

Vanlig genvariant ökar risken för benskörhet och frakturer

Sveriges frakturincidens är blanda de högsta i världen, och man beräknar i dag att varannan svensk kvinna och var fjärde man får en osteoporosfraktur under livet. Genetiska faktorer spelar en mycket viktig roll för uppkomsten av osteoporos, men hittills har man inte kunnat klargöra vilka gener som är av avgörande betydelse. Detta beror till stor del på att osteoporos är en komplex genetisk sjukdom, där ett flertal gener i kombination med livsstilsfaktorer bidrar till sjukdomsuppkomst.

LRP5-genen, som återfinns i kromosom 11, kodar för proteinet lipoprotein receptor-related protein 5 (LRP5). LRP5-receptorn finns i de flesta cellmembran och fungerar som en koreceptor för Wnt/Frizzled-signaler, som via transkriptionsfaktorn beta-katenin reglerar celltillväxt. Det är tidigare känt att mutationer i LRP5-genen orsakar såväl osteoporos-pseudogliom, ett syndrom karakteriserat av blindhet och låg bentäthet, som »high bone mass syndrome«, som innebär extremt hög bentäthet [1, 2]. Experimentella studier har senare visat att LRP5/Wnt/Frizzled-signalsystemet påverkar funktionen hos och utmognaden av osteoblaster [3, 4].

I en stor internationell multicenterstudie, omfattande 37 534 män och kvinnor, har vi tillsammans med andra svenska forskare (från Uppsala, Göteborg, Malmö och Umeå) och forskare från Europa, USA och Kanada funnit att enbaspolymorfier (single nucleotide polymorphisms, SNP) i LRP5-genen ökar risken för osteoporos och frakturer. Studien, som publiceras i tidskriften JAMA [5], visar att två vanliga SNP i LRP5-genen är förknippade med signifikant lägre bentäthet i såväl höft som ländrygg, motsvarande en minskning om -0,15 SD på respektive mätställe. Individuer med dessa SNP hade också signifikant ökad risk för kotfraktur (oddskvot, OR, 1,12 respektive 1,26) och andra typer av osteoporosfrakturer (OR 1,06 respektive 1,14), oberoende av bentäthet.

Den aktuella studien är världens hittills mest omfattande studie vad gäller forskning kring genetiska markörer för osteoporos. Vi anser att fynden är mycket intressanta, då detta är första gången en gen uppvisar genome wide-signifikans (konservativ signifikansnivå där $P < 10^{-7}$) för en fenotyp relaterad till os-

»Vi anser att fynden är mycket intressanta, då detta är första gången en gen uppvisar genome wide-signifikans (konservativ signifikansnivå där $P < 10^{-7}$) för en fenotyp relaterad till osteoporos.«

teoporos. Effekten av dessa polymorfier var visserligen måttlig vad gäller såväl bentäthet som frakturrisik, men sambanden var bestående i de olika populationerna och oberoende av ålder och kön. Detta talar för att LRP5 spelar en viktig roll för bentäthet och frakturrisik under hela livet. Dessutom fanns en relation till frakturrisik som var oberoende av bentäthet, vilket talar för att LRP5 kan ha en effekt även på benstorlek, benkvalitet och andra icke-skeletala faktorer som påverkar benstyrka och risken för fraktur.

LRP5 kan därför komma att bli en kliniskt användbar genetisk markör för osteoporos och frakturrisik. En identifiering av fler sådana riskgenvarianter skulle sannolikt förbättra möjligheterna att hitta de individer som löper störst risk att drabbas av osteoporosfrakturer och som är i störst behov av preventiva insatser. I förlängningen kan forskning kring det signalsystem som involverar LRP5-receptorn också komma att leda till nya läkemedel mot osteoporos.

Ulrika Pettersson

med dr, Klinisk farmakologi,

Norrlands universitetssjukhus, Umeå

Mattias Lorentzon

docent, medicinkliniken, Sahlgrenska Universitetssjukhuset, Göteborg

1. Gong Y, et al. LDL receptor-related protein 5 (LRP5) affects bone accrual and eye development. *Cell*. 2001;107(4):513-23.

2. Boyden LM, et al. High bone density due to a mutation in LDL-receptor-related protein 5. *N Engl J Med*. 2002;346(20):1513-21.

3. Kato M, et al. Cbfa1-independent decrease in osteoblast proliferation, osteopenia, and persistent embryonic eye vascularization in mice deficient in Lrp5, a Wnt coreceptor. *J Cell Biol*. 2002;157(2):303-14.

4. Balemans W, et al. The genetics of low density lipoprotein receptor-related protein 5 in bone: a story of extremes. *Endocrinology*. 2007;148(6):2622-9.

5. van Meurs JB, et al. Large-scale analysis of association between LRP5 and LRP6 variants and osteoporosis. *JAMA*. 2008;299(11):1277-90.

Skillnaderna i dödlighet relaterad till utbildning ökar

Att välutbildade individer lever längre är känt sedan tidigare. Nu visar en amerikansk studie att skillnaderna i dödlighet mellan låg- och högutbildade i USA ökade under perioden 1993–2001. Studien bygger på mortalitetsdata från 3,5 miljoner amerikaner från 42 olika delstater. Samtliga i studien ingående individer var mellan 25 och 64 år. Anledningen till att äldre individer inte fanns med är att författarna anser att socioekonomiska förhållanden återspeglas bäst i detta åldersspann.

Individerna i studien kategoriserades utifrån utbildningsnivå, t ex om de inte gått ut high school, avslutat high school men inte läst på universitetet eller har en examen från universitet. Resultaten visar alltså att skillnaderna i dödlighet ökade mellan grupper med olika utbildning under den studerade perioden. I korthet beror de ökade skillnaderna på att välutbildade hade mindre risk att avlida, medan risken var oförändrad eller till och med steg något bland lågutbildade. Högutbildade (minst 16 års utbildning) män av afroamerikansk härkomst hörde till den för vilka dödligheten föll kraftigt under perioden. En särskilt kraftig minskning i dödlighet för individer med minst 16 års utbildning noterades för cancer, kardiovaskulär sjukdom och HIV.

Tidigare studier har visat att skillnader i livslängd mellan olika socioekonomiska grupper ökade i USA under perioden 1960–1990. Den främsta anledningen till detta är att den kardiovaskulära dödligheten sjönk snabbare i socioekonomiskt privilegierade grupper än bland individer med lägre socioekonomisk status. Den aktuella studien, som är en av de största i sitt slag, visar att trenden med ökade skillnader i dödlighet mellan olika socioekonomiska grupper i USA alltså verkar ha fortsatt även under 1990- och början på 2000-talet.

Anders Hansen

läkare, frilansjournalist

PLoS ONE. 2008;3(5):e2181.
doi: 10.1371/journal.pone.0002181



I gruppen afroamerikanska män med hög utbildning har dödligheten sjunkit mest.

Foto: IBL