

EDITORIALE

**Vania Braga,
Silvano Adami**
Centro Ospedaliero
Clinicizzato,
Università di Verona,
Valeggio Sul Mincio
(VR)

REVISIONE DELLA LETTERATURA E RISULTATI DI UNO STUDIO PILOTA DEL GIBIS

Ricerca del gene dell'osteoporosi

I fattori genetici giocano un ruolo importante nella patogenesi dell'osteoporosi. Studi condotti su gemelli e su intere famiglie hanno dimostrato che tra il 75% e l'85% della varianza della densità ossea (BMD) è sotto il controllo genetico (Arden et al, 1996).

Recentemente sono stati fatti notevoli sforzi per scoprire il gene o i geni dell'osteoporosi. Questa ricerca a causa della patogenesi multifattoriale dell'osteoporosi ha condotto a molti risultati confusi e in conflitto tra di loro.

Il lavoro pionieristico di Morrison (Morrison et al, 1994) con il gene del recettore della vitamina D (VDR) ha rappresentato un ragionevole approccio per trovare il gene candidato per l'osteoporosi per la relazione esistente tra vitamina D e metabolismo scheletrico. In seguito diversi altri studi hanno confermato l'associazione tra VDR e massa ossea. Tuttavia, la complessa biologia dello scheletro e la perdita di massa ossea legata all'età rendono molto improbabile che solo un gene sia coinvolto nella malattia. Un altro gene largamente studiato è quello del collagene di tipo I (COL1A1) per il ruolo fondamentale nella regolazione della sintesi delle proteine della matrice ossea (Grant et al, 1996).

Successivamente sono stati studiati i polimorfismi di altri geni candidati come il gene per il recettore della calcitonina (CTR) (Taboulet et al, 1996) e per il recettore alfa degli estrogeni (ERa) (Kobayashi et al, 1996), l'interleuchina 6 (IL-6) (Murray et al, 1997), il transforming factor-beta 1 (TGF-b1) (Langdahl et al, 1997, Yamada et al, 1998), il gene per l'apolipoproteina E (APOE) (Shiraki et al, 1997) e il gene dell'osteocalcina (OC) (Dohi et al, 1998). Tutti questi geni sono stati associati con la massa ossea e/o la presenza di fratture osteoporotiche in alcune popolazioni, ma non in altre: al momento vi è ancora una quasi incompleta conoscenza del significato e del meccanismo d'azione di questi polimorfismi.

In base agli studi analizzati i markers genetici spiegano solo in piccola parte la varianza dei valori di BMD, e i dati concernenti i geni individuali appaiono controversi. Sono almeno due le ragioni dell'apparente discordanza nei risultati degli studi genetici sulla massa ossea.

La prima ragione è che molti fattori influenzano il picco di massa ossea raggiunto in età adulta. Infatti oltre a una componente genetica estremamente variabile, vi è una componente altrettanto variabile che deriva dagli eventi della vita e che comprende le malattie, l'assunzione di farmaci, lo stato pre e postmenopausale, la

Tabella 1. Differenze di densità ossea (%) tra i genotipi del VDR

Campione studiato	Siti scheletrici BMD (g/cm²)	BB	bb	Δ%
Popolazione australiana (Morrison et al, 1994 Nature) N° 311 pre-postm	Colonna	0,99	1,11	10,8
	Femore	0,82	0,88	6,8
Popolazione USA, Studio Framingham (Kiel et al, 1997 JBMR) N° 328 età > 68 anni	Colonna	1,14	1,20	5,0
	Femore	0,76	0,79	3,7
Popolazione olandese, Studio Rotterdam (Uitterlinden et al, 1998 N Engl) N° 1778 età > 65 anni	Colonna	1,03	0,97	5,8
	Femore	0,82	0,79	3,6
Popolazione francese, Studio OFELY (Garnero et al, 1998 JBMR) N° 220 prem età 31-57 anni	Colonna	1,00	1,00	0,0
	Femore	0,92	0,83	1,2
Popolazione USA, Studio SOF (Ensrud et al, 1999 JBMR) N° 531 età > 65 anni	Colonna	0,88	0,86	2,3
	Femore	0,66	0,65	1,5
Popolazione italiana, Studio GIBIS 1999 N° 295 pre-postm età 47-67 anni	Colonna	0,82	0,82	0,0
	Femore	0,64	0,64	0,0

dieta, l'esercizio fisico, l'alcol e il fumo. Occorre ricordare che anche la perdita di massa ossea legata all'età e la velocità di perdita che varia in maniera individuale (Garn, 1970) rappresentano altri fattori in grado di influenzare i valori di BMD.

La seconda ragione che può chiarire la controversia dei dati genetici è legata alla natura e alle frequenze dei polimorfismi genetici tra le varie popolazioni. Una o più varianti alleliche mostrano una prevalenza relativamente elevata in alcuni gruppi etnici, mentre sono meno frequenti in altri. Non è sorprendente pertanto che i vari polimorfismi abbiano frequenze alleliche diverse quando analizzati in popolazioni differenti. Tuttavia è possibile che le associazioni tra le varianti alleliche di questi geni a volte vengano riscontrate e a volte no, e talvolta siano osservate in opposte direzioni. Non è da escludere che i fattori ambientali abbiano un forte impatto sul potenziale genetico relativo al picco di massa ossea. Alla luce di tutte queste osservazioni risulta necessario che gli studi sui polimorfismi vengano condotti su campioni sufficientemente adeguati come numero, in modo da poter essere controllati per più fattori confondenti.

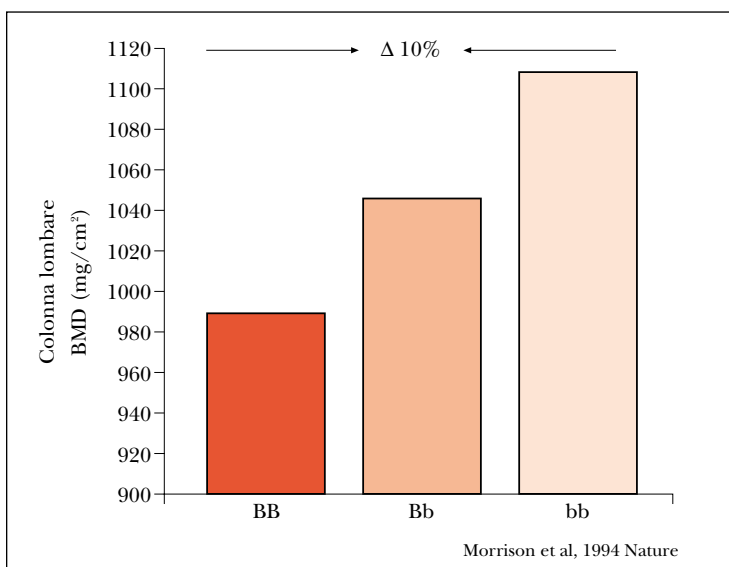
Utilizzo clinico dei markers genetici

L'identificazione dei geni che mediano gli effetti della componente genetica della massa ossea possono offrirci una migliore conoscenza della patogenesi dell'osteoporosi. Ma è possibile prevederne l'utilità pratica nell'identificare i soggetti a rischio per questa malattia?

Relazione tra Vdr e Bmd

Sono stati descritti tre polimorfismi del gene VDR associati con la densità ossea in alcune popolazioni ma non in altre (Cooper et al, 1996). Morrison (Morrison et al, 1994) ha riportato che le variazioni alleliche del gene VDR spiegano per il 70% gli effetti genetici sulla densità ossea nei gemelli e ha dimostrato un'analogia associazione in un gruppo di 311 donne australiane normali. I valori di densità più elevati sono risultati a carico dell'allele b, mentre il meno frequente allele B è risultato associato con valori di BMD inferiori. L'entità della differenza tra i gruppi bb e BB a livello della colonna è di circa il 10% (Tabella 1, Figura 1). Questi dati non sono stati confermati né da un altro studio americano sui gemelli (Hustmyer et al, 1994) e nemmeno da ulteriori studi di Morrison (Morrison et al, 1996). Solo la metà degli studi finora pubblicati (50 fra abstract e lavori "in estenso") ha evidenziato una significativa associazione tra VDR e massa ossea, sebbene le differenze in termini di densità ossea per le varianti alleliche del VDR appaiano modeste. Una metanalisi (Cooper et al, 1996) sui dati di 16 di questi studi ha rivelato una debole associazione tra gli alleli del VDR e i valori di densità ossea a livello dei vari siti scheletrici, ma l'ammontare delle differenze percentuali tra i genotipi estremi sono mediamente dell'ordine del 2% soltanto (Tabella 1, Figura 2). Inoltre alcuni autori hanno riscontrato associazioni opposte: valori di massa ossea più ridotti nei soggetti con genotipo bb e modestamente elevati nei soggetti BB (Uitterlinden et al, 1996, Salamone et al, 1996, Houston et al, 1996). È ragionevole pensare che queste diversità nei risultati dei vari studi dipendano dalle differenze riguardanti le

Figura 1.



dimensioni del campione, l'età dei soggetti studiati, l'origine etnica e i fattori ambientali (van Leekwen et al, 1996, Econs et al, 1996). È ormai acquisito che l'introito di calcio e vitamina D possono modificare gli effetti degli alleli del VDR sul metabolismo del calcio (Krall et al, 1995, Ferrari et al, 1995) (Figura 3). Vi sono anche indicazioni per supporre che la relazione tra il genotipo VDR e la massa ossea venga mascherata nelle popolazioni con elevato introito di calcio (Ralston et al, 1997).

L'effetto maggiore delle varianti genotipiche del VDR sembra riguardare principalmente l'acquisizione della massa ossea al termine dello sviluppo (Yamagata et al, 1994, Kelly et al, 1995, Eisman et al, 1995, Sainz et 1997). Questo significa che un effetto del VDR potrebbe annullarsi con l'avanzare dell'età (Slemenda et al, 1991), tuttavia da alcune osservazioni sulla popolazione anziana (Krall et al, 1995, Ferrari et al, 1995), e in particolare da studi sui gemelli, giunge l'indicazione per un'influenza sulla perdita ossea nell'età avanzata e per la persistenza degli effetti genetici (Flicker et al, 1995). Il rischio di frattura dopo i 65 anni potrebbe riflettere dunque l'interazione tra il patrimonio genetico e quello ambientale.

Relazione tra VDR e rischio di frattura

La relazione tra VDR e rischio di frattura appare incerta (Berg et al, 1996). Diversi studi retrospettivi non hanno evidenziato un'associazione significativa tra polimorfismi del VDR e fratture vertebrali (Riggs et al, 1995, Houston et al, 1996, Melhus et al, 1994, Vandevyver et al, 1997). È noto peraltro che gli studi retrospettivi presentano alcune limitazioni legate alle ridotte dimensioni del campione studiato e alla selezione dei casi-controllo.

Conclusioni più ottimistiche provengono da due studi longitudinali, il Dubbo study (White et al, 1994) condotto sulle donne australiane anziane osteoporotiche, e da un altro più recente, il Nurses study (Feskanich et al, 1998): entrambi riportano che il VDR sarebbe in grado di predire il rischio di frattura a livello del femore, ma non del polso, anche se con risultati opposti sull'individuazione del genotipo più a rischio.

Recentemente, nell'ambito dello studio SOF (Study of Osteoporotic Fractures,

Figura 2.

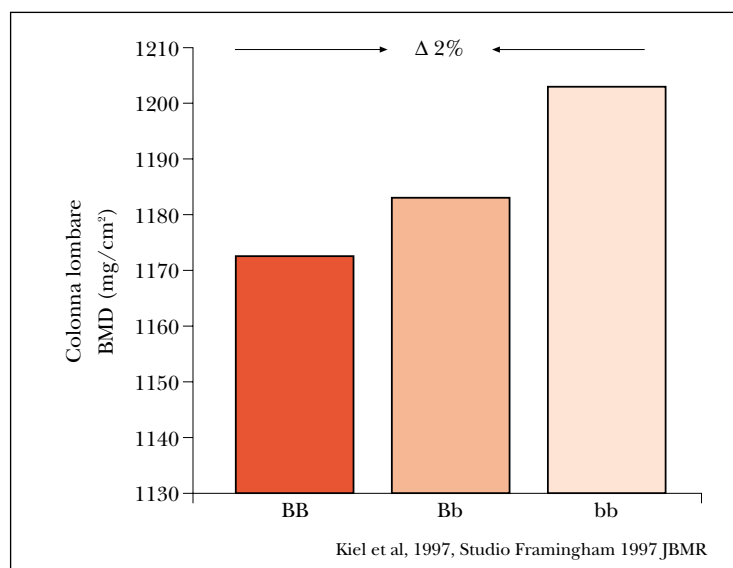
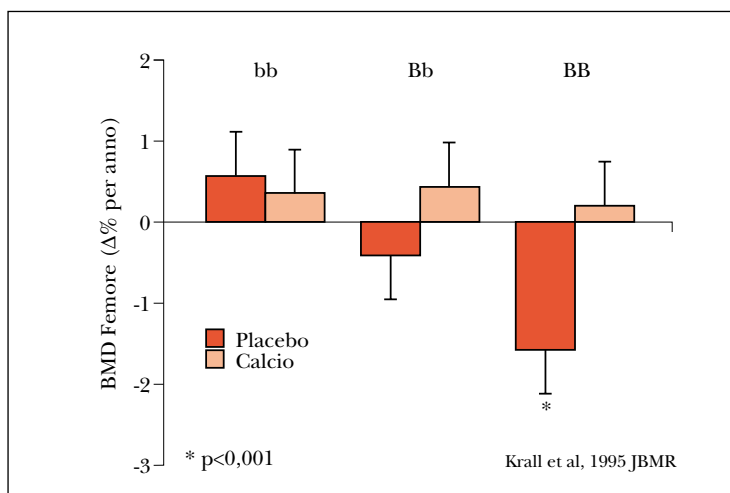


Figura 3.



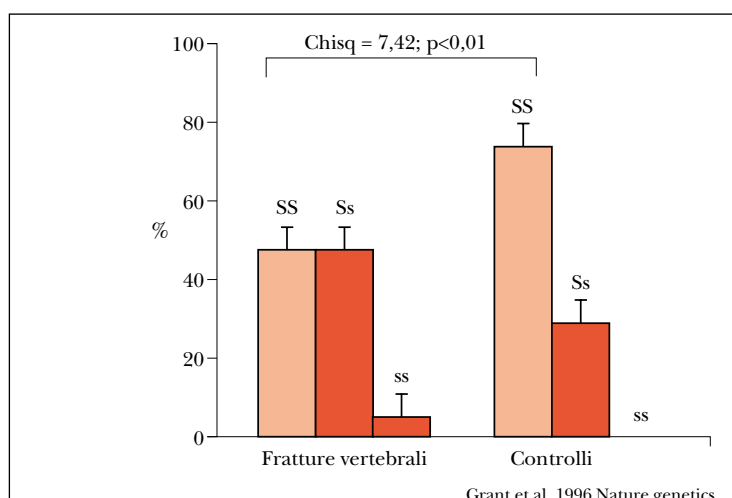
Cummings et al, 1990), cui hanno partecipato 9704 donne americane di razza caucasica e di età superiore ai 65 anni, è stata condotta un'analisi caso-controllo allo scopo di valutare l'esistenza di un'associazione tra polimorfismi del VDR e rischio di fratture del femore, vertebrali e di altro tipo (Ensrud et al, 1999). Le conclusioni, che peraltro vanno applicate soltanto a questa popolazione e non ad altre, appaiono del tutto negative. Gli autori hanno riscontrato che i genotipi del VDR hanno una debole associazione con la massa ossea nelle donne più anziane con o senza fratture, e non sembrano predire il rischio di frattura. I risultati non verrebbero inoltre modificati includendo nell'analisi i fattori confondenti genetici e ambientali, quali l'età, l'etnia, il BMD, il peso, l'apporto di calcio, i supplementi di vitamina D e l'assunzione di estrogeni.

Commento. La determinazione del VDR difficilmente si propone come test utilizzabile dal punto di vista della pratica clinica. L'associazione tra VDR e massa ossea risulta nel complesso relativamente modesta e alquanto incerta è quella tra VDR e rischio di frattura.

Relazione tra COL1A1 e BMD

Il collagene di tipo I è il principale costituente dell'osso, pertanto è ragionevole pensare che i relativi geni rappresentino ulteriori candidati nella regolazione genetica della massa ossea. È ormai acquisito che nell'osteogenesi imperfetta vi è una mutazione nella proteina codificante le regioni dei geni per il collagene di tipo I che può portare a un quadro di grave demineralizzazione ossea. Nei soggetti osteoporotici le catene collageniche sono normali, tuttavia è stato identificato un polimorfismo nel sito regolatore del gene COL1A1 che sembra essere più frequente rispetto ai controlli normali (Grant et al, 1996). Questo polimorfismo che si trova nel sito di legame per la trascrizione del fattore SP1 nel primo introne del COL1A1, risulta associarsi non solo con la massa ossea ma anche con le fratture osteoporotiche in diverse popolazioni caucasiche (Garnero et al, 1998, Grant et al, 1996, Uitterlinden et al, 1998). Questo fa sì che il COL1A1 acquisti particolare interesse, dal momento che l'associazione con le fratture è più forte di quella tra genotipo e massa ossea. È da sottolineare anche che questo polimorfismo è pressoché assente nelle popolazioni dell'Asia e dell'Africa, dove peraltro più bassa è

Figura 4.



l'incidenza di fratture osteoporotiche (Beavan et al, 1998).

Uno dei primi studi sul COL1A1 è quello di Grant del 1996, in cui vengono presi in considerazione due diversi gruppi etnici della Gran Bretagna. I dati dimostrano che l'effetto genetico del COL1A1 è fortemente associato con i valori di massa ossea ridotti e la relazione appare più stretta a livello della colonna. In particolare l'allele s appare più frequente nei soggetti con osteoporosi grave associata alle fratture vertebrali (Figura 4).

Lo studio sulla popolazione francese (Garnero et al, 1998) ha riscontrato l'associazione tra COL1A1 e BMD soltanto a livello della colonna e del total body. Non vi sono invece differenze tra i genotipi a livello del polso e del femore. Le ragioni di questa diversità a seconda del sito scheletrico considerato rimangono sconosciute, anche se è acquisito che il contributo genetico-ambientale alla massa ossea è sito-specifico. Lo dimostrano gli studi condotti sui modelli dei gemelli e di madre-figlia dove l'effetto genetico sul BMD del femore è più modesto rispetto a quello sulla colonna (Pocock et al, 1987, Seeman et al, 1989). Non sono ancora noti i meccanismi cellulari e molecolari che spiegano l'associazione tra COL1A1 e massa ossea. Si potrebbe supporre l'esistenza di una differenza significativa nel turnover del collagene. Il lavoro di Garnero ha esplorato questa ipotesi anche mediante la valutazione dei markers biochimici attualmente disponibili. Dai risultati emerge che il COL1A1 si associa con il procollagene (PICP) ma non con gli altri indicatori di turnover osseo. In particolare i valori più bassi di procollagene si osservano negli individui ss. Questa associazione il cui significato fisiologico rimane da chiarire, va interpretata con cautela, anche perché il numero di soggetti ss che mostra una riduzione del procollagene è piuttosto ridotto (9/215, 4%). In precedenti studi (Kelly et al, 1991, Tokita et al, 1994) è stata descritta l'esistenza di un'influenza genetica sui livelli serici dell'osteocalcina e del procollagene nelle donne sane in premenopausa. Questo suggerisce che durante lo sviluppo gli effetti genetici sul turnover dell'osso potrebbero essere significativi per l'acquisizione del picco di massa ossea.

Successivamente nell'ambito dello Studio Rotterdam, condotto su un campione di vaste dimensioni della popolazione olandese, è stato dimostrato un evidente effetto del carico allelico di s sia sulla densità ossea che sul rischio di frattura (Uitterlinden

et al, 1998). Appare significativa la relazione tra COLIA1 e BMD della colonna e del femore: i valori di densità risultano più elevati per il genotipo SS, intermedi per il genotipo Ss e più bassi per il genotipo ss. I soggetti Ss ed ss presentano un rischio di frattura circa 2 volte superiore a quello dei soggetti SS.

Alle stesse conclusioni pervengono gli autori di un recente studio caso-controllo sulla popolazione britannica (Keen et al, 1999), dove l'aumentato rischio di frattura associato con l'allele s risulta indipendente dai valori di BMD. Pertanto è suggestivo pensare che il COLIA1 possa predisporre alle fratture influenzando altri determinanti del rischio fratturativo come la qualità dell'osso o la geometria dello scheletro. Non è da escludere che i soggetti più a rischio con genotipo ss abbiano un'alterata produzione di collagene con conseguente riduzione del picco di massa ossea e probabilmente dello spessore delle trabecole. L'ipotesi che il genotipo ss si associ a un'alterata produzione del collagene risulta peraltro in accordo con precedenti dati istomorfometrici secondo i quali i soggetti con fratture vertebrali hanno una ridotta capacità di formazione ossea (Eriksen et al, 1990).

In linea con quanto riscontrato nelle popolazioni della Gran Bretagna e dell'Olanda sono i dati di uno studio danese dove (Langdahl et al, 1998) per la prima volta viene identificato un marker genetico di massa ossea anche nei maschi. Questo accresce la possibilità che il COLIA1 abbia un valore clinico nell'identificare i sottogruppi dei soggetti ad elevato rischio di osteoporosi in entrambi i sessi. Va detto comunque che il COLIA1 rappresenta solo uno dei tanti geni che predispongono all'osteoporosi. Infatti, secondo i dati di questo lavoro, anche se il raro genotipo ss cosiddetto sfavorevole, conferisce un elevato rischio relativo per le fratture osteoporotiche (RR=10), quasi il 52% dei pazienti fratturati risultano omozigoti per l'allele S cosiddetto favorevole. Questo suggerisce che possano essere coinvolti anche altri geni. In realtà le analisi di segregazione (Gueguen et al, 1995) e gli studi sulle famiglie hanno evidenziato che la massa ossea è verosimilmente sotto il controllo genetico di più geni con modesto effetto piuttosto che di un solo gene con largo effetto (Soroko et al, 1994, Sowers et al, 1992).

Le informazioni sul valore predittivo del COLIA1 in altre popolazioni sono limitate. Negativi sono gli studi condotti in Svezia e Corea (Lideen et al, 1998, Han et al, 1999). Nel primo lavoro non emergono differenze significative di massa ossea genotipo specifiche, nel secondo il genotipo COLIA1 era assente nella popolazione.

Commento. Nella maggioranza degli studi analizzati è risultata un'associazione tra COLIA1 e densità ossea e COLIA1 e fratture. Tuttavia i dati vanno presi con cautela per due ragioni: le differenze tra i genotipi estremi sono modeste (4-5%) (Tabella 2) ed estremamente ridotta è la percentuale di soggetti ss (Tabella 7).

Relazione tra CTR e BMD

Un altro gene più recentemente studiato nell'osteoporosi è quello del recettore della calcitonina (CTR). La calcitonina è un ormone implicato nel riassorbimento dell'osso e agisce attraverso specifici recettori presenti in largo numero sugli osteoclasti (Chambers et al, 1982, Nicholson et al, 1986). Nel 1996 Taboulet ha isolato un polimorfismo del gene del CTR e ha osservato che nella popolazione francese le varianti alleliche più rappresentate sono CT e TT (Tabella 3). La distribuzione genotipica del CTR risulta completamente differente nella popolazione giapponese (Nakamura et al, 1997), dove è più frequente il genotipo omozigote CC (70%) (Tabella 3). Questo rafforza l'importanza dell'origine etnica come variabile da prendere in considerazione per spiegare frequenze diverse per

Tabella 2. Differenze di densità ossea ($\Delta\%$) tra i genotipi del COL1A1

Campione studiato	Siti scheletrici BMD BMD (g/cm ²)	SS	ss	$\Delta\%$
Popolazione olandese, Studio Rotterdam (Uitterlinden et al, 1998 N Engl) N° 1778 età > 65 anni	Colonna	1,03	0,97	5,8
	Femore	0,82	0,79	3,6
Popolazione francese, Studio OFELY (Garnero et al, 1998 JBMR) N° 220 prem età 31-57 anni	Colonna	1,01	0,98	4,0
	Femore	0,83	0,80	0,3
Popolazione britannica (Keen et al, 1999 Ar Rheum) N° 185 età 45-64 anni	Colonna	0,96	0,92	4,0
	Femore	0,75	0,75	0,3
Popolazione italiana Studio GIBIS 1999 N° 295 pre-postm età 47-67 anni	Colonna	0,82	0,83	1,0
	Femore	0,65	0,61	6,1

uno stesso gene.

Successivamente Taboulet ha esaminato se ci fosse una relazione tra CTR e massa ossea in 215 donne in menopausa, suddivise in due gruppi con o senza fratture osteoporotiche (polso e vertebre) (Taboulet et al, 1998). I valori di BMD a livello della colonna e del femore risultavano significativamente più alti negli individui eterozigoti CT. Questi soggetti inoltre apparivano più protetti verso l'osteoporosi rispetto agli omozigoti (TT e CC) non solo per la presenza di valori di densità superiori, ma anche per la presenza di un rischio di frattura più basso. Secondo i dati di questo studio il CTR potrebbe rivelarsi di un qualche utilizzo per valutare il rischio di frattura, tuttavia i risultati devono essere confermati su un campione molto più numeroso poiché il genotipo CC è risultato piuttosto raro (6.5%) (Tabella 3). È interessante sottolineare come la frequenza degli eterozigoti in Giappone è molto più bassa (20%) che nel gruppo studiato da Taboulet (41%) e questo potrebbe spiegare un aumentato rischio di fratture vertebrali nella popolazione giapponese (Ross et al, 1995).

Negativi invece sono i risultati di un altro studio di dimensioni ridotte che è stato condotto su un gruppo di donne italiane in menopausa e senza fratture osteoporotiche (Masi et al, 1998). All'interno di questa popolazione non sono state osservate significative differenze dei valori di BMD in relazione ai tre genotipi del CTR.

Commento. Non si possono trarre conclusioni su questo genotipo. I dati disponibili sono troppo scarsi e gli studi sono stati condotti su campioni relativamente ridotti. Pertanto sono necessarie ulteriori conferme provenienti da altri gruppi di ricerca.

Tabella 3. Frequenze Genotipiche (%) del CTR

Campione studiato	CC	CT	TT
Popolazione Giapponese (Nakamura et al, 1997 Hum Genet) N° 117	70	20	10
Popolazione francese (Taboulet et al, 1998 Hum Mol Genet) N° 215 età >65 anni	6,5	44,6	48,8
Popolazione italiana (Masi et al, 1998 Bioch Bioph Res Comm) N° 201 47-76 anni	10,9	49,7	39,3
Popolazione italiana, Studio GIBIS 1999 N° 295 età 47-67 anni	10,7	41,3	47,8

Predizione della risposta alla terapia

I markers genetici possono rivelarsi uno strumento utile nella scelta del trattamento più adeguato? Un genotipo può suggerire l'importanza di intervenire in un gruppo più a rischio?

Tutti gli studi fatti sulla possibilità che il genotipo individuale influenzi la risposta alla terapia per l'osteoporosi hanno esaminato il VDR.

Apporto di Calcio

È ammesso in generale un coinvolgimento funzionale degli alleli del VDR nell'omeostasi del calcio e nella mineralizzazione dell'osso. Gli studi iniziali hanno consentito di riscontrare l'interazione tra il gene del VDR, l'assorbimento di calcio e i livelli di calcio nella dieta. Il lavoro sulle donne premenopausali di Salomone et al, 1996 riporta che i genotipi del VDR sono significativamente associati con la densità ossea solo nei soggetti con relativamente basso introito di calcio. Analogamente da altre osservazioni risulta che donne più anziane in menopausa con genotipo BB hanno valori di assorbimento di calcio più bassi di quelle bb in presenza di dieta a basso e non ad alto contenuto di calcio, suggerendo che, in condizioni di basso apporto del minerale, vi è una ridotta efficienza dell'assorbimento intestinale di calcio (Krall et al, 1995, Dawson-Hughes et al, 1996) (Figura 3). L'adattamento a un basso introito di calcio si acquisisce mediante la produzione di 1,25-diidrossivitamina D, il metabolita fisiologicamente attivo della vitamina D, che agisce mediante il recettore della vitamina D per aumentare l'assorbimento intestinale di calcio. L'1,25-diidrossivitamina D controlla l'omeostasi calcica anche attraverso la soppressione dei livelli di paratormone. In teoria le varianti alleliche del VDR potrebbero influenzare il numero dei recettori, sebbene non siano state descritte variazioni della densità recettoriale (Barger-Lux et al, 1995). In alternativa potrebbero influenzare la capacità del recettore nel legare la vitamina D o l'abilità del complesso recettore-vitamina D nel legarsi al DNA. Ognuna di queste

modificazioni risulterebbe in grado di ridurre l'effetto della vitamina D, rendendo pertanto necessario un aumento dell'apporto calcico.

In generale tutti i dati sui trattamenti con calcio e vitamina D supportano l'idea di differenze genetiche nella risposta alla terapia. Le conclusioni tuttavia appaiono controverse a seconda delle popolazioni analizzate. In alcune, come nello studio di Framingham comprendente soggetti anziani, il maggior successo terapeutico veniva acquisito nel gruppo bb (Kiel et al, 1997), in altre nel gruppo BB (Krall et al, 1995), in altre era ancora il genotipo Bb a trarne i maggiori benefici (Ferrari et al, 1995). È verosimile che le variazioni nelle frequenze genotipiche del VDR, la diversa associazione tra VDR e BMD a seconda delle origini etniche, le differenze relative all'età dei soggetti (soggetti premenopausali in Salamone et al, 1996, soggetti postmenopausali in Kiel et al, 1997) e all'apporto di calcio con la dieta siano alla base di questi risultati contrastanti tra di loro.

Infine, poiché l'effetto delle varianti genotipiche del VDR sembra essere presente anche prima della pubertà, una dieta precoce ricca di calcio, avrebbe dei benefici sul picco di massa ossea (Ferrari et al, 1998).

Supplementi di vitamina D

Il primo studio longitudinale sugli effetti dell'apporto di vitamina D (400 UI/die) è stato condotto da Graafmans nel 1997 in soggetti anziani di età superiore ai 70 anni. I dati dimostrano che l'effetto della vitamina D sulla densità ossea è genotipo-specifico.

Nei pazienti trattati si assiste ad un aumento significativo dei valori di BMD a livello del femore. Tuttavia il guadagno di massa ossea risulta di ben tre volte superiore nei sottotipi BB e Bb rispetto al gruppo bb. Un analogo studio condotto sulla popolazione giapponese (Matsuyama et al, 1995) giunge a conclusioni opposte. Infatti è il genotipo bb che risulta associarsi a una migliore risposta terapeutica. Queste osservazioni se da un lato confermano l'eterogeneità allelica del locus del VDR quando valutato in differenti popolazioni, dall'altro non escludono che anche altri fattori come la nutrizione influenzino il metabolismo dell'osso.

Etidronato ciclico

In un lavoro recente (Marc et al, 1999) sono state osservate differenze genotipo-specifiche a carico del VDR anche in risposta al trattamento di un anno con etidronato ciclico e calcio. Lo studio è stato condotto in un gruppo omogeneo di soggetti osteoporotici, e questo ha consentito l'eliminazione di tutte le possibili variabili confondenti. Dai risultati emerge un guadagno significativo dei valori di BMD a livello della colonna lombare superiore nei soggetti BB (+7%) rispetto ai soggetti bb (+3.6%).

Commento. È acquisito che soggetti con un determinato genotipo sono più responsivi ad alcuni trattamenti. In generale dagli studi analizzati emerge l'importanza fondamentale dell'apporto di calcio e vitamina D, ma appaiono ancora troppo confusi e contrastanti i dati sui genotipi specifici, che dovrebbero suggerire l'opportunità di impiegare una terapia piuttosto che un'altra.

Risultati dello studio italiano GIBIS 1999

Abbiamo condotto uno studio pilota in cui sono stati valutati i polimorfismi di tre geni coinvolti nella regolazione della massa ossea: il gene che codifica il recettore della vitamina D (VDR); il gene per il collagene di tipo I (COLIA1) e il gene per il

recettore della calcitonina (CTR).

La casistica, comprendente più gruppi etnicamente poco omogenei provenienti dal nord, dal centro e dal sud dell'Italia, era composta da 295 donne menopausali di età compresa tra i 42 e gli 80 anni e 27 donne premenopausali di età compresa tra i 17 e i 58 anni (*Tabelle 4 e 5*). La valutazione densitometrica veniva eseguita a livello della colonna lombare e del femore mediante DEXA utilizzando vari strumenti. I dati venivano espressi in termini di Z-score, per consentirne l'immediata correzione per l'età. Il DNA utilizzato per l'analisi dei polimorfismi della lunghezza dei

Tabella 4. Caratteristiche antropometriche della popolazione

n°	295
età	57,55±10,34
ysm	8,87±7,89
peso (Kg)	64,04±15,05
altezza (m)	1,573±0,086
BMI (Kg/m ²)	25,71±5,46

Tabella 5. Campione studiato

SOGGETTI	n°	età (range)
premenopausa	27	17-58
postmenopausa	268	42-80

Tabella 6. Frequenze genotipiche (%) del VDR

Campione studiato	SS	Ss	ss
Popolazione francese, Studio OFELY (Garnero et al, 1995 JBMR) N°189 prem	17	51	32
Popolazione olandese, Studio Rotterdam (Uitterlinden et al, 1997 JBMR) N° 81 età > 70 anni	23,5	48,1	28,4
Popolazione USA, Studio Framingham (Kiel et al, 1997 JBMR) N° 328 età > 68 anni	14	49	37
Popolazione spagnola(Gomez et al, 1999 OI) N° 162 età > 65 anni	16,9	44,6	38,3
Popolazione italiana, Studio GIBIS 1999 N° 295 età 47-67 anni	26,2	43	30,6

frammenti di restrizione (RFLP) veniva estratto dai leucociti di sangue periferico mediante procedure standardizzate (Morrison et al, 1994, Grant et al, 1996, Nakamura et al, 1997).

Le frequenze genotipiche del gene del VDR riscontrate nella nostra popolazione appaiono analoghe a quelle delle altre popolazioni Caucasiche (*Tabella 6, Figura 5*). Nelle popolazioni di razza bianca e di estrazione nordeuropea l'allele BB è presente in circa il 10-20% degli individui, il bb in circa il 30-40%, il Bb nel 50%.

Per quanto riguarda il gene del COLIA1 le frequenze genotipiche si discostano da quelle delle altre popolazioni del Nord Europa in particolare per il gruppo ss, che mostra una prevalenza più elevata (*Tabella 7, Figura 6*). Questi dati costituiscono un'ulteriore conferma della presenza di variazioni alleliche tra le diverse popolazioni europee, già evidenziata in altri studi (Beavan et al, 1998).

L'effetto del polimorfismo del COLIA1 non è risultato significativo sulla massa ossea a livello dei vari distretti scheletrici valutati. Tuttavia i valori di BMD apparivano lievemente superiori nei soggetti con genotipo SS e più bassi all'interno del gruppo ss.

Le frequenze genotipiche del polimorfismo del CTR riscontrato nella nostra popolazione risultano in analogia con quelle delle altre popolazioni Caucasiche (Taboulet et al, 1998, Masi et al, 1998) e differenti dai giapponesi (Nakamura et al, 1997). Il genotipo CC rappresenta circa il 20% della popolazione generale (*Tabella 3, Figura 7*).

Non abbiamo riscontrato una significativa relazione tra il gene del CTR e i valori di Z-score, anche se si potevano osservare modeste riduzioni della massa ossea nei soggetti con genotipo CC a livello della colonna.

Tabella 7. Frequenze genotipiche (%) del COLIA1

Campione studiato	SS	Ss	ss
Popolazione britannica, Aberdeen N° 205, London N° 94 (Grant et al, 1996 Nature) N° 299 età 54-62 anni	61	36	2,7
Popolazione australiana, (Grant et al, 1997 Bone) N° 58 MZ, N° 55 DZ gemelli età 40-67 anni	61,7	34,7	3,6
Popolazione olandese, Studio Rotterdam (Uitterlinden et al, 1998 NE) N° 1778 età > 65 anni	67	30	3,2
Popolazione francese, Studio OFELY (Garnero et al, 1998 JBMR) N° 220 prem età 31-57 anni	61	35	4
Popolazione britannica (Keen et al, 1999 Ar Rheum) N° 185 età 45-64 anni	61	36	27
Popolazione italiana, Studio GIBIS 1999 N° 295 età 47-67 anni	48,8	37,4	13,7

Figura 5.

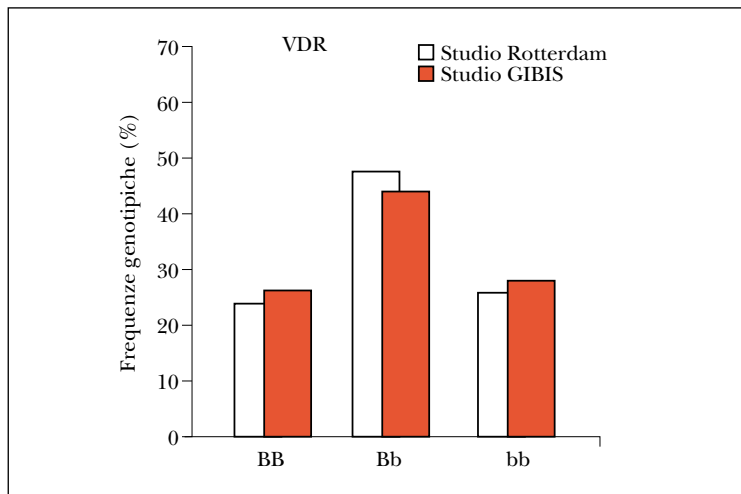


Figura 6.

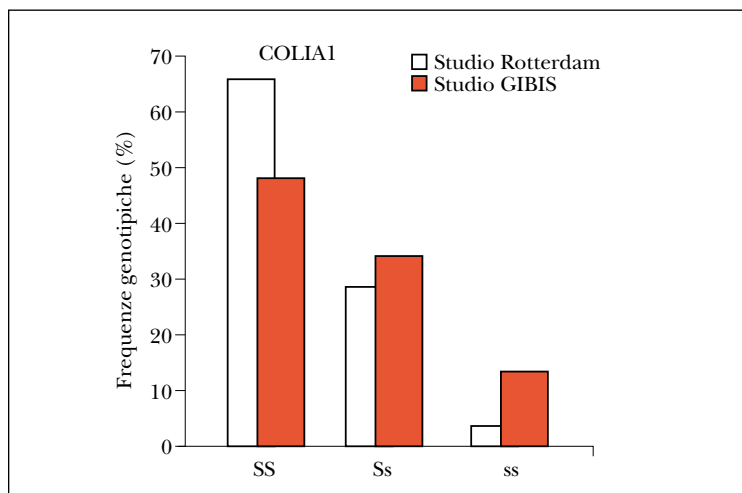
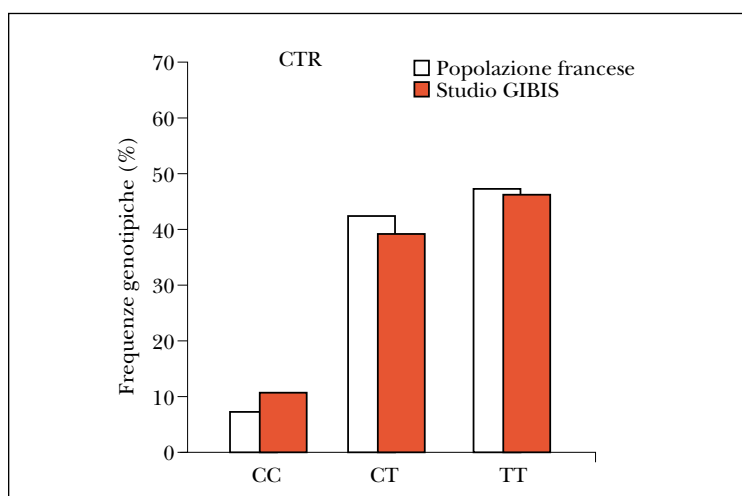


Figura 7.



Commento. Un difetto intrinseco allo studio è che gli esami densitometrici disponibili sono risultati relativamente pochi ed eseguiti utilizzando tecniche diverse o inadeguate. Per molti centri i valori densitometrici peraltro sono stati raccolti in maniera incostante. Inoltre la popolazione studiata era etnicamente diversa. Per avere una ragionevole probabilità di dimostrare la relazione tra genotipo e massa ossea sarebbe stato necessario esaminare un campione molto più numeroso. Tutto questo ha limitato l'obiettivo dello studio alla semplice valutazione della prevalenza dei polimorfismi nella popolazione italiana.

È stato quindi rilevato come le frequenze dei polimorfismi relativi ai geni del VDR e del CTR siano simili a quelle riscontrate in altre popolazioni caucasiche. Il genotipo ss per il COLIA 1 è invece risultato più frequente rispetto alle altre popolazioni del Nord-Europa. Il significato di questo dato rimane inspiegato, anche in considerazione del fatto che l'incidenza di osteoporosi nel nostro paese non si discosta da quella media europea.

La Bibliografia è disponibile a richiesta presso l'Editore

Medici partecipanti

Prof. Silvano Adami
Centro Riabilitazione
Osteoarticolare
C.O.C. Ospedale di Valeggio
sul Mincio, Verona

Dott. Angela Maria Becorpi
I Clinica Ginecologica, Firenze

Dott. Fabio Bertolissi
Unità Operativa di
Endocrinologia,
Azienda Ospedaliera di Udine

Prof. Gerolamo Bianchi
Ospedale La Colletta, Arenzano
(GE)

Dott. Maurizio Caminiti
Servizio di Reumatologia
Azienda Ospedaliera di Reggio
Calabria

Prof. Glauco Cheriè Ligniere
Div. Reumatologia, Istituto
Ortopedico Pini, Milano

Dott. Fernando Di Chio
Ospedale di Carbonara, Bari

Prof. Paolo Filippini
Dip. Medicina Clinica Patologia
e Farmacologia
Università di Perugia

Dott. Mario Fumagalli
Divisione Medicina Riabilitativa II
ICP, Milano

Dott. Diego Giuntini
III Divisione Medica
Ospedale di Cattinara, Trieste

Dott. Franco Grimaldi
Unità Operativa di
Endocrinologia,
Azienda Ospedaliera di Udine

Dott. Giovanni Iolascon
Servizio Osteoporosi P.D.C.
II Università di Napoli

Dott. Giorgio Lalloni
INRCA, Roma

Dott. Giovanni La Montagna
Div. Medicina Generale
e Reumatologia
II Università di Napoli

Dott. Francesco La Palombara
U.O. Medicina Interna,
Ospedale Pellegrini, Napoli

Dott. Claudio Marocci
Dip. di Endocrinologia
e del Metabolismo -
Medicina del Lavoro
Università di Pisa

Dott. Antonia Matina
Clinica Ortopedica
Università di Palermo

Prof. Domenico Maugeri
Divisione Medicina
Presidio Ospedaliero Cannizzaro,
Catania

Prof. Giovanni Minisola
Unità Organizz. Reumatologia
Ospedale Villa Betania, Roma

Dott. Giuseppe Mirabella
Ospedale E. Albanese, Palermo

Prof. Gioacchino Mollica
Clinica Osterico-Ginecologica
Università di Ferrara

Dott. Corrado Morbidelli
Centro Osteoporosi INRCA,
Ancona

Dott. Aldo Trotta
Unità Operativa Medicina
Generale

Ospedale S. Salvatore, L'Aquila