

Original

Asociación del polimorfismo *TaqI* del gen del receptor de la vitamina D con la densidad mineral ósea en mujeres mexicanas jóvenes

Z. Jiménez-Salas, E. A. Hernández-Tobías, T. E. Ramírez-López y E. Campos-Góngora

Universidad Autónoma de Nuevo León, UANL. Facultad de Salud Pública y Nutrición. Monterrey. Nuevo León. México.

Resumen

Introducción: La osteoporosis es una enfermedad multifactorial que se caracteriza por una baja densidad mineral ósea (DMO). Se ha asociado a la osteoporosis y la presencia de fracturas en mujeres postmenopáusicas con el polimorfismo *TaqI* del gen del receptor de la vitamina D (VDR).

Objetivo: Analizar la asociación de los diversos genotipos del polimorfismo *TaqI* del gen VDR con la DMO en mujeres mexicanas jóvenes.

Métodos: A 150 mujeres de 19 a 29 años de edad se les realizó una absorciometría dual de rayos X para determinar su densidad mineral ósea total (DMOt) y dual de fémur (DMOdf). A partir de sangre periférica se extrajo DNA para determinar el genotipo del polimorfismo *TaqI* del gen VDR. Los datos obtenidos se analizaron mediante regresión lineal simple y ANOVA.

Resultados: El promedio de la DMOt fue de $1,096 \pm 0,064$ g/cm², la DMOdf promedio fue de $0,960 \pm 0,107$ g/cm². La frecuencia de los genotipos del polimorfismo *TaqI* fue de 57% (TT), 37% (Tt) y 6% (tt), la frecuencia por alelos fue de 75% (T) y 25% (t). El análisis estadístico demostró que no existe asociación entre la DMO y los genotipos del polimorfismo *TaqI* del gen VDR.

Discusión y Conclusiones: Los resultados sugieren que pueden existir otros factores diferentes del polimorfismo *TaqI* del gen VDR que contribuyan a la DMO en mujeres jóvenes del norte de México.

(Nutr Hosp. 2012;27:1505-1510)

DOI:10.3305/nh.2012.27.5.5673

Palabras clave: Densidad mineral ósea. Polimorfismo. *TaqI*. VDR. Osteoporosis.

Introducción

La osteoporosis (OP) es una enfermedad que se caracteriza por una baja densidad mineral ósea (DMO) y un deterioro de la microarquitectura del hueso; la etiología

Correspondencia: Zacarías Jiménez-Salas.
Facultad de Salud Pública y Nutrición.
Universidad Autónoma de Nuevo León.
Yuriria y Aguirre Pequeño, s/n.
644460 Monterrey. Nuevo León. México.
E-mail: zacarias.jimenezs@uanl.mx

Recibido: 9-XII-2011.
Aceptado: 15-IV-2012.

ASSOCIATION OF POLYMORPHISM *TaqI* OF VITAMIN D RECEPTOR WITH BONE MINERAL DENSITY IN YOUNG MEXICAN WOMEN

Abstract

Introduction: Osteoporosis is a multifactorial disease characterized by a low bone mineral density (BMD). Osteoporosis and the occurrence of fractures in postmenopausal women have been associated to the *TaqI* polymorphism in the vitamin D receptor (VDR) gene.

Objective: To analyze the association of the different genotypes of *TaqI* polymorphism of the VDR gene with BMD in young Mexican women.

Methods: Dual X-ray absorptiometry was carried out in 150 women aged 19 to 29 years in order to determine their total bone mineral density (tBMD) and dual BMD of the femur (dfBMD). DNA was extracted from peripheral blood to determine the genotype of the *TaqI* polymorphism in the VDR gene. The data obtained were analyzed by simple linear regression and ANOVA.

Results: Mean tBMD was 1.096 ± 0.064 mean dfBMD was 0.960 ± 0.107 g/cm². The frequency of the *TaqI* polymorphisms was 57% (TT), 37% (Tt) and 6% (tt), the frequency of the alleles was 75% (T) and 25% (t). This statistical analysis showed a lack of association between BMD and the genotypes of *TaqI* polymorphism in the VDR gene.

Discussion and conclusions: These results suggest that may exist factors other than the *TaqI* polymorphism in the VDR gene contributing to BMD in young women from Northern Mexico.

(Nutr Hosp. 2012;27:1505-1510)

DOI:10.3305/nh.2012.27.5.5673

Key words: Bone mineral density. Polymorphism. *TaqI*. VDR. Osteoporosis.

de esta enfermedad involucra múltiples factores, entre estos la genética, el ambiente, la actividad física, la alimentación, el género y la edad. Esta enfermedad afecta principalmente a los adultos mayores de 65 años y se caracteriza por una mayor fragilidad ósea y un aumento del riesgo de fracturas¹. Para su diagnóstico se utiliza la medición de la DMO por un equipo de absorciometría dual de rayos X (DXA) que mide los gramos de mineral por área². En México, la OP afecta al 18% de la población en general y el 35% presenta síntomas de osteopenia considerada como una condición precursora de esta patología, en la cual la DMO está disminuida³. La OP se clasifica como un problema de salud pública ya que

posee una elevada prevalencia en el país, además de los costos que representa el tratamiento de las fracturas y la dificultad del diagnóstico temprano^{4,5}.

Las fracturas resultantes de la OP tienen como consecuencia la dependencia de los pacientes después de la operación, se ha reportado que el 10% de las mujeres que presentan alguna fractura se vuelven dependientes y necesitan cuidados especiales. Se considera que menos del 50% de la población mundial que ha padecido una fractura secundaria a OP vuelve a sus actividades habituales, afectando con esto la economía del país, del mismo individuo, el estado anímico del paciente, la economía familiar y la independencia de quien la padece⁶.

Estas cifras son alarmantes debido a que la OP es una enfermedad cuya prevención es complicada y difícilmente se puede hacer un diagnóstico temprano ya que no presenta síntomas que induzcan a que el paciente se realice una densitometría ósea⁷. Sin embargo, muchos de los casos de OP se podrían prevenir, antes de que se presente una fractura, mediante una historia clínica dirigida a buscar factores de riesgo que pudiesen influir sobre la densidad mineral ósea⁸. Las medidas preventivas para alcanzar una densidad mineral ósea ideal en la juventud, así como el estudio genético que permita identificar las variantes polimórficas de riesgo, deben ser consideradas como prioridad en la población mexicana.

El factor genético ha sido ampliamente relacionado a la densidad mineral ósea y la calidad de la microarquitectura del hueso, se consideran a éstas fenotipos heredables que participan en la patogénesis de la OP⁹. Algunos genes asociados a la DMO se han estudiado debido a su posible relación en los procesos de remodelación ósea y como consecuencia a la presencia de OP. Entre estos genes se encuentra el que codifica para el receptor de la vitamina D (VDR), el cual es necesario para que dicha vitamina se introduzca a las células y juntos participen como factores de transcripción para la síntesis de proteínas que permite la correcta absorción de calcio, este mineral ya en la célula podrá favorecer la mineralización de la matriz ósea. En el gen VDR se encuentran varios polimorfismos en diferentes secciones del gen, para el estudio de estos polimorfismos se utilizan distintas enzimas de restricción como *BsmI*, *Apal*, *TaqI* y *FokI*, que reconocen distintas secuencias¹⁰. El polimorfismo *TaqI* del gen VDR se ha relacionado con la pérdida acelerada de la DMO y con la presencia de fracturas en mujeres postmenopáusicas^{7,11}.

Hasta el momento, los estudios de asociación que se han realizado para analizar la relación entre el polimorfismo *TaqI* del gen VDR y la disminución de la DMO y el riesgo de fracturas han tenido resultados contradictorios; posiblemente debido a diferencias en el tamaño de la muestra estudiada, el diseño de los diversos estudios, el uso de poblaciones diferentes, la heterogeneidad y los tipos de fracturas estudiadas¹².

Considerando los resultados contradictorios observados en los diferentes estudios realizados para determinar la asociación del polimorfismo *TaqI* del gen

VDR y el desarrollo de OP y que en México sólo se han realizado estudios con poblaciones localizadas en el centro del país y que presentan características específicas, el objetivo del presente trabajo fue analizar la asociación del polimorfismo *TaqI* del gen VDR y la densidad mineral ósea en una población de mujeres jóvenes del norte de México.

Métodos

Sujetos de estudio

Se analizó de forma prospectiva una población de 161 mujeres jóvenes que cumplieron con los criterios de inclusión. Las participantes reclutadas fueron estudiantes de la Facultad de Salud Pública y Nutrición de la Universidad Autónoma de Nuevo León, entre 19 y 29 años de edad, habitantes de Nuevo León, aparentemente saludables, sin enfermedades diagnosticadas que pudieran alterar la absorción del calcio, sin consumir suplementos con este micronutriente, sin hijos, sin abortos y que no estaban embarazadas. Los criterios de exclusión fueron mujeres que reportaron una práctica deportiva de alto rendimiento. Para ser incluidas en esta investigación las participantes firmaron una carta de consentimiento informado.

Procedimiento

A las participantes se les determinó la densidad mineral ósea de cuerpo total y dual de fémur y a partir de sangre periférica se identificó el genotipo de acuerdo al polimorfismo *TaqI* del gen VDR. Se realizaron mediciones antropométricas como talla y peso para determinar el IMC.

Densitometría mineral ósea

La DMO se determinó por el método de absorciometría dual de rayos X (DXA). La densidad ósea se tomó en dual de fémur (DMOf) y cuerpo completo (DMOt) con el densitómetro DXA Lunar PRODIGY Advance 301264 de la marca General Electric; con este mismo método se obtuvo el porcentaje de grasa corporal. Para la medición de la DMO se siguieron las instrucciones del fabricante que concuerdan con las posiciones oficiales de la sociedad internacional de densitometría clínica¹³.

Además de la medida de la DMO (en g/cm²) se obtuvieron también los niveles de T-Score, que representa la diferencia entre la DMO medida y el valor promedio de una mujer joven expresado en desviaciones estándar (DE) para una población normal. Este valor se utilizó para hacer un diagnóstico del estado de las jóvenes del estudio de acuerdo a los criterios propuestos por la OMS para el diagnóstico de osteopenia.

Tabla I
Densidad mineral ósea (g/cm²) en diferentes regiones anatómicas del grupo de estudio

Región	Mínimo	Máximo	Media ± DE
Pelvis	0,695	1,302	1,066 ± 0,098
Columna	0,825	1,317	1,008 ± 0,086
Cuello femoral	0,757	1,307	1,003 ± 0,114
Triángulo de Wards	0,645	1,248	0,913 ± 0,127
Trocánter	0,550	1,066	0,774 ± 0,108
Diáfisis	0,847	1,466	1,159 ± 0,130
DMOdf	0,689	1,269	0,960 ± 0,107
DMOt	0,969	1,259	1,096 ± 0,064

n = 150.

Antropometría

El peso se midió utilizando una báscula con una precisión de 0,1 kg, para medir la talla se utilizó un tallímetro con una precisión de 0,1 cm y el índice de masa corporal se calculó con la fórmula peso/talla².

Determinación del polimorfismo *TaqI* del gen *VDR*

A cada una de las participantes se les extrajo DNA genómico a partir de sangre periférica por el método de buffer de lisis TSNT¹⁴; después se amplificó una región de 745 pb del gen del receptor de la vitamina D mediante la técnica de reacción en cadena de la polimerasa (PCR) utilizando los oligonucleótidos 5' CAG AGC ATG GAC AGG GAG CAA G 3' y 5' GCA ACT CCT CAT GGC TGA GGT CTC A 3' descritos previamente¹¹. Se utilizaron 50 ng de DNA genómico para un volumen total de 25 µl. En el termociclador se utilizó un ciclo de desnaturalización de 94° C por 5 min, posteriormente se realizaron 30 ciclos de desnaturalización a 94° C por 40 s, alineamiento a 60° C por 40 s, y polimerización a 72° C por 7 min. Los productos amplificados se digirieron con la enzima *TaqI* (US Biological) siguiendo las instrucciones del fabricante. Por último, se identificó del patrón de bandas resultantes de la digestión por medio de electroforesis en geles de agarosa al 2%.

Análisis estadístico

Para el análisis de los datos obtenidos se realizó la estadística descriptiva correspondiente (media, desviación estándar, etc.). Se utilizaron las pruebas de regresión lineal, ANOVA (análisis de varianza) y Ji-cuadrada. Todos los análisis estadísticos se hicieron con un nivel de confiabilidad del 95% utilizando el programa SPSS versión 15.0.

Tabla II
Asociación de la DMOdf con diferentes factores

	r ²	β ± ES	p
IMC	0,039	0,014 ± 0,006	0,016*
Talla	0,038	0,004 ± 0,002	0,018*
Peso	0,080	0,005 ± 0,001	0,000*
Edad	0,062	-0,014 ± 0,005	0,002*
Porcentaje de grasa corporal	0,002	-0,007 ± 0,002	0,604

*Diferencia significativa (p < 0,05).

Tabla III
Frecuencia de genotipos y alelos del polimorfismo *TaqI* del gen *VDR*

	TT	Tt	tt
<i>TaqI</i> *	85 (56,7)	56 (37,3)	9 (6)
Alelos (%)	T (75)	t (25)	

*Representa al polimorfismo *TaqI* del gen *VDR*.

Entre paréntesis se indica el porcentaje correspondiente a cada genotipo.

Resultados

Un total de 150 mujeres jóvenes fueron las que finalizaron con el total de las pruebas requeridas en el estudio. La edad promedio de las participantes fue de 21,1 ± 1,8 años con una estatura de 160,6 ± 5,6 cm, un peso de 53,6 ± 6,1 kg, el IMC fue de 20,7 ± 1,8 kg/m² y con una grasa corporal del 34,6 ± 5,6%.

En la tabla I se muestra que el promedio de la DMOt fue de 1,096 ± 0,064 g/cm² y el promedio de la DMOdf fue de 0,960 ± 0,107 g/cm². Además se detallan las DMO de diversas regiones anatómicas. En el análisis de la asociación de la DMOdf con los factores antropométricos se encontró una relación positiva con el IMC, talla y peso; se observó una asociación negativa con la edad (tabla II).

En la tabla III se muestra la frecuencia de los genotipos del polimorfismo *TaqI* del gen *VDR* encontrados en este estudio. Se observa que el genotipo más frecuente fue TT con un 56,7%, en cambio el genotipo menos frecuente fue el tt con un 6%. El alelo más frecuente en esta población fue el T con un 75%. La distribución de los porcentajes de los genotipos de la muestra analizada cumplió con el equilibrio de Hardy Weinberg (p = 0,753).

Finalmente, al analizar la asociación de los valores de DMO de las diferentes regiones óseas (pelvis, columna, etc.) con los genotipos del polimorfismo *TaqI*, no se encontraron diferencias significativas entre las regiones analizadas con los genotipos (tabla IV); lo cual significa que los promedios de las DMO de las regiones anatómicas analizadas son similares entre los diferentes genotipos.

Tabla IV
Asociación de la DMO con el polimorfismo *TaqI* del gen *VDR*

Sitio	Genotipo	Media ± DE	F	p
DMOt	TT	1,094 ± 0,065	0,761	0,469
	Tt	1,103 ± 0,065		
	tt	1,076 ± 0,045		
DMOdf	TT	0,957 ± 0,109	0,095	0,910
	Tt	0,961 ± 0,108		
	tt	0,973 ± 0,078		
Pelvis	TT	1,064 ± 0,103	0,498	0,609
	Tt	1,073 ± 0,095		
	tt	1,040 ± 0,051		
Columna	TT	1,005 ± 0,091	0,944	0,391
	Tt	1,017 ± 0,084		
	tt	0,976 ± 0,050		
Cuello femoral	TT	1,000 ± 0,119	0,080	0,923
	Tt	1,008 ± 0,109		
	tt	0,998 ± 0,108		
Triángulo de Wards	TT	0,908 ± 0,131	0,288	0,750
	Tt	0,923 ± 0,119		
	tt	0,900 ± 0,142		
Trocánter	TT	0,773 ± 0,110	0,072	0,931
	Tt	0,777 ± 0,103		
	tt	0,764 ± 0,125		
Diáfisis	TT	1,153 ± 0,133	0,289	0,749
	Tt	1,170 ± 0,129		
	tt	1,154 ± 0,116		

(n por genotipo TT = 85, Tt = 56, tt = 9).

Discusión

La OP es una enfermedad que afecta la resorción ósea y se caracteriza por una baja DMO y un deterioro de su microarquitectura lo que tiene como consecuencia una mayor fragilidad ósea y un aumento del riesgo de fracturas¹. Esta enfermedad es un grave problema de salud pública y se estima que un 17% de la población mexicana la padece. Por lo general, el diagnóstico de la OP se realiza hasta que se presenta la primera fractura³. Se sugiere que las alteraciones degenerativas propias de la OP son frecuentes incluso en personas jóvenes. Por otra parte, diversos estudios respaldan que esta enfermedad es de origen multifactorial e involucra un fuerte componente genético. Esto, aunado a que la población mexicana tiene un número creciente de ancianos y que la esperanza de vida va en aumento, hacen que sea necesaria la realización de numerosos estudios encaminados a analizar los componentes genéticos y ambientales que pudieran originar este padecimiento. Por lo anterior, el objetivo de esta investigación fue determinar la posible asociación entre la densidad mineral ósea con los diversos genotipos del

polimorfismo *TaqI* del gen del receptor de la vitamina D en mujeres jóvenes.

La DMOdf encontrada en este estudio fue similar a la publicada por Lazcano-Ponce en mujeres mexicanas entre 17 y 24 años de edad del centro del país¹⁵ (tabla V). Los valores de DMOdf fueron ligeramente mayores que los encontrados en esa población, y es catalogada como normal pues los valores de DMOdf (0,950-1,189 g/cm²) se encuentran en el valor de T-Score de -1 a 1 DE, en cambio, los valores reportados para el centro del país caen en la categoría de osteopenia¹⁶. Los valores de DMOt encontrados en este trabajo son semejantes a los publicados por Liang y cols. en los diferentes grupos étnicos analizados¹⁷ y superiores a los descritos por Lazcano-Ponce en mujeres mexicanas del centro del país¹⁵.

Los valores promedio de la DMOdf determinados en nuestro estudio son mayores a los publicados para poblaciones estudiadas en Asia, Francia y Estados Unidos, sin embargo, cabe señalar que en esos estudios se reclutaron mujeres premenopáusicas o postmenopáusicas^{7,18,19}. Por lo que el establecimiento de las comparaciones entre estas poblaciones se debe realizar con cautela, considerando estas diferencias entre las poblaciones analizadas.

Para comparar nuestros resultados con los descritos en otros estudios (con respecto al genotipo del polimorfismo *TaqI* del gen *VDR*) se realizó un análisis estadístico de Ji-cuadrada y se encontró que la distribución encontrada fue similar a la descrita por Jaramillo-Rangel y cols. que reporta el 55% de prevalencia del genotipo TT²⁰, pero difiere de los publicados por Quevedo en sus dos grupos de estudio donde se encuentran frecuencias de 29 y 39% del mismo genotipo¹¹. Cabe señalar que en esos estudios se analizó a mujeres postmenopáusicas y/o con fracturas, por lo que es posible que haya un sesgo en los resultados obtenidos en esta comparación.

Los datos anteriores señalan que la población de jóvenes estudiada en nuestro trabajo es similar en frecuencia de alelos a la estudiada en 1999²⁰, lo cual sugiere que la población del centro de México es similar en la presencia de este polimorfismo a la población del norte del país.

Con los resultados obtenidos en este trabajo, no se encontró asociación entre la DMO y el polimorfismo *TaqI* del gen *VDR*. La falta de asociación entre éstos ya había sido reportada. En el año 2004, Morita y cols. estudiaron 1.434 mujeres japonesas entre 15 y 79 años y no encontraron asociación entre la DMO y el polimorfismo *TaqI*²¹. Resultados similares obtenidos con población mexicana, fueron publicados por Jaramillo-Rangel y cols. al analizar los mismos polimorfismos con diferentes partes del fémur proximal (trocánter, fémur y cuello) en mujeres premenopáusicas y postmenopáusicas de la ciudad de México²⁰. En una investigación realizada con mujeres caucásicas no se encontró asociación entre el polimorfismo *TaqI* con la DMO en ningún sitio esquelético incluyendo

Tabla V
Densidad mineral ósea de diversas poblaciones

Referencia	Grupo de estudio	Población	DMOt (g/cm ²) Media ± DE	DMOdf (g/cm ²) Media ± DE
Nuestro estudio	Mujeres de 19 a 30 años	Mexicana	1,096 ± 0,064	0,960 ± 0,107
18	Hombres y mujeres de promedio 43 años	Asiática		0,839 ± 0,112
15	Mujeres de 17 a 24 años	Mexicana	0,960 ± 0,004	0,916 ± 0,108
19	Mujeres caucásicas de 31 a 89 años	Francesa		0,811 ± 0,122
7	Mujeres de 65 a 75 años	Americana	1,003 ± 0,008	0,813 ± 0,010
17	Mujeres de 20 a 35 años	Caucásica	1,098 ± 0,075	
		Hispana	1,115 ± 0,088	
		Asiática	1,068 ± 0,065	

columna vertebral, cadera, antebrazo y cuerpo completo¹⁹. Sin embargo, Rapuri y cols. reportaron que las personas con el genotipo tt tenían una tasa más alta de pérdida de DMO que aquellas que tenían el genotipo TT, lo cual era intensificado por el consumo de cafeína que tenían⁷.

Por otra parte, algunas investigaciones analizan la asociación de los polimorfismos del gen VDR con riesgo de fractura (lo cual se puede considerar como una determinación indirecta del grado de OP o consecuencia del mismo). En el año 2008, Quevedo y cols. reportaron que en las mujeres chilenas de la región del Bio Bio no se observó asociación entre el polimorfismo *TaqI* y el riesgo de fractura¹¹. En cambio, Colin y cols. encontraron en un estudio con 634 mujeres holandesas mayores de 55 años que hay una interacción entre varios polimorfismos del gen VDR (*BsmI*, *Apal* y *TaqI*) y un incremento en el riesgo de fracturas vertebrales secundarias a la OP²². En el 2005, Nguyen y cols., encontraron que el genotipo tt del polimorfismo *TaqI* se asoció con un incremento en el riesgo de fractura de cadera en mujeres postmenopáusicas australianas²³. En ese mismo año, Garner y cols. (2005) encontraron una fuerte asociación entre el polimorfismo *TaqI* y la incidencia de fracturas en mujeres postmenopáusicas francesas¹⁹. Sin embargo un año después en un meta-análisis reportaron que no existe asociación entre la DMO y el polimorfismo *TaqI* del gen VDR²⁴. Es por estos resultados controversiales que es pertinente considerar como una necesidad la realización de estudios en México y específicamente en la zona norte del país en grupos de adultos mayores con y sin fracturas para determinar si este genotipo tiene alguna asociación con la DMO ó con la presencia de fracturas como consecuencia de la OP.

Para probar el objetivo de este trabajo se realizó un análisis de asociación de la DMO con el polimorfismo *TaqI* del gen VDR. En tal análisis no se encontró asociación estadísticamente significativa utilizando las pruebas de regresión lineal simple y ANOVA. Estos resultados permiten sugerir que la DMO no está influenciada significativamente por el polimorfismo *TaqI*. Es posible que el efecto de este polimorfismo

sobre la DMO sea muy discreto comparado con otros factores tales como el estilo de vida (alcoholismo, sedentarismo, consumo de calcio o cafeína, vitamina D, actividad física o a la acción de otros polimorfismos genéticos tales como el de la colágena αI (COLIA 1), receptor de estrógenos α , osteoprotegerina o receptor de la calcitonina, entre otros. Sin embargo, este estudio ofrece las ventajas de ser el primero en realizar un análisis de estas variables en una población joven de México y de aportar datos de prevalencia de los genotipos del polimorfismo *TaqI* del gen VDR en mujeres jóvenes del norte del país. Por lo tanto los resultados de la presente investigación pueden servir para apoyar futuros estudios relacionados a cualquiera de estas variables. A partir de lo encontrado en este estudio se sugiere realizar más investigaciones relacionando a los otros polimorfismos del gen VDR u otros genes relacionados al metabolismo óseo y dar un seguimiento a la muestra de estudio para evaluar no sólo la DMO sino la tasa de pérdida y observar el comportamiento de la DMO después de algunos años.

En conclusión, este es el primer estudio donde se determinan los valores de la densidad mineral ósea en mujeres mexicanas jóvenes, la frecuencia de los genotipos del polimorfismo *TaqI* del gen VDR y se demuestra la falta de asociación entre ambas variables. Estos resultados podrán ser utilizados para establecer el estado actual de la población y determinar si es necesario tomar medidas preventivas para incrementar la DMO.

Referencias

1. World Health Organization. Prevention and management of osteoporosis. *World Health Organ Tech Rep Ser* 2003; 921.
2. Schurman L, Bagur A, Claus-Hermberg H, Messina OD, Negri A, Sánchez A. Guías para diagnóstico, prevención y tratamiento de la osteoporosis 2007. *Rev Arg de Osteo* 2007; 6: 27-42.
3. De Lago-Acosta A, Parada-Tapia M, Somera-Iturbide J. Prevalencia de osteoporosis en población abierta de la Ciudad de México. *Ginecol Obstet Mex* 2008; 76: 261-266.
4. Cole ZA, Dennison EM, Cooper C. The impact of methods for estimating bone health and the global burden of bone disease. *Salud Pública Mex* 2009; 51: 38-45.

5. Clark P, Carlos F, Vázquez D. Epidemiología, costos y carga de la osteoporosis en México. *Rev Metab Oseo y Min* 2010; 8: 152-161.
6. Brown JP, Josse RG. For the Scientific Advisory Council of the Osteoporosis Society of Canada. 2002 clinical practice guidelines for the diagnosis and management of osteoporosis in Canada. *Can Med Ass J* 2002; 167: 1-34.
7. Rapuri P, Gallagher JC, Kinyamu HK, Ryschon KL. Caffeine intake increases the rate of bone loss in elderly women and interacts with vitamin D receptor genotypes. *Am J Clin Nutr* 2001; 74: 694-700.
8. Schurman L, Bagur A, Claus-Hermeberg H, Messina OD, Negri A, Sánchez A. Guías para diagnóstico, prevención y tratamiento de la osteoporosis 2007. *Rev Arg de Osteo* 2007; 6: 27-42.
9. Ferrari S. Human genetics of osteoporosis. *Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism* 2008; 22: 723-735.
10. Gómez-Alonso C, Naves-Díaz ML, Fernández-Martín JL, Díaz-Corte C, Cannata-Andía JB. Metabolismo óseo y polimorfismo del gen del receptor de la vitamina D. *Nefrología* 2001; 21: 45-50.
11. Quevedo LI, Martínez M, Castillo M, Rivera N. Polimorfismos del gen del receptor de vitamina D y riesgo de fractura de cadera en la mujer adulta mayor de la región del Bío Bío. *Rev Méd Chile* 2008; 136: 475-481.
12. Fang Y, Van Meurs JB, D'Alesio A, Jhamai M, Zhao HY, Rivadeneira F, Hofman A, Van Leeuwen J, Jehan F, Pols HA, Uitterlinden AG. Promoter and 3'-UTR haplotypes in the vitamin D receptor gene predispose to osteoporotic fracture: The Rotterdam Study. *Am J Hum Genet* 2005; 77: 807-823.
13. Leib ES, Lewiecki EM, Binkley N, Hamdy RC. Official positions of the International Society for Clinical Densitometry. *J Clin Densit* 2004; 7: 1-6.
14. Sambrook J, Russell D. A molecular cloning manual. Cold Spring Harbor, NY: Cold Spring Harbor Laboratory Press. 2001.
15. Lazcano-Ponce E, Tamayo J, Cruz-Valdez A, Díaz R, Hernández B, Del Cueto R, Hernández-Ávila M. Peak bone mineral area density and determinants among females aged 9 to 24 years in Mexico. *Osteoporos Int* 2003; 14: 539-547.
16. Tamayo J, Díaz R, Lazcano-Ponce E, Muñoz M, Huitrón G, Halley E, Díaz-Montiel JC, Mudgal J, Hernández-Ávila M, Salmerón J. Reference values for areal bone mineral density among a healthy Mexican population. *Salud Pública de Mex* 2009; 51: S56-S83.
17. Liang M, Bassin S, Dutto D, Braun W, Wong N, Pontello AM, Cooper DM, Arnaud SB. Bone mineral density and leg muscle strength in young caucasian, hispanic and asian women. *J Clin Densitom* 2007; 10: 157-164.
18. Vupputuri MR, Goswami R, Gupta N, Ray D, Tandon N, Kumar N. Prevalence and functional significance of 25-hydroxyvitamin D deficiency and vitamin D receptor gene polymorphisms in Asian Indians. *Am J Clin Nutr* 2006; 83: 1411-1419.
19. Garnero P, Munoz F, Borel O, Sornay-Rendu E, Delmas PD. Vitamin D receptor gene polymorphisms are associated with the risk of fractures in postmenopausal women, independently of bone mineral density. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90: 4829-4835.
20. Jaramillo-Rangel G, Cerda-Flores RM, Cardenas-Ibarra L, Tamayo-Orozco J, Morrison N, Barrera-Saldaña HA. Vitamin D receptor polymorphisms and bone mineral density in Mexican women without osteoporosis. *Am J of Human Biol* 1999; 11: 793-797.
21. Morita A, Iki M, Dohi Y, Ikeda Y, Kagamimori S, Kagawa Y, Matsuzaki T, Yoneshima H, Marumo F. Prediction of bone mineral density from vitamin D receptor polymorphisms is uncertain in representative samples of Japanese Women. The Japanese Population-based Osteoporosis (JPOS) Study. *Int J Epidem* 2004; 33: 979-988.
22. Colin EM, Uitterlinden AG, Meurs JB, Bergink AP, Van de Klift M, Fang Y, Arp PP, Hofman A, VanLeeuwen JP, Pols HA. Interaction between vitamin D receptor genotype and estrogen receptor D genotype influences vertebral fracture risk. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88: 3777-3784.
23. Nguyen TV, Esteban LM, White CP, Grant SF, Center JR, Gardiner EM, Eisman JA. Contribution of the collagen I α 1 and vitamin D receptor genes to the risk of hip fracture in elderly women. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90: 6575-6579.
24. Uitterlinden AG, Ralston SH, Brandi ML, Carey AH, Grinber D, Langdah BL, Lips P, Lorenc R, Obermayer-Pietsch B, Reeve J, Reid DM, Amedei A, Bassiti A, Bustamante M, Diez-Perez A, Dobnig H, Dunning AM, Enjuanes A, Fahrleitner-Pammer A, Fang Y, Karczmarewicz E, Kruk M, Van-Leeuwen JP, Mavilia C, Van-Meurs JB, Mangion J, Fiona, McGuigan FE, Pols HA, Renner W, Rivadeneira F, Van-Schoor NM, Scollen S, Sherlock RE, Ioannidis JP. The Association between Common Vitamin D Receptor Gene Variations and Osteoporosis: A Participant-Level Meta-Analysis. *Annals of Internal Medicine* 2006; 145: 255-264.