

Osteoporotisches Frakturrisiko und genetische Polymorphismen

Ralf Glaubitz

Ärztliche Partnerschaftsgesellschaft
Wagner Stibbe Kast Bispink + Partner
Hannover – Göttingen – Oberhausen
– Bad Münder – Peine

Zusammenfassung

Die frühzeitige Diagnostik eines osteoporotischen Knochenmasseverlustes ist von entscheidender Bedeutung für die Prävention. Derzeit ruht die Diagnostik der Osteoporose auf verschiedenen Säulen: ausführliche persönliche und Familienanamnese, Knochenmassebestimmung über Röntgenstrahlen bzw. Ultraschall sowie genetisch prädisponierende Faktoren. Der Einfluss von genetischen Polymorphismen auf das Frakturrisiko wurde in zahlreichen wissenschaftlichen Studien eingehend untersucht. Es konnten Hinweise auf relevante genetische Veränderungen gefunden werden, die einen signifikanten Einfluss auf osteoporotische Umbauprozesse haben und möglicherweise frühzeitige Interventionen zur Prävention rechtfertigen. Hierzu sind allerdings noch umfangreiche Untersuchungsprogramme erforderlich, um den tatsächlichen klinischen Nutzen genetischer Diagnostik und Therapieempfehlung zu evaluieren.

Schlüsselwörter

Osteoporose, Frakturrisiko, Prävention, Genetische Polymorphismen, Knochendichtemessung

Summary

The early diagnosis of osteoporotic decrease of bone mass has an important influence on prevention. At present there are different diagnostic tools: personal and familiar medical history, bone mass detection with X-ray and ultrasound, and genetic predisposing factors. The influence of genetic polymorphisms on fracture risk was investigated intensly in many scientific studies. Evidence of relevant genetic alteration with a significant impact on osteoporotic bone remodelling was found which may result in an early preventively intervention. Thus, for evaluation of the practical effect or clinical benefit of genetic diagnostics and therapeutical recommendation many studies have to be performed in the future.

Keywords

Osteoporosis, Fracture risk, Prevention, Genetic polymorphisms, Bone density measurement,

Einleitung

Die Osteoporose ist eine Erkrankung, die mit verringerter Knochenmasse und Veränderungen der Mikroarchitektur des Knochens verbunden ist. Hieraus entsteht eine meist schmerzhaft mechanische Instabilität des Skelettes und eine erhöhte Anfälligkeit für Frakturen z.B. der Hüfte, der Wirbelsäule und der Handgelenke. Aufgrund der hohen Zahl von bereits betroffenen Personen in unserer Bevölkerung kann man die Osteoporose als eine Volkskrankheit bezeichnen. In Deutschland sind derzeit ca. 6 Mio. Menschen erkrankt, man geht jedoch davon aus, dass nur etwa bis zu 50% korrekt diagnostiziert und therapiert werden. Der anfängliche osteoporotische Knochenschwund ist meist symptomlos und erst die im Krankheitsverlauf entstehenden Frakturen und Verformungen der Knochen erzeugen dann häufig starke Schmerzen, die zu weiteren Beeinträchtigungen wie Muskelatrophie, Koordinationsstörungen und Gelenkbeschwerden führen können. Osteoporotische Frakturen z.B. der Wirbelkörper sind schmerztherapeutisch nur ineffektiv zugänglich. Der Verlust an Knochenmasse ist praktisch nicht rückgängig zu machen. Daher sollte eines der wesentlichen Ziele ärztlichen Handelns die Prävention des Knochenmasseverlustes sein. Die Effektivität einer geeigneten Therapie hängt in diesem Zusammenhang von einer möglichst frühzeitigen Diagnosestellung bzw. Ermittlung des Erkrankungsrisikos ab.

Tab 1 Kandidatengene, die einen mehr oder weniger starken Zusammenhang mit Veränderungen der Knochendichte/-masse haben.

Calciotrope / Hormone Rezeptoren	VDR	Vitamin-D-Rezeptor	
	ER- α	Östrogen-Rezeptor- α	
	ER- β	Östrogen-Rezeptor- β	
	CT	Calcitonin	
	CTR	Calcitonin-Rezeptor	
	PTH	Parathormon	
	PTHrP	Parathormon-Rezeptor 1	
	CYP19	Aromatase	
	GCCR	Glucocorticoid-Rezeptor	
	CaSR	Calcium-sensing receptor	
	AR	Androgenrezeptor	
	Cytokine, Wachstumsfaktoren Rezeptoren	TGF- β 1	Transforming growth faktor β 1
		IL-6	Interleukin 6
		IGF-1	Insuline-like growth factor 1
IL-1ra		Interleukin-1 Rezeptorantagonist	
OPG		Osteoprotegerin	
TNF- α		Tumornekrosefaktor α	
TNFR2		Tumornekrosefaktorrezeptor 2	
Knochenmatrixproteine	COL1A1	Kollagen Typ 1a1	
	COL1A2	Kollagen Typ 1a2	
	BGP	Osteocalcin	
	MGP	Matrix Gla-Protein	
	AHSG	α -2-HS-Glycoprotein	
	Verschiedene	ApoE	Apolipoprotein E
MTHFR		Methyltetrahydrofolsäurereduktase	
P57(KIP2)		Cyclin-abhängige Kinaseinhibitor	
HLA-A		MHC-Komplex Klasse 1, A	
PPAR- γ		Peroxisome proliferator-activated receptor γ	
FRA-1		Fos-related antigen-1	
RUNX-2		Runt-related transcription factor-2	
Klotho-Gen		Klotho-Protein	
WRN		Werner-Helicase	

Frakturrisikofaktoren

Das osteoporotischen Frakturrisiko wird von verschiedenen Faktoren beeinflusst:

- Anthropometrische Daten wie Alter, Geschlecht, Körpergewicht körpergrößenabhängig
- Frakturanamnese (z.B. familiäre Belastung bei Eltern / Geschwistern)
- Lebensführung und Umwelt (z.B. Mangel an Bewegung; Unterversorgung mit Calcium)
- Sexualhormone (z.B. Zeitabhängigkeit Menarche / Menopause; Östrogenmangel)
- Iatrogene Faktoren (wie z.B. Therapie mit Schilddrüsenhormonen nach der Menopause)
- Andere Erkrankungen (wie z.B. primärer Hyperparathyreoidismus; Hyperthyreose; Veränderungen des Cortisol-Metabolismus)

Zusätzlich müssen bei älteren Patienten noch Faktoren wie z.B. verminderte Vigilanz, Kraftminderung durch Verlust an Muskelmasse, verminderte motorische Fähigkeiten usw. berücksichtigt werden.

Einfluss genetischer Faktoren auf die Entstehung der Osteoporose

Der Einfluss genetischer Faktoren auf die Entstehung der Osteoporose bzw. das osteoporotische Frakturrisiko wurde in den letzten Jahren nicht nur

intensiv untersucht, sondern gleichermaßen kontrovers diskutiert.

Vitamin-D-Rezeptor-Gens (VDR)

Morrison et al. (Nature 1994) zeigten in einer grundlegenden Studie mit 250 gesunden kaukasischen Zwillingen (70 monozygote, 55 dizygote Zwillinge aus den Regionen Sydney und Melbourne) einen signifikanten Zusammenhang zwischen Polymorphismen des Vitamin-D-Rezeptor-Gens (VDR) und der der Knochendichte (BMD: bone mineral density). Danach wurden zahlreiche Arbeiten publiziert, die diesen genetischen Einfluss bestätigen konnten. Auch in einem deutschen Kollektiv (Baltzer, 1999) konnte eine Assoziation zwischen VDR-Polymorphismen und Knochendichte gezeigt werden.

Demgegenüber stehen diverse Untersuchungen in anderen Kollektiven, die keine Korrelationen von bestimmten VDR-Genotypen und verschiedenen Parametern des Knochenstoffwechsels nachweisen konnten, weder bei prä- oder postmenopausalen Frauen (Garnero, 1996; Garnero, 1995), noch bei schwer osteoporotischen Patienten z.B. amerikanischer oder koreanischer Abstammung (Lim, 1995; Looney, 1995; Vandevyver, 1997).

Über das VDR-Gen hinaus sind mittlerweile mehr als 30 Kandidatengene beschrieben, die einen mehr oder we-

niger starken Zusammenhang mit Veränderungen der Knochendichte/-masse zeigen (Tab. 1 nach Liu, 2003). Die hiervon am intensivsten untersuchten sind das VDR-Gen, das Kollagen Typ I A1-Gen (COL1A1) und das Östrogen-Rezeptor- α -Gen (ER- α).

Colin et al. (2003) zeigten an einem Kollektiv von 1062 Frauen im Alter von 55-80 Jahren (634 mit Vertebrofrakturen), dass Trägerinnen des VDR-Haplotyps 1 eine erhöhte vertebrale Frakturhäufigkeit im Vergleich zu Nicht-Trägerinnen zeigten (Nicht-Trägerinnen 11%, Heterozygote 13% (OR 1.3), Homozygote 18% (OR 1.9)). Andere VDR-Haplotypen waren nicht mit erhöhten Frakturrisiken behaftet.

Östrogen-Rezeptor- α -Gen (ER- α)

Ebenfalls wurde der Zusammenhang des ER α -Haplotyps 1 mit der Frakturhäufigkeit untersucht. Heterozygote Trägerinnen waren in 12%, Homozygote in 21% und Nicht-Trägerinnen in 6,4% betroffen. Die Autoren schlossen daraus, dass Frauen, die homozygot für beide Haplotypen (VDR Haplotyp 1 und ER α -Haplotyp 1) sind, ein bis zu 10fach erhöhtes Risiko für Wirbelkörper-Frakturen haben, sowie ein 3-4fach erhöhtes Risiko gegenüber für einen der beiden Haplotypen heterozygoten Trägerinnen.

COLIA1-Gen

Osteoporose und Bandscheiben-Degeneration zeigen eine inverse Beziehung zueinander (Verstraeten, 1991; Nanjo, 2003; Jones, 1995; Dai, 1998). Das COLIA1-Gen wurde als Kandidatengenen für den Komplex Osteoporose/Bandscheiben-Degeneration beschrieben (Pluijm, 2004). Für den COLIA1-Sp1-Polymorphismus wurde gezeigt, dass sich das Risiko für Bandscheiben-Degenerationen bei Genträgern (TT-Polymorphismus) verdoppelt. Es konnte weder eine Risikosteigerung für Osteoporose noch eine Steigerung der Frakturhäufigkeit nachgewiesen werden. Die Autoren schließen daraus, dass sich der COLIA-Sp1-Polymorphismus nur zur Risikopräzisierung der Bandscheibendegeneration einsetzen lässt. Hingegen finden Mann und Ralston (2003) in einer Metaanalyse die Assoziation dieses Polymorphismus mit mäßiger BMD-Reduktion, jedoch signifikant erhöhtem vertebralem Frakturrisiko.

Diskussion

Die meisten bisher durchgeführten Studien zielten darauf ab, Veränderungen in einem einzelnen Gen oder einen einzelnen Polymorphismus mit einer verminderten Knochendichte in Zusammenhang zu bringen. Hierbei wurden jeweils sehr unterschiedliche Assoziationen zu verschiedenen anatomischen Regionen des Skelettes gefunden. Der Endpunkt dieser Untersuchungen war jeweils eine Vorhersage für die verminderte Knochendichte, die klinisch aber nur in einem bestimmten Prozentsatz mit einer Fraktur verbunden ist. Der klinisch relevante Endpunkt der Osteoporose ist aber die Fraktur. Seibel (2001) war der Ansicht, dass gegenwärtig durchgeführte Untersuchungen genetischer Polymorphismen im Zusammenhang mit Frakturrisiko sinnlos sind, da hieraus keinerlei klinische Konsequenzen resultieren. Gleichzeitig wurden allerdings zahlreiche Risikofaktoren genannt, die in Kenntnis des genetischen Status eines Patienten frühzeitig, d.h. vor einem Frakturereignis kurativ beeinflusst werden könnten.

Der Einfluss von Sexualhormonen, Östrogenen und Androgenen, auf die Knochenmasse wurde hinlänglich be-

schrieben (Riggs, 2002). Ob die Osteoporose durch Hormonersatztherapie (HRT) günstig beeinflusst werden kann, wird derzeit intensiv untersucht. In diesem Zusammenhang werden P450c17- und P450c19-Polymorphismen mit Einfluss auf den Steroid-Stoffwechsel genannt, die ein erhöhtes Auftreten für Frakturen bei bestimmten Genotypen zeigen (Somner, 2004). Ob hieraus jedoch Therapieansätze abgeleitet werden können, bleibt weitgehend offen.

Eine sehr umfangreiche Übersicht zahlreicher Assoziationsstudien liefert die Arbeit von Liu et al. (2003). In Form von Reviews werden dort turnusmäßig Updates erscheinen, um den jeweils aktuellen Stand der genetischen Osteoporoseforschung wiederzugeben.

Eine Schlüsselfunktion zur Evaluation des Frakturrisikos hat sicherlich die persönliche bzw. familiäre Anamnese. Das Risiko für eine proximale Femurfraktur verdoppelt sich für eine postmenopausale Frau im Vergleich zu einer Frau gleicher Knochendichte, wenn auch ihre Mutter eine solche Fraktur erlitten hat. Das relative Risiko bei einer prävalenten Wirbelkörperfraktur beträgt 2–3, es steigt auf 5 bei zwei Frakturen und auf 10 bei drei Frakturen. Von 100 Frauen mit inzidenter (neuer) vertebraler Fraktur erleiden 20 Frauen innerhalb eines Jahres eine weitere vertebrale Fraktur (Seibel, 2001).

In Ergänzung zur Anamnese kann die Messung der Knochendichte prognostische Informationen zum Frakturrisiko liefern, wie in zahlreichen prospektiven Studien belegt werden konnte. Das am besten validierte und als Goldstandard bezeichnete osteodensitometrische Verfahren ist derzeit die DXA (dual X-ray absorptiometry), bei dem nicht die physikalische Dichte der Knochenmasse untersucht wird, sondern die Masse kalziumhaltiger Kristalle pro Materievolumen. In den letzten Jahren wurde als weiteres Verfahren die ultrasonographische Knochendichtemessung über zwei verschiedene Methoden (1. frequenzabhängige Abschwächung der transmittierten Schallenergie (BUA);

2. Schallgeschwindigkeitsmessung (SOS)), meist am Kalkaneus, etabliert. DXA, BUA und SOS scheinen mittlerweile eine vergleichbare diagnostische Aussagekraft zu besitzen. Es ist aber zu berücksichtigen, dass einerseits unterschiedliche ethnische Gruppen signifikant unterschiedliche Knochendichtewerte aufweisen und dass andererseits verschiedene knöchernen Regionen des Körpers unterschiedlich auf osteoporotische Stimuli reagieren. Die sorgfältige Auswahl eines Referenzkollektivs, eine Standardisierung der untersuchten Knochenregionen und der Einsatz ausreichend evaluierter Untersuchungsgeräte ist hier von entscheidender Bedeutung für die Qualität des Untersuchungsergebnisses. In den USA ist die Ultraschalluntersuchung am Knochen zur Risikoevaluation zugelassen. In Deutschland stellt diese Methode eine wertvolle Hilfestellung dar, um das Ausmaß einer Frakturgefährdung unabhängig von DXA zu bestimmen und kann Patienten derzeit als IGELEistung angeboten werden.

Fazit

Gegenwärtig gibt es praktisch keine Studien, die aus der Kenntnis des genetischen Status eines unter Osteoporose leidenden Patienten oder eines Patienten, für den ein gesteigertes Risiko für die Erkrankung besteht, eindeutige Therapieansätze ableiten würden. Trotzdem gehen die meisten Empfehlungen für therapeutische Ansätze in die Richtung der möglichst frühzeitigen Osteoporose-Prävention. Hier könnte in ausgewählten Fällen z.B. in Kombination mit Knochendichtemessung und weiterer anamnestischer Risikofaktoren die Indikation für eine lebenslange Prophylaxe gestellt werden. Gerade wegen der Heterogenität des Auftretens osteoporotischer Veränderungen in verschiedenen Knochen sind grundsätzlich weitere umfangreiche Studien zum Einfluss genetischer Polymorphismen erforderlich. Ob über das Wissen einer genetischen Ursache oder eines genetischen Einflusses hinaus präventive oder vielleicht sogar kurative Therapieansätze entwickelt werden können, dürfte noch einige Jahre klinische Forschung in Anspruch nehmen.

Literatur

- Baltzer AWA, et al (1999). Z Orthop. 137:273-279
- Colin EM, et al (2003). J Clin Endocrin Metabol. 88(8):3777-3784
- Dai LY, et al (1998). Clin Rheumatol. 17:44-46
- Garnero P, et al (1996). J Bone Min Res. 11:827-834
- Garnero P, et al (1995). J Bone Min Res. 10:1283-1288
- Jones G, et al (1995). J Rheumatol. 22:932-936
- Lim SK, et al (1995). J Clin Endocrin Metabol. 80:3677-3681
- Liu YZ, et al. (2003). J Endocrin. 177:147-196
- Looney JE, et al (1995). J Clin Endocrin Metabol. 80:2158-2162
- Mann V, Ralston SH (2003). Bone. 32(6):711-717
- Morrison NA, et al (1994). Nature. 367:284-287
- Nanjo Y, et al (2003). J Bone Miner Metab. 21:22-27
- Pluijm SMF, et al. (2004). Ann Rheum Dis. 63:71-77
- Riggs BL, et al (2002). Endocr Rev. 23:279-302
- Seibel MJ (2001). Deutsches Ärzteblatt. 98(25): A1681-A1689
- Somner J, et al (2004). J Clin Endocrinol Metabol. 89(1):344-351
- Vandevyver C, et al (1997). J Bone Min Res. 12:241-247
- Verstraeten A, et al (1991). Clin Orthop. 264:169-177
- Zajickova K, Zofkova I (2003). Endocr Regul. 37:31-44

Korrespondenzadresse

Dr. med. Dipl.-Biochem. Ralf Glaubitz
Facharzt für Laboratoriumsmedizin
Medizinische Genetik
Ärztliche Partnerschaftsgesellschaft
Wagner Stibbe Kast Bispink + Partner
Hannover – Göttingen – Oberhausen – Bad
Münder – Peine
Georgstr. 50
30159 Hannover
Fax: (0511) 301795-119
glaubitz@kinderwunsch.com