

JOURNAL FÜR MENOPAUSE

JAP D, BECKMANN MW, FASCHING P, NIEDERACHER D, OPPELT PG
Genetik der Osteoporose

Journal für Menopause 2001; 8 (3) (Ausgabe für Schweiz), 20-27

*Journal für Menopause 2001; 8 (3) (Ausgabe für Deutschland)
19-25*

*Journal für Menopause 2001; 8 (3) (Ausgabe für Österreich)
19-25*

*Journal für Menopause 2001; 8 (Sonderheft 1) (Ausgabe für
Deutschland), 10-16*

Homepage:

www.kup.at/menopause

**Online-Datenbank mit
Autoren- und Stichwortsuche**

ZEITSCHRIFT FÜR DIAGNOSTISCHE, THERAPEUTISCHE UND PROPHYLAKTISCHE ASPEKTE IM KLIMAKTERIUM

GENETIK DER OSTEOPOROSE

Genetics of osteoporosis

Summary

Osteoporosis is a systemic and common disorder affecting bone density and bone metabolism. The economic impact of this disease is of great importance. Most of the affected women have been shown to have type II osteoporosis. At present, the diagnostic parameters measure the status quo of bone density and/or bone metabolism. A predictive parameter would be useful to initiate treatment before bone mass decreases. In some studies, the vitamin D receptor polymorphism has been shown to

correlate with bone density and bone metabolism, but the results are not conclusive. Research in the genetic basis of osteoporosis is still at its infancy, but of great scientific and non-scientific value. This may lead to new and improved therapeutic targets for the treatment of osteoporosis.

Key words: genetics, bone density, osteoporosis, diagnosis, bone turnover, bone metabolism, vitamin-d, receptor, alleles, genotype, restriction fragment length polymorphism, BSM I

wiegend mit postmenopausaler (Typ I) Osteoporose. Bei der senilen Osteoporose liegt das Verhältnis zwischen Männern und Frauen bei 1:2. Tabelle 1 stellt die derzeit gängige Einteilung der Osteoporose dar.

Um die Systemerkrankung Osteoporose frühzeitig therapieren zu können, wäre ein prädiktiver Faktor in der Osteoporosedagnostik von großem Wert (Tab. 2). Zwillingsstudien und Studien an Mutter-Tochter-Paaren lassen auf einen starken genetischen Einfluß bei der Entstehung der Osteoporose schließen [4, 5]. Dieser genetische Hintergrund ist komplex. Zusätzlich haben Umwelteinflüsse und individuelle Faktoren, wie Ernährungs- oder Bewegungsfaktoren, einen signifikanten Einfluß auf die Knochendichte bzw. den Knochenmetabolismus.

Das erste Gen, welches als Marker für den Knochenstoffwechsel beschrieben wurde, ist das Gen für den Vitamin D-Rezeptor (VDR). 1994 veröffentlichten Morrison et al. eine Studie, in der die Knochendichte mit einem Restriktion-Fragment-Längen-Polymorphismus (RFLP) des VDR korreliert wurde [6]. Dabei wurden drei verschiedene Restriktionsenzyme, BsmI, ApaI und TaqI, verwendet, wobei die Alleltypisierung mittels BsmI die stärkste Korrelation zur Osteoporose zeigte. Bei dieser Analyse wird am 3'-Ende des VDR ein Basenaustausch untersucht. Es wird mittels Polymerasekettenreaktion ein 825 Basenpaare großes Fragment synthetisiert, welches die zu untersuchende Region beinhaltet [6]. Ein Primer liegt im Exon 7 (VDR I), der zweite im Intron 8 (VDR II) des Vitamin D-Rezeptorgens. Bei Vorliegen der Schnittstelle für das Restriktionsenzym BsmI wird das 825 bp lange Fragment in zwei Fragmente der Längen 650 bp und 175 bp geteilt und mit „b“ bezeichnet (Abb. 1). Beim Fehlen der Schnittstelle verbleibt das PCR-Fragment in seiner ursprünglichen Größe von 825 bp und wird mit „B“ bezeichnet. Somit

ZUSAMMENFASSUNG

Die Systemerkrankung Osteoporose ist die häufigste Knochenerkrankung, die in den letzten Jahren aufgrund der sozioökonomischen Bedeutung zunehmend Beachtung erfährt. Betroffen sind zum Großteil Frauen, die an der postmenopausalen Osteoporose (Typ I) erkranken. Da bis dato nur Diagnostika zur Verfügung stehen, die einen Status quo der Erkrankung liefern, wäre ein prädiktiver Faktor von hohem klinischem Wert. Die bisher veröffentlichten Studien, die den Zusammenhang des Vitamin D-Rezeptor-Polymorphismus und der Knochendichte- bzw. des Knochenmetabolismus an einer Vielzahl von ethnischen Populationen untersuchten, konnten bisher nur widersprüchliche Ergebnisse liefern. Die Forschung zur Aufdeckung der genetischen Basis der Osteoporose oder des Knochenstoffwechsels allgemein ist noch in ihren Anfängen. Die Untersuchungen von potentiellen Genen und ihren Polymorphismen sind von wissenschaftlichem Interesse und derzeit ohne klinische Relevanz. Sie zeigen potentielle Wege und Angriffspunkte auch in der Therapie und Prävention der Osteoporose.

EINLEITUNG

Die Systemerkrankung Osteoporose wird laut WHO-Richtlinien als eine Abnahme der Knochensubstanz um mehr als 2,5 Standardabweichungen (SD) zu einem jungen Vergleichskollektiv definiert. Die Abnahme der Knochendichte um 1,5–2,5 SD bezeichnet man als Osteopenie. In Deutschland leiden ca. 5 bis 7 Millionen Menschen an Osteoporose. Osteoporose ist damit die häufigste Systemerkrankung des Knochens. Das Lebenszeitrisko, eine osteoporosebedingte Fraktur zu erleiden, beträgt für Frauen ca. 40 % und für Männer ca. 13 % [1]. Hauptlokalisationen dieser Frakturen sind der distale Radius, die Wirbelsäule und der proximale Femur [2]. Dabei sind nicht nur die Behandlungen der Frakturen als solche, sondern auch deren Folgen zu berücksichtigen. So beträgt die Mortalität der proximalen Femurfraktur etwa 10–30 %. Die osteoporosebedingten Kosten für das Gesundheitssystem betragen ca. 1 Milliarde DM jährlich und stellen ein erst in den letzten Jahren erkanntes gesundheitspolitisches Problem dar [3]. Der größte Teil der Osteoporoseerkrankten sind Frauen (80 %), über-

Tabelle 1: Einteilung der Osteoporose

I. Primäre Osteoporose

- A. Idiopathische Osteoporose (juvenil, adult, prämenopausal, präsenil)
- B. Postmenopausale Osteoporose (Typ I)
- C. Senile Osteoporose (Typ II)

II. Sekundäre Osteoporose

- A. Endokrin/metabolisch
Cushing-Syndrom, Hyperthyreose, Hypogonadismus, Hyperparathyreoidismus, Akromegalie, Diabetes mellitus, Laktasemangel, Homozystinurie, Hyperkalziurie
- B. Iatrogen/medikamentös
Glukokortikoide, Heparine, Schilddrüsenhormone, Danazol, LH-RH-Analoga, Gluthedimid, Laxantien, Cholestyramin, langwirkende Benzodiazepine
- C. Myelogen/onkologisch
Diffuse Knochenmarkskarzinose, lymphoproliferative Erkrankungen, Mastozytose, multiples Myelom
- D. Parainfektios/immunogen
Chronische Polyarthrit, Morbus Crohn
- E. Inaktivität/Immobilisation
Bettruhe, Paraplegie, Hemiplegie, Raumfahrt
- F. Hereditäre Bindegewebserkrankungen
Osteogenesis imperfecta, Marfan- oder Ehlers-Danlos-Syndrom
- G. Im Rahmen komplexer Osteopathien
Renale Osteopathie (chronische Niereninsuffizienz), Intestinale Osteopathie (chronische Malabsorption)

Tabelle 2: Die verfügbaren und in Aussicht stehenden Diagnostikmöglichkeiten der Osteoporose

Anamnese

Bildgebenden Verfahren → **Knochenstruktur**

- Single/dual photon absorptiometry
- Dual x-ray absorptiometry (DXA)
- Quantitative Computertomographie (qCT)
- Ultraschall

Status quo

Laborverfahren → **Knochenmetabolismus**

- Resorptionsparameter (Deoxypyridinoline, N-terminale Telopeptide)
- Formationsparameter (Osteokalzin, bone associated alkaline phosphatase [BAP])

Status quo

Molekularbiologie → **Prädiktiver Faktor**

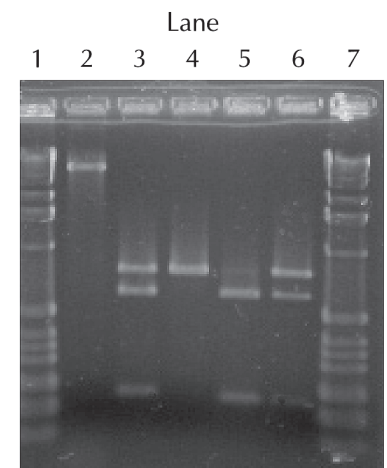
- Vitamin D-Rezeptor-Gen
- Estrogenrezeptor-Gen
- Transforming growth factor-β-Gen
- Prokollagen-Gen
- Glykoprotein α2HS

können drei verschiedene Genotypen unterschieden werden. Die homozygoten Konstellationen bb und BB und die heterozygote Konstellation Bb.

EINFLUSS DES VDR-POLYMORPHISMUS AUF DIE KNOCHENDICHTE

Bei einer Linkage-Analyse an 70 monozygoten und 55 dizygoten, gleichgeschlechtlichen, konkordanten Zwillingspaaren fanden Morrison et al. eine signifikante Korrelation der Knochendichte mit den verschiedenen Alleltypen, die bei diskordanten Zwillingspaaren nicht nachvollzogen werden konnte. Bei einer zusätzlichen Analyse von 311 gesunden prä- und postmenopausalen Frauen konnte ebenfalls ein signifikanter Unterschied zwischen den verschiedenen

Abbildung 1: Genotypisierung des Vitamin D-Rezeptors mittels Restriktionsenzym BSM I. Foto nach Bromid-Färbung unter UV-Licht. Lane 1, 7: Sizemarker, Lane 2: Verdaukontrolle (Plasmid pBR322), Lane 3, 6: Bb, Lane 4: bb, Lane 5: BB



Alleltypen und der Knochendichte gezeigt werden. Dabei wurde der Alleltyp bb als favorisierter Alleltyp identifiziert. Zwei Jahre zuvor hatte dieselbe Arbeitsgruppe den Zusammenhang zwischen zirkulierendem Osteokalzin und dem Vitamin D-RFLP nachgewiesen [7]. In den folgenden Jahren wurden mehrere Studien veröffentlicht, die diesen Zusammenhang untersuchten. Dabei wurden verschiedene Meßwerte der Knochendichte und des Knochenmetabolismus mit dem BsmI-RFLP korreliert. In diesen Studien konnte der BsmI-RFLP des VDR nicht als Hauptrisikofaktor für die Osteoporose bestätigt werden. Vielmehr wurden auch kontroverse Ergebnisse publiziert, die den BB-Alleltyp des VDR als favorisierten Alleltyp identifizierten (Tab. 3).

Eine Erklärung für die Inkonsistenz der Untersuchungsergebnisse könnte der Einfluß von individuellen, erworbenen Risikofaktoren für die Osteoporose sein. Der Einfluß des Alters und die damit zusammenhängende Menopause mit Erniedrigung der Estrogenserumkonzentration und der Knochendichte ist hinlänglich bekannt [8]. Bei den Studien mit prämenopausalen Frauen konnten fast alle Studien einen positiven Zusammenhang finden [9, 11–13]. Nur drei Studien fanden keine positive Korrelation [10, 14, 15]. Dabei wurde in den meisten Studien ein altersangepaßter Wert der Knochendichte (z-Score) verwendet. Es zeigt sich eine Tendenz, daß dieser Zusammenhang nach der Menopause nicht in gleicher Stabilität nachzuvollziehen ist. Eine Erklärung dafür könnte der Einfluß des Vitamin-D-RFLP auf die „peak bone mass“ sein, wohingegen der postmenopausale Knochenverlust anderen, nicht mit dem Vitamin-D-RFLP interagierenden Mechanismen unterliegt [11, 16, 17]. Dabei spielt die Einbeziehung des Postmenopausenstatus oder des Alters eine zunehmende Rolle. Eine Zunahme der Knochendichte in der dritten Lebensdekade wird nur bei

5–10 % der Frauen beobachtet [18]. Doch auch das Altersprofil an sich spielt eine Rolle bei der Interpretation der Ergebnisse. Vor allem bei einer großen Altersstreuung innerhalb eines Kollektivs kommt es zu einer großen Varianz der Meßergebnisse, die in den Genotypvergleich miteinbezogen werden müssen.

Ein weiterer Diskussionspunkt bei den Studien an postmenopausalen Frauen ist der Einfluß von Gelenkerkrankungen, die in den meisten Fällen nicht bei der Erhebung der Knochensteifigkeitsparameter Eingang finden. Erkrankungen wie Osteoarthritis oder auch eine kalzifizierte Aorta haben bei DXA oder qCT-Messungen an der Wirbelsäule einen Einfluß auf die Ergebnisse der Knochenuntersuchungen. Die Spezifität und die Sensitivität der DXA- oder qCT-Meßergebnisse stehen derzeit immer wieder zur Diskussion. So ist die Frage, ob die gemessene Mineralmenge wirklich mit der mechanischen Stabilität übereinstimmt, immer noch nicht abschließend beantwortet [16, 19, 20]. Der Meßort für repräsentative Ergebnisse wird ebenfalls kontrovers diskutiert. Bei Frauen < 60 Jahren scheint dies die Wirbelsäule zu sein, für Frauen ≥ 60 Jahren der Schenkelhals [19, 21]. Jedoch spielt in der Diagnostik der Osteoporose nicht nur der quantitative

Mineralgehalt eine Rolle, sondern auch dessen strukturelle Zusammensetzung. Beide Parameter bestimmen die Festigkeit bzw. die Frakturgefährdung des Knochens. Der ethnische Effekt scheint ebenfalls eine wichtige Rolle zu spielen. Die genetischen Grundlagen in den verschiedenen Populationen können *per se* nicht miteinander verglichen werden. So ist der Genpool des Knochenstoffwechsels in Schwarzafrikanerinnen deutlich different von Frauen in Europa. Jedoch können damit nicht die Unterschiede zwischen den Studienergebnissen von Spector [22] und Hustermayer/Garnero/Looney [14, 23, 24] erklärt werden. Diese Studien wurden an einer weißen Population durchgeführt.

EINFLUSS DER VDR-POLYMORPHISMUS AUF DEN KNOCHENMETABOLISMUS

Neben den Meßverfahren der Knochendichte wurden auch Parameter des Knochenmetabolismus mit dem BsmI-RFLP des VDR verglichen (Tab. 3). Das Osteokalzin-Gen ist das einzige Gen, welches mit dem VDR-Gen und den Target-Gen-Promotern

Tabelle 3: Studien des VDR-Polymorphismus

Autor (Publikationsjahr)	Knochendichte	Knochenmetabolismus
Morrison et al. [6, 7] (1994)	+	+
Hustmyer et al. [24] (1994)	–	–
Spector et al. [22] (1995)	+	–
Fleet et al. [9] (1995)	+	–
Krall et al. [59] (1995)	+	+
Lim et al. [32] (1995)	–	–
Looney et al. [23] (1995)	–	–
Garnero et al. [14] (1995)	–	–
Jorgensen et al. [10] (1996)	–	–
Salamone et al. [11] (1996)	+	–
Hansen et al. [29] (1998)	–	–
Willing et al. [34] (1998)	–	–
Jap et al. (2001)	–	–

interagiert. Die eigentliche Funktion des Osteokalzinproteins ist bislang nicht geklärt, produziert wird es nur durch Osteoblasten. Es bindet mit einer hohen Affinität an mineralisierten Knochen, jedoch wird ein kleiner Teil des neu synthetisierten Osteokalzins systemisch und ist so ein klinischer Indikator der Knochenformation [25]. In Zwillingsstudien konnte ein genetischer Einfluß auf die Serum-Osteokalzinkonzentration und eine Korrelation der Serum-Osteokalzinkonzentration mit der genetischen Variation der Knochendichte nachgewiesen werden [26]. Ein Grund dafür könnte der regulatorische Einfluß des VDR-Gens auf die Osteokalzin-Gen-Expression, vermittelt durch eine komplexe palindromische Sequenz, das „vitamin D responsive element“, sein [27]. In Zellkulturen wurde beobachtet, daß die Aktivität eines eingeschleusten Osteokalzin-Gens vom Vorhandensein und der Rezeptoranzahl des Vitamin D abhängt [28]. Durch diesen hohen funktionellen Zusammenhang liegt die Hypothese nahe, daß funktionell verschiedene Allele des VDR Auswirkungen auf die Konzentration des Osteokalzins haben. Hansen et al. [29] fanden bei 200 perimenopausalen Frauen aus Dänemark keine Korrelation zwischen dem VDR-Polymorphismus und dem Serum-Osteokalzin. Gleiches gilt für Frauen aus dem asiatischen Raum [30–33], für Kaukasierinnen, für Frauen aus den Vereinigten Staaten [34, 35] oder aus der BRD [36], die ebenfalls keine Korrelation zwischen beiden Parametern zeigten. Dagegen beschreiben Morrison et al. [7], Howard et al. [37] und Tokita et al. [12] einen statistisch signifikanten Zusammenhang zwischen beiden Parametern. Morrison et al. [7] beschreiben eine höchst signifikante Korrelation, die unabhängig von dem Menopausenstatus bei australischen Frauen ist. An einem japanischen Kollektiv beschreiben Tokita et al. [12] einen signifikanten Zusammenhang zwischen den VDR-Genotypen und dem Serum-Osteokalzin. Bei der

von Morrison et al. [7] vorgestellten Studie wurde ein australisches Kollektiv analysiert, welches jedoch einen europäischen Ursprung hat. So kommt hier am ehesten die Erklärung des ethnischen Unterschiedes zum Tragen. Diese Beobachtung wird von Howard et al. [37] unterstützt, die ebenfalls einen signifikanten Einfluß fanden. Den Ergebnissen von Tokita et al. [12] stehen die Ergebnisse der Studie von Murakami et al. [33] gegenüber, die beide ein japanisches Kollektiv untersuchten. Dabei untersuchten Tokita et al. [12] ausschließlich prämenopausale Frauen, wohingegen Murakami et al. [33] ein gemischtes Kollektiv an prä-, peri- und postmenopausalen Frauen untersuchten. Jedoch zeigte sich ein Trend in der Studie von Murakami et al. [33], der eine signifikante Korrelation zwischen der Knochendichte zur Zeit der Menopause und dem VDR-Polymorphismus fand. Dieser Unterschied konnte bei länger bestehender Menopause jedoch nicht mehr nachgewiesen werden, da der Knochenstoffverlust bei dem bb-Kollektiv, welches vorher bevorzugt war, größer war, als der Knochenverlust der Genotypen Bb und BB.

Als weiterer klinischer Parameter der Knochenformation gilt die knochen-spezifische alkalische Phosphatase (BAP) [38]. Auch in der Erkennung des Menopausenstatus zeigt die BAP eine hohe Sensitivität [39]. Ein genetischer Effekt des VDR auf die BAP konnte bislang nicht nachgewiesen werden [33, 36, 40].

Neben den Knochenformationsparametern wurden auch Knochenresorptionsparameter mit den Alleltypen des VDR verglichen. Tsai et al. [31] konnten an 113 postmenopausalen Frauen keine Signifikanz zwischen der N-terminalen Telo-peptid (NTx)-Konzentration und dem BsmI-, ApaI- und TaqI-RFLP des VDR feststellen. Jedoch lag der Anteil an BB-Homozygoten bei nur 0,4 % und ist somit nicht mit einem europäischen Kollektiv vergleichbar.

Baltzer et al. [41] fanden an 164 kaukasischen Frauen eine Erhöhung der Deoxypyridinolin (DPD)-Konzentration im Urin. Dieser Zusammenhang war jedoch nicht statistisch signifikant. Ein weiterer Aspekt ist der Einfluß der nutritiven Faktoren auf die Knochendichte und eine mögliche Interaktion dieser mit den VDR-Genpolymorphismen. Als zentrales Substrat ist hier das Kalzium zu sehen. Dawson-Hughes et al. [42] konnten zeigen, daß Frauen mit dem BB-Alleltyp eine geringere Kalziumabsorptionsrate aufweisen als Frauen mit dem Alleltyp bb. Auch die Sensibilität des Organismus auf eine Vitamin D-Behandlung könnte durch die VDR-Genotypen modifiziert werden. Salamone et al. [43] konnten diesen Zusammenhang mit einem zusätzlichen Einfluß der körperlichen Aktivität auf die Kalziumabsorption zeigen.

DER VDR ALS MARKERGEN?

Die hier beschriebenen Ergebnisse zeigen exemplarisch die Beobachtungen, die bis dato veröffentlicht wurden. Warum eine solche Diskrepanz besteht, ist derzeit nicht eindeutig geklärt. Morrison selber konnte eine alternierende mRNA-Stabilität der VDR-Genotypen beobachten und postuliert über diesen Weg eine geringere Wirkung des Vitamin D. Die Lokalisation des Polymorphismus in einer nichtkodierenden Region spricht nicht dafür, daß der BsmI-RFLP als kausaler genetischer Faktor für die Knochendichte angesehen werden kann. Ein inkomplettes Desiquilibrium könnte zu einer Abschwächung der untersuchten Assoziationen führen und wäre eine Erklärung für die widersprüchlichen Ergebnisse. Für diese These spricht, daß die Auswirkung des BsmI-RFLP steigt, wenn weitere Polymorphismen in der nichtkodierenden Region des VDR-Gens gefunden werden, wie z. B. ApaI und TaqI.

ÜBERBLICK ÜBER DIE GENETISCHEN FAKTOREN DER OSTEOPOROSE

Das Vitamin D-Rezeptor-Gen ist eines der am besten untersuchten Gene, die für die Genese der Osteoporose mitverantwortlich sein könnten. Bisher wurden drei „single-nucleotide polymorphismen“ (SNP) in der 3'-Region des Vitamin D-Rezeptor-Gens gefunden, detektiert durch die Restriktionsenzyme BamI, ApaI und TaqI. Im Exon 2 des VDR wurde ein weiterer SNP beschrieben, detektiert durch das Restriktionsenzym FokI [44, 45]. Dieser SNP bedingt einen alternativen Translationsstart, wodurch ein variiertes Protein synthetisiert wird. Auch hier konnte in einigen Populationen ein Zusammenhang zwischen den verschiedenen Allelvarianzen und der Knochendichte bzw. den Parametern des Knochenstoffwechsels gezeigt werden, wohingegen andere Studien diesen Zusammenhang nicht nachvollziehen konnten.

Polymorphismen einiger anderer Gene konnten in verschiedenen Studien mit der Knochendichte oder der Auftretenswahrscheinlichkeit von Frakturen korreliert werden (Tab. 4). Eine variable Anzahl von Tandem-Repeats des IL-6-Gens konnte bisher in einer Population mit der Peak Bone Mass korreliert werden [46], wobei diese Ergebnisse bis dato nicht durch andere Studien verifiziert werden konnten. Ein intronischer Polymorphismus des TGF- β -Gens wurde kürzlich in einer dänischen Population mit einer sehr niedrigen Knochenmasse und dem erhöhten Risiko für Frakturen assoziiert [47]. Ein Polymorphismus des TGF- β -Gens wurde mit Knochenmasse und der osteoporosebedingten Frakturwahrscheinlichkeit in einer japanischen Population korreliert [48]. Dieser Polymorphismus soll die Serumkonzentration des TGF- β beeinflus-

sen. Der Zusammenhang des Kalzitinin-Gen-Polymorphismus mit der Knochendichte konnte in einer italienischen Population gezeigt werden [49]. Jedoch stehen auch hier die Ergebnisse anderer Studien zur Verifizierung dieser Ergebnisse aus. Auch der Polymorphismus des APOE-Gens konnte mit der Knochendichte korreliert werden [50]. Obwohl die Mechanismen, die für diesen Zusammenhang verantwortlich sind, bisher nicht bekannt sind, wird eine Alteration in dem Transport des fettlöslichen Vitamin K, welches für die Carboxylierung des Osteokalzins benötigt wird, diskutiert. Doch auch die genetische Kodierung des Osteokalzins selber wird für Alterationen des Knochenstoffwechsels und der Knochendichte verantwortlich gemacht. In einer japanischen Studie konnte eine Korrelation zwischen einem Polymorphismus in der Promotorregion des Osteokalzin-Gens und der Knochendichte gezeigt werden [51].

Nachdem die genetische Kodierung des Estrogenrezeptors durch einen (TA)_n-Repeat mit der Knochendichte korreliert worden war [52], wurden Studien veröffentlicht, die das ER-Gen mittels RFLP untersuchten [34, 53, 54]. Hier kamen die Restriktionsenzyme PvuII und XbaI zum Einsatz. Beide decken einen Polymorphismus des ER-Gens im Intron I auf. Dieser Polymorphismus korrelierte signifikant in einem Teil der durchgeführten Studien [34, 53]. In einer anderen Studie konnte diese Korrelation jedoch nicht bestätigt werden [54]. Obwohl die Mechanismen, mit denen diese Polymorphismen der Introns des ER-Gens Auswirkungen auf die Knochendichte oder den Knochenstoffwechsel haben, bisher nicht bekannt sind, stellen sie einen interessanten Ansatzpunkt in der Osteoporoseforschung dar.

Das Kollagen-Typ-I-Gen stellt einen weiteren interessanten Kandidaten in der genetischen Regulierung der Knochendichte dar, da Mutationen in

der proteinkodierenden Region dieses Gens für schwere Formen der osteoporotischen Phänotypen in Form der Osteogenesis Imperfecta verantwortlich sind. Obwohl die Kollagenproteinsequenzen in der Mehrzahl der Osteoporosepatienten nicht alteriert sind, konnte kürzlich ein Polymorphismus in der regulatorischen Region des COLIA1-Gens identifiziert werden, der bei Patienten mit Osteoporose häufiger vorkommt, als bei normalen Individuen [55]. Dieser Polymorphismus ist in der Bindungsstelle für den Transkriptionsfaktor Sp1 in dem Intron 1 des COLIA1 lokalisiert und wird mit der Knochendichte und der Auftretenswahrscheinlichkeit von osteoporotischen Frakturen korreliert [55–57]. Dieser Polymorphismus ist von besonderem klinischem Interesse, da die Assoziation mit der Auftretenswahrscheinlichkeit von Frakturen sehr viel höher ist, als die Auswirkungen auf die Knochendichte durch die genotypische Varianz diesen Zusammenhang erklären könnte. Diese Tatsache läßt vermuten, daß die COLIA1-Allele nicht nur für die Knochendichte verantwortlich sind, sondern auch oder gerade in besonderem Maße die Determinanten des Frakturrisikos, wie Knochenqualität oder die ossäre Geometrie, beeinflussen. Hervorzuheben ist auch die Tatsache, daß der COLIA1-Polymor-

Tabelle 4: Molekulare Marker der Osteoporose

Gen	Chromosom
Vitamin D-Rezeptor	12q12–14
Östrogenrezeptor	6q25.1
PTH-Rezeptor	3p22–21.1
Kalzitininrezeptor	7q21.3
Kalzium sensitive-Rezeptor	1q32
Interleukin-6	7p21
TGF- β	6p11.1–12.2
IGF-I-Gen	12q22–q23
Typ-I-Kollagen	7q22.1
Osteokalzin	1q25–q31
Cathepsin K	1q21
Apo E	19q13.2

phismus bei Asiaten und Schwarzafrikanern nicht nachweisbar ist. Beide Populationen haben eine sehr niedrige Rate an osteoporosebedingten Frakturen [58].

Die Forschung zur Aufdeckung der genetischen Basis der Osteoporose oder des Knochenstoffwechsels generell ist momentan noch in ihren Anfängen. Immer mehr potentielle Gene und ihre Polymorphismen werden entdeckt, die für die Systemerkrankung Osteoporose und die genaue Regulation des Knochenstoffwechsels verantwortlich gemacht werden. Diese Resultate sind derzeit lediglich von wissenschaftlichem Interesse, können aber neue Wege und Angriffspunkte in der Therapie und Prävention der Osteoporose aufzeigen [59].

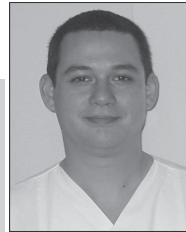
Literatur:

1. Melton LJ, Chirschilles EA, Cooper C, Lane AV, Biggs BL. Perspective. How many women have osteoporosis? *J Bone Miner Res* 1992; 7: 1000–10.
2. Melton LJ, Eddy DM, Johnston Jr CC. Screening for osteoporosis. *Ann Int Med* 1990; 112: 516–28.
3. Wüster C. Internistisch-endokrinologische Aspekte der Osteoporose. *Krankenhaus Arzt* 1994; 67: 390–400.
4. Pocock NA, Eisman JA, Hopper JL, Yeates MG, Sambrook PN, Ebert S. Genetic determinants of bone mass in adults: a twin study. *J Clin Invest* 1987; 80: 706–10.
5. Slemenda CW, Christian JC, Williams J, Norton JA, Johnston Jr CC. Genetic determinants of bone mass in adult women: a reevaluation of the twin model and the potential importance of gene interaction on heritability estimates. *J Bone Miner Res* 1991; 6: 561–7.
6. Morrison NA, Qi JC, Tokita A, Kelly PJ, Crofts L, Nguyen TV, Sambrook PN, Eisman J. Prediction of bone density from vitamin D receptor alleles. *Nature* 1994; 367: 284–7.
7. Morrison NA, Yeoman R, Kelly PJ, Eisman JA. Contribution of trans-acting factor alleles to normal physiological variability: vitamin D receptor gene polymorphism and circulating osteocalcin. *Proc Natl Acad Sci USA* 1992; 89: 6665–9.
8. Albright F, Smith CH, Richardson AM. Postmenopausal osteoporosis. *JAMA* 1941; 116: 2465–74.
9. Fleet JC, Harris SS, Wood RJ, Dawson-Hughes B. The BsmI vitamin D receptor restriction fragment length polymorphism (BB) predicts low bone density in premenopausal black and white women. *J Bone Miner Res* 1995; 10: 985–90.
10. Jorgensen HL, Scholler J, Sand JC, Bjuring M, Hassager C, Christiansen C. Relationship of common allelic variation at the vitamin D receptor locus to bone mineral density and bone turnover. *Br J Obstet Gynaecol* 1996; 103 (Suppl 13): 28–30 (Discussion: 30–1).

11. Salamone LM, Ferrell R, Black DM, Palermo L, Epstein RS, Petro N, Steadman N, Kuller LH, Cauley JA. The association between vitamin D receptor gene polymorphisms and bone mineral density at the spine, hip and whole-body in premenopausal women. *Osteoporos Int* 1996; 6: 63–8.
12. Tokita A, Matsumoto H, Morrison NA, Tawa T, Miura Y, Fukamauchi K, Mitsuhashi N, Irimoto M, Yamamori S, Miura M, Watanabe T, Kuwabara Y, Yabuta K, Eisman JA. Vitamin D receptor alleles, bone mineral density and turnover in premenopausal Japanese women. *J Bone Miner Res* 1996; 11: 1003–9.
13. Barger-Lux MJ, Heany RP, Hayes J, DeLuca, Johnson ML, Gong G. Vitamin D receptor gene polymorphism, bone mass, bone size and vitamin D receptor density. *Calcif Tissue Int* 1995; 57: 161–2.
14. Garnero P, Borel O, Sornay-Rendu E, Delmas PD. Vitamin D receptor gene polymorphisms do not predict bone turnover and bone mass in healthy premenopausal women. *J Bone Miner Res* 1995; 10: 1283–8.
15. Peacock M, Hustmyer FG, Hui S, Johnston CC, Christian J. Vitamin D receptor genotype and bone mineral density. Evidence conflicts on link. *BMJ* 1995; 311: 874–5.
16. Simmons A, Barrington S, O'Doherty M, Coakley AJ. Dual energy x-ray absorptiometry normal reference range use within the UK and the effect of different normal ranges on the assessment of bone density. *Br J Radiology* 1995; 68: 903–9.
17. Riggs BL, Nguyen TV, Melton 3rd LJ, Morrison NA, O'Fallon WM, Kelly PJ, Egan KS, Sambrook PN, Muhs JM, Eisman JA. The contribution of vitamin D receptor gene alleles to the determination of bone mineral density in normal and osteoporotic women. *J Bone Miner Res* 1995; 10: 991–6.
18. Recker RR, Davies KM, Hinders SM, Heaney RP, Stegman MR, Kimmel DB. Bone gain in young adult women. *JAMA* 1992; 268: 2403–8.
19. Wüster C, Pereira-Lima J, Beck C, Götz M, Paetzold W, Brandt K, Scheidt-Nave C, Ziegler R. Quantitative Ultraschall-Densitometrie (QUS) zur Osteoporose-Risiko-Beurteilung: Referenzdaten für verschiedene Meßstellen – Grenzen und Einsatzmöglichkeiten. *Der Frauenarzt* 1995; 11: 1304–15.
20. Lees B, Stevenson JC. Preliminary evaluation of a new ultrasound bone densitometer. *Calcif Tissue Int* 1993; 53: 149–52.
21. Cummings SR, Nevitt MC, Browner WS, Stone K, Fox KM, Ensrud KE, Cauley J, Black D, Vogt TM. Risk factors for hip fracture in white women. *N Engl J Med* 1995; 12: 767–815.
22. Spector TD, Keen RW, Arden NK, Morrison NA, Major PJ, Nguyen TV, Kelly PJ, Baker JR, Sambrook PN, Lanchbury JS. Influence of vitamin D receptor genotype on bone mineral density in postmenopausal women: a twin study in Britain. *Br Med J* 1995; 310: 1357–60.
23. Looney JE, Yoon HK, Fischer M, Farley SM, Farley JR, Wergedal JE, Baylink DJ. Lack of high prevalence of the BB vitamin D receptor genotype in severely osteoporotic women. *J Clin Endocrinol Metab* 1995; 80: 2158–62.
24. Hustmyer FG, Peacock M, Hui S, Johnston CC, Christian J. Bone mineral density in relation to polymorphism at the vitamin D receptor gene locus. *J Clin Invest* 1994; 94: 2130–4.
25. Fournier B, Gineyts E, Delmas PD. Evidence that free gamma carboxyglutamic acid circulates in serum. *Clin Chem Acta* 1989; 182: 173–82.

26. Kelly PJ, Hopper JL, macaskill GT, Pocock NA, Sambrook PN, Eisman JA. Genetic factors in bone turnover. *J Clin Endocrinol Metab* 1991; 72: 808–13.
27. Morrison NA, Shine J, fragonas JC, Verkest V, McMenemy ML, Eisman JA. 1,25-dihydroxyvitamin D-responsive element and glucocorticoid repression in the osteocalcin gene. *Science* 1989; 246: 1158–61.
28. McDonnell DP, Scott RA, Kerner SA, O'Malley BW, Pike JW. Functional domains of the human vitamin D3 receptor regulate osteocalcin gene expression. *Mol Endocrinol* 1989; 3: 635–44.
29. Hansen TS, Abrahamsen B, Henriksen FL, Hermann AP, Jensen LB, Horder M, Gram J. Vitamin D receptor alleles do not predict bone mineral density or bone loss in Danish premenopausal women. *Bone* 1998; 22: 571–5.
30. Zhao J, Zhou X, Meng X, Liu G, Xing X, Liu H, Xu L. Polymorphisms of vitamin D receptor gene and its association with bone mineral density and osteocalcin in Chinese. *Chin Med J (Engl)* 1997; 110: 366–71.
31. Tsai KS, Hsu SH, Cheng WC, Chen CK, Chieng PU, Pan WH. Bone mineral density and bone markers in relation to vitamin D receptor gene polymorphisms in Chinese men and women. *Bone* 1996; 19: 513–8.
32. Lim SK, Park YS, Park JM, Song YD, Lee EJ, Kim KR, Lee HC, Huh KB. Lack of association between vitamin D receptor genotypes and osteoporosis in Koreans. *J Clin Endocrinol Metab* 1995; 80: 3677–81.
33. Murakami F, Hagino H, Shimomura T, Ikawa S, Hirano Y, Iijima K, Yamamoto K. Association of bone mineral density with vitamin D receptor gene polymorphism—changes in radial bone mineral density with long-term follow-up: longitudinal study. *Rinsho Byori* 1998; 46: 766–73.
34. Willing M, Sowers M, Aron D, Clark MK, Burns T, Bunten C, Crutchfield M, D'Agostino D, Jannausch M. Bone mineral density and its change in white women: estrogen and vitamin D receptor genotypes and their interaction. *J Bone Miner Res* 1998; 13: 695–705.
35. McClure L, Eccleshall TR, Gross C, Villa ML, Lin N, Ramaswamy V, Kohlmeier L, Kelsey JL, Marcus R, Feldman D. Vitamin D receptor polymorphisms, bone mineral density, and bone metabolism in postmenopausal Mexican-American women. *J Bone Miner Res* 1997; 12: 234–4.
36. Rauch F, Radermacher A, Danz A, Schiedermaier U, Golucke A, Michalk D, Schonau E. Vitamin D receptor genotypes and changes of bone density in physically active German women with high calcium intake. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 1997; 105: 103–8.
37. Howard G, Nguyen T, Morrison N, Watanabe T, Sambrook P, Eisman J, Kelly PJ. Genetic influence on bone density: Physiological correlates of Vitamin D Receptor gene alleles in premenopausal women. *J Clin Endocrinol Metab* 1995; 80: 2800–5.
38. Garnero P, Delmas PD. New developments in biochemical markers for osteoporosis. *Calcif Tissue Int* 1996; 59 (Suppl 1): S2–S9.
39. Garnero P, Sornay-Rendu E, Chapuy MC, Delmas PD. Increased bone turnover in late postmenopausal women is a major determinant of osteoporosis. *J Bone Miner Res*; 11: 337–49.
40. Sainz J, Van Tornout JM, Loro ML, Sayre J, Roe TF, Gilsanz V. Vitamin D-receptor gene polymorphisms and bone density in prepubertal American girls of Mexican descent. *N Engl J Med* 1997; 337: 77–82.

41. Baltzer A, Reinecke J, Wehling P, Granrath M, Schulitz KP. Genetic determination of bone density. *Z Orthop Ihre Grenzgeb* 1999; 137: 273–9.
42. Dawson Hughes B, Harris SS, Finneran S. Calcium absorption on high and low calcium intakes in relation to vitamin D receptor genotype. *J Clin Endocrinol Metab* 1995; 80: 3657–61.
43. Salamone LM, Glynn NW, Black DM, Ferrell RE, Palermo L, Epstein RS, Kuller LH, Cauley JA. Determinants of premenopausal bone mineral density: the interplay of genetic and lifestyle factors. *J Bone Miner Res* 1996; 11: 1557–65.
44. Eccleshall TR, Garnero P, Gross C, Delmas PD, Feldman D. Lack of correlation between start codon polymorphism of the vitamin D receptor gene and bone mineral density in premenopausal French women: the OFELY study. *J Bone Miner Res* 1998; 13: 31–5.
45. Zmuda JM, Cauley JA, Danielson ME, Theobald TM, Ferrell RE. Vitamin D receptor translation initiation codon polymorphism and markers of osteoporotic risk in older African-American women. *Osteoporos Int* 1999; 9: 214–9.
46. Murray RE, McGuigan F, Grant FSA, Reid DM, Ralston SH. Polymorphism of the interleukin-6 gene are associated with bone mineral density. *Bone* 1997; 21: 89–92.
47. Langdahl BL, Knudsen JY, Jensen HK, Gregersen N, Eriksen EF. A sequence variation: 713-8delC in the transforming growth factor-beta 1 gene has higher prevalence in osteoporotic women than in normal women and is associated with very low bone mass in osteoporotic women and increased bone turnover in both osteoporotic and normal women. *Bone* 1997; 20: 289–94.
48. Yamada Y, Miyauchi A, Goto J, Takagi Y, Okuizumi H, Kanematsu M, Hase M, Takai H, Harada A, Ikeda K. Association of a polymorphism of the transforming growth factor-beta 1 gene with genetic susceptibility to osteoporosis in postmenopausal Japanese women. *J Bone Miner Res* 1998; 13: 1569–76.
49. Masi L, Becherini L, Colli E, Gennari L, Mansani R, Falchetti A, Becorpi AM, Cepollaro C, Gonnelli S, Tanini A, Brandi ML. Polymorphisms of the calcitonin receptor gene are associated with bone mineral density in postmenopausal Italian women. *Biochem Biophys Res Commun* 1998; 248: 190–5.
50. Shiraki M, Shiraki Y, Aoki C, Hosoi T, Inoue S, Kaneki M, Ouchi Y. Association of bone mineral



Dr. med. David Jap

Geboren 1971 in Düsseldorf. 1991 Beginn des Studiums der Humanmedizin an der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf. 3. Staatsexamen im Mai 2000. Juli 2000–Jänner 2001 Arzt im Praktikum Gynäkologie und Geburtshilfe, Frauenklinik, Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf. Seit April 2001 Assistenzarzt an der Frauenklinik, Friedrich-Alexander-Universität, Erlangen-Nürnberg.

Dissertation zum Thema „Der prädiktive Wert des Vitamin D- und Östrogen-Rezeptorpolymorphismus in der Osteoporosedagnostik“, Betreuung: Herr PD Dr. M. W. Beckmann, Frauenklinik, Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf.

Korrespondenzadresse:

Dr. med. David Jap
Frauenklinik, Friedrich-Alexander-Universität Erlangen-Nürnberg
D-91054 Erlangen, Universitätsstraße 21–23, E-Mail: jap@jap-net.com

density with apolipoprotein E phenotype. *J Bone Miner Res* 1997; 12: 1438–45.

51. Dohi Y, Iki M, Ohgushi H, Gojo S, Tabata S, Kajita E, Nishino H, Yonemasu K. A novel polymorphism in the promoter region for the human osteocalcin gene: the possibility of a correlation with bone mineral density in postmenopausal Japanese women. *J Bone Miner Res* 1998; 13: 1633–9.
52. Sano M, Inoue S, Hosoi T, Ouchi Y, Emi M, Shiraki M, Orimo H. Association of estrogen receptor dinucleotide repeat polymorphism with osteoporosis. *Biochem Biophys Res Commun* 1995; 217: 378–83.
53. Kobayashi S, Inoue S, Hosoi T, Ouchi Y, Shiraki M, Orimo H. Association of bone mineral density with polymorphism of the estrogen receptor gene. *J Bone Miner Res* 1996; 11: 306–11.
54. Han Ko, Moon IG, Kang YS, Chung HY, Min HK, Han IK. Nonassociation of estrogen receptor genotypes with bone mineral density and estrogen responsiveness to hormone replacement therapy in Korean postmenopausal women. *J Clin Endocrinol Metab* 1997; 82: 991–5.
55. Grant SFA, Reid DM, Blake G, Herd R, Fogelman I, Ralston SH. Reduced bone density and

osteoporosis associated with a polymorphic Sp1 site in the collagen type I alpha 1 gene. *Nature Genetics* 1996; 14: 203–5.

56. Garnero P, Borel O, Grant SF, Ralston SH, Delmas PD. Collagen I alpha 1 polymorphism, bone mass and bone turnover in healthy french premenopausal women.: The OFELY study. *J Bone Miner Res* 1998; 13: 813–8.
57. Uitterlinden AG, Burger H, Huang Q, Yue F, McGuigan FE, Grant SF, Hofman A, van Leeuwen JP, Pols HA, Ralston SH. Relation of alleles of the collagen type I alpha 1 gene to bone density an risk of osteoporotic fractures in postmenopausal women. *N Engl J Med* 1998; 338: 1016–22.
58. Beavan S, Prentice A, Dibba B, Yan L, Cooper C, Ralston SH. Polymorphism of the collagen type I alpha 1 gene and ethnic differences in hip-fracture rate. *N Engl J Med* 1998; 339: 351–2.
59. Krall EA, Parry P, Lichter JB, Dawson-Hughes B. Vitamin D receptor alleles and rates of bone loss: influences of years since menopause and calcium intake. *J Bone Miner Res* 1995; 10: 978–84.

ANTWORTFAX

JOURNAL FÜR MENOPAUSE

Hiermit bestelle ich

ein Jahresabonnement
(4 Ausgaben) zum Preis
von € 36,- (Stand 1.1.2007)
(im Ausland zzgl. Versandkosten)

Name

Anschrift

Datum, Unterschrift

Einsenden oder per Fax an:

Krause & Pachernegg GmbH, Verlag für Medizin und Wirtschaft,
Postfach 21, A-3003 Gablitz, **FAX: +43 (0) 2231 / 612 58-10**

Bücher & CDs
Homepage: www.kup.at/buch_cd.htm

Unsere Sponsoren:

BANCA Real Invest

Real Invest Austria.
Der erste österreichische Immobilienfonds.

☎ 01/331 71-9000
oder www.realinvest.at.