

Aspectos genéticos de la osteoporosis

Margarita Valdés-Flores,* Leonora Casas-Ávila,* Edith Falcón-Ramírez,* Valeria Ponce-de-León-Suárez*

* Servicio de Genética, Instituto Nacional de Rehabilitación.

CASO CLÍNICO

Mujer de 78 años de edad, soltera, ama de casa, sin antecedentes heredo-familiares de importancia, incluyendo historia familiar de fracturas. Refirió menorca a los 13 años, con ritmo regular hasta los 48, en los que se presentó menopausia natural; sin gestaciones, negó uso de anticonceptivos hormonales o terapia de reemplazo. Presentó tuberculosis pulmonar a los 30 años, se trató durante dos años con fármacos que no recordó, se negó diabética e hipertensa.

Un mes previo al ingreso hospitalario la paciente presentó caída desde su propia altura, lo que ocasionó traumatismo directo sobre la extremidad pélvica izquierda; al momento presentó dolor intenso, incapacidad para la incorporación y la deambulación, además de deformidad anatómica de la extremidad afectada. Se atendió en hospital de segundo nivel donde se le indicó reposo absoluto en su domicilio y múltiples analgésicos no especificados. Un mes después acudió al Servicio de Urgencias del Instituto Nacional de Rehabilitación e ingresó para ser valorada por los Servicios de Traumatología y Cirugía Articular.

A la exploración física se encontró a la paciente con peso de 55 kg y talla de 1.55 m, tensión arterial de 120/70, frecuencia cardiaca de 68 por min, frecuencia respiratoria de 16 por min y temperatura de 36.5 °C. Paciente de edad aparente a la cronológica, en actitud forzada por deformación y dolor en miembro pélvico izquierdo en donde se observó incapacidad para la bipedestación y la marcha. En la extremidad pélvica izquierda se observó deformación de cadera con flexión de 90°, abducción de 10° con dolor intenso incluso al tacto; el llenado capilar dis-

tal inmediato sin compromiso. A la exploración de cabeza y cuello únicamente se detectó la ausencia de varias piezas dentarias (incisivos y caninos superiores e inferiores), el tórax asimétrico debido a la cifosis dorsal. Abdomen normal, blando y sin puntos dolorosos.

Se realizó valoración clínica y radiológica y se detectó fractura subcapital de fémur izquierdo con desplazamiento de cabeza del fémur, por lo que se practicó artroplastia primaria híbrida de cadera izquierda con componente no cementado (número 46 y Liner correspondiente, cabeza número 10 con cuello, vástago Lepine número 2 cementado). La colocación de la prótesis sin contratiempos ni dificultades técnicas; sin embargo, durante el transoperatorio se presentó sangrado de aproximadamente 1,000 cc y cuadro de choque hipovolémico. En ese momento se trató con cristaloides y pasó a la Unidad de Terapia Intensiva en donde se transfundió un paquete globular y plasma fresco congelado, además de vasopresores (dopamina 5 mg/kg/min).

La paciente evolucionó satisfactoriamente, fue dada de alta de la UTI el 7 de septiembre, y el 10 de septiembre fue dada de alta en buenas condiciones generales. La hemoglobina de egreso fue de 10 g/DL. Química sanguínea y pruebas de coagulación normales. La paciente egresó con esquema de antibióticos y analgésicos. Se citó en dos semanas en el Servicio de Cirugía Articular para revisión y retiro de puntos.

ANTECEDENTES

La osteoporosis (OP) es una enfermedad caracterizada por presentar disminución progresiva de la densidad mineral ósea (DMO), además de deterioro

progresivo en la microarquitectura del hueso, condiciones que favorecen la fragilidad del tejido e incrementan el riesgo de fractura. La Organización Mundial de la Salud (OMS) considera a la OP como uno de los problemas de salud pública más importantes en el mundo con grandes costos laborales, familiares, sociales y, por supuesto, económicos para el sector salud. En América Latina la OP se ha convertido en una enfermedad con gran presencia; a la fecha, su prevalencia es similar a la encontrada en Europa del sur y discretamente más baja que en Europa del norte y la población blanca de Estados Unidos de América (EUA); no obstante, la OMS estima que en los próximos 50 años la prevalencia de OP en América Latina será similar a la observada actualmente en Europa y EUA.¹⁻⁴

En México esta entidad ocupa un lugar importante dentro de los problemas de salud que deben atenderse por el estado; sin embargo, se carece de un panorama epidemiológico que refleje con precisión la magnitud y características del problema. Se ha estimado que en México 2.1 millones de personas mayores de 60 años sufren de OP y 1.4 millones presentan osteopenia (fase primaria de la enfermedad). Es conveniente señalar que diversas poblaciones, incluyendo la mexicana, han mostrado en las últimas décadas un incremento en la esperanza de vida, destacando el aumento en el número de individuos mayores de 60 años. Este fenómeno, aunado al aumento de condiciones ambientales relacionadas con la OP, irremediablemente desembocará en el incremento de la morbilidad y mortalidad de esta entidad en las próximas décadas. De acuerdo con información generada en 1999 por el Instituto Nacional de Estadística, Geografía e Informática (INEGI) se espera que el número de habitantes mayores de 65 años aumente a 15 millones para el año 2030 y a 28 millones para el año 2050, lo que se traduce en un aumento considerable en el número de individuos

afectados por diversas enfermedades crónico-degenerativas, entre ellas la OP.²⁻⁵

En general existen dos tipos de OP: la primaria (posmenopáusica o senil) y la secundaria (relacionada con diversas enfermedades endocrinas, renales, reumáticas, genéticas y algunos fármacos). En esta ocasión se expondrá la OP primaria, en la cual se tienen perfectamente bien identificados algunos factores de riesgo, algunos de ellos considerados factores no modificables; un segundo grupo incluye una serie de condiciones identificadas como factores modificables. Ambos grupos de condiciones se muestran en el cuadro 1.

Al referirse a OP es inevitable mencionar el pico de masa ósea (PMO) que se refiere al máximo de masa ósea que alcanza un sujeto en su vida (esto ocurre entre los 20-30 años de edad); el PMO resulta de la interacción de factores genéticos y, por supuesto, ambientales. Despues de alcanzar el PMO de manera natural ocurre una pérdida progresiva de la masa ósea, esta reducción depende de la magnitud y velocidad de pérdida ósea subsecuente; se estima que el promedio anual de pérdida en las mujeres posmenopáusicas es de 1-2% y de 0.2-0.5 en los varones. Se considera que cerca de 30% de las mujeres en esta edad presenta una fase rápida de pérdida ósea (5% al año aproximadamente) durante los primeros cinco años después de la menopausia, lo que implica un riesgo mayor de presentar fracturas osteoporóticas en ese momento de la vida.^{2,3}

La OP se ha caracterizado por tener un comportamiento clínicamente silencioso durante varios años, también puede permanecer latente e incluso agravarse durante un largo periodo sin producir sintomatología significativa. Una de las manifestaciones clínicas más frecuentes es el dolor óseo crónico (sobre todo de espalda) circunstancia que puede atribuirse a la presencia de microfracturas vertebrales. Comúnmente se observa pérdida progresiva de la es-

Cuadro 1. Factores de riesgo relacionados con osteoporosis.

| Factores no modificables | Factores modificables |
|--|---|
| <ul style="list-style-type: none"> • Grupo étnico • Género femenino • Edad • Historia familiar de osteoporosis y/o fracturas • Historia personal de fracturas • Hipoestrogenismo (posmenopausia, menopausia anticipada) • Hipogonadismo en varones • Enfermedades genéticas que se acompañan de hipofunción hormonal (i.e. síndrome de Turner) | <ul style="list-style-type: none"> • Pobre actividad física • Desnutrición • Baja ingesta de calcio • Deficiencia de vitamina D • Tabaquismo • Alcoholismo • Ingesta de fármacos que repercuten sobre el fenotipo óseo (glucocorticoides, anticonvulsivantes). • Bajo índice de masa corporal |

tatura debido a la compresión de las vértebras, éstas se adelgazan y ocurre una disminución en sus medidas. Cuando el desgaste de estas estructuras no es homogéneo la forma normal de la columna se pierde, dando lugar a curvaturas anormales y escoliosis. La complicación más frecuente y peligrosa de la OP son las fracturas, las cuales pueden ocurrir ante traumas muy leves e incluso de manera espontánea; es importante señalar que a pesar de que cualquier hueso está expuesto y es susceptible de fractura, el sitio en donde ocurren con mayor frecuencia es la columna vertebral, tal y como se documenta en el estudio LAVOS (*Latin American Vertebral Osteoporosis Study*). En este estudio se evaluaron 1,922 mujeres originarias de México, Puerto Rico, Colombia, Brasil y Argentina, todas con más de 50 años. El informe detectó una prevalencia similar en los países incluidos y mostró un aumento importante con la edad que va de 6.9% en mujeres de 50-59 años y de 27.8% en mujeres de más de 80 años; es importante destacar que se ha considerado que en América Latina y Asia ocurre una de cada cuatro fracturas de cadera en el mundo.

En este mismo sentido el estudio EVOS (European Vertebral Osteoporosis Study) mostró una prevalencia de osteoporosis vertebral en 12.2% de varones y 12% de mujeres entre 50 a 79 años de edad. Después de las fracturas vertebrales las fracturas de cadera y muñeca resultan ser las más frecuentes, de éstas las más aparatosas y de difícil manejo son las fracturas de cadera; algunos estudios informan que aproximadamente 80% de estas fracturas ocurren en mujeres, de las cuales más de 90% tiene más de 50 años de edad. La frecuencia con la que ocurren estas fracturas exhibe diferencias relacionadas no sólo con género y edad, sino también por sitios geográficos; aparentemente son más comunes en poblaciones escandinavas y del norte de América, mientras que las poblaciones del sur de Europa se presentan con una frecuencia menor, sin dejar de mencionar que suelen ser más comunes en pobladores de áreas urbanas en relación con poblaciones rurales, lo que denota la importancia del componente ambiental en este gran problema de salud. Por otro lado, se ha considerado que 25% de los individuos que presentan este tipo de fracturas mueren a consecuencia de las complicaciones y otro 25% (incluso operados) no recuperan jamás la calidad de vida previa a la fractura. Por otra parte, los pacientes que han sufrido una o más fracturas (en cualquier sitio) muestran mayor predisposición a presentar nuevas fracturas independientemente de la calidad de la DMO. Cuanto más temprana la edad a

la que se produjo la primera fractura y cuanto mayor el número de fracturas previas mayor será el riesgo de nuevas fracturas.^{1,2,5,6}

El método más común para diagnosticar la OP es la densitometría ósea radiológica de doble energía, la cual representa en la actualidad la técnica más rápida, completa y de mayor precisión para determinar la densidad ósea. De acuerdo con las recomendaciones de la OMS se establece el diagnóstico de osteoporosis cuando el rango de la DMO del sujeto se encuentra por debajo de 2.5 desviaciones estándar (DE) y osteopenia cuando el valor de la DMO es inferior a 1 DE, pero superior a 2.5 DE del valor medio normal de las personas jóvenes de igual sexo y raza.^{3,7,8}

Susceptibilidad genética y ambiental en osteoporosis

La descripción en la literatura de diversas enfermedades de origen genético y con herencia monogénica, cuyo fenotipo incluye la pérdida o ganancia de DMO, ha sugerido y aportado evidencias de que el fenotipo óseo tiene un componente genético muy importante. Algunas de estas enfermedades son el grupo de las osteogénesis imperfecta, osteopetrosis, picnodisostosis y el síndrome de osteoporosis acompañado con pseudoglioma, entre otras; en algunos casos de OP severa se han detectado mutaciones en los genes receptores de estrógenos, incluso de andrógenos. Sin embargo, la osteoporosis de tipo primario es la forma más común de OP en la población, esta variedad tiene un origen multifactorial y por tanto poligénico. Las evidencias de que esta entidad exhibe una clara susceptibilidad genética se relacionan con semejanza familiar o poblacional en el curso de la historia natural de la enfermedad, incluso con diferencias en la respuesta al manejo terapéutico. De acuerdo con la *International Osteoporosis Foundation* (IOF) 2008, la historia familiar de fracturas representa un factor de riesgo independiente de la calidad de la DMO, el antecedente familiar en primer grado de osteoporosis se ha relacionado con disminución en el PMO.⁹⁻¹²

Cabe señalar que el análisis de la susceptibilidad genética a la OP no ha sido fácil pues se trata de un rasgo determinado por el efecto de múltiples genes que ejercen su efecto sobre el fenotipo óseo, sin olvidar que en el control ambiental de la DMO están implicados gran cantidad de factores ambientales de difícil análisis. Sin embargo, a pesar de todas estas dificultades, gran cantidad y variedad de investigaciones en todo el mundo sugieren que la heredabilidad de la DMO en general oscila entre 40-70%

en columna, entre 70-85% en cadera y en muñeca entre 50-60%. Estudios densitométricos en gemelos monocigotos (MC) y dicigotos (DC) han revelado que la concordancia de la DMO de columna vertebral y cuello femoral es mayor en gemelos MC que en gemelos DC (6-8:1). En este mismo sentido se ha estimado que la heredabilidad de las fracturas por sí misma oscila entre 25-35%. Los análisis familiares son otro tipo de investigaciones que han aportado datos interesantes: se ha reportado historia familiar de fracturas osteoporóticas hasta en 40% de los pacientes con fracturas relacionadas con OP. En estos casos los estudios clásicos de segregación han facilitado la identificación de nuevos genes relacionados con el control genético de la DMO, además de los muy socorridos estudios de asociación a través de los cuales se pretende asociar rasgos fenotípicos particulares como la osteoporosis con variaciones genéticas muy específicas (polimorfismos génicos, sobre todo variaciones de un solo nucleótido). Existen, además, otros determinantes óseos con evidente componente hereditario, entre ellos la geometría y la longitud del cuello femoral, las propiedades ultrasónicas del hueso (que traduce el grado de interconectividad trabecular) y la velocidad de crecimiento y remodelado óseo. La historia familiar de fracturas en cadera ha mostrado ser consistentemente un factor de riesgo, independiente a la DMO.¹³⁻¹⁷

Los genes que de alguna otra forma se han vinculado con el control genético de la DMO se distribuyen a lo largo de todo el genoma humano y se ubican en prácticamente todos los cromosomas, todos cumplen funciones particulares y contribuyen de diferente manera al control genético del fenotipo óseo. Entre esta gran cantidad de genes destacan algunos sobre los que recae de manera importante la salud ósea, razón por la cual han sido explorados de manera más intensa con el objeto de relacionar algunas de sus variantes alélicas con el fenotipo óseo. Entre ellos se encuentran los genes COL1A1 que codifican para la colágena 1A1 (proteína estructural muy importante en el hueso), los genes ESR1, ESR2 y VDR que codifican para los receptores α y β de estrógenos y de vitamina D. En este sentido, es ya conocido que las células óseas (osteoblastos, osteocitos y osteoclastos) expresan receptores de estrógenos 1 y 2, aunque con diferente distribución en el hueso cortical y trabecular.

Los estrógenos son capaces de modificar la expresión de genes involucrados en el proceso de remodelado óseo, estas hormonas también pueden contribuir a una menor expresión del factor de necrosis tumoral (TNF) y reducir así la sensibilidad de los osteoclas-

tos a la actividad de RANK y RANKL. Otros genes importantes en el fenotipo óseo son IL6, que codifican para la interleucina 6, también conocida como miocina, se trata de una citocina proinflamatoria relacionada con varios procesos biológicos como la resorción ósea, de tal manera que se ha relacionado con diversas enfermedades como la artritis reumatoide, diabetes mellitus, enfermedades cardiovasculares, cáncer, etc. En el caso de LRP5 se trata de un gen que codifica para la proteína LRP5 (proteína 5 relacionada con el receptor de lipoproteína de baja densidad), la cual –entre otras cosas– participa en el desarrollo y mantenimiento de varios tejidos y representa uno de los reguladores del desarrollo y proliferación de los osteoblastos más importantes. Otros genes relevantes en el metabolismo del hueso son RANK y RANK-L que codifican para proteínas que resultan claves en el proceso de remodelado óseo. En cada uno de estos genes diversos estudios han analizado posibles asociaciones entre variantes alélicas de cada uno de ellos con pérdida de la DMO y como consecuencia con un mayor riesgo de fracturas osteoporóticas.

Cabe mencionar que existe una relación importante entre la DMO y la masa corporal, por lo que se considera que el peso corporal es uno de los determinantes del fenotipo óseo; las mujeres con sobrepeso, desde el punto de vista mecánico, deberán soportar un peso mayor, por lo que su DMO suele ser mejor, mientras que las mujeres delgadas (incluyendo aquéllas con desórdenes alimenticios, como la anorexia) suelen presentar una mala calidad ósea. No hay duda de que ambos factores (masa ósea y densidad mineral ósea) están directamente relacionados. Por ello, algunos genes repercuten en ambos fenotipos (óseo y masa corporal). Algunos de estos genes son los codificantes para receptores de hormonas esteroideas como estrógenos y vitamina D (ESR1, ESR2 y VDR), LRP5 e IL6. Entre ellos destacan el gen de la leptina y su receptor (Ob y ObRb), en este caso se trata de una citocina importante en la regulación del apetito y del metabolismo energético, además de que tiene un efecto osteogénico directo al estimular la formación de osteoblastos. Otros genes importantes en ambos fenotipos son el gen de la proinsulina (INS) y su receptor (INSR) y tal vez la familia génica de factores de crecimiento similares a la insulina.¹³⁻¹⁷

En el cuadro 2 se muestran algunos de los genes relacionados con el fenotipo óseo y la función atribuida a sus productos. Por otro lado, en los últimos años algunas investigaciones han destacado que algunos de los genes relacionados de manera importante con el fenotipo óseo se han relacionado con

Cuadro 2. Genes relacionados con el fenotipo óseo, su localización cromosómica y sus productos.

| Gen | Nombre alterno | Localización | Producto |
|---|----------------|--------------|--|
| • Hormonas y sus receptores | | | |
| ESR α | ESR1 | 6q25 | Receptor de estrógenos α |
| ESR β | ESR2 | 14q22 | Receptor de estrógenos β |
| AR | DHTR | Xq11 | Receptor de andrógenos |
| VDR | - | 12q12 | Receptor de vitamina D |
| PTH | - | 11p15 | Paratohormona |
| PTHR1 | - | 3p22 | Receptor 1 de paratohormona |
| CT | CALC1 | 11p15 | Calcitonina |
| CTR | CALCR | 7p21 | Receptor de calcitonina |
| CYP1A1 | ARO | 15q21 | Aromatasa |
| CASR | PCAR1 | 3q13 | Receptor sensible a calcio |
| • Componentes de matriz | | | |
| COL1A1 | - | 17p21 | Colágena 1A1 |
| COL1A2 | - | 7q22 | Colágena 1A2 |
| OC | BGP | 1q25 | Osteocalcina |
| OPN | - | 4q21 | Osteopontina |
| • Con participación en procesos osteoblastogénicos | | | |
| ALOX12 | LOG12 | 17p13 | Araquinodato 12 lipoxigenasa |
| ALOX15 | - | 17p13 | Araquinodato 15 lipoxigenasa |
| BMP2 | - | 20p12 | Proteína morfogenética de hueso 2 |
| BMP4 | - | 14q22 | Proteína morfogenética de hueso 4 |
| BMP7 | - | 20q13 | Proteína morfogenética de hueso 7 |
| IGF-1 | Somatomedin C | 12q22 | Factor de crecimiento similar a la insulina |
| LRP5 | - | 11q13 | Receptor relacionado con lipoproteína de baja densidad 5 |
| LRP6 | - | 12p13 | Receptor relacionado con lipoproteína de baja densidad 6 |
| SOST | - | 17q12 | Esclerotina |
| • Con participación en procesos de osteoclastogénesis | | | |
| P53 | - | 17p13 | Proteína tumor supresor P53 |
| CPK | - | 1q21 | Catepsina K |
| OC | BGP | 1q25 | Osteocalcina |
| OPN | ETA1 | 4q21 | Osteopontina |
| OPG | OCIF | 8q24 | Osteoprogerina |
| RANK | ODFR, PDB2 | 18q22 | Receptor activador de NF-Kappa-B |
| RANK-L | OPGL, ODF | 13q14 | Ligando del receptor activador de NF-Kappa-B |
| CLC7 | - | 16p13 | Canal de cloro 7 |
| • Citocinas y sus receptores | | | |
| IL1 α | IL1A | 2q14 | Interleucina 1A |
| IL1 β | IL1B | 2q14 | Interleucina 1B |
| IL6 | IFNB2 | 7p21 | Interleucina 6 |
| TNF | TNFA | 6p21 | Factor de necrosis tumoral |
| TNFR2 | TNFBR | 1p36 | Receptor del factor de necrosis tumoral 2 |
| • Otros | | | |
| MTHFR | - | 1p36 | 5,10-metilentetrahidrofolatoreductasa |
| APOE1 | - | 19q13 | Apolipoproteína E |

Cuadro 3. Polimorfismos génicos relacionados con osteoporosis.

| Gen | Polimorfismo | Ubicación | Referencia | Resultado |
|-------------|--------------|------------------------|------------|--|
| CALCR | C/T C/T | Exón 13 Intrón 12 | 19 | Asociados con OP de columna en familias europeas. |
| ER α | G/A | Exón 8 | 20 | Asociado con osteoporosis en mujeres tailandesas posmenopáusicas. |
| | | | 21 | No asociado con DMO en mujeres españolas posmenopáusicas. |
| | | | 22 | Asociado con OP en mujeres mexicanas. |
| | C/T | Intrón 1 | 23 24 | Asociado con alta DMO de columna y radio en varones tailandeses. No asociación en chinos, ambos sexos. |
| | G/A | Exón 8 | 20 24 | Baja DMO con alelo A en tailandesas. No asociado en chinos, ambos sexos. |
| | C/G C/T | rs1884052 rs3778099 | 25 | Asociados con OP de cadera y columna, con masa y geometría óseas en familias estadounidenses de origen europeo (estudio Framingham). |
| | C/T C/T | rs3020314 rs1884051 | 24 | Asociados con fractura cadera en chinos. |
| ER β | T/C A/G | 3' UTR rs728524 | 26 | Baja DMO en cadera y/o columna; explorado en afro-americanos, caucásicas, chinas y japonesas. |
| | C/A C/G | rs726282 rs1801132 | 27 | Baja DMO en varones europeos. |
| | G/C G/A | Intrón 3 Intrón 8 | 24 28 | Asociado con fractura cadera en chinos. Asociado con fractura cadera con genotipos AA y AC en italianas. |
| | C/T C/A | Intrón 2 Intrón 8 | 26 | Asociados con baja DMO de columna en caucásicas y alta DMO de cadera en chinas. |
| | T/C C/T | Intrón 3 Intrón 8 | 29 | Alto riesgo de fractura vertebral en portadores del haplotipo 1 (CC) en holandeses. |
| | C/T | Intrón 7 | 30 | Baja DMO en cadera de individuos estadounidenses (Framingham). |
| | T/C A/G | Promotor Promotor | 31 | Asociados con variaciones normales de DMO de columna en mujeres y varones caucásicos estadounidenses. |
| IL-6 | G/C | Promotor | 32 | Asociado con DMO en mujeres premenopáusicas. Correlación de alelo G y decremento de DMO. |
| | | | 33 | Alelo G asociado con baja DMO en posmenopáusicas japonesas. |
| | | | 34 | Asociado con OP en mujeres mexicanas. |
| | G/C | Promotor | 32 | Mujeres premenopáusicas coreanas. No se encontró asociación con DMO debido a su baja frecuencia en la población coreana. |
| | | | 34 | Asociado con OP en mujeres mexicanas. |
| | | | 35 | Asociado con riesgo de osteoporosis en mujeres norteamericanas caucásicas mayores de 65 años. |
| | G/A | Promotor | 32 | Mujeres premenopáusicas coreanas. No asociado con DMO debido a su baja frecuencia en la población coreana. |

| | | | | |
|-------|-------------------|--------------------------------|----|--|
| IL6R | C/T G/A A/C | Promotor Promotor Exón 9 | 36 | C/T y G/A asociados con la DMO en cabeza femoral e índice de masa corporal; A/C asociado con DMO lumbar. Mujeres posmenopáusicas españolas. |
| VDR | C/T | 3' UTR | 25 | Asociado con baja DMO de cuello femoral y columna en estadounidenses (Framingham). |
| | | | 37 | Asociado con baja DMO en mujeres españolas posmenopáusicas. |
| | A/C | Intrón 10 | 25 | Asociado con baja DMO de cuello femoral y columna en estadounidenses (Framingham). |
| | | | 38 | Asociado con baja DMO. Población mundial. |
| | A/C | Intrón 10 | 37 | Asociado con baja DMO. Mujeres españolas posmenopáusicas. |
| | | | 39 | No asociado con DMO o fractura. Metaanálisis con población mundial. |
| | A/G | Intrón 10 | 25 | Asociado con OP y DMO de cuello femoral y columna en estadounidenses (Framingham). |
| | | | 37 | Asociado con baja DMO en mujeres españolas posmenopáusicas. |
| | | | 38 | Asociado con OP. Población mundial. |
| | | | 40 | DMO baja en columna y/o cuello femoral en mujeres posmenopáusicas sanas. |
| | C/T | Exón 2 | 37 | Asociado con DMO, pero no claramente con OP. |
| | | | 40 | DMO baja en columna y/o cuello femoral en mujeres posmenopáusicas-menopáusicas de Argentina. |
| | C/T | Exón 2 | 25 | Asociado con OP y DMO de cuello femoral y columna en estadounidenses (Framingham) |
| | | | 38 | Asociado con OP. Población mundial. |
| | | | 41 | Genotipo C/C asociado con baja DMO en muñeca y riesgo de fractura en mujeres caucásicas posmenopáusicas norteamericanas. |
| | C/T | Exón 2 | 39 | Asociado con mayor número de fracturas; no presenta diferencias significativas como factor de riesgo para osteoporosis en mujeres holandesas. |
| | A/G | Promotor | 25 | Asociado con OP y DMO de cuello femoral y columna en estadounidenses (Framingham). |
| | | | 38 | Asociado con OP. Población mundial. |
| | | | 42 | Asociado con OP en mujeres pre y posmenopáusicas de Eslovenia. |
| | A/G | Región promotora 1a/1e | 39 | Asociado con fracturas, pero no con OP en mujeres holandesas. |
| | A/C | rs2189480 | 25 | Asociado con baja DMO de cuello femoral y columna en estadounidenses (Framingham). |
| | | | 37 | Asociado con baja DMO de cuello femoral y columna. Mujeres españolas posmenopáusicas. |
| | | | | |
| CYP19 | ins/del TTC | Intrón 4 | 27 | Baja DMO con una o dos copias del TTC en varones europeos. |
| | | | 43 | Baja DMO con del TTC españolas. |
| | | | 44 | Baja DMO con del TTC y con alelo G del rs10046 españolas. |
| | T/C | Exón 3 | 45 | Asociado con fracturas vertebrales en españolas. |
| | | | 46 | Asociado con baja DMO de cadera y columna genotipo TT en españolas. |

| | | | | |
|--------|--------------------------|--|----------------|--|
| | C/T | 3' UTR | 27 44 | Baja DMO en talón, varones de muchos países europeos. Baja DMO en españolas. |
| | C/G | 5' UTR | 45 46 | Asociado con fracturas vertebrales en mujeres españolas. Alta DMO de cadera con genotipo GG en españolas. |
| | C/T | Exón I.6 | 46 | Asociado con alta DMO de cadera con genotipo TT en españolas. |
| | A/G | Entre exones I.2 y I.6 | 45 | Asociado con fracturas vertebrales en españolas. |
| | C/G G/A | 3' UTR Intrón 2 | 25 | Asociados con OP y DMO de ángulo de cuello femoral en familias estadounidenses de origen europeo (Framingham). |
| | C/T | 3' UTR | 19 | Asociado con OP en cadera y columna en estadounidenses de origen europeo (familias). |
| | T/C C/T | Intrón 8 Intrón 2 | 19 | Asociados con OP en cadera y columna en estadounidenses de origen europeo (familias). |
| | T/C G/A C/T | Intrón 3 Intrón 4 Intrón 5 | 47 | Asociados con DMO baja (T/C) y alta (G/A y C/T) en varones chinos. |
| PTHR1 | A/T C/T A/G T/C | Intrón 1, Intrón 2 Intrón 8 Intrón 10 | 48 | Como haplotipo están asociados con DMO total, PMO, y/o pérdida en columna y/o cadera en cohortes de familias europeas (FAMOS), en caucásicos y en mujeres inglesas (ALSPAC). |
| OPG | G/A | Región 3' no traducida | 49 50 | Asociado con baja DMO en columna en europeos (estudio Rotterdam). Asociado con baja DMO cortical. Analizado en mujeres de Reino Unido (ALSPAC) y varones suecos (GOOD). |
| | G/C | Exón 1 | 51 52 53 | Alta DMO con genotipo CC en españolas. Alta DMO con genotipo CC; efecto de dosis del alelo C en coreanas. Baja DMO en columna en europeos y asiáticos. |
| | A/G | Región proximal 5' del gen OPG | 54 | Alta DMO con genotipo AA en chinas. |
| ITGA1 | C/T T/G A/C | Exón 3 Intrón 5 Intrón 28 | 55 | Asociados en forma de alelos y también como haplotipo con OP de cadera en coreanas. |
| COLIA1 | G/T | Intrón 1 | 56 57 58 | Baja DMO para el haplotipo -1997G/-1663delT/+1245T en cadera y en columna en mujeres inglesas. Baja DMO e incremento del riesgo de fractura en cadera en varones y mujeres de Inglaterra. Asociado con OP de columna en mujeres mexicanas. |
| | G/T | Promotor | 56 | Baja DMO en cadera y columna en mujeres inglesas. Incremento de la DMO como haplotipo con otros SNPs del gen, sólo en columna. |
| | Ins/del T | Promotor | 56 57 | Baja DMO en cadera y en columna en mujeres inglesas. Baja DMO e incremento del riesgo de fractura en cadera en varones y mujeres de Inglaterra. |
| | C/A | Intrón 11 | 25 | Asociado con el ancho del cuello femoral en mujeres estadounidenses. |

| | | | | |
|-----------------|------------|-----------|---|---|
| RUNX2 | A/T | Intrón 3 | 59 | Asociados con longitud femoral antropométrica. |
| | A/T | Intrón 4 | | Estudio realizado en Israel. |
| | T/C | Intrón 4 | | |
| C/T | Promotor 2 | 60 | El genotipo CC muestra una baja DMO en columna y cadera en mujeres posmenopáusicas coreanas. | |
| | A/G | Exón 2 | 61 | El alelo A fue asociado con un incremento de la DMO en mujeres australianas. |
| Gen no descrito | G/T | rs6696981 | 62 | Asociados con fracturas de cadera y de columna en mujeres australianas, islandesas y danesas. |
| RANKL | A/G | rs7524102 | | |
| | C/T | Intrón 1 | 19 | Asociado con disminución de la DMO de cadera en familias europeas. |
| | | | 42 | Asociado con baja DMO de columna en mujeres osteoporóticas de Eslovenia. |
| | | | 63 | El genotipo CC asociado con una DMO baja en mujeres posmenopáusicas de Eslovenia. |
| | | | 64 | Asociados con disminución de la DMO |
| | C/T | Intrón 2 | 19 | Asociado con disminución de la DMO de cadera en familias europeas. |
| | C/T | Intrón 1 | 63 | El genotipo CC asociado con una baja DMO en cadera y columna de mujeres posmenopáusicas de Eslovenia. |
| | | | 64 | Asociado con baja DMO en columna en mujeres posmenopáusicas de Eslovenia. |
| C/G | | Intrón 1 | 64 | Asociado con una disminución de la DMO de columna en mujeres posmenopáusicas de Eslovenia. |
| C/T | rs9594738 | 62 | Asociado con baja DMO de columna, asociado moderadamente con fracturas en sujetos australianos, daneses e islandeses. | |
| | rs9594759 | | | |
| RANK | | rs3018362 | 50 | Asociado con baja DMO cortical. Analizado en mujeres de Reino Unido (ALSPAC) y varones suecos (GOOD). |
| | | | 65 | Asociado con baja DMO en cadera de islandeses y sujetos de descendencia europea. |
| | A/G | Intrón 1 | 19 | Los 17 polimorfismos analizados como haplotipos mostraron asociación con OP y disminución de la DMO de cadera y columna en familias europeas. |
| | A/G | Intrón 1 | | |
| | A/C | Intrón 1 | | |
| | C/G | Intrón 1 | | |
| | A/G | Intrón 1 | | |
| | A/G | Intrón 2 | | |
| | A/T | Intrón 3 | | |
| | G/T | Intrón 3 | | |
| | A/T | Intrón 4 | | |
| | C/T | Intrón 7 | | |
| | A/G | Intrón 7 | | |
| | G/T | Intrón 9 | | |
| | G/T | Intrón 9 | | |
| | C/T | Intrón 9 | | |
| | C/G | Intrón 9 | | |
| | G/T | Región 3' | | |
| | C/T | Región 3' | | |
| | A/G | Intrón 6 | 66 | Polimorfismo asociado con baja DMO en triángulo de ward, trocánter y fémur en coreanos. |

| | | | | |
|--------|--------------------------|--|----|---|
| HDC | C/T A/C A/C C/T | Región 3' Región 3' Región 5' Región 5' | 19 | Polimorfismos asociados con OP de cadera en familias europeas. |
| ADCY10 | G/A | Exón 7 | 67 | Asociación positiva, DMO en columna (hermanas); efecto modesto en el pico de DMO en columna de mujeres estadounidenses. |
| | C/T | Intrón 14 | 67 | Varones estadounidenses presentaron asociación con DMO de cadera y tendencia a asociación con DMO en columna. |
| TWIST1 | A/G | Región 3' | 68 | Asociado con OP en mujeres coreanas posmenopáusicas. |

otros rasgos fenotípicos anormales como las enfermedades cardiovasculares; genes como el de la osteoprotegerina (OPG), el ligando de unión al receptor activador para el factor kappa B (RANKL) y la proteína morfogenética de hueso 2 (BMP) se han relacionado con la presencia de osteoporosis y también de enfermedades cardiovasculares, particularmente ateroesclerosis; es comprensible si se considera que los productos de estos genes participan en procesos de calcificación.^{9,12,13,16,18}

En los últimos años los estudios de asociación entre rasgos fenotípicos particulares como la OP y variaciones naturales de nuestro genoma (polimorfismos génicos) han mostrado un gran auge, ya que algunos de los mecanismos que condicionan esta susceptibilidad hereditaria están determinados por la presencia de mutaciones, o bien, polimorfismos en uno o varios de los genes que de alguna u otra manera influyen sobre el fenotipo óseo. En este caso es importante aclarar que el término polimorfismo genético se refiere a la presencia de dos o más variantes génicas en un mismo alelo, de tal forma que la variante menos común debe tener una frecuencia igual o mayor en 1% de la población, de no ser así dicha variación en la secuencia es considerada una mutación. Estos cambios en la secuencia normal pueden involucrar varias bases (minisatélites o microsatélites), o bien, tratarse de la variación de un nucleótido (SNP's); en este último, el estudio de las variaciones de un nucleótido representa actualmente una herramienta de uso muy común en los estudios que pretenden asociar ciertas variantes alélicas con rasgos fenotípicos, sobre todo los atribuidos a enfermedades poligénicas (multifactoriales y complejas). En el cuadro 3 se muestran algunos de los polimorfismos génicos más estudiados en relación con osteoporosis.¹⁹⁻⁶⁸

El análisis de estas variaciones que presenta el genoma (polimorfismos) ha resultado de gran utilidad, ya que son diferencias genéticas relativamente fáciles de investigar y pueden identificarse desde el nacimien-

to e incluso en etapa prenatal. Estos polimorfismos muestran un patrón de herencia bien definido y su distribución exhibe diferencias en diversos grupos raciales y en distintas poblaciones. Sin embargo, en este tipo de investigaciones debe considerarse siempre el efecto potencialmente confusor de algunas variables como son la heterogeneidad de las poblaciones, dada en buena medida por las mezclas génicas, el número de individuos incluidos en la investigación, la adecuada selección de los casos y controles y la forma de análisis de datos. No considerar estos elementos en estudios de asociación fácilmente conducirá a establecer asociaciones espurias.^{69,70}

Definir las bases genéticas de la osteoporosis primaria en cualquier población y, por supuesto en la mexicana, no es una tarea sencilla; se enfrenta una entidad multifactorial y poligénica presente en una población que muestra una gran heterogeneidad genética, del tal forma que debemos ser extremadamente cuidadosos en la interpretación de las posibles asociaciones. No obstante, explorar a fondo el control genético del metabolismo y la estructura del tejido óseo permitirá no sólo conocer las bases moleculares de enfermedades como la osteoporosis, el nuevo conocimiento representa también una nueva ventana de oportunidades terapéuticas que facilitarán el manejo de una gran cantidad de desórdenes óseos.

Epigenética y osteoporosis

Vale la pena señalar que en los últimos años se ha intentado analizar de manera más precisa la relación entre los factores ambientales y genéticos en las llamadas enfermedades complejas, esto a partir de estudios epigenéticos. En este sentido, se debe entender la epigenética como una rama de la biología que estudia las interacciones causales entre los genes y sus productos y que dan lugar al fenotipo, el cual representa la manifestación corporal de un perfil genético específico. Es decir, la epigenética analiza los cambios heredables que se producen en la

función génica sin cambios en la secuencia del ADN, representando así un nexo importante entre el genotipo, el medio ambiente y la presencia de enfermedad. En la osteoporosis, al igual que en otras entidades poligénicas y con un gran componente ambiental, es muy probable que factores de tipo ambiental tales como nutrición, exposición a agentes químicos, estímulos intelectuales, incluso el estrés, tengan la capacidad de inducir cambios epigenéticos heredables a las futuras generaciones, estos cambios pueden ocurrir en etapas muy tempranas del desarrollo embrionario, incluso del periodo neonatal, y pueden generar un patrón de impresión en la expresión génica; este patrón puede ser heredable y es probable que estos cambios incluso pudiesen ser reversibles, de tal forma que dichos cambios se considerarían semipermanentes. Debe quedar claro que además de factores genéticos y ambientales existen los fenómenos epigenéticos capaces de incidir en la expresión del genoma, sin que esto represente cambios en la secuencia de bases.^{71,72}

Finalmente, el envejecimiento de las poblaciones y el desarrollo tecnológico son algunas de las características de las civilizaciones modernas, esto se acompaña de un aumento notable en la incidencia de diversas enfermedades crónico-degenerativas, cuyas complicaciones representan grandes costos sociales y económicos de manera directa e indirecta, lo que es un gran reto para la sociedad y, por supuesto, para el sector salud. Particularmente, en el caso de la osteoporosis se sabe que es un desorden más común en mujeres que en varones; sin embargo, el aumento en la esperanza de vida de la población y la notable participación de las condiciones ambientales que la favorecen desembocará en una frecuencia mayor de esta enfermedad; es probable también que con el paso del tiempo la OP deje de ser un desorden propio de la tercera edad, de tal forma que si no se atiende e intensifican las medidas preventivas recurriendo sobre todo a programas de educación para la salud, particularmente en los niños, las complicaciones pueden rebasar la capacidad de respuesta terapéutica.

PREGUNTAS Y RESPUESTAS

1. Dr. Juan Manuel Mejía-Vilet (Jefe de residentes de Medicina Interna, Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán. ¿Se ha investigado si existe alguna particularidad de la osteoporosis en población latina, es decir, que fuese más dependiente de masa ósea (formación) o de resorción, de manera que pueda orientarlos a qué genes investigar?

- Dra. Margarita Valdés-Flores (Servicio de Genética, Instituto Nacional de Rehabilitación). En este momento no, las investigaciones en población latinoamericana en general han explorado de manera independiente la susceptibilidad genética a la obesidad o la osteoporosis, pero realmente no se han diseñado investigaciones que integren y analicen ambos fenotipos de manera simultánea. Sin duda, esto será interesante y necesario.
- 2. Dr. Eduardo Carrillo Maravilla. (Médico adscrito a la Dirección de Medicina, INCMNSZ) ¿En la búsqueda de polimorfismos están utilizando técnica de RFLP?
- Dra. Margarita Valdés-Flores. Se emplea poco, nosotros hemos empleado esta técnica para el análisis de algunos de los polimorfismos en el gen del receptor de vitamina D (VDR), existen en este momento otras alternativas más prácticas para el análisis de variaciones de un solo nucleótido como es el análisis mediante PCR en tiempo real.
- 3. Dr. Eduardo Carrillo-Maravilla. Dentro del modelo fisiopatológico de la osteoporosis, ¿se están dirigiendo los estudios a los genes que consideran mayormente involucrados?
- Dra. Margarita Valdés-Flores. Definitivamente sí. Con base en una constante revisión de la literatura internacional se han seleccionado aquellos genes que por las funciones atribuidas a sus productos, se considera, repercuten de manera muy importante en el fenotipo óseo. Por ejemplo: genes codificantes para receptores de estrógenos (ESR1, ESR2), de vitamina D (VDR), calcitonina y su receptor (CALCA y CALCAR), colágena 1A1 (COL1A1), etc.
- 4. Dr. Eduardo Carrillo-Maravilla. ¿Han encontrado algún polimorfismo de un solo nucleótido a nivel de las regiones no codificantes? ¿O fenómenos epigenéticos?
- Dra. Margarita Valdés-Flores. Algunos de los polimorfismos que hemos estudiado y que se encuentran en regiones no codificantes, sobre todo promotores (rs1800795, rs1800796 y rs1800797) en el gen IL6 no han mostrado asociación concluyente. En el gen VDR estamos estudiando el polimorfismo rs7975232; sin embargo, los datos no han sido analizados. Por otro lado, nosotros no hemos explorado aún mecanismos epigenéticos en osteoporosis. Esperamos hacerlo en un plazo no muy largo.

5. Dr. Eduardo Carrillo-Maravilla. Con los estudios realizados, ¿creen que en un futuro se pueda establecer un modelo teórico para explicar la fisiopatología de la osteoporosis en nuestra población?
- Dra. Margarita Valdés-Flores. Los resultados de las investigaciones actuales nos permiten entre otras cosas orientar de una manera más certera la dirección que deben tener futuras investigaciones encaminadas a explorar la fisiopatología de la osteoporosis, que seguramente será la misma en cualquier población, esto se dará mediante un mayor entendimiento de los procesos de formación y resorción ósea entre otros aspectos del metabolismo óseo en general. Por otro lado, esperamos que estos estudios de asociación nos permitan establecer un perfil de riesgo genético de nuestra población en relación con la osteoporosis, lo que podría permitirnos identificar de una manera muy temprana a los individuos, familias o sectores étnicos con mayor susceptibilidad para esta enfermedad.

REFERENCIAS

- NIH Consensus Development Panel On osteoporosis Prevention, Diagnosis and Therapy . Osteoporosis prevention, diagnosis, and therapy. *JAMA* 2001; 285: 785-95.
- Asociación mexicana de metabolismo óseo y mineral. Consenso Mexicano de osteoporosis. *Rev Invest Clin* 2001; 53: 469-95.
- World Health Organization. Assessment of fracture risk and its application to screening for postmenopausal osteoporosis. Technical Report series 843 Genova: World Health Organization; 1994.
- Cole ZA, Dennison EM, Cooper C. Osteoporosis epidemiology update. *Curr Rheumatol Rep* 2008; 10(2): 92-6.
- Clark P, Cons-Molina F, Delezé M, et al. The Prevalence of radiographic vertebral fractures in Latin American countries. The Latin American Vertebral Osteoporosis. Study (LAVOS). *Osteoporos Int* 2009; 20: 275-82.
- Ismail AA, O'Neill TW, Cooper C, Felsenberg D, Varlow J, Kanis JA, et al. Number and type of Vertebral Deformities Epidemiological Characteristics and relation to back pain and height loss. *Osteoporos Int* 1999; 9(3): 206-13.
- Kanis JA, Melton LJ 3rd, Christiansen C, Johnston CC, Khaltaev N. The diagnosis of osteoporosis. *J Bone Miner Res* 1994; 9: 1137-41 [PubMed].
- Elliot V, Bogoch ER, Jamal SA, Beaton DE. Practice patterns in the diagnosis and treatment of osteoporosis after a fragility fracture: a systematic review. *Osteoporos Int* 2004; 15: 767-78.
- Ferrari S. Human genetics of osteoporosis. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2008; 22: 723-35.
- Stuart H, Ralston and Benoit de Crombrugge. Genetic regulation of bone mass and susceptibility to osteoporosis. *Genes Dev* 2006; 20: 2492-506.
- Williams FM, Spector TD. Recent advances in the genetics of osteoporosis. *J Musculoskelet* 2006; 6(1): 27-35.
- Ralston SH, de Crombrughe B. Genetic regulation of bone mass and susceptibility to osteoporosis. *Genes and Dev* 2006; 20: 2492-2506.
- Ralston SH. Genetic control of susceptibility to osteoporosis. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87: 2460-6. Doi: 10.1210/jc.87.6.2460 [PubMed] [Cross Ref].
- Slemenda CW, Turner CH. The genetics of proximal femur geometry, distribution of bone mass and bone mineral density. *Osteoporos Int* 2000; 6: 178-82.
- Arden NK, Baker J, Hogg C. The heredability of bone mineral density, ultrasound of the calcaneus and hip axis length: a study postmenopausal twins. *J Bone Miner Res* 1996; 11: 530-4.
- Steppan CM, Crawford DT, Chidsey-Frink KL, Ke HZ, Swick AG. Leptin is a potent stimulator of growth in ob/ob mice. *Regulatory Peptides* 2000; 92: 1-3, 73-8.
- Jie-mei GU, Wen-Jin X, Jin-Wei H, Hao Z, Wei-wei H, Yun-qui H, et al. Association between VDR and ESR1 gene polymorphisms with bone and obesity phenotypes in Chinese male nuclear families. *Act Pharmacologica Sinica* 2009; 30: 1634-42.
- Mariani F, Brandi ML. Genetic Determinant of osteoporosis: Common bases to cardiovascular diseases? *Inter J Hypertension* 2010: pii 394579.
- Xiong DH, Shen H, Zhao LJ, Xiao P, Yang TL, Guo Y, et al. Robust and comprehensive analysis of 20 osteoporosis candidate genes by very high-density single-nucleotide polymorphism screen among 405 white nuclear families identified significant association and gene-gene interaction. *J Bone Miner Res* 2006; 21(11): 1678-95.
- Ongphiphadhanakul B, Chanprasertyothin S, Payattikul P, Saetung S, Piaseu N, Chailurkit L, Rajatanavin R. Association of a G2014A transition in exon 8 of the estrogen receptor-alpha gene with postmenopausal osteoporosis. *Osteoporos Int* 2001; 12(12): 1015-9.
- Riancho JA, Zarrabeitia MT, Valero C, Sañudo C, Mijares V, González-Macías J. A gene-to-gene interaction between aromatase and estrogen receptors influences bone mineral density. *Eur J Endocrinol* 2006; 155(1): 53-9.
- Gómez R, Magaña JJ, Cisneros B, Pérez-Salazar E, Faugeron S, Véliz D, et al. Association of the estrogen receptor alpha gene polymorphisms with osteoporosis in the Mexican population. *Clin Genet* 2007; 72(6): 574-81.
- Ongphiphadhanakul B, Rajatanavin R, Chanprasertyothin S, Piaseu N, Chailurkit L. Serum oestradiol and oestrogen-receptor gene polymorphism are associated with bone mineral density independently of serum testosterone in normal males. *Clin Endocrinol* 1998; 49(6): 803.
- Wang JT, Guo Y, Yang TL, Xu XH, Dong SS, Li M, et al. Polymorphisms in the estrogen receptor genes are associated with hip fractures in Chinese. *Bone* 2008; 43(5): 910-4.
- Kiel DP, Demissie S, Dupuis J, Lunetta KL, Murabito JM, Karasik D. Genome-wide association with bone mass and geometry in the Framingham Heart Study. *BMC Medical Genetics* 2007; 8(Suppl. 1): S14.
- Greendale GA, Chu J, Ferrell R, Randolph JF Jr, Johnston JM, Sowers MR. The association of bone mineral density with estrogen receptor gene polymorphisms. *Am J Med* 2006; 119(9 Suppl. 1): S79-S86.
- Massart F, Marini F, Bianchi G, Minisola S, Luisetto G, Pirazzoli A, et al. Age-specific effects of estrogen receptors' polymorphisms on the bone traits in healthy fertile women: the BONTURNO study. *Reprod Biol Endocrinol* 2009; 22(7): 32.
- Limer KL, Pye SR, Thomson W, Boonen S, Borghs H, Vanderschueren D, et al; EMAS Study Group. Genetic variation in sex hormone genes influences heel ultrasound parameters in middle-aged and elderly men: results from the European Male Aging Study (EMAS). *J Bone Miner Res* 2009; 24(2): 314-23.
- Rivadeneira F, van Meurs JB, Kant J, Zillikens MC, Stolk L, Beck TJ, et al. Estrogen receptor beta (ESR2) polymorphisms in interaction with estrogen receptor alpha (ESR1) and insulin-like growth factor I (IGF1) variants influence the risk of fracture in postmenopausal women. *J Bone Miner Res* 2006; 21(9): 1443-56.

30. Shearman AM, Karasik D, Gruenthal KM, Demissie S, Cupples LA, Housman DE, Kiel DP. Estrogen receptor beta polymorphisms are associated with bone mass in women and men: the Framingham Study. *J Bone Miner Res* 2004; 19(5): 773-81.
31. Ichikawa S, Koller DL, Peacock M, Johnson ML, Lai D, Hui SL, Johnston CC, et al. Polymorphisms in the estrogen receptor beta (ESR2) gene are associated with bone mineral density in Caucasian men and women. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90(11): 5921.
32. Chung HW, Seo JS, Hur SE, Kim HL, Kim JY, Jung JH, et al. Association of interleukin-6 promoter variant with bone mineral density in pre-menopausal women. *J Hum Genet* 2003; 48(5): 243-8.
33. Ota N, Nakajima T, Nakazawa I, Suzuki T, Hosoi T, Orimo H, et al. A nucleotide variant in the promoter region of the interleukin-6 gene associated with decreased bone mineral density. *J Hum Genet* 2001; 46(5): 267-72.
34. Magaña JJ, Gómez R, Cisneros B, Casas L, Valdés-Flores M. Association of interleukin-6 gene polymorphisms with bone mineral density in Mexican women. *Arch Med Res* 2008; 39(6): 618-24.
35. Bustamante M, Nogués X, Mellibovsky L, Agueda L, Jurado S, et al. Polymorphisms in the interleukin-6 receptor gene are associated with bone mineral density and body mass index in Spanish postmenopausal women. *Eur J Endocrinol* 2007; 157(5): 677-84.
36. Ferrari SL, Ahn-Luong L, Garnero P, Humphries SE, Greenspan SL. Two promoter polymorphisms regulating interleukin-6 gene expression are associated with circulating levels of C-reactive protein and markers of bone resorption in postmenopausal women. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88(1): 255-9.
37. Bustamante M, Nogués X, Enjuanes A, Elosua R, García-Giralt N, Pérez-Edo L, et al. COL1A1, ESR1, VDR and TGFB1 polymorphisms and haplotypes in relation to BMD in Spanish postmenopausal women. *Osteoporos Int* 2007; 18(2): 235-43.
38. Morrison N. Commentary: vitamin D receptor polymorphism and bone mineral density: effect size in Caucasians means detection is uncertain in small studies. *Int J Epidemiol* 2004; 33(5): 989-94.
39. Uitterlinden AG, Weel AE, Burger H, Fang Y, van Duijn CM, Hofman A, et al. Interaction between the vitamin D receptor gene and collagen type I alpha1 gene in susceptibility for fracture. *J Bone Miner Res* 2001; 16(2): 379-85.
40. Pérez A, Ulla M, García B, Lavezzo M, Elías E, Binci M, et al. Genotypes and clinical aspects associated with bone mineral density in Argentine postmenopausal women. *J Bone Miner Metab* 2008; 26: 358-65.
41. Moffett SP, Zmuda JM, Cauley JA, Ensrud KE, Hillier TA, Hochberg MC, et al. Association of the VDR translation start site polymorphism and fracture risk in older women. *J Bone Mineral Res* 2007; 22(5): 730-6.
42. Mencej-Bedrac S, Prezelj J, Kocjan T, Teskac K, Ostanek B, Smelcer M, Marc J. The combinations of polymorphisms in vitamin D receptor, osteoprotegerin and tumour necrosis factor superfamily member 11 genes are associated with bone mineral density. *J Mol Endocrinology* 2009; 42: 239-47.
43. Riancho JA, Zarrabeitia MT, Valero C, Sañudo C, Hernández JL, Amado JA, et al. Aromatase gene and osteoporosis: relationship of ten polymorphic loci with bone mineral density. *Bone* 2005; 36(5): 917-25.
44. Mendoza N, Morón FJ, Vázquez F, Quereda F, Sáez ME, Martínez-Astorquiza T, et al. Weighting the effect of CYP19A gene in bone mineral density of postmenopausal women. *Bone* 2006; 38(6): 951-3.
45. Riancho JA, Valero C, Naranjo A, Morales DJ, Sañudo C, Zarrabeitia MT. Identification of an aromatase haplotype that is associated with gene expression and postmenopausal osteoporosis. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 92(2): 660-5.
46. Riancho JA, Sañudo C, Valero C, Pipaón C, Olmos JM, Mijares V, et al. Association of the aromatase gene alleles with BMD: epidemiological and functional evidence. *J Bone Miner Res* 2009; 24(10): 1709-18.
47. Hong X, Hsu YH, Terwedow H, Arguelles LM, Tang G, Liu X, et al. CYP19A1 polymorphisms are associated with bone mineral density in Chinese men. *Hum Genet* 2007; 121(3-4): 491-500.
48. Vilariño-Güell C, Miles LJ, Duncan EL, Ralston SH, Compston JE, Cooper C, et al. PTHR1 polymorphisms influence BMD variation through effects on the growing skeleton. *Calcif Tissue Int* 2007; 81(4): 270-8.
49. Richards JB, Rivadeneira F, Inouye M, Pastinen TM, Soranzo N, Wilson SG, et al. Spector TD2008 bone mineral density, osteoporosis, and osteoporotic fractures: a genome-wide association study. *Lancet* 2008; 371: 1505-12.
50. Paternoster L, Ohlsson C, Sayers A, Vandenput L, Lorentzon M, Evans DM, Tobias JH. OPG and RANK polymorphisms are both associated with cortical bone mineral density: findings from a metaanalysis of the Avon longitudinal study of parents and children and gothenburg osteoporosis and obesity determinants cohorts. *J Clin Endocrinol Metab* 2010; 95(8): 3940-8.
51. García-Unzueta MT, Riancho JA, Zarrabeitia MT, Sañudo C, Berja A, Valero C, et al. Association of the 163A/G and 1181G/C osteoprotegerin polymorphism with bone mineral density. *Horm Metab Res* 2008; 40(3): 219-24.
52. Kim JG, Kim JH, Lee DO, Kim H, Kim JY, Suh CS, et al. Changes in the serum levels of osteoprotegerin and soluble receptor activator for nuclear factor kappaB ligand after estrogen-progestogen therapy and their relationships with changes in bone mass in postmenopausal women. *Menopause* 2008; 15(2): 357-62.
53. Lee YH, Woo JH, Choi SJ, Ji JD, Song GG. Associations between osteoprotegerin polymorphisms and bone mineral density: a meta-analysis. *Mol Biol Rep* 2010; 37(1): 227-34.
54. Geng L, Yao ZW, Luo JY, Han LL, Lu Q. Association between Val80 polymorphism of the CYP19 gene, A163G polymorphism of the OPG gene and bone mineral density in post-menopausal Chinese women. *Yi Chuan* 2007; 29(11): 1345-50.
55. Lee HJ, Kim SY, Koh JM, Bok J, Kim KJ, Kim KS, et al. Polymorphisms and haplotypes of integrinalpha1 (ITGA1) are associated with bone mineral density and fracture risk in postmenopausal Koreans. *Bone* 2007; 41(6): 979-86.
56. Stewart TL, Jin H, McGuigan FE, Albagha OM, Garcia-Giralt N, Bassiti A, et al. Haplotypes defined by promoter and intron 1 polymorphisms of the COLIA1 gene regulate bone mineral density in women. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91(9): 3575-83.
57. Jin H, Stewart TL, Hof RV, Reid DM, Aspden RM, Ralston S. A rare haplotype in the upstream regulatory region of COL1A1 is associated with reduced bone quality and hip fracture. *J Bone Miner Res* 2009; 24(3): 448-54.
58. Falcón-Ramírez E, Casas-Avila L, Miranda A, Diez P, Castro C, Rubio J, et al. Sp1 polymorphism in collagen I alpha1 gene is associated with osteoporosis in lumbar spine of Mexican women. *Mol Biol Rep* 2010 [Epub ahead of print].
59. Ermakov S, Malkin I, Kobylansky E, Livshits G. Variation in femoral length is associated with polymorphisms in RUNX2 gene. *Bone* 2006; 38(2): 199-205.
60. Lee HJ, Koh JM, Hwang JY, Choi KY, Lee SH, Park EK, et al. Association of a RUNX2 promoter polymorphism with bone mineral density in postmenopausal Korean women. *Calcif Tissue Int* 2009; 84(6): 439-45.
61. Vaughan T, Pasco JA, Kotowicz MA, Nicholson GC, Morrison NA. Alleles of RUNX2/CBFA1 gene are associated with diffe-

- rences in bone mineral density and risk of fracture. *J Bone Miner Res* 2002; 17(8): 1527-34.
62. Styrkarsdottir U, Halldorsson BV, Gretarsdottir S, Gudbjartsson DF, Walters GB, Ingvarsson T, et al. Multiple genetic loci for bone mineral density and fractures. *N Engl J Med* 2008; 358(22): 2355-65.
 63. Mencej S, Prezelj J, Kocijancic A, Ostanek B, Marc J. Association of TNFSF11 gene promoter polymorphisms with bone mineral density in postmenopausal women. *Maturitas* 2006; 55(3): 219-26.
 64. Mencej S, Albagha OM, Prezelj J, Kocjan T, Marc J. Tumour necrosis factor superfamily member 11 gene promoter polymorphisms modulate promoter activity and influence bone mineral density in postmenopausal women with osteoporosis. *J Mol Endocrinol* 2008; 40(6): 273-79.
 65. Styrkarsdottir U, Halldorsson BV, Gretarsdottir S, Gudbjartsson DF, Walters GB, Ingvarsson T, et al. New sequence variants associated with bone mineral density. *Nat Genet* 2009; 41: 15-7.
 66. Koh JM, Park BL, Kim DJ, Kim GS, Cheong HS, Kim TH, et al. Identification of novel RANK polymorphisms and their putative association with low BMD among postmenopausal women. *Osteoporos Int* 2007; 18(3): 323-31.
 67. Ichikawa S, Koller DL, Curry LR, Lai D, Xuei X, Edenberg HJ, et al. Association of adenylate cyclase 10 (ADCY10) polymorphisms and bone mineral density in healthy adults. *Calcif Tissue Int* 2009; 84(2): 97-102.
 68. Hwang JY, Kim SY, Lee SH, Kim GS, Go MJ, et al. Association of TWIST1 gene polymorphisms with bone mineral density in postmenopausal women. *Osteoporos Int* 2010; 21(5): 757-64.
 69. Deng HW, Mahaney MC, Williams JT, Li J, Conway T, Davies KM, et al. Relevance of the genes for bone mass variation to susceptibility to osteoporotic fractures and its implications to gene search for complex human diseases. *Genet Epidemiol* 2002; 22: 12-25. Doi: 10.1002/gepi.1040 [PubMed].
 70. Spencer CCA, Su Z, Donnelly, Marchini J. Designing genome-wide association studies: sample size, power, imputation, and the choice of genotyping chip. *PLoS Genetics* 2009; 5: 1-13.
 71. Annie WC, Kung and Q-Y-Huang. Genetic and environmental determinants of osteoporosis. *J Musculoskeletal Neuronal Interact* 2007; 7(1): 26-32.
 72. Dupont C, Randall AD, Brenner CA. Epigenetics: Definition, mechanisms and clinical perspective. *Semin Reprod Med* 2009; 27(5): 351-7.

Reimpresos:

Dra. Margarita Valdés-Flores

Servicio de Genética
Instituto Nacional de Rehabilitación
Calzada México-Xochimilco, Núm. 289
Col. Arenal de Guadalupe
14389, México, D.F.
Correo electrónico: mvaldes@inr.gob.mx

Recibido el 17 de febrero 2011.

Aceptado el 1 de septiembre 2011.