

INFLUENCIA GENÉTICA Y HORMONAL EN LA OSTEOPOROSIS POSTMENOPÁUSICA

DOCTORANDO: P. MEZQUITA RAYA
 DIRECTORES: M. MUÑOZ TORRES, E. TORRES, VELA
 Y F. ESCOBAR JIMÉNEZ
 CALIFICACIÓN: SOBRESALIENTE *CUM LAUDE*
 FECHA DE APROBACIÓN: 5 de diciembre de 2000

UNIDAD DE METABOLISMO ÓSEO. SERVICIO DE ENDOCRINOLOGÍA
 Y NUTRICIÓN CLÍNICA. HOSPITAL UNIVERSITARIO SAN CECILIO.
 DEPARTAMENTO DE MEDICINA. UNIVERSIDAD DE GRANADA.

La osteoporosis es una enfermedad sistémica del esqueleto, que determina un incremento de la fragilidad ósea y riesgo de fracturas. El riesgo de sufrir fracturas para una mujer de 50 años es superior al 30%, más elevado que el riesgo de cáncer de mama y de enfermedad cardiovascular. Actualmente hay evidencia de la influencia genética y hormonal sobre la masa ósea, pero queda pendiente por caracterizar los diversos mecanismos patogénicos y la magnitud con la que cada uno de estos factores interviene en el desarrollo de la osteoporosis postmenopáusica.

Los objetivos de este trabajo fueron evaluar la influencia de los niveles séricos de 250HD parathormona (PTH) y factor de crecimiento similar a la insulina I (IGF-I) y los polimorfismos del gen del receptor de la vitamina D (VDR) y del gen codificante del colágeno tipo I- α -1 (Col1 α 1) en la densidad mineral ósea de mujeres postmenopáusicas, así como caracterizar la relación entre estos factores hormonales y genéticos con la fractura vertebral osteoporótica.

Se diseñó un estudio de tipo transversal, en el que se seleccionó a las pacientes remitidas para cribado de osteoporosis que cumplían los siguientes criterios: aceptación de consentimiento informado, raza caucásica, estatus postmenopáusico, régimen de vida ambulatorio y ausencia de antecedentes de enfermedad metabólica ósea, otra enfermedad o terapia que pudiera afectar al metabolismo óseo, exceptuando la osteoporosis. El estudio fue aprobado por el Comité de Investigaciones Médicas del Hospital Universitario San Cecilio.

En todos los sujetos (160 mujeres postmenopáusicas) se determinaron variables clínicas, parámetros antropométricos, densidad mineral ósea mediante absorciome-

tría dual por rayos X (Hologic QDR₁₀₀) en columna lumbar (CL) y cuello femoral (CF), estudio radiológico de columna vertebral desde T₄ a L₅, cuestionario dietético para la estimación de ingesta cálcica diaria, estudio hormonal: parathormona intacta (kit IMMULITE Intact PTH, *Diagnostic Products Corporation*, Los Ángeles, USA) (valores normales [VN]: 10-72 pg/ml), 25-hidroxivitamina D (kit 250HD 125I RIA, Incstar, Stillwater, Minnesota, USA) (VN: 15-74 ng/ml) y factor de crecimiento similar a la insulina I (IGF-I kit RIA, *Nichols Institute Diagnostic*, San Juan Capistrano, USA) (VN: 90-360 ng/ml) y se realizó tipaje de los polimorfismos de los genes VDR (Dra. B. Torres, Laboratorio de Investigaciones Médicas Mora Lara, Hospital Universitario San Cecilio, Granada), y Col1 α 1 (Drs. J.M. Quesada y Luque Recio, Hospital Reina Sofía, Córdoba).

El conjunto formado por las siguientes variables: años tras la menopausia, índice de masa corporal (IMC), PTH, IGF-I, 250 HD y las variantes alélicas del gen VDR y del gen Col1 α 1 explicó el 36,9% de la variabilidad interindividual de la densidad mineral ósea (DMO) en columna lumbar (CL) y el 42% en CF. En región lumbar fueron predictores independientes significativos de la DMO la IGF-I, IMC gen Col1 α 1, 250 HD, PTH y los años tras la menopausia. En región femoral fueron predictores independientes significativos de la DMO el IMC, años tras la menopausia, IGF-I, 250HD y PTH. Las variables años tras la menopausia, IMC, 250HD, IGF-I y el gen Col1 α 1 se asociaron de forma independiente al diagnóstico densitométrico de osteoporosis. Además, se realizó un modelo similar frente a la presencia o ausencia de fractura vertebral, en el que jun-

to a las variables previas se añadió como variable dicotómica el diagnóstico densitométrico de osteoporosis (T-score >-2,5 o \leq -2,5). Teniendo en cuenta el efecto global de estas variables, el criterio densitométrico de osteoporosis y el gen Col1 α 1 continuaron asociándose de forma significativa e independiente a la presencia de fractura vertebral.

El trabajo realizado ha conducido a las siguientes conclusiones:

La hipovitaminosis D es un factor de riesgo frecuente en mujeres postmenopáusicas, asociado a baja masa ósea.

Las concentraciones séricas bajas de 250HD se asocian a hiperparatiroidismo secundario y aumento del remodelado óseo.

Los niveles séricos de 250HD necesarios para evitar el efecto deletéreo de la PTH en la masa ósea son superiores a los recomendados actualmente.

Las concentraciones séricas de IGF-I están disminuidas en mujeres postmenopáusicas osteoporóticas y se correlacionan con los valores de densidad mineral ósea.

La determinación del polimorfismo del gen del receptor de la vitamina D mediante la enzima de restricción BsmI no es útil para identificar a las pacientes con osteoporosis postmenopáusica en nuestra población.

La determinación del polimorfismo del gen Col1 α 1 es útil para identificar pacientes con baja densidad mineral ósea.

Las concentraciones séricas de 250HD e IGF-I y el polimorfismo del gen Col1 α 1 son factores predictores independientes de osteoporosis en mujeres postmenopáusicas.

De las variables analizadas, la densidad mineral ósea y el polimorfismo del gen Col1 α 1 están fuertemente asociados con la presencia de fractura vertebral.