

نقش ژن SOST در شناسایی زنان سالمند مستعد کیفیت پایین استخوان

محمد بیدخوری^۱، مهدی اکبرزاده^۲، نوشین فهیم فر^۳، باقر لاریجانی^۴، ایرج نبی پور^۵، افشین استوار^۶، کورش هلاکویی نائینی^{۷*}

- ۱- دکتری تخصصی، گروه اپیدمیولوژی و آمار زیستی، دانشکده بهداشت، دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران، ایران؛ مرکز تحقیقات استوپروز، پژوهشکده علوم بالینی غدد و متابولیسم، دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران، ایران
- ۲- استادیار، مرکز تحقیقات علوم سلولی و ملکولی غدد، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، تهران، ایران
- ۳- استادیار، گروه اپیدمیولوژی و آمار زیستی، دانشکده بهداشت، دانشگاه علوم پزشکی تهران، مرکز تحقیقات استوپروز، پژوهشکده علوم بالینی غدد و متابولیسم، دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران، ایران
- ۴- استاد، مرکز تحقیقات غدد و متابولیسم، پژوهشکده علوم بالینی غدد و متابولیسم، دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران، ایران
- ۵- استاد، مرکز تحقیقات زیست فناوری دریایی خلیج فارس، پژوهشکده علوم زیست پزشکی خلیج فارس، دانشگاه علوم پزشکی بوشهر، بوشهر، ایران
- ۶- استاد، مرکز تحقیقات استوپروز، پژوهشکده علوم بالینی غدد و متابولیسم، دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران، ایران
- ۷- استاد، گروه اپیدمیولوژی و آمار زیستی، دانشکده بهداشت، دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران، ایران

• نویسنده رابط: holakouie.KHN@gmail.com

• نویسنده رابط: aostovar@tums.ac.ir

تاریخ دریافت: ۱۴۰۴/۲/۳۰ تاریخ پذیرش: ۱۴۰۴/۳/۳۱

چکیده

زمینه و هدف: نمره تراپکولای استخوانی (Trabecular bone score (TBS) ابزاری نسبتاً جدید در ارزیابی کیفیت استخوان و شناسایی افراد در معرض خطر شکستگی های ناشی از استوپروز می باشد. این مطالعه با هدف بررسی ارتباط پلی مورفیسم های تک نوکلئوتیدی Single Nucleotide Polymorphism (SNP) ژن SOST با TBS در جمعیت سالمندان شهر بوشهر انجام شد.

روش کار: مطالعه حاضر بر روی ۱/۰۷۱ نفر از زنان شرکت کننده در مطالعه کوهورت سلامت سالمندی بوشهر انجام شد. ارتباط بین SNP های ژن SOST واقع بر 17q21.31 و TBS مهره های کمری L1-L4 با استفاده از مدل خطی تعمیم یافته (GLM) در سه مدل ژنتیکی جمعی، غالب و مغلوب انجام شد. برای هر فرد، امتیاز ژنتیکی (Genetic score) با استفاده از ضریب رگرسیونی SNPs ژن SOST و تعداد آلل های خطر در ژنوتیپ مربوطه محاسبه شد.

نتایج: در مدل جمعی، تطبیق یافته برای سن و شاخص توده بدنی ارتباط آماری معنی دار بین rs2023794-C و TBS مشاهده شد ($\beta = 0/03, P = 4/7 \times 10^{-5}, P_{FDR} = 0/0003$). همچنین، در مدل غالب نیز پس از تطبیق سن و شاخص توده بدنی، ارتباط بین آلل C این SNP و TBS از نظر آماری معنی دار بود ($\beta = 0/033, P = 2/5 \times 10^{-5}, P_{FDR} = 0/0003$). افزون بر این، افزایش در امتیاز ژنتیکی بر اساس مدل های جمعی و غالب، با افزایش TBS همراه بود.

نتیجه گیری: یافته های این مطالعه ارتباط بین ژن SOST و امتیاز ژنتیکی حاصل از آن، با کیفیت استخوان در زنان سالمند را نشان داد. این ژن می تواند در شناسایی افراد در معرض خطر کاهش کیفیت استخوان و درمان هدفمند استوپروز زنان سالمند مورد استفاده قرار گیرد.

واژگان کلیدی: استوپروز، ژن SOST، تراپکولای استخوانی، زنان سالمند، مطالعه سلامت سالمندی بوشهر

مقدمه

در سال های اخیر و با پیشرفت های به دست آمده در زمینه ی تصویربرداری از بافت استخوان یک ابزار جدید به نام نمره تراپکولای استخوانی (TBS) به منظور بررسی کیفیت استخوان مورد استفاده قرار گرفته است (۱، ۲). TBS وضعیت ریز ساختار استخوان شامل تعداد تراپکولا، تفکیک تراپکولا و چگالی اتصال تراپکولا را ارزیابی می کند. این معیار از تصاویر دو بعدی بهره می گیرد و با اندازه گیری سطح خاکستری بافت روی اسکن سنجش تراکم استخوان (DXA) ستون فقرات، تغییرات در سطوح خاکستری بافت از یک پیکسل به پیکسل مجاور تغییر می دهد (۳، ۴). اگرچه شاخص تراکم توده استخوانی (BMD) Bone mineral density به عنوان مهم ترین ارزیابی برای ابتلا به استئوپروز توسط سازمان جهانی بهداشت معرفی شده است، بر اساس شواهد موجود این شاخص به تنهایی نمی تواند تعریف درست و دقیقی از یک فرد مبتلا به استئوپروز بدست دهد. TBS پایین مستقل از BMD خطر ابتلا به استئوپروز را افزایش می دهد و با تاریخچه ی شکستگی و همچنین بروز شکستگی های جدید در فرد رابطه دارد. لذا بسیاری از افراد با شکستگی های استئوپروتیک دارای مقادیر نرمال BMD می باشند (۵، ۶). علاوه بر BMD، بروز شکستگی ها متأثر از ریز ساختار و کیفیت استخوان ها نیز می باشد. لذا به منظور ارزیابی ساختار استخوان و پیش بینی بهتر شکستگی ها نیاز است سایر عوامل موثر بر شکستگی های استئوپروتیک مانند کیفیت پایین استخوان نیز مورد ارزیابی قرار گیرند (۶). استفاده از TBS به عنوان مشخص کننده ی وضعیت ریز ساختار استخوان به منظور طبقه بندی خطر استئوپروز به مدل پیش بینی خطر FRAX اضافه شده است و قدرت پیش بینی کننده ی این ابزار را افزایش داده است

(۸، ۷). بر اساس مطالعه ی انجام شده در ایران TBS بالاتر از ۱/۲۳۱ در مردان و بالاتر از ۱/۲۸۷ در زنان به عنوان نرمال در نظر گرفته می شود (۹).

استئوپروز یک بیماری چندعاملی است که تعامل پیچیده ای بین عوامل ژنتیکی، هورمونی، محیطی و رفتاری در بروز آن نقش دارند (۱۱، ۱۰). استعداد ژنتیکی یکی از عوامل خطر مهم در ابتلا به استئوپروز به حساب می آید. از جمله مهم ترین ژن های تاثیر گذار می توان به COL1A1، VDR، ESR1، COL1A2، LRP5 و SOST اشاره کرد (۱۳، ۱۲).

زنان سالمند پس از یائسگی به دلیل کاهش سطح هورمون استروژن در معرض خطر بالای ابتلا به استئوپروز قرار دارند (۱۶-۱۴). با توجه به تاثیر عملکردی ژن SOST بر ساختار استخوان و استئوپروز، پروتئین کد شده توسط آن یعنی اسکلوستین (Sclerostin) به عنوان اولین هدف ژنی برای درمان استئوپروز در زنان یائسه شناسایی و استفاده شده است (۱۷، ۱۸). روموسوزوماب (Romosozumab)، یک آنتی بادی مونوکلونال علیه اسکلوستین، با مهار این پروتئین باعث تحریک استخوان سازی و افزایش تراکم استخوان می شود. این دارو به منظور درمان استئوپروز در زنان یائسه مورد استفاده قرار می گیرد. مطالعات کارآزمایی بالینی تصادفی شده ی متعدد اثربخشی روموسوزوماب بر این ژن را بر درمان استئوپروز تایید کرده اند (۲۰، ۱۹).

اگرچه نقش ژن SOST بر روی استئوپروز و BMD به طور کامل مشخص شده است، با این حال هیچ مطالعه ای نقش این ژن را به طور اختصاصی بر روی شاخص TBS مورد بررسی قرار نداده است. این مطالعه با هدف بررسی ارتباط پلی مورفیسم های تک نوکلئوتیدی (SNPs) این ژن با TBS در زنان سالمند شهر بوشهر انجام شد.

روش کار

مطالعه حاضر بر روی ۱/۰۷۱ زن سالمند شرکت کننده در مطالعه کوهورت سلامت سالمندان شهر بوشهر انجام شد. فاز اول این مطالعه کوهورت در سال ۱۳۹۱ آغاز شد. جمعیت هدف این مطالعه مردان و زنان بالای ۶۰ سال ساکن شهر بوشهر بود. شرکت کنندگان در این مطالعه از طریق روش نمونه گیری تصادفی خوشه ای چند مرحله ای انتخاب و وارد مطالعه شدند. مرحله ی دوم فاز اول مطالعه در سال ۱۳۹۴ آغاز شد که از ۳۰۰۰ نفر شرکت کننده در فاز اول، تعداد ۲۴۲۶ نفر وارد این مرحله شدند. از جمله اهداف این فاز تعیین شیوع اختلالات اسکلتی استخوانی و عوامل خطر مرتبط با آن بود. جمع آوری داده ها در بازه های زمانی ۲/۵ ساله طراحی شده است (۲۱، ۲۲).

انتخاب پلی مورفیسم های ژن SOST: ژن SOST بر روی کروموزوم 17q21.31 قرار دارد و موقعیت آن بر روی این کروموزوم بین 41,831,106 تا 41,836,159 می باشد (۲۳). برای اطمینان از اینکه مناطق اطراف ژن به اندازه کافی پوشش داده شوند، پلی مورفیسم های ناحیه ژنومی $\pm 2\text{kb}$ در اطراف ژن نیز استخراج شدند. پس از انجام کنترل کیفیت، در مجموع 22 SNP در داده ژنومی مطالعه کوهورت بوشهر باقی ماند. از این تعداد، هفت SNP مستقل با عدم تعادل پیوستگی (Linkage Disequilibrium) پایین ($r^2 \leq 0.2$) برای تجزیه و تحلیل انتخاب شدند.

تجزیه تحلیل آماری: مدل خطی تعمیم یافته (GLM) برای هفت پلی مورفیسم ژن SOST انجام شد و رابطه آنها با TBS در دو مدل تطبیق یافته برای سن و تطبیق یافته برای سن و شاخص توده بدنی بررسی شد. تمام SNPs در سه مدل ژنتیکی جمعی، غالب و مغلوب مورد بررسی قرار گرفتند. سطح معنی داری $P_{FDR} < 0.05$ در نظر گرفته شد.

روابط SNPs با TBS در مدل های ژنتیکی مختلف با استفاده از نرم افزار R 4.4.0 (پکیج SNPassoc) بررسی شد (۲۴). علاوه بر این، سایر آنالیزها و همچنین رسم نمودارها با استفاده از نرم افزار R 4.4.0 انجام شد.

مدل های ژنتیکی مختلف برای یک SNP همانطور که در مثال زیر نشان داده شده است، تعریف شد. برای یک SNP فرضی با آلل های C/G، که در آن C ریسک آلل است، کدگذاری برای مدل جمعی بر اساس تعداد ریسک آلل به صورت $GG = 0$ ، $CG = 1$ ، و $CC = 2$ تعریف شد. علاوه بر این، مدل غالب (CC + CG در مقابل GG) و مدل مغلوب (CC در مقابل CG+GG) مورد بررسی قرار گرفت.

محاسبه امتیاز ژنتیکی (GS): GS برای هر یک از شرکت کنندگان بر اساس ضریب رگرسیونی به دست آمده برای پلی مورفیسم های ژن SOST و تعداد ریسک آلل موجود در ژنوتیپ یک فرد برای آن SNP محاسبه شد. برای محاسبه GS برای یک فرد، ابتدا بر اساس اینکه فرد چند ریسک آلل دارد یکی از اعداد صفر، یک و یا دو تعلق می گیرد. به عنوان مثال اگر ژنوتیپ یک فرد مشخص دو ریسک آلل دارد عدد دو به این فرد تعلق می گیرد. سپس این مقادیر در ضریب رگرسیونی به دست آمده برای آن SNP ضرب می شود و عدد به دست آمده امتیاز ژنتیکی برای یک SNP مشخص به دست می آید. این عمل برای تمام SNPs معنی دار انجام شد و حاصل جمع این اعداد GS را برای آن فرد مشخص کرد.

نتایج

میانگین و انحراف معیار سن در زنان سالمند برابر با 67.4 ± 6.9 سال بود. در مجموع ۳۴/۸٪ از شرکت کنندگان مبتلا به دیابت بودند. از نظر وضعیت استعمال دخانیات، ۵۰۰ نفر از شرکت کنندگان در مطالعه هرگز دخانیات مصرف نکرده

بحث

این مطالعه به منظور تعیین ارتباط واریانت های ژنتیکی ژن SOST با TBS در جمعیت زنان سالمند شهر بوشهر انجام شد. بر اساس نتایج به دست آمده یک SNP (rs2023794) بر روی این ژن با TBS ارتباط آماری معنی دار داشت. Zhang و همکاران با انجام یک مطالعه بر روی زنان چینی یائسه نشان دادند rs2023794 با ژنوتیپ CC در مقایسه با افراد دارای ژنوتیپ های دیگر برای این SNP، دارای مقادیر تراکم استخوانی بالاتری هستند (۲۵). اسکروستین یک گلیکوپروتئین کوچک است که توسط ژن SOST بیان می شود. اسکروستین در درجه اول توسط استئوسیت ها، فراوان ترین سلول های موجود در بافت استخوانی بالغ، تولید می شوند. Lima و همکاران برای اولین بار رابطه بین غلظت بالای سرمی اسکروستین با TBS و BMD نرمال را در بیماران لیپودیسترونی مادرزادی براردینلی-سیپ (Berardinelli-Seip) گزارش کردند (۲۶). در یک مطالعه دیگر نیز محققان ارتباط معنی داری بین سطح اسکروستین سرم و ریز ساختار استخوان در زنان یائسه پیدا کردند (۲۷).

شواهد اولیه تأثیر این ژن و اسکروستین بر ساختار استخوان، برای فنوتیپ BMD مشاهده شد. در سال ۲۰۰۱، Balemans و همکاران دریافتند که جهش در این ژن، تراکم استخوان را در بیماران مبتلا به اسکروزیس افزایش می دهد (۲۸). مطالعه دیگری نشان داد که جهش در ژن SOST با کاهش سطح آن در محیط خارج سلولی و کاهش توانایی آن برای اتصال به LRP5، عملکرد بیولوژیکی اسکروستین را به شدت مختل می کند (۲۹).

پس از یائسگی، سطح استروژن کاهش می یابد و منجر به عدم تعادل بین تشکیل استخوان و تحلیل می شود. این امر منجر به تسریع تحلیل استخوان و افزایش خطر پوکی استخوان در

بودند و ۳۵٪ در زمان جمع آوری داده ها سیگار مصرف می کردند. میانگین TBS L1-L4 در زنان سالمند برابر با ۱/۲۴۱ بود. همچنین میانگین TBS L1، TBS L2، TBS L3 و TBS L4 به ترتیب برابر با ۱/۲۱۳، ۱/۲۵۸، ۱/۲۵۸ و ۱/۲۳۶ به دست آمد. اطلاعات کامل افراد مورد مطالعه در جدول ۱ آورده شده است.

هفت SNP مستقل در داخل یا $\pm 2\text{kb}$ در اطراف ژن SOST با $r^2 \leq 0.2$ در جدول ۲ ارائه شده است. بین rs2023794-C در مدل جمعی و تطبیق یافته برای سن ($\beta = 0.032, P = 2.4 \times 10^{-5}, P_{FDR} = .0001$) و تطبیق یافته برای سن و BMI ($\beta = 0.03, P = 4.7 \times 10^{-5}, P_{FDR} = .0003$) ارتباط آماری معنی دار مشاهده شد (جدول ۳). به طور متوسط، هر کپی از آلل C در این SNP با افزایش ۰/۰۳ نمره TBS همراه بود. همچنین rs2023794-C رابطه معنی داری با TBS در مدل غالب نشان داد ($\beta = 0.033, P = 2.5 \times 10^{-5}, P_{FDR} = .0003$). هیچ کدام از پلی مورفیسم ها در مدل مغلوب با TBS رابطه نداشتند.

GS برای هفت SNP مورد مطالعه ی ژن SOST محاسبه شد. همانطور که در شکل ۱ نشان داده شده است، یک الگوی افزایشی در TBS در سراسر GS به دست آمده از هفت پلی مورفیسم مورد بررسی وجود داشت. به عبارت دیگر، با افزایش GS (محاسبه شده بر اساس مدل های جمعی و غالب)، افزایش در مقادیر TBS مشاهده شد. بر اساس نتایج حاصل از آنالیز واریانس، تفاوت بین میانگین TBS در چهار گروه GS برای هر دو مدل جمعی و غالب از نظر آماری معنی دار بود ($P < 0.05$).

سازی شده، این درمان یک گزینه ارزشمند برای زنان یائسه در معرض خطر یا تشخیص پوکی استخوان به حساب می‌آید.

اسکلروستین نقش مهمی در تنظیم تعادل بین تخریب و تشکیل استخوان ایفا می‌کند. اسکلروستین با مهار مسیر سیگنالینگ Wnt/β -catenin، فعالیت استئوبلاست‌ها (سلول‌های سازنده استخوان) را سرکوب می‌کند و در نتیجه، از تشکیل استخوان جلوگیری می‌کند. افزایش بیان ژن SOST یا سطح اسکلروستین با کاهش تراکم استخوان و افزایش خطر شکستگی در بیماری‌هایی مانند استئوپروز مرتبط است. هنگامی که اسکلروستین وجود نداشته باشد یا ناکارآمد باشد، اثر مهار روی استئوبلاست‌ها کاهش می‌یابد و امکان افزایش فعالیت و تشکیل استخوان جدید را فراهم می‌کند. در نتیجه، کمبود اسکلروستین منجر به افزایش تراکم و استحکام استخوان می‌شود (۳۱). در پاسخ به نقش منفی اسکلروستین در استئوپروز، داروهایی مانند روموسوزوماب این پروتئین را مهار می‌کنند تا به افزایش تشکیل استخوان و کاهش تجزیه آن کمک کنند.

در این مطالعه فنوتیپ مورد بررسی TBS بود که به عنوان یک معیار تعیین کیفیت استخوان به کار می‌رود. اگرچه این شاخص، استاندارد و مورد تایید سازمان جهانی بهداشت می‌باشد و به عنوان مکمل BMD در ارزیابی وضعیت استئوپروز به شمار می‌آید، با اینحال به طور کامل نشان دهنده وضعیت استئوپروز نمی‌باشد. از دیگر محدودیت‌های این مطالعه می‌توان به محاسبه‌ی امتیاز ژنتیکی برای فنوتیپ مورد مطالعه با SNPs محدود به یک ژن اشاره نمود. با این وجود، با توجه به مطالعات اندک برای شناسایی ژن‌های مرتبط با TBS، مطالعه حاضر اولین مطالعه به منظور بررسی ارتباط SNPs ژن SOST با فنوتیپ TBS در جمعیت ایرانی بود.

زنان یائسه می‌شود (۱۴-۱۶). با توجه به تاثیر عملکردی اسکلروستین بر استخوان سازی و پوکی استخوان، این پروتئین به عنوان اولین هدف درمانی بالقوه برای درمان پوکی استخوان در زنان یائسه مورد استفاده قرار گرفت. روموسوزوماب و داروهای مشابه آن، آنتی بادی‌های مهار کننده اسکلروستین هستند که با هدف قرار دادن اسکلروستین در درمان پوکی استخوان پس از یائسگی مورد استفاده قرار می‌گیرند. کارآزمایی‌های بالینی متعدد تاثیر این مهارکننده‌های اسکلروستین در زنان یائسه مبتلا به پوکی استخوان را بررسی کرده‌اند. نتایج نشان داده است که در مقایسه با دارونما یا سایر درمان‌های پوکی استخوان، مهارکننده‌های اسکلروستین خطر شکستگی‌های استئوپروتیک را به میزان قابل توجهی کاهش می‌دهد (۱۹). یک کارآزمایی بالینی تصادفی شده که توسط McClung و همکارانش در سال ۲۰۱۴ انجام شد، اثر روموسوزوماب را در ۴۱۹ زن یائسه با BMD پایین ارزیابی کرد. با توجه به نتایج، استفاده از روموسوزوماب با افزایش تراکم استخوان و تشکیل استخوان و همچنین سطوح پایین‌تر تحلیل استخوان در زنان یائسه با توده استخوانی پایین همراه بود (۳۰).

Singh و همکاران در یک مطالعه متاآنالیز بر روی ۶۱۳۷ بیمار در گروه درمان با روموسوزوماب و ۵۷۳۲ بیمار در گروه کنترل نشان دادند که آنتی بادی مونوکلونال به طور قابل توجهی باعث کاهش بروز شکستگی‌های مهره‌ای، شکستگی‌های غیر مهره‌ای و شکستگی‌های بالینی می‌شود. همچنین، BMD در گروه‌های تحت درمان با روموسوزوماب در ستون فقرات کمری، توتال هیپ و گردن فمور به طور معنی‌داری افزایش یافت (۲۰). با توجه به اثربخشی روموسوزوماب در کارآزمایی‌های بالینی تصادفی

نتیجه گیری

نتایج این پژوهش نشان داد که پلی مورفیسم rs2023794 در ژن SOST با TBS در زنان سالمند شهر بوشهر ارتباط دارد. این ارتباط حاکی از نقش بالقوه این ژن در تعیین کیفیت ساختار استخوان است. با توجه به نقش اسکلوستین، محصول ژن SOST، در مهار مسیر سیگنالینگ Wnt و در نتیجه کاهش تشکیل استخوان، نتایج به دست آمده می تواند به درک بهتر مکانیسم های ژنتیکی مؤثر بر کیفیت استخوان کمک کند. توجه به ژن SOST می تواند در غربالگری افراد در معرض خطر استئوپروز و همچنین طراحی مداخلات درمانی هدفمند در زنان سالمند مؤثر واقع

شود. انجام مطالعات بیشتر در سایر جمعیت ها می تواند به تایید یافته های این مطالعه کمک کند.

تشکر و قدردانی

این مقاله بخشی از پایان نامه دکتری نویسنده اول می باشد که در کمیته اخلاق پژوهش دانشگاه علوم پزشکی تهران با کد اخلاق IR.TUMS.SPH.REC.1400.237 تصویب شد. نویسندگان بدین وسیله کمال تشکر و قدردانی خود را نسبت به شرکت کنندگان و اعضای مطالعه کوهورت سلامت سالمندی بوشهر اعلام می دارند.

جدول ۱- اطلاعات پایه زنان سالمند شرکت کننده در مطالعه سلامت نقش ژن SOST در شناسایی زنان سالمند مستعد کیفیت پایین استخوان

متغیر	زنان سالمند (تعداد: ۱۰۷۱)
سن، میانگین (انحراف معیار)	۶۹/۲ (۶/۴)
شاخص توده بدنی (kg/m ²)	۲۸/۶۵ (۵/۳۴)
ابتلا به دیابت، فراوانی (%)	۳۷۱ (۳۴/۸)
بله	۶۹۴ (۶۵/۲)
خیر	
وضعیت فعلی استعمال دخانیات، فراوانی (%)	۵۰۰ (۴۶/۹)
خیر	۳۷۴ (۳۵)
بله	
قبلا مصرف می کرده است	۱۹۳ (۱۸/۱)
TBS L1، میانگین (انحراف معیار)	۱/۲۱۳ (۰/۱۲۴)
TBS L2، میانگین (انحراف معیار)	۱/۲۵۸ (۰/۱۱۱)
TBS L3، میانگین (انحراف معیار)	۱/۲۵۸ (۰/۰۹۸)
TBS L4، میانگین (انحراف معیار)	۱/۲۳۶ (۰/۱۱۲)
TBS L1-L4، میانگین (انحراف معیار)	۱/۲۴۱ (۰/۰۸۷)

TBS: Trabecular Bone Score

جدول ۲- ویژگی‌های پلی مورفیسم‌های تک نوکلئوتیدی مستقل ژن SOST در مطالعه سلامت نقش ژن SOST در شناسایی زنان سالمند مستعد کیفیت پایین استخوان

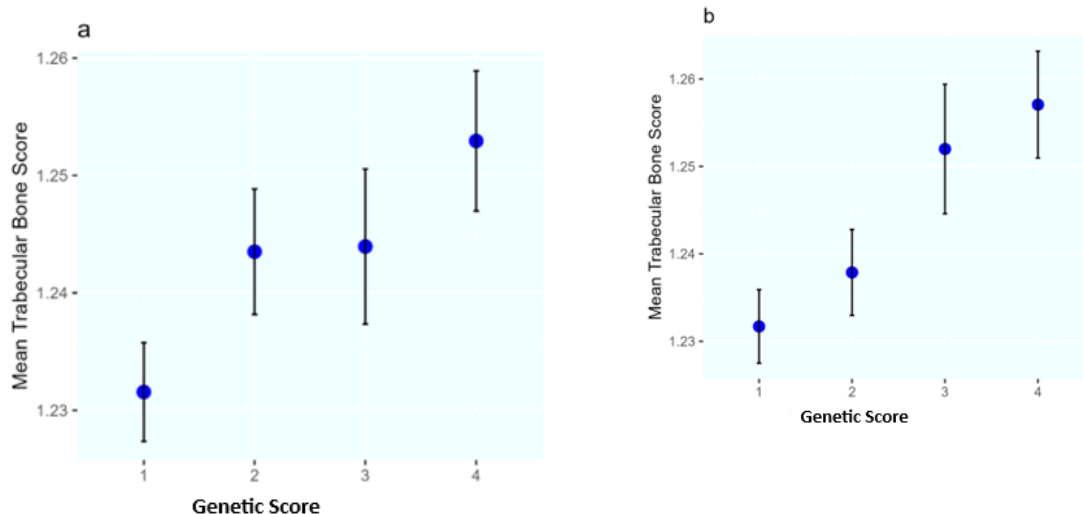
پیامد عملکردی	MAF*	آل ۱/۲ آل ۱	مکان	پلی مورفیسم
Downstream gene variant	۰/۰۱۳	T/C	41829684	rs141066600
3-prime untranslated variant	۰/۴	C/G	41831443	rs17881550
3-prime untranslated variant	۰/۰۲	T/C	41831706	rs17886183
3-prime untranslated variant	۰/۰۲	A/G	41831844	rs75901553
Upstream transcript variant	۰/۰۲	A/G	41836456	rs117857467
Upstream transcript variant	۰/۰۶	C/T	41837660	rs2023794
Downstream gene variant	۰/۰۵	T/C	41838593	rs2342311

*Minor Allele Frequency

جدول ۳- ارتباط پلی مورفیسم های تک نوکلئوتیدی ژن SOST با تراکم کولای استخوانی در زنان سالمند

مدل ۲**				مدل ۱*				آل ۱	پلی مورفیسم مدل جمعی
P _{FDR}	P	CI, 0.95%	B	P _{FDR****}	P	CI***, ۹۵%	B		
۰/۶	۰/۶	(-۰/۰۲۲, ۰/۰۳۷)	۰/۰۰۷	۰/۸	۰/۵	(-۰/۰۲, ۰/۰۴)	۰/۰۰۹	T	rs141066600
۰/۴	۰/۲	(-۰/۰۰۳, ۰/۰۱۱)	۰/۰۰۴	۰/۷	۰/۲	(-۰/۰۰۲, ۰/۰۱۱)	۰/۰۰۴	C	rs17881550
۰/۴	۰/۲	(-۰/۰۴۱, ۰/۰۰۸)	-۰/۰۱۶	۰/۷	۰/۲	(-۰/۰۴, ۰/۰۱)	-۰/۰۱۵	T	rs17886183
۰/۴	۰/۳	(-۰/۰۱۱, ۰/۰۳۵)	۰/۰۱۱	۰/۸	۰/۳	(-۰/۰۱۳, ۰/۰۳۴)	۰/۰۱	A	rs75901553
۰/۴	۰/۴	(-۰/۰۱۲, ۰/۰۳)	۰/۰۰۹	۰/۷	۰/۳	(-۰/۰۱۱, ۰/۰۳۲)	۰/۰۱	A	rs117857467
۰/۰۰۰۳	۴/۷E-۵	(۰/۰۱۵, ۰/۰۴۵)	۰/۰۳	۰/۰۰۰۱	۲/۴E-۵	(۰/۰۱۷, ۰/۰۴۷)	۰/۰۳۲	C	rs2023794
۰/۴	۰/۴	(-۰/۰۰۹, ۰/۰۲۲)	۰/۰۰۶	۰/۸	۰/۴	(-۰/۰۰۹, ۰/۰۲۲)	۰/۰۰۶	T	rs2342311
مدل غالب									
۰/۶	۰/۶	(۰/۰۲۲, ۰/۰۳)	۰/۰۰۷	۰/۵	۰/۵	(-۰/۰۲, ۰/۰۴)	۰/۰۰۹	T	rs141066600
۰/۴	۰/۱	(-۰/۰۰۲, ۰/۰۱۸)	۰/۰۰۸	۰/۴	۰/۱	(-۰/۰۰۲, ۰/۰۱۸)	۰/۰۰۸	C	rs17881550
۰/۴	۰/۲	(-۰/۰۴۳, ۰/۰۰۹)	-۰/۰۱۷	۰/۵	۰/۲	(-۰/۰۴, ۰/۰۱)	-۰/۰۱۶	T	rs17886183
۰/۴	۰/۲	(-۰/۰۱۱, ۰/۰۳۶)	۰/۰۱۳	۰/۵	۰/۳	(-۰/۰۱۳, ۰/۰۳۵)	۰/۰۱۱	A	rs75901553
۰/۴	۰/۳	(-۰/۰۱۱, ۰/۰۳۲)	۰/۰۱	۰/۵	۰/۳	(-۰/۰۱۱, ۰/۰۳۳)	۰/۰۱	A	rs117857467
۰/۰۰۰۳	۵E-۵	(۰/۰۱۶, ۰/۰۴۶)	۰/۰۳۲	۰/۰۰۰۱	۲/۵E-۵	(۰/۰۱۷, ۰/۰۴۸)	۰/۰۳۳	C	rs2023794
۰/۴	۰/۴	(-۰/۰۰۹, ۰/۰۲۳)	۰/۰۰۷	۰/۵	۰/۴	(-۰/۰۱, ۰/۰۲)	۰/۰۰۷	T	rs2342311
مدل مغلوب									
-	-	-	-	-	-	-	-	T	rs141066600
۰/۹	۰/۹	(-۰/۰۱۲, ۰/۰۱۴)	۰/۰۰۰۸	۰/۹	۰/۷	(-۰/۰۱۲, ۰/۰۱۵)	۰/۰۰۱	C	rs17881550
۰/۹	۰/۸	(-۰/۰۱۸, ۰/۰۱۴)	-۰/۰۱۸	۰/۹	۰/۹	(-۰/۰۱۷, ۰/۰۱۶)	-۰/۰۰۳	T	rs17886183
۰/۹	۰/۹	(-۰/۰۱۶, ۰/۰۱۶)	۰/۰۰۰۴	۰/۹	۰/۹	(-۰/۰۱۶, ۰/۰۱۷)	۰/۰۰۴	A	rs75901553
۰/۹	۰/۷	(-۰/۰۱۹, ۰/۰۱۳)	-۰/۰۲۶	۰/۹	۰/۹	(-۰/۰۱۷, ۰/۰۱۶)	-۰/۰۰۱	A	rs117857467
۰/۹	۰/۳	(-۰/۰۰۴, ۰/۰۱۴)	۰/۰۴۶	۰/۹	۰/۳	(-۰/۰۰۴۹, ۰/۰۱۴)	۰/۰۴۷	C	rs2023794
۰/۹	۰/۹	(-۰/۰۰۹, ۰/۰۰۹)	۰/۰۰۴	۰/۹	۰/۸	(-۰/۰۰۸, ۰/۰۱)	۰/۰۰۹	T	rs2342311

*تطبیق یافته برای سن **تطبیق یافته برای سن و BMI ***فاصله اطمینان ۹۵٪ ****False discovery rate



شکل ۱- میانگین نمرات تراکولای استخوانی در گروه های امتیاز ژنتیکی ژن SOST حاصل از (a) مدل جمعی و (b) مدل غالب

References

- Pothuaud L, Carceller P, Hans D. Correlations between grey-level variations in 2D projection images (TBS) and 3D microarchitecture: applications in the study of human trabecular bone microarchitecture. *Bone*. 2008;42(4):775-87.
- Harvey NC, Glüer CC, Binkley N, McCloskey EV, Brandi ML, Cooper C, et al. Trabecular bone score (TBS) as a new complementary approach for osteoporosis evaluation in clinical practice. *Bone*. 2015;78:216-24.
- Silva BC, Leslie WD, Resch H, Lamy O, Lesnyak O, Binkley N, et al. Trabecular bone score: a noninvasive analytical method based upon the DXA image. *J Bone Miner Res*. 2014;29(3):518-30
- Silva BC, Leslie WD. Trabecular Bone Score: A New DXA-Derived Measurement for Fracture Risk Assessment. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2017; 46 (1):80-153.
- Martineau P, Silva BC, Leslie WD. Utility of trabecular bone score in the evaluation of osteoporosis. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes*. 2017;24 (6): 402-10.
- Samelson EJ, Broe KE, Xu H, Yang L, Boyd S, Biver E, et al. Cortical and trabecular bone microarchitecture as an independent predictor of incident fracture risk in older women and men in the Bone Microarchitecture International Consortium (BoMIC): a prospective study. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2019;7(1):34-43.
- Leslie WD, Binkley N, McCloskey EV, Johansson H, Harvey NC, Lorentzon M, et al. FRAX Adjustment by Trabecular Bone Score with or Without Bone Mineral Density: The Manitoba BMD Registry. *J Clin Densitom*. 2023;26(3):101378.
- Leslie WD, Binkley N, Goel H, McCloskey EV, Hans D. FRAX® Adjustment Using Renormalized Trabecular Bone Score (TBS) from L1 Alone may be Optimal for Fracture Prediction: The Manitoba BMD Registry. *J Clin Densitom*. 2023;26 (4):101430.

9. Shafiee G, Sharifi F, Heshmat R, Ostovar A, Ebrahimpur M, Sheidaei A, et al. The reference value of trabecular bone score (TBS) in the Iranian population. *J Diabetes Metab Disord.* 2020;19(1):493-8.
10. International Osteoporosis Foundation. Fixed risks of osteoporosis. osteoporosis foundation 2025. Available from: www.osteoporosis.foundation/health-professionals/about-osteoporosis/risk-factors/fixed-risks.
11. International Osteoporosis Foundation. Modified risks of osteoporosis. Osteoporosis foundation. 2025. Available from: www.osteoporosis.foundation/health-professionals/about-osteoporosis/risk-factors/modifiable-risks.
12. Ralston SH. Genetics of osteoporosis. *Proc Nutr Soc.* 2007;66(2):158-65.
13. Ralston SH, Uitterlinden AG. Genetics of Osteoporosis. *Endocrine Reviews.* 2010;31(5):629-62.
14. Fistarol M, Rezende CR, Figueiredo Campos AL, Kakehasi AM, Geber S. Time since menopause, but not age, is associated with increased risk of osteoporosis. *Climacteric.* 2019;22(5):523-6.
15. Qiu C, Chen H, Wen J, Zhu P, Lin F, Huang B, et al. Associations between age at menarche and menopause with cardiovascular disease, diabetes, and osteoporosis in Chinese women. *J Clin Endocrinol Metab.* 2013;98(4):161221.
16. Cheng CH, Chen LR, Chen KH. Osteoporosis Due to Hormone Imbalance: An Overview of the Effects of Estrogen Deficiency and Glucocorticoid Overuse on Bone Turnover. *Int J Mol Sci.* 2022;23(3).
17. Krupa KN PM, Delo LF. Romosozumab. www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK585139. Accessed: 2025-04-15
18. Aditya S, Rattan A. Sclerostin Inhibition: A Novel Target for the Treatment of Postmenopausal Osteoporosis. *J Midlife Health.* 2021;12(4):267-75.
19. Cosman F, Crittenden DB, Adachi JD, Binkley N, Czerwinski E, Ferrari S, et al. Romosozumab Treatment in Postmenopausal Women with Osteoporosis. *N Engl J Med.* 2016;375(16):1532-43.
20. Singh S, Dutta S, Khasbage S, Kumar T, Sachin J, Sharma J, et al. A systematic review and meta-analysis of efficacy and safety of Romosozumab in postmenopausal osteoporosis. *Osteoporos Int.* 2022;33(1):1-12.
21. Ostovar A, Nabipour I, Larijani B, Heshmat R, Darabi H, Vahdat K, et al. Bushehr Elderly Health (BEH) Programme ,phase I (cardiovascular system). *BMJ Open.* 2015;5(12):e009597.
22. Shafiee G, Ostovar A, Heshmat R, Darabi H, Sharifi F, Raeisi A, et al. Bushehr Elderly Health (BEH) programme: study protocol and design of musculoskeletal system and cognitive function (stage II). *BMJ Open.* 2017;7(8):e013606.
23. National Center for Biotechnology Information. SOST sclerostin [Homo sapiens (human)]. 2025. Available from: www.ncbi.nlm.nih.gov/gene/50964.
24. González JR, Armengol L, Solé X, Guinó E, Mercader JM, Estivill X, et al. SNPassoc :an R package to perform

- whole genome association studies. *Bioinformatics*.2007;23(5):644-5.
25. Zhang H, He JW, Wang C, Zhang Z, Yue H, Hu WW, et al. Associations of polymorphisms in the SOST gene and bone mineral density in postmenopausal Chinese Women .*Osteoporos Int*.2014;25(12):2797-803.
26. Lima JG, Nobrega LHC, Lima NN, Dos Santos MCF, Baracho MFP, Winzenrieth R, et al. Normal bone density and trabecular bone score, but high serum sclerostin in congenital generalized lipodystrophy. *Bone*.2017;101:5-21.
27. Liang H, Qi W, Yu F, Jiajue R, Chi Y, Liu W, et al. Relationships between sclerostin and morphometric vertebral fractures, bone mineral density, and bone microarchitecture in postmenopausal women. *Arch Osteoporos*. 2023;18(1):57.
28. Balemans W ,Ebeling M, Patel N, Van Hul E, Olson P, Dioszegi M, et al. Increased bone density in sclerosteosis is due to the deficiency of a novel secreted protein (SOST). *Hum Mol Genet*. 2001;10(5):537-43.
29. Piters E, Culha C, Moester M, Van Bezooijen R, Adriaensen D, Mueller T, et al. First missense mutation in the SOST gene causing sclerosteosis by loss of sclerostin function. *Hum Mutat*.2010;31(7):E1526-43.
30. McClung MR, Grauer A, Boonen S, Bolognese MA, Brown JP, Diez-Perez A, et al. Romosozumab in postmenopausal women with low bone mineral density. *N Engl J Med*.2014;370(5):412-20.
31. Yu S, Li D, Zhang N, Ni S, Sun M, Wang L, et al. Drug discovery of sclerostin inhibitors. *Acta Pharm Sin B*.2022;12(5):2150-70 .

The Role of the SOST Gene in Identifying Postmenopausal Women at Risk for Low Bone Quality

Mohammad Bidkhor¹, Mahdi Akbarzadeh², Noushin Fahimfar³, Bagher Larijani⁴, Iraj Nabipour⁵, Afshin Ostovar^{*6}, Kourosh Holakouie-Naieni^{*7}

- 1- Ph.D. Department of Epidemiology and Biostatistics, School of Public Health, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran; Osteoporosis Research Center, Endocrinology and Metabolism Clinical Sciences Institute, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran
 - 2- Assistant Professor, Cellular and Molecular Endocrine Research Center, Shahid Beheshti University of Medical Sciences, Tehran, Iran
 - 3- Assistant Professor, Department of Epidemiology and Biostatistics, School of Public Health, Tehran University of Medical Sciences; Osteoporosis Research Center, Endocrinology and Metabolism Clinical Sciences Institute, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran
 - 4- Ph.D. Professor, Endocrinology and Metabolism Research Center, Endocrinology and Metabolism Clinical Sciences Institute, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran
 - 5- Ph.D. Professor, The Persian Gulf Marine Biotechnology Research Center, The Persian Gulf Biomedical Sciences Research Institute, Bushehr University of Medical Sciences, Bushehr, Iran
 - 6- Professor, Osteoporosis Research Center, Endocrinology and Metabolism Clinical Sciences Institute, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran
 - 7- Ph.D. Professor, Department of Epidemiology and Biostatistics, School of Public Health, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran
- Corresponding Author: holakouie.KHN@gmail.com
 - Corresponding Author: aostovar@tums.ac.ir

Received: May 20, 2025

Accepted: Jun 21, 2025

ABSTRACT

Background and Aim: The Trabecular Bone Score (TBS) is a novel tool for assessing bone microarchitecture and identifying individuals at risk for osteoporotic fractures. This study aimed to evaluate the association between Single Nucleotide Polymorphisms (SNPs) of the SOST gene and TBS in Iranian postmenopausal women.

Materials and Methods: This study included 1/071 postmenopausal women from the Bushehr Elderly Health (BEH) Cohort study. Relationship between Seven independent SNPs in the SOST gene located on chromosome 17q21.31 were investigated with TBS L1–L4. Associations were tested using generalized linear models under additive, dominant, and recessive genetic models. A genetic score was also calculated by summing the weighted number of risk alleles based on the regression coefficients of the SNPs.

Results: After adjustment for age and Body Mass Index (BMI), SNP rs2023794-C showed a statistically significant association with TBS in the additive model ($\beta = 0/03$, $P = 4/7 \times 10^{-5}$, $P_{FDR} = 0/0003$) and the dominant model ($\beta = 0/033$, $P = 2/5 \times 10^{-5}$, $P_{FDR} = 0/0003$). Furthermore, higher genetic scores were positively associated with increased TBS values.

Conclusion: Our findings highlight the potential role of SOST gene variants and derived genetic score in predicting bone quality in postmenopausal women. These genes could aid in identifying individuals at higher risk of poor bone quality and in developing personalized osteoporosis prevention strategies.

Keywords: Osteoporosis, SOST Gene, Trabecular Bone Score, Postmenopausal Women, Bushehr Elderly Health (BEH)

Copyright © 2025 Tehran University of Medical Sciences. Published by Tehran University of Medical Sciences.



This work is licensed under a Creative Commons Attribution-Non-Commercial 4.0 International license (<https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/>). Non-commercial uses of the work are permitted, provided the original work is properly cited.