

EFFECTO DEL POLIMORFISMO DEL RECEPTOR DE LA VITAMINA D Y DEL COLÁGENO I ALFA 1 SOBRE LA DENSIDAD MINERAL ÓSEA Y LA FRACTURA OSTEOPORÓTICA EN MUJERES POSTMENOPÁUSICAS

DOCTORANDO: M. BERNAD PINEDA

DIRECTOR: E. MARTÍN MOLA Y M.E. MARTÍNEZ GÓMEZ

CALIFICACIÓN: SOBRESALIENTE *CUM LAUDE*

FECHA DE LECTURA: 17 DE ENERO DE 2002

DEPARTAMENTO DE MEDICINA.
HOSPITAL UNIVERSITARIO LA PAZ.
UNIVERSIDAD AUTÓNOMA. MADRID.

La asociación entre diversos polimorfismos y la baja densidad mineral ósea (DMO) y fractura osteoporótica continúa siendo un tema controvertido. La prevalencia de los polimorfismos del receptor de la vitamina D (VDR) y del gen del colágeno tipo I alfa 1 (COLIA1) y la posible influencia sobre DMO y la prevalencia de fracturas, han sido los objetivos de este trabajo.

La muestra estaba formada por 319 mujeres postmenopáusicas. Agrupamos a las pacientes en dos grupos, normales y osteoporóticas. La prevalencia de fracturas observada en la muestra total era de: 65 fracturas vertebrales, 17 fracturas de Colles y ninguna fractura de cadera. No se observó la coincidencia de fracturas vertebrales y de Colles. En 12 casos las fracturas vertebrales eran múltiples (dos o más) aunque se contabilizaron como una.

La distribución de polimorfismo del VDR era similar a la observada en otras poblaciones de nuestro entorno, resultando el genotipo BB el 22%, el genotipo protector bb el 34%, y el grupo heterocigoto alcanzaba el 44% de la muestra, similar a la observada en otras poblaciones de nuestro entorno. En cuanto a los hallazgos densitométricos, a nivel lumbar se aprecia una menor DMO en el grupo de riesgo (BB), aunque no de forma significativa. Por el contrario, a nivel de la cadera, observamos una menor DMO en el grupo de riesgo o BB, de forma estadísticamente significativa, en cuello femoral y triángulo de Ward.

La relación de la DMO con múltiples factores ambientales es conocida. A destacar que la ingesta de calcio en la población estudiada era muy baja, menos de 500 mg al día en el 60% de las mujeres con DMO

normal y de 66% en las mujeres con osteoporosis, dato epidemiológico verdaderamente preocupante. Así mismo, respecto a los niveles séricos de vitamina D observamos deficiencia en más de un tercio de las mujeres estudiadas, teniendo en cuenta que utilizamos niveles de 10 ng/ml para definirla.

Distribuimos a las pacientes según la ingesta de calcio, considerando baja ingesta por debajo de 500 mg e ingesta normal por encima de 1.000 mg, y según el polimorfismo de VDR, agrupando los grupos heterocigoto y el protector o bb. Los pacientes con ingesta de calcio normal tienen mayor DMO tanto en columna lumbar como en cadera, considerados de forma global. La diferencia en la dieta no influye en la DMO a nivel lumbar en los pacientes con el alotipo de riesgo (BB), al contrario que en los pacientes de los otros dos alotipos.

Respecto a la DMO según los niveles de calcidiol en la muestra total y distribuida según el polimorfismo del VDR a nivel de cuello femoral hay diferencias estadísticas en cuanto a la DMO del grupo BB respecto al Bb+bb en el grupo con deficiencia de calcidiol. Así mismo, los pacientes del grupo de riesgo BB con deficiencia de calcidiol tienen una DMO significativamente menor que los del grupo BB con niveles normales de calcidiol, lo que puede tener implicaciones terapéuticas.

Se determinó el polimorfismo BsmI del VDR y Sp1 del COLIA1 en 238 y 319, respectivamente, mujeres postmenopáusicas no-osteoporóticas y osteoporóticas. La distribución del polimorfismo del COLIA1 fue: GG 49,2%, GT 39,5% y TT

11,3%. La comparación de la distribución del alotipo de riesgo (TT) entre las mujeres no osteoporóticas y osteoporóticas presentó diferencia significativa ($p < 0,05$), así como también entre las mujeres osteoporóticas y con y sin fracturas ($p < 0,0001$).

Respecto a la DMO según el genotipo del COLIA1 no observamos diferencias tanto a nivel de columna lumbar como en cadera. Observamos que la frecuencia del alotipo Tt en el grupo de pacientes con DMO normal es similar a la publicada en países de nuestro entorno.

La frecuencia del alotipo TT en el grupo de pacientes con fractura alcanza el 25%. La prevalencia de fracturas en las mujeres con genotipos GG y GT fue similar, no así en el genotipo TT, donde la prevalencia de fractura alcanzó el 58,3%. El análisis de regresión logística de estos datos, ajustando según la edad el índice de masa corporal (IMC) y la DMO nos muestran una *odds ratio* o riesgo de fractura para el grupo TT de 4,8 respecto al grupo GG (con un rango entre 1,6 y 14,9 con un intervalo de confianza del 95%).

En conclusión, los estudios genéticos en osteoporosis, demuestran la relación tanto con la DMO como con el riesgo de fractura, pudiendo resultar de ayuda para identificar población de riesgo para padecer osteoporosis. El polimorfismo VDR parece tener influencia en la DMO de cadera y puede estar condicionado por la ingesta diaria de calcio y los niveles séricos de vitamina D. El polimorfismo de COLIA1 no está asociado con la DMO, pero muestra una fuerte asociación con otras fracturas relacionadas con osteoporosis (vertebrales y Colles).