

Journal für
Mineralstoffwechsel

Zeitschrift für Knochen- und Gelenkerkrankungen

Orthopädie • Osteologie • Rheumatologie

**Die Rolle von RANK-Ligand und
Osteoprotegerin bei Osteoporose**

Hofbauer LC

*Journal für Mineralstoffwechsel &
Muskuloskelettale Erkrankungen*

2004; 11 (Sonderheft 2), 15-19

Homepage:

**[www.kup.at/
mineralstoffwechsel](http://www.kup.at/mineralstoffwechsel)**

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

Member of the



Indexed in SCOPUS/EMBASE/Excerpta Medica
www.kup.at/mineralstoffwechsel



Offizielles Organ der
Österreichischen Gesellschaft
zur Erforschung des Knochens
und Mineralstoffwechsels



Österreichische Gesellschaft
für Orthopädie und
Orthopädische Chirurgie



Österreichische
Gesellschaft
für Rheumatologie

Krause & Pachernegg GmbH · VERLAG für MEDIZIN und WIRTSCHAFT · A-3003 Gablitz

P. b. b. GZ02Z031108M, Verlagspostamt: 3002 Purkersdorf, Erscheinungsort: 3003 Gablitz

Die Rolle von RANK-Ligand und Osteoprotegerin bei Osteoporose

L. C. Hofbauer

Receptor activator of nuclear factor (NF)- κ B ligand (RANKL), sein zellulärer Rezeptor RANK und der Decoy-Rezeptor Osteoprotegerin (OPG) stellen ein essentielles Zytokinsystem für die Zellbiologie von Osteoklasten dar. Verschiedene Untersuchungen belegen die Bedeutung von Störungen des OPG/RANKL/RANK-Systems bei der Pathogenese metabolischer Knochenerkrankungen. In dieser Arbeit werden die wichtigsten Störungen des OPG/RANKL/RANK-Systems bei verschiedenen Osteoporoseformen dargestellt. Östrogenrezeptor- (ER-) Agonisten wie 17 β -Östradiol, Raloxifen und Genistein stimulieren die osteoblastäre Produktion von OPG durch Aktivierung von ER- α in vitro, während Lymphozyten von Patientinnen mit Östrogenmangel RANKL überexprimieren. Die parenterale Gabe von OPG vermag den mit Östrogenmangel assoziierten Knochenverlust im Tiermodell und in einer kleineren klinischen Studie zu verhindern. Glukokortikoide und Immunsuppressiva steigern gleichzeitig die RANKL-Expression und hemmen die OPG-Produktion in osteoblastären Zellen in vitro. Glukokortikoide sind auch in vivo imstande, die OPG-Serumspiegel deutlich zu reduzieren. Dagegen hemmen biomechanische Reize in vitro die RANKL-Produktion und steigern die OPG-Produktion. Ein Fehlen dieser biomechanischen Reize bei längerer Immobilisierung kann daher den RANKL/OPG-Quotienten steigern, während die tierexperimentelle Immobilisierungs-Osteoporose durch die parenterale Gabe von OPG gemildert werden kann.

Receptor activator of nuclear factor (NF) κ B ligand (RANKL), its cellular receptor RANK and the decoy receptor osteoprotegerin (OPG) represent an essential cytokine system for osteoclast biology. Various studies have documented the role of the OPG/RANKL/RANK system in the pathogenesis of metabolic bone diseases. This review summarizes abnormalities of the OPG/RANKL/RANK system as they relate to various forms of osteoporosis. Estrogen receptor (ER) agonists, such as 17 β -estradiol, raloxifene, and genistein stimulate osteoblastic production of OPG through activation of ER- α in vitro, while lymphocytes of estrogen-deficient women overexpress RANKL in vivo. Parenteral administration of OPG is capable of preventing bone loss associated with estrogen-deficiency in animal models and a small clinical study. Glucocorticoids and immunosuppressants concurrently enhance RANKL expression and suppress OPG production in osteoblastic cells in vitro, and glucocorticoids also inhibit OPG serum levels in vivo. Mechanical strain inhibits RANKL production and stimulates OPG production in vitro. Lack of mechanical strain in periods of immobilisation, thus, enhances the RANKL/OPG ratio, while OPG administration mitigates immobilisation-induced osteoporosis. *J Miner Stoffwechsel* 2004; 11 (suppl 2): 15–19.

Da die meisten Osteoporoseformen auf einer exzessiv gesteigerten osteoklastären Knochenresorption beruhen, ist die detaillierte Kenntnis der Osteoklasten-Zellbiologie für das Verständnis ihrer Pathogenese und die Entwicklung kausaler Therapiestrategien unerlässlich. Die Steigerung der Knochenresorption kann Folge einer beschleunigten Osteoklastendifferenzierung aus Vorläuferzellen, einer gesteigerten Fusion und Aktivierung zu voll funktionsfähigen Osteoklasten und einer verlängerten Lebensspanne dieser reifen Osteoklasten infolge einer Hemmung der Apoptose sein [1, 2]. Die Entdeckung und Charakterisierung der für die Osteoklastenzellbiologie essentiellen Zytokine RANKL [3], RANK [4] und OPG [5] führten zu einem neuen molekularen Konzept des Knochenstoffwechsels [2]. Umfangreiche molekular- und zellbiologische Untersuchungen belegen, daß sich verschiedene Knochenerkrankungen des Menschen (Osteoporose, rheumatoide Arthritis, multiples Myelom) auf Störungen des OPG/RANKL/RANK-Systems zurückführen lassen [2].

In dieser Übersicht wird der aktuelle Stand zur Bedeutung des OPG/RANKL/RANK-Systems in der Pathogenese der postmenopausalen, Glukokortikoid-induzierten, Post-Transplantations-, Immobilisierungs- und senilen Osteoporose dargestellt. Die Bedeutung des OPG/RANKL/RANK-Systems für die Entstehung dieser Erkrankungen wird auf der Basis von *in vitro*-Untersuchungen, tierexperimentellen und klinisch-epidemiologischen Studien diskutiert.

Postmenopausale Osteoporose

Zell- und molekularbiologische Mechanismen

Osteoblasten besitzen ER- α und - β und die Transaktivierung beider ER reguliert eine Vielzahl osteoblastärer Zyto-

kine und lokaler Wachstumsfaktoren [6]. 17 β -Östradiol steigerte in undifferenzierten mesenchymalen Stromazellen [7] und reifen Osteoblasten [8, 9], die stabil mit dem ER- α transfiziert worden waren, die OPG-Genexpression und -Proteinsekretion durch einen transkriptionellen Mechanismus, jedoch nicht in Stromazellen, die stabil mit dem ER- β transfiziert worden waren [7]. Auch Phytoöstrogene, wie beispielsweise Genistein, können durch einen ER- α -vermittelten Mechanismus in Osteoblasten die OPG-Produktion steigern [9–12] und gleichzeitig die RANKL-Genexpression reduzieren [12], was zu einer Hemmung der Osteoklastogenese führt [12]. Ähnliche Effekte mit einer Steigerung der OPG-Produktion [13, 14] und einer Hemmung der RANKL-Produktion [13] ergaben sich auch bei der Untersuchung des selektiven ER-Modulators Raloxifen. Ferner führt 17 β -Östradiol durch Repression der Aktivität der c-jun N-terminalen Kinase (JNK), einem wichtigen Bestandteil der RANK-Signalkaskade, zu einer geringeren Ansprechbarkeit des Rezeptors RANK gegenüber seinem Liganden RANKL [15, 16].

In vivo-Untersuchungen

Postmenopausale Frauen weisen im Vergleich zu Frauen vor der Menopause oder postmenopausalen Frauen mit Östrogensersatztherapie eine zwei- bis dreifach erhöhte RANKL-Expression auf Knochenmarkstromazellen und Lymphozyten auf, die RANKL-Expression korrelierte positiv mit biochemischen Knochenresorptionsmarkern und negativ mit den 17 β -Östradiol-Serumspiegeln [17].

In einer Studie an slowenischen Frauen mit postmenopausaler Osteoporose waren zwei Polymorphismen im Promotorbereich des OPG-Gens (209 G \rightarrow A und 245 T \rightarrow G) invers mit der Knochendichte der Lendenwirbelsäule korreliert [18]. Eine dänische Studie fand die OPG-Gen-

Von der Klinik für Gastroenterologie und Endokrinologie, Philipps-Universität, Marburg, Deutschland

Korrespondenzadresse: Dr. Lorenz C. Hofbauer, Klinik für Gastroenterologie und Endokrinologie, Philipps-Universität, Baldingerstraße, D-35033 Marburg; E-mail: hofbauer@post.med.uni-marburg.de

polymorphismen 163 A → G und 245 T → G häufiger bei Patienten mit osteoporotischen Wirbelkörperfrakturen [19]. Allerdings gibt es auch Untersuchungen in anderen Kohorten, in denen kein Zusammenhang eines bestimmten OPG-Genotyps mit der Knochendichte, dem Frakturstatus oder biochemischen Markern des Knochenstoffwechsels nachgewiesen werden konnte [20–22].

OPG-Serumkonzentrationen bei postmenopausaler Osteoporose

Mit Hilfe sensitiver kommerzieller Assay-Systeme wurden die OPG-Serumkonzentrationen bei 180 Patientinnen mit postmenopausaler Osteoporose bestimmt [23]. Dabei ließ sich eine positive Korrelation zwischen den Serumkonzentrationen von OPG und 17β-Östradiol, eine negative Korrelation zwischen den Serumkonzentrationen von OPG und den biochemischen Markern des Knochenstoffwechsels und eine signifikante positive Korrelation zwischen den Serumkonzentrationen von OPG und der Knochendichte (gesamter Körper, gesamte Hüfte, Oberschenkelhals) nachweisen [23]. Eine positive Korrelation zwischen den Serumkonzentrationen von OPG und 17β-Östradiol fand sich auch in zwei Untersuchungen an Frauen [24] und Männern [25]. Hingegen berichteten zwei Studien an Frauen mit postmenopausaler Osteoporose von einer negativen Korrelation zwischen den Serumkonzentrationen von OPG und der Knochendichte [24, 26], was als möglicher, unzureichender Kompensations- und Schutzmechanismus gegen weiteren Knochenverlust gedeutet wurde.

Behandlung der postmenopausalen Osteoporose durch OPG

Tierexperimentell ließ sich der durch Östrogenmangel induzierte Knochenverlust mittels einer Injektion eines rekombinanten OPG-IgG-Fusionsproteins [5] oder einer Überexpression von OPG durch einen Adenovirus-Vektor [27] komplett verhindern. OPG und Parathormon scheinen im Ovariectomiemodell hinsichtlich der Knochendichte und der biomechanischen Qualität des Knochens additiv zu wirken [28]. Eine licht- und elektronenmikroskopische Feinanalyse des Knochengewebes ovariectomierter Mäuse, die mit OPG behandelt worden waren, ergab eine deutliche Zunahme des trabekulären Knochens aufgrund des Fehlens osteoklastärer Membranausstülpungen, sogenannter „ruffled borders“ [29]. Eine kleinere kontrollierte klinische Studie an 52 Frauen mit postmenopausaler Osteoporose zeigte, daß eine einzige subkutane Injektion von rekombinantem OPG-IgG-Fusionsprotein in einer Dosierung von 3 mg/kg die biochemischen Marker des Knochenstoffwechsels deutlich und nachhaltig reduzierte [30].

Glukokortikoid-induzierte Osteoporose

Zell- und molekularbiologische Mechanismen

Im Rahmen einer systemischen Glukokortikoidtherapie kommt es durch eine gleichzeitige Hemmung der Knochenbildung und eine Steigerung der Knochenresorption zu einem rasch einsetzenden, schweren Knochenverlust [31]. Verschiedene Arbeiten zeigen übereinstimmend, daß Glukokortikoide in humanen Osteoblasten unabhängig vom Differenzierungsstadium und von der Höhe der basalen Expression die OPG-mRNA-Expression und -Proteinsekretion hemmen und die RANKL-mRNA-Expression steigern [32–34]. Bindestellen für Glukokortikoide wurden im RANKL-Gen der Maus nachgewiesen, was auf eine transkriptionelle Regulation hindeutet [35, 36]. Molekularbiologische Daten lassen auch eine transkriptionelle Regulation bei der Hem-

mung der osteoblastären OPG-Produktion durch Glukokortikoide vermuten [33].

RANKL- und OPG-Serumkonzentrationen während einer systemischen Glukokortikoidtherapie

Verschiedene klinische Arbeiten zeigten mittlerweile, daß auch die OPG-Serumkonzentrationen während einer systemischen Glukokortikoidtherapie sinken. Eine kurzzeitige Glukokortikoidtherapie reduzierte bei Patienten mit Nierenerkrankungen neben den Osteokalzin- auch die OPG-Serumspiegel um etwa 30 % [37]. Eine detailliertere Studie der gleichen Gruppe zeigte bei 13 Patienten mit chronischer Glomerulonephritis unter einer 6monatigen Glukokortikoidtherapie (durchschnittliche Tagesdosis: 33 mg Prednisolon) eine verminderte Knochendichte der Lendenwirbelsäule, erniedrigte OPG-Serumkonzentrationen und erhöhte Knochenresorptionsmarker [38]. Bei 25 Patienten mit aktivem Morbus Crohn führte eine 3monatige hochdosierte Glukokortikoidtherapie (durchschnittliche Tagesdosis: 60 mg Prednisolon) zu einer passageren Hemmung der Osteokalzin- und OPG-Serumkonzentrationen nach 2 Wochen, während die RANKL-Serumkonzentrationen nicht-signifikant anstiegen [39].

Bei 34 Patienten mit Cushing-Syndrom waren die OPG-Serumkonzentrationen dagegen um 24 % höher als bei Gesunden und korrelierten positiv mit den Cortisol-Serumkonzentrationen [40]. Diese Unterschiede könnten auf dem Modus des Glukokortikoidexzesses (endogen bzw. exogen) und den langbestehenden Veränderungen des Knochenstoffwechsels beim Cushing-Syndrom beruhen, während bei den Studien zur Glukokortikoidtherapie meist eine kürzere und kontrolliertere Glukokortikoidexposition erfolgte [37–39].

Post-Transplantations-Osteoporose

Zell- und molekularbiologische Mechanismen

Die nach allogener Organtransplantation verwendeten Immunsuppressiva werden hauptsächlich als Ursache für die Entstehung einer Post-Transplantations-Osteoporose angesehen. Verschiedene, klinisch etablierte Immunsuppressiva (Cyclosporin A, Tacrolimus und Sirolimus) steigern die RANKL-mRNA-Expression und hemmen die OPG-mRNA-Expression und -Proteinsekretion in mesenchymalen Stromazellen, den undifferenzierten Vorläuferstufen der Osteoblasten, während hingegen reife Osteoblasten weitgehend resistent gegenüber diesen Substanzen sind [41].

RANKL- und OPG-Serumkonzentrationen bei organtransplantierten Patienten

Jüngere Studien evaluierten die OPG- und sRANKL-Serumspiegel bei Patienten nach Nieren-, Leber- und Herztransplantation. Patienten, die im Anschluß an eine Nierentransplantation Cyclosporin A und Glukokortikoide erhielten, wiesen 2 und 4 Wochen nach der Transplantation deutlich niedrigere OPG-Serumspiegel auf, während die Kreatinin-Clearance in diesem Zeitraum deutlich anstieg [42]. Die ähnlich konzipierte Studie einer anderen Gruppe konnte keinen Unterschied der OPG- und sRANKL-Serumspiegel bei 48 Nierentransplantierten im Vergleich zu 25 gesunden Kontrollpersonen finden, obgleich andere biochemische Marker des Knochenstoffwechsels in der Transplantationsgruppe deutlich höher lagen [43]. Auch in einer kleineren Gruppe von 15 Lebertransplantierten lagen die OPG-Serumspiegel im Bereich gesunder Kontrollpersonen, und unterschieden sich nicht zwischen Lebertransplantier-

ten mit und ohne Osteoporose [44]. Es bestand allerdings eine positive Korrelation der OPG-Serumspiegel mit den Serumkonzentrationen der Cross-Laps, Osteokalzin, Parathormon und Kreatinin [44]. Eine Untersuchung an 57 herztransplantierten Patienten ergab in der Regressionsanalyse eine unabhängige positive Korrelation der OPG-Serumspiegel mit der Knochendichte am Oberschenkelhalsknochen, die OPG-Serumspiegel waren der einzige positive Prädiktor einer vorhandenen Wirbelkörperfraktur [45]. Die insgesamt relativ kleinen Fallzahlen, die Heterogenität der Grund- und Begleiterkrankungen und die gleichzeitige Therapie mit Glukokortikoiden, die ihrerseits eine deutliche Hemmung der OPG-Serumspiegel verursachen [37, 38], erschweren eine biologisch plausible Interpretation der Daten.

Immobilisierungs-Osteoporose

Zell- und molekularbiologische Mechanismen

Auch biomechanische Impulse scheinen ihre günstigen skelettalen Effekte über eine Modulation des OPG/RANKL/RANK-Systems zu vermitteln. Biomechanische Belastung reduzierte bei primären Knochenmarkstromazellen der Maus die RANKL-mRNA-Spiegel um etwa 40 % und war mit einer Halbierung der Osteoklastogenese assoziiert [46]. Diese Hemmung der RANKL-Expression ist Folge der Aktivierung des ERK-1/2-MAP-Kinase-Signalwegs [47, 48]. Die Druckbelastung des Oberkieferknochens bei der Ratte steigerte neben den mRNA-Spiegeln von OPG auch die von Transforming growth factor- β_1 (ebenfalls ein antiresorptiv wirksamer Wachstumsfaktor) und führte zu einer deutlichen Zunahme apoptotischer Osteoklasten [49].

Zusammenfassend führt biomechanische Belastung durch Hemmung von RANKL und Steigerung von OPG zu einem erniedrigten RANKL/OPG-Quotienten, während das Fehlen dieser mechanischen Belastung in längeren Immobilisierungsphasen diesen Quotienten steigern kann.

Behandlung der Immobilisierungs-Osteoporose durch OPG

In experimentellen Tiermodellen der Immobilisierungs-Osteoporose konnte der Knochenverlust teilweise durch parenterale Gabe von OPG verhindert werden. Im sogenannten „Tail suspension“-Modell, bei dem Mäuse zur Immobilisierung der Hinterbeine am Schwanz aufgehängt werden, verminderte eine Behandlung mit OPG in einer Dosierung von 0,3 mg/kg/d die endokortikale Knochenresorption am Femur um 24 % [50]. In einem anderen Mausmodell, bei der die Immobilisierung durch eine N. ischiadicus-Läsion provoziert wird, konnte der Knochenverlust am Femur gegenüber der Placebogruppe (3,8 %) durch OPG (0,3 mg/kg/d) auf 1,4 % reduziert werden [51]. Ähnliche Effekte wurden auch an einem Rattenmodell nach N. ischiadicus-Läsion beschrieben [52].

Senile Osteoporose

Altersabhängige OPG-Expression im Skelett

Die Ergebnisse zur altersabhängigen OPG-Expression im Skelettsystem sind widersprüchlich. In einer Untersuchung der Knochenmarkszellen von 18 Probanden zwischen 38 und 84 Jahren ergab sich in der quantitativen RT-PCR-Methode ein altersabhängiger Abfall der OPG-mRNA-Spiegel [53]. Dagegen wurde bei der Analyse des skelettalen Proteingehalts bei 60 postmenopausalen Frauen zwischen 47 und 74 Jahren ein altersabhängiger Anstieg von OPG, Insulin-

like growth factor-Bindungsprotein-3 und -5 nachgewiesen, wobei der Proteingehalt dieser drei Faktoren jeweils negativ mit der Knochendichte im Bereich des Oberschenkelhalses und der Lendenwirbelsäule korrelierte [54].

Altersabhängige Veränderungen der OPG-Serumspiegel

Alle klinisch-epidemiologischen Untersuchungen belegen bis dato einen altersabhängigen Anstieg der OPG-Serumspiegel bei Frauen und Männern mit und ohne Osteoporose [24–26, 55, 56]. Da die OPG-Serumspiegel in den meisten Studien positiv mit anderen biochemischen Markern der Knochenbildung und -resorption korreliert sind, wird der altersabhängige Anstieg der OPG-Serumspiegel als gegenregulatorischer Mechanismus zur Prävention weiteren Knochenverlusts angesehen. Eine andere Erklärung könnte in einer verzögerten Clearance des OPG-Proteins oder einer erhöhten skelettalen Freisetzung von OPG aus Mikrofrakturen mit zunehmendem Alter sein. Aufgrund der widersprüchlichen lokalen [53] und systemischen Befunde [24–26] stellt sich die Frage, inwiefern zirkulierende OPG-Spiegel die lokale OPG-Produktion im Knochenkompartiment richtig widerspiegeln.

Zusammenfassung

RANKL und OPG sind für verschiedene Osteoklastenfunktionen essentielle Zytokine osteoblastären Ursprungs. Eine gestörte Produktion von RANKL und OPG stellt die pathophysiologische Grundlage verschiedener metabolischer Knochenkrankungen dar. *In vitro* wird der RANKL/OPG-Quotient durch Glukokortikoide und Immunsuppressiva gesteigert und durch 17β -Östradiol, Raloxifen, Phyto-Östrogene und biomechanische Belastung gesenkt. *In vivo* steigern eine systemische Glukokortikoidtherapie oder Östrogenmangel den RANKL/OPG-Quotienten, was mit erhöhten biochemischen Markern des Knochenstoffwechsels assoziiert ist. Eine Therapie mit OPG kann den Knochenverlust bei experimentellem Östrogenmangel komplett und den Knochenverlust bei experimenteller Immobilisierung teilweise verhindern.

Zusammenfassend hat die Entdeckung des OPG/RANKL/RANK-Systems zu einem molekular- und zellbiologisch geprägten Konzept des Knochenstoffwechsels mit wichtigen Implikationen für die Pathogenese und Therapie der Osteoporose geführt.

Literatur:

1. Manolagas SC. Birth and death of bone cells: Basic regulatory mechanisms and implications for the pathogenesis and treatment of osteoporosis. *Endocr Rev* 2000; 21: 115–37.
2. Teitelbaum SL. Bone resorption by osteoclasts. *Science* 2000; 289: 1504–8.
3. Lacey DL, Timms E, Tan H-L, Kelley MJ, Dunstan CR, Burgess T, Elliott R, Colombero A, Elliott G, Scully S, Hsu H, Sullivan J, Hawkins N, Davy E, Capparelli C, Eli A, Qian Y-X, Kaufman S, Sarosi I, Shalhoub V, Senaldi G, Guo J, Delaney J, Boyle WJ. Osteoprotegerin (OPG) ligand is a cytokine that regulates osteoclast differentiation and activation. *Cell* 1998; 93: 165–76.
4. Li J, Sarosi I, Yan X-Q, Morony S, Capparelli C, Tan H-L, McCabe SM, Elliott R, Scully S, Van G, Kaufman S, Juan S-C, Sun Y, Tarpley J, Martin L, Christensen K, McCabe J, Kostenuik P, Hsu H, Fletcher F, Dunstan CR, Lacey DL, Boyle WJ. RANK is the intrinsic hematopoietic cell surface receptor that controls osteoclastogenesis and regulation of bone mass and calcium metabolism. *Proc Natl Acad Sci (USA)* 2000; 97: 1566–71.
5. Simonet WS, Lacey DL, Dunstan CR, Kelley M, Chang M-S, Lüthy R, Nguyen HQ, Wooden S, Bennett L, Boone T, Shimamoto G, DeRose M, Elliott R, Colombero A, Tan H-L, Trail G, Sullivan J, Davy E, Bucay N, Renshaw-Gegg L, Hughes TM, Hill D, Pattison W, Campbell P, Sander S, Van G, Tarpley J, Derby P, Lee R, Amgen EST Program,

- Boyle WJ. Osteoprotegerin: A novel secreted protein involved in the regulation of bone density. *Cell* 1997; 89: 309–19.
6. Riggs BL, Khosla S, Melton LJ. A unitary model for involutional osteoporosis: Estrogen deficiency causes both type I and type II osteoporosis in postmenopausal women and contributes to bone loss in aging men. *J Bone Miner Res* 1998; 13: 763–73.
 7. Saika M, Inoue D, Kido S, Matsumoto T. 17 β -Estradiol stimulates expression of osteoprotegerin by a mouse stromal cell line, ST-2, via estrogen receptor- α . *Endocrinology* 2001; 142: 2205–12.
 8. Hofbauer LC, Khosla S, Dunstan CR, Lacey DL, Spelsberg TC, Riggs BL. Estrogen stimulates gene expression and protein production of osteoprotegerin in human osteoblastic cells. *Endocrinology* 1999; 140: 4367–70.
 9. Chen XW, Garner SC, Anderson JJ. Isoflavones regulate interleukin-6 and osteoprotegerin synthesis during osteoblast cell differentiation via an estrogen-receptor-dependent pathway. *Biochem Biophys Res Commun* 2002; 295: 417–22.
 10. Chen X, Garner SC, Quarles LD, Anderson JJ. Effects of genistein on expression of bone markers during MC3T3-E1 osteoblastic cell differentiation. *J Nutr Biochem* 2003; 14: 342–9.
 11. Viereck V, Gründker C, Blaschke S, Siggelkow H, Emons G, Hofbauer LC. Phytoestrogen genistein stimulates the production of osteoprotegerin by human trabecular osteoblasts. *J Cell Biochem* 2002; 84: 725–35.
 12. Yamagishi T, Otsuka E, Hagiwara H. Reciprocal control of expression of mRNAs for osteoclast differentiation factor and OPG in osteogenic stromal cells by genistein: Evidence for the involvement of topoisomerase II in osteoclastogenesis. *Endocrinology* 2001; 142: 3632–7.
 13. Cheung J, Mak YT, Papaioannou S, Evans BA, Fogelman I, Hampson G. Interleukin-6 (IL-6), IL-1, receptor activator of nuclear factor κ B ligand (RANKL) and osteoprotegerin production by human osteoblastic cells: comparison of the effects of 17 β -oestradiol and raloxifene. *J Endocrinol* 2003; 177: 423–33.
 14. Viereck V, Gründker C, Blaschke S, Niederkleine B, Siggelkow H, Frosch KH, Raddatz D, Emons G, Hofbauer LC. Raloxifene concurrently stimulates osteoprotegerin and inhibits interleukin-6 production by human trabecular osteoblasts. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88: 4206–13.
 15. Shevde NK, Bendixen AC, Dienger KM, Pike JW. Estrogens suppress RANK ligand-induced osteoclast differentiation via a stromal cell independent mechanism involving c-Jun repression. *Proc Natl Acad Sci (USA)* 2000; 97: 7829–34.
 16. Srivastava S, Toraldo G, Weitzmann MN, Cenci S, Ross FP, Pacifici R. Estrogen decreases osteoclast formation by down-regulating receptor activator of NF- κ B ligand (RANKL)-induced JNK activation. *J Biol Chem* 2001; 276: 8836–40.
 17. Eghbali-Fataourehchi G, Khosla S, Sanyal A, Boyle WJ, Lacey DL, Riggs BL. Role of RANK ligand in mediating increased bone resorption in early postmenopausal women. *J Clin Invest* 2003; 111: 1221–30.
 18. Arko B, Prezelj J, Komel R, Kocijancic A, Hudler P, Marc J. Sequence variations in the osteoprotegerin gene promoter in patients with postmenopausal osteoporosis. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87: 4080–4.
 19. Langdahl BL, Carstens M, Stenkaer L, Erikksen EF. Polymorphisms in the osteoprotegerin gene are associated with osteoporotic fractures. *J Bone Miner Res* 2002; 17: 1245–55.
 20. Brändström H, Gerdhem P, Stiger F, Obrant KJ, Melhus H, Ljunggren O, Kindmark A, Akesson K. Single nucleotide polymorphisms in the human gene for osteoprotegerin are not related to bone mineral density or fracture in elderly women. *Calcif Tissue Int* 2004; 74: 18–24.
 21. Ohmori H, Makita Y, Funamizu M, Hirooka K, Hosoi T, Orimo H, Suzuki T, Ikari K, Nakajima T, Inoue I, Hata A. Linkage and association analyses of the osteoprotegerin gene locus with human osteoporosis. *J Hum Genet* 2002; 47: 400–6.
 22. Wynne F, Drummond F, O'Sullivan K, Daly M, Shanahan F, Molloy MG, Quane KA. Investigation of the genetic influence of the OPG, VDR (Fok1), and COLIA Sp1 polymorphisms on BMD in the Irish population. *Calcif Tissue Int* 2002; 71: 26–35.
 23. Rogers A, Saleh G, Hannon RA, Greenfield D, Eastell R. Circulating estradiol and osteoprotegerin as determinants of bone turnover and bone density in postmenopausal women. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87: 4470–5.
 24. Khosla S, Arrighi HM, Melton LJ III, Atkinson EJ, O'Fallon WM, Dunstan CR, Riggs BL. Correlates of osteoprotegerin levels in women and men. *Osteoporos Int* 2002; 13: 394–9.
 25. Szulc P, Hofbauer LC, Heufelder AE, Roth S, Delmas PD. Osteoprotegerin serum levels in men: Correlation with age, estrogen, and testosterone status. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86: 3162–5.
 26. Yano K, Tsuda E, Washida N, Kobayashi F, Goto M, Harada A, Ikeda K, Higashio K, Yamada Y. Immunological characterization of circulating osteoprotegerin/osteoclastogenesis inhibitory factor: Increased serum concentrations in postmenopausal women with osteoporosis. *J Bone Miner Res* 1999; 14: 518–27.
 27. Bolon B, Carter C, Daris M, Morony S, Capparelli C, Hsieh A, Mao M, Kostenuik P, Dunstan CR, Lacey DL, Sheng JZ. Adenoviral delivery of osteoprotegerin ameliorates bone resorption in a mouse ovariectomy model of osteoporosis. *Mol Ther* 2001; 3: 197–205.
 28. Kostenuik PJ, Capparelli C, Morony S, Adamu S, Shimamoto G, Shen V, Lacey DL, Dunstan CR. OPG and PTH-(1-34) have additive effects on bone density and mechanical strength in osteopenic ovariectomized rats. *Endocrinology* 2001; 142: 4295–304.
 29. Shimizu-Ishiyama M, Kawana F, Sasaki T. Osteoprotegerin administration reduces femoral bone loss in ovariectomized mice via impairment of osteoclast structure and function. *J Electron Microscop* 2002; 51: 315–25.
 30. Bekker PJ, Holloway D, Nakanishi A, Arrighi M, Leese PT, Dunstan CR. The effect of a single dose of osteoprotegerin in postmenopausal women. *J Bone Miner Res* 2001; 16: 348–60.
 31. Canalis E. Mechanisms of glucocorticoid action in bone: Implications to glucocorticoid-induced osteoporosis. *J Clin Endocrinol Metab* 1996; 81: 3441–7.
 32. Vidal NOA, Brändström H, Jonsson KB, Ohlsson C. Osteoprotegerin mRNA is expressed in primary human osteoblast-like cells: Down-regulation by glucocorticoids. *J Endocrinol* 1998; 159: 191–5.
 33. Hofbauer LC, Gori F, Riggs BL, Lacey DL, Dunstan CR, Spelsberg TC, Khosla S. Stimulation of osteoprotegerin ligand and inhibition of osteoprotegerin production by glucocorticoids in human osteoblastic lineage cells: Potential paracrine mechanisms of glucocorticoid-induced osteoporosis. *Endocrinology* 1999; 140: 4382–9.
 34. Brändström H, Björkman T, Ljunggren O. Regulation of osteoprotegerin secretion from primary cultures of human bone marrow stromal cells. *Biochem Biophys Res Commun* 2001; 280: 831–5.
 35. Kitazawa R, Kitazawa S, Maeda S. Promoter structure of mouse RANKL/TRANSC/OPGL/ODF gene. *Biochem Biophys Acta* 1999; 1445: 134–41.
 36. Kodaira K, Kodaira K, Mizuno A, Yasuda H, Shima N, Murakami A, Ueda M, Higashio K. Cloning and characterization of the gene encoding mouse osteoclast differentiation factor. *Gene* 1999; 230: 121–7.
 37. Sasaki N, Kusano E, Ando Y, Yano K, Tsuda E, Asano Y. Glucocorticoid decreases circulating osteoprotegerin (OPG): Possible mechanism for glucocorticoid induced osteoporosis. *Nephrol Dial Transplant* 2001; 16: 479–82.
 38. Sasaki N, Kusano E, Ando Y, Nemoto J, Iimura O, Ito C, Takeda S, Yano K, Tsuda E, Asano Y. Changes in osteoprotegerin and markers of bone metabolism during glucocorticoid treatment in patients with chronic glomerulonephritis. *Bone* 2002; 30: 853–8.
 39. Von Tirpitz C, Epp S, Klaus J, Mason R, Hawa G, Brinske-Schmal N, Hofbauer LC, Adler G, Kratzer W, Reinshagen M. Effect of systemic glucocorticoid therapy on bone metabolism and the osteoprotegerin system in patients with active Crohn's disease. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2003; 15: 1165–70.
 40. Ueland T, Bollerslev J, Godang K, Muller F, Froland SS, Aukrust P. Increased serum osteoprotegerin in disorders characterized by persistent immune activation or glucocorticoid excess – possible role in bone homeostasis. *Eur J Endocrinol* 2001; 145: 685–90.
 41. Hofbauer LC, Shui C, Riggs BL, Dunstan CR, Spelsberg TC, O'Brien T, Khosla S. Effects of immunosuppressants on receptor activator of NF- κ B ligand and osteoprotegerin production by human osteoblastic and coronary artery smooth muscle cells. *Biochem Biophys Res Commun* 2001; 280: 334–9.
 42. Sato T, Tominaga Y, Iwasaki Y, Kazama JJ, Shigematsu T, Inagaki H, Watanabe I, Katayama A, Haba T, Uchida K, Fukagawa M. Osteoprotegerin levels before and after renal transplantation. *Am J Kidney Dis* 2001; 38 (4 Suppl 1): S175–7.
 43. Malyszko J, Malyszko JS, Wolczynski S, Mysliwiec M. Osteoprotegerin and its correlations with new markers of bone formation and bone resorption in kidney transplant recipients. *Transplant Proc* 2003; 35: 2227–9.
 44. Fahrleitner A, Prenner G, Kniepeiss D, Iberer F, Tscheliessnigg KH, Pischinger-Solkner C, Obermayer-Pietsch B, Leeb G, Dobnig H. Serum osteoprotegerin levels in patients after liver transplantation and correlation to bone turnover, bone mineral density and fracture status. *Wien Klin Wochenschr* 2002; 114: 717–24.
 45. Fahrleitner A, Prenner G, Leeb G, Tscheliessnigg KH, Pischinger-Solkner C, Obermayer-Pietsch B, Portugaller HR, Berghold A, Dobnig H. Serum osteoprotegerin is a major determinant of bone density development and prevalent vertebral fracture status following cardiac transplantation. *Bone* 2003; 32: 96–106.
 46. Rubin J, Murphy T, Nanes MS, Fan X. Mechanical strain inhibits expression of osteoclast differentiation factor by murine stromal cells. *Am J Physiol Cell Physiol* 2000; 278: C1126–32.
 47. Rubin J, Murphy TC, Fan X, Goldschmidt M, Taylor WR. Activation of extracellular signal-regulated kinase is involved in mechanical strain inhibition of RANKL expression in bone stromal cells. *J Bone Miner Res* 2002; 17: 1452–60.

48. Rubin J, Murphy TC, Zhu L, Roy E, Nanes MS, Fan X. Mechanical strain differentially regulates endothelial nitric-oxide synthase and receptor activator of nuclear κ B ligand expression via ERK1/2 MAPK. *J Biol Chem* 2003; 278: 34018–25.
49. Kobayashi Y, Hashimoto F, Miyamoto H, Kanaoka K, Miyazaki-Kawashita Y, Nakashima T, Shibata M, Kobayashi K, Kato Y, Sakai H. Force-induced osteoclast apoptosis in vivo is accompanied by elevation in transforming growth factor β and osteoprotegerin expression. *J Bone Miner Res* 2000; 15: 1924–34.
50. Bateman TA, Dunstan CR, Ferguson VL, Lacey DL, Ayers RA, Simske SJ. Osteoprotegerin mitigates tail suspension-induced osteopenia. *Bone* 2000; 26: 443–9.
51. Bateman TA, Dunstan CR, Lacey DL, Ferguson VL, Ayers RA, Simske SJ. Osteoprotegerin ameliorates sciatic nerve crush induced bone loss. *J Orthop Res* 2001; 19: 518–23.
52. Mochizuki S, Fujise N, Higashio K, Tsuda E. Osteoclastogenesis inhibitory factor/osteoprotegerin ameliorates the decrease in both bone mineral density and bone strength in immobilized rats. *J Bone Miner Metab* 2002; 20: 14–20.
53. Makhluf HA, Mueller SM, Mizuno S, Glowacki J. Age-related decline in osteoprotegerin expression by human bone marrow cells cultured in three-dimensional collagen sponges. *Biochem Biophys Res Commun* 2000; 268: 669–72.
54. Ueland T, Brixen K, Mosekilde L, Mosekilde L, Flyvbjerg A, Bollerslev J. Age-related changes in cortical bone content of insulin-like growth factor binding protein (IGFBP)-3, IGFBP-5, osteoprotegerin, and calcium in postmenopausal osteoporosis: a cross-sectional study. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88: 1014–8.
55. Kudlacek S, Schneider B, Woloszczuk W, Pietschmann P, Willvonseder R; Austrian Study Group on Normative Values of Bone Metabolism. Serum levels of osteoprotegerin increase with age in a healthy adult population. *Bone* 2003; 32: 681–6.
56. Schoppet M, Sattler AM, Schaefer JR, Herzum M, Maisch B, Hofbauer LC. Increased osteoprotegerin serum levels in men with coronary artery disease. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88: 1024–8.

Mitteilungen aus der Redaktion

Besuchen Sie unsere zeitschriftenübergreifende Datenbank

[Bilddatenbank](#)

[Artikeldatenbank](#)

[Fallberichte](#)

e-Journal-Abo

Beziehen Sie die elektronischen Ausgaben dieser Zeitschrift hier.

Die Lieferung umfasst 4–5 Ausgaben pro Jahr zzgl. allfälliger Sonderhefte.

Unsere e-Journale stehen als PDF-Datei zur Verfügung und sind auf den meisten der marktüblichen e-Book-Readern, Tablets sowie auf iPad funktionsfähig.

[Bestellung e-Journal-Abo](#)

Haftungsausschluss

Die in unseren Webseiten publizierten Informationen richten sich **ausschließlich an geprüfte und autorisierte medizinische Berufsgruppen** und entbinden nicht von der ärztlichen Sorgfaltspflicht sowie von einer ausführlichen Patientenaufklärung über therapeutische Optionen und deren Wirkungen bzw. Nebenwirkungen. Die entsprechenden Angaben werden von den Autoren mit der größten Sorgfalt recherchiert und zusammengestellt. Die angegebenen Dosierungen sind im Einzelfall anhand der Fachinformationen zu überprüfen. Weder die Autoren, noch die tragenden Gesellschaften noch der Verlag übernehmen irgendwelche Haftungsansprüche.

Bitte beachten Sie auch diese Seiten:

[Impressum](#)

[Disclaimers & Copyright](#)

[Datenschutzerklärung](#)