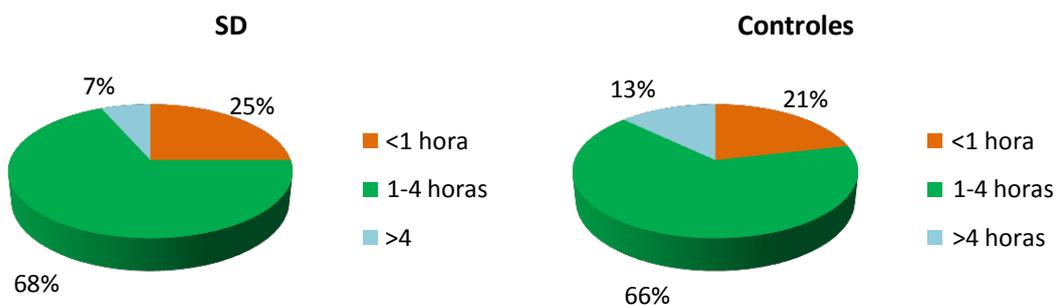
### 1.3. Exposición solar

- Frecuencia de exposición solar (días/semana): Las personas con SD tuvieron una exposición más frecuente que la población control ( $p < 0,001$ ,  $\chi^2$ ) (Gráficos 1 y 2).



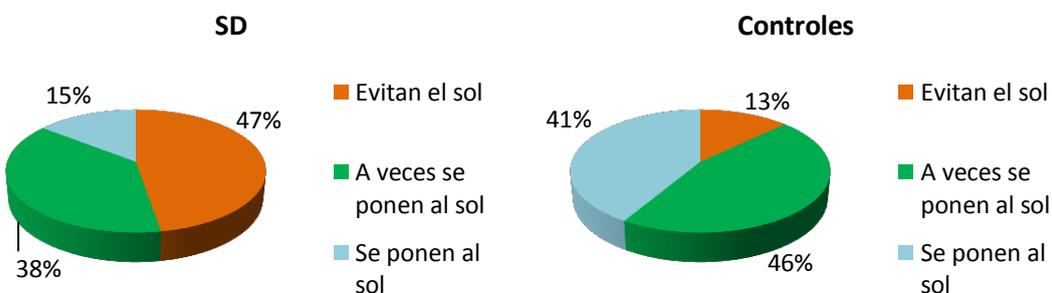
Gráficos 1 y 2: exposición solar en días/semana

- Tiempo de exposición solar entre las 10-16 horas: no hubo diferencias en el número de horas de exposición solar entre ambos grupos en el periodo del día con mayor radiación solar ( $p=0,28$ ,  $\chi^2$ ) (Gráficos 3 y 4).



Gráficos 3 y 4: exposición solar en horas/día

- Preferencias en cuanto a exposición solar: casi el 50% del grupo con SD evitaba la exposición directa del sol, mientras que sólo el 13% del grupo control lo hacía ( $p=0,001$ ,  $\chi^2$ ) (Gráficos 5 y 6).



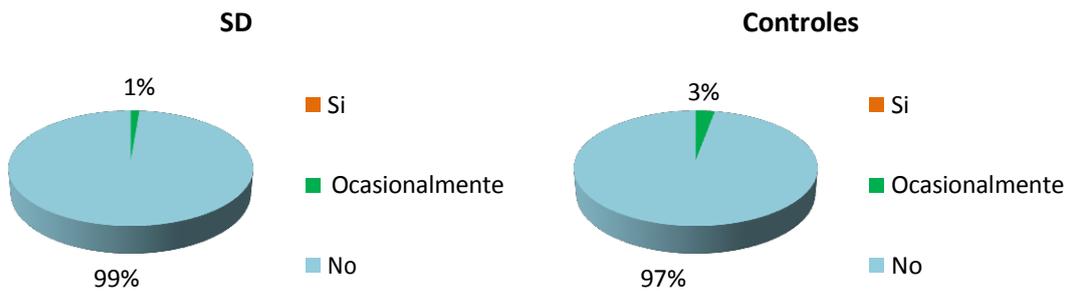
Gráficos 5 y 6: preferencias en cuanto a exposición solar

- Uso de protección solar: las personas con SD usaron protección solar con más frecuencia que los controles ( $p=0,018$ ,  $\chi^2$ ) (Gráficos 7 y 8).



Gráficos 7 y 8: Uso de protección solar.

- Uso de rayos UV: el uso de aparatos de rayos UV fue prácticamente nulo en ambas poblaciones ( $p=0,51$ ,  $\chi^2$ ) (Gráficos 9 y 10).



Gráficos 9 y 10: Uso de rayos UV.

- Uso de ropa en verano: los SD se protegen de la exposición solar con más ropa, sobre todo a expensas del uso de sombrero (Gráfico 11).

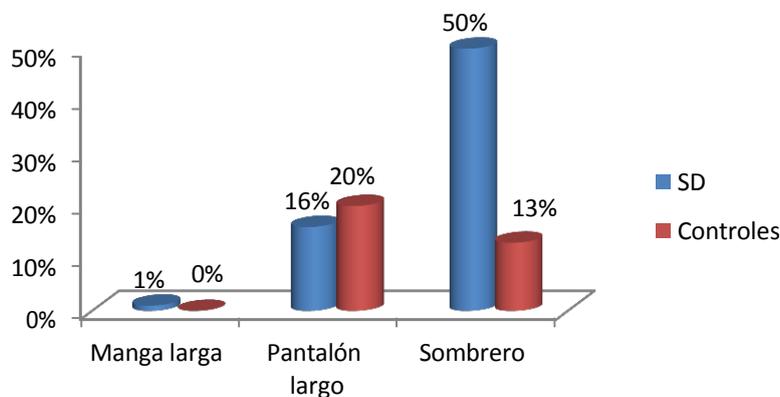


Gráfico 11: Uso de ropa en verano.

Cuando se estudió la exposición solar en función de la edad (mayores y menores de 33 años), en el grupo SD sólo se encontraron diferencias en el uso de protección solar (100% en el grupo menor de 33 años y 88,2% en el grupo de más de 44 años,  $p=0,043$ ). En los controles no se encontraron diferencias en función de la edad para ninguna de las variables estudiadas.

#### 1.4. Comorbilidad

Las personas con SD presentaban un mayor número de enfermedades; entre ellas, cardiopatías, a expensas de trastornos valvulares y malformaciones congénitas. También hubo mayor prevalencia de trastornos como el hipotiroidismo, las cataratas, la hipermetropía, el astigmatismo, la hipoacusia neurosensorial, el estreñimiento idiopático o la epilepsia (tablas 8.1 y 8.2, según si hubo diferencias entre las comorbilidades o no).

Tabla 8.1: Frecuencia de comorbilidades con diferencias entre ambos grupos.

<b>Comorbilidades</b>	<b>SD n (%)</b>	<b>Controles n (%)</b>	<b>p</b>
Hipoacusia neurosensorial	32 (42%)	1 (1%)	<b>8,4x10<sup>-10*</sup></b>
Hipotiroidismo	28 (37%)	0 (0%)	<b>1,4x10<sup>-10*</sup></b>
Estreñimiento idiopático	22 (29%)	5 (9%)	<b>2,7x10<sup>-4*</sup></b>
Hipermetropía	21 (28%)	4 (5%)	<b>1,5x10<sup>-4*</sup></b>
Astigmatismo	18 (24%)	7 (9%)	<b>0,015*</b>
Cardiopatía	16 (21%)	5 (7%)	<b>0,009*</b>
• C. Isquémica	0 (0%)	1 (1%)	0,503**
• C. Valvular	3 (4%)	0 (0%)	0,120**
• Arritmias	1 (1%)	3 (4%)	0,315**
• Malformaciones congénitas	13 (17%)	1 (1%)	<b>0,001**</b>
Trastornos cutáneos <sup>1</sup>	10 (13%)	0 (0%)	<b>0,001**</b>
Cataratas	9 (12%)	1 (1%)	<b>0,008**</b>
Epilepsia	5 (7%)	0 (0%)	<b>0,028**</b>

\* $\chi^2$  \*\*Test de Fisher

<sup>1</sup>Los trastornos cutáneos incluyen la alopecia areata y dermatosis crónicas como la elastosis serpinginosa perforante.

Tabla 8.2: Frecuencia de comorbilidades sin diferencias entre ambos grupos.

<b>Comorbilidades</b>	<b>SD</b> <i>n (%)</i>	<b>Controles</b> <i>n (%)</i>	<b>p</b>
Hipertensión	0 (0%)	2 (3%)	0,252**
Diabetes Mellitus	1 (1%)	0 (0%)	0,497**
Dislipemia	1 (1%)	2 (3%)	0,505**
SAHOS	2 (3%)	2 (3%)	0,685**
Demencia	1 (1%)	0 (0%)	0,497**
Hipertiroidismo	3 (4%)	0 (0%)	0,120**
Miopía	27 (36%)	38 (50%)	0,084*
Otitis de repetición	3 (4%)	2 (3%)	0,494**
Tumores de órgano sólido	2 (3%)	0 (0%)	0,245**
Neoplasia hematológica	1 (1%)	1 (1%)	0,748**
Insuficiencia hepática	1 (1%)	0 (0%)	0,497**
Celiaquía	4 (5%)	1 (1%)	0,197**
Queratocono	4 (5%)	0 (0%)	0,060**

\*  $\chi^2$  \*\* Test de Fisher

### 1.5. Fracturas óseas

La frecuencia de antecedentes de fracturas óseas fue similar en ambos grupos, 8 (11%) personas en el grupo SD y 12 (16%) personas en el grupo control ( $p=0,353$ )

Prácticamente todas las fracturas en los dos grupos fueron traumáticas (7 en las personas con SD y 11 en los controles,  $p=0,76$ ). Las localizaciones de las fracturas se muestran en la tabla 9.

Tabla 9: Localizaciones de fracturas en ambos grupo.

<b>Tipos de fractura</b>	<b>SD</b> <i>n (%)</i>	<b>Controles</b> <i>n (%)</i>	<b>p</b>
Hueso largo	7 (9%)	11 (14%)	0,235*
Cadera	1 (1%)	0 (0%)	0,503**
Vértebra	0 (0%)	1 (1%)	0,503**

\*  $\chi^2$  \*\* Test de Fisher

## 1.6. Tratamientos

La frecuencia de tratamiento con psicótopos y antiepilépticos era mayor en los pacientes con SD que en los controles. No hubo diferencias en el resto de tratamientos analizados (Tabla 10).

Tabla 10: Tratamientos.

<b>Tratamientos</b>	<b>SD</b> <i>n (%)</i>	<b>Controles</b> <i>n (%)</i>	<b>p</b>
Antiepilépticos	5 (7%)	0 (0%)	<b>0,030**</b>
Psicotropos	17 (22%)	3 (4%)	<b>0,001*</b>
Anticoagulantes	1 (1%)	0 (0%)	0,503**
Antiácidos	5 (7%)	1 (1,3%)	0,108**
Diuréticos	2 (3%)	1 (1%)	0,505**
Tiazidas	2 (3%)	1 (1%)	0,505**
Corticoides (en los 3 meses previos)	5 (7%)	2 (3%)	0,226**

\* $\chi^2$  \*\*Test de Fisher

## 2. MASA ÓSEA

### 2.1. Densidad mineral ósea (DMO) e índice Z

En el análisis global, las personas con SD presentaban menor DMO y menor índice Z, tanto en columna lumbar, como en cuello femoral y cadera total. Los datos se muestran en la tabla 11.

Tabla 11: DMO e índice Z de columna lumbar (CL: L1-L4) y cadera (CF: cuello fémur; CT: cadera total)

<b>DMO e índice Z</b>	<b>SD</b> <i>n=75</i>	<b>Controles</b> <i>n=77</i>	<b>p</b>
DMO CL "g/cm <sup>2</sup> "	0,903 (0,124)	0,997 (0,115)	<b>3,4x10<sup>-6</sup></b>
Índice Z CL	-1,40 (1,23)	-0,50 (1,08)	<b>3,8x10<sup>-6</sup></b>
DMO CF "g/cm <sup>2</sup> "	0,761 (0,126)	0,838 (0,115)	<b>1,1x10<sup>-4</sup></b>
Índice Z CF	-0,80 (0,94)	-0,14 (0,85)	<b>3,7x10<sup>-5</sup></b>
DMO CT "g/cm <sup>2</sup> "	0,831 (0,113)	0,949 (0,127)	<b>1,4x10<sup>-8</sup></b>
Índice Z CT	-1,06 (0,76)	-0,15 (0,89)	<b>1,9x10<sup>-9</sup></b>

Media (DE). t de Student

Al estratificar por sexos, en los hombres con SD se encontró una menor DMO e índice Z en las tres localizaciones analizadas (Tabla 12).

Tabla 12: DMO e índice Z de columna lumbar (CL: L1-L4) y cadera (CF: cuello fémur; CT: cadera total) en hombres.

<b>DMO e índice Z</b>	<b>SD n=40</b>	<b>Controles n=39</b>	<b>p</b>
DMO CL "g/cm <sup>2</sup> "	0,876 (0,129)	1,002 (0,110)	<b>1,2x10<sup>-5</sup></b>
Índice Z CL	-1,82 (1,25)	-0,61 (1,06)	<b>1,5x10<sup>-5</sup></b>
DMO CF "g/cm <sup>2</sup> "	0,752 (0,146)	0,877 (0,123)	<b>9,6x10<sup>-5</sup></b>
Índice Z CF	-0,98 (0,98)	0,01 (0,86)	<b>2,1x10<sup>-5</sup></b>
DMO CT "g/cm <sup>2</sup> "	0,836 (0,130)	1,006 (0,125)	<b>9,8x10<sup>-8</sup></b>
Índice Z CT	-1,20 (0,76)	0,04 (0,90)	<b>1,8x10<sup>-8</sup></b>

Media (DE). t de Student

Las mujeres con SD presentaron una masa ósea menor en columna lumbar y cadera total. No se encontraron diferencias significativas en cuello femoral entre ambos grupos (Tabla 13).

Tabla 13: DMO e índice Z de columna lumbar (CL: L1-L4) y cadera (CF: cuello fémur; CT: cadera total) en mujeres.

<b>DMO e índice Z</b>	<b>SD n=35</b>	<b>Controles n=38</b>	<b>p</b>
DMO CL "g/cm <sup>2</sup> "	0,933 (0,114)	0,991 (0,122)	<b>0,041</b>
Índice Z CL	-0,92 (1,03)	-0,38 (1,10)	<b>0,036</b>
DMO CF "g/cm <sup>2</sup> "	0,771 (0,099)	0,798 (0,091)	0,221
Índice Z CF	-0,59 (0,87)	-0,31 (0,82)	0,184
DMO CT "g/cm <sup>2</sup> "	0,826 (0,091)	0,890 (0,100)	<b>0,005</b>
Índice Z CT	-0,90 (0,74)	-0,36 (0,85)	<b>0,007</b>

Media (DE). t de Student

A continuación se muestran dos gráficos (gráficos 12 y 13) que representa el índice Z de columna lumbar y cuello femoral, global y estratificado por sexos.

## Resultados

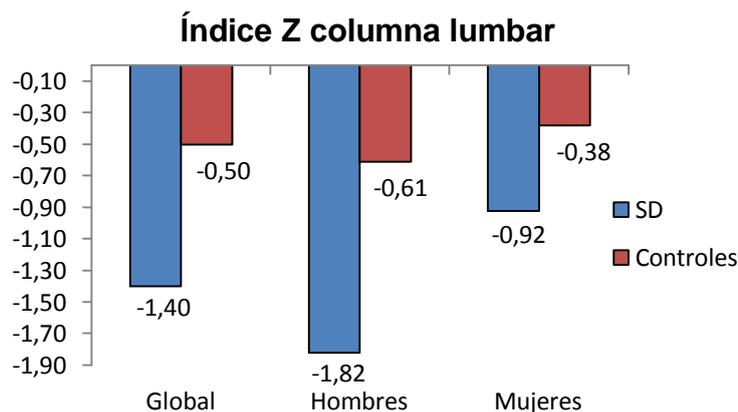


Gráfico 12: Índice Z de columna lumbar (L1-L4) global y estratificado por sexo: el índice Z fue menor en las personas con SD, tanto de forma global como sexos.

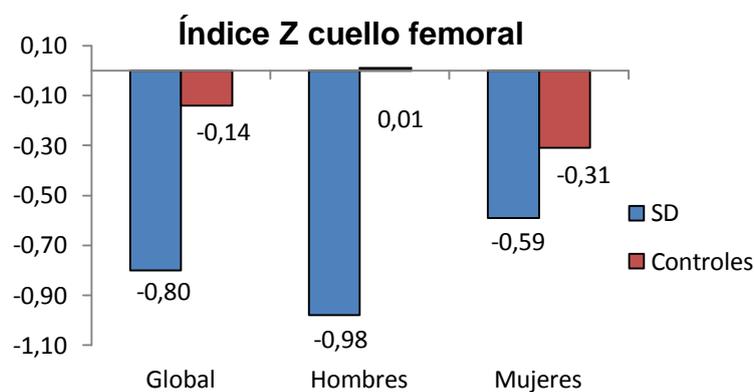


Gráfico 13: Índice Z de cuello femoral global y estratificado por sexos: el índice Z fue menor en las personas con SD de forma global y en hombres, no hubo diferencias en mujeres ( $p=0,184$ ).

## 2.2. Densidad mineral ósea volumétrica (DMOV)

Al calcular la DMO volumétrica, estimada en función de las ecuaciones descritas en Material y Métodos, no se encontraron diferencias entre controles y SD, ni en la columna lumbar, ni en el cuello femoral (Tabla 14).

Tabla 14: DMOv en columna lumbar y cuello femoral.

<b>DMOv</b>	<b>SD</b> <i>n</i> =75	<b>Controles</b> <i>n</i> =77	<b>p</b>
DMOv CL "g/cm <sup>3</sup> "	0,244 (0,124)	0,255 (0,033)	0,061
DMOv CF "g/cm <sup>3</sup> "	0,325 (0,073)	0,309 (0,043)	0,104

Media (DE). t de Student

Sin embargo, el análisis estratificado por sexos muestra que los hombres con SD presentan menor DMOv en columna lumbar. No se encontraron diferencias en cuello femoral (Tabla 15).

Tabla 15: DMOv de columna lumbar y cuello femoral en hombres.

<b>DMOv</b>	<b>SD</b> <i>n</i> =40	<b>Controles</b> <i>n</i> =39	<b>p</b>
DMOv CL "g/cm <sup>3</sup> "	0,230 (0,034)	0,245 (0,025)	<b>0,035</b>
DMOv CF "g/cm <sup>3</sup> "	0,304 (0,071)	0,300 (0,041)	0,788

Media (DE). t de Student

En las mujeres, al contrario, no se observaron diferencias en la columna lumbar, pero si se observó que las mujeres con SD tienen mayor DMOv en cuello femoral que las mujeres control (Tabla 16).

Tabla 16: DMOv de columna lumbar y cuello femoral en mujeres.

<b>DMOv</b>	<b>SD</b> <i>n</i> =35	<b>Controles</b> <i>n</i> =38	<b>p</b>
DMOv CL "g/cm <sup>3</sup> "	0,260 (0,029)	0,265 (0,037)	0,566
DMOv CF "g/cm <sup>3</sup> "	0,349 (0,067)	0,319 (0,043)	<b>0,023</b>

Media (DE). t de Student

### 2.3. TBS

No encontramos diferencias en los valores de TBS en ambos grupos con una media de 1456±84 en SD y 1474±84 en los controles ( $p=0,189$ ). Tampoco se encontraron diferencias al estratificar por sexos. En todos los casos obtuvimos medias en rango normal.

Resultados

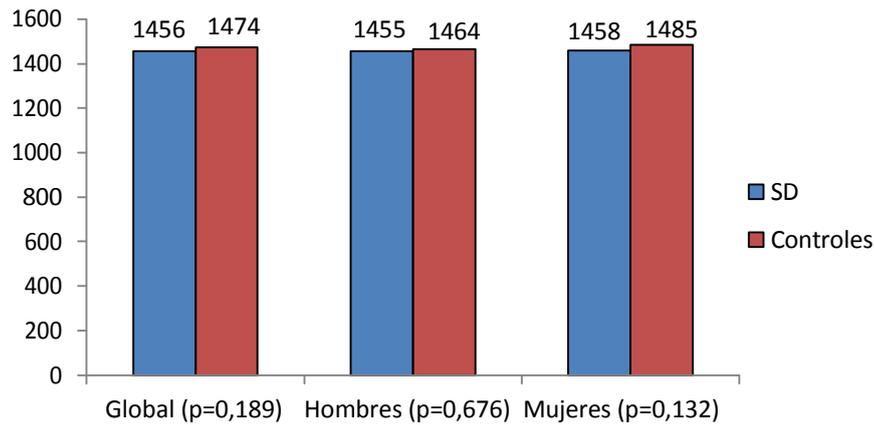


Gráfico 14: TBS global y estratificado por sexos: el TBS fue similar entre los dos grupos.

No hubo diferencias en el porcentaje de personas de ambos grupos que presentaron un TBS <1200 (micro-arquitectura degradada), entre 1200 y 1350 (micro-arquitectura parcialmente deteriorada y >1350 (micro-arquitectura normal). Los datos se muestran en la tabla 17.

Tabla 17: porcentaje de personas en cada rango del TBS

TBS	SD n=76	Controles n=77	p
<1200	1 (1%)	1 (1%)	0,629
1200-1350	7 (9%)	4 (5%)	
>1350	68 (90%)	72 (94%)	

$\chi^2$

## 2.4. Ultrasonografía de calcáneo

En los estudios realizados con ultrasonidos, las personas con SD mostraron valores superiores de todos los parámetros analizados y de la DMO estimada (Tabla 18.1). Al estratificar por sexos también obtuvimos valores mayores en la población SD, tanto en hombres como en mujeres, pero sólo en estas últimas se alcanzó la significación estadística (Tabla 18.2 y 18.3).

Tabla 18.1: US de calcáneo.

<b>US calcáneo</b>	<b>SD</b> n=72	<b>Controles</b> n=76	<b>p</b>
<sup>1</sup> DMOe calcáneo "g/cm <sup>2</sup> "	0,606 (0,197)	0,509 (0,134)	<b>0,001</b>
<sup>2</sup> Índice T "DMOe"	0,27 (1,87)	-0,64 (1,28)	<b>0,001</b>
<sup>3</sup> QUI/Stiffness	108 (31)	93 (21)	<b>0,001</b>
<sup>4</sup> BUA "dB/MHz"	79 (32)	70 (20)	<b>0,048</b>
<sup>5</sup> SOS "m/s"	1578 (47)	1549 (33)	<b>2,1x10<sup>-5</sup></b>

Media (DE). t de Student

<sup>1</sup> DMO e: DMO estimada; <sup>2</sup> Índice T de la DMO estimada; <sup>3</sup> QUI/Stiffnes: rigidez; <sup>4</sup> BUA: atenuación ultrasónica de banda ancha; <sup>5</sup> SOS: velocidad de transmisión del sonido.

Tabla 18.2: US de calcáneo en hombres.

<b>US calcáneo</b>	<b>SD</b> n=38	<b>Controles</b> n=39	<b>p</b>
<sup>1</sup> DMOe calcáneo "g/cm <sup>2</sup> "	0,591 (0,185)	0,528 (0,155)	0,107
<sup>2</sup> Índice T "DMOe"	0,13 (1,78)	-0,46 (1,49)	0,115
<sup>3</sup> QUI/Stiffness	106 (29)	96 (25)	0,108
<sup>4</sup> BUA "dB/MHz"	77 (29)	73 (23)	0,538
<sup>5</sup> SOS "m/s"	1573 (46)	1552 (39)	<b>0,037</b>

Media (DE). t de Student

<sup>1</sup> DMO e: DMO estimada; <sup>2</sup> Índice T de la DMO estimada; <sup>3</sup> QUI/Stiffnes: rigidez; <sup>4</sup> BUA: atenuación ultrasónica de banda ancha; <sup>5</sup> SOS: velocidad de transmisión del sonido.

Tabla 18.3: US de calcáneo en mujeres

<b>US calcáneo</b>	<b>SD</b> n=34	<b>Controles</b> n=37	<b>p</b>
<sup>1</sup> DMOe calcáneo "g/cm <sup>2</sup> "	0,622 (0,209)	0,490 (0,105)	<b>0,001</b>
<sup>2</sup> Índice T "DMOe"	0,43 (1,99)	-0,83 (0,99)	<b>0,001</b>
<sup>3</sup> QUI/Stiffness	111 (33)	90 (17)	<b>0,001</b>
<sup>4</sup> BUA "dB/MHz"	80 (36)	66 (17)	<b>0,034</b>
<sup>5</sup> SOS "m/s"	1582 (47)	1545 (25)	<b>8,3x10<sup>-5</sup></b>

Media (DE). t de Student

<sup>1</sup> DMO e: DMO estimada; <sup>2</sup> Índice T de la DMO estimada; <sup>3</sup> QUI/Stiffnes: rigidez; <sup>4</sup> BUA: atenuación ultrasónica de banda ancha; <sup>5</sup> SOS: velocidad de transmisión del sonido.

### 3. VARIABLES BIOQUÍMICAS Y HEMATOLÓGICAS

#### 3.1. Analítica general

Las personas con SD presentaban cifras mayores de hemoglobina, VCM y creatinina. Las cifras de leucocitos, la glucemia y el calcio fueron menores (Tabla 19).

Tabla 19: Variables bioquímicas y hematológicas.

<b>Variables analíticas</b>	<b>SD</b> n=72	<b>Controles</b> n=75	<b>p</b>
Hemoglobina "g/dl"	15,1 (1,1)	14,1 (1,3)	<b>9,5x10<sup>-7</sup></b>
VCM "fL"	97,8 (4,0)	89,3 (4,0)	<b>1x10<sup>-13</sup></b>
Leucocitos/ $\mu$ l	5524 (1502)	6632 (1538)	<b>1,6x10<sup>-5</sup></b>
Plaquetas/ $\mu$ l	245027 (47434)	242960 (58209)	0,812
Glucosa "mg/dl"	77 (9)	81 (1)	<b>0,015</b>
Creatinina "mg/dl"	0,9 (0,2)	0,8 (0,1)	<b>2,3x10<sup>-4</sup></b>
Colesterol "mg/dl"	186 (33)	181 (26)	0,269
Calcio "mg/dl"	9,1 (0,4)	9,3 (0,4)	<b>3x10<sup>-7</sup></b>
Calcio corregido por albúmina "mg/dl"	9,0 (0,4)	9,1 (0,3)	0,143

Media (DE). t de Student

A continuación se muestra la prevalencia de resultados fuera del rango normal en ambos grupos (Tabla 20).

Tabla 20: Proporción de sujetos con parámetros analíticos en rango patológico

<b>Variables analíticas</b>	<b>SD</b> n (%)	<b>Controles</b> n (%)	<b>p</b>
Anemia (Hb<13mg/dl)	1 (1%)	11 (15%)	<b>0,003*</b>
Macroцитosis (VCM>99 fL)	17 (25%)	0 (0%)	<b>4,0x10<sup>-6*</sup></b>
Leucopenia (<3.900/ $\mu$ l)	9 (12%)	1 (1%)	<b>0,009*</b>
Leucocitosis (>10.000/ $\mu$ l)	1 (1%)	3 (4%)	0,310**
Trombocitopenia (150.000/ $\mu$ l)	3 (4%)	0 (0%)	0,122**
Trombocitosis (450.000/ $\mu$ l)	0 (0%)	1 (1%)	0,500**
Hipoglucemia (<70 mg/dl)	13 (17%)	4 (5%)	<b>0,022*</b>
Insuficiencia renal (>1,18 mg/dl)	1 (1%)	0 (0%)	0,497**
Hipercolesterolemia (>200 mg/dl)	25 (33%)	13 (18%)	<b>0,021**</b>
Hipocalcemia (<8,1 mg/dl)	1 (1%)	0 (0%)	0,503**

\*  $\chi^2$  \*\*Test de Fisher

### 3.2. Parámetros en relación con el metabolismo óseo

No se encontraron diferencias en los niveles de la 25OHD entre ambos grupos. Tampoco en la prevalencia de hipovitaminosis D, definida como 25OHD < 20 ng/ml (Tabla 21).

Tabla 21: Niveles de 25-OH vitamina D y prevalencia de hipovitaminosis

<b>25-OH vitamina D</b>	<b>SD</b> <i>n</i> =75	<b>Controles</b> <i>n</i> =71	<b>p</b>
25-OHD "ng/ml" [Media (DE)]	22,6 (7,9)	24,8 (9,5)	0,141*
Prevalencia de hipovitaminosis D [n (%)]	29 (39%)	25 (35%)	0,397**

\*t de Student. \*\* $\chi^2$

Sin embargo, al estratificar por edad, las personas con SD mayores de 33 años (que corresponde con la mediana de la edad) presentaron cifras menores de 25-OHD, con una prevalencia de hipovitaminosis D más alta que en los controles (Tabla 22).

Tabla 22: Niveles de 25-OH vitamina D y prevalencia de hipovitaminosis en mayores de 33 años.

<b>25-OH vitamina D</b>	<b>SD</b> <i>n</i> =36	<b>Controles</b> <i>n</i> =36	<b>p</b>
25-OHD "ng/ml" [Media (DE)]	20,3 (7,9)	27,1 (9,7)	<b>0,002*</b>
Prevalencia de hipovitaminosis D [n (%)]	21 (58%)	15 (41,7%)	<b>0,004**</b>

\*t de Student. \*\* $\chi^2$

Tampoco se encontraron diferencias en los niveles de PTH: 24,3 (10,3) pg/ml en el grupo SD frente a 26,1 (13,7) pg/ml en el grupo control ( $p=0,610$ ). En los mayores de 33 años los valores de PTH fueron 25,1 (9,7) ng/ml en el grupo SD frente a 28,4 (14,5) ng/ml en el grupo control, pequeña diferencia que no fue estadísticamente significativa ( $p=0,253$ ).

Cuando estudiamos los niveles de 17- $\beta$  estradiol, testosterona e IGF1, no encontramos diferencias en el análisis global entre ambos grupos. Sin embargo, al estratificar por sexos se observó en los varones que las

personas con SD tenían niveles inferiores de testosterona ( $4,3 \pm 1,6$  ng/ml frente a  $5,3 \pm 2,0$  ng/ml en los controles,  $p=0,022$ ) (Tabla 23).

Tabla 23: Parámetros hormonales.

Parámetro	Sexo	SD n=75	Controles n=74	p
17-β estradiol “pg/ml”	Hombres	44,5 (11,5)	39,7 (13,8)	0,103
	Mujeres	147,3 (121,6)	129,4 (74,1)	0,454
Testosterona “ng/ml”	Hombres	4,3 (1,6)	5,3 (2,0)	<b>0,022</b>
	Mujeres	0,5 (0,2)	0,5 (0,2)	0,671
IGF-1 “ng/ml”	Hombres	145,8 (53,4)	127,6 (51,2)	0,134
	Mujeres	146,9 (72,1)	134,8 (65,4)	0,466

Media (DE). t de Student.

En cuanto a los parámetros de remodelación, se observaron diferencias en el marcador de formación (P1NP), pero no en el de resorción. Al estratificar por sexos, los varones con SD presentaron el marcador de formación más elevado que los controles, pero no se encontraron diferencias en el marcador de resorción. En las mujeres no se encontraron diferencias (Tabla 24).

Tabla 24: Marcadores de remodelación.

Marcadores de remodelación	SD n=75	Controles n=71	p
P1NP “ng/ml”	40,4 (23,3)	30,8 (18,0)	<b>0,005**</b>
Hombres	43,5 (24,4)	33,6 (19,2)	<b>0,044**</b>
Mujeres	36,9 (21,7)	28,0 (16,4)	0,056*
β-CTX “ng/ml”	0,35 (0,23)	0,32 (0,25)	0,248**
Hombres	0,40 (0,23)	0,36 (0,24)	0,422*
Mujeres	0,30 (0,22)	0,29 (0,26)	0,866*

Media (DE).\* t de Student. \*\* U de Mann-Whitney

#### 4. ASPECTOS NUTRICIONALES Y COMPOSICIÓN CORPORAL

##### 4.1. Encuesta nutricional

Las personas del grupo control consumían más cantidad de lípidos, pero no hubo diferencias en el consumo de calorías, hidratos de carbono o

proteínas. En cuanto a vitaminas, las personas con SD consumían mayores cantidades de vitaminas C, B1, B2, B6, B12, A y ácido fólico. Respecto a los minerales, también consumían más potasio y cobre. No hubo diferencias en la ingesta del resto de minerales (Tabla 25).

Tabla 25: Ingesta diaria de nutrientes

<b>Nutriente</b>	<b>SD n=64</b>	<b>Controles n=69</b>	<b>p</b>
Calorías "Kcal"	1878 (380)	1980 (762)	0,319*
Proteínas "g"	92 (18)	92 (34)	0,972*
Hidratos de Carbono "g"	214 (63)	208 (94)	0,645*
Lípidos "g"	70 (17)	84 (37)	<b>0,006*</b>
Vitamina C "mg"	148 (61)	103 (69)	<b>1,2x10<sup>-4</sup>*</b>
Tiamina B1 "mg"	1,6 (0,6)	1,4 (0,6)	<b>0,021**</b>
Riboflavina B2 "mg"	1,8 (0,4)	1,5 (0,6)	<b>0,002*</b>
Piridoxina B6 "mg"	1,8 (0,6)	1,6 (0,7)	<b>0,032*</b>
Vitamina A "µg"	1827 (1161)	1356 (1144)	<b>0,001**</b>
Ácido fólico libre "µg"	113 (33)	79 (37)	<b>1,4x10<sup>-7</sup>*</b>
Ácido fólico total "µg"	213 (73,4)	167 (79)	<b>0,001*</b>
Cianocobalamina B12 "µg"	7,7 (6,3)	4,7 (5,8)	<b>0,004**</b>
Ácido nicotínico "mg"	18 (6)	21 (23)	0,482**
Vitamina D "µg"	3,6 (4,4)	2,6 (3,0)	0,403**
Vitamina E "mg"	6,6 (3,3)	6,0 (2,6)	0,223*
Potasio "mg"	2812 (851)	2468 (963)	<b>0,031*</b>
Cobre "µg"	1180 (662)	935 (617)	<b>0,011**</b>
Fósforo "mg"	1378 (337)	1919 (422)	0,821*
Magnesio "mg"	247 (67)	228 (90)	0,166*
Calcio "mg"	962 (228)	956 (442)	0,925*
Hierro "mg"	14 (5)	1 (6)	0,106**
Zinc "mg"	11 (5)	11 (5)	0,937**
Sodio "mg"	1693 (756)	1947 (950)	0,092*
Yodo "µg"	49 (24)	49 (29)	0,995*
Selenio "µg"	57 (24)	61 (34)	0,971**
Flúor "µg"	426 (209)	400 (204)	0,466*

Media (DE). \* t de Student. \*\* U de Mann-Whitney

Además se analizó la proporción de sujetos de cada grupo que no alcanzaban la cantidad diaria recomendada (CDR) de cada nutriente. Se encontraron diferencias en la ingesta de proteínas, en las que todas las

personas del grupo SD superaban la CDR. No se encontraron diferencias en cuanto a las calorías, los hidratos de carbono y los lípidos. En cuanto a las vitaminas, se encontró un menor porcentaje de personas en el grupo SD que no alcanzaron la CDR de vitamina C, vitamina B1, B2, B6, B12, A y ácido fólico total. Respecto a los minerales, sólo hubo diferencias en el potasio y el fósforo, en los que el porcentaje de personas que no alcanzaron la CDR también fue menor en el grupo SD (Tabla 26).

Tabla 26: Frecuencia de personas que no alcanzaron la CDR.

<b>Nutrientes</b>	<b>CDR*</b>	<b>SD n (%)</b>	<b>Controles n (%)</b>	<b>p</b>
Calorías "Kcal"	2000	43 (61%)	40 (58%)	0,678*
Proteínas "g"	50	0 (0%)	5 (7%)	<b>0,034**</b>
Hidratos de Carbono "g"	260	52 (81%)	54 (55%)	0,669*
Lípidos "g"	70	32 (53%)	27 (40%)	0,141*
Vitamina C "mg"	80	7 (11%)	32 (46%)	<b>7,6x10<sup>-6</sup>*</b>
Tiamina B1 "mg"	1,1	9 (14%)	21 (30%)	<b>0,024*</b>
Riboflavina B2 "mg"	1,4	8 (13%)	33 (48%)	<b>1,0x10<sup>-5</sup>*</b>
Piridoxina B6 "mg"	1,4	15 (23%)	31 (45%)	<b>0,009*</b>
Vitamina A "µg"	800	11 (17%)	25 (36%)	<b>0,014*</b>
Ácido fólico total "µg"	200	34 (53%)	49 (71%)	<b>0,033*</b>
Cianocobalamina B12 "µg"	2,5	4 (6%)	16 (23%)	<b>0,006*</b>
Ácido nicotínico "mg"	16	21 (36%)	27 (40%)	0,587*
Vitamina D "µg"	5	51 (82%)	58 (91%)	0,169*
Vitamina E "mg"	12	59 (92%)	65 (97%)	0,202**
Potasio "mg"	2000	8 (13%)	22 (32%)	<b>0,008*</b>
Fósforo "mg"	700	0 (0%)	5 (7%)	<b>0,035**</b>
Magnesio "mg"	375	62 (97%)	65 (94%)	0,377**
Calcio "mg"	800	17 (27%)	28 (41%)	0,100*
Hierro "mg"	14	32 (55%)	43 (69%)	0,109*
Zinc "mg"	10	28 (50%)	26 (41%)	0,340*
Sodio "mg"	800	4 (6%)	7 (10%)	0,415*
Yodo "µg"	150	64 (100%)	68 (99%)	0,519**
Selenio "µg"	55	36 (56%)	38 (55%)	0,891*
Cobre "µg"	1000	35 (55%)	47 (68%)	0,112*
Flúor "µg"	3500	64 (100%)	68 (100%)	1

\*  $\chi^2$  \*\*Test de Fisher

#### 4.2. Parámetros analíticos

El grupo de pacientes con SD presentaba cifras ligeramente menores de albúmina y transferrina. No hubo diferencias en las cifras de proteínas totales, prealbúmina o magnesio (Tabla 27).

Tabla 27: Parámetros nutricionales séricos

<b>Parámetro</b>	<b>SD</b> <i>n</i> =75	<b>Controles</b> <i>n</i> =74	<b>p</b>
Proteínas totales (g/dl)	7,3 (0,4)	7,3 (0,5)	0,971*
Albúmina (g/dl)	4,1 (0,2)	4,5 (0,3)	<b>1x10<sup>-13</sup>*</b>
Prealbúmina (mg/dl)	28,9 (6,7)	30,4 (6,9)	0,182*
Transferrina (mg/dl)	217,6 (29,2)	251,5 (34,4)	<b>1x10<sup>-9</sup>*</b>
Magnesio (mg/dl)	2,1 (0,2)	2,0 (0,1)	0,054**

Media (DE). \* t de Student. \*\* U de Mann-Whitney

La proporción de sujetos que presentaron parámetros nutricionales por debajo del límite normal se muestra en la tabla 28. Ambos grupos presentaban rangos normales de los parámetros nutricionales, excepto en la transferrina.

Tabla 28: Proporción de sujetos con parámetros disminuidos

<b>Parámetros nutricionales</b>	<b>SD</b> <i>n</i> (%)	<b>Controles</b> <i>n</i> (%)	<b>p</b>
Hipoproteinemia (<6 g/dl)	0 (0%)	1 (1%)	0,497
Hipoalbuminemia (<3,5 g/dl)	0 (0%)	0 (0%)	1,0
Hipoprealbuminemia (<18 mg/dl)	3 (4%)	0 (0%)	0,125
Hipotransferrinemia (<185 mg/dl)	8 (11%)	0 (0%)	<b>0,003</b>
Hipomagnesemia (<1,6 mg/dl)	0 (0%)	0 (0%)	1,0

Test de Fisher

#### 4.3. Composición corporal

Se realizó un estudio de la composición corporal mediante DXA. Se analizaron la masa magra, la masa grasa, el porcentaje de grasa y la masa

ósea de las extremidades, el tronco, el subtotal corporal (excluye la cabeza) y el total corporal.

- **Masa magra:** las personas con SD presentaron menor masa magra, valorada en términos absolutos, que la población control en todas las localizaciones (Tabla 29).

Tabla 29: Masa magra (g) en las diferentes localizaciones.

<b>Masa magra (g)</b>	<b>SD</b> n=73 Peso: 60,4 (10)	<b>Controles</b> n=76 Peso: 69,5 (13,4)	<b>p</b>
ESI	1694 (543)	2307 (753)	<b>0,006**</b>
ESD	2089 (549)	2522 (843)	<b>0,003**</b>
Tronco	20090 (3299)	23935 (4992)	<b>4,2x10<sup>-6**</sup></b>
EII	6038 (1263)	7682 (1930)	<b>7,9x10<sup>-9*</sup></b>
EID	6288 (1252)	8029 (1960)	<b>1,7x10<sup>-9*</sup></b>
Subtotal	36462 (6588)	44465 (10259)	<b>8,4x10<sup>-8*</sup></b>
Total	39522 (6925)	47791 (10602)	<b>9,6x10<sup>-8*</sup></b>

Media (DE). \* t de Student. \*\* U de Mann-Whitney.

ESI: extremidad superior izquierda, ESD: extremidad superior derecha, EII: extremidad inferior izquierda, EID: extremidad inferior derecha

- **Porcentaje de masa magra:** asimismo, las personas con SD presentaron un menor porcentaje de masa magra en todas las localizaciones excepto en la extremidad superior derecha. (Tabla 30)

Tabla 30: Porcentaje de masa magra en las diferentes localizaciones.

<b>Porcentaje de magro (%)</b>	<b>SD</b> n=73 Peso: 60,4 (10)	<b>Controles</b> n=76 Peso: 69,5 (13,4)	<b>p</b>
ESI	62%	67% )	<b>0,025</b>
ESD	63%	67%	0,076
Tronco	69%	73%	<b>0,005</b>
EII	64%	67%	<b>0,036</b>
EID	65%	68%	<b>0,029</b>
Subtotal	66%	70%	<b>0,011</b>
Total	67%	70%	<b>0,013</b>

%. t de Student

ESI: extremidad superior izquierda, ESD: extremidad superior derecha, EII: extremidad inferior izquierda, EID: extremidad inferior derecha

- **Masa grasa:** no hubo diferencias en la masa grasa absoluta entre ambos grupos en ninguna de las localizaciones (Tabla 31).

Tabla 31: Masa grasa (g) en las diferentes localizaciones.

<b>Masa grasa (g)</b>	<b>SD</b> n=73 Peso: 60,4 (10)	<b>Controles</b> n=76 Peso: 69,5 (13,4)	<b>p</b>
ESI	1116 (566)	1008 (586)	0,256
ESD	1157 (670)	1079 (606)	0,458
Tronco	9034 (4060)	8645 (3731)	0,543
EII	3150 (1249)	3251 (1185)	0,613
EID	3207 (1298)	3256 (1188)	0,811
Subtotal	17661 (7291)	17227 (6397)	0,699
Total	18478 (7320)	18099 (6425 )	0,737

Media (DE). t de Student

ESI: extremidad superior izquierda, ESD: extremidad superior derecha, EII: extremidad inferior izquierda, EID: extremidad inferior derecha

- **Porcentaje de grasa:** sin embargo, se encontraron diferencias en el porcentaje de grasa en todas las localizaciones, siendo mayor en las personas con SD que en los controles (Tabla 32).

Tabla 32: Porcentaje de grasa en las diferentes localizaciones. t de Student

<b>Porcentaje de grasa (%)</b>	<b>SD</b> n=73 Peso: 60,4 (10)	<b>Controles</b> n=76 Peso: 69,5 (13,4)	<b>p</b>
ESI	34%	29%	<b>0,017</b>
ESD	33%	29%	<b>0,035</b>
Tronco	30%	25%	<b>0,004</b>
EII	33%	29%	<b>0,017</b>
EID	32%	28%	<b>0,009</b>
Subtotal	31%	27%	<b>0,009</b>
Total	30%	27%	<b>0 007</b>

%. t de Student

ESI: extremidad superior izquierda, ESD: extremidad superior derecha, EII: extremidad inferior izquierda, EID: extremidad inferior derecha

- **Masa ósea:** en consonancia con lo observado en el análisis densitométrico convencional efectuado a nivel de la columna lumbar y el fémur, las personas con SD presentaron menor densidad mineral ósea (esto es, contenido mineral óseo dividido por el área proyectada) que los controles en todas las localizaciones (Tabla 33).

Tabla 33: Masa ósea.

<b>Masa ósea (g/cm<sup>2</sup>)</b>	<b>SD n=73</b>	<b>Controles n=76</b>	<b>p</b>
ESI	0,717 (0,055)	0,787 (0,091)	<b>9,3x10<sup>-8</sup> *</b>
ESD	0,725 (0,064)	0,794 (0,88)	<b>1,1x10<sup>-6</sup>**</b>
EII	1,115 (0,109)	1,224 (0,153)	<b>6,6x10<sup>-6</sup>**</b>
EID	1,116 (0,103)	1,208 (0,142)	<b>5,0x10<sup>-5</sup>**</b>
Subtotal	0,896 (0,634)	0,997 (0,101)	<b>2,x10<sup>-11</sup> *</b>
Total	1,027 (0,070)	1,144 (0,094)	<b>1,1x10<sup>-13</sup> *</b>

Media (DE). \* t de Student. \*\* U de Mann-Whitney

ESI: extremidad superior izquierda, ESD: extremidad superior derecha, EII: extremidad inferior izquierda, EID: extremidad inferior derecha

Para corregir el sesgo introducido por las diferencias en el tamaño corporal (y consecuentemente en el tamaño de los huesos) en la determinación de la DMO, se realizó un ajuste de la densidad mineral ósea por el tamaño corporal. Esta DMO ajustada (DMOa) se calculó dividiendo la DMO obtenida en la composición corporal por la altura<sup>51, 119</sup>. Tras este ajuste, las personas con SD presentaban valores de DMO ajustados ligeramente superiores a los controles, aunque en general no alcanzaron significación estadística (Tabla 34).

Tabla 34: Densidad mineral ósea ajustada por el tamaño corporal

<b>Masa ósea (g/cm<sup>3</sup>)</b>	<b>SD n=73</b>	<b>Controles n=76</b>	<b>p</b>
ESI	0,0047 (0,0003)	0,0046 (0,0004)	0,081
ESD	0,0048 (0,0003)	0,0047 (0,0004)	0,061
EII	0,0074 (0,0007)	0,0072 (0,0007)	0,134
EID	0,0074 (0,0006)	0,0071 (0,0006)	<b>0,012</b>
Subtotal	0,0059 (0,0004)	0,0059 (0,0004)	0,472
Total	0,0068 (0,00047)	0,0068 (0,0004)	0,579

Media (DE). t de Student.

ESI: extremidad superior izquierda, ESD: extremidad superior derecha, EII: extremidad inferior izquierda, EID: extremidad inferior derecha

## 5. VARIABLES RELACIONADAS CON LA MASA ÓSEA

Realizamos varios análisis de regresión para valorar qué factores influyen en la masa ósea de forma aislada (análisis univariable) y de forma independiente (análisis multivariable). Para ello, se escogieron como variables dependientes la DMO de columna lumbar, de cuello femoral y corporal total, y la DMOv de columna lumbar y cuello femoral. Se eligieron como variables independientes aquéllas que pudieran tener influencia en la masa ósea. Posteriormente, las variables relacionadas con la masa ósea en el análisis univariable se llevaron a los modelos de regresión multivariable.

### 5.1. Variable dependiente: DMO y DMOv de columna lumbar

#### 5.1.1. Análisis de regresión lineal univariable

Se observó una relación del DMO de columna lumbar con la condición caso/control, el peso y la altura. Sin embargo la DMOv de columna lumbar sólo se relacionó con el sexo y el IMC (Tabla 35.1).

Tabla 35.1: Análisis de regresión lineal univariable (variables dependientes DMO y DMOv de CL)

Datos generales	DMO CL		DMOv CL	
	Coefficiente $\beta$	$p$	Coefficiente $\beta$	$p$
Sexo (1: hombre, 2: mujer)	0,095	0,243	0,367	<b><math>3,4 \times 10^{-6}</math></b>
Caso/control (1: SD, 2: control)	0,367	<b><math>3,4 \times 10^{-6}</math></b>	0,152	0,061
Edad (años)	0,030	0,716	-0,047	0,567
Peso (Kg)	0,365	<b><math>3,8 \times 10^{-6}</math></b>	0,102	0,210
Altura (cm)	0,343	<b><math>1,5 \times 10^{-5}</math></b>	-0,056	0,492
IMC (Kg/cm <sup>2</sup> )	0,138	0,091	0,195	<b>0,016</b>

No hubo relación del ejercicio con la DMO ni la DMOv de columna lumbar (tabla 35.2).

Tabla 35.2: Análisis de regresión lineal univariable (variables dependientes DMO y DMOv de CL)

Ejercicio	DMO CL		DMOv CL	
	Coefficiente $\beta$	$p$	Coefficiente $\beta$	$p$
Intenso (días/semana)	0,136	0,136	-0,052	0,532
Intenso (minutos/día)	0,056	0,504	-0,055	0,510
Intenso (MET-min/semana)	0,111	0,187	-0,029	0,729
Moderado (días/semana)	0,007	0,933	0,008	0,927
Moderado (minutos/día)	-0,088	0,296	-0,023	0,784
Moderado (MET-min/semana)	-0,069	0,411	-0,058	0,488
Caminar (días/semana)	0,023	0,783	-0,069	0,409
Caminar (minutos/día)	-0,072	0,389	-0,065	0,441
Caminar (MET-minuto/semana)	-0,048	0,569	-0,065	0,441
Total (días/semana)	0,076	0,368	-0,052	0,536
Total (minutos/día)	-0,066	0,434	-0,076	0,369
Total (MET-minuto/semana)	0,001	0,990	-0,086	0,313

Cuando se analizó la relación de la masa ósea de columna lumbar con la exposición solar, sólo se encontró relación de la DMO con los días por semana de exposición solar (Tabla 35.3).

Tabla 35.3: Análisis de regresión lineal univariable (variables dependientes DMO y DMOv de CL)

<b>Exposición solar</b>	<b>DMO CL</b>		<b>DMOv CL</b>	
	<b>Coefficiente <math>\beta</math></b>	<b><math>p</math></b>	<b>Coefficiente <math>\beta</math></b>	<b><math>p</math></b>
Días/semana (1: $\leq$ 5días; 2: $>$ 5 días)	-0,204	<b>0,014</b>	-0,132	0,112
Horas /día (1: $<$ 1hora; 2: $\geq$ 1hora)	-0,025	0,760	-0,007	0,934
Preferencias (1: evitan; 2: se exponen)	0,072	0,864	0,061	0,463
Protección solar (1: sí; 2: no)	-0,010	0,906	-0,064	0,444

El uso de tratamiento con psicótrpos se asoció con la DMO de CL, pero no se encontró una relación significativa de la DMO con comorbilidades, ni con otros tratamientos. Tampoco hubo asociación de estas variables con la DMOv en CL (Tabla 35.4).

Tabla 35.4: Análisis de regresión lineal univariable (variables dependientes DMO y DMOv de CL)

<b>Comorbilidades (1: sí; 2: no)</b>	<b>DMO CL</b>		<b>DMOv CL</b>	
	<b>Coefficiente <math>\beta</math></b>	<b><math>p</math></b>	<b>Coefficiente <math>\beta</math></b>	<b><math>p</math></b>
Epilepsia	0,126	0,123	0,150	0,064
Hipotiroidismo	0,016	0,848	-0,060	0,460
Hipertiroidismo	-0,057	0,482	-0,074	0,362
Fracturas	-0,122	0,133	-0,030	0,711
Tratamiento antiepiléptico	0,125	0,128	0,151	0,065
Tratamiento psicótrpo	0,164	<b>0,045</b>	0,124	0,132
Tratamiento corticoides	0,048	0,558	0,003	0,973

La DMO no se relacionó con ninguna variable analítica. Sin embargo, la DMOv se relacionó con los niveles plasmáticos de creatinina, 17- $\beta$  estradiol, testosterona y 25-OH vitamina D (Tabla 35.5)

Tabla 35.5: Análisis de regresión lineal univariable (variables dependientes DMO y DMOv de CL)

Parámetros analíticos	DMO CL		DMOv CL	
	Coefficiente $\beta$	$p$	Coefficiente $\beta$	$p$
Creatinina (mg/dl)	-0,034	0,677	-0,174	<b>0,034</b>
Albúmina (g/dl)	0,105	0,204	-0,063	0,449
Magnesio (mg/dl)	-0,098	0,236	-0,067	0,420
Calcio corregido (mg/dl)	-0,100	0,228	-0,072	0,384
17- $\beta$ estradiol (pg/ml)	0,161	0,050	0,308	<b><math>1,4 \times 10^{-4}</math></b>
Testosterona (ng/ml)	-0,035	0,671	-0,320	<b><math>7,4 \times 10^{-5}</math></b>
IGF-1 (ng/ml)	0,030	0,723	0,052	0,535
P1NP (ng/ml)	-0,032	0,705	-0,045	0,589
$\beta$ -CTX (ng/ml)	0,017	0,835	-0,018	0,831
PTH (pg/ml)	0,041	0,625	0,029	0,731
25-OH vitamina D (ng/ml)	-0,067	0,423	-0,230	<b>0,005</b>

La DMO no se relacionó con la ingesta de nutrientes. Sin embargo la DMOv se relacionó con la ingesta de proteínas, hidratos de carbono, fósforo, magnesio y selenio (Tabla 35.6).

Tabla 35.6: Análisis de regresión lineal univariable (variables dependientes DMO y DMOv de CL)

Componentes nutricionales	DMO CL		DMOv CL	
	Coefficiente $\beta$	$p$	Coefficiente $\beta$	$p$
Proteínas (g)	-0,055	0,531	-0,191	<b>0,028</b>
Lípidos (g)	0,092	0,293	-0,111	0,203
Hidratos de carbono (g)	0,002	0,982	-0,189	<b>0,030</b>
Fósforo (mg)	-0,081	0,355	-0,233	<b>0,007</b>
Magnesio (mg)	-0,136	0,120	-0,295	<b>0,001</b>
Calcio (mg)	0,027	0,762	-0,059	0,501
Selenio ( $\mu$ g)	-0,045	0,606	-0,196	<b>0,025</b>
Vitamina D ( $\mu$ g)	0,084	0,340	-0,002	0,985

Respecto a la composición corporal, la DMO de columna lumbar se relacionó con la masa grasa, la masa magra y la masa total subtotal y el tronco, pero no con el porcentaje de grasa. La DMOv, sin embargo, sí se relacionó con el porcentaje de grasa y la masa grasa. (Tabla 35.7)

Tabla 35.7: Análisis de regresión lineal univariable (variables dependientes DMO y DMOv de CL)

<b>Composición corporal</b>	<b>DMO CL</b>		<b>DMOv CL</b>	
	<b>Coefficiente <math>\beta</math></b>	<b>p</b>	<b>Coefficiente <math>\beta</math></b>	<b>p</b>
Masa total subtotal (g)	0,362	<b>5,5x10<sup>-6</sup></b>	0,109	0,186
Masa magra subtotal (g)	0,279	<b>0,001</b>	-0,100	0,223
Masa grasa subtotal (g)	0,230	<b>0,005</b>	0,326	<b>5,2x10<sup>-5</sup></b>
% grasa subtotal	0,054	0,512	0,330	<b>4,0x10<sup>-5</sup></b>
Masa total tronco (g)	0,313	<b>9,9x10<sup>-5</sup></b>	0,071	0,391
Masa magra tronco (g)	0,287	<b>4,0x10<sup>-4</sup></b>	-0,092	0,264
Masa grasa tronco (g)	0,191	<b>0,019</b>	0,222	<b>0,007</b>
% grasa tronco	0,052	0,529	0,253	<b>0,002</b>

### 5.1.2. Análisis de regresión lineal multivariable

Se observó relación de la DMO con la condición caso/control y el peso, sin interferencia con otras variables. No se incluyeron para este análisis la masa total, la masa grasa y la masa magra por estar relacionadas de forma directa con el peso (Tabla 36).

Tabla 36: Análisis de regresión lineal multivariable (variable dependiente DMO de CL)

<b>Variables</b>	<b>Coefficiente <math>\beta</math></b>	<b>p</b>
Caso/control (1: SD, 2: control)	0,306	<b>0,016</b>
Altura (cm)	-0,157	0,283
Peso (Kg)	0,318	<b>0,002</b>
Tratamiento psicótopo (1: si, 2:no)	0,110	0,176
Exposición solar (días/semana)	-0,075	0,349

Para realizar el análisis multivariable de la DMOv se escogieron las variables con asociación significativa. Se eligió el porcentaje de grasa total como representación de la masa grasa y el porcentaje de grasa.

Se observó relación independiente de la DMOv con el sexo y la ingesta de magnesio. (Tabla 37)

Tabla 37: Análisis de regresión lineal multivariable (variable dependiente DMOv de CL)

<b>Variables</b>	<b>Coefficiente <math>\beta</math></b>	<b>p</b>
Sexo (1: hombre, 2: mujer)	0,428	<b>0,036</b>
IMC (Kg/m <sup>2</sup> )	0,232	0,121
25-OH vitamina D (ng/ml)	-0,158	0,075
Creatinina (mg/dl)	-0,014	0,904
17- $\beta$ estradiol (pg/ml)	0,131	0,228
Testosterona (ng/ml)	0,026	0,889
Ingesta de proteínas (g)	0,207	0,269
Ingesta de hidratos de carbono (g)	0,198	0,166
Ingesta de magnesio (mg)	-0,369	<b>0,031</b>
Ingesta de selenio ( $\mu$ g)	-0,061	0,590
Ingesta de fósforo (mg)	-0,099	0,605
% grasa subtotal	-0,192	0,316

## 5.2. Variable dependiente: DMO y DMOv de cuello femoral

### 5.2.1. Análisis de regresión lineal univariable

La DMO de cuello femoral se relacionó con la condición caso/control, la edad, el peso, la altura y el IMC. Por su parte, la DMOv se relacionó con el sexo y también con la edad, la altura y el IMC (Tabla 38.1).

Tabla 38.1: Análisis de regresión lineal univariable (variables dependientes DMO y DMOv de CF)

<b>Datos generales</b>	<b>DMO CF</b>		<b>DMOv CF</b>	
	<b>Coefficiente <math>\beta</math></b>	<b>p</b>	<b>Coefficiente <math>\beta</math></b>	<b>p</b>
Sexo (1: hombre, 2: mujer)	-0,115	0,160	0,261	<b>0,001</b>
Caso/control (1: SD, 2: control)	0,308	<b>1,1x10<sup>-4</sup></b>	-0,132	0,104
Edad (años)	-0,339	<b>1,0x10<sup>-5</sup></b>	-0,404	<b>2,4x10<sup>-7</sup></b>
Peso (Kg)	0,525	<b>4,0x10<sup>-12</sup></b>	0,063	0,444
Altura (cm)	0,393	<b>1,0x10<sup>-6</sup></b>	-0,277	<b>0,005</b>
IMC (Kg/cm <sup>2</sup> )	0,274	<b>0,001</b>	0,299	<b>1,8x10<sup>-4</sup></b>

En cuanto al ejercicio, la DMO de cuello femoral se relacionó con el ejercicio intenso, tanto en la frecuencia de días a la semana, los minutos/día o los MET-min/semana. Sin embargo la DMOv de cuello femoral no se relacionó de ninguna forma con el ejercicio (Tabla 38.2).

Tabla 38.2: Análisis de regresión lineal univariable (variables dependientes DMO y DMOv de CF)

Ejercicio	DMO CF		DMOv CF	
	Coefficiente $\beta$	$p$	Coefficiente $\beta$	$p$
Intenso (días/semana)	0,286	<b>0,001</b>	0,036	0,665
Intenso (minutos/día)	0,187	<b>0,025</b>	-0,011	0,894
Intenso (MET-min/semana)	0,236	<b>0,004</b>	0,009	0,918
Moderado (días/semana)	0,054	0,519	0,098	0,244
Moderado (minutos/día)	0,054	0,521	-0,025	0,768
Moderado (MET-min/semana)	0,022	0,798	-0,031	0,710
Caminar (días/semana)	0,009	0,915	0,086	0,301
Caminar (minutos/día)	-0,122	0,145	-0,115	0,170
Caminar (MET-minuto/semana)	-0,111	0,186	-0,091	0,280
Total (días/semana)	0,159	0,057	0,118	0,159
Total (minutos/día)	0,033	0,702	-0,091	0,285
Total (MET-minuto/semana)	0,063	0,460	-0,071	0,405

Ni la DMO ni la DMOv de cuello femoral se relacionaron con la exposición solar (Tabla 38.3).

Tabla 38.3: Análisis de regresión lineal univariable (variables dependientes DMO y DMOv de CF)

Exposición solar	DMO CF		DMOv CF	
	Coefficiente $\beta$	$p$	Coefficiente $\beta$	$p$
Días/semana (1: $\leq 5$ días; 2: $>5$ días)	-0,160	0,054	0,010	0,908
Horas /día (1: $<1$ hora; 2: $\geq 1$ hora)	0,025	0,433	0,137	0,101
Preferencias (1: evitan; 2: se exponen)	0,118	0,159	-0,007	0,935
Protección solar (1: sí; 2: no)	0,132	0,115	-0,003	0,971

Tampoco hubo relación entre la DMO y la DMOv con las comorbilidades (Tabla 38.4).

Tabla 38.4: Análisis de regresión lineal univariable (variables dependientes DMO y DMOv de CF)

Comorbilidades (1. sí; 2: no)	DMO CF		DMOv CF	
	Coefficiente $\beta$	$p$	Coefficiente $\beta$	$p$
Epilepsia	-0,076	0,353	-0,061	0,458
Hipotiroidismo	-0,008	0,925	-0,084	0,306
Hipertiroidismo	0,160	0,050	0,099	0,224
Fracturas	-0,128	0,117	0,029	0,719
Tratamiento antiepiléptico	-0,077	0,349	-0,061	0,459
Tratamiento psicótropo	0,037	0,649	-0,002	0,985
Tratamiento corticoides	0,045	0,585	0,071	0,388
PTH (pg/ml)	-0,069	0,412	-0,104	0,213
25-OH vitamina D (ng/ml)	0,144	0,084	0,002	0,985

La DMO de cuello femoral se relacionó con los niveles plasmáticos de albúmina, mientras que la DMOv se relacionó con los niveles de creatinina, testosterona e IGF-1 (Tabla 38.5).

Tabla 38.5: Análisis de regresión lineal univariable (variables dependientes DMO y DMOv de CF)

Parámetros analíticos	DMO CF		DMOv CF	
	Coefficiente $\beta$	$p$	Coefficiente $\beta$	$p$
Creatinina (mg/dl)	0,050	0,540	-0,198	<b>0,015</b>
Albúmina (g/dl)	0,280	<b>0,001</b>	-0,052	0,533
Magnesio (mg/dl)	-0,124	0,135	-0,128	0,122
Calcio corregido (mg/dl)	0,042	0,615	0,027	0,749
17- $\beta$ estradiol (pg/ml)	-0,083	0,317	0,116	0,159
Testosterona (ng/ml)	0,159	0,054	-0,223	<b>0,006</b>
IGF-1 (ng/ml)	0,167	0,045	0,197	<b>0,018</b>
P1NP (ng/ml)	0,003	0,969	0,023	0,779
$\beta$ -CTX (ng/ml)	0,107	0,199	0,005	0,954
PTH (pg/ml)	-0,069	0,412	-0,104	0,213
25-OH vitamina D (ng/ml)	0,144	0,084	0,002	0,985

Respecto a la ingesta recogida en la encuesta nutricional, la DMOv se relacionó con la ingesta de proteínas, fósforo y magnesio. Por su parte, la DMO no se relacionó con la ingesta de ningún nutriente (Tabla 38.6).

Tabla 38.6: Análisis de regresión lineal univariable (variables dependientes DMO y DMOv de CF)

<b>Componentes nutricionales</b>	<b>DMO CF</b>		<b>DMOv CF</b>	
	<b>Coefficiente <math>\beta</math></b>	<b>p</b>	<b>Coefficiente <math>\beta</math></b>	<b>p</b>
Proteínas (g)	-0,025	0,776	-0,220	<b>0,011</b>
Lípidos (g)	0,099	0,259	-0,154	0,078
Hidratos de carbono (g)	0,005	0,957	-0,152	0,083
Fósforo (mg)	-0,069	0,430	-0,211	<b>0,015</b>
Magnesio (mg)	-0,146	0,094	-0,229	<b>0,008</b>
Calcio (mg)	-0,010	0,913	-0,103	0,239
Selenio ( $\mu\text{g}$ )	0,017	0,847	-,083	0,346
Vitamina D ( $\mu\text{g}$ )	-0,013	0,886	-0,055	0,529

En cuanto a la composición corporal, la DMO se relacionó con la masa total, la masa magra y la masa grasa del subtotal y la extremidad inferior derecha. Por su parte, la DMOv sólo se relacionó con la masa grasa y el porcentaje de grasa de esas mismas localizaciones (Tabla 38.7).

Tabla 38.7: Análisis de regresión lineal univariable (variables dependientes DMO y DMOv de CF)

<b>Composición corporal</b>	<b>DMO CF</b>		<b>DMOv CF</b>	
	<b>Coefficiente <math>\beta</math></b>	<b>p</b>	<b>Coefficiente <math>\beta</math></b>	<b>p</b>
Masa total subtotal (g)	0,547	<b><math>6,3 \times 10^{-13}</math></b>	0,094	0,256
Masa magra subtotal (g)	0,517	<b><math>1,5 \times 10^{-11}</math></b>	-0,102	0,215
Masa grasa subtotal (g)	0,227	<b>0,005</b>	0,311	<b><math>1,1 \times 10^{-4}</math></b>
% grasa subtotal	-0,068	0,412	0,321	<b><math>6,7 \times 10^{-5}</math></b>
Masa total EID (g)	0,567	<b><math>1,4 \times 10^{-13}</math></b>	0,102	0,216
Masa magra EID (g)	0,526	<b><math>5,5 \times 10^{-12}</math></b>	-0,093	0,262
Masa grasa EID (g)	0,164	<b>0,046</b>	0,334	<b><math>3,2 \times 10^{-5}</math></b>
% grasa EID	-0,120	0,143	0,332	<b><math>3,6 \times 10^{-5}</math></b>

### 5.2.2. Análisis de regresión lineal multivariable

Se escogieron las variables que se asociaron con la DMO de cuello femoral en el análisis univariable (condición caso/control, edad, peso, altura, hipertiroidismo, IGF-1 y albúmina). El ejercicio intenso se representó como MET-minuto/semana que da una idea global del ejercicio realizado. Se eligió el peso como representación de la masa magra, la masa grasa y la total.

Se observó una asociación independiente de la DMO de cuello femoral con la condición caso/control, la edad, el peso y el ejercicio intenso (Tabla 39).

Tabla 39: Análisis de regresión lineal multivariable (variable dependiente DMO de CF)

<b>Variables</b>	<b>Coefficiente B</b>	<b>P</b>
Caso/control (1: SD, 2: control)	0,225	<b>0,032</b>
Edad (años)	-0,405	<b>2,6x10<sup>-7</sup></b>
Peso (Kg)	0,508	<b>8,1x10<sup>-9</sup></b>
Altura (cm)	-0,047	0,709
Ejercicio intenso (MET-min/sem)	0,169	<b>0,011</b>
Hipertiroidismo (1: si, 2: no)	0,042	0,533
IGF-1 (ng/ml)	0,021	0,766
Albúmina (g/dl)	-0,125	0,160

Para el análisis multivariable de la DMOv de cuello femoral, se escogieron las variables con asociación significativa en el análisis univariable (edad, sexo, IMC, creatinina, testosterona, IGF-1, albúmina, ingesta de proteínas, ingesta de magnesio e ingesta de fósforo). En cuanto a los parámetros de composición corporal, se incluyó el porcentaje de grasa, pero no los valores absolutos, por su relación con el IMC.

Se obtuvo una asociación independiente con la edad y el porcentaje de grasa del subtotal (Tabla 40).

Tabla 40: Análisis de regresión lineal multivariable (variable dependiente DMOv de CF)

<b>Variables</b>	<b>Coefficiente <math>\beta</math></b>	<b>P</b>
Edad (años)	-0,352	<b>0,001</b>
Sexo (1:hombre, 2: mujeres)	0,207	0,259
Altura (cm)	-0,106	0,287
Creatinina (mg/dl)	-0,010	0,930
Testosterona (ng/ml)	0,314	0,090
IGF-1 (ng/ml)	-0,001	0,992
Nutrición proteínas (g)	-0,214	0,246
Nutrición magnesio (mg)	0,028	0,814
Nutrición fósforo (mg)	0,115	0,546
% grasa subtotal	0,306	<b>0,011</b>

### 5.3. Variable dependiente: DMO y DMOa corporal total

#### 5.3.1. Análisis de regresión lineal univariable

La DMO corporal total se relacionó con la condición caso/control, el peso y la altura. La DMO corporal ajustada por la altura se asoció con la altura y el IMC (Tabla 41.1).

Tabla 41.1: Análisis de regresión lineal univariable (variable dependiente DMO y DMOa corporal total)

<b>Datos generales</b>	<b>DMO</b>		<b>DMOa</b>	
	<b>Coefficiente <math>\beta</math></b>	<b>p</b>	<b>Coefficiente <math>\beta</math></b>	<b>p</b>
Sexo (1: hombre, 2: mujer)	-0,243	0,003	0,158	0,054
Caso/control (1: SD, 2: control)	0,580	<b><math>1,1 \times 10^{-13}</math></b>	-0,046	0,579
Edad (años)	-0,050	0,545	-0,094	0,256
Peso (Kg)	0,530	<b><math>3,8 \times 10^{-12}</math></b>	0,054	0,517
Altura (cm)	0,686	<b><math>1,0 \times 10^{-13}</math></b>	-0,172	<b>0,036</b>
IMC (Kg/cm <sup>2</sup> )	0,001	0,988	0,221	<b>0,007</b>

En cuanto al ejercicio, la DMO corporal total se relacionó con el ejercicio intenso, pero no con el ejercicio moderado o caminar. La DMOa no se relacionó con el ejercicio (Tabla 41.2).

Tabla 41.2: Análisis de regresión lineal univariable (variable dependiente DMO y DMOa corporal total)

<b>Ejercicio</b>	<b>DMO</b>		<b>DMOa</b>	
	<b>Coefficiente <math>\beta</math></b>	<b>p</b>	<b>Coefficiente <math>\beta</math></b>	<b>p</b>
Intenso (días/semana)	0,336	<b><math>4,6 \times 10^{-5}</math></b>	0,038	0,653
Intenso (minutos/día)	0,251	<b>0,003</b>	0,029	0,732
Intenso (MET-min/semana)	0,321	<b><math>1,0 \times 10^{-4}</math></b>	0,078	0,358
Moderado (días/semana)	-0,035	0,678	0,056	0,511
Moderado (minutos/día)	0,005	0,958	-0,076	0,371
Moderado (MET-min/semana)	0,009	0,912	-0,015	0,857
Caminar (días/semana)	0,037	0,664	-0,020	0,813
Caminar (minutos/día)	-0,047	0,577	-0,053	0,532
Caminar (MET-minuto/semana)	-0,029	0,732	-0,044	0,603
Total (días/semana)	0,150	0,076	0,040	0,636
Total (minutos/día)	0,085	0,322	-0,20	0,816
Total (MET-minuto/semana)	0,165	0,053	0,009	0,920

Ni la DMO ni la DMOa corporal total se relacionaron con la exposición solar (Tabla 41.3).

Tabla 41.3: Análisis de regresión lineal univariable (variable dependiente DMO y DMOa corporal total)

<b>Exposición solar</b>	<b>DMO</b>		<b>DMOa</b>	
	<b>Coefficiente <math>\beta</math></b>	<b>p</b>	<b>Coefficiente <math>\beta</math></b>	<b>p</b>
Días/semana (1: $\leq 5$ días; 2: $>5$ días)	-0,229	<b>0,006</b>	0,009	0,912
Horas /día (1: $<1$ hora; 2: $\geq 1$ hora)	-0,018	0,829	-0,001	0,994
Preferencias (1: evitan; 2: se exponen)	0,201	0,016	0,001	0,993
Protección solar (1: sí; 2: no)	0,063	0,454	-0,152	0,070

La DMO corporal total sí se relacionó con el hipertiroidismo o las fracturas óseas, pero no con otras comorbilidades o tratamientos, sin embargo, la DMOa no se relacionó con ninguna comorbilidad (Tabla 41.4).

Tabla 41.4: Análisis de regresión lineal univariable (variable dependiente DMO y DMOa corporal total)

Comorbilidades (1: sí; 2: no)	DMO		DMOa	
	Coefficiente $\beta$	$p$	Coefficiente $\beta$	$p$
Epilepsia	0,057	0,492	0,054	0,510
Hipotiroidismo	0,034	0,678	-0,147	0,074
Hipertiroidismo	0,165	<b>0,044</b>	0,044	0,595
Fracturas	-0,212	<b>0,009</b>	-0,095	0,251
Tratamiento antiepiléptico	0,056	0,503	0,055	0,506
Tratamiento psicotropo	0,133	0,109	-0,003	0,970
Tratamiento corticoides	0,029	0,730	-0,020	0,807

Cuando se exploró la relación con parámetros analíticos, se observó que la DMO corporal total se relacionó con los niveles plasmáticos de albúmina, magnesio y testosterona, mientras que la DMOa se asoció con el 17- $\beta$  estradiol (Tabla 41.5).

Tabla 41.5: Análisis de regresión lineal univariable (variable dependiente DMO y DMOa corporal total)

Parámetros analíticos	DMO		DMOa	
	Coefficiente $\beta$	$p$	Coefficiente $\beta$	$p$
Creatinina (mg/dl)	0,117	0,156	0,050	0,542
Albúmina (g/dl)	0,395	<b><math>1,0 \times 10^{-6}</math></b>	-0,071	0,393
Magnesio (mg/dl)	-0,163	0,050	-0,141	0,090
Calcio corregido (mg/dl)	0,009	0,913	0,009	0,914
17- $\beta$ estradiol (pg/ml)	-0,106	0,205	0,201	<b>0,015</b>
Testosterona (ng/ml)	0,271	<b>0,001</b>	-0,141	0,090
IGF-1 (ng/ml)	0,054	0,520	0,113	0,178
P1NP (ng/ml)	-0,075	0,373	-0,031	0,710
$\beta$ -CTX (ng/ml)	0,047	0,579	-0,026	0,759
PTH (pg/ml)	-0,006	0,946	-0,051	0,549
25-OH vitamina D (ng/ml)	0,137	0,104	-0,024	0,774

La DMO corporal total también se relacionó con la ingesta de lípidos e hidratos de carbono, pero no con la ingesta de otros nutrientes. Por su parte, la DMOa no se relacionó con la ingesta de ningún nutriente (Tabla 41.6).

Tabla 41.6: Análisis de regresión lineal univariable (variable dependiente DMO y DMOa corporal total)

<b>Componentes nutricionales</b>	<b>DMO</b>		<b>DMOa</b>	
	<b>Coefficiente <math>\beta</math></b>	<b>p</b>	<b>Coefficiente <math>\beta</math></b>	<b>p</b>
Proteínas (g)	0,089	0,317	-0,138	0,114
Lípidos (g)	0,238	<b>0,006</b>	-0,165	0,061
Hidratos de carbono (g)	0,178	<b>0,043</b>	-0,026	0,769
Fósforo (mg)	0,080	0,368	-0,122	0,167
Magnesio (mg)	0,038	0,667	-0,101	0,254
Calcio (mg)	0,122	0,166	0,016	0,852
Selenio ( $\mu$ g)	0,092	0,297	-0,116	0,190
Vitamina D ( $\mu$ g)	-0,003	0,971	-0,084	0,343

Cuando se realizó el análisis de regresión con la composición corporal, se observó que la DMO corporal total se relacionaba con la masa total, la masa grasa y la masa magra del total y el subtotal. No se encontró relación con el porcentaje de grasa. La DMOa no se relacionó ni con la masa total, la masa grasa o la masa magra (Tabla 41.7).

Tabla 41.7: Análisis de regresión lineal univariable (variable dependiente DMO de corporal total)

<b>Composición corporal</b>	<b>DMO</b>		<b>DMOa</b>	
	<b>Coefficiente <math>\beta</math></b>	<b>p</b>	<b>Coefficiente <math>\beta</math></b>	<b>p</b>
Masa total subtotal (g)	0,531	<b><math>3,3 \times 10^{-12}</math></b>	0,062	0,451
Masa magra subtotal (g)	0,656	<b><math>1,0 \times 10^{-13}</math></b>	0,018	0,827
Masa grasa subtotal (g)	-0,009	0,917	0,074	0,367
% grasa subtotal	-0,332	<b><math>3,6 \times 10^{-5}</math></b>	0,060	0,468
Masa total (g)	0,544	<b><math>8,8 \times 10^{-13}</math></b>	0,066	0,425
Masa magra total (g)	0,657	<b><math>1,0 \times 10^{-13}</math></b>	0,020	0,813
Masa grasa total (g)	0,000	0,999	0,076	0,359
% grasa total	-0,325	<b><math>5,1 \times 10^{-5}</math></b>	0,070	0,398

### 5.3.2. Análisis de regresión multivariable

Una vez más, se escogieron las variables con asociación en el análisis previo (condición caso/control, sexo, peso, altura, ejercicio intenso, exposición solar, hipertiroidismo, fracturas, testosterona, albúmina, magnesio, ingesta de lípidos e hidratos de carbono y masa magra total). No se incluyeron la masa grasa total y subtotal, por estar en relación con el peso. El ejercicio intenso se representó como MET-minutos/semana por ser más global que las otras variables.

Se encontró asociación independiente de la DMO total con el sexo, el peso y el porcentaje de grasa (Tabla 42).

Tabla 42: Análisis de regresión lineal multivariable (variable dependiente DMO de corporal total)

<b>Variables</b>	<b>Coefficiente <math>\beta</math></b>	<b>p</b>
Sexo (1:hombre, 2: mujeres)	0,401	<b>0,012</b>
Caso/control (1: SD, 2: control)	0,061	0,660
Altura (cm)	0,219	0,183
Peso (Kg)	0,576	<b><math>1,3 \times 10^{-5}</math></b>
Ejercicio intenso (MET-min/sem)	0,113	0,090
Exposición solar (días/semana) (1: $\leq 5$ días, 2: $> 5$ días)	-0,021	0,761
Hipertiroidismo (1: si, 2: no)	0,039	0,538
Fracturas (1: si, 2: no)	-0,028	0,662
Testosterona (ng/ml)	0,000	1,000
Albúmina (g/dl)	0,035	0,681
Magnesio (mh/ml)	-0,092	0,161
Ingesta de lípidos (g)	-0,085	0,303
Ingesta de carbono (g)	0,055	0,488
% grasa total	-0,447	<b>0,002</b>

La DMOa se asoció de forma independiente con el IMC y el 17- $\beta$  estradiol.

Tabla 43: Análisis de regresión lineal multivariable (variable dependiente DMOa corporal total)

<b>Variables</b>	<b>Coficiente <math>\beta</math></b>	<b>p</b>
Altura (cm)	-0,040	0,640
IMC (Kg/cm <sup>2</sup> )	0,242	<b>0,004</b>
17- $\beta$ estradiol	0,220	<b>0,011</b>

#### 5.4. Análisis de interacción

Para completar el análisis de la influencia relativa de la masa grasa y magra sobre la masa ósea realizamos otro análisis de regresión incluyendo como variables independientes el sexo, el grupo, la edad y la masa magra y grasa, así como la interacción entre ellas. Como se muestra en las tablas siguientes, no se encontró evidencia de interacciones significativas entre estos parámetros.

Tabla 44: Análisis de interacción (variable dependiente DMO y DMOv de CL)

<b>Variables</b>	<b>DMO CL</b>		<b>DMOv CL</b>	
	<b>Coficiente <math>\beta</math></b>	<b>p</b>	<b>Coficiente <math>\beta</math></b>	<b>p</b>
Sexo (1:hombre, 2: mujeres)	0,172	0,952	0,481	0,483
Caso/control (1: SD, 2: control)	0,218	0,647	0,588	0,228
Edad (años)	-0,003	0,995	-0,368	0,333
Masa grasa(g)	-0,088	0,844	-0,147	0,750
Masa magra (g)	0,327	0,699	0,398	0,647
Masa magra*edad	0,099	0,823	0,202	0,656
Masa magra*sexo	0,151	0,774	-0,351	0,515
Masa magra*tipo	0,151	0,836	-0,252	0,736
Masa grasa*edad	-0,053	0,880	0,337	0,348
Masa grasa*sexo	0,576	0,177	0,638	0,144
Masa grasa*tipo	-0,267	0,395	-0,409	0,205

Tabla 45: Análisis de interacción (variable dependiente DMO y DMOv de CF)

Variables	DMO CF		DMOv CF	
	Coefficiente $\beta$	p	Coefficiente $\beta$	p
Sexo (1:hombre, 2: mujeres)	0,992	0,080	1,307	<b>0,044</b>
Caso/control (1: SD, 2: control)	0,292	0,466	0,134	0,769
Edad (años)	-0,455	0,145	-0,775	<b>0,031</b>
Masa grasa(g)	-0,372	0,326	-0,435	0,315
Masa magra (g)	1,542	<b>0,032</b>	1,136	0,165
Masa magra*edad	-0,110	0,767	0,218	0,610
Masa magra*sexo	-0,521	0,240	-0,852	0,094
Masa magra*tipo	-0,411	0,502	-0,525	0,455
Masa grasa*edad	0,423	0,152	0,454	0,180
Masa grasa*sexo	0,264	0,460	0,464	0,258
Masa grasa*tipo	-0,058	0,825	-0,012	0,968

Tabla 46: Análisis de interacción (variable dependiente DMO y DMOv corporal total)

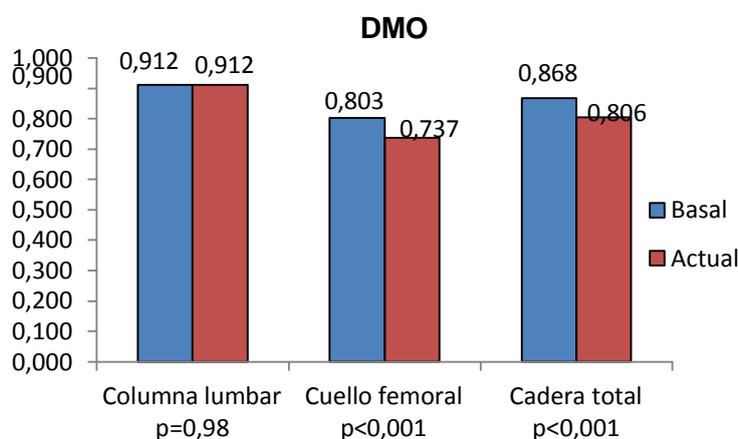
Variables	DMO CT		DMOa CT	
	Coefficiente $\beta$	p	Coefficiente $\beta$	p
Sexo (1:hombre, 2: mujeres)	0,507	0,308	1,669	<b>0,022</b>
Caso/control (1: SD, 2: control)	0,214	0,544	-0,048	0,925
Edad (años)	-0,382	0,165	-0,739	0,066
Masa grasa(g)	-0,388	0,245	-0,783	0,108
Masa magra (g)	0,875	0,165	1,312	0,153
Masa magra*edad	0,454	0,169	0,787	0,102
Masa magra*sexo	-0,090	0,818	-0,928	0,104
Masa magra*tipo	-0,164	0,761	-0,571	0,468
Masa grasa*edad	-0,008	0,974	0,216	0,567
Masa grasa*sexo	0,202	0,522	0,555	0,228
Masa grasa*tipo	0,082	0,723	0,133	0,695

## 6. EVOLUCIÓN DE LA MASA ÓSEA

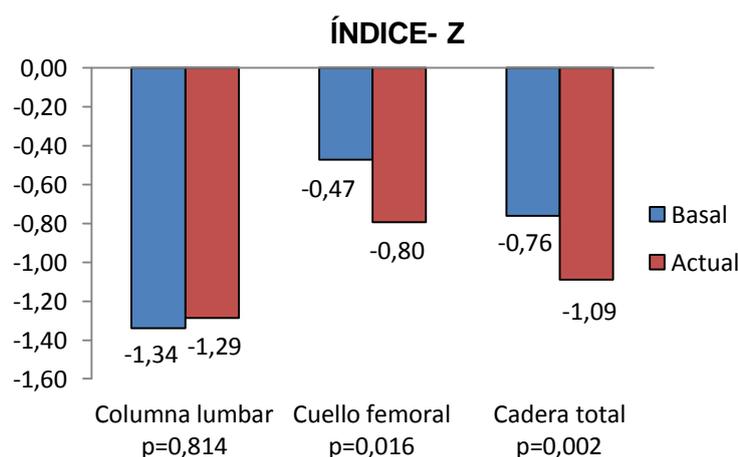
40 personas con SD tenían realizadas densitometrías previas al inicio de este estudio. Quisimos realizar un análisis comparativo para valorar la evolución de la DMO con el paso del tiempo en estas personas. El período de

seguimiento osciló entre 4 y 13 años, con una media de 10 años. La media de edad de la muestra fue de  $38 \pm 8$  años al final del seguimiento.

Como cabría esperar, se observó una disminución de la DMO en CF y cadera total. El índice Z también disminuyó. No se observaron diferencias en estos parámetros en la columna lumbar. Los datos se muestran en los siguientes gráficos.



*Gráfico 15: evolución de la DMO global en CL, CF y CT: la DMO disminuyó en cuello femoral y cadera total, pero no en columna lumbar*



*Gráfico 16: evolución del índice Z global en CL, CF y CT: el índice Z disminuyó en cuello femoral y cadera total, pero no en columna lumbar*

Al estratificar por sexos, en los hombres se observa una disminución de la DMO en las tres localizaciones, pero de forma más llamativa en cuello femoral y cadera total. Mostramos los datos en los siguientes gráficos. Unos muestran la evolución de la DMO en cada una de las localizaciones comparadas con las curvas de normalidad del densitómetro (curvas NHANES). En los otros se muestran el porcentaje de cambio por año que sufre la DMO de forma individual. Para ello se calculó el porcentaje de cambio que hubo en la DMO entre la densitometría basal y la actual y se dividió entre los años entre ambas (eje vertical); se representó en el eje horizontal la edad media de cada individuo en ese periodo de tiempo (eje horizontal). Se muestra un resumen de los datos en la tabla 47.

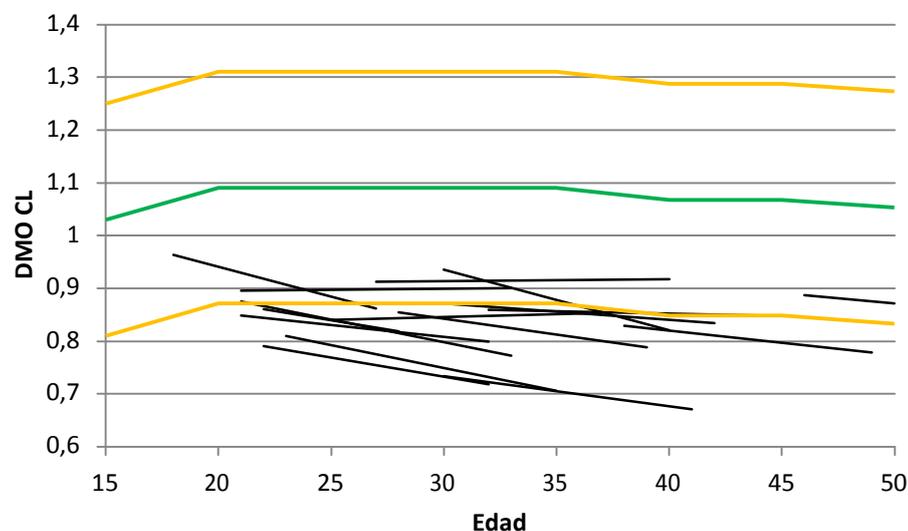


Gráfico 17: evolución de la DMO CL en hombres en relación al tiempo. Las líneas en colores corresponden a los valores de referencia de la población general (curvas NHANES) (verde: media, amarillo:  $\pm 2DE$ ).

Resultados

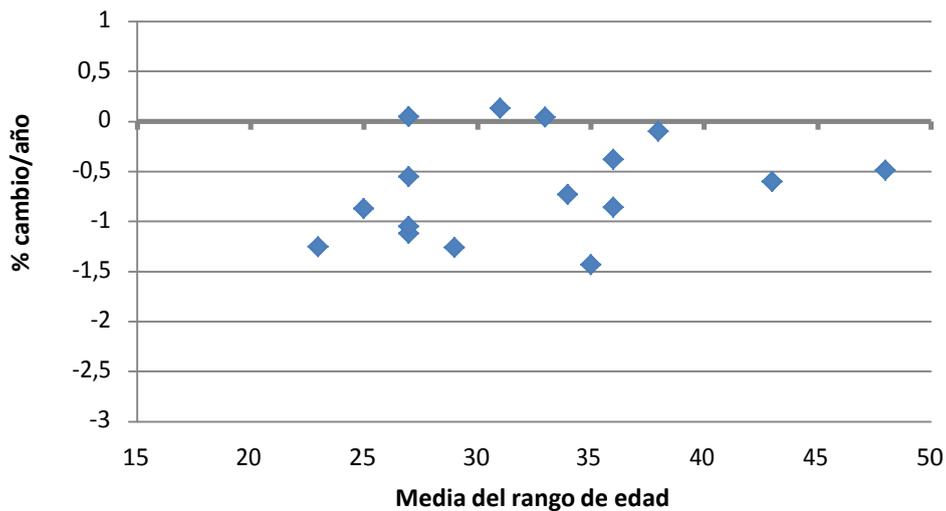


Gráfico 18: porcentaje de cambio por año de la DMO CL en hombres

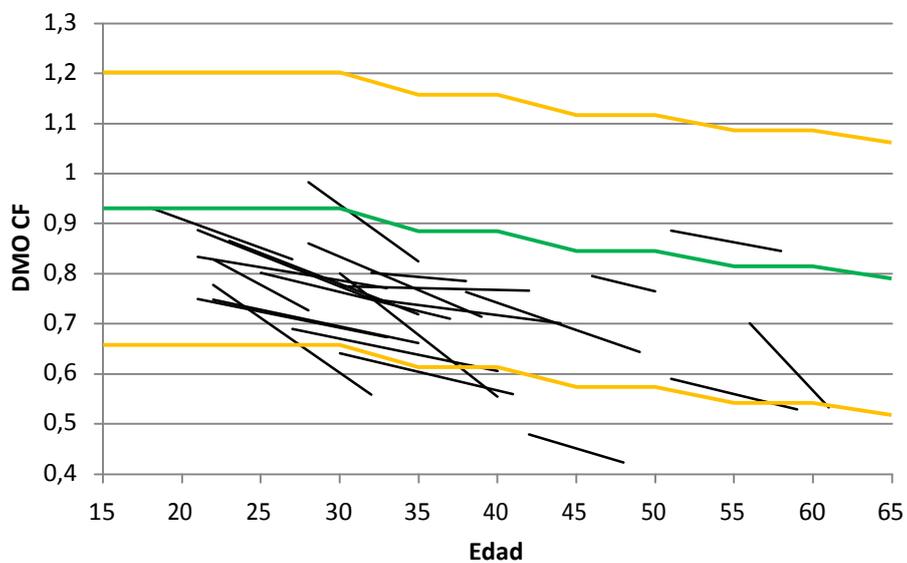


Gráfico 18: variación de la DMO CF en hombres. Las líneas en colores corresponden a los valores de referencia de la población general (curvas NHANES) (verde: media, amarillo:  $\pm 2DE$ ).

Resultados

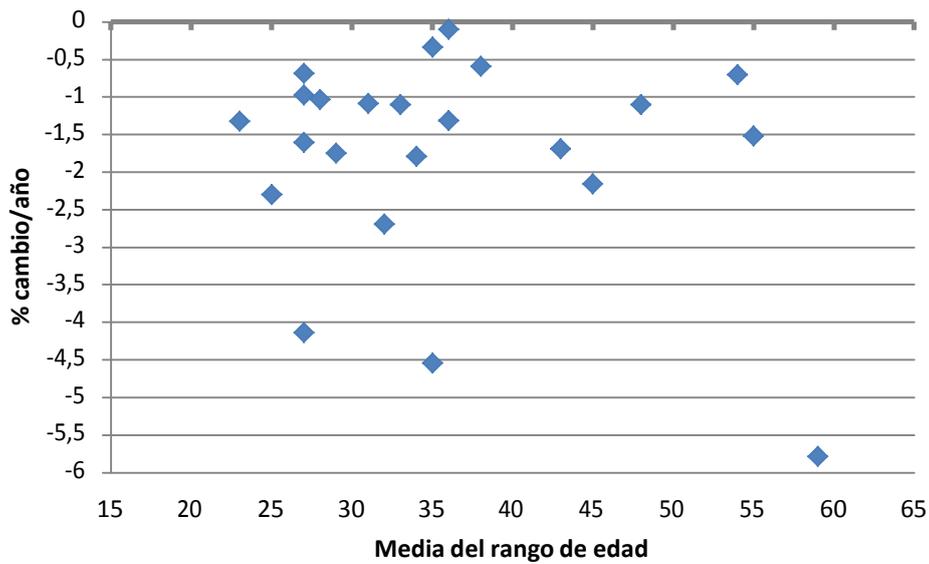


Gráfico 20: porcentaje de cambio por año de la DMO CF en hombres

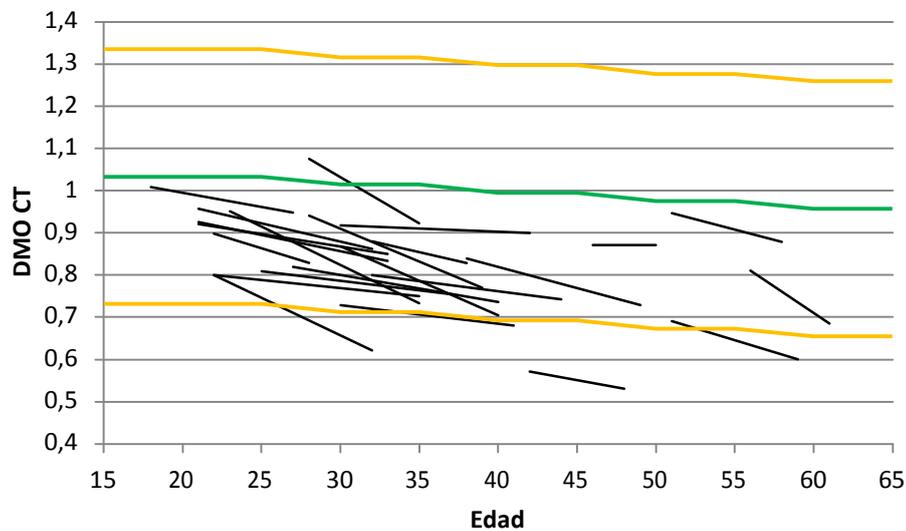


Gráfico 21: variación de la DMO CT en hombres. Las líneas en colores corresponden a los valores de referencia de la población general (curvas NHANES) (verde: media, amarillo:  $\pm 2DE$ ).

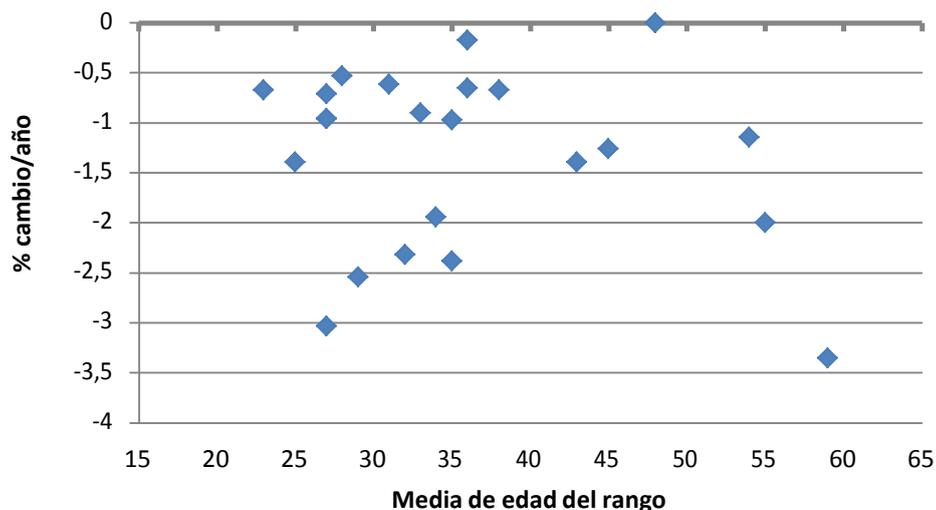


Gráfico 22: porcentaje de cambio por año de la DMO CT en hombres

Tabla 47: Evolución de la DMO en los hombres.

<b><i>Evolución de la DMO</i></b>	<b><i>Densitometría actual</i></b>	<b><i>Densitometría basal</i></b>	<b><i>p</i></b>
Columna lumbar (g/cm <sup>2</sup> )	0,854 (0,148)	0,891 (0,104)	<b>0,018</b>
Cuello femoral (g/cm <sup>2</sup> )	0,680 (0,112)	0,780 (0,111)	<b>8,3x10<sup>-8</sup></b>
Cadera total (g/cm <sup>2</sup> )	0,772 (0,107)	0,862 (0,109)	<b>8,0x10<sup>-8</sup></b>

Media (DE). t de Student para muestras relacionadas. (n=18 en columna lumbar, n=23 en cuello femoral y cadera total)

En las mujeres se observaron diferencias en cuello femoral y cadera total, pero no en columna lumbar. Los datos se muestran en los siguientes gráficos y la tabla 48.

Resultados

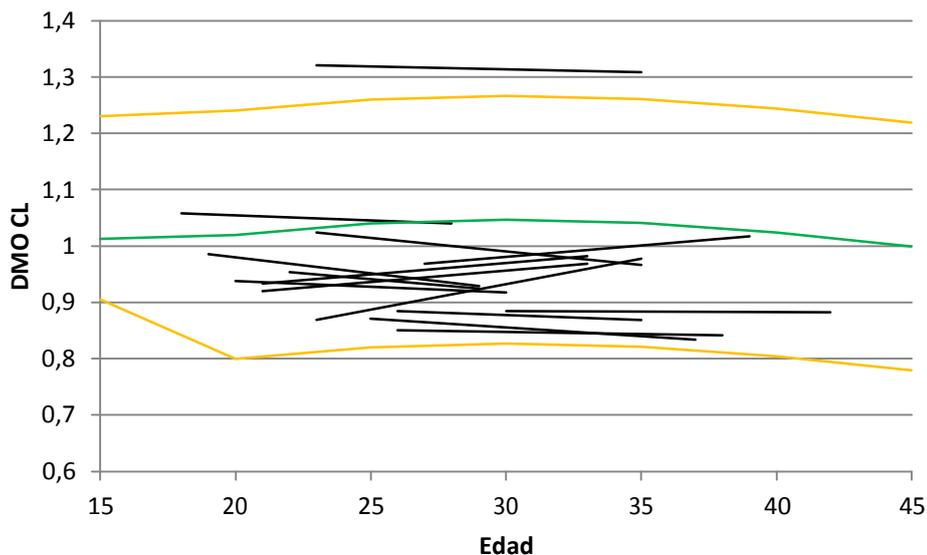


Gráfico 23: variación de la DMO CL en mujeres. Las líneas en colores corresponden a los valores de referencia de la población general (curvas NHANES) (verde: media, amarillo:  $\pm 2$ DE).

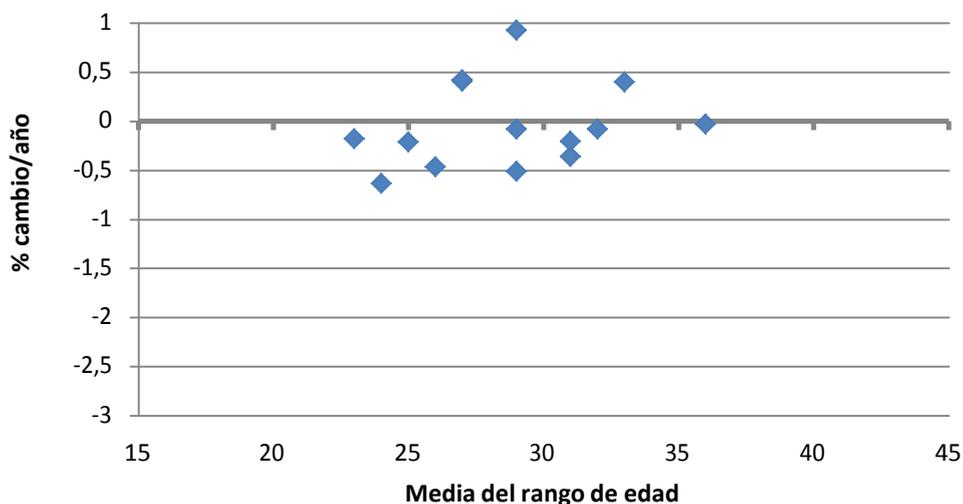


Gráfico 24: porcentaje de cambio de la DMO CL en mujeres

Resultados

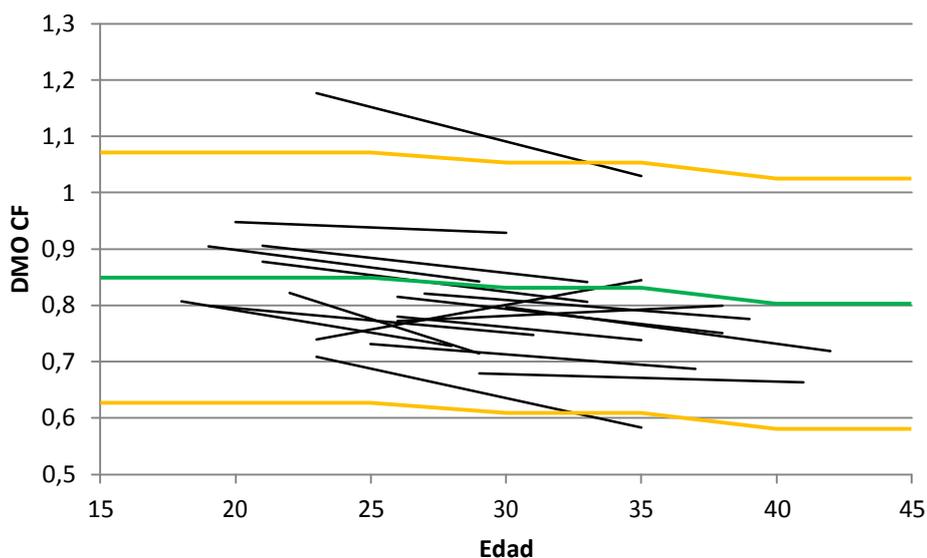


Gráfico 25: variación de la DMO CF en mujeres. Las líneas en colores corresponden a los valores de referencia de la población general (curvas NHANES) (verde: media, amarillo:  $\pm 2DE$ ).

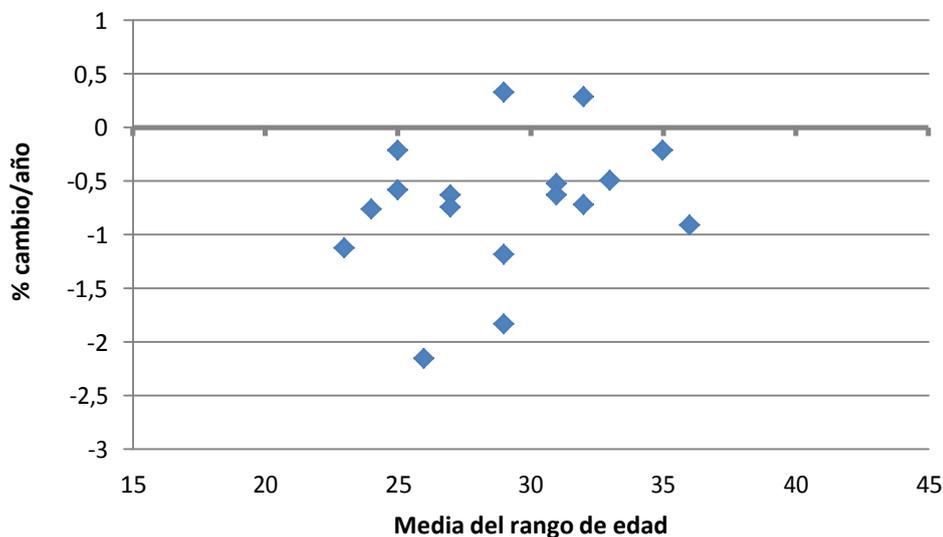


Gráfico 26: porcentaje de cambio de la DMO CF en mujeres

Resultados

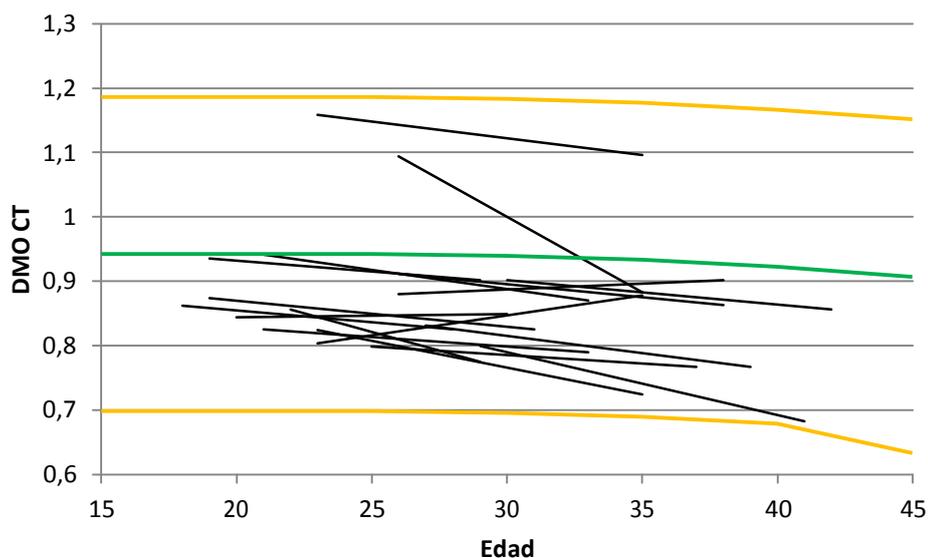


Gráfico 27: variación de cambio de la DMO CT en mujeres. Las líneas en colores corresponden a los valores de referencia de la población general (curvas NHANES) (verde: media, amarillo:  $\pm 2DE$ ).

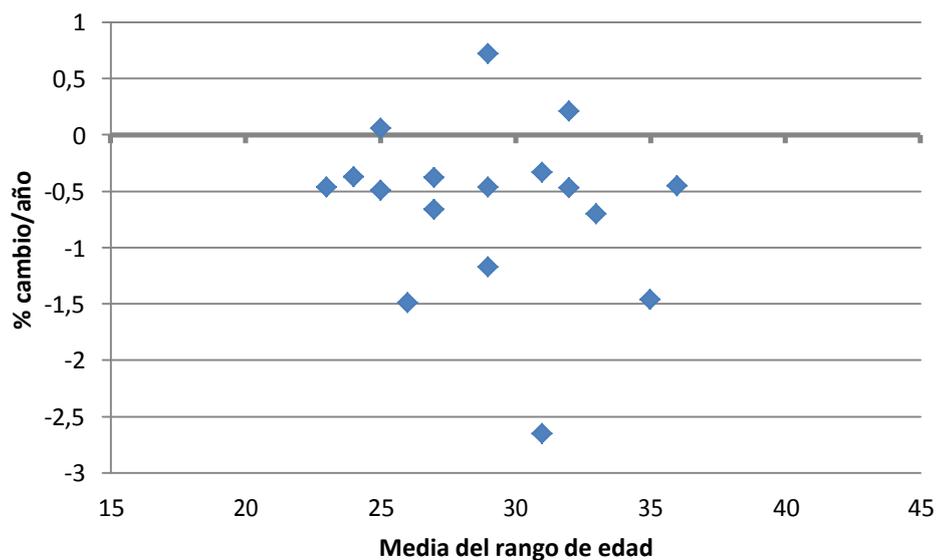


Gráfico 28: porcentaje de cambio de la DMO CT en mujeres

Tabla 48: Evolución de la DMO en las mujeres

<b>Evolución de la DMO</b>	<b>Densitometría 2013</b>	<b>Densitometría previa</b>	<b>p</b>
Columna lumbar (g/cm <sup>2</sup> )	0,984 (0,150)	0,961 (0,120)	0,498
Cuello femoral (g/cm <sup>2</sup> )	0,776 (0,104)	0,829 (0,115)	<b>0,002</b>
Cadera total (g/cm <sup>2</sup> )	0,838 (0,092)	0,890 (0,100)	<b>0,003</b>

Media (DE). t de Student para muestras relacionadas. (n=14 en columna lumbar, n=17 en cuello femoral y cadera total)

Se realizó un análisis de regresión entre el porcentaje de cambio por año de cada una de las localizaciones y la edad, para valorar si a mayor edad el porcentaje de cambio era mayor. No encontramos asociación en ninguna de las localizaciones (CL: índice  $\beta$  0,337,  $p=0,059$ ; CF: índice  $\beta$  -0,242,  $p=0,133$ , CT: índice  $\beta$  -0,265,  $p=0,099$ ).

A continuación mostramos unas gráficas de las curvas con la DMO y el índice Z en las personas con SD (rojo) y en la población general (azul). De esta forma podemos observar cómo evoluciona la DMO y el índice Z en relación con la edad en ambas poblaciones. La población de personas con SD fue menor y no fue equilibrada para todos los rangos de edad, este hecho hace que las curvas no sean equidistantes debido a una mayor desviación estándar en aquéllos rangos de edad con menos personas.

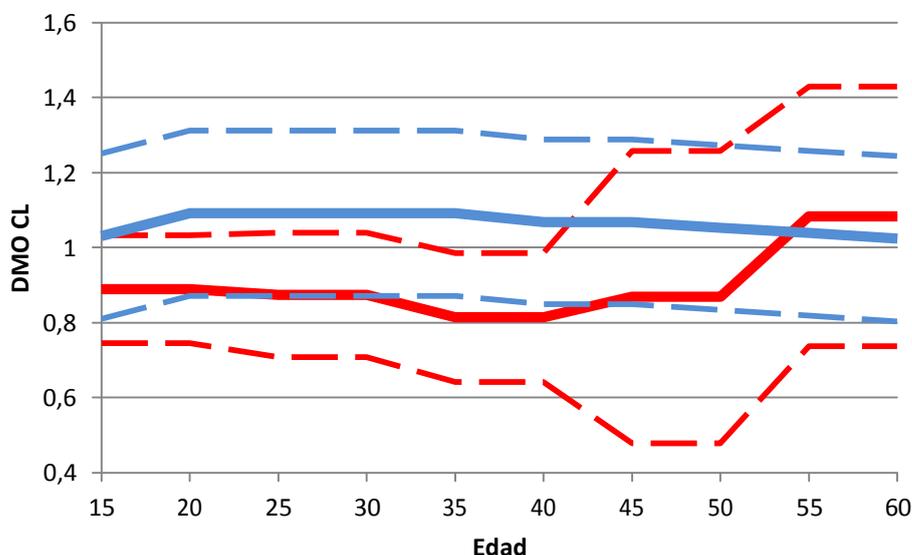


Gráfico 29: curvas de la DMO CL en hombres: Las líneas representan los valores medios (líneas continuas) y 2 desviaciones estándar (líneas discontinuas), de la población control de referencia Hologic (azul) y de nuestro grupo con SD (rojo)

Resultados

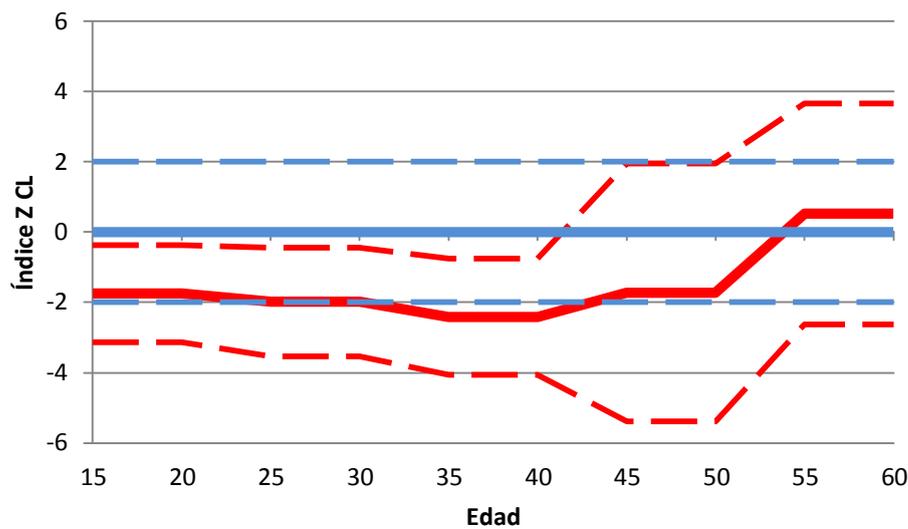


Gráfico 30: curvas del índice Z de CL en hombres: Las líneas representan los valores medios (líneas continuas) y 2 desviaciones estándar (líneas discontinuas), de la población control de referencia Hologic (azul) y de nuestro grupo con SD (rojo)

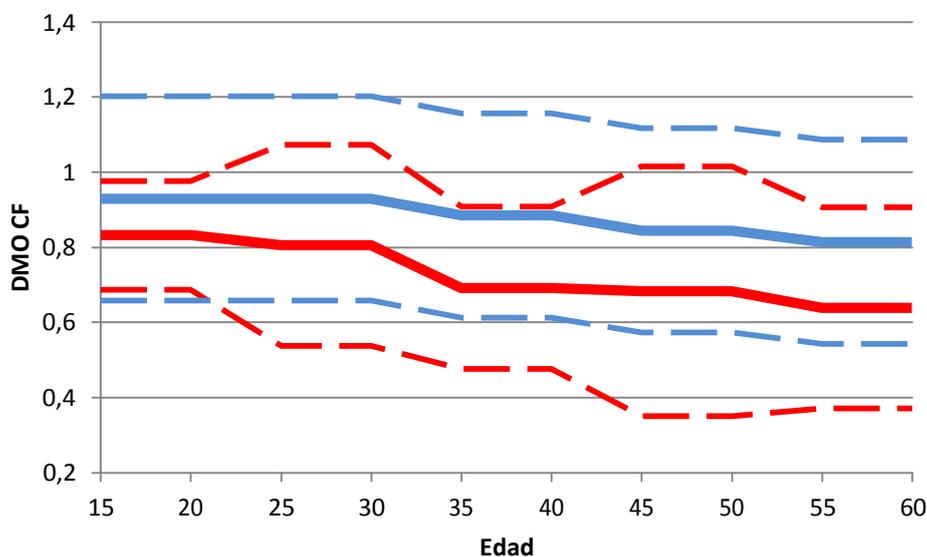


Gráfico 31: curvas de la DMO CF en hombres: Las líneas representan los valores medios (líneas continuas) y 2 desviaciones estándar (líneas discontinuas), de la población control de referencia Hologic (azul) y de nuestro grupo con SD (rojo)

Resultados

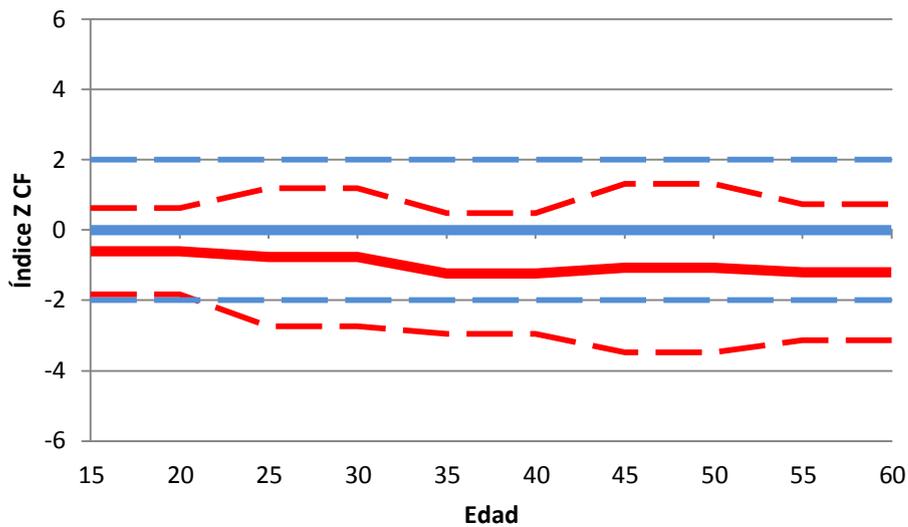


Gráfico 32: curvas del índice Z de CF en hombres: Las líneas representan los valores medios (líneas continuas) y 2 desviaciones estándar (líneas discontinuas), de la población control de referencia Hologic (azul) y de nuestro grupo con SD (rojo)

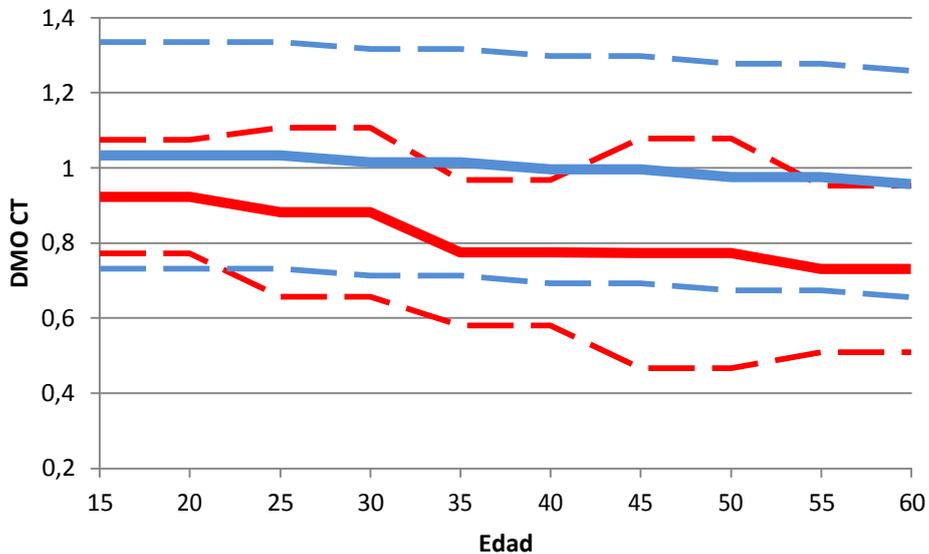


Gráfico 33: curvas de la DMO CT en hombres: Las líneas representan los valores medios (líneas continuas) y 2 desviaciones estándar (líneas discontinuas), de la población control de referencia Hologic (azul) y de nuestro grupo con SD (rojo)

Resultados

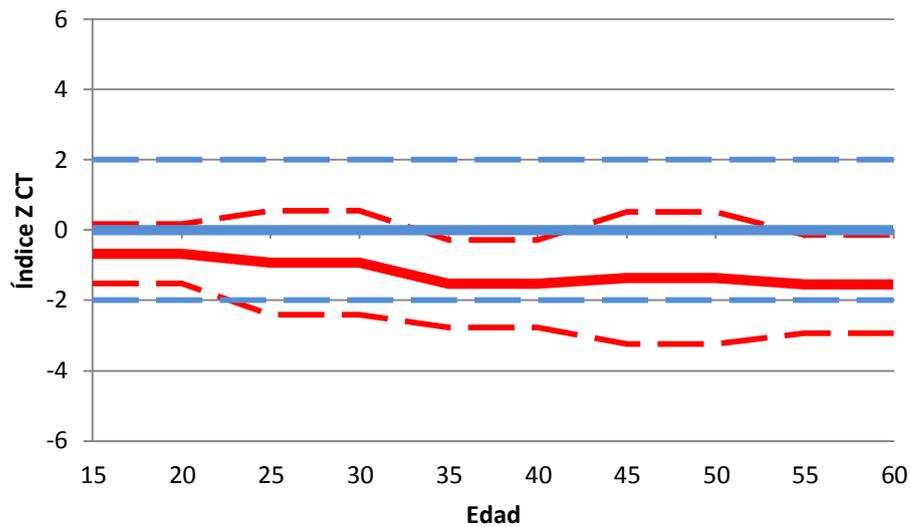


Gráfico 34: curvas del índice Z en CT en hombres: Las líneas representan los valores medios (líneas continuas) y 2 desviaciones estándar (líneas discontinuas), de la población control de referencia Hologic (azul) y de nuestro grupo con SD (rojo)

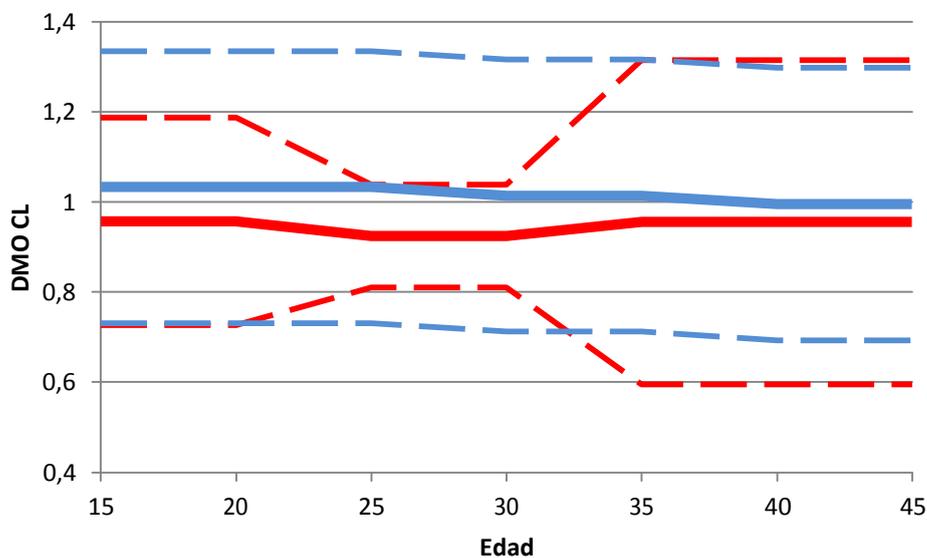


Gráfico 35: curvas de la DMO CL en mujeres: Las líneas representan los valores medios (líneas continuas) y 2 desviaciones estándar (líneas discontinuas), de la población control de referencia Hologic (azul) y de nuestro grupo con SD (rojo)

## Resultados

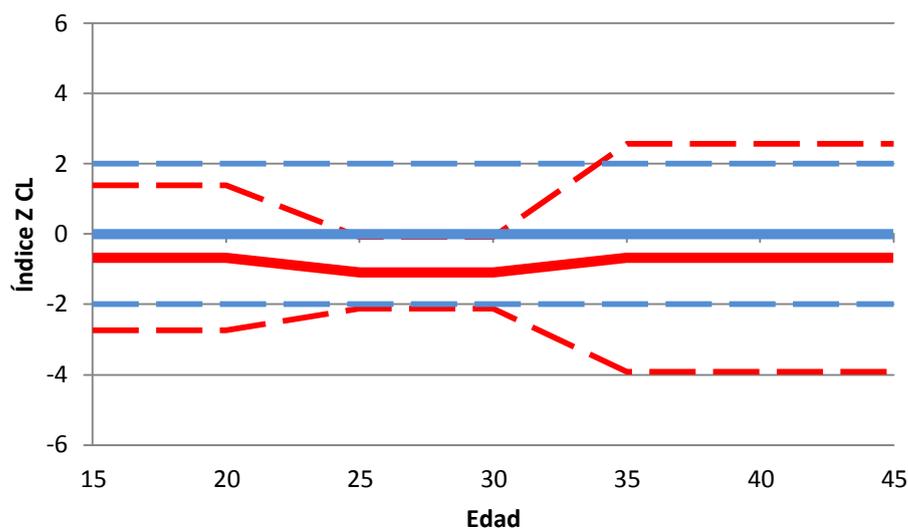


Gráfico 36: curvas del índice Z de CL en mujeres: Las líneas representan los valores medios (líneas continuas) y 2 desviaciones estándar (líneas discontinuas), de la población control de referencia Hologic (azul) y de nuestro grupo con SD (rojo)

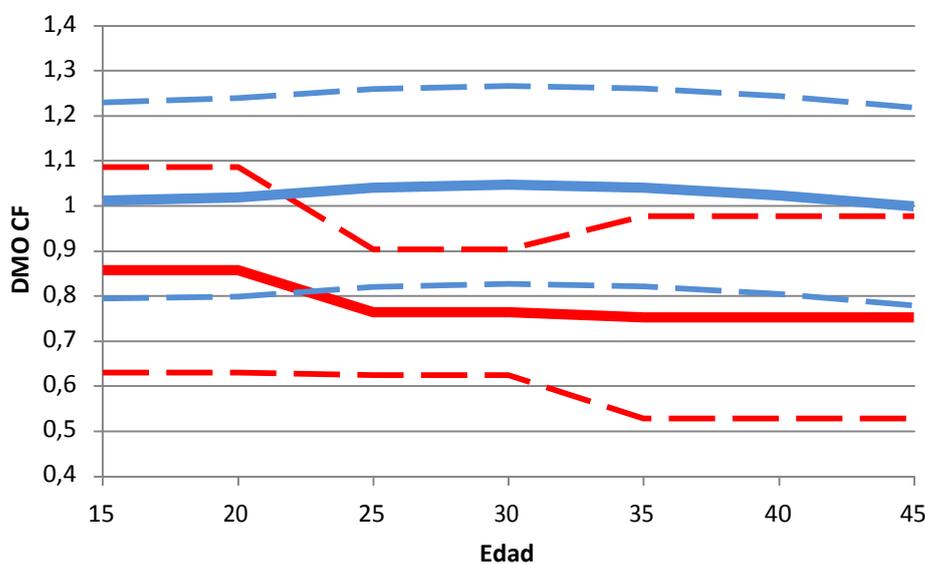


Gráfico 37: curvas de la DMO CF en mujeres: Las líneas representan los valores medios (líneas continuas) y 2 desviaciones estándar (líneas discontinuas), de la población control de referencia Hologic (azul) y de nuestro grupo con SD (rojo)

## Resultados

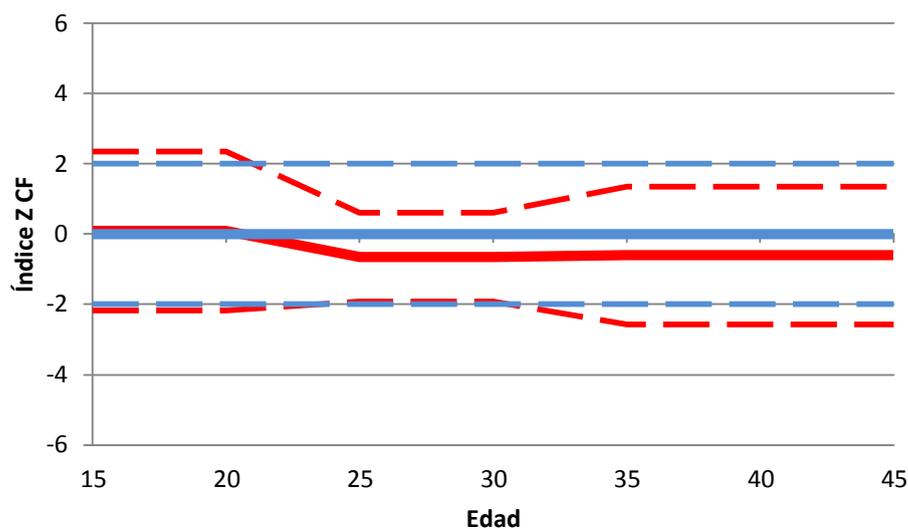


Gráfico 38: curvas del índice Z de CF en mujeres: Las líneas representan los valores medios (líneas continuas) y 2 desviaciones estándar (líneas discontinuas), de la población control de referencia Hologic (azul) y de nuestro grupo con SD (rojo)

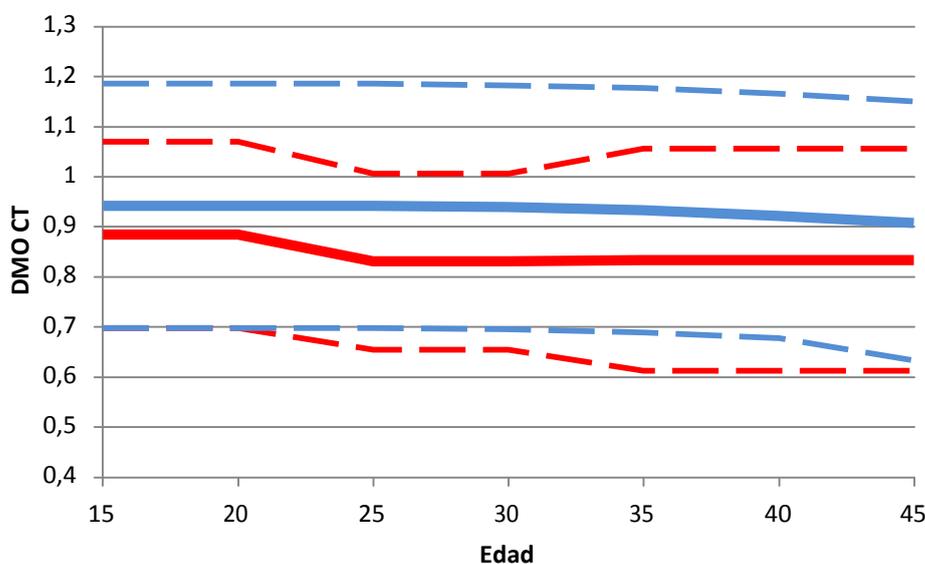


Gráfico 39: curvas de la DMO CT en mujeres: Las líneas representan los valores medios (líneas continuas) y 2 desviaciones estándar (líneas discontinuas), de la población control de referencia Hologic (azul) y de nuestro grupo con SD (rojo)

## Resultados

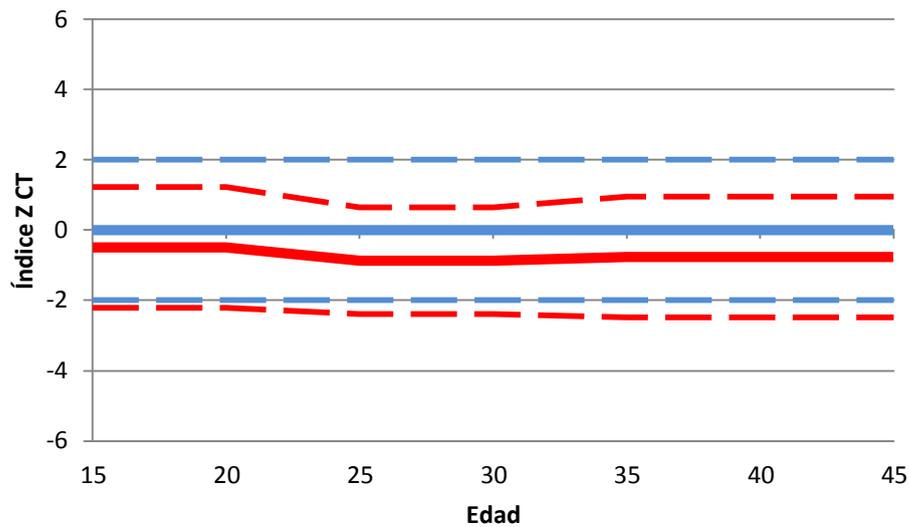


Gráfico 40: curvas del índice Z en CT en mujeres: Las líneas representan los valores medios (líneas continuas) y 2 desviaciones estándar (líneas discontinuas), de la población control de referencia Hologic (azul) y de nuestro grupo con SD (rojo)



# **D**ISCUSIÓN



Como señalamos en los objetivos, la principal finalidad de esta tesis fue la de conocer si las personas con SD tenían menor masa ósea que las personas sanas de la misma edad y sexo, y determinar si el tamaño corporal tenía influencia en su medición. Para ello analizamos la DMO en un grupo de personas con SD comparándola con un grupo control y ajustamos en función del tamaño del hueso calculando la DMOv de CL y CF. Junto a la masa ósea estudiamos diferentes variables clínicas y analíticas relacionadas con el metabolismo óseo y con el SD que podían tener implicación en la misma.

En resumen y con el trabajo realizado, podemos concluir que las personas con SD presentan un peso, y sobre todo una altura menor a la de la población general, aunque su IMC es mayor. Tienen una actividad física adecuada, aunque realizan menos ejercicio físico de intensidad vigorosa. Se exponen más días por semana al sol, pero evitan con mayor frecuencia la exposición solar directa, y se protegen más de la radiación con cremas y ropa. Además tienen mayor comorbilidad, sobre todo hipoacusia, hipotiroidismo, trastornos oculares, cardiopatía y epilepsia entre otras enfermedades, por lo que usan con mayor frecuencia tratamientos farmacológicos. Sus hábitos dietéticos, recogidos mediante una encuesta nutricional, son similares a los de la población general, tanto por la ingesta de calorías como de hidratos de carbono o proteínas.

En cuanto a la masa ósea, las personas con SD presentan una DMO en  $\text{g/cm}^2$  y un índice Z menor que los controles en las tres localizaciones (columna lumbar, cuello femoral y cadera total), sin embargo cuando ajustamos la DMO en función del tamaño del hueso (DMOv) estas diferencias desaparecen. El estudio por sexos muestra alguna peculiaridad, ya que los varones con SD tienen una DMOv de CL inferior a la del grupo control, debido a un CMO muy

bajo, mientras que las mujeres con SD tienen una DMOv de CF algo mayor que sus controles, probablemente debido a un área de CF pequeña. No encontramos alteraciones de interés en la microarquitectura de hueso trabecular medida por el TBS, ni en la masa ósea determinada por ultrasonidos de calcáneo.

En relación con el metabolismo óseo tienen unos niveles de 25OHD y PTH similares a los de la población control, salvo en edades más avanzadas donde la prevalencia de hipovitaminosis D (25OHD < 20 ng/ml) es mayor. No tienen alteraciones en la resorción ósea, pero destaca el aumento del marcador de formación ósea P1NP.

El estudio de la composición corporal mediante DXA determina que las personas con SD tienen una masa magra inferior, tanto en gramos como en porcentaje, y un mayor porcentaje de grasa respecto a las personas del grupo control.

El estudio de las variables que se relacionan con la masa ósea muestra que, con independencia de la condición SD, parámetros antropométricos como el IMC, y de la composición corporal como el porcentaje de grasa, se relacionan con la DMOv de CF y corporal total respectivamente.

El seguimiento de un grupo de personas con SD muestra que la masa ósea de las mujeres con SD permanece bastante estable a lo largo del tiempo sobre todo en columna, mientras que en los varones se produce una pérdida mayor de la esperada en las tres localizaciones.

El elevado número de resultados obtenidos en esta tesis puede dificultar una visión global de los mismos, por lo que nos ha parecido correcto organizar la discusión en varios apartados.

## **ASPECTOS GENERALES Y HÁBITOS DE VIDA**

Tradicionalmente las personas con discapacidad intelectual, entre ellos las personas con SD, realizan un estilo de vida que presenta ciertas diferencias respecto a la población general, debido en parte a las limitaciones físicas que padecen, a una mayor institucionalización o al desconocimiento de sus cuidadores sobre los hábitos de vida saludables. Quisimos analizar cuáles eran estos hábitos en un grupo de personas con SD de ambos sexos y diferentes edades y determinar además, que repercusión podían tener sobre su masa ósea.

En cuanto a la actividad física, encontramos que las personas con SD realizan menos ejercicio total, pero sólo determinado por el gasto metabólico (MET-minuto/semana), no así en días/semana o minutos/día. También destaca que realizan menos ejercicio intenso evaluado con las tres medidas. Al igual que en nuestro trabajo, otros autores encuentran que las personas con SD no alcanzan los niveles recomendados de actividad física, o sea más de 60 minutos al día de actividad física moderada o vigorosa<sup>36,39</sup>. Parece que realizan concretamente menos actividad física de alta intensidad que la población general, pero que sin embargo realizan ejercicio de intensidad moderada o de baja intensidad de una forma similar<sup>40</sup>. Esto podría tener importancia, ya que algunos trabajos encuentran que la actividad física de mayor intensidad es la que produce mayor aumento de DMO<sup>41</sup>, aunque se sabe que cualquier nivel de ejercicio físico produce un cambio positivo en la masa ósea<sup>42</sup>. En nuestro trabajo las personas con SD realizaron menos ejercicio físico de alta intensidad, lo que podría influir en su masa ósea. Por otra parte, es lógico pensar que las personas con SD de mayor edad puedan tener una actividad

física todavía más limitada, en parte condicionada por una menor independencia. Sin embargo en nuestro trabajo cuando analizamos a las personas de mayor edad del grupo (mayores de 33 años) no encontramos diferencias respecto al grupo control en ninguno de los niveles de actividad física analizados, lo que nos viene a decir que son personas con un hábito de vida saludable, en lo que respecta al ejercicio físico, y no inferior al de la población control de su edad.

Otro punto de interés en nuestro trabajo fue conocer el grado de exposición solar de estas personas. Concluimos que pasan más días a la semana expuestos al sol, ya que el 93% salen a la calle más de 5 días por semana en comparación con el 69% de los controles. Estas diferencias pueden ser debidas en parte a que la mayoría de los controles eran trabajadores en activo, por lo que la exposición solar durante el día podía verse disminuida en este grupo. Sin embargo, lo que destaca es que casi la mitad de las personas con SD intentan evitar el sol directamente, mientras que el 41% de los controles si se exponen. Además, más de la mitad de las personas con SD usan protección solar a diario o casi siempre, mientras que los controles solo lo usan cuando van a la playa. También las personas con SD se protegen más del sol con ropa, sobre todo a expensas del uso de sombrero.

Pensamos que es probable que estas personas, o bien sus familiares o cuidadores, tengan una mayor conciencia de los efectos perjudiciales de una exposición solar excesiva y por ello tiendan a protegerse más del sol. Aunque podríamos esperar que esto repercutiera en los niveles de 25OHD, como veremos más adelante, las personas con SD no tienen una mayor deficiencia de vitamina D respecto a la población control, por lo que es probable que

influyan otros aspectos como la nutrición o la suplementación con vitamina D en los niveles de 25OHD.

Por lo tanto podemos decir que aunque las personas con SD tienen una exposición solar prolongada en días por semana, en general se protegen más de una exposición directa, ya sea evitándola o mediante el uso de protección solar o de ropa. No existen muchos trabajos con los que comparar nuestros resultados pero en el estudio que realizamos hace años<sup>44</sup> los resultados sobre el grado de exposición solar en estas personas fueron similares.

Otro aspecto de interés en el SD es la comorbilidad. Se sabe que padecen un mayor número de enfermedades, algunas de ellas con influencia sobre la masa ósea. Vemos que tienen más hipoacusia neurosensorial (32%), hipotiroidismo (37%), estreñimiento idiopático (29%), hipermetropía (28%), astigmatismo (24%), cardiopatía (a expensas de trastornos congénitos) (21%), trastornos cutáneos (13%) y epilepsia (7%). Sin embargo, la frecuencia de comorbilidades en nuestro trabajo fue algo menor que la observada por otros autores que describen cardiopatías hasta en el 37%<sup>14,15</sup>, hipotiroidismo hasta en el 54%<sup>20</sup>, trastornos de refracción hasta en el 76%<sup>27, 28</sup>, trastornos cutáneos en el 41%<sup>26</sup> o epilepsia hasta el 13%<sup>32</sup>. Esto hecho viene a decir que en nuestra cohorte la comorbilidad es baja y que se trata de un grupo de personas con SD “relativamente sanos” y con hábitos de vida saludables. Por otra parte, usan antiepilépticos y psicótopos de forma más frecuente que en la población control pero en un porcentaje relativamente bajo del 7% y 22% respectivamente, inferior al descrito por otros autores<sup>13</sup>. De hecho, en nuestro estudio la comorbilidad y el uso de fármacos no se relacionó con una peor DMO en el SD.

Si tenemos en cuenta el antecedente de fracturas tampoco encontramos diferencias entre los grupos, siendo la incidencia baja. Algunos autores<sup>67,68</sup> encuentran que las personas con SD tienen mayor prevalencia de fracturas, si bien es cierto que los estudios se han realizado en personas con discapacidad intelectual de todo tipo y no solo con SD, por lo que las conclusiones no pueden ser del todo aplicables. La incidencia de fracturas en personas con cualquier tipo de discapacidad viene a ser de 5 a 13 personas/año<sup>67,68</sup> y concretamente en personas con SD del 15%<sup>69</sup>. Otros autores como Van Allen y cols.<sup>54</sup> encuentran una prevalencia bastante mayor (22 fracturas de 32 casos), pero la mayoría tenían más de 50 años lo que evidentemente puede influir en la frecuencia de fracturas. Pensamos que la baja prevalencia de fracturas encontradas en nuestro estudio apoya aún más la idea de que se trata de un colectivo de personas con buen estado general.

Con el fin de completar el estudio quisimos realizar unas determinaciones de diferentes parámetros en sangre. De acuerdo con lo descrito en la literatura, encontramos que las personas con SD tenían un mayor nivel de hemoglobina y un VCM mayor. No encontramos diferencias en los niveles de colesterol pero si en la prevalencia de hipercolesterolemia (>200 mg/dl) que fue algo mayor (33% en las personas con SD). Además, encontramos cifras menores de calcio total, pero no cuando se ajustó por la albúmina. Estas alteraciones se han descrito con frecuencia en el SD y en nuestro estudio se vienen a corroborar. También realizamos un estudio endocrino y no encontramos alteraciones en los niveles séricos de 17-β estradiol o IGF-1, pero si en los de testosterona en los varones con SD que fueron inferiores a los del grupo control en un 19%. Algún estudio

encuentran que la frecuencia de hipogonadismo es mayor, aunque otros no describen alteraciones de la testosterona o la LH en varones con SD<sup>48</sup>.

## **NUTRICIÓN Y COMPOSICIÓN CORPORAL**

Un aspecto de interés en nuestro trabajo fue analizar la nutrición y la composición corporal en el SD. Como ya se ha explicado anteriormente, realizamos una encuesta nutricional durante tres días en la que las personas apuntaban las comidas y por medio del software Dietsource 3.0 analizamos los nutrientes ingeridos. Las cantidades que se dan en el apartado de resultados son una media de los nutrientes ingeridos en esos tres días y nos pueden dar una idea de la ingesta habitual.

En líneas generales pudimos ver que las personas con SD tenían una dieta saludable tanto o más que los controles. La ingesta de calorías vino a ser muy similar a la del grupo control y estaba en la línea de la descrita en la población general en los trabajos consultados (1861- 2000 Kcal/día)<sup>104,105</sup> y aunque la ingesta de lípidos era menor, tenían sin embargo una ingesta mayor de vitaminas, potasio y cobre. Las personas con SD en nuestro trabajo parecen tener una correcta alimentación, o por lo menos no diferente a la población control, aunque más de la mitad de las personas en ambos grupos no alcanzaron las 2000 Kcal recomendadas, ni tampoco los CDR de hidratos de carbono o de lípidos. También fue llamativa la cantidad de personas que no alcanzaron las CDR de vitamina D, vitamina E, magnesio, flúor o yodo; en todos ellos, el porcentaje fue muy superior al 50%. Este hecho pueda estar en relación con un sesgo frecuente en este tipo de encuestas, al registrarse cantidades inferiores a las consumidas o al evitar poner alimentos “no

saludables". Al comparar nuestros datos con otro trabajo realizado en personas con SD<sup>105</sup> vemos que tampoco alcanzaron la CDR de hidratos de carbono, habiéndose realizado una encuesta nutricional de frecuencia y un diario dietético.

Es bien conocido que el estudio antropométrico de las personas con SD presenta un alto porcentaje de sobrepeso y obesidad y una menor altura en la edad adulta<sup>44, 47</sup>, ya incluso desde la infancia<sup>42,52,147</sup>. En nuestro trabajo estos datos se confirman, pero pensamos que el hecho de que tengan un mayor IMC parece depender más de una talla baja que de un exceso de peso, ya que su ingesta calórica no es alta, aunque también puede contribuir el que tengan una tasa metabólica baja<sup>103</sup>. Para completar la valoración del estado nutricional en el SD realizamos un análisis de parámetros nutricionales y pudimos ver que la albúmina y la transferrina son algo inferiores, aunque en concreto en la albúmina, no hubo ningún caso por debajo de la normalidad por lo que consideramos que no tienen repercusión clínica. Comorbilidades como la insuficiencia renal, los trastornos de malabsorción o del metabolismo del hierro puede alterar los marcadores nutricionales en este síndrome<sup>104</sup>. Pensamos que en nuestra población, con la encuesta nutricional realizada, estas pequeñas alteraciones se deben más a la presencia de comorbilidades que al déficit de nutrición.

El análisis de la composición corporal mediante DXA nos parecía de especial interés en las personas con SD. Una de las principales conclusiones que sacamos fue que tenían una masa magra inferior a la del grupo control, tanto en gramos (26% menos) como en porcentaje (66% menos), pero que sin

embargo tenían un mayor porcentaje de grasa corporal, hasta un 32% respecto al grupo control. Estas diferencias en la composición corporal parece que se van desarrollando con la edad, ya que no se han descrito en niños<sup>52,144,147</sup>. En el trabajo que realizamos en nuestro centro hace años<sup>44</sup> vimos que las personas con SD tenían menor masa magra en gramos, un 16% respecto al grupo control, pero no encontramos diferencias en la masa grasa. Cabe destacar que el número de personas que estudiamos fue menor al actual y que la media de edad era inferior. Otros trabajos también señalan alteraciones en la composición corporal de estas personas, en concreto un porcentaje mayor de grasa corporal (de hasta un 39%) en mujeres con SD respecto a mujeres control<sup>47</sup>.

Por otra parte, quisimos ver si las peculiaridades de este fenotipo en el SD tenían influencia sobre la masa ósea, ya que se sabe que hay una relación positiva de la masa muscular y grasa con la DMO<sup>112,116,117,132</sup>. Con nuestros datos podríamos pensar, a priori, que la menor masa muscular podría influir negativamente en su DMO, mientras que de forma contraria el mayor porcentaje de grasa y un alto IMC podrían tener un efecto beneficioso sobre la misma. Lo que pudimos ver, como comentaremos más adelante, es que con independencia de la condición de SD a mayor porcentaje de grasa e IMC, mayor DMO ajustada al tamaño del hueso en el total de la población. Parece que efectivamente estos componentes tienen influencia en la masa ósea, pero con independencia de la condición de SD cuando se ajustan por otras variables que pueden influir. De este aspecto hablaremos también más adelante.

## MASA ÓSEA

El principal objetivo de nuestro trabajo fue el estudio de la masa ósea en estas personas. Considerando los resultados de forma global, sin ningún tipo de estratificación ni ajuste, las personas con SD presentan una DMO en  $\text{g/cm}^2$  inferior a la de la población control, tanto en cadera como en columna. Estas diferencias en la DMO son similares en las tres localizaciones y viene a ser del 10% en CL, del 9% en CF y 12% en CT. Algunos trabajos la describen sobre todo en CL frente al CF<sup>44,45,47,48</sup>. Nuestros resultados están en la línea de los que encontramos previamente en un estudio realizado en el año 2008 en 38 personas con SD y 78 controles. Aquí la DMO en el SD fue un 12% inferior en la CL, un 10% menor en CF y un 15% menor en CT<sup>44</sup>.

Cuando estratificamos por sexos encontramos diferencias en todas las localizaciones, sobre todo en los varones. Concretamente en los varones la diferencia de la DMO es de un 13% en CL, 14% en CF y 17% en CT, mientras que en las mujeres obtuvimos diferencias menores, del 6% en CL, 7% en CT y sólo 3% en CF. Otros autores encuentran que efectivamente las personas con SD tienen menor DMO que la población general<sup>47, 44, 45, 46, 47, 49, 50</sup>, y que estas diferencias son mayores sobre todo en el caso de los varones (25% en varones y 14% en mujeres en la CL)<sup>45</sup>. Por lo tanto, con los resultados de nuestro trabajo podemos decir que las personas con SD tienen una DMO inferior en  $\text{g/cm}^2$  a la de las personas de la población general, tanto en columna lumbar como en cadera, y que estas diferencias son mayores en el sexo masculino.

Varios factores podrían influir en una DMO baja en estas personas, entre ellos el envejecimiento precoz descrito en el SD, sin embargo parece que el descenso de la DMO se ha documentado ya a edades tempranas<sup>51</sup>, por lo que

la edad no parece ser el único factor de riesgo a tener en cuenta. Otro factor que puede influir es el retraso en el crecimiento, ya que estas personas alcanzan una menor altura en la edad adulta<sup>44,45,46,47,48,49</sup>. Este hecho se observa también en nuestro trabajo ya que las personas con SD tienen una media de 30 cm. menos en su talla. Por otra parte, como es lógico deducir por su menor tamaño corporal, también tienen un peso inferior<sup>44,47,49</sup>, aunque este hecho no está del todo objetivado en otros estudios<sup>45,48</sup>. Con estos hallazgos pensamos, desde un primer momento, que tanto la talla como el peso podrían influir en la determinación de la masa ósea en estas personas, sobre todo la estatura baja porque condicionaba un tamaño de huesos menor. Este es un hecho fundamental ya que se sabe que la DMO medida por DXA se encuentra influida por la densidad real de masa ósea, pero también por el tamaño del hueso, ya que se calcula como una relación entre el contenido mineral óseo y el área del hueso proyectada en un plano, de forma que huesos con la misma DMO pero con diferente tamaño, tienen aparentemente una DMO distinta. Los huesos más pequeños tienden a tener una DMO menor que los huesos más grandes, por ello es necesario calcular la DMO volumétrica para poder hacer una estimación más “real”. Al hacerlo, observamos que las diferencias encontradas en la DMO entre ambos grupos desaparecían y que las personas con SD tenían una DMOv en  $\text{g/cm}^3$  similar a la de sus controles, tanto en CL como en CF. Por lo tanto el tamaño del hueso parecía influir claramente en la determinación de la DMO en estas personas. Pocos trabajos se han planteado este hecho y en líneas generales vienen a decir que, respecto a un grupo control, la DMOv es algo menor en CL pero igual o algo mayor en CF en personas con SD<sup>44,47</sup>. Nosotros no encontramos diferencias en ninguna de las

dos localizaciones en el análisis global, pero si en el análisis por sexos, ya que la DMOv de CL fue menor en los varones con SD respecto a su grupo control, mientras que la DMOv en CF fue algo mayor en las mujeres con SD respecto a sus controles. Quisimos analizar el porqué de estas diferencias y vimos que en el caso de los varones con SD el CMO en CL (L1-L4) era bastante inferior al de los varones de su grupo control (un 33% menor), mientras que las diferencias en el área de CL (L1-L4) eran sólo del 15%. Por lo tanto, y debido a ello, aunque se ajuste por el tamaño del hueso la DMOv de CL es baja. Explicar la causa de este CMO es difícil pero quizás pueda influir la disminución de testosterona en los varones con SD.

Las diferencias encontradas entre ambos grupos en el CMO y el área de CL en el caso de las mujeres son mucho menores del 10% y 18% respectivamente.

Por otra parte, también nos llamaba la atención que las mujeres con SD tenían una DMO en  $\text{g/cm}^2$  en cuello de fémur menor, pero que tras corregir por el tamaño su DMOv fuera incluso mayor que la de sus controles. Al analizar los datos vimos que en este caso las diferencias en el área eran mayores que en el CMO (un 18% y 14% respectivamente), o sea que las mujeres con SD tenían un área de cuello de fémur más pequeña mientras que no tenían tanta diferencias en el CMO respecto a sus controles, esto explica que tras corregir por el tamaño del hueso su DMOv se vea incrementada. Este hecho habla de la importancia de realizar esta medición.

En definitiva podemos decir que la DMO en  $\text{g/cm}^2$  de las personas con SD es menor que la de la población general, pero que estas diferencias

desaparecen cuando corregimos por el tamaño del hueso, salvo por las peculiaridades comentadas en el análisis por sexos.

Para completar el estudio de la masa ósea medimos la microarquitectura del hueso trabecular con el programa informático TBS. Este programa analiza el hueso trabecular en las densitometrías de CL teniendo en cuenta el número de trabéculas, la conectividad y el espacio que hay entre ellas. Es un marcador subrogado de la calidad del hueso, que ha mostrado su utilidad para estratificar el riesgo de fractura en mujeres postmenopáusicas con independencia de la DMO. Valores bajos en el TBS (<1200) se han relacionado con un mayor riesgo de fracturas, tanto en estudios de cohortes como de casos-controles<sup>62</sup>,<sup>63</sup>. Queda por aclarar su utilidad en la estimación del riesgo de fractura en osteoporosis secundaria así como su uso para monitorizar la respuesta al tratamiento. En nuestro trabajo los valores de TBS fueron similares en ambos grupos e incluso llama la atención que fueran valores altos (1456±84 en SD y 1474±84 en controles;  $p=0,18$ ) y que solo un caso con SD y un control tuvieran daño de la microarquitectura del hueso trabecular, lo que viene a reforzar la idea de que las personas con SD en nuestro estudio tienen una “buena salud ósea”. En el análisis por sexos no hubo diferencias en el TBS, sin embargo como recordamos, los varones con SD tenían una DMOv de CL menor que la de sus controles. No encontramos una clara explicación a este hecho, aunque el TBS mide más la “calidad del hueso”, y su correlación con la DMO mediante DXA en los diferentes estudios ha sido baja<sup>62</sup>,<sup>63</sup>, de hecho es un predictor del riesgo de fractura con independencia de la DMO. Este es el primer estudio que analiza la microarquitectura del hueso trabecular con el TBS en personas con SD ya que no hemos encontrado ningún otro trabajo en la literatura.

También estudiamos la masa ósea mediante ultrasonografía de calcáneo, técnica en la que no influye el tamaño de los huesos y que nos habla también de la calidad ósea. Una vez más nos viene a decir que las personas con SD no tienen una masa ósea inferior. No encontramos trabajos que hayan estudiado la masa ósea aplicando esta técnica en personas con SD. En todo caso, estos resultados parecen ir en la línea de los anteriores y nos vienen a decir que tienen una masa ósea similar a la de la población general.

## **METABOLISMO ÓSEO**

También nos parecía interesante estudiar los marcadores del metabolismo óseo, y en especial los niveles de 25OHD, porque las personas con SD presentan factores de riesgo de hipovitaminosis D como el uso de cremas de protección solar, comorbilidad o fármacos que afectan al metabolismo óseo.

Sin embargo, encontramos que los niveles de 25OHD no son diferentes a los de la población control y que aunque el porcentaje de hipovitaminosis D (25OHD < 20 ng/ml) es del 39%, es muy similar al de los controles (35%). Esta prevalencia es menor que la descrita en otros trabajos<sup>84</sup> que llega a ser del 93% para niveles de 25OHD <20 ng/ml. Creemos, que en parte, es debido a que tenemos un colectivo de personas con SD que están especialmente bien atendidas, con buen apoyo familiar y social (pertenecientes a una asociación de Cantabria), lo que puede influir en un mejor cuidado y nutrición. No sabemos el porcentaje de personas en nuestra cohorte que usaban suplementos de vitamina D, pero en un trabajo español reciente en 144 personas con SD no viene a ser muy alto (34%)<sup>13</sup>. Por otra parte, en la encuesta nutricional que

realizamos, la ingesta de vitamina D en las personas con SD fue similar a la de las personas control.

Pensamos que con la edad varios de estos aspectos se podrían ver alterados, por lo que quisimos determinar los niveles de 25OHD en los mayores de 33 años (dato que correspondía con la mediana de la edad) y vimos como la prevalencia de hipovitaminosis D (25OHD < 20 ng/ml) era mayor. Una posible explicación sería que con la edad la frecuencia de institucionalización aumenta en estas personas lo que podría afectar a su exposición solar y grado de actividad física. Sin embargo este hecho no ha sido analizado en el trabajo.

También estudiamos los marcadores de remodelación ósea y encontramos que el P1NP, marcador de formación ósea, estaba elevado en el SD. Explicar esta elevación es difícil, aunque podría estar en relación con la presencia de alguna comorbilidad, entre ellas la celiaquía o los trastornos del tiroides, ambas enfermedades prevalentes en el SD<sup>156,157</sup>. Sin embargo esta hipótesis no está del todo contrastada y nuestro trabajo no valora el estado subclínico de enfermedad celíaca o el estado tiroideo, ni su influencia en los valores de P1NP. Sólo hemos encontrado otro estudio<sup>50</sup> que analiza los marcadores de remodelación ósea en esta población y sus resultados son contrarios a los nuestros, ya que obtuvieron unos niveles de P1NP menores respecto a un grupo control (2,2±0,9 ng/ml vs. 19,2±5,2 ng/ml; p=0,002). También estudiamos el marcador de resorción ósea CTX y no encontramos alteraciones. En este sentido el trabajo anteriormente citado describe valores normales de β-CTX en el SD (0,4±0,14 ng/ml vs. 0,3±0,1 ng/ml en controles; p=36). La presencia de un marcador de resorción elevado podría hablar de un aumento de resorción en estas personas, hecho que no objetivamos.

Por lo tanto, y a modo de resumen de lo expuesto hasta el momento en la discusión, podemos decir que aunque efectivamente las personas con SD tienen mayor comorbilidad y uso de fármacos que pueden afectar al metabolismo óseo, son personas con hábitos de vida saludables y con una nutrición adecuada. Presentan peculiaridades en su composición corporal con una menor masa muscular y un mayor porcentaje de grasa. Tienen una DMO inferior a la de la población general en columna lumbar y cadera, pero al tener en cuenta el tamaño de sus huesos su masa ósea es similar. Su metabolismo óseo tampoco presenta muchas alteraciones, ya que no tienen una mayor prevalencia de hipovitaminosis D, salvo en edades más avanzadas, y no parece que tengan un aumento de la remodelación ósea.

### **VARIABLES RELACIONADAS CON LA MASA ÓSEA**

Una vez que describimos estos aspectos en el SD quisimos ver que variables se relacionaban con la masa ósea en estas personas y si la condición de SD por si misma se asociaba realmente con una menor DMO. Para ello, realizamos primero un análisis de regresión univariable y luego multivariable para determinar que variables influían en la DMO y también en la DMOv (como variables dependientes), incluyendo como variables independientes la condición SD/control y todas aquellas que pudieran influir sobre la masa ósea.

Encontramos que múltiples variables tenían relación con la DMO y DMOv en el análisis univariable, pero que cuando se ajustaba por otras variables muchas de estas asociaciones se perdían. Para una mejor comprensión de los datos hemos querido comentar sólo los resultados del análisis de regresión multivariable.

Así, en la columna lumbar pudimos ver como la condición SD se asocia con una menor DMO ( $\text{g/cm}^2$ ), pero que sin embargo esta condición no tenía relación con la DMOv, lo que nos viene a decir que, tras el ajuste por el tamaño del hueso, el SD no se relaciona con la masa ósea en esta localización. También encontramos en la columna lumbar que a mayor peso mayor DMO ( $\text{g/cm}^2$ ), como cabría de esperar, aunque esta relación no se mantiene con la DMOv.

Al analizar la masa ósea en la cadera vimos de nuevo que la condición SD se asocia con una menor DMO  $\text{g/cm}^2$  en CF, pero que esta relación no se mantiene con la DMOv. De nuevo, el ajuste por el tamaño del hueso nos muestra cambios en la relación del SD con la masa ósea. También encontramos otras asociaciones de interés ya que el peso y el ejercicio intenso se relacionan positivamente con la DMO en  $\text{g/cm}^2$  y la edad lo hace negativamente como cabría de esperar. De estas asociaciones solo se mantiene la asociación negativa con la edad para la DMOv.

Por lo tanto, pensamos que la condición SD en nuestro estudio no es una condición independiente que se relacione con una menor DMOv tras ajustar por diferentes variables que influyen en la masa ósea. Este es uno de los principales hallazgos de nuestro trabajo porque nos viene a decir que las personas con este síndrome no padecen un mayor riesgo de osteoporosis respecto a la población control de su misma edad cuando analizamos su DMO ajustada por el tamaño del hueso.

Nos pareció interesante también completar el análisis de la influencia de los parámetros de composición corporal sobre la masa ósea. En el análisis de interacción vimos que la condición SD no influía en la relación de estos componentes con la DMO, por ello podíamos decir que con independencia de la misma, las relaciones encontradas lo eran para el total de sujetos. Llegamos a la conclusión de que el porcentaje de grasa subtotal se asociaba positivamente con la DMOv de CF y que el IMC lo hacía con la DMO corporal ajustada a la altura. El componente muscular y la grasa corporal influyen en la DMO tanto en mujeres<sup>127</sup>, como en varones<sup>158</sup>. Algunos autores sugieren que el componente graso es el más relacionado con la masa ósea<sup>159, 160, 161, 162</sup>, sobre todo en las mujeres<sup>129</sup>, aunque también la pérdida de masa muscular o sarcopenia es un factor de riesgo de osteoporosis, caídas y fracturas<sup>139,140,141,142,143</sup>. Sin embargo queremos destacar que la mayoría de estos trabajos analizan la relación de estos parámetros con la DMO en g/cm<sup>2</sup> y pocos estudian las relaciones con la DMO ajustada al volumen del hueso con resultados poco concluyentes. Así un trabajo en adultos de raza china de ambos sexos (521 mujeres y 346 hombres) no encuentra relación entre la distribución de grasa medida por TAC y la DMOv de CL<sup>163</sup> y otro trabajo en obesos encuentra que la masa muscular se relaciona con la microarquitectura de tibia distal y radio determinada por micro-TAC, pero no describe relación con el porcentaje de grasa<sup>164</sup>. Pensamos que es probable que la influencia de estos componentes no sea la misma si tenemos en cuenta una medida de la DMO más real, o sea ajustada por el tamaño del hueso.

## **SEGUIMIENTO DE LA MASA ÓSEA EN UN GRUPO DE PERSONAS CON SD**

Por último para finalizar el trabajo quisimos ver las variaciones de la masa ósea con el paso del tiempo en una cohorte de 40 personas con SD, ya que es un hecho poco estudiado en la literatura.

Observamos que, al comparar la DXA basal con la actual, las personas con SD mantienen una masa ósea (DMO e índice Z) en CL muy similar a lo largo del periodo de seguimiento, sin una pérdida acusada, mientras que en la cadera si se aprecia una ligera pérdida de unas 0,3 DE en el índice Z de CF y CT, quizás no muy importante si tenemos en cuenta que la media de seguimiento fue de 10 años. En concreto el porcentaje medio de cambio por año en la masa ósea no fue muy alto, del -0,3% en columna lumbar, del -1,3% en cuello femoral y del -1% en cadera total. Cuando estratificamos por sexos, en los varones hubo cambio en las tres localizaciones mientras que en las mujeres sólo en CF y CT. En concreto la DMO disminuyó en los varones un -0,50% en columna lumbar, -1,80% en cuello femoral y -1,30% en cadera total mientras que en las mujeres este porcentaje de cambio por año fue menor, 0,05% en columna lumbar, -0,71% en cuello femoral y -0,62% en cadera total.

Además vemos que el porcentaje de cambio que se produce en los varones con SD es mayor del que cabría esperar en la población NHANES, sobre todo en la cadera (-0,19% en CL, -0,39% en CF y -0,18% en CT), mientras que en las mujeres con SD el descenso es bastante similar en la cadera (-0,49% CF y -0,31% CT) o incluso menor de lo esperado en la CL (-0,30%).

Además construimos unas curvas de evolución de la DMO y el índice Z en las personas con SD y las comparamos con las curvas de la población general

aportadas por el densitómetro. En general los valores de las personas con SD se encuentran por debajo de los de la población general y parten de una DMO ( $\text{g/cm}^2$ ) inferior al comparar con las curvas NHANES para cada grupo de edad y sexo. Sin embargo, queremos destacar que son valores de DMO en  $\text{g/cm}^2$  y no de DMOv, ya que no podemos calcularla en la población NHANES. Pensamos que el ajuste por el tamaño del hueso nos haría ver, probablemente, menos diferencias entre las curvas. Aun así, nos parece que estos gráficos son de utilidad a la hora de ubicar el valor del índice Z de una persona con SD que acuda a nuestra consulta respecto a los valores de la cohorte ya estudiada y a los de la población general. Por último también nos llama la atención que los varones con SD en las edades más avanzadas del estudio tienen una DMO en CL que supera a la de la población general. Sin embargo creemos que este hecho puede estar en relación con errores de medición por osteofitos o calcificaciones que aparecen antes en personas con SD debido a un envejecimiento precoz.

Consideramos, por lo tanto, que en líneas generales la masa ósea de las mujeres con SD se mantiene bastante estable con la edad, pero en los varones la pérdida es más acusada y quizás mayor de la esperada respecto a la población general.





# CONCLUSIONES



1. Las personas con SD presentan una altura y un peso menor que la población control, aunque su IMC es mayor. Mantienen una actividad física adecuada, aunque realizan menos ejercicio de alta intensidad. Aunque se exponen más días a la semana a la radiación solar usan con mayor frecuencia medidas de protección solar. Como cabría de esperar tienen más comorbilidad y uso de medicación que afecta al metabolismo óseo, aunque la prevalencia de fracturas es similar.
2. Las personas con SD mantienen una nutrición completa y adecuada, presentando una composición corporal, determinada por DXA, con peculiaridades debido a una masa muscular baja, tanto en gramos como en porcentaje, y a un mayor porcentaje de grasa.
3. Las personas con SD presentan una DMO medida en  $\text{g/cm}^2$  menor que la de la población control, tanto en la columna lumbar como en la cadera. Sin embargo, cuando ajustamos por el tamaño del hueso, su DMO volumétrica ( $\text{g/cm}^3$ ) es igual. Consideramos que la altura es un factor de confusión en la medición de la masa ósea en este colectivo.
4. En el análisis de la masa ósea por sexos encontramos diferencias a pesar del ajuste por el tamaño del hueso. Los varones con SD tienen una DMOv de CL menor que la de sus controles debido a un CMO bajo, mientras que las mujeres con SD tienen una DMOv en CF mayor debido a un área pequeña.
5. La medición de la masa ósea con el TBS y los ultrasonidos de calcáneo parece indicarnos una buena calidad del hueso en estas personas.
6. Tienen niveles de 25OHD similares a los que presenta la población general, aunque la prevalencia de hipovitaminosis D (25OHD < 20 ng/ml)

es alta, pero no mayor que la encontrada en el grupo control, salvo en edades avanzadas. Por otra parte tienen aumentado el marcador de formación ósea P1NP, no así el de resorción.

7. La condición SD no se relaciona con una menor DMOv. El porcentaje de grasa y el IMC se asocian positivamente con la DMOv de CF y la DMO corporal total ajustada respectivamente en el total de los sujetos.
8. La masa ósea de las mujeres con SD se mantiene bastante estable con la edad, sobre todo en la columna lumbar, mientras que en los varones desciende algo más de lo esperado en las tres localizaciones.





**A**NEXOS



## Anexo 1

### CUESTIONARIO INTERNACIONAL DE ACTIVIDAD FISICA

Estamos interesados en averiguar acerca de los tipos de actividad física que hace la gente en su vida cotidiana. Las preguntas se referirán al tiempo que usted destinó a estar físicamente activo en los **últimos 7 días**. Por favor responda a cada pregunta aún si no se considera una persona activa. Por favor, piense acerca de las actividades que realiza en su trabajo, como parte de sus tareas en el hogar o en el jardín, moviéndose de un lugar a otro, o en su tiempo libre para la recreación, el ejercicio o el deporte.

Piense en todas las actividades **intensas** que usted realizó en los **últimos 7 días**. Las actividades físicas **intensas** se refieren a aquellas que implican un esfuerzo físico intenso y que lo hacen respirar mucho más intensamente que lo normal. Piense *solo* en aquellas actividades físicas que realizó durante por lo menos **10 minutos** seguidos.

1. Durante los **últimos 7 días**, ¿en cuantos realizó actividades físicas **intensas** tales como levantar pesos pesados, cavar, hacer ejercicios aeróbicos o andar rápido en bicicleta?

\_\_\_\_\_ **días por semana**

Ninguna actividad física intensa **Vaya a la pregunta 3**

2. Habitualmente, ¿cuánto tiempo en total dedicó a una actividad física **intensa** en uno de esos días?

\_\_\_\_\_ **horas por día**

\_\_\_\_\_ **minutos por día**

No sabe/No está seguro

Piense en todas las actividades **moderadas** que usted realizó en los **últimos 7 días**. Las actividades **moderadas** son aquellas que requieren un esfuerzo físico moderado que lo hace respirar algo más intensamente que lo normal. Piense *solo* en aquellas actividades físicas que realizó durante por lo menos **10 minutos** seguidos.

3. Durante los **últimos 7 días**, ¿en cuántos días hizo actividades físicas **moderadas** como transportar pesos livianos, andar en bicicleta a velocidad regular o jugar dobles de tenis? **No** incluya caminar.

\_\_\_\_\_ **días por semana**

Ninguna actividad física moderada **Vaya a la pregunta 5**

4. Habitualmente, ¿cuánto tiempo en total dedicó a una actividad física **moderada** en uno de esos días?

\_\_\_\_\_ horas por día

\_\_\_\_\_ minutos por día

No sabe/No está seguro

Piense en el tiempo que usted dedicó a **caminar** en los **últimos 7 días**. Esto incluye caminar en el trabajo o en la casa, para trasladarse de un lugar a otro, o cualquier otra caminata que usted podría hacer solamente para la recreación, el deporte, el ejercicio o el ocio.

5. Durante los **últimos 7 días**, ¿En cuántos **camino** por lo menos **10 minutos** seguidos?

\_\_\_\_\_ días por semana

Ninguna caminata **Vaya a la pregunta 7**

6. Habitualmente, ¿cuánto tiempo en total dedicó a caminar en uno de esos días?

\_\_\_\_\_ horas por día

\_\_\_\_\_ minutos por día

No sabe/No está seguro

La última pregunta es acerca del tiempo que pasó usted **sentado** durante los días hábiles de los **últimos 7 días**. Esto incluye el tiempo dedicado al trabajo, en la casa, en una clase, y durante el tiempo libre. Puede incluir el tiempo que pasó sentado ante un escritorio, visitando amigos, leyendo, viajando en ómnibus, o sentado o recostado mirando la televisión.

7. Durante los **últimos 7 días** ¿cuánto tiempo pasó **sentado** durante un **día hábil**?

\_\_\_\_\_ horas por día

\_\_\_\_\_ minutos por día

No sabe/No está seguro

## Anexo 2: cuestionario de exposición solar

¿Con qué frecuencia salen al aire libre los meses de verano?

- Menos de 3 días a la semana
- Entre 3 y 5 días a la semana
- Todos los días

Cuando salen, ¿cuántas horas pasan al sol entre las 10 y las 16h?

- Menos de una hora
- Entre 1 y 4 horas
- Más de 4

Cuando están fuera de casa en verano

- Intentan evitar directamente el sol
- A veces se ponen al sol
- Les gusta estar frecuentemente al sol

¿Usa protección solar?

- Sí, siempre
- Casi siempre
- Sólo si voy a la playa
- Casi nunca
- No, nunca

¿Usa lámparas de rayos UV?

- No, nunca
- Sí. Indique la frecuencia \_\_\_\_\_

Tipo de ropa en verano

- Manga corta    Sí    No
- Pantalón corto    Sí    No
- Sombrero    Sí    No

**Anexo 3****ENCUESTA NUTRICIONAL (2 DIAS DIARIO Y UN DIA FIN DE SEMANA)**

1.- Anote todos los alimentos consumidos durante el día. Indique:

- Plato (por ejemplo: pollo en salsa).
- Ingredientes (por ejemplo: pechuga de pollo, tomate natural, cebolla, ajo, vino, sal y aceite de oliva).
- Cantidad expresada según peso o porción aproximada (por ejemplo: 200 gramos ó ½ pechuga; un cazo sopero de lentejas o nº de gramos de estas pesadas en crudo).
- Forma de preparación (por ejemplo: empanado y frito).

2.- No olvide indicar las salsas, condimentos, guarniciones, que acompañan al plato principal. Anote el peso o una estimación de la cantidad consumida (por ejemplo: 5 rodajas de tomate, 3 patatas medianas, 4 cucharadas soperas de salta de tomate). También el pan.

3.- Indique siempre el aceite o tipo de grasa utilizada en la preparación del plato (por ejemplo: aceite de oliva, girasol, mantequilla, ...).

4.- Incluya la cantidad y tipo de bebidas alcohólicas y refrescantes consumidas (por ejemplo: 2 cervezas de lata, 1 cerveza de botellín, 1 vaso de vino, ...).

5.- Dé información detallada (nombre del producto y etiqueta si es posible) de los alimentos precocinados (por ejemplo: croquetas, pizzas congeladas), o productos elaborados industrialmente (por ejemplo: mahonesas, productos de bollería, ...).

<b>Desayuno</b>	<b>a) Platos</b>	<b>b) Ingredientes</b>	<b>c) Cantidad</b>	<b>d) Forma preparación</b>
<b>8,30 horas</b>	<b>Café con leche</b>	<b>Café líquido</b>	<b>100 ml</b>	<b>expreso</b>
		<b>leche entera</b>	<b>100 ml</b>	
		<b>Azúcar</b>	<b>10 gr</b>	
	<b>Tostadas</b>	<b>Pan de molde</b>	<b>50 gr</b>	<b>tostado</b>
		<b>Margarina sin sal</b>	<b>20 gr</b>	
		<b>Mermelada con azúcar</b>	<b>30 gr</b>	

<b>Comida</b>	<b>a) Platos</b>	<b>b) ingredientes</b>	<b>c) Cantidad</b>	<b>d) Forma preparación</b>
<b>14 horas</b>	<b>Lentejas</b>	<b>Lentejas</b>	<b>60 gr</b>	<b>Cocido</b>
		<b>Arroz</b>	<b>15 gr</b>	
		<b>Aceite</b>	<b>7 ml</b>	
		<b>cebolla, ajo, ...</b>		
	<b>Pechuga</b>	<b>Pollo</b>	<b>100 gr</b>	<b>plancha</b>
		<b>Aceite</b>	<b>5 ml</b>	
	<b>Ensalada mixta</b>	<b>Lechuga</b>	<b>100 gr</b>	<b>crudo</b>
		<b>Tomate</b>	<b>100 gr</b>	
		<b>Aceite</b>	<b>10 ml</b>	
	<b>Fruta</b>	<b>Naranja</b>	<b>1 pieza</b>	<b>cruda</b>
	<b>Pan</b>	<b>fresco integral</b>	<b>30 gr</b>	
	<b>Vino</b>	<b>Tinto</b>	<b>1 vaso</b>	

### **FORMA DE PREPARACIÓN:**

- Cocidos
- Fritos
- Asados
- Al horno
- A la plancha
- Empanados
- Crudos (verduras, hortalizas, etc.)
- Guisados (en agua y aceite)

### **FORMA DE EXPRESAR ALGUNAS CANTIDADES:**

#### **ALIMENTOS LÍQUIDOS**

- Vaso:
  - pequeño (vino)
  - mediano (agua)
  - grande (especificar tipo)
- Taza:
  - pequeña (de moka)
  - mediana (de té)
  - grande o tazón

#### **ALIMENTOS SÓLIDOS**

- Cucharón, cuchara o espumadera de servir.
- Cuchara:
  - sopera
  - mediana
  - pequeña
- Plato llano o sopero:
  - colmado
  - raso
- Pan:
  - pan de molde
  - pan tostado
  - pan blanco
  - pan integral
- Fruta, por piezas.
- Aperitivos, por unidades (adjuntar siempre el envoltorio).



Nombre \_\_\_\_\_  
 \_\_\_\_\_ fecha \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_

Día de la semana

Merienda	a) Platos	b) Ingredientes	c) Cantidad	d) Forma preparación

Cena	a) Platos	b) Ingredientes	c) Cantidad	d) Forma preparación

Antes de dormir	a) Platos	b) ingredientes	c) Cantidad	d) Forma preparación

**SEGUNDO DIA**

Nombre \_\_\_\_\_  
 \_\_\_\_\_ fecha \_\_\_\_ / \_\_\_\_ / \_\_\_\_

Día de la semana

Desayuno	a) Platos	b) Ingredientes	c) Cantidad	d) Forma preparación

Media mañana	a) Platos	b) Ingredientes	c) Cantidad	d) Forma preparación

Comida	a) Platos	b) ingredientes	c) Cantidad	d) Forma preparación

Nombre \_\_\_\_\_  
 \_\_\_\_\_ fecha \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_

Día de la semana

Merienda	a) Platos	b) Ingredientes	c) Cantidad	d) Forma preparación

Cena	a) Platos	b) Ingredientes	c) Cantidad	d) Forma preparación

Antes de dormir	a) Platos	b) ingredientes	c) Cantidad	d) Forma preparación



Nombre \_\_\_\_\_  
 \_\_\_\_\_ fecha \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_

Día de la semana

Merienda	a) Platos	b) Ingredientes	c) Cantidad	d) Forma preparación

Cena	a) Platos	b) Ingredientes	c) Cantidad	d) Forma preparación

Antes de dormir	a) Platos	b) ingredientes	c) Cantidad	d) Forma preparación



# BIBLIOGRAFÍA



- <sup>1</sup> Sherman S.L., Allen E.G., Bean L.H., Freeman S.B. Epidemiology of Down syndrome. *Ment Retard Dev Disabil Res Rev.* 2007; 13: 221-7.
- <sup>2</sup> Wiseman F.K., Alford K.A., Tybulewicz V.L., Fisher E.M. Down syndrome recent progress and future prospects. *Hum Mol Genet.* 2009; 18: 75-83.
- <sup>3</sup> Langdon Down. Observations on an Ethnic Classification of Idiots. *Lond Hosp. Rep.* 1862; 3, 259-262.
- <sup>4</sup> Lejeune J, Turpin R, Gautier M. Chromosomic diagnosis of mongolism. *Arch Fr Pediatr.* 1959; 16: 962-3.
- <sup>5</sup> Jones K.L. *Smith's recognizable patterns of human malformation*, 6th ed, Elsevier Saunders, Philadelphia 2006.
- <sup>6</sup> Reeves R.H., Baxter L.L., Richtsmeier J.T. Too much of a good thing: mechanisms of gene action in Down syndrome. *Trends Genet.* 2001; 17: 83-8.
- <sup>7</sup> Winders P.C. *Gross motor skills in children with Down syndrome: A guide for parents and professionals*, Woodbine House, Baltimore 1997. p.228.
- <sup>8</sup> Kumin L, *Speech and language skills in children with Down syndrome.* MRDD Research Reviews. 1996; 2:109-115.
- <sup>9</sup> Lott I.T., Dierssen M. Cognitive deficits and associated neurological complications in individuals with Down's syndrome. *Lancet Neurol.* 2010; 9: 623-33
- <sup>10</sup> Pueschel S.M., Rothman K.J., Ogilby J.D. Birth weight of children with Down's syndrome. *Am J Ment Defic.* 1976; 80: 442-5.
- <sup>11</sup> Rubin S.S., Rimmer J.H., Chicoine B, Braddock D, McGuire D.E. Overweight prevalence in persons with Down syndrome. *Ment Retard.* 1998; 36: 175-81.
- <sup>12</sup> Jones K.L. *Smith's recognizable patterns of human malformation*, 6th ed, Elsevier Saunders, Philadelphia 2006 .p.7.
- <sup>13</sup> Real de Asua D., Quero M., Moldenhauer F., Suarez C. Clinical profile and main comorbidities of Spanish adults with Down syndrome. *Eur J Intern Med.* 2015; 26: 385-91.
- <sup>14</sup> Freeman S.B., Taft L.F., Dooley K.J., Allran K, Sherman S.L., Hassold T.J., Khoury M.J., Saker D.M. Population-based study of congenital heart defects in Down syndrome. *Am J Med Genet.* 1998; 80: 213-7.

- <sup>15</sup> Dennis J, Archer N, Ellis J, Marder L. Recognising heart disease in children with Down syndrome. *Arch Dis Child Educ Pract Ed.* 2010; 95: 98-104.
- <sup>16</sup> Geggel R.L., O'Brien J.E., Feingold M. Development of valve dysfunction in adolescents and young adults with Down syndrome and no known congenital heart disease. *J Pediatr.* 1993;122: 821-3.
- <sup>17</sup> Fabia J, Drolette M. Malformations and leukemia in children with Down's syndrome. *Pediatrics.* 1970; 45: 60-70.
- <sup>18</sup> Carlsson A.K., Axelsson I.E., Borulf S.K., Bredberg A.C., Ivarsson S.A. Serological screening for celiac disease in healthy 2.5-year-old children in Sweden. *Pediatrics.* 2001; 107: 42-5.
- <sup>19</sup> Book L, Hart A, Black J, Feolo M, Zone J.J., Neuhausen S.L. Prevalence and clinical characteristics of celiac disease in Downs syndrome in a US study. *Am J Med Genet.* 2001; 98: 70-4.
- <sup>20</sup> Karlsson B, Gustafsson J, Hedov G, Ivarsson S.A., Annerén G. Thyroid dysfunction in Down's syndrome: relation to age and thyroid autoimmunity. *Arch Dis Child.* 1998; 79: 242-5.
- <sup>21</sup> Anwar A.J., Walker J.D., Frier B.M. Type 1 diabetes mellitus and Down's syndrome: prevalence, management and diabetic complications. *Diabet Med.* 1998; 15: 160-3.
- <sup>22</sup> Sare Z, Ruvalcaba R.H., Kelley V.C. Prevalence of thyroid disorder in Down syndrome. *Clin Genet.* 1978; 14: 154-8.
- <sup>23</sup> Malinge S, Izraeli S, Crispino J.D. Insights into the manifestations, outcomes, and mechanisms of leukemogenesis in Down syndrome. *Blood.* 2009; 113: 2619-28.
- <sup>24</sup> Kivivuori S.M., Rajantie J, Siimes M.A. Peripheral blood cell counts in infants with Down's syndrome. *Clin Genet.* 1996; 49: 15-9.
- <sup>25</sup> Thomas K, Bourke J, Girdler S, Bebbington A, Jacoby P, Leonard H.J. Variation over time in medical conditions and health service utilization of children with Down syndrome. *Pediatr.* 2011; 158: 194-200.
- <sup>26</sup> Ercis M, Balci S, Atakan N. Dermatological manifestations of 71 Down syndrome children admitted to a clinical genetics unit. *Clin Genet.* 1996; 317-320.

- <sup>27</sup> Roizen J, Patterson D. Down's syndrome. *Lancet*. 2003; 361: 1281-9.
- <sup>28</sup> Roizen N.J., Mets M.B., Blondis T.A. Ophthalmic disorders in children with Down syndrome. *Dev Med Child Neurol*. 1994; 36: 594-600.
- <sup>29</sup> Shott S.R., Joseph A, Heithaus D. Hearing loss in children with Down syndrome. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. 2001; 61: 199-205.
- <sup>30</sup> Bull M.J. Health supervision for children with Down syndrome. *Pediatrics*. 2011; 128: 393-406.
- <sup>31</sup> Tedeschi A.S., Roizen N.J., Taylor H.G., Murray G, Curtis C.A., Parikh A.S. The prevalence of congenital hearing loss in neonates with down syndrome. *J Pediatr*. 2015; 166: 168-171.
- <sup>32</sup> Ulate-Campos A., Nascimento A., y Ortez C.. Síndrome de Down y epilepsia. *Rev Med Int Sindr Down*. 2014; 18: 3-8.
- <sup>33</sup> Ruuskanen, J.M., Parkatti, T. Physical activity and related factors among nursing home residents. *J. Am. Geriatr. Soc.* 1994; 42: 987–91.
- <sup>34</sup> Turk, M., et al. *Uncertain Future: Aging and Cerebral Palsy*, Clinical Concerns. New York State Developmental Disabilities Planning Council; Albany: 1995.
- <sup>35</sup> Heller, T., Ying, G.S., Rimmer, J.H., Marks, B.A. Determinants of exercise in adults with cerebral palsy. *Public Health Nurs*. 2002; 19: 223–31.
- <sup>36</sup> Izquierdo-Gomez R, Martínez-Gómez D, Acha A, Veiga O.L., Villagra A, Diaz-Cueto M. Objective assessment of sedentary time and physical activity throughout the week in adolescents with Down syndrome. The UP&DOWN study. *Res Dev Disabil*. 2014; 35: 482-9.
- <sup>37</sup> Esposito P.E., MacDonald M, Hornyak J.E., Ulrich D.A. Physical activity patterns of youth with Down syndrome. *Intellect Dev Disabil*. 2012; 50: 109-19.
- <sup>38</sup> Phillips A.C., Holland A.J. Assessment of objectively measured physical activity levels in individuals with intellectual disabilities with and without Down's syndrome. *PLoS One*. 2011; 6: e28618.
- <sup>39</sup> Matute-Llorente, Á., González-Agüero, A., Gómez-Cabello, A., Vicente-Rodríguez, G., Casajús, J. Decreased levels of physical activity in adolescents with Down syndrome are related with low bone mineral density: a cross-sectional study. *BMC Endocrine Disorders* 2013; 4: 13-22.

- <sup>40</sup> Whitt-Glover M.C., O'Neill K.L., Stettler N. Physical activity patterns in children with and without Down syndrome. *Pediatr Rehabil.* 2006; 9: 158-64.
- <sup>41</sup> Ferry B, Gavris M, Tifrea C, Serbanoiu S, Pop A.C., Bembea M, Courteix D. The bone tissue of children and adolescents with Down syndrome is sensitive to mechanical stress in certain skeletal locations: a 1-year physical training program study. *Dev Disabil.* 2014; 35: 2077-84.
- <sup>42</sup> Reza S.M, Rasool H, Mansour S, Abdollah H. Effects of calcium and training on the development of bone density in children with Down syndrome. *Res Dev Disabil.* 2013; 34: 4304-9.
- <sup>43</sup> González-Agüero A, Vicente-Rodríguez G, Gómez-Cabello A, Ara I, Moreno L.A, Casajús J.A. A 21-week bone deposition promoting exercise programme increases bone mass in young people with Down syndrome. *Dev Med Child Neurol.* 2012; 54, 552-6.
- <sup>44</sup> Guijarro M, Valero C, Paule B, Gonzalez-Macias J, Riancho J.A. Bone mass in young adults with Down syndrome. *J Intellect Disabil Res.* 2008; 52: 182-9.
- <sup>45</sup> Angelopoulou, N., Souftas, V., Sakadamis, A., Mandroukas, K. Bone mineral density in adults with Down's syndrome. *European Radiology.* 1999; 9: 648-51.
- <sup>46</sup> Angelopoulou N, Matziari C, Tsimaras V, Sakadamis A, Souftas V, Mandroukas K. Bone mineral density and muscle strength in young men with mental retardation (with and without Down syndrome). *Calcif Tissue Int.* 2000; 66: 176-80.
- <sup>47</sup> Baptista, F., Varela, A., Sardinha, L. Bone mineral mass in males and females with and without Down syndrome. *Osteoporosis Int.* 2005; 16: 380-8.
- <sup>48</sup> Sakadamis A, Angelopoulou N, Matziari C, Papameletiou V, Souftas V. Bone mass, gonadal function and biochemical assessment in young men with trisomy 21. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2002; 100: 208-12.
- <sup>49</sup> Da Silva V.Z, de França Barros J, de Azevedo M, de Godoy J.R, Arena R, Cipriano G Jr. Bone mineral density and respiratory muscle strength in male individuals with mental retardation (with and without Down Syndrome). *Res Dev Disabil.* 2010; 31:1585-9.

- <sup>50</sup> McKelvey, K., Fowler, T., Akel, N., Kelsay, J., Gaddy, D., Wenger, G. Low bone turnover and low bone density in a cohort of adults with Down syndrome. *Osteoporosis Int.* 2013; 24: 1333-1338
- <sup>51</sup> González-Agüero, A., Vicente-Rodríguez, G., Moreno, L., Casajús, J. Bone mass in male and female children and adolescents with Down syndrome. *Osteoporosis Int.* 2011; 22: 2151-57.
- <sup>52</sup> Wu J. Bone mass and density in preadolescent boys with and without Down syndrome. *Osteoporosis Int.* 2013; 24: 2847-54.
- <sup>53</sup> Srikanth R, Cassidy G, Joiner C, Teeluckdhar S. Osteoporosis in people with intellectual disabilities: a review and a brief study of risk factors for osteoporosis in a community sample of people with intellectual disabilities. *J Intellect Disabil Res.* 2011; 55: 53-62.
- <sup>54</sup> Van Allen M.I., Fung J, Jurenka S.B. Health care concerns and guidelines for adults with Down syndrome. *Am J Med Genet.* 1999; 89: 100-10.
- <sup>55</sup> Center J, Beange H, McElduff A. People with mental retardation have an increased prevalence of osteoporosis: a population study. *Am J Ment Retard.* 1998; 103: 19-28.
- <sup>56</sup> Gracia-Marco L, Moreno L.A., Ortega F.B., León F, Sioen I, Kafatos A, Martínez-Gómez D, Widhalm K, Castillo M.J., Vicente-Rodríguez G. Levels of physical activity that predict optimal bone mass in adolescents: the HELENA study. *Am J Prev Med.* 2011; 40: 599-607.
- <sup>57</sup> Dreyfus D, Lauer E, Wilkinson J. Characteristics associated with bone mineral density screening in adults with intellectual disabilities. *J Am Board Fam Med.* 2014; 27: 104-14.
- <sup>58</sup> Tümer Z., Henriksen A., Bache I., Larsen L., Tommerup, N. Eponymous Jacobsen Syndrome: Mapping the Breakpoints of the Original Family Suggests an Association Between the Distal 1.1 Mb of Chromosome 21 and Osteoporosis in Down Syndrome. *Am J Med Genet A.* 2005; 35: 339-41.
- <sup>59</sup> Olson L.E, Mohan S. Bone density phenotypes in mice aneuploid for the Down syndrome critical region. *Am J Med Genet A.* 2011; 155: 2436-45.
- <sup>60</sup> Carter D.R., Bouxsein M.L., Marcus R. New approaches for interpreting projected bone densitometry data. *J Bone Miner Res.* 1992; 7: 137-45.

- <sup>61</sup> Katzman D.K., Bachrach L.K., Carter L.M., Marcus R. Clinical and anthropometric correlates of bone mineral acquisition in healthy adolescent girls. *J Clin Endocrinol Metab.* 1991; 73: 1332–1339
- <sup>62</sup> Silva B. C, Leslie W.D, Resch H, Lamy O, Lesnyak O, Binkley N, McCloskey E.V, Kanis J. A, Bilezikian J. P. Trabecular bone score: a noninvasive analytical method based upon the DXA image. *J Bone Miner Res.* 2014; 29:518-30.
- <sup>63</sup> Harvey N. C, Glüer C. C, Binkley N, McCloskey E. V, Brandi M. L, Cooper C, Kendler D, Lamy O, Laslop A, Camargos B. M, Reginster J. Y, Rizzoli R, Kanis J. A. Trabecular bone score (TBS) as a new complementary approach for osteoporosis evaluation in clinical practice. *Bone.* 2015; 78: 216-224.
- <sup>64</sup> Glick N.R., Fischer M.H., Heisey D.M., Levenson G.E., Mann D.C. Epidemiology of fractures in people with severe and profound developmental disabilities. *Osteoporosis Int.* 2005; 16: 389-96.
- <sup>65</sup> Lohiya G.S., Crinella F.M., Tan-Figueroa L., Caires S., Lohiya S. Fracture epidemiology and control in a developmental center. *West J Med.* 1999; 170: 203-9.
- <sup>66</sup> Ryder K.M., Williams J., Womack C. Appendicular fractures: a significant problem among institutionalized adults with developmental disabilities. *Am J Ment Retard.* 2003; 108: 340-6.
- <sup>67</sup> Lohiya G.S., Crinella F.M., Tan-Figueroa L., Caires S., Lohiya S. Fracture epidemiology and control in a developmental center. *West J Med.* 1999; 170: 203-9.
- <sup>68</sup> Tannenbaum T.N., Lipworth L., Baker S. Risk of fractures in an intermediate care facility for persons with mental retardation. *Am J Ment Retard.* 1989; 93: 444-51.
- <sup>69</sup> Schoufour J.D., Echteld M.A., Bastiaanse L.P., Evenhuis H.M. The use of a frailty index to predict adverse health outcomes (falls, fractures, hospitalization, medication use, comorbid conditions) in people with intellectual disabilities. *Res Dev Disabil.* 2015; 38: 39-47.
- <sup>70</sup> Marsh J.P., Leiter J.R., Macdonald P. Bilateral femoral neck fractures resulting from a grand mal seizure in an elderly man with Down syndrome. *Orthop Rev* 2010; 2: 10.

- <sup>71</sup> Quesada, J.M.; Jans, I.; Benito, P.; Jimenez, J.A.; Bouillon, R. Vitamin D status of elderly people in Spain. *Age and ageing*. 1989; 18: 392-97.
- <sup>72</sup> Moreiras O., Carbajal A. Perea I., Varela-Moreiras G. The influence of dietary intake and sunlight exposure on the vitamin D status in an elderly Spanish group. *Internat. J. Vit. Nutr. Res.* 1992; 62: 303-7.
- <sup>73</sup> Lips P. Vitamin D deficiency and secondary hyperparathyroidism in the elderly: consequences for bone loss and fractures and therapeutic implications. *Endocr Rev.* 2001; 22: 477-501.
- <sup>74</sup> McCabe M.P., Smyth M.P., Richardson D.R. Current concept review: vitamin D and stress fractures. *Foot Ankle Int.* 2012; 33: 526-33.
- <sup>75</sup> D'Aurizio F., Villalta D., Metus P., Doretto P., Tozzoli R. Is vitamin D a player or not in the pathophysiology of autoimmune thyroid diseases?. *Autoimmun Rev.* 2015; 14: 363-69.
- <sup>76</sup> Lucas R.M., Gorman S., Geldenhuys S., Hart P.H. Vitamin D and immunity. *F1000Prime Rep.* 2014; 6: 118.
- <sup>77</sup> Moon J., Bandy B., Davison A.J. Hypothesis: etiology of atherosclerosis and osteoporosis: are imbalances in the calciferol endocrine system implicated?. *J Am Coll Nutr* 1992; 11: 567-83.
- <sup>78</sup> Scragg R, Jackson R, Holdaway I.M., Lim T, Beaglehole R. Myocardial infarction is inversely associated with plasma 25-hydroxyvitamin D3 levels: a community-based study. *Int J Epidemiol.* 1990; 19: 559-63.
- <sup>79</sup> Thomas M.K., Lloyd-Jones D.M., Thadhani R.I., Shaw A.C., Deraska D.J., Kitch B.T., Vamvakas E.C., Dick I.M., Prince R.L., Finkelstein JS. Hypovitaminosis D in medical inpatients. *N Engl J Med* 1998; 338: 777-83.
- <sup>80</sup> Tangpricha V., Pearce E.N., Chen T.C., Holick M.F. Vitamin D insufficiency among free-living healthy young adults. *Am J Med.* 2002; 112: 659-62.
- <sup>81</sup> Garland C.F., Garland F.C., Gorham E.D., Lipkin M., Newmark H., Mohr S.B., Holick M.F. The Role of Vitamin D in Cancer Prevention. *Am J Public Health.* 2006; 96: 252-61.
- <sup>82</sup> Korf H, Decallonne B, Mathieu C. Vitamin D for infections. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes.* 2014; 21: 431-6.

- <sup>83</sup> Hawli Y, Nasrallah M, El-Hajj Fuleihan G. Endocrine and musculoskeletal abnormalities in patients with Down syndrome. *Nat Rev Endocrinol.* 2009; 5: 327-34.
- <sup>84</sup> Del Arco C, Riancho J.A., Luzuriaga C, González-Macías J, Flórez J. Vitamin D status in children with Down's syndrome. *J Intellect Disabil Res.* 1992; 36: 251-7.
- <sup>85</sup> Stagi S, Lapi E, Romano S, Bargiacchi S, Brambilla A, Giglio S, Seminara S, de Martino M. Determinants of vitamin d levels in children and adolescents with down syndrome. *Int J Endocrinol.* 2015; vol 2015: ID 896758.
- <sup>86</sup> Zubillaga P, Garrido A, Mugica I, Ansa J, Zabalza R, Emparanza J.I. Effect of vitamin D and calcium supplementation on bone turnover in institutionalized adults with Down's Syndrome. *Eur J Clin Nutr.* 2006; 60: 605-9.
- <sup>87</sup> Cannell J.J. Autism and vitamin D. *Med Hypotheses.* 2008; 70: 750-9.
- <sup>88</sup> Frighi V., Morovat A., Stephenson M.T., White S.J., Hammond C.V., Goodwin G.M.. Vitamin D deficiency in patients with intellectual disabilities: prevalence, risk factors and management strategies. *Br J Psychiatry.* 2014; 205: 458-64.
- <sup>89</sup> Sabaté J. Estimación de la ingesta dietética:métodos y desafíos. *Med Clin (Barc).* 1993; 100: 591-6.
- <sup>90</sup> Beaton G.H., Milner J, McGuire V, Feather T.E., Little J.A. Source of variance in 24-hour dietary recall data: implications for nutrition study design and interpretation. Carbohydrate sources, vitamins, and minerals. *Am J Clin Nutr* 1983; 37: 986-95.
- <sup>91</sup> Beaton G.H., Milner J, Corey P et al. Sources of variance in 24-hour dietary recall data: Implications for nutrition study design and interpretation. *Am J Clin Nutr* 1979; 32: 2.546-59.
- <sup>92</sup> Acheson K.J, Campbell J.T, Edholm O.G, Miller D.S, Stock M.J. The measurement of food and energy intake in man-and evaluation of some techniques. *Am J Clin Nutr* 1980; 33: 1.147-54.
- <sup>93</sup> Mahalko J.R, Johnson L.K, Gallagher S.K, Milne D.B. Comparison of dietary histories and seven-day food records in a nutritional assessment of older adults. *Am J Clin Nutr* 1985; 42: 542-53.

- <sup>94</sup> Barrett-Connor E. Nutrition epidemiology: how do we know what they ate? *Am J Clin Nutr* 1991; 54: 182-87.
- <sup>95</sup> Willett W.C., Sampson L, Stampfer M.J. et al. Reproducibility and validity of a semiquantitative food frequency questionnaire. *Am J Epidemiol* 1985; 122: 51-65.
- <sup>96</sup> Detsky A.S., Mc Laughlin J.R., Baker J.P., Johnson N, Whittaker S, Mendelson R.A., Jeegeebhoy K.N. What is subjective global assessment of nutritional status? *J Parenter Enteral Nutr*, 1987; 11: 8-13.
- <sup>97</sup> Christou N.V., Tellado Rodríguez J, Chartrand L et al. Estimating mortality risk in preoperative patients using immunologic, nutritional and acute-phase response variables. *Ann Surg.* 1989; 210: 69-77.
- <sup>98</sup> Fletcher J.P., Little J.M., Guest P.K. A comparison of serum transferrin and prealbumin as nutritional parameters. *JPEN.* 1987; 11: 144-8.
- <sup>99</sup> Tuten M.B., Wogt S, Dasse F, Leider Z. Utilization of prealbumin as a nutritional parameter. *JPEN* 1985; 9: 709-11.
- <sup>100</sup> Church J.M., Hill G.L. Assessing the efficacy of intravenous nutrition in general surgical patients: dynamic nutritional assessment with plasma proteins. *JPEN* 1987; 11: 135-9.
- <sup>101</sup> Detsky A.S., Mc Laughlin J.R., Baker J.P., Johnson N, Whittaker S, Mendelson R.A., Jeegeebhoy K.N. What is subjective global assessment of nutritional status? *J Parenter Enteral Nutr*, 1987; 11: 8-13.
- <sup>102</sup> Ravasco P., Anderson H., Mardones F. Red de Malnutrición en Iberoamérica del Programa de Ciencia y Tecnología para el Desarrollo (Red Mel-CYTED). Métodos de valoración del estado nutricional. *Nutr Hosp* 2010; 25: 57-66
- <sup>103</sup> Allison D.B., Gomez J.E., Heshka S., Babbitt R.L., Geliebter A., Kreibich K., Heymsfield S.B. Decreased resting metabolic rate among persons with Down Syndrome. *Int J Obes Relat Metab Disord.* 1995; 19: 858-61.
- <sup>104</sup> Soler Marín A, Xandri Graupera J.M. Nutritional status of intellectual disabled persons with Down syndrome. *Nutr Hosp.* 2011; 26: 1059-66.
- <sup>105</sup> Luke A, Sutton M, Schoeller D.A, Roizen N.J.J. Nutrient intake and obesity in prepubescent children with Down syndrome. *Am Diet Assoc.* 1996; 96: 1262-7.

- 
- <sup>106</sup> Bray A, Pi-Sunyer X, Mulder J.E. Determining body composition in adults George Uptodate. <[http://www.uptodate.com/contents/determining-body-composition-in-adults?source=search\\_result&search=body+composition&selected>Title=1~101](http://www.uptodate.com/contents/determining-body-composition-in-adults?source=search_result&search=body+composition&selected>Title=1~101)>
- <sup>107</sup> Valtueña S, Kehayias J. Measurement of body fat mass in vivo: from two-compartment techniques to neutron activation analysis and DXA. *Med Clin (Barc)*. 2001; 116: 590-7.
- <sup>108</sup> Garrow J.S., Webster J. Quetelet's index (W/H<sup>2</sup>) as a measure of fatness. *Int J Obesity* 1985; 9: 147-53.
- <sup>109</sup> Wang J, Thornton J. C, Russell M, Burastero S, Heymsfield S, Pierson R.N. Asians have lower body mass index (BMI) but higher percent body fat than do whites: comparisons of anthropometric measurements. *Am J Clin Nutr* 1994; 60: 23-28.
- <sup>110</sup> Williams D.P, Going S.B, Lohman T.G, Hewitt M.J, Haber A.E. Estimation of body fat from skinfold thicknesses in middle-aged and older men and women: a multiple component approach. *Am J Hum Biol*. 1992; 4: 595-605.
- <sup>111</sup> Bellido Guerrero D, Carreira Arias J. Análisis por absorciometría de rayos X de doble energía y composición corporal. *Nutr Clin Med*. 2008; 2: 85-108.
- <sup>112</sup> Kang D, Liu Z, Wang Y, Zhang H, Feng X, Cao W, Wang P.J. Relationship of body composition with bone mineral density in northern Chinese men by body mass index levels. *Endocrinol Invest*. 2014; 37: 359-67.
- <sup>113</sup> Felson D.T, Zhang Y, Hannan M.T, Anderson J.J. Effects of weight and body mass index on bone mineral density in men and women: the Framingham study. *J Bone Miner Res*. 1993; 8: 567-73.
- <sup>114</sup> Valero C, Zarrabeitia M.T, Hernández J.L, Zarrabeitia A, González-Macías J, Riancho J.A. Bone mass in young adults: relationship with gender, weight and genetic factors. *J Intern Med*. 2005; 258: 554-62.
- <sup>115</sup> Gourlay M.L, Hammett-Stabler C.A, Renner J.B, Rubin J.E. Associations between Body Composition, hormonal and lifestyle Factors, bone Turnover, and BMD. *J Bone Metab*. 2014; 21: 61-8.
- <sup>116</sup> Reid I. R. Relationships among body mass, its components, and bone. *Bone*. 2002; 31: 547-55.

- <sup>117</sup> Lloyd J.T, Alley D.E, Hawkes W.G, Hochberg M.C, Waldstein S.R, Orwig D.L. Body mass index is positively associated with bone mineral density in US older adults. *Arch Osteoporos*. 2014; 9: 175.
- <sup>118</sup> Gnudi S, Sitta E, Fiumi N. Relationship between body composition and bone mineral density in women with and without osteoporosis: relative contribution of lean and fat mass. *J Bone Miner Metab*. 2007; 25: 326-32.
- <sup>119</sup> Khosla S, Atkinson E.J, Riggs B.L, Melton L.J. Relationship between body composition and bone mass in women. *J Bone Miner Res*. 1996; 11: 857-63.
- <sup>120</sup> Dytfeld J, Ignaszak-Szczepaniak M, Gowin E, Michalak M, Horst-Sikorska W. Influence of lean and fat mass on bone mineral density (BMD) in postmenopausal women with osteoporosis. *Arch Gerontol Geriatr*. 2011; 53: 237-42.
- <sup>121</sup> Zhu K, Hunter M, James A, Lim E. M, Walsh J. P. Associations between body mass index, lean and fat body mass and bone mineral density in middle-aged Australians: The Busselton Healthy Ageing Study. *Bone*. 2015; 74: 146-52.
- <sup>122</sup> Mizuma N, Mizuma M, Yoshinaga M, Iwamoto I, Matsuo T, Douchi T, Osame M. Difference in the relative contribution of lean and fat mass components to bone mineral density with generation. *J Obstet Gynaecol Res*. 2006; 32: 184-9.
- <sup>123</sup> Yang S, Center J. R, Eisman J.A, Nguyen T.V. Association between fat mass, lean mass, and bone loss: the Dubbo osteoporosis epidemiology study. *Osteoporos Int*. 2015; 26: 1381-6.
- <sup>124</sup> Øyen J, Gram Gjesdal C, Nygård O.K, Lie S.A, Meyer H.E, Apalset E.M, Ueland P.M, Pedersen E.R, Midttun Ø, Vollset S.E, Tell G.S. Smoking and body fat mass in relation to bone mineral density and hip fracture: the Hordaland Health Study. *PLoS One*. 2014; 9: e92882.
- <sup>125</sup> Douchi T, Kuwahata R, Matsuo T, Uto H, Oki T, Nagata Y. Relative contribution of lean and fat mass component to bone mineral density in males. *J Bone Miner Metab*. 2003; 21: 17-21.
- <sup>126</sup> Li S, Wagner R, Holm K, Lehotsky J, Zinaman M.J. Relationship between soft tissue body composition and bone mass in perimenopausal women. *Maturitas*. 2004; 47: 99-105.

---

<sup>127</sup> Salamone L.M, Glynn N, Black D, Epstein R. S, Palermo L, Meilahn E, Kuller L.H, Cauley J.A. Body composition and bone mineral density in premenopausal and early perimenopausal women. *J Bone Miner Res.* 1995; 10: 1762-8.

<sup>128</sup> Wang M.C, Bachrach L.K, Van Loan M, Hudes M, Flegal K.M, Crawford P. B. The relative contributions of lean tissue mass and fat mass to bone density in young women. *Bone.* 2005; 37: 474-81.

<sup>129</sup> El Hage R. Fat mass index and hip bone mineral density in a group of Lebanese adolescents and young adults. *J Med Liban.* 2014; 62: 137-42.

<sup>130</sup> Reid I.R, Evans M.C, Ames R.W. Volumetric bone density of the lumbar spine is related to fat mass but not lean mass in normal postmenopausal women. *Osteoporos Int.* 1994; 4: 362-7.

<sup>131</sup> Reid I.R, Ames R, Evans M.C, Sharpe S, Gamble G, France J.T, Lim T.M, Cundy T.F. Determinants of total body and regional bone mineral density in normal postmenopausal women--a key role for fat mass. *J Clin Endocrinol Metab.* 1992; 75: 45-51.

<sup>132</sup> Ho-Pham L. T, Nguyen U.D, Nguyen T.V. Association between lean mass, fat mass, and bone mineral density: a meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab.* 2014; 99: 30-8.

<sup>133</sup> Bijlsma A.Y, Meskers M.C, Molendijk M, Westendorp R.G, Sipilä S, Stenroth L, Sillanpää E, McPhee J.S, Jones D.A, Narici M, Gapeyeva H, Pääsuke M, Seppet E, Voit T, Barnouin Y, Hogrel J.Y, Butler-Browne G, Maier A.B. Diagnostic measures for sarcopenia and bone mineral density. *Osteoporos Int.* 2013; 24: 2681-91.

<sup>134</sup> McLean R.R, Kiel D.P. Developing consensus criteria for sarcopenia: an update. *J Bone Miner Res.* 2015; 30: 588-92.

<sup>135</sup> Bijlsma A.Y, Meskers C.G, Ling C.H, Narici M, Kurrle S.E, Cameron I. D, Westendorp R.G, Maier A.B. Defining sarcopenia: the impact of different diagnostic criteria on the prevalence of sarcopenia in a large middle aged cohort. *Age (Dordr).* 2013; 35: 871-81.

<sup>136</sup> Petak S, Barbu C.G, Yu E.W, Fielding R, Mulligan K, Sabowitz B, Wu C. H, Shepherd J.A. The Official Positions of the International Society for Clinical

---

Densitometry: body composition analysis reporting. *J Clin Densitom.* 2013; 16: 508-19.

<sup>137</sup> Baumgartner R.N, Koehler K.M, Gallagher D, Romero L, Heymsfield S.B, Ross R.R, et al. Epidemiology of sarcopenia among the elderly in New Mexico. *Am J Epidemiol.* 1998; 147: 755–763.

<sup>138</sup> Frisoli A Jr, Chaves P.H, Ingham S.J, Fried L.P. Severe osteopenia and osteoporosis, sarcopenia, and frailty status in community-dwelling older women: results from the Women's Health and Aging Study (WHAS) II. *Bone.* 2011; 48: 952–957.

<sup>139</sup> Kim S, Won C.W, Kim B.S, Choi H.R, Moon M.Y. The association between the low muscle mass and osteoporosis in elderly Korean people. *J Korean Med Sci.* 2014; 29: 995-1000.

<sup>140</sup> Verschueren S, Gielen E, O'Neill T.W, Pye S.R, Adams J.E., Ward K.A., Wu F.C., Szulc P, Laurent M, Claessens F, Vanderschueren D, Boonen S. Sarcopenia and its relationship with bone mineral density in middle-aged and elderly European men. *Osteoporos Int.* 2013; 24: 87-98.

<sup>141</sup> Cederholm T, Cruz-Jentoft A.J, Maggi S. Sarcopenia and fragility fractures. *Eur J Phys Rehabil Med.* 2013; 49: 111-7.

<sup>142</sup> Kim S, Won C.W., Kim B.S., Choi H.R., Moon M.Y. The association between the low muscle mass and osteoporosis in elderly Korean people. *J Korean Med Sci.* 2014; 29: 995-1000.

<sup>143</sup> He H<sup>1</sup>, Liu Y, Tian Q, Papasian CJ, Hu T, Deng HW. Relationship of sarcopenia and body composition with osteoporosis. *Osteoporos Int.* 2015; 5: 1-10.

<sup>144</sup> Pereira F.B, Leite A.F, de Paula A.P. Relationship between pre-sarcopenia, sarcopenia and bone mineral density in elderly men. *Arch Endocrinol Metab.* 2015; 59: 59-65.

<sup>145</sup> Clynes M.A, Edwards M.H, Buehring B, Dennison E.M, Binkley N, Cooper C. Definitions of Sarcopenia: Associations with Previous Falls and Fracture in a Population Sample. *Calcif Tissue Int.* 2015: 1-8.

<sup>146</sup> Hida T, Shimokata H, Sakai Y, Ito S, Matsui Y, Takemura M, Kasai T, Ishiguro N, Harada A. Sarcopenia and sarcopenic leg as potential risk factors

for acute osteoporotic vertebral fracture among older women. *Eur Spine J.* 2015; 1-8.

<sup>147</sup> Hawli Y, Nasrallah M, El-Hajj Fuleihan G. Endocrine and musculoskeletal abnormalities in patients with Down syndrome. *Nat Rev Endocrinol.* 2009; 5: 327-34.

<sup>148</sup> González-Agüero A, Ara I, Moreno L.A, Vicente-Rodríguez G, Casajús J.A. Fat and lean masses in youths with Down syndrome: gender differences. *Res Dev Disabil.* 2011; 32: 1685-93.

<sup>149</sup> Loveday S.J., Thompson J.M., Mitchell E.A. Bioelectrical impedance for measuring percentage body fat in young persons with Down syndrome: validation with dual-energy absorptiometry. *Acta Paediatr.* 2012; 101: 491-5.

<sup>150</sup> Bandini L.G., Fleming R.K., Scampini R, Gleason J, Must A. Is body mass index a useful measure of excess body fatness in adolescents and young adults with Down syndrome? *J Intellect Disabil Res.* 2013; 57: 1050-7.

<sup>151</sup> Hill D.L., Parks E.P., Zemel B.S., Shults J, Stallings V.A., Stettler N. Resting energy expenditure and adiposity accretion among children with Down syndrome: a 3-year prospective study. *Eur J Clin Nutr.* 2013; 67:1087-91.

<sup>152</sup> [www.ipaq.ki.se](http://www.ipaq.ki.se)

<sup>153</sup> Mataix J, Mañas M. *Tablas de composición de alimentos españoles.* 3ª Ed. Ed: University of Granada, 1998.

<sup>154</sup> Katzman D.K., Bachrach L.K., Carter D.R., Marcus R. Clinical and anthropometric correlates of bone mineral acquisition in healthy adolescent girls. *J Clin Endocrinol Metab.* 1991; 73: 1332-9.

<sup>155</sup> Lu P.W., Cowell C.T., LLOYD-Jones S.A., Briody J.N., Howman-Giles R. Volumetric bone mineral density in normal subjects, aged 5-27 years. *J Clin Endocrinol Metab.* 1996; 81: 1586-90.

<sup>156</sup> Yavropoulou M.P, Tomos K, Tsekmekidou X, Anastasiou O, Zebekakis P, Karamouzis M, Gotzamani-Psarrakou A, Chassapoulou E, Chalkia P, Yovos JG. Response of biochemical markers of bone turnover to oral glucose load in diseases that affect bone metabolism. *Eur J Endocrinol.* 2011; 164: 1035-41.

- <sup>157</sup> Younes M, Ben Youssef H, Safer L, Fadoua H, Zrour S, Bejia I, Touzi M, Najjar MF, Saffar H, Bergaoui N. Prevalence of bone loss in adult celiac disease and associated factors: a control case study. *Tunis Med.* 2012; 90: 129-35.
- <sup>158</sup> El Hage R, Mina F, Ayoub M. L, Theunynck D, Baddoura R. Relative importance of lean mass and fat mass on bone mineral density in a group of Lebanese elderly men. *J Med Liban.* 2012; 60:136-41.
- <sup>159</sup> Douchi T, Kuwahata R, Matsuo T, Uto H, Oki T, Nagata Y. Relative contribution of lean and fat mass component to bone mineral density in males. *J Bone Miner Metab.* 2003; 21: 17-21.
- <sup>160</sup> Li S, Wagner R, Holm K, Lehotsky J, Zinaman M.J. Relationship between soft tissue body composition and bone mass in perimenopausal women. *Maturitas.* 2004; 47: 99-105.
- <sup>161</sup> Salamone L.M, Glynn N, Black D, Epstein R. S, Palermo L, Meilahn E, Kuller L.H, Cauley J.A. Body composition and bone mineral density in premenopausal and early perimenopausal women. *J Bone Miner Res.* 1995; 10: 1762-8.
- <sup>162</sup> Wang M.C, Bachrach L.K, Van Loan M, Hudes M, Flegal K.M, Crawford P. B. The relative contributions of lean tissue mass and fat mass to bone density in young women. *Bone.* 2005; 37: 474-81.
- <sup>163</sup> Zhang W, Ma X, Xue P, Gao Y, Wu X, Zhao J, Wang Y, Li S. Associations between fat distribution and volumetric bone mineral density in Chinese adults. *Endocrine.* 2014 Dec; 47: 862-8.
- <sup>164</sup> Madeira E, Mafort T.T, Madeira M, Guedes E. P, Moreira R. O, de Mendonça L. M, Lima I. C, de Pinho P. R, Lopes A. J, Farias M. L. Lean mass as a predictor of bone density and microarchitecture in adult obese individuals with metabolic syndrome. *Bone.* 2014. Feb; 59: 89-92.