

รหัสโครงการ RSA408011

ชื่อโครงการ Mutational analysis ของ estrogen receptor gene และบทบาทของ estrogen ร่วมกับ estrogen receptor gene locus ต่อโรคกระดูกพรุน, glucose และ lipid metabolism ในชาย
ชื่อนักวิจัย รองศาสตราจารย์ นายแพทย์บุญส่ง องค์พิพัฒนกุล

E-mail Address: rabpk@mahidol.ac.th

ระยะเวลาโครงการ 1 ธันวาคม 2540 – 30 พฤศจิกายน 2543

การศึกษานี้มีวัตถุประสงค์เพื่อหา single nucleotide polymorphisms (SNPs) บน coding และ promotor region ของ estrogen receptor- α (ER α) gene และศึกษาความสัมพันธ์ของ SNPs เหล่านี้ต่อความเสี่ยงที่จะเกิดโรคกระดูกพรุนและการตอบสนองต่อการรักษาด้วย estrogen นอกจากนี้ ยังมีวัตถุประสงค์เพื่อศึกษาบทบาทของ estrogen และ SNPs เหล่านี้ ในการเกิดโรคกระดูกพรุนในชาย

จากการหาลำดับเบสของ ER α gene พบว่ามี T262C และ G2014A SNPs บน exon 1 และ 8 ตามลำดับ หลังการรักษาสตรีวัยหมดประจำเดือนจำนวน 96 รายด้วย 0.3 mg หรือ 0.625 mg ของ conjugated equine estrogen (CEE) เป็นเวลา 2 ปี พบว่าความหนาแน่นของกระดูกบริเวณกระดูกสันหลังเพิ่มขึ้นโดยไม่มีความสัมพันธ์กับ T292C SNP อย่างไรก็ตาม ผู้ป่วยที่ homozygous สำหรับ 262C allele เท่านั้นที่มีความหนาแน่นของกระดูกบริเวณ femoral neck เพิ่มขึ้น ($+5.9 \pm 1.4\%$, mean $\pm$ SEM, $P < 0.0001$) ในสตรีวัยหมดประจำเดือนอายุมากกว่า 55 ปี 228 ราย ซึ่งเป็นโรคกระดูกพรุน 106 ราย และไม่เป็นโรคกระดูกพรุน 122 ราย พบว่า G2014A SNP เป็นปัจจัยเสี่ยงของการเป็นโรคกระดูกพรุน (odds ratio 2.7 per A allele, 95% CI 1.49-4.76) โดยไม่ขึ้นกับน้ำหนักตัว (odds ratio 0.93 per kg, 95% CI 0.89-0.96) และระยะเวลาหลังหมดประจำเดือน (odds ratio 1.12 per year, 95% CI 1.08-1.19) ส่วนในชายอายุอย่างน้อย 60 ปี จำนวน 98 ราย ซึ่งมีผู้ที่เป็นโรคกระดูกพรุน 18 รายพบว่าระดับ estradiol ไม่แตกต่างกันระหว่างผู้ที่เป็นและไม่เป็นโรคกระดูกพรุน (90.6 ± 12.7 vs. 88.7 ± 5.0 pmol/L) การกระจายตัวของ T262C และ G2014A genotype ไม่มีว่าแตกต่างกันระหว่างผู้ที่มีหรือไม่มีโรคกระดูกพรุน มีเพียงน้ำหนักตัวเท่านั้น (OR 0.86, 95% CI 0.78-0.94) ที่มีความสัมพันธ์กับการเป็นโรคกระดูกพรุนในเพศชาย อย่างไรก็ตาม ผู้ป่วยชายที่มีภาวะ hypogonadism 9 ราย หลังได้ 0.3 mg CEE พบว่ามีระดับ CTX ในเลือดซึ่งเป็นดัชนีของการสลายกระดูกลดลง นอกจากนี้ ยังพบว่าในผู้ป่วยเหล่านี้มี glucose effectiveness เพิ่มขึ้นโดยไม่พบการเปลี่ยนแปลงของ insulin sensitivity หรือระดับไขมันในเลือดหลังได้รับ CEE

โดยสรุป คณะผู้วิจัยได้พบ SNPs บน ER α gene ซึ่งน่าจะมีความสำคัญในด้าน pharmacogenetics และในด้านการทำนายโรคกระดูกพรุนในสตรีวัยหมดประจำเดือน ผลการศึกษาดังกล่าวยังต้องการการศึกษาเพิ่มเติมเพื่อยืนยันและบอกกลไกการทำงานที่แน่ชัด การศึกษานี้ในผู้ป่วยชายชี้แนะว่าโรคกระดูกพรุนในชายอาจมีปัจจัยทางพันธุกรรมและพยาธิกำเนิดแตกต่างจากโรคกระดูกพรุนในสตรีวัยหมดประจำเดือน

คำหลัก estrogen, estrogen receptor gene, โรคกระดูกพรุน

Project Code: RSA408011

Project Title: Mutational analysis of estrogen receptor gene and the role of estrogen together with estrogen receptor gene locus in male osteoporosis, glucose and lipid metabolism

Investigator: Boonsong Ongphiphadhanakul

E-mail Address: rabpk@mahidol.ac.th

Project Period: 1 December 1997-30 November 2000

In the present study we searched for single nucleotide polymorphisms (SNPs) in the coding and promotor regions of estrogen receptor- α (ER α) gene and assessed the relations of these SNPs with the risk of postmenopausal osteoporosis and skeletal responsiveness to estrogen. The roles of estrogen and these SNPs in male osteoporosis were also assessed.

Direct sequencing of the coding and promotor regions of ER α gene revealed a T262C and a G2014A SNP in exon 1 and 8, respectively. After treating 96 postmenopausal with 0.3 mg or 0.625 mg conjugated equine estrogen (CEE) for 2 years, vertebral bone mineral density (BMD) increased regardless of the T262C genotype. However, with regard to femoral neck BMD, only those homozygous for the 262C allele had an increase in femoral BMD ($+5.9 \pm 1.4\%$, mean $\pm$ SEM, $P < 0.0001$). In 228 postmenopausal women aged more than 55 years with vertebral or femoral osteoporosis ($n = 106$) and without osteoporosis ($n = 122$), the G2014A polymorphism was related to the presence of osteoporosis (odds ratio 2.7 per A allele, 95% CI 1.49-4.76) independently of body weight (odds ratio 0.93 per kg, 95% CI 0.89-0.96) and years since menopause (odds ratio 1.12 per year, 95% CI 1.08-1.19).

In 98 males aged 60 years or more, of whom 18 had vertebral or femoral osteoporosis, no significant difference in circulating estradiol was detected (90.6 ± 12.7 vs. 88.7 ± 5.0 pmol/L). The genotype distributions of the T262C SNP in exon 1 and G2014A SNP in exon 8 did not differ in subjects with and without osteoporosis. Only body weight (OR 0.86, 95% CI 0.78-0.94) was independently associated with osteoporosis. However, administration of 0.3 mg CEE to 9 hypogonadal males caused a decrease in serum CTX, a marker of bone resorption. Glucose effectiveness increased after CEE whereas no effect on insulin sensitivity or serum lipid concentrations was detected.

In conclusions, we have identify SNPs in ER α gene which is likely to be significant pharmacogenetically and prosnostically in postmenopausal osteoporosis. Further studies is needed to confirm the findings and delineate the underlying mechanisms. As compared to females, our finding suggests that the disorder in males may be genetically and pathophysiologically different.

Keywords: estrogen, estrogen receptor gene, osteoporosis