

Osteoporose und die Macht der Gene¹

Olivier Bonny^a, Andreas Pasch^b

^aDépartement de Pharmacologie et de Toxicologie et Service de Néphrologie, CHUV, Lausanne

^bKlinik und Poliklinik für Nephrologie und Hypertonie, Inselspital, Bern



Nationales Forschungsprogramm NFP 53
«Muskuloskeletale Gesundheit – chronische Schmerzen»

Hintergrund

Die Osteoporose stellt aufgrund ihrer hohen Inzidenz und der damit verbundenen Kosten eine enorme Herausforderung für unser Gesundheitssystem dar. Schätzungen gehen davon aus, dass künftig bis zu 20 Prozent der über 50-jährigen Frauen in der Schweiz Frakturen aufweisen, die auf eine verminderte Knochendichte wegen Osteoporose zurückgehen [1]. Die Ursachen der Osteoporose sind noch nicht vollständig geklärt. Bei multifaktorieller Ätiologie wird von einem hohen genetischen Anteil von 60 bis 80 Prozent ausgegangen. In einer umfangreichen Analyse wurden kürzlich mehrere Gene nachgewiesen, deren Proteine mit der Steuerung der Knochenmasse verbunden sind (RANKL, Osteoprotegerin, Östrogenrezeptor und andere) [2].

Die Osteoporose hängt eng mit einer erhöhten Kalziumausscheidung im Urin (Hyperkalziurie) zusammen. Eine Hyperkalziurie wird bei 30 Prozent der weiblichen und 20 Prozent der männlichen Osteoporosepatienten gefunden. Eine Hyperkalziurie begünstigt die Entstehung von Nephrolithiasis. Interessanterweise ist bei Patienten mit Hyperkalziurie und/oder Nierensteinbildung die Knochenmasse vermindert und das Risiko für Frakturen entsprechend erhöht. In der Regel wird zwischen drei Ursachen der Hyperkalziurie unterschieden:

- intestinale Ursachen (zu starke Kalziumabsorption durch die Darmschleimhaut),
- osteogene Ursachen (erhöhte Kalziumresorption aus dem Knochen),
- renale Ursachen (vermehrte Kalziumausscheidung über die Nieren).

Oft sind bei einem einzigen Patienten alle drei Mechanismen gleichzeitig am Werk. Das hat unter anderem damit zu tun, dass die am Kalziumtransport beteiligten Proteine in Niere, Knochen und Darm die gleichen sind. Vermutlich handelt es sich also beim transzellulären Kalziumtransport in diesen drei Organen um vergleichbare Prozesse. Die Hyperkalziurie weist eine starke genetische Komponente auf [3].

Zielsetzung

Ziel der vorliegenden Studie war, gemeinsame genetische Faktoren von Osteoporose und Hyperkalziurie zu identifizieren. Zu diesem Zweck charakterisierten wir Patienten mit Nierensteinen in Bezug auf ihre Kalziumausscheidung über den Urin und sowie ihre Knochenmasse. Anschliessend nahmen wir bei ihnen genetische Analysen vor – auf der Suche nach Mutationen oder ge-

netischen Polymorphismen, die mit Hyperkalziurie und/oder Osteoporose in Verbindung stehen könnten.

Methode

Wir führten Kalzium-Tests bei allen Patienten mit Nierensteinen durch, die zwischen Mai 2004 und Juni 2008 in der Klinik für Nephrologie des Universitätsspitals Bern eine Stoffwechselbilanz erstellen liessen. Für die medizinische Erstuntersuchung brachten die Patienten zwei 24-Stunden-Urinproben bei herkömmlicher Ernährung mit. Während einer diagnostischen Diät von einer Woche durften sie anschliessend nur geringe Mengen Kalzium (400 mg/Tag), Natrium (100 Val/Tag) und Oxalat zu sich nehmen. Die Untersuchung eines 24-Stunden-Urins nach Ablauf dieser Woche ergab ein präzises Bild der Kalziumausscheidung unter kalziumarmer Diät.

Um die Nüchternkalziurie zu bestimmen wurde ein 2-Stunden-Nüchternurin gesammelt. Dann erhielten die Patienten 1 Gramm elementares Kalzium und ihr Urin wurde über weitere vier Stunden gesammelt und in beiden Urinen die Kalzium-zu-Kreatinin-Ratio bestimmt. Weiterhin wurde bei allen Patienten eine Knochendichtemessung durchgeführt. Schliesslich wurde ihnen Blut zu DNA-Gewinnung entnommen. Die DNA diente dazu, Kandidatengene zu sequenzieren, darunter TRPV5 und TRPV6 (Gene für die Kalziumtransportkanäle) sowie SLC8A1 oder NCX1 (Gene der Natrium-Kalzium-Austauscher).


Resultate

Das zentrale Ergebnis der vorliegenden Studie ist eine neuartige Datenbank. Sie enthält eine umfassende Beschreibung der Stoffwechsel- und Knochenbilanzen von rund 400 Patienten. Dazu analysierten wir zunächst den Zusammenhang von Hyperkalziurie und Knochenmasse und zwar an einer Stichprobe von Patienten mit kalziumhaltigen Nierensteinen.

Hierbei wiesen 27 von 94 analysierten Patienten – fast 29 Prozent – bereits bei für sie normaler Ernährung eine Hyperkalziurie auf. 18 von ihnen zeigten eine absorptive Hyperkalziurie (intestinal bedingte Hyperkalziurie). Anschliessend teilten wir unsere Patienten gemäss dem Ergebnis der DEXA-Knochendichtemessung in drei Gruppen ein: Gruppe 1: Z-Score < -0,5; Gruppe 2:

1 Identifikation gemeinsamer genetischer Ursachen von Osteoporose und Hyperkalziurie. Projektnummer: 4053-40104538.

-0,5 < Z-Score < 0,5; Gruppe 3: Z-Score > 0,5. In Gruppe 1 mit niedriger Knochendichte hatten 47 Prozent der Patienten eine Hyperkalziurie, in den Gruppen 2 und 3 war dies bei nur 22 bzw. 18 Prozent der Fall [4].

Die Sequenzierung des Gens für den Kalzium-Epithelkanal TRPV6 führte zur Identifizierung eines phylogenetisch sehr alten Haplotyps. TRPV6 wird lumenseitig in der Darmschleimhaut exprimiert und steuert die Absorption des Kalziums im Darm unter Kontrolle von Vitamin D (Abb. 1 ). Der identifizierte Haplotyp setzt sich aus drei genetischen Polymorphismen zusammen (C157R, M378V, M681T) und wurde bei 8,4 Prozent der Patienten mit Nierensteinen gefunden. Gegenüber einer Kontrollgruppe ist dieser Wert signifikant erhöht [5].

Zudem identifizierten wir einen für diesen Haplotyp homozygoten Nierensteinpatienten. Dieser wies eine massive Hyperkalziurie und eine Hyperabsorption von Kalzium im Darm auf. Schliesslich konnten wir in einem *in-vitro*-Expressionssystem belegen, dass dieser Haplotyp zu einem hyperaktiven TRPV6-Kanal führt. Unsere Daten zeigen also, dass die Gene, welche die Kalziumabsorption im Darm steuern, in die Kalzium-Homöostase eingreifen und für Hyperkalziurie und die Bildung von Nierensteinen verantwortlich sein können.

Praktische Schlussfolgerung

1. Patienten, die an rezidivierender Nephrolithiasis leiden, können eine Osteopenie entwickeln. Diese Gefahr

besteht besonders dann, wenn sie eine Hyperkalziurie aufweisen. Solchen Patienten darf keine kalziumarme Diät verschrieben werden.

2. Ein Teil der Patienten mit Hyperkalziurie weisen Mutationen im Gen des Kalzium-Epithelkanals (TRPV6) auf. Diese führen zu einem hyperaktiven Kanal und einer verstärkten Kalziumabsorption im Darm. Die Folge davon ist eine Hyperkalziurie und ein erhöhtes Risiko für die Bildung von Nierensteinen.

Ausblick

Patienten mit Hyperkalziurie, werden in der Regel bei Stoffwechseluntersuchungen wegen rezidivierender Nephrolithiasis identifiziert. Bei diesen Patienten – meist Männer im mittleren Lebensalter – kann gleichzeitig eine verminderte Knochenmasse vorliegen. Da klassischerweise vor allem postmenopausale Frauen an Osteoporose leiden, stellen diese Männer eine neue Zielgruppe für die Prävention von Osteoporose dar. Allerdings fehlen für die entsprechenden diagnostischen und therapeutischen Massnahmen momentan noch die notwendigen Grundlagen.

Eine Kalzium-Hyperabsorption im Darm, die mit dem phylogenetisch alten TRPV6-Haplotyp in Verbindung steht, konnte in unserem Kollektiv nur bei einem einzigen homozygoten Patienten nachgewiesen werden. Heterozygote Patienten wiesen keine Kalzium-Hyperabsorption auf. Vor Einführung eines genetischen Screening-Programms muss der von uns beschriebene Zusammenhang von Genotyp und Phänotyp bei einer grösseren Anzahl von homozygoten Patienten nachgewiesen werden. Weiterhin muss der Zusammenhang des phylogenetisch alten TRPV6-Haplotyps auf die Knochenmasse noch untersucht werden.

Die wichtigste Botschaft

Gene, welche die Kalziumabsorption im Darm steuern, greifen in die Kalzium-Homöostase ein. Daher können Mutationen in diesen Genen für Hyperkalziurie und die Bildung von Nierensteinen verantwortlich sein.

Korrespondenz:

Dr. Olivier Bonny

Département de Pharmacologie et de Toxicologie et Service de Néphrologie

CH-1011 Lausanne-CHUV

olivier.bonny@chuv.ch

4 Pasch A, Frey FJ, Eisenberger U, Mohaupt MG, Bonny O. PTH and 1.25 vitamin D response to a low-calcium diet is associated with bone mineral density in renal stone formers. *Nephrol Dial Transplant.* 2008;23(8):2563-70.

5 Suzuki Y, Pasch A, Bonny O, Mohaupt MG, Hediger MA, Frey FJ. Gain-of-function haplotype in the epithelial calcium channel TRPV6 is a risk factor for renal calcium stone formation. *Hum Mol Genet.* 2008;17(11):1613-8.

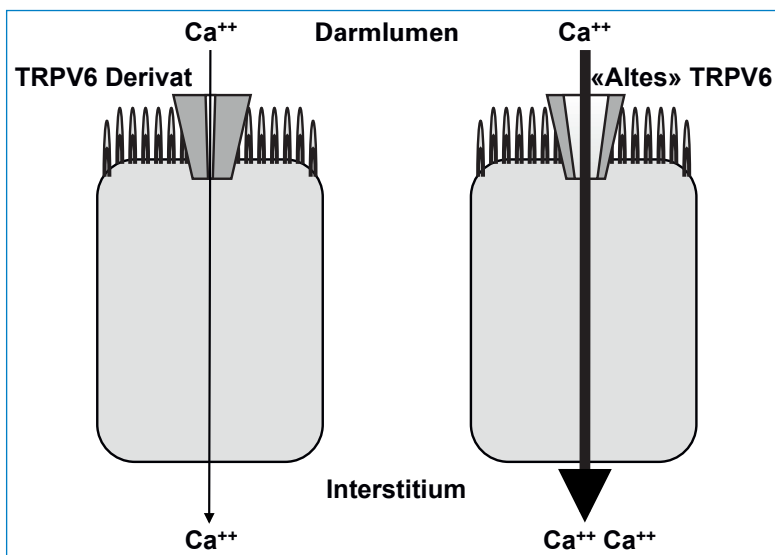


Abbildung 1

Mutationen im Gen des Kalzium-Epithelkanals (TRPV6) führen zu einem hyperaktiven Kanal und einer verstärkten Kalziumabsorption im Darm.

Literatur

- 1 Sendi P, Palmer AJ. Modeling the socioeconomic impact of osteoporosis-related hip fractures in Switzerland. *Osteoporos Int.* 2000; 11(1):92-4.
- 2 Styrkarsdottir U, Halldorsson BV, Gretarsdottir S et al. Multiple genetic loci for bone mineral density and fractures. *N Engl J Med.* 2008;358(22):2355-65.
- 3 Moe OW, Bonny O. Genetic hypercalciuria. *J Am Soc Nephrol.* 2005; 16(3):729-45.