

**ESTUDIO GENETICO DE LA OSTEOPOROSIS:
HEREDABILIDAD DE LAS PROPIEDADES
DENSITOMÉTRICAS, ESTRUCTURALES Y DE
RESISTENCIA ÓSEA Y DISTRIBUCIÓN
FENOTÍPICA FAMILIAR.**

Autora: Nerea Hernández de Sosa.

Director: Jordi Casademont i Pou.

Departamento de Medicina Interna, Universidad Autónoma de

Barcelona, Hospital de Sant Pau

Convocatoria: Septiembre 2012

ÍNDICE:

1. Resumen.....	pág. 2.
2. Introducción.....	pág. 3.
3. Pacientes y métodos.....	pág. 5.
4. Resultados.....	pág. 8.
5. Discusión.....	pág.10.
6. Conclusiones.....	pág.12.
7. Bibliografía.....	pág.13.
8. Tablas y Figuras.....	pág. 17.
9. Certificado del director.....	pág. 21.

RESUMEN:

La base genética de la osteoporosis primaria es compleja. Involucra a múltiples genes y factores ambientales que actúan de manera conjunta para determinar el riesgo. Actualmente disponemos de exploraciones genómicas, como el estudio de miRNA, que facilitan la identificación de los determinantes genéticos de las enfermedades poligénicas complejas.

Presentamos un estudio prospectivo realizado en familias con genealogía extensa para estudiar e identificar la heredabilidad de las propiedades densitométricas, estructurales y de resistencia ósea con el fin de profundizar en el conocimiento de las bases genéticas de la osteoporosis.

INTRODUCCIÓN:

La osteoporosis es una enfermedad esquelética caracterizada por una baja masa ósea y un defecto en la microarquitectura del tejido óseo, con una resistencia esquelética comprometida que aumenta el riesgo de fractura¹. La osteoporosis es una enfermedad común que afecta hasta un 30% de mujeres y un 12% de hombres durante la vida. Su prevalencia aumenta con la edad, y aunque muchos factores exógenos influyen en el riesgo de la osteoporosis (como la dieta, actividad física, fármacos y enfermedades coexistentes), uno de los más importantes factores de riesgo es la presencia de una historia familiar positiva. Por lo tanto, parece que existe un componente genético de esta enfermedad de gran importancia.

Diversos estudios de heredabilidad sugieren que entre el 50 % y 85% de la variabilidad del pico de masa ósea está genéticamente determinado, dependiendo de la zona esquelética y de la edad de los sujetos estudiados.²⁻⁵. También hay evidencias significativas de que hay componentes genéticos que determinan factores de riesgo para la osteoporosis, propiedades cuantitativas en hueso⁶, geometría del cuello femoral⁶, resistencia muscular⁷, marcadores de renovación ósea⁸⁻¹⁴ y en índice de masa corporal⁹.

Sin embargo, la osteoporosis no presenta un patrón hereditario claro. Se trata de una enfermedad poligénica compleja, causada por la combinación de múltiples alelos genotípicos y de factores exógenos, tales como los ambientales o estilo de vida. En consecuencia, la diversidad de los factores etiológicos y de riesgo dificulta la estimación del riesgo, el diagnóstico y el tratamiento¹³.

A pesar de estas dificultades, avances recientes en las exploraciones genómicas

mediante el estudio de miRNA facilitan la identificación de los determinantes genéticos de las enfermedades poligénicas complejas. Para la identificación de los genes involucrados en la expresión fenotípica de la osteoporosis es necesario realizar estudios de segregación en población homogénea. Una estrategia para aumentar el poder de estos estudios es la utilización de información obtenida de familias con genealogía extensa y análisis multivariado. Hemos diseñado el presente estudio basado en familias extensas de población española para comprender mejor los mecanismos genéticos y las interacciones con los factores ambientales en la osteoporosis, con el objetivo final de poder realizar una prevención y estrategia terapéutica más coste-efectiva¹⁴.

MATERIAL Y METODOS:

Población de estudio

En este estudio se incluyeron 367 individuos pertenecientes a 11 familias españolas con genealogía extendida (mínimo de 10 individuos pertenecientes a tres generaciones) desde marzo de 2009 hasta marzo de 2012. Todos los familiares se reclutaron a partir de un *propósitus* afecto de osteoporosis según los criterios establecidos por la OMS. Este estudio fue aprobado por el comité ético de la Fundació Sanitaria de la Santa Creu i Sant Pau. A todos los sujetos se les realizó un protocolo común, fueron informados del estudio y firmaron el consentimiento correspondiente.

A cada individuo se le realizó un cuestionario clínico-epidemiológico (sobre los factores clínicos que en diversos estudios epidemiológicos han demostrado relevancia para la osteoporosis, fundamentalmente incluidos en las escalas FRAX y ECOSAP), medición de peso y talla, una extracción sanguínea y un estudio densitométrico por absorción de rayos X (DXA).

Cuestionario y Entrevista: Variables clínicas y definiciones

En la encuesta se registraron los siguientes parámetros: edad, sexo, raza, estatura y peso, número y localización de fracturas previas traumáticas y atraumáticas, tipo y meses de menopausia, tratamiento farmacológico actual y previo en relación a fármacos para la osteoporosis o con potenciales efectos deletéreos óseos; toma de antiinflamatorios o ácido acetilsalicílico en últimos 15 días; exposición solar; ingesta de calcio; actividad física (IPAQ) y sedestación; tabaquismo, enolismo, consumo de café, comorbilidades e intervenciones quirúrgicas.

Definiciones:

Se consideraron **adultos** a mayores de 21 años.

La **exposición solar** se contabilizó como horas semanales entre 11:00 y las 14:00.

La **ingesta de calcio** se analizó según número de vasos de leche (número de yogures y número de porciones de queso (50g) semanales consumidos.

La **actividad física** se analizó mediante el cuestionario internacional de actividad física (versión IPAQ, revisado en Noviembre 2005)²⁹, divididos entre actividad física vigorosa, moderada, caminando en los últimos 7 días. Junto a horas permanecidas sentado durante un día.

El **tabaquismo** se valoró según si el consumo era actual o pasado, se calcularon las **unidades de paquete al año (UPA)** y el **tiempo de no fumador**.

El **hábito enólico** se catalogó según consumo, abstemio, enolismo ligero (menos de 30 g/día, 3 unidades), moderado (de 30 a 40g/día, 3-4 unidades), importante (más de 40g/día, más de 4 unidades) y alcohólico.

El **consumo de café** al día se estimó en ninguno, 1-2, 2-4 o >4 cafés al día.

El peso se analizó en Kilogramos (con una precisión de 0.1 Kg) y la talla en centímetros (con una precisión de 0.5 cm). El **índice de masa corporal** se analizó en peso (Kg) dividido por talla (m²).

Pruebas realizadas:

Se realizaron DXA (Dual x-ray absorptiometry, absorciometría dual de rayos X) de cadera, columna vertebral y cuerpo entero, mediante un densitometro Hologic QDR series Discovery Wi, con software APEX 2.3 (Hologic Bedford, Massachusetts, USA).

Utiliza un conjunto de detectores (256) de estado sólido asociado con una geometría de adquisición de "FAN BEAM" real con una mesa motorizada. Las propiedades geométricas y de resistencia de la cadera fueron analizadas con el software HSA (Hip Structural Analysis) incluido en el APEX 2.3.

De acuerdo con los resultados de la densitometría, se establecieron y definieron tres grupos de masa ósea según los criterios de la OMS. Se utilizaron el *T-score* en mayores de 21 años y el *Z-score* en menores de 21 años.

1º- Osteoporosis, individuos con *T/Z-score* < -2,5 DE; 2º- Baja masa ósea, individuos con *T/Z-score* entre $\geq -2,5$ y ≤ -1 ; 3º- DMO normal individuos con *T/Z-score* > -1.

Obtención y procesamiento de las muestra en laboratorio:

Se realizaron a cada individuo una extracción sanguínea de un total de 50 ml, repartidos en suero, plasma y células para la determinación del ADN y ARN, y el análisis fenotípico y genético. Se distribuyeron en viales de 0.5 ml para su posterior congelación a -80°C. Se realizaron determinaciones genéticas a partir de estas muestras, por métodos estándar, ADN y ARN. Se seleccionó un batería de genes que pudieran estar relacionados con la fisiopatología de la osteoporosis o fenotipos implicados. Para ello, se realizaron genotipación de microsatélites por análisis de ligamiento y genotipación de SNPs (Single Nucleotide Polymorphisms).

Análisis estadístico:

Se aplicaron distintos tests estadísticos en función de utilizar una variable dependiente cuantitativa (por ej., valores de DMO) o cualitativa (por ej., fractura/no fractura). Se realizaron análisis de descomposición de la Varianza utilizando métodos de Máxima Verosimilitud para estimar la heredabilidad de estos parámetros (h^2). Para evaluar las correlaciones genéticas y ambientales (ρ_G y ρ_E) entre los 35 fenotipos estudiados, se realizaron análisis de descomposición de la covarianza basado en máxima verosimilitud.

RESULTADOS:

Inicialmente se identificaron un total de 681 sujetos pertenecientes a 11 familias, de los cuales por diversas causas (éxitus, edad precoz, imposibilidad de reclutamiento....) se incluyeron un total de 367 individuos. Las características demográficas y clínicas se describen en la tabla 1. El rango de edad osciló entre 5-93 años, con una media de 40,83 años. El 51,8% de los individuos reclutados eran mujeres. De estas mujeres, 70 (19,1%) eran menopausicas; 63 de forma natural (90%) y 5 quirúrgicas (7,1%).El IMC osciló entre 13,88 y 42,63 Kg/m², con un 49% de la población a estudio dentro de la normalidad (media 23,9 Kg/m²). El 31,3% de la muestra tenía sobrepeso (25-30 Kg/m²) y el 9,5% una obesidad.

Entre los hábitos higiene-dietéticos, la media de exposición solar fue de 6,37 h/semanales y el consumo de calcio de 3,406 g/semanales. El 36% no consumieron cafeína y el 61,3% no presentaron hábito tabaquico previo. La mitad de los sujetos no eran consumidores habituales de alcohol (51,5%), y entre los consumidores destacaron un consumo ligero (< 30g/día) el 44,1%. La actividad física reflejada según IPAQ, la mayoría presentaron una moderada actividad física (Categorical Store 2: moderado), una media de 2450 MET-min/week.

Los antecedentes médicos más relevantes que presentaron eran Hipertensión arterial (11,7%), dislipemia (11,2%), diabetes mellitus (3,3%), gastrohepaticos (4,6%), litiasis renal (4,6%), cardiopatías (3,5%), respiratorio (2,2%), enfermedad tiroidea (1,9%), reumatológicas (2,2%), intervenciones quirúrgicas como histerectomía (2,5%). (Figura 1). 25 individuos presentaron fracturas por fragilidad (6,8%), 4 eran fracturas vertebrales y otras 4 fracturas femorales, 6 de tobillo y 11 de muñeca. Entre la historia de terapia farmacológica habitual destacaron el consumo de inhibidores de la bomba

de protones (6,3%), diuréticos (5,7%), bifosfonatos (4,9%), hormonas tiroideas (2,5%) y antiepilépticos (2,5%). (Figura 2)

Los resultados de la DEXA de en columna total, cadera y cuerpo se describen en la tabla 2. Según los criterios de la OMS, teniendo en cuenta el *T-score* en mayores de 21 años (n: 285) y el *Z-score* (n: 82) en menores de 21 años se obtuvieron los siguientes resultados. Un 36% (n: 130) se encontraron dentro del grupo de masa ósea normal, un 46% (n: 168) dentro de baja masa ósea u osteopenia y un 18% (n: 67) dentro de osteoporosis. (Gráfica 3) En la Figura 4 presentamos la incidencia dividida por familias. Tras la realización del análisis estadístico, como se demuestra en la tabla 2, se observaron que todos los parámetros estudiados presentaron una gran heredabilidad (h^2), siendo el rango de valores desde 0.33 hasta 0.63. Destaca entre los rasgos densitométricos, la DMO de cuello femoral (h^2 0.63) y columna vertebral (h^2 0.61) y entre las propiedades de resistencia como el grosor cortical (GC) intertrocantéreo (h^2 0.61), BR de cuello femoral (h^2 0.58), GC de diáfisis (h^2 0.55), GC de cuello femoral (h^2 0.56), CSA intertrocantéreo (h^2 0.54).

DISCUSIÓN:

En este estudio prospectivo de 11 familias de genealogía extensa a partir de un *propósitus* afecto de osteoporosis, se identifica una gran heredabilidad en los parámetros densitométricos estructurales de cuello femoral, columna vertebral y de las propiedades de resistencia ósea. Todos estos resultados nos indican que probablemente haya genes que influyen en más de un fenotipo osteoporótico.

En nuestro estudio se observó una heredabilidad de hasta el 63% en la DMO del cuello femoral y un 61% en la columna vertebral. Es interesante destacar la gran heredabilidad que hemos observado en todas las propiedades de resistencia del cuello femoral, realizado con el programa HSA, destacando el grosor cortical (GC) intertrocantéreo (h^2 0.61), BR de cuello femoral (h^2 0.58), GC de diáfisis (h^2 0.55), GC de cuello femoral (h^2 0.56), CSA intertrocantéreo (h^2 0.54).

Diversos artículos describen la contribución genética de la osteoporosis que hemos observado en nuestro estudio. En estudios en gemelos realizados entre 1980 y 1990, *Nguyen et al.*¹⁴ identificaron que un 65-92% de la proporción de variación de la DMO es atribuible al factor genético.^(3,15-22) Este efecto parece que persiste en las últimas décadas de la vida.²³ Existen diferentes relaciones genéticas y ambientales en puntos determinantes de la DMO de las estructuras esqueléticas. Por ejemplo, la correlación genética entre la DMO de columna lumbar y cuello femoral es de 0.64 comparado con el 0.57 por los factores ambientales.²² Esto nos indica que el factor genético influyente en la DMO de columna lumbar está más influenciado por la DMO del cuello femoral que por los factores ambientales. La heredabilidad estimada en este estudio en gemelos sugiere que los genes involucrados en la DMO del cuello femoral también estarían involucrados en la DMO de la columna lumbar.

Otros estudios más recientes analizan la heredabilidad de la estructura y calidad óseas (por ejemplo la microarquitectura) a través de parámetros cuantitativos por ultrasonidos (QUS). Estas son mediciones que proporcionan información adicional a la DMO para el riesgo de fractura por fragilidad²⁵. Se estimó una heredabilidad ajustada por edad y peso en estudios de gemelos entre 0,74 y 0,82 de diversos parámetros estructurales.⁽²⁷⁻²⁹⁾

El reconocimiento de la importancia de factores genéticos en el desarrollo de fenotipos osteoporóticos es un incentivo para intentar identificar y caracterizar los alelos y genes responsables de la DMO, propiedades de resistencia y marcadores de formación ósea, entre otros.

La identificación de estos genes puede ayudar al desarrollo científico, terapéutico y preventivo de la osteoporosis. Puede permitir una mejor comprensión de la relación entre factores genéticos y factores ambientales, poder desarrollar nuevas estrategias terapéuticas, facilitar el diagnóstico precoz de factores de riesgo y diseñar actuaciones preventivas con los factores etiológicos involucrados en su desarrollo. En definitiva, favorecer la implementación de un programa de mayor coste-efectividad en el diagnóstico, prevención y tratamiento de esta enfermedad.

CONCLUSIONES:

En este estudio prospectivo de 11 familias de genealogía extensa, se observaron una distribución fenotípica descrita previamente en la literatura. Tras la realización del análisis estadístico se identificaron una gran heredabilidad en los parámetros densitométricos estructurales de cuello femoral, columna vertebral y de las propiedades de resistencia ósea. Estos resultados sugieren la existencia de una base genética común para los diferentes fenotipos estudiados e indican que probablemente haya genes que influyen en más de un fenotipo osteoporótico y variantes genéticas implicadas en diferentes mecanismos patogénicos. El trabajo avala la necesidad de realizar la identificación de estos genes implicados y abre diversas vías futuras de investigación que pueden ser la base de la tesis doctoral.

BIBLIOGRAFÍA:

- (1) Kanis, J.A., Melton III, L.J., Christensen, C., Johnston, C.C., and Kahlaev, N. 1994. The diagnosis of osteoporosis. *J. Bone Miner. Res.* 9: 1137-1141.
- (2) Smith, D. M., Nance, W.E., Kang, K.W., Christian, J.C., and Johnston, C.C. 1973. Genetic factors in determining bone mass. *J.Clin. Invest.* 52: 2800-2808.
- (3) Pocock, N.A., Eisman, J. A., Hopper, J.L., Yeates, M.G., Sambrook, P.N., and Eberl, S. 1987. Genetic determinants of bone mass in adults: A twin study. *J. Clin. Invest.* 80:706-710.
- (4) Krall and Dawson-Hughes, B. 1993. Heritable and life-style determinants of bone mineral density. *J. Bone Miner. Res.* 8:1-9.
- (5) Gueguen, R., JOuanny, P., Guillemin, F. Kuntz, C., Pourel, J., and Siest, F. 1995. Segregation analysis and variance components analysis of bone mineral density in healthy families. *J. bone Miner. Res.* 12: 2017-2022.
- (6) Arden, N.K., Baker,J., Hogg, C., Baan, K., and Spector, T.D. 1996. The heritability of bone mineral density, ultrasound of the calcaneus and hip axis length: A study of postmenopausal twins. *J. Bone Miner. Res* 11: 530-534.
- (7) Arden, N. K. and Spector, T.D. 1997. Genetic influences on muscle strength, lean body mass, and bone mineral density: A twin study. *J. bone Miner. Res.* 12: 2076-2081.
- (8) Hunter, D. de lange, M., Snieder, H., MacGregor, A.J., Swaminathan, R., Thakker, R. V., and Spector, T. D. 2001. Genetic contribution to bone metabolism, calcium excretion, and vitamina D and parathyroid hormone regulation. *J. Bone Miner. Res.* 16:371-378.

- (9) Kaprio, J., Rimpela, A., Winter, T., Viken, R.J., Rimpela, M., and Rose, R.J. 1995. Common genetic influences on BMI and age at menarche. *Hum. Biol.* 67:303-314.
- (10) Snieder, H., MacGregor, A.J. and Spector, T.D. 1998. Genes control the cessation of a woman's reproductive life: A twin study of hysterectomy and age at menopause. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 83: 1875-1880.
- (11) Cummings, S. R. Nevitt, M.C., Browner, W.S., Stone, K., Fox, D.M., Ensrud, K.E., Cauley, J., Black, D., and Vogt, T.M. 1995. Risk factor for hip fracture in white women. Study of Osteoporotic Fractures Research Group. *N. Engl. J. Med.* 332: 767-773.
- (12) Torgerson, D.J., Campbell, M.K., Thomas, R.E., and Reid, D.M. 1996. Prediction of perimenopausal fractures by bone mineral density and other risk factors. *J. Bone Miner. Res.* 11: 293-297.
- (13) Zintzaras, S*, Chrysoula Doxani¹, Theocharis Koufakis¹, Alkibiadis Kastanis¹, Paraskevi Rodopoulou¹, Theofilos Karachalios³ Synopsis and meta-analysis of genetic association studies in osteoporosis for the focal adhesion family genes: the CUMAGAS-OSTEOPOROSIS information system. 2011. *BMC Medicine* 2011, 9:9
- (14) Nguyen TV, Blangero J, Eisman JA 2000 Genetic epidemiological approaches to the search for osteoporosis genes. *J Bone Miner Res* 15:392–401.
- (15) Nguyen TV, Sambrook P, Kelly P, Jones G, Lord S, Freund J, Eisman J 1993 Prediction of osteoporotic fractures by postural instability and bone density. *BMJ* 307:1111–1115.
- (16) Hui SL, Slemenda CW, Johnston CJ 1988 Age and bone mass as predictors of fracture in a prospective study. *J Clin Invest* 81:1804–1809.
- (17) Melton LJ III, Atkinson EJ, O'Fallon WM, Wahner HW, Riggs BL 1993 Long term fracture prediction by bone mineral assessed at different skeletal sites. *J Bone Miner Res* 8:1227–1233.

- (18) Cummings SR, Black DM, Nevitt MC, Browner W, Cauley J, Ensrud K, Genant HK, Palermo L, Scott J, Vogt TM 1993 Bone density at various sites for prediction of hip fractures. *Lancet* **341**:72–75.
- (19) Dequeker J, Nijs J, Verstraeten A, Geusens P, Gevers G 1987 Genetic determinants of bone mineral content at the spine and radius. *Bone* **8**:207–209.
- (20) Christian JC, Yu P, Slemenda CW, Johnston CC 1989 Heritability of bone mass: Alongitudinal study in aging male twins. *Am J Hum Genet* **44**:429–433.
- (21) Young D, Hopper JL, Nowsen CA, Green RM, Sherwin J, Kaymacki B, Smid M, Guest GS, Larkins RG, Wark JD 1995 Determinants of bone mass in 10 to 26 years old females: A twin study. *J Bone Miner Res* **10**:558–567.
- (22) Nguyen TV, Howard GM, Kelly PJ, Eisman JA 1998 Bone mass, lean mass and fat mass: same genes or same environments. *Am J Epidemiol* **147**:3–16.
- (23) Flicker L, Hopper JL, Rogers L, Kaymacki B, Green RM, Wark JD 1995 Bone mineral density determinants in elderly women: a twin study. *J Bone Miner Res* **10**:1607–1613.
- (24) Kelly PJ, Nguyen TV, Hopper JL, Pocock N, Sambrook PN, Eisman JA 1993 Change in axial bone density with age: A twin study. *J Bone Miner Res* **8**:11–19.
- (25) Kaufman JJ, Einhorn TA 1993. Perspectives: Ultrasound assessment of bone. *J Bone Miner Res* **8**:517–525.
- (26) Hans D, Dargent-Molina P, Schott AM, Sebert JL, Cormier C, Kotzki PO, Delmas PD, Pouilles JM, Breart G, Meunier PJ 1996 Ultrasonographic heel measurements to predict hip fracture in elderly women: The EPIDOS prospective study. *Lancet* **348**:511–514.
- (27) Arden NK, Baker J, Hogg C, Baan K, Spector TD 1996 The heritability of bone mineral density, ultrasound of the calcaneus and hip axis length: A study of postmenopausal twins. *J Bone Miner Res* **11**:530–534.

- (28) Howard GM, Nguyen TV, Harris M, Kelly PJ, Eisman JA 1998 Genetic and environmental contributions to the association between quantitative ultrasound and bone mineral density measurements: Atwin study. *J Bone Miner Res* **13**:1318–1327.
- (29) IPAQ (International Physical Activity Questionnaire). 2005. Guidelines for Data Processing and Analysis of the International Physical Activity Questionnaire (IPAQ)- Short and Long Forms. www.ipaq.ki.se/scoring.pdf. Accessed November.

TABLAS Y FIGURAS:

Tabla 1. Las características demográficas y clínicas.

Variables	Resultados
Edad: media de años (rango)	40,8 años (5-93)
Sexo: mujeres	51,8% (n:190)
Índice de Masa Corporal: media (Kg/cm ²)	23,92 Kg/cm ²
Delgadez (<18,5 Kg/cm ²)	9,8 % (n: 36)
Normalidad(18,5-24,9 Kg/cm ²)	49 % (n:180)
Sobrepeso (25-29.9 Kg/cm ²)	31% (n: 115)
Obesidad(>30 Kg/cm ²)	9,5% (n: 35)
Hábitos tóxicos:	
ALCOHOL	
Abstemio	51,5% (n:189)
Ligero (<30g/d)	44% (n:162)
Moderado(30-40g/d)	3% (n:11)
Severo (> 40 g/d)	1% (n:4)
TABACO	
No fumador	36% (n:132)
Fumador	18 % (n:66)
Media Unidad Paquete año	11,2 paq/año
Exfumador	21% (n: 76)
Media tiempo exfumador	2,2 años
Hábitos higieno- dietéticos:	Media
Consumo calcio (g/sem)	3,4 g/sem
Café (tazas/día)	2 tazas/día
Sedentarismo (h/día)	7,3 h/d
Ejercicio (IPAQ)	2450 MET-min/sem (Categorical Store 2. moderada)

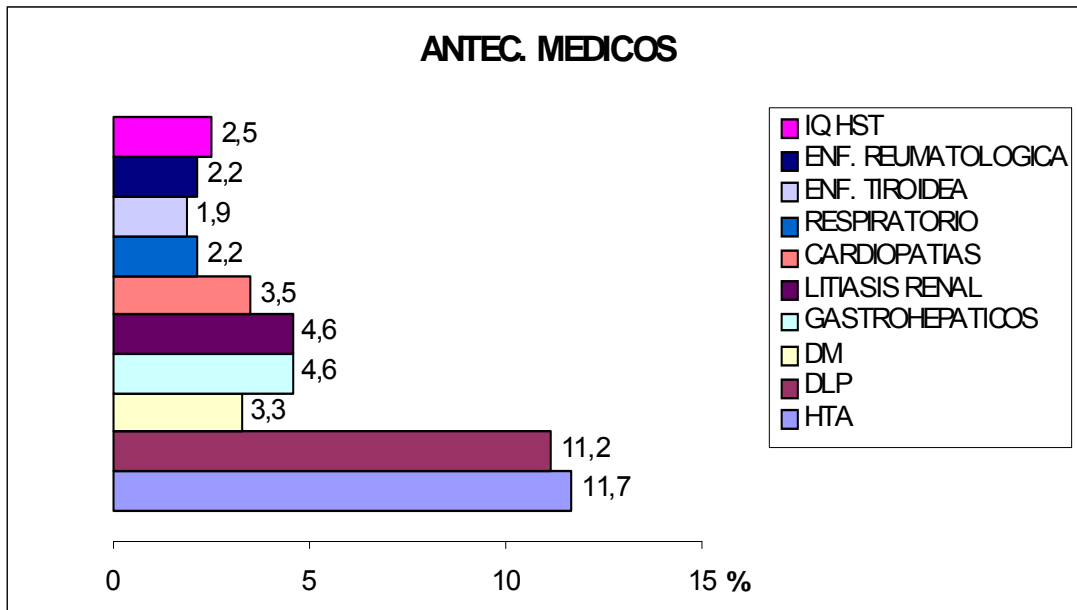
paq: paquete. h: hora. IPAQ: cuestionario internacional de actividad física.
min: minuto.

Tabla 2. Resultados de las características densitométricas y heredabilidad (h^2)

Rasgo	Media	h^2
Densidad Ósea		
DMO Troncantérea (g/cm ²)	0,65	0,61
DMO Intertrocantérea (g/cm ²)	1,07	0,53
DMO Cuello femoral (g/cm ²)	0,75	0,63
DMO Fémur total (g/cm ²)	0,91	0,59
DMO Columna vertebral (g/cm ²)	0,88	0,61
Rasgos estructurales		
Longitud del cuello (mm)	107,02	0,35
Ángulo cuello-diáfisis (°)	126,06	0,47
Propiedades de Resistencia		
CSMI Cuello femoral (cm ⁴)	2,78	0,41
Z Cuello femoral (cm ³)	1,50	0,36
Grosor cortical CF (cm)	0,17	0,56
BR Cuello femoral	10,95	0,58
CSA Cuello femoral (cm ²)	2,80	0,44
CSMI Intertroncantérea (cm ⁴)	12,06	0,31
Z Intertroncantérea (cm ³)	3,88	0,39
Grosor cortical IT (cm)	0,40	0,61
BR Intertroncantérea	7,72	0,49
CSA Intertroncantérea (cm ²)	4,66	0,54
CSMI Diáfisis (cm ⁴)	3,13	0,33
Z Diáfisis (cm ³)	2,12	0,34
Grosor cortical Diáfisis (cm)	0,62	0,55
BR Diáfisis (cm ²)	2,43	0,44
CSA Diáfisis (cm ²)	4,16	0,41

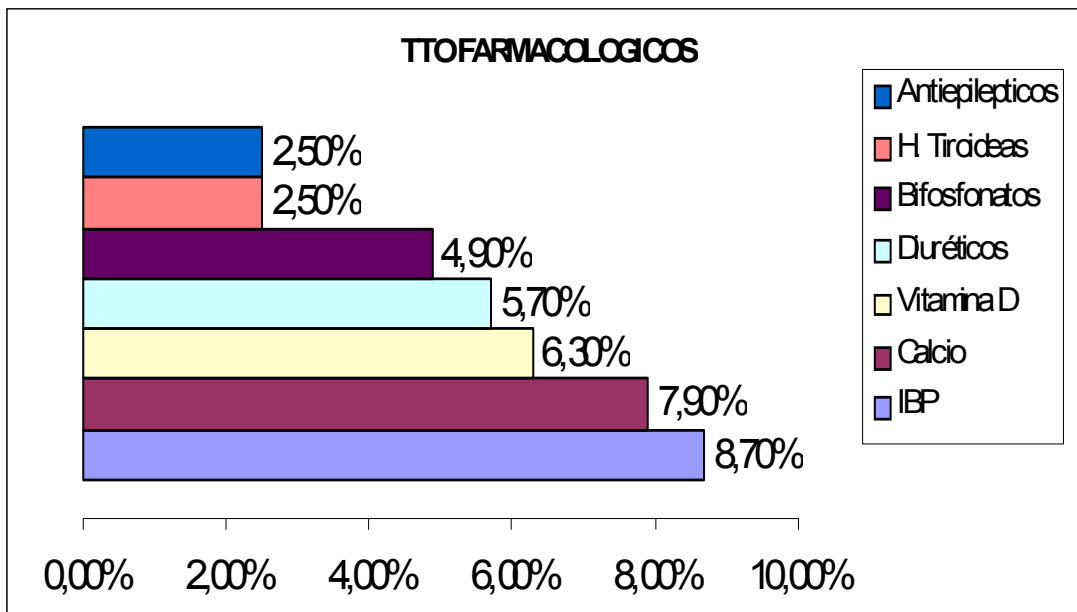
DMO: Densidad mineral ósea. CSMI: cross sectional moment of inertia. Z: section modulus. CF: Cuello femoral. BR: buckling ratio. CSA: Cross sectional area. IT: Intertrocantérea.

Figura 1. Antecedentes médicos en porcentaje.



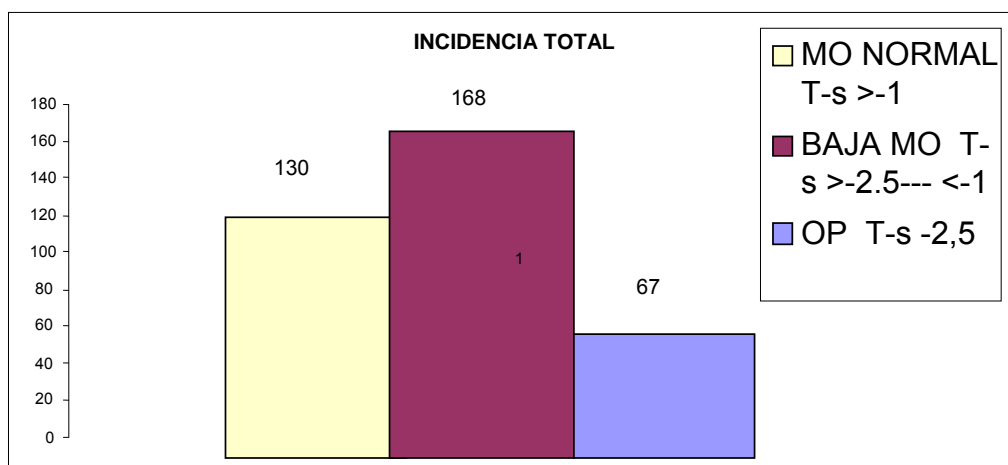
IQ HST: Intervención quirúrgica: histerectomía. Enf.: Enfermedad.
DM: Diabetes Mellitus. DLP: Dislipemia. HTA: Hipertensión.

Figura 2. Tratamiento farmacológico en consumo actual.



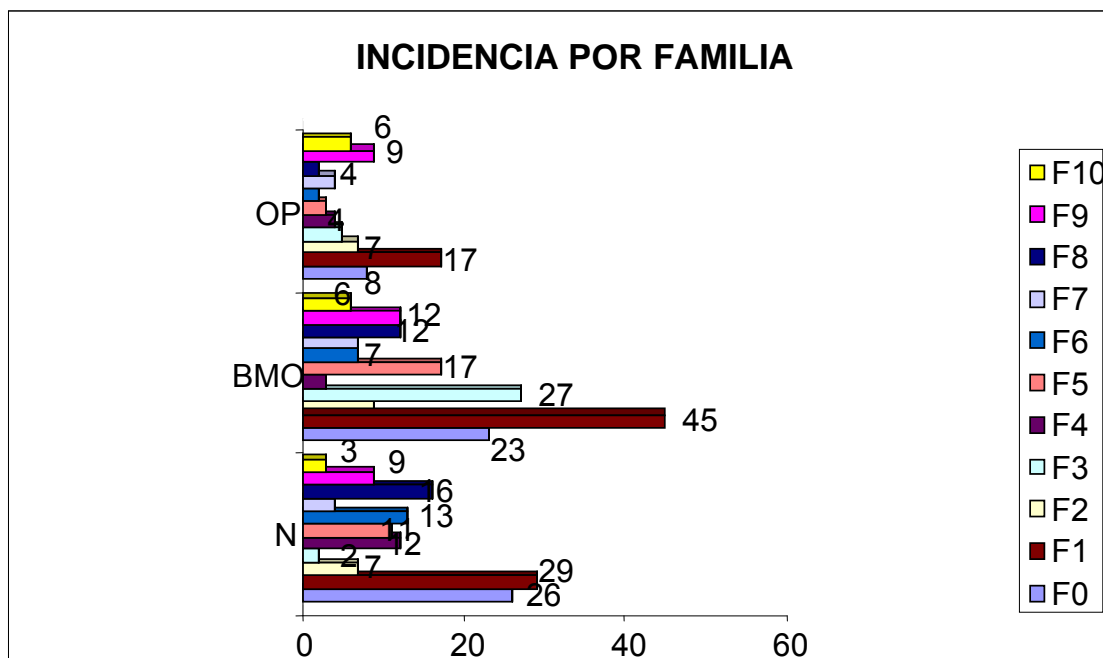
H.: Hormona. IBP: Inhibidores de la bomba de protones.

Figura 3. Clasificación de masa ósea según los criterios de la OMS:



MO: Masa ósea. T-s: T-score. OP: Osteoporosis.

Figura 4. Incidencia por familia según los criterios de la OMS de la masa ósea-



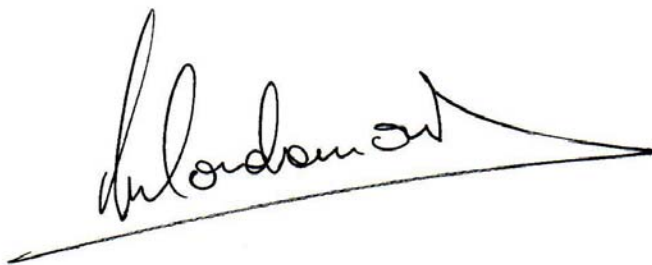
OP: Osteoporosis. BMO: Baja masa ósea. N: Masa ósea normal. F: Familia.

CERTIFICAT DEL DIRECTOR DEL TREBALL DE RECERCA

JORDI CASADEMONT I POU, PROFESOR TITULAR DE MEDICINA del Departament de Medicina de la Universitat Autònoma de Barcelona,

FA CONSTAR:

que el treball titulat "ESTUDIO GENETICO DE LA OSTEOPOROSIS: HEREDABILIDAD DE LAS PROPIEDADES DENSITOMÉTRICAS, ESTRUCTURALES Y DE RESISTENCIA ÓSEA Y DISTRIBUCIÓN FENOTÍPICA FAMILIAR." ha estat realitzat sota la meva direcció pel llicenciat NEREA HERNÁNDEZ DE SOSA, trobant-se en condicions de poder ser presentat com a treball d'investigació de 12 crèdits, dins el programa de doctorat en Medicina (curs 2011-2012), a la convocatòria de setembre.



Barcelona, 3 de Setembre de 2012

