

Journal für  
**Mineralstoffwechsel**

Zeitschrift für Knochen- und Gelenkerkrankungen

Orthopädie • Osteologie • Rheumatologie

**Genetische Aspekte der Osteoporose**

Obermayer-Pietsch B, Fahrleitner A

Frühauf G, Leb G

*Journal für Mineralstoffwechsel &  
Muskuloskelettale Erkrankungen*

1998; 5 (1), 10-14

**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](http://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

# GENETISCHE ASPEKTE DER OSTEOPOROSE

## Summary

*A genetic basis of osteoporosis in interaction with environmental influences has been considered for a long time. In studies on twins and families, hereditary influences of about 46–75% on bone mineral density have been shown, depending on the locus of densitometry. Besides a genetic determination by a symptomatic mother, a paternal influence on an individual bone mass has*

*been found. Multiple candidate genes have been evaluated. Major contributions in the past were genetic polymorphisms of the estrogen- and other hormone receptors and other genetic loci.*

*An evaluation of the genetic background of osteoporosis may help to detect patients at risk for osteoporosis much earlier in future and will lead to new strategies in prophylaxis and therapy of osteoporosis.*

## ZUSAMMENFASSUNG

Eine genetische Grundlage der Osteoporose wird neben Umwelteinflüssen seit langem vermutet. Bei Familien- und Zwillingsuntersuchungen wurden erbliche Einflüsse von etwa 46–75 % auf die Knochendichte – abhängig von den Meßorten – festgestellt. Neben einer genetischen Belastung durch eine betroffene Mutter wurde auch ein väterlicher Einfluß auf die Ausprägung der individuellen Knochendichte nachgewiesen. Verschiedenste Kandidatengene wurden bisher untersucht. Bedeutende Beiträge dazu sind in den genetischen Polymorphismen von Östrogen- und anderen Hormonrezeptoren und anderen wichtigen Genorten zu sehen.

Eine Durchleuchtung des genetischen Hintergrundes der Osteoporose kann in Zukunft verbesserte Möglichkeiten der Früherkennung und Differenzierung der Diagnostik eröffnen und damit zu neuen Strategien für Prophylaxe und Therapie der Osteoporose führen.

## EINLEITUNG

Eine genetische Grundlage der Osteoporose – in Interaktion mit Umwelteinflüssen – wird seit langem vermutet. Die Erstbeschreibung familiengebundener („genetischer“) Unterschiede der Knochendichte kommt Herodot 430 v. Chr. bei der Beobachtung der Knochenhärte verschiedener Kämpfer der Perserkriege zu [1]. Frühe klinische Studien und Familienbeobachtungen postulieren noch vor Einführung der Knochendichtemessung eine hohe Konkordanz bei Nachfahren von Symptomträgerfamilien [2, 3]. Aufgrund des späten Manifestationsalters der Osteoporose wäre daher die Möglichkeit einer Früherkennung von Risikopatienten dringend zu fordern.

## GENETISCHE UNTERSUCHUNGEN

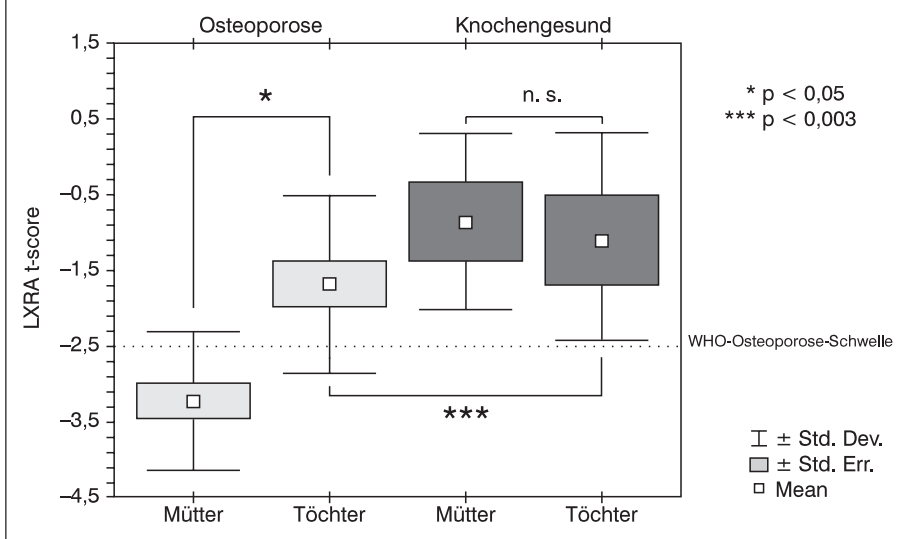
In großen Kohortenstudien wie der Rancho-Bernardo-Studie [4] wurden Analysen von geneti-

schen Risikofaktoren wie einer positiven Familienanamnese oder u.a. von Körpermerkmalen [5] durchgeführt. Während im ersten Fall die hereditäre Belastung besonders durch einen anamnestisch betroffenen Vater determiniert wurde (Einfluß auf die Lumbalwirbelsäule bei Töchtern und Söhnen, Einfluß bei betroffener Mutter auf das periphere Skelett bei Söhnen), waren in der zweiten Studie Körpermerkmale wie blonde Haarfarbe und maximale Körpergröße nicht signifikant oder nur gering mit einem erhöhten Frakturrisiko durch Osteoporose assoziiert.

Ein entscheidender Fortschritt in der Bewertung genetischer Faktoren der Knochendichte wurde 1973 mit der Einführung von Zwillingsstudien erreicht [6], die eine Korrelation der Knochenmasse von 96 % bei jugendlichen und 70 % bei erwachsenen monozygoten (MZ) Zwillingspärchen fanden. Der Anteil von genetischen Determinanten wurde damals auf insgesamt 75 % geschätzt.

Eine Reihe von Folgestudien wurde mit verbesserten densitometrischen Methoden durchgeführt. Sie brachten eine Differenzierung der genetischen Beeinflussung abhängig vom *Meßort* mit einem Heritability-Index von 0,75 für kortikalen Knochen und 0,88 für Spongiosa [7]. Studien der BMD bei prämenopausalen mono- und dizygoten (DZ) Zwillingspaaren zeigten einen klaren Zusammenhang mit der Ausprägung der *Knochenspitzenmasse*. Die Übereinstimmung hinsichtlich der BMD war bei MZ-Paaren an der Lumbalwirbelsäule mit 92 % (DZ 36 %) am höchsten,

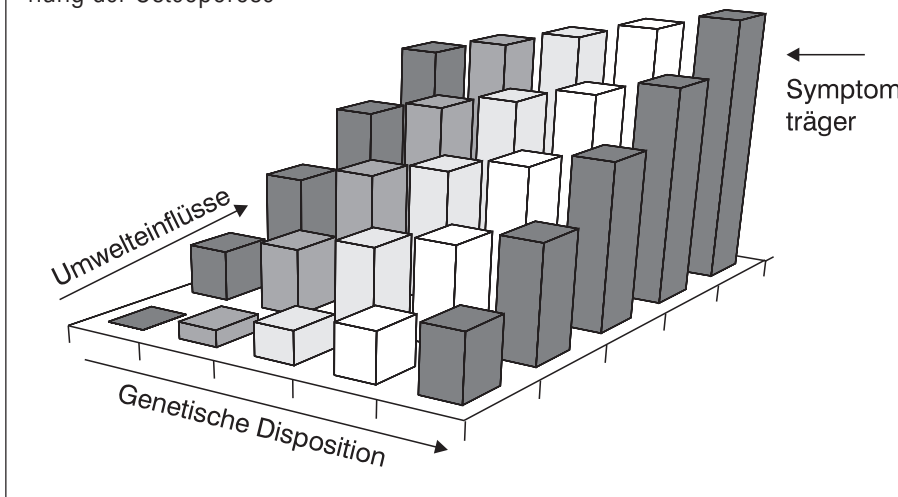
Abbildung 1: Knochendichte-Scores [DEXA t-score] bei Mutter-Tochter-Paaren abhängig vom Befund der Mütter (Osteoporose bzw. Knochengesund)



che polygenetische Loci hinsichtlich der Knochendichte des Schenkelhalses.

Töchter osteoporotischer Mütter hatten bereits prämenopausal eine gegenüber knochengesunden Gleichaltrigen um 3–7 % reduzierte Knochendichte [13], wie wir in eigenen Untersuchungen [14] bestätigen konnten (Abb. 1). Dieser Befund war in unserem Kollektiv von 46 Mutter-Tochterpaaren insbesondere in der peripheren Spongiosa aber auch der Lumbalwirbelsäule ausgeprägt.

Abbildung 2: Interaktionen von Genetik und Umwelteinflüssen bei der Entstehung der Osteoporose



während an Femur und distalem Unterarm 77–88 % (DZ 42–56 %) errechnet wurden [8]. Auch die *Abnahme* der Knochendichte von erwachsenen Zwillingen war in hohem Maß konkordant: die jährliche prozentuale Änderung der Knochendichte an der Wirbelsäule war bei MZ-Zwillingen mit 0,93 und bei DZ mit 0,51 signifikant korreliert [9].

Familienstudien mit Vergleich verschiedener Generationen zeigten eine Übereinstimmung von 0,46 bis 0,62 nach Ausschluß gravierender Lebensstil-Einflüsse bei Söhnen und Töchtern [10, 11]. In Untersuchungen von weiteren Verwandten prämenopausaler Frauen fand sich in einer Cross-sectional Studie [12] eine Zuordnung von 67 % für mögli-

## MOLEKULARBIOLOGISCHE ANSÄTZE

Die Untersuchung der genetischen Hintergründe einer so multifaktoriellen und spät manifesten Erkrankung wie der Osteoporose ist naturgemäß sehr komplex (Abb. 2). In der Vergangenheit sind aufwendige Studien mit Zwillingen und Familien durchgeführt worden (s.o.), um mögliche Einflüsse von Umweltfaktoren in einem großteils ähnlichen Genom (MZ 100 %, DZ 50%) besser herausrechnen zu können [15]. Alle diese Studien blieben aber ohne Hinweis auf die tatsächlichen Genorte einer hereditären Disposition.

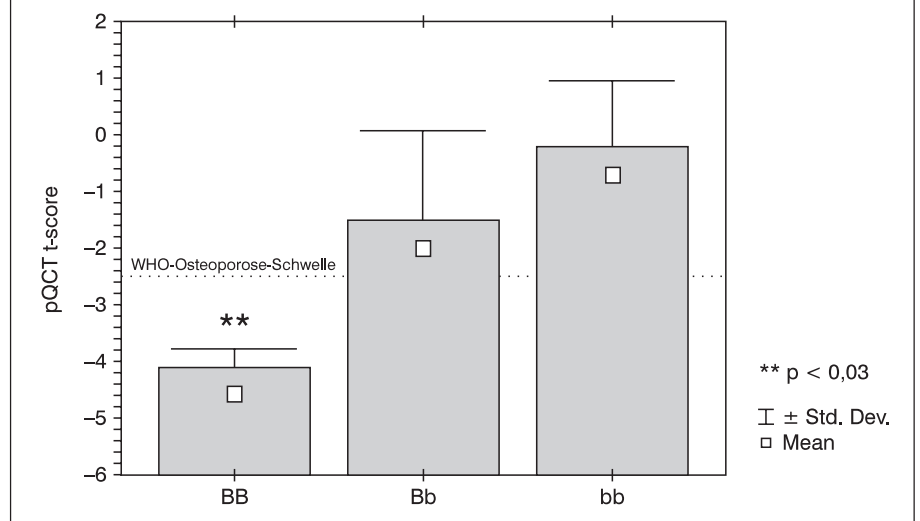
Ansätze zu einer Identifizierung der verantwortlichen Gene könnten in der Entdeckung funktionaler Defekte liegen. Beispiele sind Mutationen mit biochemischen Defekten wie die autosomal-rezessive Vitamin D-Resistenz [16], Östrogenrezeptor-Defekte [17] oder die Osteogenesis imperfecta [18].

Ein weiterer möglicher Ansatz ist die Suche nach Kandidatengen – genetische Loci, deren Lage bekannt ist und die in den Prozeß des Knochenstoffwechsels eingreifen. Dazu zählen u. a. Vitamin D-Rezeptor (VDR), Östrogenrezeptor (ER) und Parathormonrezeptor (PTHr).

Funktionell relevante Deletionen oder Rearrangements an Chromosomen („positional cloning“) können wichtige Informationen liefern. Die Mutationssuche innerhalb eines bekannten Gens („positional candidate screening“) u. a. mit Restriktionsfragment-Längenpolymorphismen (RFLP), denaturierender Gel-Gradienten-Elektrophorese (DGGE) oder Single-Strand-Conformation-Polymorphismus (SSCP), RNase-Protection Assays und dem Sequenzieren der fraglichen Regionen ist allerdings relativ aufwendig. Derzeit laufende Forschungen zur Aufzeichnung des gesamten humanen Genoms („HUGO“) können hier zu Vergleichszwecken dienen. Schließlich muß biochemisch und klinisch für eine veränderte DNA-Sequenz auch ein entsprechendes funktionelles Äquivalent gefunden werden.

Probleme in genetischer Hinsicht stellen bei diesem Ansatz u. a. die Komplexität der Gen-Interaktionen und die mögliche Beteiligung nicht-kodierender – also nicht in ein Protein übersetzter – Genabschnitte dar. Um zu statistisch haltbaren Aussagen zu gelangen, sind eine große Zahl von Familien, eventuell auch isolierte Populationen (Reservate etc.) zu untersuchen („Linkage Analysen“).

Abbildung 3: Knochendichte-Scores [pQCT t-scores] der peripheren Spongiosa postmenopausaler Frauen abhängig von den BsmI-VDR-Genotypen (BB = keine BsmI-Schnittstelle, Bb = heterozygot, bb = Schnittstelle in beiden Allelen)



## NEUE ERGEBNISSE

Eine australische Arbeitsgruppe um Nigel A. Morrison publizierte 1994 Polymorphismen am VDR in Assoziation zur Knochendichte als erste definierte „genetische Marker“ mit einem Einfluß von bis zu 75 % auf den genetischen Hintergrund der Osteoporose [19]. In einem Abschnitt des VDR um das Exon 7 bzw. 10 fanden sich Punktmutationen mit Schnittstellen für die Enzyme BsmI, Apal und TaqI, nach denen die Genotypen benannt sind: BBAATT, BbAaTt etc., wobei ein Groß-/Kleinbuchstabe für eine fehlende/vorhandene Schnittstelle steht. Den höchsten Aussagewert hatte der BsmI-Polymorphismus; BB-Genotypen waren mit der niedrigsten Knochendichte (Abb. 3, aus [14]) und den höchsten Osteokalzinspiegeln [20] assoziiert.

Eine Flut von weiteren Untersuchungen war die Folge [u. a. 21,

22], die teilweise widersprüchliche Ergebnisse lieferten. Einflüsse auf die Knochenspitzenmasse [23], die postmenopausale Abbaugeschwindigkeit [24], die Kalziumresorption [25], mögliche Sekundärerkrankungen [26, 27] und Unterschiede des Wirkortes am Knochen [28] sowie bei Männern und Frauen [29] werden diskutiert. Ethnische Unterschiede in der Häufigkeitsverteilung einzelner Genotypen sind bekannt [30]. Für eine Bewertung der Ergebnisse muß daher in jedem Fall sehr genau hinterfragt werden, wie ein Patientenkollektiv definiert war, das in einem bestimmten Alter unter definierten Umweltbedingungen und mit geeigneten densitometrischen/radiologischen Methoden (Ausschluß von degenerativen Veränderungen etc.) untersucht wurde, zumal bereits Familienuntersuchungen ohne molekularbiologische Tests zu einem Spektrum an verschiedenen Determinanten geführt haben (s. o.).

Die möglichen Einflußmechanismen der diskutierten Polymorphismen sind noch nicht genau durchleuchtet: möglich sind eine Beeinflussung der Translation hinsichtlich der mRNA-Menge, aber auch strukturelle Unterschiede und Splicing-Varianten im posttranslationalen Umbau [19], die bisher untersuchten Osteoblastenkulturen und Stimulations-tests brachten kein eindeutiges Ergebnis. Wir vermuten aufgrund eigener Daten einen synergistischen Effekt von genetisch determinierter Aktivität des Knochenstoffwechsels und Umweltfaktoren, wie der high-turn-over Situation bei Hyperthyreose (Häufung von BB-Genotypen mit Osteoporose) oder u. a. der gebremsten Knochenneubildung bei Glukokortikoid-induzierter Osteoporose (Häufung von bb-Genotypen mit Osteoporose) [26]. Möglicherweise besteht ein „Linkage-disequilibrium“ mit einem nahegelegenen anderen Gen, das die Erkrankung eigentlich auslöst.

Ein neuer Aspekt könnte die Beschreibung von Fokl-Polymorphismen in der Translations-Initiations-Region des VDR in Assoziation zur Knochendichte sein, wobei verschiedene Allele (Genotyp FF etc.) tatsächlich unterschiedlich lange mRNA-Stränge bewirken [30].

In anderen Steroidrezeptorgenen, wie dem Östrogen-Rezeptor, sind ebenfalls Polymorphismen in Assoziation mit der Knochendichte gefunden worden [31, 32]. Hier waren es Allele mit/ohne XbaI und PvuII-Restriktionsstellen (Genotypen XXPP, XxPp etc. bzw. A-R), wobei die Genotypen „PP“ und „xx“ eine hohe Korrelation

zu niedrigen Knochendichtewerten aufgewiesen haben.

Interessant sind präliminäre Daten zu Parathormonrezeptor und polymorphen Loci der Kollagen-Typ-I-alpha Gene, wobei die Interaktion von Kollagen- und PTHR-Genen und Knochenstoffwechsel naturgemäß eine andere Basis als Steroidhormonvarianten haben dürften [33, 34]. Weitere Assoziationsstudien befaßten sich u. a. mit Glykoproteingenen der Knochenmatrix, die bisher nicht ergiebig waren.

Untersuchungen zum Einsatz mehrerer kombinierter genetischer Marker sind in Vorbereitung [14] und werden möglicherweise mit „Markersets“ zu einer größeren Genauigkeit der Risikoeinschätzung beitragen. Aufgrund der Methodik sind Bevölkerungsanalysen derzeit nur in Studien sinnvoll, Familienanalysen sind bei spezifischen Fragestellungen jedoch denkbar [35].

## DISKUSSION

Viele Erkrankungen – wie z. B. die Hypertonie – sind wie die Osteoporose komplexer Natur. Genetische Faktoren interagieren mit Umgebungseinflüssen und/oder anderen Genen, um die Erkrankung in einem Individuum auszulösen. Da die Osteoporose eine menschlich und gesundheitspolitisch zunehmend bedeutende Erkrankung ist, stellt die Klärung der zugrundeliegenden Genetik eine der großen Herausforderungen für die molekulare Medizin der Zukunft dar. Die bisher bekannten genetischen

Polymorphismen von Steroidrezeptoren und anderen Kandidatengen können einen Teil des genetischen Hintergrundes der Osteoporose erklären und haben neue Wege für die Forschung bereitet. Weitere Untersuchungen und die Klärung der Pathomechanismen stehen noch aus.

Die Isolierung und Charakterisierung jener Gene, die eine Osteoporose auslösen und modulieren, könnte in Zukunft zu völlig neuen präventiven und therapeutischen Strategien führen.

## Literatur

1. Herodot. Die persischen Kriege. Reklam-Verlag, 430 v. Chr.; Buch 111, Kapitel 12.
2. Wynne-Davies R. Familial (idiopathic) scoliosis. A family survey. *J Bone Joint Surg Br* 1968; 50 (1): 24–30.
3. Garn SM, Poznanski AK, Nagy JM et al. Population differences and family-line differences in cortical thickness. *Radiology* 1971; 100: 509–18.
4. Soroko SB, Barren-Connor E, Edelstein SL et al. Family history of osteoporosis and bone mineral density at the axial skeleton: the Rancho Bernardo Study. *J Bone Miner Res* 1994; 9 (6): 761–9.
5. Cummings SR, Nevitt MC, Warren S et al. Risk factors for hip fracture in white women. *N Engl J Med* 1995; 332: 767–3.
6. Smith DM, Nance WE, Kang KW et al. Genetic factors in determining bone mass. *J Clin Invest* 1973; 52: 2800–08.
7. Dequeker J, Nijs J, Verstraeten A et al. Genetic determinants of bone mineral content at the spine and radius: a twin study. *Bone* 1987; 207–9.
8. Pocock NA, Eisman JA, Hopper JL et al. Genetic determinants of bone mass in adults. *J Clin Invest* 1987; 80: 706–10.
9. Kelly PJ, Nguyen T, Hopper J et al. Changes in axial bone density with age: a twin study. *J Bone Miner Res* 1993; 8 (1): 11–7.

10. Krall EA, Dawson-Hughes B. Heritable and life-style determinants of bone mineral density. *J Bone Miner Res* 1993; 8 (1): 1-9.
11. McKay HA, Bailey DA, Wilkinson AA et al. Familial comparison of bone mineral density at the proximal femur and lumbar spine. *Bone Miner* 1994; 24: 95-107.
12. Sowers MR, Boehnke M, Jannausch ML et al. Familiality and partitioning the variability of femoral bone mineral density in women of child-bearing age. *Calcif Tiss Int* 1992; 50: 110-4.
13. Seeman E, Hopper JL, Bach LA et al. Reduced bone mass in daughters of women with osteoporosis. *N Engl J Med* 1989; 320: 554-8.
14. Obermayer-Pietsch B, Lackner C, Frühauf G, Fahrleitner A, Warnkroß H, Leb G. Knochendichte bei Mutter-Tochter-Paaren und genetische Marker. *J Miner Stoffwechs* 1997; 4: 11-5.
15. Hasemann JK, Elston RC. The investigation of linkage between a quantitative trait and a marker locus. *Behav Gen* 1970; 2: 3-19.
16. Malloy PJ, Hochberg Z, Tiosano D et al. The molecular basis of hereditary 1,25-dihydroxyvitamin D3 resistant rickets in seven related families. *J Clin Invest* 1990; 86: 2071-9.
17. Smith EP, Boyd J, Graeme RF et al. Estrogen resistance caused by a mutation in the estrogen-receptor gene in a man. *N Engl J Med* 1994; 331: 1056-61.
18. Spotila LD, Constantinou CD, Sereda L et al. Mutation in a gene for type I procollagen (COL1A2) in a woman with postmenopausal osteoporosis: evidence for phenotypic and genotypic overlap with mild osteogenesis imperfecta. *Proc Natl Acad Sci USA* 1991; 88 (12): 5423-7.
19. Morrison NA, Qi JC, Tokita A et al. Prediction of bone density from vitamin D receptor alleles. *Nature* 1994; 367: 284-7.
20. Morrison NA, Yeoman R, Kelly PJ et al. Contribution of trans-acting factor alleles to normal physiological variability: vitamin D receptor gene polymorphisms and circulating osteocalcin. *Proc Natl Acad Sci USA* 1992; 89: 6665-9.
21. Peacock M. Vitamin D receptor gene alleles and osteoporosis: a contrasting view. *J Bone Miner Res* 1995; 10 (9): 1294-7.
22. Cooper GS, Umbach DM. Are vitamin D receptor polymorphisms associated with bone mineral density? A meta-analysis. *J Bone Miner Res* 1996; 11 (12): 1841-9.
23. Viitanen A, Karkkainen M, Laitinen K et al. Common polymorphism of the vitamin D receptor gene is associated with variation of peak bone mass in young finns. *Calcif Tissue Int* 1996; 59: 231-4.
24. Ferrari S, Rizzoli R, Chevalley T et al. Vitamin-D-receptor-gene polymorphisms and change in lumbar-spine bone mineral density. *Lancet* 1995; 345: 423-4.
25. Kiel DP, Myers RH, Cupples LA, Kong XF, Zhu XH, Ordovas J, Schaeffer EJ, Felson DT, Rush D, Wilson PWF, Eisman JA, Holick MF. The BsmI vitamin D receptor restriction fragment length polymorphism (bb) influences the effect of calcium intake on bone mineral density. *J Bone Miner Res* 12 (7): 1049-57.
26. Carling T, Kindmark A, Hellman P et al. Vitamin D receptor genotypes in primary hyperparathyroidism. *Nature Med* 1995; 12 (1): 1309-11.
27. Mikhail-Reinisch M, Obermayer-Pietsch B, Lackner C, et al. Genetische Marker bei primärer und sekundärer Osteoporose. *J Miner Stoffwechs* 1995; 2: 9-10.
28. Salamone LM, Ferrell R, Black DM et al. The association between vitamin D receptor gene polymorphism and bone mineral density at the spine, hip and whole-body in premenopausal women. *Osteoporos Int* 1996; 6 (1): 63-8.
29. Harris S, Eccleshall TR, Gross C, Dawson-Hughes B, Feldman D. The vitamin D receptor start codon polymorphism (FokI) and bone mineral density in premenopausal American black and white women. *J Bone Miner Res* 1997; 12 (7): 1043-48.
30. Beaven S, Prentice A, Yan L et al. Differences in vitamin D receptor genotype and geographical variations in osteoporosis. *Lancet* 1996; 348: 136-7.
31. Kobayashi S, Inoue S, Hosoi T et al. Association of bone mineral density with polymorphism of the estrogen receptor gene. *J Bone Miner Res* 1996; 11 (3): 306-11.
32. Sano M, Inoue S, Hosoi T et al. Association of estrogen receptor dinucleotide repeat polymorphism with osteoporosis. *Biochem Biophys Res Commun* 1995; 217 (1): 378-83.
33. Nishishira T, Okazaki T, Igarashi E et al. Negative vitamin D responsive element in the human PTHrP gene and its binding nuclear proteins. *J Bone Miner Res* 1996; 11 (1): S115.
34. Grant SF, Reid DM, Blake G et al. Reduced bone density and osteoporosis associated with a polymorphic Spl binding site in the collagen type I alpha 1 gene. *Nat Genet* 1996; 14 (2): 203-5.
35. Riedl S, Obermayer-Pietsch B, Häusler G et al. Assoziation der juvenilen Osteoporose mit allelischen Varianten des Vitamin-D-Rezeptor (VDR)-kodierenden Gens. *J Miner Stoffwechs* 1997, Sonderheft 2: 6.

**Korrespondenzadresse:**

OA Dr. Barbara  
Obermayer-Pietsch  
Abteilung Endokrinologie/  
Nuklearmedizin, Medizinische  
Universitätsklinik Graz  
A-8036 Graz,  
Auenbruggerplatz 15

Eingelangt am: 30.04.1997  
Nach Review angenommen am: 20.12.1997.

# 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](#)