

Osteoporosis y polimorfismos del gen del receptor de vitamina D

NORI TOLOSA DE TALAMONI

OSTEOPOROSIS AND POLYMORPHISMS OF THE VITAMIN D RECEPTOR GENE

Association studies of bone mineral density and polymorphisms of the vitamin D receptor gene have reported contradictory results. Meta-analyses of these studies indicate that certain Bsm I genotypes have a small effect on bone mineral density. Other polymorphisms of the vitamin D receptor gene, such as the restriction site Fok I and the binding site for Cdx2, have functional effects, either on vitamin D receptor mRNA synthesis or its stability, with final consequences on the quantity and/or function of vitamin D receptor protein. Studies of the interactions among these polymorphisms and others from different candidate genes, as well as of the interactions among gene/environmental factors, may lead to greater insight into this issue. Advances in the knowledge of the genetic basis of osteoporosis could be useful not only to identify individuals prone to developing osteoporosis, but also to design new drugs for the prevention and treatment of bone disease.

Key words: Osteoporosis. Vitamin D receptor. Bone mineral density. Bone mass. Genotypes.

CONICET. Laboratorio de Metabolismo Fosfocálcico Dr. F. Cañas. Bioquímica y Biología Molecular. Facultad de Ciencias Médicas. Universidad Nacional de Córdoba. Córdoba. Argentina.

Estudios de asociación entre la densidad mineral ósea y los polimorfismos del gen del receptor de vitamina D arrojaron resultados muy contradictorios. Metaanálisis de dichos estudios indican que existe efecto de poca magnitud de los genotipos Bsm I sobre la densidad mineral ósea. Otros polimorfismos del gen del receptor de vitamina D, tales como el del sitio de restricción Fok I y el del sitio de unión de Cdx 2, tendrían efectos funcionales en la síntesis o la estabilidad de su ARNm, con consecuencias en la cantidad y/o la función del receptor de vitamina D. Es posible que los estudios de estos polimorfismos con los de otros genes candidatos y la interacción gen/medio ambiente arrojen más claridad. Los avances de la genética de la osteoporosis serían de utilidad no sólo para la identificación de individuos propensos a la enfermedad, sino también para el desarrollo de nuevos fármacos para la prevención y el tratamiento.

Palabras clave: Osteoporosis. Receptor de vitamina D. Densidad mineral ósea. Masa ósea. Genotipos.

INTRODUCCIÓN

Existen varias definiciones acerca del vocablo “osteoporosis”. Durante mucho tiempo se la definió como un trastorno metabólico óseo, caracterizado por baja masa ósea y deterioro de la microarquitectura del hueso, que lleva a una mayor fragilidad ósea y al consiguiente incremento del riesgo de fracturas no traumáticas. Años atrás se prefirió definirla como un trastorno esquelético, caracterizado por menor resistencia ósea, y que predispone a una persona a mayor riesgo de fractura¹. En realidad, la fractura es el aspecto clínico más relevante de la enfermedad, ya que constituye una de las principales causas de morbilidad y mortalidad, especialmente en los individuos de la tercera edad. Si bien la osteoporosis se puede presentar en niños y jóvenes (osteoporosis juvenil), lo habitual es que se presente en mujeres posmenopáusicas (osteoporosis posmenopáusica) o en varones y mujeres ancianos (osteoporosis senil).

Las fracturas osteoporóticas ocurren generalmente en el antebrazo distal, en las vértebras lumbares y torácicas y en el fémur proximal. La incidencia se incrementa con la edad y es más alta en blancos que en negros. La calidad de vida se deteriora progresiva-

Correspondencia: Dra. N. Tolosa de Talamoni.
 Pabellón Argentina, 2.º piso. Ciudad Universitaria. Córdoba. Argentina.
 Correo electrónico: ntolosa@biomed.uncor.edu

Manuscrito recibido el 6-1-2006 y aceptado para su publicación el 8-5-2006.

mente a medida que el número y la severidad de las fracturas se incrementan. Además, el riesgo de futuras fracturas osteoporóticas aumenta notoriamente después de que se han producido una o más fracturas².

El principal determinante de la masa ósea y del riesgo de fractura osteoporótica es la densidad mineral ósea (DMO), generalmente medida por absorciometría fotónica dual o absorciometría de rayos X de energía dual. Existen, además, otros factores de riesgo independientes de la DMO, tales como la edad y los antecedentes familiares y personales de fracturas³. En las mujeres posmenopáusicas, los criterios de la Organización Mundial de la Salud (OMS) definen la osteoporosis cuando los valores de DMO caen más de 2,5 desviaciones estándar por debajo del promedio de referencia de adultos jóvenes. La DMO no es el único factor determinante de la fuerza ósea; el tamaño y la calidad del hueso son otros componentes muy importantes. El riesgo de fractura de cadera se incrementa con el aumento de la longitud de su eje, independientemente de la DMO⁴. Otros factores, tales como la debilidad muscular y el deterioro cognitivo y de la visión, también contribuyen al riesgo de fractura osteoporótica⁵. Las caídas indudablemente constituyen también un factor importante. Cualquier hueso se fractura cuando es sometido a fuerzas excesivas, pero, a medida que la DMO es más baja, mayor es el riesgo de fractura. Se considera que un hueso tiene masa ósea baja para la edad porque no se ha acumulado mineral adecuadamente en la vida adulta joven, cuando se ha llegado al pico de masa ósea, porque se ha tenido pérdida ósea a velocidades excesivas o por ambas condiciones².

EPIDEMIOLOGÍA

La osteoporosis constituye un problema de salud pública por las complicaciones que producen las fracturas, lo cual resulta en un elevado coste económico y social y un alto grado de sufrimiento en las personas que la padecen. Se sostiene que el 50% de todas las mujeres caucásicas tendrá la enfermedad alrededor de los 80 años⁶. Datos recientes sugieren que el coste anual en Europa es de 13 billones de euros, fundamentalmente debido a los costes de hospitalización posteriores a las fracturas⁷. La distribución geográfica de esta enfermedad es bien marcada en Europa, donde la incidencia es mayor en los países del norte, quizá como consecuencia del clima, que limita la actividad física y la exposición al sol. Se espera que en las próximas dos décadas el número de fracturas de cadera se duplique en las mujeres mayores de 65 años, pese a lo cual es llamativo que muchos países europeos no hayan adoptado medidas preventivas. El riesgo de fractura osteoporótica en mujeres de Asia y África es más bajo que el de mujeres caucásicas de Estados Unidos y Europa, pero las proyecciones indican que el riesgo aumentará en el futuro. Para 2050 se espera que en el

mundo el número de fracturas de cadera aumente de 3 a 4 veces con relación al presente, y que más de la mitad ocurra en Asia⁸. En Latinoamérica, estudios epidemiológicos hasta 2001 revelaron que las fracturas de cadera tienen una incidencia anual de 380 mujeres y 100 varones por cada 100.000 personas mayores de 50 años⁹. Los datos de fracturas en otros sitios del esqueleto en individuos de Latinoamérica son escasos. En España, el estudio europeo EVOS puso de manifiesto una variable incidencia de fracturas vertebrales entre diferentes localizaciones españolas (Oviedo, Barcelona, Las Palmas y Madrid), entre un 7,7 y un 26,6% según el método usado para definir la fractura vertebral¹⁰.

FACTORES DE RIESGO

Es importante conocer los factores de riesgo de la osteoporosis para la identificación temprana de los individuos propensos. La osteoporosis es silenciosa y se evidencia imprevistamente con fractura ósea, de manera similar a lo que ocurre con la hipertensión arterial, que suele presentarse con un accidente cerebrovascular o cardiovascular. En ambos casos, la identificación de la población de alto riesgo es muy importante. En la osteoporosis, la identificación se centra en la búsqueda de los factores predisponentes y en la estimación del estado del hueso. Los dos factores predisponentes son la baja masa ósea, alcanzada cuando se llega al pico de masa ósea, y el grado de pérdida ósea posterior. Ambos están determinados, en gran medida, por factores genéticos, aunque también son muy importantes los factores ambientales. Entre éstos destacan como factores de riesgo las dietas pobres en calcio y hábitos de vida tales como sedentarismo, tabaquismo e ingesta excesiva de alcohol y café¹¹.

ROL DE LOS FACTORES GENÉTICOS EN LA PATOGENIA DE LA OSTEOPOROSIS

Estudios realizados en familias con o sin osteoporosis han mostrado que la adquisición de la masa ósea pico y/o la pérdida ósea son dependientes de factores familiares. Hijas de mujeres con historia de fractura de fémur tienen menor DMO femoral que las controles de iguales edad, estatura y peso. La heredabilidad de la DMO (proporción de la variación de DMO atribuible a factores genéticos) para la columna y el cuello de fémur puede oscilar entre el 40 y el 90% en diferentes sitios del esqueleto y para diversas poblaciones. En cuanto a la heredabilidad de la pérdida de hueso, se ha estimado que es de alrededor del 30% para columna y cuello de fémur en mujeres posmenopáusicas y del 60% en mujeres premenopáusicas³.

Se han realizado diferentes abordajes para identificar los genes involucrados en el desarrollo de la osteoporosis. Ellos comprenden: a) estudios de ligamiento en humanos, los cuales identifican regiones cromosó-

Download English Version:

<https://daneshyari.com/en/article/2774729>

Download Persian Version:

<https://daneshyari.com/article/2774729>

[Daneshyari.com](https://daneshyari.com)