

Vitamina C y riesgo de fractura osteoporótica en mujeres ancianas no fumadoras. Un estudio de casos y controles

VITAMIN C AND RISK OF OSTEOPOROTIC FRACTURE IN NON-SMOKING ELDERLY WOMEN. A CASE-CONTROL STUDY

MARÍA JOSÉ MARTÍNEZ-RAMÍREZ^a, SILVIA PALMA^b, ALBERTO D. DELGADO-MARTÍNEZ^c, MIGUEL ÁNGEL MARTÍNEZ-GONZÁLEZ^d, CARMEN DE LA FUENTE^d Y MIGUEL DELGADO-RODRÍGUEZ^b

Background: Vitamin C is essential for bone tissue as it is required for collagen synthesis. Levels of vitamin C have been related both to bone mass and the risk of fracture, with differing results.

Objective: To determine whether there is an association between vitamin C intake and vitamin C blood concentrations and the risk of osteoporotic fracture in elderly non-smoking women.

Patients and method: A hospital-based case-control study (135 cases, 135 controls) was carried out. Cases were defined as non-smoking women aged 65 or more years old with a history of low-energy fracture. Controls were non-smoking women with no history of fracture, matched by age with the cases. Diet was assessed by a semiquantitative questionnaire on the frequency of food intake. Serum vitamin C levels were measured using high-performance liquid chromatography. Multivariate analyses were adjusted for confounding factors using analysis of covariance (comparison of adjusted means) and conditional logistic regression (for estimating adjusted odds ratios).

Results: Vitamin C blood levels were significantly higher in controls than in cases ($p = 0.0088$). Analysis of the association between vitamin C and fracture risk showed a linear trend ($p = 0.036$) with a significantly reduced risk for the two upper quartiles (third quartile, OR = 0.21; 95% CI, 0.07-0.65); fourth quartile, OR = 0.30; 95% CI, 0.09-0.99). Vitamin C intake showed no association with the risk of fracture.

Conclusions: Serum vitamin C concentrations were lower in cases with osteoporotic fractures than in controls, suggesting that low vitamin C levels increase the risk of fracture.

^aServicio de Endocrinología y Nutrición. Complejo Hospitalario de Jaén. Jaén. España.

^bÁrea de Medicina Preventiva y Salud Pública. Universidad de Jaén. Jaén. España.

^cServicio de Cirugía Ortopédica y Traumatología. Complejo Hospitalario de Jaén. Jaén. España.

^dDepartamento de Epidemiología y Salud Pública. Universidad de Navarra. Pamplona. Navarra. España.

Fundamento: La vitamina C es fundamental para el tejido óseo y es necesaria para mantener la estructura del colágeno. Esta vitamina se ha relacionado tanto con la masa ósea como con el riesgo de fractura, con diferentes resultados.

Objetivo: Determinar si la vitamina C (dietética y sérica) se relaciona con las fracturas osteoporóticas en ancianas no fumadoras.

Pacientes y método: Estudio de casos y controles de base secundaria (135 casos, 135 controles). Los casos son mujeres no fumadoras de 65 años o más con antecedentes de fractura osteoporótica. Los controles (mujeres no fumadoras sin antecedentes de fractura) se seleccionaron emparejados con los casos 1:1 según edad. Se realizó valoración dietética mediante cuestionario de frecuencia de consumo. La vitamina C sérica se determinó por cromatografía líquida de alta resolución. Se realizaron análisis multivariados ajustando por variables de confusión usando análisis de covarianza (comparación de medias ajustadas) y regresión logística condicional (estimación de *odds ratio* [OR] ajustada).

Resultados: Hay diferencia significativa entre casos y controles en los valores de vitamina C sérica, más altos en los controles ($p = 0,0088$). La asociación entre vitamina C sérica y riesgo de fractura muestra una tendencia lineal ($p = 0,036$), con disminución significativa del riesgo en el tercero (OR = 0,21; intervalo de confianza [IC] del 95%, 0,07-0,65) y el cuarto cuartil (OR = 0,30; IC del 95%, 0,09-0,99). No se ha encontrado resultados significativos para la vitamina C dietética.

Conclusiones: La vitamina C sérica está disminuida en las ancianas con fractura osteoporótica, lo que indica que aumenta el riesgo de fractura cuando las concentraciones de vitamina C son bajas.

Palabras clave: Vitamina C. Osteoporosis. Ancianos.

Key words: Vitamin C. Osteoporosis. Elderly.

Correspondencia: Dra. M.J. Martínez-Ramírez.
Servicio de Endocrinología y Nutrición. Complejo Hospitalario de Jaén.
Ctra. de Madrid, s/n. 23008 Jaén. España.
Correo electrónico: mjmartin@ujaen.es

Manuscrito recibido el 6-9-2006 y aceptado para su publicación el 23-4-2007.

INTRODUCCIÓN

Las fracturas osteoporóticas constituyen un gran problema de salud pública en los países desarrollados¹. Su alta incidencia se agrava en el sexo femenino, de tal forma que su frecuencia es 2 veces mayor en la mujer que en el varón a cualquier edad, sobre todo porque las mujeres sufren una pérdida de masa ósea más acentuada². El gran impacto que tiene este tipo de fracturas se refleja en un aumento importante de la mortalidad y la morbilidad, con disminución de la calidad de vida de las personas afectadas^{1,3}.

La osteoporosis se caracteriza por pérdida de masa ósea y por una alteración en la microarquitectura del tejido óseo⁴. El deterioro de la microarquitectura ósea estaría directamente relacionado con la calidad de la matriz osteoide, constituida en un 90% por colágeno⁵. Cualquier alteración en el colágeno de la matriz modifica en gran medida el soporte óseo necesario para la mineralización y da lugar a un material más frágil y propenso a las fracturas⁶.

Entre los factores que intervienen en la producción de fracturas osteoporóticas, los nutricionales han adquirido una especial relevancia, debido a que se puede controlarlos. Se ha estudiado ampliamente la influencia de los elementos del metabolismo fosfocálcico (calcio, fósforo, vitamina D, paratirina, etc.) en la osteoporosis, pero no se ha prestado tanta atención al componente no mineral del hueso. En los últimos años ha aumentado considerablemente la evidencia en torno a la importancia de los nutrientes relacionados con este componente orgánico del tejido óseo (matriz proteínica), y su relación con la osteoporosis y las fracturas osteoporóticas⁷. Entre estos nutrientes, además de otros como proteínas, vitamina K o ácido fólico, podemos encontrar la vitamina C.

La vitamina C o ácido ascórbico interviene en el mantenimiento de una estructura adecuada del tejido óseo. Es necesaria para la hidroxilación de la prolina y lisina del procolágeno y para estabilizar la hidroxiprolina en la estructura del colágeno⁸. Impide la excesiva acumulación extracelular de piridinolina, lo que reduciría la elasticidad del hueso⁹. Además, la vitamina C promueve la expresión de la fosfatasa alcalina y actúa a través del factor de crecimiento transformador beta (TGF- β) para estimular la diferenciación de los osteoblastos y la formación ósea¹⁰. Igualmente, se ha demostrado que es fundamental en la osteoclastogénesis mediante la inducción del ARNm¹¹.

La vitamina C se ha relacionado tanto con la densidad mineral ósea como con el riesgo de fracturas. Varios trabajos han asociado una ingesta alta de vitamina C con aumento de la densidad mineral ósea^{12,13} y se ha comprobado que hay un descenso marcado de la vitamina C en el plasma de las mujeres ancianas osteoporóticas¹⁰. Los pacientes con importante déficit de vitamina C son más propensos a las fracturas¹⁴. Una ingesta baja de vitamina C aumenta hasta 5 veces el riesgo de fractura en fumadoras¹⁵ y altos valores séri-

cos de vitamina C se asocian con un descenso de la prevalencia de fracturas en mujeres posmenopáusicas fumadoras¹⁶.

Estos antecedentes nos llevan a definir el objetivo de este estudio, que sería determinar si la vitamina C, tanto la derivada de la ingesta dietética como su concentración sérica, se relaciona con las fracturas osteoporóticas en mujeres ancianas no fumadoras.

PACIENTES Y MÉTODO

Se ha realizado un estudio de casos y controles de base secundaria. El tamaño muestral se ha estimado para la concentración sérica de vitamina C¹⁷. Para detectar una diferencia de medias de vitamina C de 1,5 mg/l entre casos y controles, con una desviación estándar de 2, estadísticamente significativa al 5% y con un 90% de potencia estadística, se necesitaría 151 casos y 151 controles. La población de referencia ha sido establecida a partir de los habitantes de la provincia de Jaén que pertenecen al área de referencia del Complejo Hospitalario de Jaén. El estudio fue aprobado por el Comité de Ética del hospital. La población estudiada fue captada durante el período de enero de 2002 hasta diciembre de 2003.

Se definió los casos como mujeres de 65 años o más que habían sufrido una fractura de baja energía entre 24 y 6 meses antes de su inclusión en el estudio. Se excluyó a las pacientes que habían sufrido una fractura en los 6 meses anteriores porque la situación de estrés que causa la fractura disminuye la vitamina C sérica¹⁸. Se eligió a pacientes con fracturas de baja energía con el fin de obtener una alta especificidad para las fracturas osteoporóticas. La fractura de baja energía se define como aquella que se produce por una caída desde el nivel del suelo, sin que haya existido una fuerza mayor de empuje. Los criterios de exclusión fueron: fracturas ocurridas 6 meses antes a la inclusión, tener algún tipo de tumor o infección ósea previa o posterior a la fractura, déficit clínico de vitamina C (escorbuto), curso clínico complicado que haya requerido hospitalización mayor de 3 semanas, ser incapaz de responder adecuadamente a un cuestionario, con una puntuación inferior a 16 en el Mini-Mental State¹⁹ y haber fumado en algún momento de su vida.

Los casos se seleccionaron a partir de la población de referencia del mismo hospital. Mediante correo ordinario, se contactó con un total de 431 pacientes potencialmente elegibles como casos, de los que 163 no respondieron, 63 comunicaron su incapacidad para participar y 205 aceptaron formar parte del estudio. De estos 205 pacientes, 70 fueron rechazados por no cumplir los criterios de inclusión: 32 por ser varones, 21 por nivel cognitivo inadecuado, 10 por haber estado ingresados en el hospital en los últimos 3 meses, 4 por estar diagnosticados de algún tipo de tumor y 3 por hipocausia grave que hacía imposible la entrevista. Finalmente se incluyó a 135 mujeres. Las fracturas de la serie de casos fueron: 27 de cadera, 14 de pelvis, 9 vertebrales, 5 de húmero, 38 de muñeca, 23 de tobillo y 19 otras.

Los controles fueron pacientes atendidos en el Servicio de Otorrinolaringología del Complejo Hospitalario de Jaén, sin antecedentes de fractura en los últimos 5 años, emparejadas con los casos 1:1 por edad \pm 5 años. Los criterios de exclusión fueron los mismos que en los controles. Mediante correo se contactó con un total de 243 pacientes potencial-

mente elegibles: 47 rechazaron participar o indicaron la imposibilidad de acudir a la cita y 196 aceptaron participar en el estudio. De éstos, 61 fueron rechazados: 32 por ser varones, 12 por no presentar el mínimo nivel cognitivo, 8 por tener graves problemas de audición, 4 por haber estado ingresados en los últimos 3 meses y 5 por estar diagnosticados de un proceso tumoral. Se incluyó finalmente a 135 mujeres en el grupo control.

Los datos fueron recogidos por dos entrevistadores entrenados. Se obtuvo información sobre características demográficas, evaluación del estado cognitivo mediante la prueba Mini-Mental State¹⁹, capacidad funcional evaluada mediante el índice ADL (Activities of Daily Living, actividades de la vida diaria)²⁰, antecedentes de enfermedad, consumo de alcohol y tabaco, práctica de ejercicio físico. El índice ADL valora la autonomía personal para la higiene, la alimentación, el vestido y la movilidad. En él se definen 8 niveles de independencia/dependencia²⁰.

Para la valoración de la dieta se utilizó un cuestionario de frecuencia de consumo de alimentos semicuantitativo y no autoaplicable, desarrollado y validado para la población española²¹. A cada paciente se le indicaba el tamaño de las raciones mediante fotografías y reproducciones de las distintas porciones de cada uno de los alimentos, o del tamaño de los platos. Para la conversión de alimentos en nutrientes se utilizó un programa que recogía los datos a partir de las tablas de composición de alimentos para España²². Todos los datos de ingesta dietética se han ajustado por ingesta energética total, usando el método de residuales²³.

A todas las participantes se les realizó un análisis de sangre obtenida en ayunas, con técnica de extracción al vacío y protegiendo las muestras de la luz. Se realizó desproteinización de la muestra mediante ácido tricloroacético. La vitamina C sérica (ácido ascórbico más ácido deshidroascórbico), se determinó por cromatografía líquida de alta resolución siguiendo la técnica descrita por Koshiishi et al²⁴.

En el análisis estadístico, primero se verificaron las condiciones de emparejamiento. Se comprobó que había una

diferencia significativa entre la edad de los casos y la de los controles (media \pm error estándar de la media, 73,4 \pm 0,4 frente a 71,2 \pm 0,4 años; $p < 0,05$), por lo que todos los análisis se han ajustado por edad.

Se estimó la media y la desviación estándar para las variables continuas (ingesta de nutrientes, concentraciones séricas de vitamina C) en casos y controles. Las medias ajustadas por edad han sido estimadas mediante análisis de covarianza. Las concentraciones de vitamina C también se categorizaron en cuartiles según su distribución en los controles. El cuartil inferior se tomó como referencia, estimando la *odds ratio* (OR) y su intervalo de confianza (IC) del 95%, ajustando por edad, por regresión logística condicional en los cuartiles restantes, con análisis de tendencia e introduciendo la mediana de la ingesta del nutriente por cada cuartil como una variable continua en el modelo de regresión logística. El análisis multivariable para ajustar por variables de confusión también se realizó por análisis de covarianza (para la comparación de medias ajustadas) y por regresión logística condicional (para la estimación de la OR ajustada). Entre las variables por las que se ajustó, se tuvo en cuenta otros factores de riesgo de fracturas osteoporóticas y de baja masa ósea²⁵.

Todos los análisis estadísticos se realizaron mediante el programa Stata 8-SE (College Station, Texas, Estados Unidos).

RESULTADOS

La descripción de la población del estudio se muestra en la tabla 1. No hay diferencias entre casos y controles en el estado civil, el tipo de vivienda y el estado de la visión. Sí hay diferencias significativas, tal como se podría esperar, en la situación de dependencia en las actividades de la vida diaria ($p = 0,011$). En el tipo de acceso a la vivienda (a través de uno a dos escalones) aparece una diferencia en el límite de la significación ($p = 0,055$).

En la tabla 2 se presentan los resultados del análisis de diferencia de medias correspondientes a la ingesta de macronutrientes y energía, de algunos grupos de

TABLA 1. Descripción de la población del estudio

Variable	Casos n (%)	Controles n (%)	p
Estado civil			0,660
Casada	87 (64,4)	88 (65,2)	
Viuda	44 (32,6)	40 (29,6)	
Otros	4 (3)	7 (5,3)	
Tipo de vivienda			0,086
Una planta	53 (39,3)	67 (49,6)	
Varias plantas	82 (60,7)	68 (50,4)	
Acceso al domicilio			0,055
Sin escalón	14 (10,37)	27 (20)	
Un escalón	42 (31,1)	31 (23)	
Varios escalones	79 (58,5)	77 (57)	
Índice ADL			0,011
Independiente	100 (74,1)	119 (88,2)	
Dependiente para una actividad	12 (8,9)	4 (3)	
Dependiente para al menos 2 actividades	23 (17)	12 (8,9)	
Visión			0,268
Buena sin corrección	20 (14,8)	25 (15)	
Buena con corrección	74 (54,8)	86 (63,7)	
Mala	41 (30,4)	30 (22,2)	

ADL: actividades de la vida diaria.

TABLA 2. Medias ajustadas por edad de ingesta total de energía, frutas, verduras, macronutrientes y vitamina C (dieta y sérica) en casos y controles

Ingestas diarias	Casos	Controles, media \pm EE	p
Energía (kcal)	2.537 \pm 72 ^a	2.328 \pm 72 ^a	0,044
Hidratos de carbono (g)	296 \pm 4 ^b	282,5 \pm 4 ^b	0,023
Proteínas (g)	103 \pm 2 ^b	104,5 \pm 2 ^b	0,561
Lípidos (g)	92 \pm 2 ^b	96,6 \pm 2 ^b	0,067
Frutas (g/día)	507 \pm 29 ^c	434 \pm 29 ^c	0,087
Verduras (g/día)	601 \pm 25 ^c	583 \pm 25 ^c	0,830
Vitamina C sérica (mg/l)	3,4 \pm 0,3 ^c	4,6 \pm 0,3 ^c	0,008
Vitamina C en dieta (mg/día)	284 \pm 8 ^c	276 \pm 8 ^c	0,489

^aAjustado por edad.

^bAjustado por edad y energía total consumida.

^cAjustado por edad, energía total, vitamina C en suero, consumo total de fruta, ingesta de calcio, antecedentes de enfermedad, tipo de acceso a la vivienda y grado de dependencia en las actividades de la vida diaria, índice ADL (actividades de la vida diaria).

EE: error estándar.

alimentos (frutas y verduras) y de vitamina C (dietética y sérica) ajustado por edad y por distintas variables. Los casos consumen más energía e hidratos de carbono que los controles, con una diferencia significativa. Se observa que hay una menor concentración sérica de vitamina C en los casos que en los controles ($p = 0,008$).

Los resultados correspondientes al análisis categórico entre el consumo de frutas y verduras y el riesgo de fractura se muestran en la tabla 3. No se observa ningún resultado significativo.

El análisis entre concentraciones de vitamina C (sérica y dietética) y riesgo de fractura se presenta en la tabla 4. En la vitamina C dietética se observa una elevación de la OR por encima de la unidad con altos consumos de vitamina C, aunque sin significación y el intervalo de confianza incluye claramente la unidad. Por el contrario, con los valores de vitamina C sérica hay una disminución del riesgo de fractura, que es significativa en los cuartiles tercero y cuarto, con una tendencia significativa ($p = 0,036$). Estos resultados no cambian después de ajustar por consumo de frutas y verduras.

DISCUSIÓN

Los resultados obtenidos indican que existe una relación ($p < 0,05$) entre las bajas concentraciones séricas de vitamina C y la presencia de fracturas osteoporóticas en mujeres ancianas no fumadoras.

En este trabajo se ha analizado la ingesta y las concentraciones séricas de la vitamina C en mujeres con antecedentes (hasta 6 meses antes de la inclusión) de fractura osteoporótica y controles sin antecedentes de este tipo de fractura. La vitamina C sérica ha mostrado una clara tendencia inversa con el riesgo de fractura, con una media significativamente inferior en los casos respecto a los controles. Este estudio ha sido estadísticamente potente para detectar diferencias en va-

lores continuos, pero no para análisis categórico en cuartiles. Esto es una limitación para la inferencia en posteriores análisis.

Otra potencial limitación es la baja participación de los casos. Puede estar influida por el grado de discapacidad y producir un sesgo de selección. De hecho, el número de fracturas de cadera en nuestra serie de casos es menor que en la población general, condicionada probablemente por la negativa a ser incluido en este estudio debido a un mal estado de salud. Asimismo, esto puede significar que los casos participantes tengan mejor estado nutricional y de salud que los no participantes. Si esta selección en la participación es cierta, las diferencias en la vitamina C sérica deberían ser mayores. No obstante, se ha tomado en cuenta la existencia de comorbilidad (curso o antecedentes de enfermedad crónica) y el grado de dependencia física ajustando nuestros resultados por estas variables, con el fin de obviar el efecto de estas diferencias en el sesgo entre participantes y no participantes. El número de fracturas vertebrales también es bajo, probablemente debido a que la mayoría de las fracturas vertebrales son subclínicas.

La vitamina C promueve la síntesis del colágeno, principal constituyente de la matriz, por lo que se puede esperar un efecto protector contra el riesgo de fractura. Sin embargo, existen pocos estudios que analicen la relación entre el estado en vitamina C y riesgo de fractura, y además no son concluyentes.

Nuestros resultados en cuanto a la vitamina C dietética no muestran una clara asociación con el riesgo de fractura. Estos resultados coinciden con el estudio de Michaëlsson et al²⁶ y con el patrón observado en varones en el de Simon et al¹⁶. Este efecto puede explicarse como consecuencia de que una gran ingesta de fibra, derivada del consumo elevado de frutas y

TABLA 3. Cuartiles de consumo diario de frutas y verduras y riesgo de fractura

Variable	Casos n (%)	Controles n (%)	OR (IC del 95%)*
Verduras (g/día)			
≤ 411	38 (28,2)	34 (25,2)	1 (referencia)
412-562	25 (28,5)	33 (24,4)	0,77 (0,24-2,56)
563-710	34 (25,2)	34 (25,2)	0,78 (0,24-2,51)
> 710	38 (28,2)	34 (25,2)	1,24 (0,32-4,81)
Tendencia			$p = 0,578$
Frutas (g/día)			
≤ 235	23 (17,8)	34 (25,2)	1 (referencia)
236-390	35 (25,9)	33 (24,4)	1,38 (0,46-4,08)
391-575	37 (27,4)	34 (25,2)	2,24 (0,66-7,61)
> 575	39 (28,9)	34 (25,2)	1,62 (0,41-6,33)
Tendencia			$p = 0,243$

*Ajustado por edad, ingesta total de energía, vitamina C sérica, ingesta de calcio, consumo total de fruta, antecedentes de enfermedad crónica, acceso de la vivienda e índice ADL (actividades de la vida diaria).
IC: intervalo de confianza; OR: *odds ratio*.

TABLA 4. Cuartiles de ingesta y valores séricos de vitamina C y riesgo de fractura

Variable	Casos n (%)	Controles n (%)	OR (IC del 95%)*
Ingesta de vitamina C (mg/día)			
≤ 204	33 (24,4)	34 (25,2)	1 (referencia)
205-245	21 (15,6)	33 (24,4)	0,54 (0,16-1,84)
246-336	44 (32,6)	34 (25,2)	1,67 (0,51-5,94)
> 336	37 (27,4)	34 (25,2)	2,71 (0,68-10,82)
Tendencia			$p = 0,069$
Vitamina C sérica (mg/l)			
≤ 1,65	49 (37,2)	34 (25,2)	1 (referencia)
1,66-3,90	30 (22,7)	33 (24,4)	0,64 (0,24-1,59)
3,91-6,35	28 (21,2)	35 (25,9)	0,21 (0,07-0,65)
> 6,35	25 (28,9)	33 (24,4)	0,30 (0,09-0,99)
Perdidos	3		
Tendencia			$p = 0,036$

*Ajustado por edad, ingesta total de energía, vitamina C sérica (o dietética, según proceda), ingesta de calcio, antecedentes de enfermedad crónica, tipo de acceso a la vivienda, índice ADL (actividades de la vida diaria).
IC: intervalo de confianza; OR: *odds ratio*.

verduras, produce un balance de calcio negativo porque se reduce la absorción de calcio, con el consiguiente aumento de paratirina¹. De hecho, Leveille et al¹³ muestran un incremento en la masa ósea relacionado con suplementos de vitamina C, pero no con altas ingestas de vitamina C por la dieta. Un ajuste adicional por fibra en nuestros datos no modificó la relación observada. La ingesta diaria de vitamina C en nuestra población ha sido alta, por encima de las recomendaciones actuales de 75-90 mg/día²⁷. Dado que la vitamina C es hidrosoluble, una ingesta por encima de las necesidades metabólicas produciría un aumento de su eliminación, sin ningún beneficio añadido.

Al observar los valores de vitamina C sérica, se muestra una relación inversa, apoyada en un descenso significativo de la OR en los dos cuartiles con concentraciones más elevadas de vitamina C, con tendencia significativa, y por la diferencia estadísticamente significativa en la media de los valores de casos y controles después del ajuste multivariable. Estos datos concuerdan con los de estudios previos, que muestran una protección proporcionada por nutrientes antioxidantes y específicamente con la vitamina C. Nuestros resultados coinciden parcialmente con los de Simon et al¹⁶, que reflejan un descenso en el riesgo de fractura en mujeres fumadoras y que toman terapia hormonal sustitutiva. En otro estudio de casos y controles¹⁴ se observa una media de vitamina C sérica inferior en varones con fractura de cadera que en los controles, pero no en mujeres.

Por otra parte, en el estudio de casos y controles de Lumbers et al²⁸, realizado sólo en mujeres, se muestra un resultado opuesto. En este caso, la vitamina C fue medida por espectrofotometría, sin ayuno previo, y los controles fueron seleccionados en centros residenciales.

Una posible hipótesis es que la osteoporosis puede haber inducido un descenso de las concentraciones de vitamina C en nuestra serie de casos. El mayor recambio de las vitaminas implicadas en la osteoporosis puede representar una explicación alternativa para alguno de nuestros resultados (causalidad inversa). Así, en la osteoporosis hay incremento del remodelado óseo²⁹ y la vitamina C interviene en la síntesis del colágeno y del ADN^{8,11}. La vitamina C es un importante estímulo para las proteínas derivadas de los osteoblastos, y crece la evidencia de que los antioxidantes pueden intervenir en la prevención de la osteoporosis^{10,15,30}. Todos estos razonamientos respaldan el papel preventivo de la vitamina C en las fracturas relacionadas con la osteoporosis.

En conclusión, se observa que las concentraciones de vitamina C sérica son más bajas en los casos con fractura osteoporótica que en las mujeres del grupo control, y concuerda con una tendencia lineal inversa para la OR de fracturas, lo que indica que se incrementa el riesgo de fractura cuando las concentraciones de vitamina C son bajas.

BIBLIOGRAFÍA

- Gennari C. Calcium and vitamin D nutrition and bone disease of the elderly. *Public Health Nutr.* 2001;4:547-59.
- Cummings SR, Melton LJ III. Epidemiology and outcomes of osteoporotic fractures. *Lancet.* 2002;359:1761-7.
- Consensus Development Conference. Diagnosis, prophylaxis, and treatment of osteoporosis. *Am J Med.* 1993;94:646-50.
- Nieves JW. Osteoporosis: the role of micronutrients. *Am J Clin Nutr.* 2005;8 Suppl:S1232-9.
- Turner CH. Biomechanics of bone: Determinants of skeletal fragility and bone quality. *Osteoporos Int.* 2002;13:97-104.
- Heaney RP. The bone remodelling transient: Interpreting interventions involving bone-related nutrients. *Nutr Rev.* 2001;59: 327-34.
- Tucker KL. Dietary intake and bone status with aging. *Curr Pharm Des.* 2003;9:2687-704.
- Peterkofsky B. Ascorbate requirement for hydroxylation and secretion of procollagen: relationship to inhibition of collagen synthesis in scurvy. *Am J Clin Nutr.* 1991;54:S1135-40.
- Kuroyanagi M, Shimamura E, Kim M, Arakawa N, Fujiwara, Otsuka M. Effects of L-ascorbic acid on lysyl oxidase in the formation of collagen cross-links. *Biosci Biotechnol Biochem.* 2002;66:2077-82.
- Maggio D, Barabani M, Pierandrei M, Polidori C, Catani M, Mecocci P, et al. Marked decrease in plasma antioxidants in aged osteoporotic women: results of a cross-sectional study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2003;88:1523-32.
- Otsuka E, Kato Y, Hirose S, Hagiwara H. Role of ascorbic acid in the osteoclast formation: induction of osteoclast differentiation factor with formation of the extracellular collagen matrix. *Endocrinology.* 2000;141:3006-11.
- Hall SL, Greendale GA. The relation of dietary vitamin C intake to bone mineral density from the PEPI study. *Calcif Tissue Int.* 1998;63:183-9.
- Leveille SG, LaCroix AZ, Koepsell TD, Beresford SA, Van Belle G, Buchner DM. Dietary vitamin C and bone mineral density in postmenopausal women in Washington State, USA. *J Epidemiol Community Health.* 1997;51:479-85.
- Schnaid E, MacPhail AP, Sweet MBE. Fractured neck of femur in black patients. *J Bone Joint Surg (Br).* 2000;82-B:872-5.
- Melhus H, Michaëlsson K, Holmberg L, Wolk A, Ljunghall S. Smoking, antioxidant vitamins, and the risk of fracture. *J Bone Miner Res.* 1999;14:129-35.
- Simon JA, Hudes ES. Relation of ascorbic acid to bone mineral density and self-reported fracture among US adults. *Am J Epidemiol.* 2001;154:427-33.
- Porrini M, Simonetti P, Ciappellano S, Testolin G. Vitamin A, E and C nutrition of elderly people in North Italy. *Int J Vitamin Nutr Res.* 1987;57:349-55.
- Diliberti EJ Jr, Daniels AJ, Viveros OH. Multicompartmental secretion of ascorbate and its dual role in dopamine beta-hydroxylation. *Am J Clin Nutr.* 1991;54:S1163-72.
- Folstein MF, Folstein SE, McHugh PR. "Mini Mental State". A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *J Psychiat Res.* 1975;12:189-98.
- Katz S, Ford AB, Moskowitz RW, Jackson BA, Jaffe MW. Studies of illness in the aged. The index ADL: a standardized measure of biological and psychosocial function. *JAMA.* 1963;185:914-9.
- Martín Moreno JM, Boyle P, Gorgojo L, Maisonneuve P, Fernández Rodríguez JC, Salvini S, et al. Development and validation of a food frequency questionnaire in Spain. *Int J Epidemiol.* 1993;22:512-9.
- Mataix J. Tablas de composición de alimentos. 4.ª ed. Granada: Universidad de Granada; 2003.
- Willett WC, Stampfer M. Implications of total energy intake for epidemiologic analyses. En: *Nutritional epidemiology.* 2.ª ed. New York: Oxford University Press; 1998. p. 273-301.

24. Koshiishi I, Imanari T. Measurement of ascorbate and Dehydroascorbate contents in Biological Fluids. *Anal Chem.* 1997;69:216-20.
25. Hernan MA, Hernandez-Diaz S, Werler MM, Mitchell AA. Causal knowledge as a prerequisite for confounding evaluation: an application to birth defects epidemiology. *Am J Epidemiol.* 2002;155:176-84.
26. Michaëlsson K, Holmberg L, Mallmin H, Sörensen S, Wolk A, Bergström R, et al. Diet and hip fracture risk: A case-control study. study group the multiple risk survey on Swedish women for eating assessment. *Int J Epidemiol.* 1995;24:771-82.
27. Dietary references intake for vitamin C, vitamin E, Selenium, and carotenoids. The National Academies Press; 2000 [citado 29 Nov 2005]. Disponible en: <http://www.nap.edu>
28. Lumbers M, New SA, Gibson S, Murphy MC. Nutritional status in elderly female hip fracture patients: comparison with an aged matched home living group attending day centres. *Br J Nutr.* 2001;85:733-40.
29. Harada SI, Rodan GA. Control of osteoblast function and regulation of bone mass. *Nature.* 2003;423:349-55.
30. Schaafsma A, De Vries PJJ, Saris WHM. Delay of natural bone loss by higher intakes of specific minerals and vitamins. *Crit Rev Food Sci Nutr.* 2001;41:225-49.