

Osteoporoz Genetiği

Genetics of Osteoporosis

Şengül Tural, Nurten Kara, Gamze Alaylı*

Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı, Tıbbi Genetik Bilim Dalı, Samsun, Türkiye

*Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi, Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Anabilim Dalı, Samsun, Türkiye

Özet

Osteoporoz, kemik mineral yoğunluğunun azalması ve kemik dokusunun mikro yapısının bozulması ile karakterize multifaktöriyel bir hastalıktır. Kemik mineral yoğunluğunu (KMY) etkileyen bir çok çevresel faktör olmasına rağmen son yıllarda yapılan çalışmalarda genetik yapının osteoporoz patogenezindeki etkisi üzerinde durulmuş ve kemik kütlesi üzerine etkisi olan bir çok aday genin varlığı rapor edilmiştir. Çeşitli ikiz ve aile çalışmaları kemik oluşumunda genetik faktörlerin etkisinin ilişkili kemik parametreleriyle birlikte %50-80 olduğunu göstermektedir. Kemik kütlesini etkileyen birçok genin varlığı bildirilmiştir. Asosiasyon çalışmaları, aday gen polimorfizmleri, meta-analizler ve daha yeni olan genom çaplı çalışmalar ile KMY ve osteoporoz fenotipiyle ilişkili diğer genler belirlenmiştir.

Bu derlemede, osteoporozun tanımlanmasından sonra, osteoporoz genetiği, aday gen yaklaşımları, bağlantı (linkaj) analizleri, QTL (kantitatif karakter lokus)'lar, aile ve ikiz çalışmaları, deney hayvanı çalışmaları, GWAS (Genom çaplı asosiasyon çalışmaları) meta analizler, gen ekspresyon çalışmaları ve farmakogenetik çalışmalar ile açıklanmaya çalışılmıştır. Osteoporozla ilişkili yeni genlerin belirlenmesi osteoporozun tedavisi ve önlenmesinde oldukça yararlı olacaktır. Teknolojik gelişmelerle; genom çaplı dizileme, birçok genom projesi, osteoporozla ilişkili allellerin tanımlanmasına izin verecek ve osteoporozun mimarisi hakkında daha geniş bilgi edinilmesini sağlayacaktır. Gelecekte daha kapsamlı çalışmaların ve fonksiyonel analizlerin yapılması umut edilmektedir. Yapılan ve yapılacak olan kapsamlı çalışmaların sonuçlarının değerlendirilmesi osteoporozun erken tanısında yararlı olacaktır. Bunun yanı sıra elde edilen veriler, beslenme ve ilaç tedavisinde kişisel profillerinin belirlenmesini sağlayarak tedavide de yararlı olacaktır. (Türk Osteoporoz Dergisi 2011;17:100-9)

Anahtar kelimeler: Osteoporoz, kemik mineral yoğunluğu, genetik

Summary

Osteoporosis is a multifactorial disease characterized by a decrease bone mineral density (BMD) and micro-architectural deterioration of bone structure. Although there are several environmental influences on BMD, a genetic contribution to the pathogenesis of osteoporosis has recently been recognized. Twin and family studies have demonstrated an important genetic component of osteoporosis regarding many parameters of bone properties with a heredity of 50-80%. The existence of many candidate genes which have effect on bone mass was reported. Association studies based on candidate gene polymorphisms and subsequent meta-analyses, and the more recent genome-wide association studies (GWAS), have clearly identified a handful of genes associated with BMD and other osteoporosis related phenotypes. In this review, after definition osteoporosis, heritability of osteoporosis was explained by candidate gene approach, linkaj analysis, QTL (Quantitative Trait Loci)'s, family-based and twin studies, animal studies, GWAS meta analysis, gene expression studies and pharmacogenetics. Identifying osteoporosis related genes may provide new routes for therapeutic intervention and osteoporosis prevention. Technological developments, such as genome-wide sequencing and the thousand genome project, will permit identification of these alleles and give a more complete picture of the genetic architecture of osteoporosis. Also further large-scale studies and functional analyses can be expected in the future; these will be highly relevant both for the diagnosis of osteoporosis with individual risk profiles, and for nutritional and pharmaceutical treatment. (Turkish Journal of Osteoporosis 2011;17:100-9)

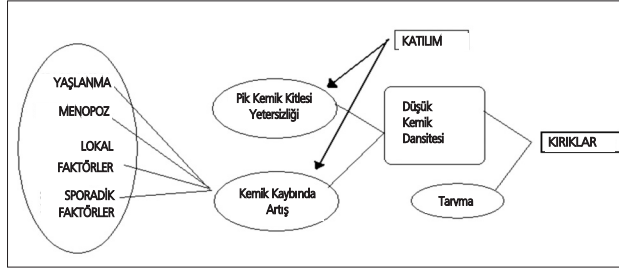
Key words: Osteoporosis, bone mineral density, genetics

Giriş

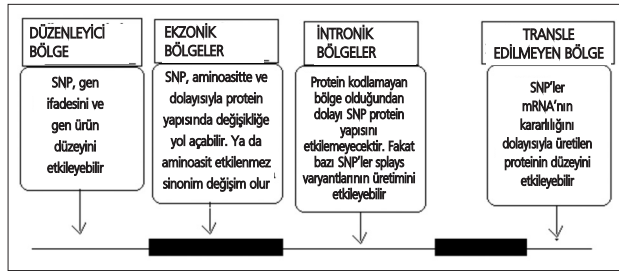
Osteoporoz (OMIM166710), kemik kalitesi ve kantitesinin bileşimini yansıtan kemik gücündeki azalmaya bağlı olarak kırık riskinin arttığı

iskelet bozukluğudur (1). Osteoporoz, (Dual enerji X-ray) DXA ile T-skoru'nun -2,5 SD (Standart deviasyon)'un altında olması ile tanımlanır. En önemli sonucu kırık oluşumu olup, bunlardan en önemlisi kalça kırıklarıdır. İnsan yaşamının uzaması ve dünya

nüfusunun giderek yaşlanması ile osteoporoz ve osteoporozla bağlı gelişen kırıklar morbidite ve yaşam kalitesi üzerine olan olumsuz etkileri nedeniyle önemli bir sağlık sorunu haline gelmiştir (2,3). Dünyada 200 milyonu aşkın kadında osteoporoz görülmektedir. Genellikle menopoz sonrası kadınları etkilediği bilinen osteoporoz erkekleri de etkilemektedir (4). Osteoporoz, kadınların %30-50'si, erkeklerin de %15-30'unda görülmektedir (IOF: International Osteoporosis Foundation) (5,6). Etnik gruplara göre çok farklılık



Şekil 1. Osteoporozun Patogenezi



Şekil 2. SNP'ler ve olası sonuçları

Tablo 1. Osteoporozla ilişkili fenotiplerin kalıtsallığı (16)	
Fenotip	Kalıtsallık (h ² ,%)
KMY	%50-80
Kemik şekli	%70-85
Kemik yapım-yıkımı	%40-70
Kemik mikroyapısı	%50-60
Kırık	%25-48

Tablo 2. Genetik çalışmalarda problemler ve sınırlamalar (7)	
Yanlış pozitif sonuçlar:	Çoklu karşıtırmalarda
Yanlış negatif sonuçlar:	örnek sayısının az olması, istatistiksel anlamın düşük olması
İlgili aday genlerin:	hepsi tanımlanmamıştır
Populasyon seçimi:	Çalışma grubuna yanlış örneklerin dahil edilebilir
Hardy-Weinberg eşitliğinden	(populasyonda genotiplerin normal dağılımı)'dan sapma
Veri kalitesinin zayıflığı:	Genotiplemede %1'de hata
Fenotiplemenin kalitesi:	Yanlış sınıflandırma

göstermeyen osteoporozun Beyaz Avrupalılar ve Kuzey Amerikalılarda görülme oranı %10-15 iken Asyalılarda prevalansı daha yüksektir (7,8). Vücut boyutu dikkate alındığında erkeklerin kemikleri bayanlara göre daha iri ve güçlüdür bu nedenle erkeklerde daha az kırık görülür. Kemik gücü sadece KMY'ye bağlı değildir. Kemik boyutu, kalitesi ve diğer bileşenleri de önemlidir. Osteoporozda kırıklara neden olan en önemli etken KMY olmakla birlikte bunun yanında kas zayıflığı, düşme-travma durumları da diğer etkenlerdir (4,5).

Osteoporoz, oluşumunda genetik faktörler ve çevresel etkilerin birlikte rol oynadığı multifaktöriyel hastalıklar grubunda kabul edilmektedir (9,10). Multifaktöriyel hastalıklarda, populasyonlarda kantitatif fenotip değişimleri, genotipin çevreyle etkileşimiyle ortaya çıkmaktadır (10,11). Osteoporoz patogenezi çeşitli çevresel faktörler rol almakla birlikte, genetik risk faktörleri kemik gücünü sağlayan bileşenlerin oluşumunda önemli rol almaktadır (4,11,12) (Şekil 2).

Modern genotipleme teknolojileri ile KMY genetiğinin belirlenmesinde, heyecan verici gelişmeler ortaya konmaktadır. Kemik kaybı ile ilişkili genlerin belirlenmesine yönelik yapılacak çalışmalar OP'nin önlenmesinde ve tedavisinde yol gösterici olacaktır (3).

Yapılan çalışmalarla genetik etkenler belirlendiğinde, tanı ve farmakogenetik alanda kliniğe faydalı bilgiler sağlanacaktır. Ayrıca klinik alanda tedaviye kişisel cevap ve genotip analiziyle risk grubu tanımlanacak ve erken yaşlarda önlem alınabilecektir.

Osteoporozun Genetiği

Çeşitli ikiz ve aile çalışmaları kemik oluşumunda genetik faktörlerin önemli etkisinin olduğunu göstermektedir (11). Çevresel faktörlerin etkisinin yanında genetik faktörler kemik kitlesi ve bileşimini %50-80 oranında etkilemektedir (11). Osteoporoz tanısında kullanılan KMY klasik mendeliyen kalıtım kalıplarına uymayan tek gen lokusunda dominant-resesif özellik göstermeyen kompleks bir özelliktir. Fakat bazı nadir durumlarda Mendeliyen kalıtım geçişleri görülmektedir. Bu durumlar; Osteogenezis İmperfekta (Tip1 Prokollagen), Ailesel Osteoporotik sendromlar (aromataz gen mutasyonu, Östrojen Reseptör Alfa gen mutasyonu, Osteoporozis pseudoglioma sendromu, Vitamin D dirençli ricket (Vitamin D reseptör Geni mutasyonu) tek gen mutasyonlarının görüldüğü düşük KMY'li hastalıklardır (11). İskelet yapısının kompleks biyolojisi düşünüldüğünde kemik kitlesi çok sayıda genin kontrolü altındadır. Geçmiş yıllarda yapılan çeşitli epidemiyolojik ve klinik bulgular osteoporozun patogenezi genetiğinin önemini altını çizmiştir (4,13).

KMY kırıklarının en önemli göstergesi olsada, kemik kırılabilirliği ve kırığı ile ilişkili fakat KMY ile ilişkili olmayan farklı genler de mevcuttur (14,15).

1. İrksal Farklılık: Yaş, boy, kilo, kalsiyum tüketimi ve fiziksel aktivite bakımından aynı özelliklere sahip siyah kadınlar beyaz kadınlara göre farklı iskelet bölgelerinde daha yüksek KMY değerine sahiptir (17). Kafkaslı kadınlarla karşılaştırıldığında

Asyalı kadınlar %40-50, Afrikan-Amerikalı kadınlar %50-60 daha az kalça kırığı riskine sahiptir. Kafkaslı kadınlar KMY bakımında karşılaştırıldığında Asyalı kadınların daha düşük, Afrikan-Amerikalı kadınların ise daha yüksek KMY değerine sahip oldukları görülmüştür. Polinezyalı ve Avrupa popülasyonlarında da karşılaştırma yapıldığında farklı KMY değerleri gözlenmiştir (17).

2. Aile Çalışmaları: Fenotipik bir özelliğin ailesel geçiş gösterdiği gözlemlendiğinde bu özelliğin daha çok kalıtsal olduğu düşünülür ve ailesel bir karakter olarak nitelendirilir. Yaşla uyumlu kontrol grubuyla yapılan karşılaştırmalarda osteoporotik kadınların kızlarının daha düşük kemik yoğunluğuna sahip oldukları ve menopozdan sonra daha yüksek kırık riskine sahip oldukları görülmüştür. Annesinde kalça kırığı öyküsü olan kadınlar, aile öyküsü olmayan kadınlara oranla iki kat risk altındadır (17,18). Yine postmenapozal osteoporozu olan kadınların premenapozal dönemdeki kızlarında, aynı yaş grubundaki normalere göre lomber ve femur boyunu dansitesinin daha az olduğu gözlenmiştir (18). Kemik mineral yoğunluğu bakımından premenapozal kadınlar ve kızlarında, postmenapozal kadınlar ve kızlarına oranla daha güçlü ilişki saptanmıştır (17). Bazı araştırmacılar ailesel benzerlik derecesi tahmini için çevresel ve genetik hipotezlerle segregasyon analizi uygulamışlardır. Fransada 129 çekirdek aile incelenmiş ve KMY'yi etkileyen majör bir gen bulunamamıştır. Fakat kemik kütlesine poligenik bir etkinin olabileceği 137 ailede 535 Amerikalı kadınla yapılan çalışmanın sonucunda saptanmıştır (17).

Çeşitli epidemiyolojik çalışmalar pozitif aile hikayesinin OP'de osteoporotik kırık riski oluşumunda risk faktörü olduğunu göstermektedir. Çalışmalar sonucunda çelişen verilerin nedeni ise, çalışılan farklı kemik bölgeleri, örnek azlığı, farklı etnik karakter gruplarının çalışılması olabileceği düşünülmektedir.

3. İkiz Çalışmaları: İkizlerde yapılan çalışmalar doruk kemik kütlesindeki değişkenliğin %70'inden genetik faktörlerin sorumlu olduğunu göstermiştir (3,19). Monozigotik ve dizigotik ikizlerde yapılan, farklılıkları gösteren karşılaştırma analizi çalışmaları, kemik kütlesi oluşumunda genetik ve çevresel etkenlerin katkısının ne kadar olduğunu ölçebilme imkanı tanımaktadır. DZ ikizler iki kardeş oranında ortak gene sahiptir. Bu kişilerde KMY'nin farklı olması çevresel ve genetik etkenlerden kaynaklanmaktadır, genetik yapı bakımından özdeş olan MZ'lerin KMY farkı ise sadece çevresel etkenlerden kaynaklanmaktadır. Sağlıklı MZ ikizlerle yapılan çalışmalarda, aynı ortamda yaşayan ikizler yaşlandığında birbirleri ile karşılaştırılmış ve kilo, boy, vücut ebatları, vertebral şekil, yapı ve kemik mineral yoğunluğu hemen hemen aynı görülmüştür. Bu da kemik kütlesinin oluşumunda genetik etkinin önemini vurgulamaktadır (17).

Son yıllarda yapılan ikiz çalışmalarında; MZ ikizler DZ ikizlere oranla kemik kütlesinde yüksek konkordans göstermektedir (4). Bu da kemik metabolizmasında genetik faktörlerin etkisinin altını çizmektedir. Finlandyalı 2308 MZ ve 5241 DZ ikizle yapılan çalışmada kırık konkordansı MZ'lerde DZ'lere oranla daha yüksek bulunmuştur (17). Farklı ikiz çalışmaları, kantitatif USG, kemik geometrisi gibi diğer kemik parametreleri ile benzer oranlar göstermiştir (17).

5. Asosiasyon Çalışmaları ve Aday Gen Yaklaşımları: Son yıllarda yapılan çeşitli aday genleri içeren ilişki çalışmaları ile osteoporotik kırık patogenezi ve kemik kütlesi regülasyonunda rol alan bazı bölgeler ve genler tanımlanmıştır. Osteoporoz gibi kompleks patofizyolojisi olan hastalıklarla ilişkili genlerin tanımlanmasında uygulanan stratejilerde ortak olarak, polimorfik genetik bir marker ile hastalığın fenotipik karakteri arasında bir ilişkinin varlığının araştırılmasını içerir. Osteoporozda düşük KMY ve kırık olarak iki önemli fenotipik karakter mevcuttur (4). İlişkilendirme çalışmalarının en basit ve etkili olanı, hasta ve kontrollerin allel sıklıklarını karşılaştıran hasta-kontrol yaklaşımıdır. Hasta-kontrol çalışmaları, genetik polimorfizmler ile popülasyonda sık gözlenen hastalıklar arasındaki ilişkiyi araştırmak için kullanılan en yaygın yöntemdir. Bu çalışmalarda genetik etkileri %80 güvenilirlikle (OR \geq 2,0) tesbit etmek için en az 200 hasta ve 200 kontrolün çalışılması gerektiği öne sürülmektedir (20).

Popülasyonlarda hasta ve kontrol grubu bireylerinin karşılaştırılarak yapıldığı ilişki çalışmalarında dikkat edilmesi gereken bazı noktalar vardır. Osteoporozda olduğu gibi hastalık geç yaşta ortaya çıkıyorsa hasta grubunun oluşturulmasında buna dikkat edilmelidir. Kontrol grubu da iyi seçilmelidir. Özellikle asosiasyon bakılan genetik çalışmalarda çeşitli problemler ve sınırlamalar vardır (Tablo 1). Çalışma sonucu pozitif ilişki çıkmasına neden olabilecek durumlar; Alel gerçekten hastalık nedeni olabilir, allel hastalık nedeni değildir fakat bağlantı eşitsizliği vardır ya da popülasyon heterojen bir popülasyon ise yanlış pozitif sonuç verebilir (4,13) .

Polimorfizm Çalışmaları

Polimorfizm, bir toplumda farklı allellere bağlı olarak genetik açıdan belirlenmiş iki veya daha çok alternatif fenotipin görülmesidir (21). Eğer toplumda herhangi bir lokusta en az iki tane yaygın bulunan allel varsa bu lokusun polimorfizm gösterdiği söylenir ve bir allelin toplumdaki sıklığı %1'den fazla olursa bu allel polimorfik olarak adlandırılır (22,23). SNP (Single Nucleotide Polymorphism: Tek Nükleotid Polimorfizm)'ler genomun farklı bölgelerinde meydana gelebilir ve etkileri farklı olabilir (24). (Şekil 2)

Osteoporozla ilişkili çalışılan genlerin bir kısmı Tablo 3'de görülmektedir.

Bone Gla Proteini (BGLAP) Geni: Osteokalsin, kemik doku matriksinde en bol bulunan non-kollajen proteindir. Daha çok olgun osteoblastlar tarafından sentezlenmesinin yanında osteosit, hipertrofik kondrosit, sementoblast ve odontoblastlar tarafından da sentezlenir (26). Kalsiyum iyonunu kemik matriksine bağlayan osteokalsin, osteoblast sekresyonundan sonra büyük kısmı osteoid matrikste kalırken, %15-30'u dolaşıma serbest olarak geçer ki, immün tayini yöntemi ile ölçülebilen kısmı burasıdır. Çeşitli metabolik kemik hastalıklarında, osteoblast işlevinin duyarlı ve spesifik bir göstergesidir. Rezorbsiyon sırasında matriksten kana salınır. Osteokalsin, kemik dönüşümünün hızlı olduğu hiperparatiroidizm, hipertiroidizm, akromegali ve Paget hastalığında yükselir. Yaşlılarda osteokalsinin gama karboksilasyonu bozulmuştur

Tablo 3. Osteoporozda Aday Genler (15,25)

GENİN ADI LOKASYON	SEMBOL	KROMOZOMAL	GENİN ADI LOKASYON	SEMBOL	KROMOZOMAL
Matriks protein molekülleri			Büyüme faktörleri/Sitokinler/Reseptörler		
Osteokalsin	BGLAP	1q25-q31	İnterlökin-1 β Reseptör Antagonist	IL-1RN	2q14,2
A2HS Glycoprotein	AHSG	3q27	İnterlökin-4	IL-4	5q31,3
Osteopontin	SPP1	4q21-q25	İnterlökin-6	IL-6	7p21
Osteonektin	SPOCK	5q31,3-q32	Transforming Büyüme Faktör β 1	TGF β 1	19q13,2
Kollajen tip 1 α 1	COL1A1	17q21,3-q22,1	Transforming Büyüme Faktör β 2	TGF β 2	1q41
Kollajen tip 1 α 2	COL1A2	7q22,1	Büyüme Hormonu	GH1	17q22-q24
Matriksle ilişkili enzimler			Büyüme Hormonu Reseptörü	GHR	5p13-p12
Katepsin K	CTSK	1q21	İnsülin Benzeri Büyüme Faktörü 1	IGF1	12q22-q23
Alkalın fosfataz	ALPL	1p36,1-p34	İnsülin Benzeri Büyüme 1 Faktörü Reseptörü	IGF1R	15q25-q26
Karbonik Anhidraz II	CA2	8q22	İnsülin Benzeri Büyüme Faktörü 2	IGF2	11p15,5
Matriks metalloproteinaz 3	MMP3	11q22,3	İnsülin Benzeri Büyüme Faktörü Reseptörü 1	IGF2R	6q26
Lizin Oksidaz	LOX	5q23,3-q31,2	IGF- bağlanma proteini 3	IGFBP3	7p14-p12
Lizin hidroksilaz	PLOD	1p36	Tümör Nekrosis Faktör α	TNF	6p21,3
Lizin hidroksilaz 2	PLOD2	3q23-q24	TNF reseptör süperaille/1 β	TNFRG5	1p36,3-p36,2
Lizin hidroksilaz 3	PLOD3	7q36	Kemik Morfogenik Pretein 2	BMP2	20p12
Kalsiotropik (Steroid) Hormon/Reseptör/Enzimleri			Kemik Morfogenik Pretein 3	BMP3	4p14-q21
Estrojen Reseptör α	ESR1	6q25,1	Sklerostin	SOST	17q12-q21
Estrojen Reseptör β	ESR2	14q23	Osteoprotegerin	OPG/TNFRSF11B	8q24
Aromataz	CYP19	15q21,2	RANK	RANK/TNFSF11A	18q22,1
Androjen Reseptör	AR	Xq11	RANK ligand/OPG ligand	RANKL/TNFSF11	13q14
Glukokortikoid Reseptör	GR/NR3C1	5q31	Wnt-Sinyal yolağında		
Vitamin D reseptör	VDR	12q13	Düşük yoğunluklu lipoprotein reseptör-ilişkili protein 5	LRP5	11q12
Vitamin D bağlanma proteini	DPB/GC	19q13,3	Homosistein yolağı		
B3-adrenerjik Reseptör	ADRB3	8p12-p11,2	Metilen Tetra Hidro Folat Reduktaz	MTHFR	1p36,3
Peroksizom proliferatör aktive reseptör γ	PPARG	3p25	Sistathionin beta-sentaz	CBS	21q22,3
Kalsiyum duyarlı Reseptör	CASR	3q21-q24	Metil sentetaz reduktaz	MTRR	5p15,3-p15,2
Kalsitonin Reseptör	CALCR	7q21,3	Metilentetrahidrofolat homosistein s-metiltransferaz	MTR	1q43
Paratiroid Hormon	PTH	11p15,3-p15,1	Timidilat sentetaz	TYMS	18p11,32
PTH reseptör	PTH1R	3p22-p21,1	Diğer Genler		
Epidermal Büyüme Faktörü	EGF	4q25	Major Histocompability kompleks	MHC/HLA	6p21,3
Gonadotropin salıcı hormon 1	GNRH1	8p21-p11,2	Apolipoprotein E	APOE	19q13,2
Gonadotropin salıcı hormon	GNRHR	4q21,2	Rho guanin nükleotid değişim faktör (Gef) 3	ARHGEF	3p14-p21
Luteinleştirici hormon beta peptid	LHB	19q13,32	Albumin promotörü D bölgesi bağlanma proteini	DBP	19q13,3
LH-kroireseptör gonadotropin	LHCGR	2p21	Flamin B, β	FLNB	13p14,3
			İntegrin alfa1	ITGA	5q11,2
			Ras homolog gen ailesi, üye A	RHOA	3p21,3
			Sklerosteosis	SOST	17q11,2

(27). Yapılan çalışmalarda BGLAP geni promotör bölgesi -298 C/T poliorfizmi osteoporozla ilişkilendirilmiştir (28). Bu kısım maksimum promotör aktivitesine sahiptir, -298T allelinin OS geninin promotör aktivitesini azalttığı bildirilmiştir BGLAP geninin düşük ekspresyonu, kemik organik matriks bileşiminde osteokalsin düzeyini azaltmaktadır (29,30).

Kollajen Tip1 alfa 1 (Col1A1) ve (Col1A12) Genleri: Kollajen, memelilerde büyük oranda fibroblast ve osteoblastlar tarafından üretilir. Granüllü endoplazmik retikulum lümeninde prokollagen moleküller olarak sentezlenir, golgi aygıtına geçer ve salgı vesikülleri ile ekstraselular alana aktarılır. Kollajen hareket sisteminin yapı taşlarını, özellikle kemik, kıkırdak, lif ve eklemleri oluşturan proteindir. Bu protein birbiri üzerine sarılmış üç alfa zincirinden meydana gelir. 19 tane değişik tipi tanımlanmış olup, tip I, tip II şeklinde isimlendirilir. Bu çeşitlilik moleküler yapıdan kaynaklanmaktadır. Kollajenin ana molekülü tropokollajendir. İki α 1 ve bir tane α 2 zincirlerinden oluşan heterodimerik bir molekül olan kollajen, COL1A1 ve COL1A2 genleri tarafından şifrelenir (31,32). COL1A1 geninin 1. intronunda bulunan Sp1 transkripsiyon bölgesi, kollajen transkripsiyonunun kontrolünde önemlidir. Bu bölgede meydana gelen tek nükleotid polimorfizmi Sp1 transkripsiyon faktörünün bağlanma etkinliğini artırarak COL1A1 transkript düzeyini artırır, Böylece bu polimorfizm kollajen α 1 ürününün kollajen α 2 olan oranını artırır. Artmış kollajen α 1, anormal homotrimer yapıda kollajen oluşumuna sebep olmaktadır, Bu durum kemik kompozisyonu ve mekanik gücünü olumsuz etkiler (32). Ayrıca Col1A1 geni -1997G/T, -1663indelT polimorfizmleri farklı çalışmalarda incelemiş ve -1997G/T polimorfizmi postmenopozal İspanyol kadınlarda KMY ile ilişkili bulunmuştur (33). Son çalışmalardan birinde de Col1A1 (rs1800012) ve Col1A2 (rs412777) polimorfizmlerinin hem kırık riskiyle hemde çocukluk ve ergenlik dönemi kemik kütle artışıyla ilişkili olduğu bildirilmiştir (34).

Östrojen Reseptör ve β (ESR1 ve ESR2) Genleri: Menopozda hızlı kemik kaybının asıl nedeni östrojen eksikliğidir. Ovaryumdan salgılanan östrojen hormonu, kemiğin kalsiyumu tutmasına yardımcı olur (35,36). Over fonksiyonlarının durmasından sonraki ilk yıllarda başlayan kemik rezorpsiyonu ile formasyonu arasındaki dengesizlik, kemik yıkılışında belirli bir artıştan; özellikle postmenopozal kemik kaybından sorumludur. ER'lerin ana fonksiyonu DNA'ya bağlanan transkripsiyon faktörleri gibi gen ekspresyonunu düzenlemektir. DNA'ya bağlanmasının yanında başka fonksiyonları da bulunmaktadır. Östrojen Reseptörünün α ve β olmak üzere iki izoformu bulunmaktadır. Bu reseptörler birçok hücrede hormon ile aktif hale gelerek ESR α ($\alpha\alpha$)/ESR β ($\beta\beta$) homodimeri ya da ESR($\alpha\beta$) heterodimeri şeklinde bulunabilir (37). ESR1 ve ESR2 genleri yüksek derecede homoloji gösterir. ESR1 genindeki polimorfizmler ve çeşitli klinik fenotipler arasındaki ilişkileri araştıran çalışmalarda Pvull, Xbal ve kontrol bölgesindeki TA tekrar polimorfizmleri üzerine yoğunlaşmıştır (38,39). ESR2 Alul (rs4986938, 1730G>A) polimorfizmi menopoz sonrası kadınlarda KMY ile ilişkili bulunmuştur (40).

VDR Geni: Kemik hücre fonksiyonunun düzenlenmesi ve serum kalsiyum homeostazının devamını sağlaması önemlidir. D vitamininin aktif metabolitleri vitamin D reseptörüne bağlanarak bu görevlerini yerine getirir. VDR geni osteoporoz genetik yatkınlığı çalışmalarında potansiyel bir aday olarak incelenmiştir.39 Vitamin D gerçek steroid hormon olmamakla birlikte, steroid hormonlar gibi nukleer reseptörler aracılığı ile görev yapmaktadır. Kalsitriol [1,25(OH)2D3], VDR'ye bağlanarak kalsiyumun bağırsaktan emilmesini, böbrekten kalsiyum ve fosfatın geri emilimini ve paratiroid hormon düzeyini ayarlamaktadır. VDR osteoporoz aday genlerinden kemik kitlesi üzerinde etkisi olduğu belirlenen ilk genidir. İkiz ve populasyon çalışmalarında KMY ile ilgili varyasyonların %75'inden sorumlu olduğu bildirilmiştir. Osteoporozla ilişkili VDR geni intron 8 bölgesinde BsmI polimorfizmi, ekzon 2'de T/C FokI, promoor bölgede Cdx2 polimorfizmleri tanımlanmıştır (41).

Kalsitonin Reseptör (CALCR) Geni: Kalsitonin osteoklastların yüzeyinde yerleşen CALCR'yi uyararak, kemik rezorpsiyonunu inhibe etmektedir. İnsan CALCR geninin en az altı splicing varyantı vardır ve bunların ikisi CALCR1(CTR-1) ve CALCR-2 (CTR2) olarak bilinen proteinlerdir. Kemik mineral yoğunluğu ile kırılma ve osteoporoz insidansı ile kemik kaybı oranı arasındaki ilişki çeşitli araştırmacılar tarafından araştırılmıştır (10). Bu çalışmalarda aynı zamanda demografik olarak populasyonlar arasında gözlenen farklılıkları karakterize etmek için etnik parametreler de ele alınmıştır. CALCR genindeki kodlama bölgesinde meydana gelen tek nükleotid polimorfizmi ekzon 13'te 1340T→C polimorfizmidir. Bu polimorfizm transmembran proteininin intraselüler üçüncü domaininde Prolin→Lösin değişimi nedeniyle kalsitonin reseptörünün sekonder yapısını değiştirerek reseptörün biyolojik aktivitesini değiştirebilir (39,42).

Reseptör Aktivator Nükleer Kappa B (RANK) ve (RANKL) Geni: Fizyolojik ve patolojik kemik rezorpsiyonunu kontrol eden iki farklı protein daha keşfedilmiştir. Bunlardan, reseptör aktivator nükleer kappa B (RANK) osteoklastlarda bulunan ve RANK ligand (RANKL) ile uyarılarak kemik yıkımına neden olan reseptördür. Kemik kitlesi osteoblast ve osteoklastların birlikte çalışması ile belirlenir. Osteoblastlarda bunu belirleyen temel iki yolak ise RANKL/RANK ve Wnt/ β -katenin sistemidir (43). Normal ve patolojik durumlarda kemik rezorpsiyonunun anahtar mediyatörü olan RANK, RANKL'in kemikteki ana görevi osteoklast oluşumunu ve apoptozun inhibisyonunu sağlayarak kemik kaybı ve rezorpsiyonunu artırmaktır. Osteoblastlar yanında T hücrelerinden de artmış miktarda RANKL salgılanması artrit ve diğer inflamatuvar hastalıklara bağlı kemik kaybında RANKL'in rol oynayabileceğini düşündürmektedir (44). 2010 yılında yapılan bir çalışmada, RANK/RANKL/OPG sinyal yolağındaki genetik varyasyonlar erkeklerde kemik yapım yıkımı ve KMY ile ilişkili bulunmuştur (45). Asya populasyonunda RANK geni +34694C>T (575C>T), +34901G>A ve +35966insdelC polimorfizmlerinin KMY'yi oldukça etkilediği bildirilmiştir (46). RANK geni +35966insdelC polimorfizmi menopoz sonrası Kore ve Kafkas kökenli Slovenyalı kadınlarda ve Çinli erkeklerde KMY ile ilişkili bulunurken Çinli kadınlarda ve Slovenyalı erkeklerde ilişki saptanmamıştır (46).

İnterlökin ve İnterlökin Reseptör Genleri: IL-6 pleitropik bir sitokin olup immünite, enflamatuar ve akut faz cevaplarında, hemotopoz, aterogenez ve çeşitli endokrin ve metabolik olaylarda merkezi görev yapar. Kemikte osteoblast, monosit ve T hücreleri tarafından üretilen IL-6 osteoklast farklılaşması ve aktivasyonunda rol oynadığından post-menopozal dönemdeki kemik kaybında da önemli bir rol oynar. IL-6 promotorunda bulunan iki SNP (-174 G>C ve - 572 G>C) ile yaş, menopoz, KMY, östrojen durumu ile kalsiyum ve Vitamin D alımı arasında önemli ilişkiler saptanmıştır (47). Örneğin östrojeni düşük ve kalsiyum alımı zayıf kadınlarda KMY -174CC genotiplerinde en yüksek, GC genotiplerinde orta, GG genotiplerinde ise düşük bulunmuştur (41). Özetle IL-6 promotor varyantları interlökin 6 aktivitesi ve yaşlanmaya bağlı osteoporoz ve ateroskleroz gibi hastalıkları etkilemektedir (41).

TGFB1 Geni: Transforming Büyüme Faktörü, kemik rezorpsiyonu ve formasyonu arasında bağlayıcı faktör olarak rol alır. TGFB1 geni ile yapılan bir çok çalışma osteoporozla ilişkili fenotiplerle ilişkili bulunmuştur. TGFB1 geni intron 4'te yer alan nadir bir C-delesyon polimorfizmi düşük KMY değeri, artmış kemik yapım-yıkımı ve osteoporotik kırıklar ile ilişkili bulunmuştur (41). TGFB1 kodlanan bölgesinde meydana gelen bir diğer polimorfizm sinyal peptid bölgesinde 10. aminoasitte lösin-prolin değişimine neden olur. Bu değişim yüksek KMY değeri ve azalmış kırık riski ile ilişkilendirilmiştir (41). Çalışmalar göstermektedir ki; TGFB1 polimorfizm çalışmaları KMY ve kırık oluşumunda önemli ölçüde katkı sağlamaktadır. Osteoporozla ilişkili intron 4 C delesyonu, kodlama bölgesinde lösin-prolin değişimine neden olan kodon 10 polimorfizmi Japon popülasyonunda düşük KMY ve osteoporotik kırıklarla ilişkilendirilmiştir (41).

Lipoprotein reseptör ilişkili Protein (LRP5) Geni: Osteoporoz ve yüksek kemik kütlesi sendromlarında yapılan linkaj analizi çalışmaları sonucunda kemik kütlesini düzenlemede anahtar role sahip olduğu saptanan bir proteindir. Çeşitli çalışmalar LRP5 yaygın allelleri ile KMY arasında ilişki göstermiştir (41). Birçok varyant çalışılmıştır, bunlar arasında, alanin-valin değişimine neden olan (A1330V) varyasyonu en önemlilerinden biridir.

Sklerostin Geni (SOST): SOST geni osteositler tarafından üretilen ve kemik oluşumunu inhibe eden sklerostin proteinini kodlamaktadır. SOST genini inaktive edici mutasyonlar yüksek kemik kütlesinin görüldüğü sklerostozis ve va Buchems hastalıklarına neden olmaktadır (41). Bu sonuçlar SOST genini KMY'nin genetik regülasyonunda güçlü bir aday yapmaktadır.

Bağlantı Analizi Çalışmaları ve QTL: Bağlantı Analizinde, marker ve kalıtsal fonotip arasındaki ilişki lod skor ile hesaplanır (17,48). Bu yöntemde geniş ailelere ihtiyaç vardır (44). Basit Mendeliyen davranışlar için bir modeldir fakat kompleks davranışlar için uygulanması zordur. Yanlış modelin kullanılması yanlış bağlantı sonuçlarına neden olabilir. Johnson ve ark 11q12-13 kromozomal lokusunda yüksek kemik kütlesi fenotipi ile ilişkili bağlantı saptamışlardır. Gong ve ark., aynı kromozomal bölgenin osteo-pseudoglioma sendromuna neden olduğunu saptamışlardır

(49). Son yapılan bir sibling ikiz çalışmasında KMY ile 11q12-13 bağlantısı doğrulanmıştır (50). Genom çaplı bağlantı araştırmalarında osteoporozla ilişkili sadece BMP2 geni tespit edilmiştir. Bu gen osteoblast farklılaşmasında rol alan kemik morfogenezik protein 2'yi kodlamaktadır (51). Bu gen izole bir toplum olan İzlanda'da tespit edilmiştir (41). Araştırmacılar BMP2 geninde kodlanan bölgede osteoporozla ilişkili nonsinonim bir değişim (ser37ala) saptamışlardır. Farklı genişlikte ailelerin kullanılarak düşük kemik yoğunluklu kişilerde mikrosatellit markırlarının bakıldığı çalışmada (her bir genom için 400-500 markır bakılarak) KMY ile bağlantı gösteren kromozom bölgeleri tespit edilmiştir. Yaklaşık 3000 ailenin bakıldığı bir çalışmada erkeklerde kromozom 10q21 bölgesinde BMD ile ilişkili bir QTL saptanmıştır. Bir diğer çalışmada ise yaşlı kadınlarda ve 50 yaş altı erkeklerde 4q25 kromozomal bölge tespit edilmiştir. Genç bayanlarda çok umut verici cinsiyete özgü bir QTL 15q bölgesinde tespit edilmiş fakat aynı coğrafik bölge erkeklerinde bu bölge ilişkili bulunmamıştır (16). Bu bulgu kadınlarla yapılan bir başka meta analiz çalışma ile desteklenmiştir (16). Bağlantı (QTL) yaklaşımları ilk olarak osteoogenesis imperfekta gibi tek genli hastalıkların gen mutasyonlarının haritalanmasında gelişmiştir. Aslında osteoporoz gibi kompleks hastalıklarda, karmaşık birçok bölgenin belirlenmesinde, hassas ve özgül bir yöntem gibi görünmemektedir. Bu nedenle linkaj çalışmaları insanlarda osteoporozla ilişkili yeni genlerin bulunmasına imkan sağlamamıştır. Bazı araştırmacılar SNP'lerle yaptıkları çalışmada 1p36 bölgesinde KMY ile bağlantı tanımlamışlardır (16).

Hayvan çalışmaları: Hayvanlarda yapılan bağlantı çalışmaları KMY'yi düzenleyen ve OP ile ilişkili diğer özelliklerde etkili olan

Tablo 4. Genom çaplı Linkaj taramasında KMY için belirlenen QTL'ler (16)

Kromozom	cm	En yakın markır	LOD skor	bölge	cinsiyet
20p12	20	D20S905	2:89	Omurga	herikisi
20p12	20	D20S905	3:18	Femur boynu	herikisi
9q22	120	D9S930	2:71	Femur boynu	herikisi
6q27	190	D6S281	2:27	Trokanter	erkek
2pter	0	D2S1780	3:98	Femur boynu	erkek
13q14	55	D13S788	3:46	Trokanter	erkek
13q14	60	D13S788	2:51	Femur boynu	erkek
3q25	177	D3S1279	2:43	Femur boynu	erkek
4q25	117	D4S1572	2:22	Femur boynu	erkek
7p14	57	D7S516	2:28	Femur boynu	erkek
10q21	80	D10S196	4:20	Femur boynu	erkek
16p13	31	D16S3075	2:52	Femur boynu	erkek
4q25	117	D4S1572	2:55	Femur boynu	Kadın
16q23	31	D16S3091	2:28	Omurga	Kadın
18p11	48	D18S53	2:83	Omurga	Kadın
20q13	90	D20S196	3:20	Omurga	Kadın

genlerin belirlenmesinde izlenen bir diğer yoldur. Deney hayvanlarının bu yöntemde kullanılmasının avantajları; çevresel faktörlerin kontrol altında tutulabilmesi, çok sayıda jenerasyonun daha kısa sürede elde edilebilmesi ve çok sayıda örneğin kullanılabilmesi istatistiksel açıdan daha anlamlı sonuçların elde edilmesini sağlamaktadır (12). Bu çalışmalarda düşük ve yüksek KMY'ye sahip fareler kullanılmaktadır. Fare yavrularından elde edilen F1 ve F2 dölleri değişik KMY değerleri saptanabilir. Elde edilen F2 dölünde genom çaplı araştırmalar yapılabilir ve allelerin kalıtımıyla KMY değerlerinin ilişkisi araştırılabilir. Fareler, ratlar ve primatlarla yapılan bağlantı çalışmalarında, KMY'yi düzenleyen çeşitli kantitatif karakter lokus (QTL)'ler belirlenmiştir (41). Bağlantı analizi, kemik yapısı, şekli ve gücü gibi osteoporozla ilişkili diğer fenotiplerle ilişkili OTL'lerin saptanmasında da kullanılır. Fare ve ratlarda bir çok QTL tanımlanmasının yanında, bu zamana kadar yapılan çalışmalarda, farelerde KMY'yi düzenleyen yalnızca bir gen saptanmıştır. Alox15 adı verilen bu genin kemik kütlesinde negatif regülör rolünün olduğu düşünülmektedir. Nakavt fare modelleri de bunu desteklemekte ve inhibe edildiğinde KMY değeri yükselmektedir. 2006 yılında yapılan bir insan çalışmasında, Alox12 geni omurga KMY değeriyle ilişkili bulunmuştur. Bu sonuçlardan görüldüğü gibi hayvan deneylerinde elde edilen sonuçlar, insan çalışmaları öncesi aydınlatıcı ve yol gösterici olmaktadır (12).

GWAS (Genom Wide Assosiasyon) Çalışmaları ve Meta-analizler: Genotipleme teknolojilerindeki gelişmeler artık spesifik bir geni incelemekten daha çok genom çapında da çok sayıda analizi mümkün kılmaktadır (300,000–1,000,000). Bu yöntemle aynı anda birçok SNP bakılabilir. GWAS osteoporoz da dahil olmak üzere birçok kompleks hastalıkta başarıyla uygulanan bir yöntemdir (25). GWAS çalışmalarının avantajı aday gen çalışmalarına yeni yollar sunmasıdır. Dezavantajı ise GWAS markır setlerinin common allellerle göre tasarlanması nadir allelleri içermemesidir (25). İstatistiksel eşişin önemi GWAS için oldukça önemlidir (~10⁻⁷) çünkü çok sayıda örnek çalışılmaktadır. Meta analizlerle yapılmış asosiasyon çalışmaları birleştirilerek daha çok sayıda örneğin değerlendirilerek daha anlamlı sonuçların elde edilebilmesi sağlanabilir. Osteoporoz alanında Avrupalının sponsorluğunda (GENOMOS: Genetik markers of Osteoporosis) konsorsiyumunun bu genotipleme ve fenotipleme metodlarının standardizasyonunda girişimleri vardır. GENOMOS projesi bir çok Avrupa ülkesinden osteoporotik fenotip özellikleri bilinen örneklerin toplandığı ve birçok aday geni içeren çok geniş çaplı bir projedir. Bu çalışmada ESR1 geni ile osteoporotik kırık oluşumu ilişkili bulunmuş, KMY ile bir ilişki saptanmamıştır (15). ESR1 geni Xba, Pvull ve TA tekrarları ile KMY arasında pozitif bir ilişki bulunmazken, XbaI polimorfizmi ile kırıklar arasında ilişki saptanmıştır (41). Co1A1 Sp1 polimorfizmi omurga ve kalça kırıklarıyla ilişkilendirilmiştir (41). Daha sonraki çalışmalarda osteoporozla ilişkili fenotiplerin oluşumunda rol alan genlere TBC1DS (TBC1 domain ailesi, üye), OSPL1A (Oksysterol bağlanma proteini 1A), RAP1 (Ras onkogen aile üyesi), RTP3, (Reseptör transpoerter protein 3), PLCL1 (Fosfolipaz C1) genleri eklenmiştir (3,25).

Tablo 5. GWAS meta analizlerinde KMY ile ilişkisi belirlenen genler (3,25)

GEN SEMBOLÜ	GEN ADI	KROMOZOMAL LOKASYON
MARK3	MAP/mikrotübül affinite düzenleyici kinaz	14q32,3
MHC	Major histokompability kompleks	6p21
TGFBR3	TGF reseptör III	1p22
ZBTB40	Çinko Parmak ve BTB domain	1p36
GPR177	G protein çifti reseptör 177	1p31,3
SPTBN1	Spektrin	2p21
CTNNB1	Katenin	3p22
MEPE	Matriks ekstraselular fosfoglikoprotein	4q21,1
MEF2C	MADS kutusu transkripsiyon enhansır faktör2	5q14
ESR1	Östrojen Reseptör 1	6q25
C6orf7	Kromozom 6 açık okuma çerçevesi 97	6q25
STARD3NL	STARD3-N-terminal	7p14
SFRP4	Salgılanan bükümlü-ilişkili protein 4	7p14
FLJ42280	Fonksiyonu bilinmiyor	7q21,3
FAM3C	Dizi benzerliği gösteren aile3, C üyesi	7q31
VPS13B	Vasküler protein sıralı-ilişkili protein 13B	8q22
TNFRSF11B	TNF reseptör süper aile, 11b üyesi	8q24
ARHGAP1	GTPaz aktive edici protein 1	11p11,2
LRP4	Düşük yoğunluklu lipoprotein reseptör-ilişkili protein 4	11p11,2
LRP5	Düşük yoğunluklu lipoprotein reseptör-ilişkili protein 5	11q13,4
DCDC5	Çiftkortin içeren bölge 1	11p14,1
SOX6	Cinsiyet belirleyici bölge Y-kutu 6	11p15
SP7	Osteriks;Sp 7 transkripsiyon faktörü	12q13
AKAP11	A kinaz (PRKA) bağlayıcı protein 11	13q14
TNFSF11	TNF(ligand) süperaile, üye 11 (RANKL)	13q14
ADAMTS18	ADAM trombospondinli metalloprotein tip 18	16q23
FOXL1, FOXC2	Forkhead gen , ailesi familyasından	16q24,3
SOST	Sklerostin	17q11,2
CRHR1	CRF Reseptör	17q12-q22
HDAC5	Histon deasetilaz	17q21
TNFRSF11A	TNF reseptör süperaile, 11a üyesi, NFKB aktivatör	18q21
JAG1	Çentikli protein 1 öncülü	20p12

Son GWAS çalışmalarında ise Tablo5'e ek olarak GALN, IBSP, RSP03, SOX4 ve FONG genleri KMY ile ilişkili bulunmuştur (52,53).

Gen Ekspresyonu Çalışmaları: Osteoporosis gen çalışmaları için güncel bir yaklaşım da gen ekspresyonu çalışmalarıdır. Tek yumurta ikizleriyle yapılan bir çalışmada, ikizlerden alınan örneklerle osteoblast hücre kültürü uygulanmış ve KMY için diskordans göstermiştir. Genom çaplı ekspresyon çalışmalarında, kemik dokudan aspirasyonla alınan hücrelerin, hücre kültürü yöntemiyle ekspresyonlarına bakıldığında, kemik fizyolojisiyle ilişkili genlerin ekspresyonlarının farklı olduğu görülmüştür (12). Diğer bir çalışmada, MMP3, RANKL, OPG ve BGLAP gen ekspresyonlarına bakılmış ve MMP3 ve BGLAP'ın osteoporotik kırık ve osteoartritli hastalarda ekspresyonunda artış olduğu, RANKL ve OPG'nin ise osteoporotik hastalarda osteoartritli hastalara oranla ekspresyonunun daha yüksek olduğu saptanmıştır (54). Ekspresyon çalışmalarında örnek sayısı fazla olamamaktadır ve bu çalışmalar için yeni teknolojilerin geliştirilmesi yararlı olacaktır.

Osteoporoz Farmakogenetiği: Osteoporoz genetiği iki ana alandan oluşmaktadır: Bunlardan ilki hastalığın genetiği ve diğeri ilaç yanıtında farmakogenetikdir. Osteoporozla yakınlığın genetiği yaygın olarak çalışılmıştır. Asosiasyon çalışmalarında 40'tan fazla aday gen belirlenmiş ve bunların kemik kantitatif ve nitel özellikleri ile ilişkisi yayınlanmıştır. Bu çalışmaların sonuçları olmasına rağmen hala tartışmalıdır ve ikna edici sonuçlar henüz ortaya çıkmamıştır. Bunun yanında, osteoporozla ilişkili farmakogenetik çalışmalar daha azdır. Farmakogenetik bir ilaç tedavisine oluşabilecek yanıt ve yan etkileri tahmin edebilmemize yardımcı olur. Osteoporoz hastalarında da ilaçların kişilerde çok farklı etkiler gösterdiği bilinmektedir. Osteoporoz genetiği ile ilişkili yapılan çalışmalarda, VDR, ER1, ER2 ve COL1A1 genleri incelenmiştir. Bu konuda sınırlı olan çalışmalardan ilki Şimşek ve arkadaşları tarafından 2008 yılında yapılmıştır (32). Col1A1 geni intron 1 Sp1 polimorfizmini 3 yıl boyunca düşük doz hormon tedavisi alan kadınlarda araştırmış ve SS genotipli kadınlarda KMY değerinin Ss genotiplilere oranla daha yüksek olduğu saptanmıştır (55). Diğer çalışmada, 2 yıl aminobifosfanat tedavisi gören kadınlar da farnesil fosfatase sentetaz geni (FDPS) çalışılmış ve CC genotipinin daha düşük yanıt gösterdiği saptanmıştır (55). 2009 yılında yapılan bir çalışmada, LRP5 5 V667m ve A1330V polimorfizmleri çalışılmış, 2 yıl risedronat kullanımı ile başarılı bir sonuç bulunamamıştır (56). 2010 yılında yapılan bir çalışmada ise, FDPS geni (rs2297480) ve rs11264361) GGPS1 (rs3841735) gen polimorfizmleri 1 yıl bifosfanat tedavisi alan hastalarla çalışılmış ve 1 yıllık bifosfanat tedavisi ile GGPS1 geni rs3840452 polimorfizmini her iki allelinde taşıyan düşük KMY gelişimi göstermiştir. (-8188Adel) delesyonu olan kadınlar bifosfanat tedavisine yanıtta daha düşük KMY gelişimi göstermiştir (57). Farmakogenetik osteoporozlu hastaların genotiplerine uygun en etkili dozun verilebilmesi, yan etkilerinden de en az zarar görebilmesi, ilaç tedavisinin optimize edilmesi açısından oldukça yararlı olacak bir bilim dalıdır.

DNA Dizileme Teknolojileri: Osteoporozun genetik temelini belirlemesine yönelik bir çok çalışma yapılmasının yanında, yeni nesil dizileme teknikleri genetik etkenlerin incelenmesinde daha kapsamlı bilgi elde edilmesini sağlayacaktır. Özellikle nadir allellerin belirlenmesinde ve yeni varyantların saptanmasında etkili yöntem dizileme teknikleridir (25).

Osteoporoz Gelişiminde Etkili Diğer Faktörler: Osteoporoz gelişiminde, sigara-alkol kullanımı, kalsiyum tüketimi, egzersiz alışkanlığı gibi diğer etkenlerin de rol aldığı bilinmektedir. 620 Çinli kadınla yapılan çalışmada daha az uyuyan kadınlarda KMY değerinin daha düşük olduğu bildirilmiştir (58). Daha önceki çalışmalarda yağ dokusunun osteoporozla karşı koruyucu olduğunun bildirilmesinin yanında son çalışmalardan birinde 398 obez birey çalışılmış, fazla kilonun kemik dokuyu olumsuz etkilediği ve KMY değerinin bu bireylerde yaşla uyumlu beklenen değerden daha düşük olduğu saptanmıştır (59). Alkol tüketiminin kemik üzerindeki etkilerini araştıran bir çalışmada kadınlarda günde 1 bardak erkeklerde ise günde iki bardak alkol tüketiminin kemik dokusu için zararlı olmadığı fakat bu miktar artırıldığında yaş, cinsiyet ve hormonal duruma da bağlı olarak kemik dokusunun zarar göreceği ve KMY'nin azalacağı bildirilmiştir (60). Hamilelik döneminde kadınlarda kemik kütlelerinin azaldığı, özellikle ikiz gebeliklerde ve anne sütü almamış kadınlarda bu azalmanın daha fazla olduğu saptanmıştır (61).

Geleceğe Yönelik Çalışmalar ve Sonuçlar: Genetik çalışmalar ile tanımlanan yeni genler iki şekilde yarar sağlayacaktır:

1. Riskin belirlenmesi: genotip analiziyle varyantların belirlenmesi, riskli alleleri taşıyan bireyler önceden belirlenerek erken dönemlerde önleyici önlemler alınabilecektir. 2. Tedaviye cevabın tahmini: farmakogenetik ile kişisel tıp uygulanabilecektir. Osteoporoz genetiği ile ilişkili yapılan çalışmaların sonuçları kemik yoğunluğu ve niteliği tahmininde son derece önemlidir, bunlar özellikle kırık riskinin tahmininde yol göstericidir. Yeni sonuçların elde edilmesi için, pratik uygulamalarda diğer araştırmacılar ve hastalarla iyi bir işbirliği gerekmektedir. Gelecekte daha kapsamlı çalışmalar ve fonksiyonel analizlerin yapılması umut edilmektedir. Bu hem osteoporozun tanısı hem de beslenme ve ilaç tedavisinde kişisel profillerinin belirlenmesi açısından yararlı olacaktır.

Kaynaklar

1. Kutsal YG. Osteoporozda Kemik Kalitesi. Kutsal YG, editör. Görüntüleme Yöntemleri'nde. Ankara, Güneş Kitabevi Ltd. Şti. 2004, p.193-212.
2. Kartal B, Başer M. [Women Health Problems That Affect Quality of Life: Review]. Türkiye Klinikleri J Gynecol Obst 2011;21:195-200.
3. Mitchell BD, Yerges-Armstrong LM. The Genetics of Bone Loss: Challenges and Prospects. J Clin Endocrinol Metab 2011;96:1258-68.
4. Gennari L, Becherini L, Falchetti A, Masi L, Massart F, Brandi ML. Genetics of osteoporosis: role of steroid hormone receptor gene polymorphisms. J Steroid Biochem Mol Biol 2002;81:1-24.
5. Vilela P, Nunes T. Osteoporosis. Neuroradiology 2011;53 (Suppl 1):185-9.
6. Caliri A, De Filippis L, Bagnato GL, Bagnato GF. Osteoporotic fractures: mortality and quality of life. Panminerva Med 2007;49:21-7.
7. Obermayer-Pietsch B. Genetics of Osteoporosis. Wien Med Wochenschr 2006;156:162-7.

8. Cvijetic S, Grazio S, Kastelan D, Korsic M. Epidemiology of osteoporosis. *Arh Hig Rada Toksikol* 2007;58:13-8.
9. Zajickova K, Zofkova I. Osteoporosis: Genetic Analysis of Multifactorial Disease. *Endocr Regul* 2003;37:31-44.
10. Lee HJ, Kim SY, Kim GS, Hwang JY, Kim YJ, Jeong B, et al. Fracture, bone mineral density, and the effects of calcitonin receptor gene in postmenopausal Koreans. *Osteoporos Int* 2010;21:1351-60.
11. Peacock M, Turner CH, Econs MJ, Foroud T. Genetics of Osteoporosis. *Endocr Rev* 2002;23:303-26.
12. Williams FM, Spector TD. The Genetics Of Osteoporosis. *Acta Reumatol Port* 2007;32:231-40.
13. Gennari L, Merlotti D, De Paola V, Calabrò A, Becherini L, Martini G, et al. Estrogen Receptor Gene Polymorphisms and the Genetics of Osteoporosis: A HuGE Review. *Am J Epidemiol* 2005;161:307-20.
14. Rizzoli R, Bonjour JP, Ferrari SL. Osteoporosis, genetics and hormones. *J Mol Endocrinol* 2001;26:79-94.
15. Uitterlinden AG, van Meurs JB, Rivadeneira F, Pols HA. Identifying genetic risk factors for osteoporosis. *J Musculoskelet Neuronal Interact* 2006;6:16-26.
16. Ferrari S. Human genetics of osteoporosis. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2008;22:723-35.
17. Wood RJ. The Genetics of Osteoporosis: Vitamin D Receptor Polymorphisms. *Annu Rev Nutr* 1998;18:233-58.
18. Saridoğan ME. Osteoporoz Epidemiyolojisi. *Modern Tıp Seminerleri: Osteoporoz, Kutsal YG, editör. 2. Baskı. Ankara: Güneş Kitabevi Ltd. Şti.; 2001. p. 6-21.*
19. Tanakol R. Fiziopatolojik etmenler. Kutsal YG, editör. *Osteoporozda Kemik Kalitesi'nde. 1. baskı Ankara: Güneş Kitabevi Ltd. Şti.; 2004. p. 3-70.*
20. Garcia-Closas M, Hankinson SE, Ho S, Malins DC, Polissar NL, Schaefer SN, et al. Factors critical to the design and execution of epidemiologic studies and description of an innovative technology to follow the progression from normal to tumor tissue. *J Natl Cancer Inst Monogr* 2000;(27):147-56.
21. Passarge E. Renkli Genetik Atlası, Formal Genetik: Polimorfizm. Luleci G, Sakizli M. 2.baskı, İstanbul: Nobel Tıp - Yüce Yayınları; 2000. p.156.
22. Carey J, White B. *Medical Genetics. Third Edition. Missouri: Mosby; 2006. p.29.*
23. Nussbaum RL, McInnes RR, Willard HF. *Genetics in medicine. Sixth Edition Philadelphia: Saunders Elsevier; 2004. p.87.*
24. Ollier WE. Cytokine genes and disease susceptibility. *Cytokine* 2004;28:174-8.
25. Zheng HF, Spector TD, Richards JB. Insights into the genetics of osteoporosis from recent genome-wide association studies. *Expert Rev Mol Med* 2011;13:e28.
26. Stein GS, Lian JB, van Wijnen AJ, Stein JL. The osteocalcin gene: a model for multiple parameters of skeletal-specific transcriptional control. *Mol Biol Rep* 1997;24:185-96.
27. Durmaz B. *Biyokimyasal Göstergeler. Kutsal YG, editör. Osteoporozda Kemik Kalitesi'nde. 8. Baskı Ankara, Güneş Kitabevi Ltd. Şti.; 2004. p. 175-189.*
28. Chen HY, Tsai HD, Chen WC, Wu JY, Tsai FJ, Tsai CH. Relation of Polymorphism in the Promotor Region for the Human Osteocalcin Gene to Bone Mineral Density Occurrence of Osteoporosis in Postmenopausal Chinese Women in Taiwan. *J Clin Lab Anal* 2001;15:251-5.
29. Dohi Y, Iki M, Ohgushi H, Gojo S, Tabata S, Kajita E, et al. A novel polymorphism in the promoter region for human osteocalcin gene: the possibility of a correlation with bone mineral density in postmenopausal Japanese women. *J Bone Miner Res* 1998;13:1633-9.
30. Erdogan MQ, Yildiz H, Artan S, Solak M, Taşcıoğlu F, Dündar U, et al. Association of estrogen receptor alpha and collagen type I alpha 1 gene polymorphisms with bone mineral density in postmenopausal women. *Osteoporos Int* 2011;22:1219-25.
31. Mann V, Hobson EE, Li B, Stewart TL, Grant SFA, Robins SP, Aspden RM, Ralston SH. A COL1A1Sp1 binding site polymorphism predisposes to osteoporotic fracture by affecting bone density and quality. *J Clin Invest* 2001; 107, 899-907.
32. Simsek M, Cetin Z, Bilgen T, Taskin O, Luleci G, Keser I. Effects of hormone replacement therapy on bone mineral density in Turkish patients with or without COL1A1 Sp1 binding site polymorphism. *J Obstet Gynaecol Res* 2008;34:73-7.
33. Garcia-Giralt N, Nogués X, Enjuanes A, Puig J, Mellibovsky L, Bay-Jensen A, et al. Two new single nucleotide polymorphisms in the COL1A1 upstream regulatory region and their relationship with bone mineral density. *J Bone Miner Res* 2002;17:384-93.
34. Blades HZ, Arundel P, Carlino WA, Dalton A, Crook JS, Freeman JV, et al. Collagen gene polymorphisms influence fracture risk and bone mass acquisition during childhood and adolescent growth. *Bone* 2010;47:989-94.
35. Safarova A, Pala HG, Erbil D, Gezer NS. [Bone Mineral Density and Endogen Sex Steroid Hormone Association in Postmenopausal Healthy Women]. *Journal of Turkish Society of Obstetrics and Gynecology, (J Turk Soc Obstet Gynecol)* 2011;8:118-24.
36. Li X, Huang J, Yi P, Bambara RA, Hilf R, Muyan M. Single-chain estrogen receptors (ERs) reveal that the ERalpha/beta heterodimer emulates functions of the ERalpha dimer in genomic estrogen signaling pathways. *Mol Cell Biol* 2004;24:7681-94.
37. Jeedigunta Y, Bhoomi Reddy PR, Kolla VK, Munshi A, Ananthapur V, Narasimulu G, et al. Association of estrogen receptor α gene polymorphisms with BMD and their affect on estradiol levels in pre- and postmenopausal women in south Indian population from Andhra Pradesh. *Clin Chim Acta* 2010;411:597-600.
38. Pollak A, Rokach A, Blumenfeld A, Rosen LJ, Resnik L, Dresner Pollak R. Association of oestrogen receptor alpha gene polymorphism with the angiographic extent of coronary artery disease. *Eur Heart J* 2004;25:240-5.
39. Bandrés E, Pombo I, González-Huarriz M, Rebollo A, López G, García-Foncillas J. Association between bone mineral density and polymorphism of the VDR, ERalpha, COL1A1 and CTR genes in Spanish postmenopausal women. *J Endocrinol Invest* 2005;28:312-21.
40. Currò M, Marini H, Alibrandi A, Ferlazzo N, Condello S, Polito F, et al. The ESR2 Alu gene polymorphism is associated with bone mineral density in postmenopausal women. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2011;127:413-7.
41. Ralston SH. Genetics of osteoporosis. *Ann N Y Acad Sci* 2010;1192:181-9.
42. Wolfe LA 3rd, Fling ME, Xue Z, Armour S, Kerner SA, Way J, et al. In vitro characterization of a human calcitonin receptor gene polymorphism. *Mutat Res* 2003;522:93-105.
43. Lau RY, Guo X. A Review on Current Osteoporosis Research: With Special Focus on Disuse Bone Loss. *J Osteoporos* 2011;2011:293808.
44. Kurban S, Mehmetoğlu I. Osteoprotegerin, Rank ve Rank Ligandı. *Türk Biyokimya Dergisi (Turkish Journal of Biochemistry-Turk J Biochem)* 2007;32:178-84.
45. Roshandel D, Holliday KL, Pye SR, Boonen S, Borghs H, Vanderschueren D. Genetic Variation in the RANKL/RANK/OPG Signaling Pathway Is Associated With Bone Turnover and Bone Mineral Density in Men. *Journal of Bone and Mineral Research* 2010; 25(8),1830-1838.
46. Roshandel D, Holliday KL, Pye SR, Boonen S, Borghs H, Vanderschueren D, et al. Genetic variation in the RANKL/RANK/OPG signaling pathway is associated with bone turnover and bone mineral density in men. *J Bone Miner Res* 2010;25:1830-8.
47. Ferrari SL, Rizzoli R. Gene variants for osteoporosis and their pleiotropic effects in aging. *Mol Aspects Med* 2005;26:145-67.
48. Stewart TL, Ralston SH. Role of genetic factors in the pathogenesis of osteoporosis. *J Endocrinol* 2000;166:235-45.
49. Gong Y, Vikkula M, Boon L, Liu J, Beighton P, Ramesar R, et al. Osteoporosis-pseudoglioma syndrome, a disorder affecting skeletal strength and vision, is assigned to chromosome region 11q12-13. *Am J Hum Genet* 1996;59:146-51.
50. Deng HW, Xu FH, Conway T, Deng XT, Li JL, Davies KM, et al. Is population bone mineral density variation linked to the marker D11S987 on chromosome 11q12-13? *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86:3735-41.

51. Ralston SH. Genetics of Osteoporosis. *Proceedings of the Nutrition Society* 2007;66:158-65.
52. Duncan EL, Danoy P, Kemp JP, Leo PJ, McCloskey E, Nicholson GC, et al. Genome-wide association study using extreme truncate selection identifies novel genes affecting bone mineral density and fracture risk. *PLoS Genet* 2011;7:e1001372.
53. Kou I, Takahashi A, Urano T, Fukui N, Ito H, Ozaki K, et al. Common variants in a novel gene, FONG on chromosome 2q33.1 confer risk of osteoporosis in Japanese. *PLoS One* 2011;6:e19641.
54. Logar DB, Komadina R, Prezelj J, Ostanek B, Trost Z, Marc J. Expression of bone resorption genes in osteoarthritis and in osteoporosis. *J Bone Miner Metab* 2007;25:219-25.
55. Marini F, Brandi ML. Pharmacogenetics of osteoporosis. *F1000 Biol Rep* 2010;2:63.
56. Kruk M, Ralston SH, Albagha OM. LPR polymorphisms and response to risedronate treatment in osteoporotic men. *Calcif Tissue Int* 2009;84:171-9.
57. Choi HJ, Choi JY, Cho SW, Kang D, Han KO, Kim SW, et al. Genetic polymorphism of geranylgeranyl diphosphate synthase (GGSPI) predicts bone density response to bisphosphonate therapy in Korean women. *Yonsei Med J* 2010;51:231-8.
58. Fu X, Zhao X, Lu H, Jiang F, Ma X, Zhu S. Association between sleep duration and bone mineral density in Chinese women. *Bone* 2011;49:1062-6.
59. Greco EA, Fornari R, Rossi F, Santemma V, Prossomariti G, Annoscia C, et al. Introduction Is obesity protective for osteoporosis? Evaluation of bone mineral density in individuals with high body mass index. *Int J Clin Pract* 2010;64:817-20.
60. Maurel DB, Boisseau N, Benhamou CL, Jaffre C. Alcohol and bone: review of dose effects and mechanisms. *Osteoporos Int* 2012;23:1-16.
61. Kraemer B, Schneider S, Rothmund R, Fehm T, Wallwiener D, Solomayer EF. Influence of pregnancy on bone density: a risk factor for osteoporosis? Measurements of the calcaneus by ultrasonometry. *Arch Gynecol Obstet* 2011;14.