

VIDENSKAB OG PRAKSIS | OVERSIGTSARTIKEL

Antaget: 20. september 2004

Interessekonflikter: *Kim Brixen* har modtaget forskningsstøtte, konsulent- og undervisningshonorarer fra Merck Sharp & Dohme samt forskningsstøtte fra Novartis A/S. *Bo Abrahamsen* har modtaget undervisningshonorarer fra Merck Sharp & Dohme og Roche.

Taksigelse: Nuclearmedicinsk Afdeling, Odense Universitetshospital, takkes for udlån af billedmaterialet.

Denne statusartikel hviler på en større litteraturgennemgang end litteraturlistens tit numre. Oplysninger om denne litteratur kan fås ved henvendelse til forfatterne.

Litteratur

1. Bouvet JP. Treatment of Paget's disease with salmon thyrocalcitonin. Cooperative double-blind study. *Nouv Presse Med* 1976;6:1447-50.
2. Altman RD, Johnston CC, Khairi MR et al. Influence of disodium etidronate on clinical and laboratory manifestations of Paget's disease of bone (osteitis deformans). *N Engl J Med* 1973;289:1379-84.
3. Tucci JR, Bontha S. Intravenously administered pamidronate in the treatment of Paget's disease of bone. *Endocr Pract* 2001;7:423-9.
4. Adamson BB, Gallacher SJ, Byars J et al. Mineralisation defects with pamidronate therapy for Paget's disease. *Lancet* 1993;342:1459-60.
5. Khan SA, McCloskey EV, Eyres KS et al. Comparison of three intravenous regimens of clodronate in Paget disease of bone. *J Bone Miner Res* 1996;11:178-82.
6. Reid IR, Nicholson GC, Weinstein RS et al. Biochemical and radiologic improvement in Paget's disease of bone treated with alendronate: a randomized, placebo-controlled trial. *Am J Med* 1996;101:341-8.
7. O'Doherty DP, Gertz BJ, Tindale W et al. Effects of five daily 1 h infusions of alendronate in Paget's disease of bone. *J Bone Miner Res* 1992;7:81-7.
8. Miller PD, Brown JP, Siris ES et al. A randomized, double-blind comparison of risedronate and etidronate in the treatment of Paget's disease of bone. Paget's Risedronate/Etidronate Study Group. *Am J Med* 1999;106:513-20.
9. Brown JP, Chines AA, Myers WR et al. Improvement of pagetic bone lesions with risedronate treatment: a radiologic study. *Bone* 2000;26:263-7.
10. Buckler H, Fraser W, Hosking D et al. Single infusion of zoledronate in Paget's disease of bone: a placebo-controlled, dose-ranging study. *Bone* 1999; 24:81S-5S.

Arv og osteoporose

Konstitueret overlæge Henrik Løvendahl Jørgensen,
reservelæge Charlotte Landbo Tofteng,

1. reservelæge Bo Abrahamsen &
overlæge Bente Lomholt Langdahl

H:S Bispebjerg Hospital, Klinisk Biokemisk Afdeling,
H:S Hvidovre Hospital, Osteoporoseenheden, Endokrinologisk
Afdeling,
Odense Universitetshospital, Endokrinologisk Afdeling M, og
Århus Universitetshospital, Medicinsk Endokrinologisk Afdeling C

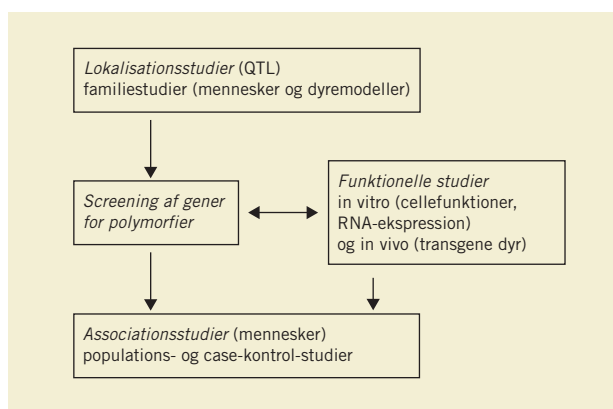
Resume

Knoglemineralindhold (BMD) er underlagt stærk genetisk kontrol, mens den genetiske effekt på frakturforekomst er lavere. Viden om, hvilke gener der har betydning for osteoporose, vil være en genvej til mere specifik behandling, forebyggelse og diagnostik. BMD nedarves formentlig ved polygen arv, og der er til dato foreslået over 200 kandidatgener, hvoraf nogle af de bedst undersøgte er vitamin D-receptoren, østrogenreceptoren og kollagen type $\alpha 1$. Før disse genetiske markører vil kunne få en plads i den kliniske hverdag, må genernes funktionelle betydning såvel som deres samspil med hinanden og med miljømæssige faktorer imidlertid klarlægges. For stor fokus på genetiske årsager til osteoporose kan tillige have en negativ effekt, idet mange patienter fejlagtigt kan få den opfattelse, at der pga. de arvelige faktorer ikke er noget at gøre. Det er derfor vigtigt at pointere, at genetiske faktorer kun er bestemmende for ca. 50% af den interindividuelle variation, mens de resterende 50% for en stor del bestemmes af livsstilsfaktorer.

Osteoporose er en udbredt årsag til tab af førlighed og overdødelighed. Osteoporotiske knoglebrud opstår efter et lav-

energitraume eller intet traume, som udtryk for nedsat styrke i knoglen. Risikoen for lavenergibrud kan opfattes som en funktion af alder, faldrisiko, knoglemineralindhold (BMD), knoglestørrelse, geometri og en række faktorer, der samles under fællesbetegnelsen »knoglekvalitet«. BMD, som er den hyppigst brugte surrogatmarkør for frakturrisiko, er underlagt relativt stærk genetisk kontrol, mens den genetiske effekt på frakturforekomst er lavere. Ved første øjekast er det måske ikke indlysende, hvorfor man interesserer sig for markører, der kan forudsige en del af variationen i BMD, når BMD kan måles præcist på få minutter og i øvrigt kun er en af flere risikofaktorer for fraktur. Ydermere er det de ikkegenetiske risikofaktorer for knoglebrud, der er modificerbare i dag. Svaret er simpelt: Viden om, hvilke gener der har betydning for osteoporose, er en genvej til mere specifikke behandlingsmuligheder, forebyggelsesinitiativer og forbedrede diagnostiske muligheder. Genetiske faktorer anslås at kunne forklare op til en tredjedel af variationen i frakturrisiko [1], og der er naturligt nok et betydeligt samspil med miljøfaktorer. En mangel-situation – eksempelvis folatmangel, lavt calciumindtag eller østrogenbortfald – kan gøre en ellers neutral genetisk polymorfi betydningsfuld. Den overordnede evidens for, at BMD og osteoporose er arvelig, kommer fra familie- [2] og tvillingestudier [3]. Resultaterne af de fleste studier tyder på, at BMD nedarves i befolkningen ved polygen arv med adskillige gener, hver med moderat effekt, men resultaterne af enkelte studier tyder på, at der måske findes mindst et centralt gen for BMD, foruden en lang række gener af mindre betydning [4]. Hoftegeometri, knogleomsætning og knogletab påvirkes ligeledes af arvelige forhold [3, 5].

VIDENSKAB OG PRAKSIS | OVERSIGTSARTIKEL



Figur 1. Figuren viser samspillet mellem de forskellige typer af genetiske studier.

Der er flere, principielt forskellige indfaldsvinkler til at identificere de enkelte gener, som er årsag til regulering af eksempelvis BMD. Den første hovedtype er lokalisationsstudier med identifikation af såkaldte *quantitative trait loci* (QTL), altså gen- og kromosomområder, som generelt nedarves (segregerer) sammen med BMD fra generation til generation. Da osteoporose er en sent debuterende sygdom, og BMD-måling kun har været bredt tilgængelig i mindre end 20 år, er det svært at finde familier, hvor arvegangen kan fastsættes gennem mere end 2-3 generationer. I dyremodeller, typisk mus, er det derimod muligt ikke alene at sikre ensartede miljøforhold, men også at studere BMD i mange generationer og i store søskendeflokkede. En betydelig del af den nuværende viden om osteoporosegenetik hos mennesker kommer således fra en anden type studier, nemlig undersøgelse af variationer i kandidatgener, hyppigt enkelt-nukleotidpolymorfier (*single nucleotide polymorphisms* (SNPs)). Et kandidatgen er typisk udvalgt til undersøgelse med baggrund i dets funktion – f.eks. receptor for et hormon med virkning på knoglevæv (vitamin D-receptoren, VDR, og østrogenreceptoren, ER) eller strukturelle proteiner, der er højt udtrykt i knogle (kollagen type I α 1, COL1A1 og osteocalcin). Kandidatgener kan også være udvalgt ved QTL-mapping (se ovenfor) eller fra RNA-undersøgelser af væv eller celler, i dag typisk med *microarray*-teknik. Samspillet mellem de forskellige typer af studier er vist i **Figur 1**.

Materiale og metoder

Artiklerne, som er benyttet i denne gennemgang, er alle fundet ved at benytte PubMed-databasen. Der er medtaget fire artikler om osteoporosegenetik generelt, fem artikler om lokalisationsstudier og seks artikler om osteoporose generelt m.m. Der var således plads til 25 artikler om specifikke polymorfier. Disse artikler er fundet ved hjælp af søgestrengen: (*osteoporosis OR (bone AND density) AND (polymorphi* OR genes OR genetic OR allel**). Der blev søgt fra 1992 til søgetidspunktet i juni 2004, hvilket gav 1.905 artikler. Heraf var 1.725 engelsksprogede. Udvælgelseskriterierne var herefter: 1) originalarti-

Tabel 1. Lokalisationsstudier.

| Reference | Lokalisation | LOD-score | Eksempler på kandidatgener |
|------------------|----------------|-----------|----------------------------|
| Devoto, 1998 [7] | 1p36 (hoftede) | 2.29 | MTHFR, PLOD, TNFRSF1B |
| | 4q32-34 (lænd) | 1.89 | PDGFC, GLUR-2 |
| Koller, 2000 [6] | 1q21-23 (lænd) | 3.11 | Osteocalcin, CD150, PAM-1 |
| Deng, 2002 [9] | 7p22 (lænd) | 2.28 | IL-6, TWIST |
| Wilson, 2003 [8] | 3p21 (lænd) | 2.70 | PTH1, tetranektin |
| | 1p36 (helkrop) | 2.40 | MTHFR, PLOD, TNFRSF1B |

MTHFR: methylentetrahydrofolatreduktase. PLOD: lysylhydroxylase. TNFRSF1B: *tumor necrosis factor receptor superfamily 1B*. PDGFC: *platelet-derived growth factor C*. GLUR-2: *glutamate receptor 2 subunit*. CD150: *signaling lymphocytic activation molecule*. PAM-1: *peptidylglycine alpha-amidating monoxygenase-1*. IL-6: interleukin-6. PTHR1: *parathyroid hormone receptor type 1*.

kel eller metaanalyse repræsentativ for knoglerelevante, velundersøgte polymorfier, 2) sufficient patientmateriale og 3) vel-designet tvillingestudie, prospektivt kohortestudie, case-kontrol-studie eller tværsnitbefolkningsstudie. Disse kriterier gav ca. 100 studier, hvoraf kun 25 indgår i oversigten pga. omfangskriterierne. Den totale referenceliste kan fås ved henvendelse til forfatterne.

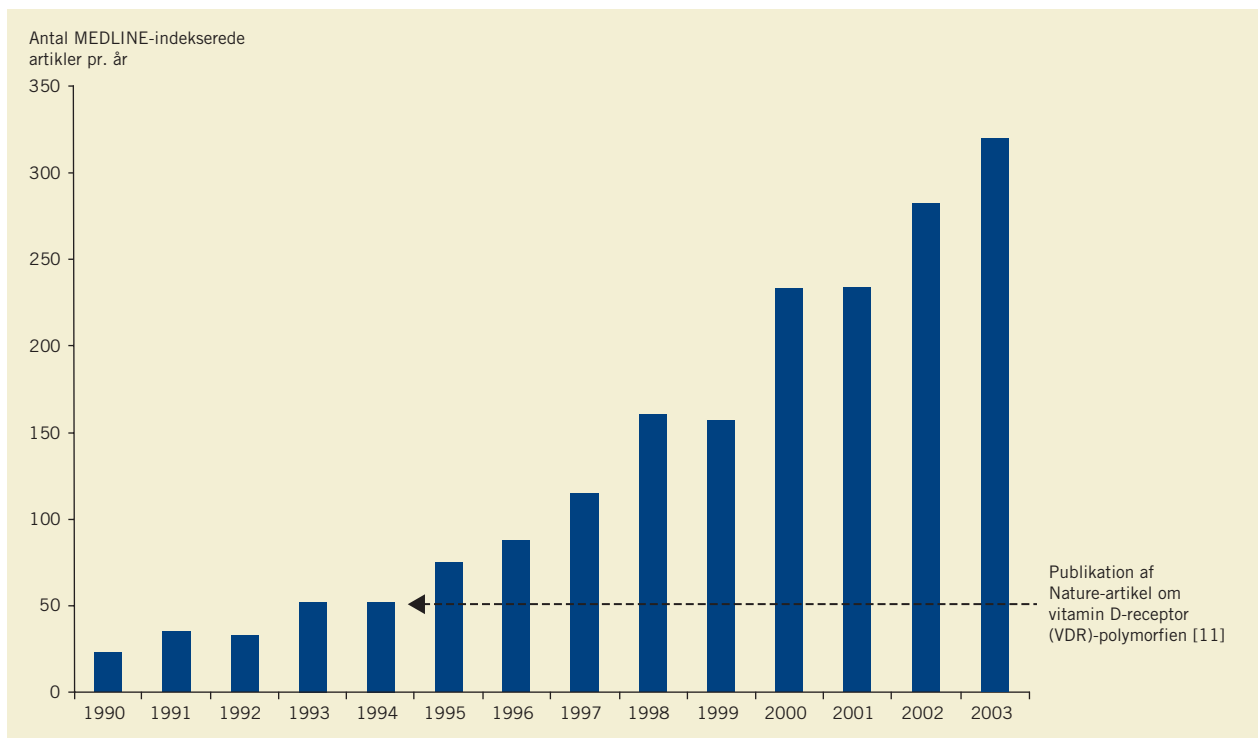
Lokalisationsstudier

Hos mus er der påvist en lang række QTL med relation til BMD. De homologe regioner hos mennesker er i flere tilfælde, eksempelvis 1q21-32, 1p36 og 3p21, ligeledes fundet at være koblet til BMD i studier med mennesker. 1q21-23 [6] er således fundet koblet til lumbal BMD med en LOD-score på 3,1 hos præmenopausale kvinder, men regionen indeholder et meget stort antal potentielle kandidatgener. 1p36 indeholder genet for methylentetrahydrofolatreduktase (MTHFR), lysylhydroxylase (PLOD) og *tumor necrosis factor receptor superfamily 1B* (TNFRSF1B), og udviser kobling med hofte-BMD [7]. For nylig er kobling mellem området 3p21, som bl.a. indeholder parathyroideahormon (PTH)-receptor type 1-genet og genet for tetranektin og lumbal BMD fundet [8]. Det skal pointeres, at man i supplerende studier i andre populationer langt fra altid genfinder de samme koblingsforhold [9, 10], men nye SNP-haplotypeteknikker øger QTL-metodens følsomhed og indsnævrer antallet af kandidatgener. En oversigt over de vigtigste lokalisationsstudier er vist i **Tabel 1**.

Polymorfier i specifikke kandidatgener

Den først og til dato bedst undersøgte polymorfi findes i genet for VDR. Selv om denne polymorfi ikke kunne opfylde de høje forventninger til dens nytteværdi i forbindelse med osteoporosediagnostik, som man i begyndelsen havde, var den af stor betydning som startskud til et omfattende arbejde med at lede efter potentielle kandidatgener, hvoraf der nu er foreslået over 200 [10]. Antallet af artikler om osteoporosegenetik er således steget eksponentielt (**Figur 2**), siden den første artikel om VDR-genet blev publiceret i Nature [11].

VIDENSKAB OG PRAKSIS | OVERSIGTSARTIKEL



Figur 2. Antal artikler om osteoporosegenetik pr. år. Der blev benyttet følgende søgestreng i MEDLINE: (osteoporosis OR (bone AND density)) AND (polymorphi* OR genes OR genetic OR allel*) AND YYYY [DP]. YYYY blev skiftevis sat til 1990, 1991, 1992 osv. frem til 2003.

Vi har i **Tabel 2** forsøgt at give et overblik over de bedst undersøgte kandidatgener, men tabellen kan med over 200 kandidatgener selvsagt ikke være udtømmende. De væsentligste af generne fra Tabel 2 vil blive beskrevet nærmere i de følgende underafsnit.

Strukturelle proteiner

Knoglematrix udgøres hovedsageligt af kollagen og heraf udgør kollagen type I mere end 90%. Kollagen er en *triplehelix* bestående af to kollagen type 1 (COL1A1)- og en kollagen type 2 (COL1A2)-molekyler. Det er velkendt, at mutationer i disse to gener medfører osteogenesis imperfecta. Kollagen type I-generne er på den baggrund oplagte kandidatgener til osteoporose. Begge gener er da også blevet undersøgt for polymorfier i de kodende regioner hos patienter med osteoporose. Der fandtes kun få og sjældne polymorfier uden overbevisende effekt på BMD eller risiko for fraktur.

Efterfølgende er promoter og første intron af COL1A1 også blevet undersøgt. Disse to regioner er interessante, da de i de fleste gener varetager kontrol af transkription af genet. I første intron fandtes tre polymorfier, hvoraf to er meget sjældne. Den tredje er en guanin til thymidinsubstitution i en Sp1-transkriptions-faktor-bindende lokalisation. Denne polymorfi er relateret til nedsat BMD og forekomst af osteoporotiske frakturer [12]. Der er udført to metaanalyser, og i begge er der fundet relation mellem denne polymorfi og nedsat BMD samt en delvis BMD-uafhængig relation med frakturrisiko. Risikoen for at få osteoporotiske brud øges med 52-86% afhængig af, om man er hetero- eller homozygot for den osteoporose-

serelaterede allel [13]. *Mann et al* har også undersøgt funktionen af denne polymorfi [13]. Resultaterne af studierne tyder på, at polymorfien medfører at Sp1 binder sig bedre til bindingsstedet, og at der derved produceres relativt for meget COL1A1, og der dannes COL1A1 *triplehelices*, som hos nogle osteogenesis imperfecta-patienter er vist at have dårligere styrke end de normale *triplehelices*.

Kalciumhomøostasen

I starten af 1990'erne troede man, at »osteoporosegenet« var fundet, da resultaterne af et studie tydede på, at op til 75% af den genetiske variation i BMD kunne forklares ud fra en ikke-kodende SNP (BsmI) i genet for VDR [11]. I senere studier af denne eller andre koblede polymorfier kunne man dog kun genfinde en svag sammenhæng. I en metaanalyse blev der beregnet ca. 2,5% forskel i BMD mellem homozygote, en relation der dog ikke var signifikant, hvis man udelod data fra primærpublikationen [14]. En anden SNP (FokI) ændrer længden af receptorproteinet. Resultater af in vitro-studier tyder på, at polymorfien reelt påvirker receptorens funktion, idet transaktivering af VDR-responsive gener er mest effektiv med det korteste VDR-protein [15]. I en senere metaanalyse, som også omfatter FokI-polymorfien, konkluderes det, at der er en sammenhæng mellem variationer i VDR-genet og BMD, da lidt over en tredjedel af studierne viser den sammenhæng, hvilket er over den falske positive rate på 5% [16]. Herudover ser det ud til, at der er en betydelig interaktion med andre faktorer såsom kalciumindtag, vægt og alder, således at negative effekter

VIDENSKAB OG PRAKSIS | OVERSIGTSARTIKEL

Tabel 2. Kandidatgener undersøgt i forbindelse med knoglemineralindhold (BMD) og osteoporotiske frakturer. RANKL/OPG = *receptor activator of necrosis factor kappa B ligand*/osteoprotegerin.

| Genprodukt | Gen | Funktion i relation til knoglevæv |
|---|----------------------------|--|
| <i>Strukturelle proteiner</i> | | |
| Kollagen | COL1A1 | Bestanddel i kollagen, det vigtigste ekstracellulære knoglematrixprotein |
| Kollagen | COL1A2 | Bestanddel i kollagen, det vigtigste ekstracellulære knoglematrixprotein |
| Osteokalcin | BGP | Dannes af osteoblaster, deltager i mineraliseringsprocessen |
| Human matrix Gla-protein | hMGP | Ekstracellulært knoglematrixprotein, hæmmer mineraliseringsprocessen |
| Alpha2-HS-glykoprotein | AHSG | Ekstracellulært knoglematrixprotein, osteoklastregulator |
| <i>Kalciumhomøostasen</i> | | |
| Vitamin D-receptor | VDR | Vitamin D stimulerer intestinal kalciumabsorption, hæmmer PTH-sekretion. Regulering af osteoklastdifferentiering og osteoblastfunktion |
| Vitamin D-receptor-bindingsprotein | VDR-BP | Transport af vitamin D-metabolitter |
| Parathyroideahormon (PTH), PTH-receptor | PTH, PTHR | PTH stimulerer renal kalciumabsorption og renal D-vitamin-aktivering. Regulering af knoglecelledifferentiering, knoglevækst |
| Kalcitonin, kalcitonin-receptor | CALCA, CALCR | Kalcitonin stimulerer renal kalciumekskretion. Hæmmer knogleresorption |
| <i>Calcium sensing receptor</i> | CASR | <i>Calcium sensing receptor</i> modificerer PTH-sekretionen |
| <i>Kønshormonsystemet</i> | | |
| <i>Østrogenreceptorer</i> | | |
| | ER α , ER β | Østrogener regulerer knoglevækst og modning, hæmmer osteoklastogenese og osteoklastfunktion |
| Androgenreceptor | AR | Androgener regulerer knoglevækst, hæmmer knogleresorption |
| Aromatase | CYP19 | Omdanner androgen til østrogen |
| 17-hydroxylase/17,20-lyase | CYP17 | Produktion af androgen og østrogen |
| Catechol-O-methyltransferase | COMT | Oxidativ metabolisme af østrogen |
| Gonadotropinfrisættende hormon | GNRH | Regulering af produktionen af gonadale steroider |
| <i>Enzymsystemer</i> | | |
| Metylenetetrahydrofolatreduktase | MTHFR | Mutationerne i MTHFR medfører forhøjet S-homocystein, som er relateret til udviklingen af osteoporose |
| Matrix metalloproteinase 1 (kollagenase), 8, 9 | MMP1, MMP8, MMP9 | Essentielle enzymer i knogledegradationsprocessen |
| <i>RANKL/OPG, vækstfaktorer og cytokiner</i> | | |
| Osteoprotegerin | OPG | Hæmmer dannelsen af osteoklaster |
| <i>Transforming growth factor</i> , β 1 | TGF- β 1 | Stimulerer dannelsen af osteoblaster og deres produktion af matrixproteiner |
| Interleukin 1, 6 | IL1, IL6 | Stimulerer osteoklastdifferentiering og funktion |
| <i>Insulin-like growth factor</i> I, II | IGF1, IGF2 | Vækstfaktor, stimulerer knogledannelsen |
| <i>Tumor necrosis factor</i> α , β | TNF α , TNF β | Stimulerer osteoklastdifferentiering og funktion |
| Interleukin 1-receptor-antagonist | IL1RA | Hæmmer funktionen af interleukin 1 |
| <i>Andre</i> | | |
| Apolipoprotein E | APOE | Transporterer vitamin K, som er vigtigt for hydroxyleringen af osteokalcin |
| <i>Low density lipoprotein receptor-related protein 5</i> | LRP5 | Transmembran signalering i osteoblaster, regulering af knogleformation |
| <i>Peroxisome proliferator-activated receptor gamma</i> | PPAR gamma | Producers af osteoblaster, modulerer stamcelledifferentiering |
| Sclerostin | SOST | Sygdomsfremkaldende gen ved tilstanden sclerosteosis |

på knoglevævet relateret til genotype muligvis kun udtrykkes på bestemte tidspunkter i livet eller hos personer, der på anden måde har øget risiko for osteoporose. I metaanalysen havde man på forhånd besluttet, hvilken allel der var den risikobetonede, men der er fundet modsatrettede relationer, ligesom der er en betydelig forskel på allelfrekvenser mellem populationer med forskellig etnicitet. Dette kunne tyde på, at polymorfien er en markør for et andet locus, som er det egentlig funktionelle, og at koblingen mellem de to loci varierer mellem populationer. Kombination af polymorfier (haplotyper) kan muligvis forbedre relationsestimatet. For ganske nylig kom endnu en metaanalyse, hvori man genfinder relation mellem BsmI-polymorfien og BMD hos postmenopauselle kvinder [17]. Estimatet for BMD-forskel i lænderyggen er som tidligere i størrelsesordenen 2,5%. I enkelte studier er der fundet en relation mellem VDR-genotype og fraktur, men relationen medieres formentlig via BMD.

Calcium-sensing receptor (CASR) er essentiel for kalciumhomøostasen, idet receptoren modificerer PTH-sekretionen og nyrenes håndtering af kalciumekskretionen som respons på små variationer i S-kalcium. Mutationer i genet kan forårsage sjældne familiære former for hypo- og hyperkalkæmi. En SNP (A986S) er fundet at være relateret til S-kalcium, men ikke overbevisende til osteoporose [18].

Kønshormonsystemet

Kønshormoner har stor betydning for knoglevævets vækst og vedligeholdelse hos begge køn. Kønshormoneffekter i knogle medieres primært af nukleære receptorer. På grund af det velkendte accelererede knogletab ved menopause har fokus primært været på østrogen. Genet for den ene af østrogenreceptorerne (ER α) er et af de mere velundersøgte i osteoporosesammenhæng. Inaktiverende mutationer i ER α -genet medfører østrogenresistens. De fleste osteoporoserelaterede stu-

VIDENSKAB OG PRAKSIS | OVERSIGTSARTIKEL

dier omfatter to inkomplet koblede SNP'er (PvuII og XbaI). Relation mellem XbaI og BMD og fraktur (OR 0,66 for XX-genotype) er vist i en metaanalyse af 30 studier [19]. SNP'erne er koblede til en mikrosatellit (TA-repeat), som muligvis er en bedre markør for BMD og fraktur [20]. Funktionaliteten af polymorfierne er ikke klarlagt.

Generne for androgenreceptoren (AR) og aromatase (CYP19), som omdanner androgen til østrogen, er også oplyste, men knap så velundersøgte kandidatgener for osteoporose. Der er, som for ER α , ikke påvist sikre kønsforskelle i de fundne relationer. En cytosin-adenosin-guanin (CAG)-mikrosatellit i AR er tilsyneladende betydende for receptorens funktion (transaktivering af responsgener), og polymorfien er fundet at være relateret til BMD og fraktur [21]. I CYP19-genet har man lokaliseret dels en thymin-thymin-thymin-adenosin (TTTA)-mikrosatellit, men også SNP'er, der i nogle studier er relateret til BMD eller effekten af hormonbehandling på BMD [22].

Enzymsystemer

Genetiske variationer i en række enzymer, aromatase (se ovenfor), matrix-metalloproteinaser [23], lysyl hydroxylase [24] m.fl. er undersøgt for mulig sammenhæng med knoglemasse og frakturrisiko. Den bedst undersøgte polymorfi i et enzym er imidlertid en SNP (C677T) i metylenetetrahydrofolatreduktase (MTHFR)-genet, en alanin til valin-substitution, som medfører en termolabil variant af MTHFR med nedsat aktivitet. MTHFR katalyserer reduktionen af 5,10-metylenetetrahydrofolat til 5-methyltetrahydrofolat, som er vigtig for remetyleringen af homocystein til methionin. I talrige studier er det vist, at MTHFR (C677T)-polymorfien er relateret til forhøjede værdier af S-homocystein, specielt hos individer med TT-genotypen.

Patienter med homocystinuri, som har svær hyperhomocysteinæmi, har defekter i kollagen-cross-linking og får meget tidligt svær osteoporose [25]. I to nyere, store, prospektive populationsbaserede studier er det endvidere vist, at risikoen for frakturer er øget med en faktor 2-4 hos personer med S-homocystein-niveauer i den højeste kvartil i forhold til den laveste kvartil [26, 27].

I flere studier er det i overensstemmelse med det således forventede fundet, at TT-genotypen er relateret til lav knoglemasse [28, 29] og frakturrisiko [30, 28], men ligesom der for mange af de øvrige polymorfier er fundet modstridende resultater, er der også for MTHFR (C677T)-polymorfien et studie, hvori man ikke har kunnet genfinde effekten på knoglemasse, men har fundet en modsatrettet effekt på frakturer [31]. Endelig er det i flere studier fundet, at effekten af polymorfien afhænger af S-folat.

RANKL/OPG, vækstfaktorer og cytokiner

Mange cytokiner og vækstfaktorer er pga. deres indflydelse på knoglemetabolismen potentielle kandidatgener. Adskillige

er da også blevet undersøgt, og for nogle er der fundet relationer mellem polymorfier og BMD eller frakturrisiko, det gælder *transforming growth factor* TGF-beta1 [32, 33], IL-1 systemet [34, 35], IL-6 [36], *insulin-like growth factor* (IGF)-I og -II [37] og *tumor necrosis factor* [TNF]-systemet [38].

Efter opdagelsen af betydningen af *receptor activator of NF-kappa-B* (RANK)-*receptor activator of NF-kappa-B ligand* (RANKL)-osteoprotegerin (OPG)-systemet for knoglemetabolismen, er disse gener også blevet undersøgt for genetiske varianter. Der er påvist adskillige polymorfier i OPG-genet og flere af polymorfierne i promoteregionen er vist at være relateret til nedsat BMD og frakturrisiko. Specielt er relation med A163G-polymorfien fundet i flere studier [39]. Der er endnu ikke funktionelle studier af denne polymorfi, men den ændrer et såkaldt Hox-bindings-sted. Studier af både RANK og RANKL er i gang. Der er fundet relationer mellem polymorfier i RANK og Pagets sygdom [40].

Visioner

De ovenfor nævnte polymorfier er mulige genetiske markører for osteoporotiske frakturer. Det er imidlertid endnu kun et fåtal, der er velundersøgt, og hvor vi har nogen information om virkningsmekanisme, f.eks. COL1A1, vitamin D og østrogenreceptorerne. Disse genetiske markører for BMD og frakturrisiko vil måske en gang i fremtiden kunne anvendes til identifikation af personer med øget risiko for at pådrage sig osteoporotiske frakturer. Fordelen ved dette frem for måling af BMD, som anvendes i dag, er, at personerne vil kunne identificeres tidligere, og ændring af livsstil samt evt. forebyggende behandling vil kunne iværksættes på et tidligere tidspunkt end i dag.

Før disse genetiske markører vil kunne få en plads i den kliniske hverdag, er det imidlertid nødvendigt at påvise disse polymorfiers funktionelle betydning. Ud over i forbindelse med identifikation af personer med øget risiko for at få osteoporose kan viden om genetiske varianter indflydelse på BMD og/eller frakturrisiko også få stor betydning for udvikling af nye behandlingsprincipper eller valg af eksisterende behandling til patienter med visse af disse genotyper. Fokus på genetiske årsager til osteoporose kan imidlertid også have en negativ effekt. Mange patienter får fejlagtigt den opfattelse, at når deres nedsatte BMD til dels skyldes arvelige faktorer, er der ikke noget at gøre. Det er derfor vigtigt at informere om, at de genetiske faktorer er bestemmende for ca. 50% af den interindividuelle variation, men at de resterende 50% for en stor del bestemmes af livsstilsfaktorer, som patienterne har indflydelse på.

Korrespondance: Henrik L. Jørgensen, Klinisk Biokemisk Afdeling, H:S Bispebjerg Hospital DK-2400 København NV. E-mail: hlj@dadlnet.dk

Antaget: 3. december 2004

Interessekonflikter: Ingen angivet

Artiklen bygger på en større litteraturgennemgang. En fuldstændig litteraturliste kan fås ved henvendelse til forfatterne.

VIDENSKAB OG PRAKSIS | OVERSIGTSARTIKEL

Litteratur

- MacGregor A, Snieder H, Spector TD. Genetic factors and osteoporotic fractures in elderly people. *BMJ* 2000;320:1669-70.
- Guéguen R, Jouanny P, Guillemin F et al. Segregation analysis and variance components analysis of bone mineral density in healthy families. *J Bone Miner Res* 1995;10:2017-22.
- Arden NK, Baker J, Hogg C et al. The heritability of bone mineral density, ultrasound of the calcaneus and hip axis length: a study of postmenopausal twins. *J Bone Miner Res* 1996;11:530-4.
- Cardon LR, Garner C, Bennett ST et al. Evidence for a major gene for bone mineral density in idiopathic osteoporotic families. *J Bone Miner Res* 2000;15:1132-7.
- Kelly PJ, Nguyen T, Hopper J et al. Changes in axial bone density with age: a twin study. *J Bone Miner Res* 1993;8:11-7.
- Koller DL, Econs MJ, Morin PA et al. Genome screen for QTLs contributing to normal variation in bone mineral density and osteoporosis. *J Clin Endocrinol Metab* 2000;85:3116-20.
- Devoto M, Shimoya K, Caminis J et al. First-stage autosomal genome screen in extended pedigrees suggests genes predisposing to low bone mineral density on chromosomes 1p, 2p and 4q. *Eur J Hum Genet* 1998;6:151-7.
- Wilson SG, Reed PW, Bansal A et al. Comparison of genome screens for two independent cohorts provides replication of suggestive linkage of bone mineral density to 3p21 and 1p36. *Am J Hum Genet* 2003;72:144-55.
- Deng HW, Xu FH, Huang QY et al. A whole-genome linkage scan suggests several genomic regions potentially containing quantitative trait loci for osteoporosis. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87:5151-9.
- Huang QY, Recker RR, Deng HW. Searching for osteoporosis genes in the post-genome era: progress and challenges. *Osteoporos Int* 2003;14:701-15.
- Morrison NA, Qi JC, Tokita A et al. Prediction of bone density from vitamin D receptor alleles. *Nature* 1994;367:284-7.
- Langdahl BL, Ralston SH, Grant SF et al. An Sp1 binding site polymorphism in the COL1A1 gene predicts osteoporotic fractures in both men and women. *J Bone Miner Res* 1998;13:1384-9.
- Mann V, Hobson EE, Li B et al. A COL1A1 Sp1 binding site polymorphism predisposes to osteoporotic fracture by affecting bone density and quality. *J Clin Invest* 2001;107:899-907.
- Cooper GS, Umbach DM. Are vitamin D receptor polymorphisms associated with bone mineral density? A meta-analysis. *J Bone Miner Res* 1996;11:1841-9.
- Jurutka PW, Remus LS, Whitfield GK et al. The polymorphic N terminus in human vitamin D receptor isoforms influences transcriptional activity by modulating interaction with transcription factor IIB. *Mol Endocrinol* 2000;14:401-20.
- Gong G, Stern HS, Cheng SC et al. The association of bone mineral density with vitamin D receptor gene polymorphisms. *Osteoporos Int* 1999;9:55-64.
- Thakkinian A, D'Este C, Eisman J et al. Meta-analysis of molecular association studies: vitamin D receptor gene polymorphisms and BMD as a case study. *J Bone Miner Res* 2004;19:419-28.
- Bollerslev J, Wilson SG, Dick IM et al. Calcium-sensing receptor gene polymorphism A986S does not predict serum calcium level, bone mineral density, calcaneal ultrasound indices, or fracture rate in a large cohort of elderly women. *Calcif Tissue Int* 2004;74:12-7.
- Ioannidis JP, Stavrou I, Trikalinos TA et al. Association of polymorphisms of the estrogen receptor alpha gene with bone mineral density and fracture risk in women: a meta-analysis. *J Bone Miner Res* 2002;17:2048-60.
- Langdahl BL, Lokke E, Carstens M et al. A TA repeat polymorphism in the estrogen receptor gene is associated with osteoporotic fractures but polymorphisms in the first exon and intron are not. *J Bone Miner Res* 2000;15:2222-30.
- Langdahl BL, Stenkjaer L, Carstens M et al. A CAG repeat polymorphism in the androgen receptor gene is associated with reduced bone mass and increased risk of osteoporotic fractures. *Calcif Tissue Int* 2003;73:237-43.
- Tofteng CL, Kindmark A, Brandstrom H et al. Polymorphisms in the CYP19 and AR genes - relation to bone mass and longitudinal bone changes in postmenopausal women with or without hormone replacement therapy: The Danish Osteoporosis Prevention Study. *Calcif Tissue Int* 2004;74:25-34.
- Yamada Y, Ando F, Niino N et al. Association of a polymorphism of the matrix metalloproteinase-9 gene with bone mineral density in Japanese men. *Metabolism* 2004;53:135-7.
- Spotila LD, Rodriguez H, Koch M et al. Association analysis of bone mineral density and single nucleotide polymorphisms in two candidate genes on chromosome 1p36. *Calcif Tissue Int* 2003;73:140-6.
- Parrot F, Redonnet-Vernhet I, Lacombe D et al. Osteoporosis in late-diagnosed adult homocystinuric patients. *J Inher Metab Dis* 2000;23:338-40.
- Van Meurs JB, Dhonukshe-Rutten RA, Pluijm SM et al. Homocysteine levels and the risk of osteoporotic fracture. *N Engl J Med* 2004;350:2033-41.
- McLean RR, Jacques PF, Selhub J et al. Homocysteine as a predictive factor for hip fracture in older persons. *N Engl J Med* 2004;350:2042-9.
- Abrahamsen B, Madsen JS, Tofteng CL et al. A common methylenetetrahydrofolate reductase (C677T) polymorphism is associated with low bone mineral density and increased fracture incidence after menopause: longitudinal data from the Danish osteoporosis prevention study. *J Bone Miner Res* 2003;18:723-9.
- Miyao M, Morita H, Hosoi T et al. Association of methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR) polymorphism with bone mineral density in postmenopausal Japanese women. *Calcif Tissue Int* 2000;66:190-4.
- Bathum L, von Bornemann Hjelmberg J, Christiansen L et al. Evidence for an association of methylene tetrahydrofolate reductase polymorphism C677T and an increased risk of fractures: results from a population-based Danish twin study. *Osteoporos Int* 2004;15:659-64.
- Jorgensen HL, Madsen JS, Madsen B et al. Association of a common allelic polymorphism (C677T) in the methylene tetrahydrofolate reductase gene with a reduced risk of osteoporotic fractures. *Calcif Tissue Int* 2002;71:386-92.
- Langdahl BL, Knudsen JY, Jensen HK et al. 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.
- Langdahl BL, Carstens M, Stenkjaer L et al. Polymorphisms in the transforming growth factor beta1 gene and osteoporosis. *Bone* 2003;32:297-310.
- Langdahl BL, Lokke E, Carstens M et al. Osteoporotic fractures are associated with an 86-base pair repeat polymorphism in the interleukin-1-receptor antagonist gene but not with polymorphisms in the interleukin-1beta gene. *J Bone Miner Res* 2000;15:402-14.
- Keen RW, Woodford-Richens KL, Lanchbury JS et al. Allelic variation at the interleukin-1 receptor antagonist gene is associated with early postmenopausal bone loss at the spine. *Bone* 1998;23:367-71.
- Ota N, Nakajima T, Nakazawa I et al. A nucleotide variant in the promoter region of the interleukin-6 gene associated with decreased bone mineral density. *J Hum Genet* 2001;46:267-72.
- Kim JG, Roh KR, Lee JY. The relationship among serum insulin-like growth factor-I, insulin-like growth factor-I gene polymorphism, and bone mineral density in postmenopausal women in Korea. *Am J Obstet Gynecol* 2002;186:345-50.
- Ota N, Nakajima T, Ezura Y et al. Association of a single nucleotide variant in the human tumour necrosis factor alpha promoter region with decreased bone mineral density. *Ann Hum Biol* 2002;29:550-8.
- Langdahl BL, Carstens M, Stenkjaer L et al. Polymorphisms in the osteoprotegerin gene are associated with osteoporotic fractures. *J Bone Miner Res* 2002;17:1245-55.
- Wuyts W, van Wesenbeeck L, Morales-Piga A et al. Evaluation of the role of RANK and OPG genes in Paget's disease of bone. *Bone* 2001;28:104-7.