

Aus der Klinik für Innere Medizin I  
des Südstadtklinikum Rostock  
Prof. Dr. med. H.-C. Schober

**Kalziumsupplementierung bei Osteoporosepatienten  
Ein Vergleich mit einer ausgewählten gesunden  
Hintergrundbevölkerung anhand  
klinisch-laborchemischer Parameter**

Inauguraldissertation  
zur  
Erlangung des akademischen Grades  
Doktor der Medizin (Dr.med)  
der medizinischen Fakultät  
der Universität Rostock

vorgelegt von  
Franca Hildebrandt, geb. Kühne  
aus Wismar

Rostock, Mai 2013

**Dekan:** Prof. Dr. med. E. Reisinger

- 1. Gutachter:** Prof. Dr. med. habil. H.-C. Schober, Klinik für Innere Medizin,  
Klinikum Südstadt Rostock
- 2. Gutachter:** Prof. Dr. med. H. Wallaschowski, Institut für Klinische Chemie und  
Laboratoriumsmedizin, Universität Greifswald
- 3. Gutachter:** Priv.-Doz. Dr. med. G. Lehmann, Klinik für Innere Medizin,  
Universität Jena

**Datum der Einreichung:** 24.05.2013

**Datum der Verteidigung:** 03.12.2013

# Inhaltsverzeichnis

## Abkürzungsverzeichnis

## Abbildungsverzeichnis

## Tabellenverzeichnis

<b>1</b>	<b>Einleitung .....</b>	<b>1</b>
1.1	Osteoporose .....	2
1.1.1	Definition .....	2
1.1.2	Pathogenese und Einteilung .....	3
1.1.3	Physiologie und Pathophysiologie des Knochenstoffwechsels .....	5
1.1.4	Risikofaktoren der Osteoporose .....	8
1.2	Diagnostik der Osteoporose .....	9
1.2.1	Anamnese und körperliche Untersuchungen .....	10
1.2.2	Basis- und osteoporosespezifisches Labor .....	11
1.2.2.1	Kalzium und Phosphat.....	12
1.2.2.2	Vitamin D .....	13
1.2.2.3	Parathormon .....	14
1.2.3	Bildgebende Verfahren .....	15
1.2.3.1	Konventionelle Röntgendiagnostik .....	15
1.2.3.2	Osteodensitometrie .....	16
1.2.3.2.1	Dual-Energy X-ray Absorptiometry .....	16
1.2.3.2.2	Quantitative Computertomografie .....	17
1.2.3.2.3	Quantitative Ultraschallmessung .....	18
1.2.4	Knochenhistologie .....	19
1.3	Prävention und Therapie .....	19
1.3.1	Nicht-medikamentöse Therapie und Prävention .....	19
1.3.2	Medikamentöse Therapie .....	21
1.3.2.1	Kalzium und Vitamin D als Basistherapie .....	21
1.3.2.2	Bisphosphonate .....	23
1.3.2.3	Parathormon und Teriparatid .....	23
1.3.2.4	Strontium-Ranelat .....	24
1.3.2.5	Hormon Ersatz Therapie .....	25

1.4	Osteoporosepatienten im Vergleich zur gesunden Bevölkerung .....	25
1.4.1	Fragestellung 1 .....	26
1.5	Kalziumsupplementierung und kardiovaskuläres Risiko .....	26
1.5.1	Fragestellung 2 .....	29
<b>2</b>	<b>Methoden .....</b>	<b>30</b>
2.1	Studiendesign und Studienpopulationen .....	30
2.1.1	Patientensample .....	30
2.1.2	Die Study of Health in Pomerania (SHIP) .....	30
2.2	Datenerhebung .....	31
2.2.1	Patientensample .....	31
2.2.2	SHIP-Trend .....	32
2.3	Labormethodik .....	33
2.3.1	Patientensample .....	33
2.3.2	SHIP-Trend .....	34
2.4	Statistische Analyse .....	35
<b>3</b>	<b>Ergebnisse .....</b>	<b>40</b>
3.1	Charakteristiken der Studienpopulationen .....	40
3.1.1	Patientensample .....	40
3.1.1.1	Allgemeine Charakteristiken .....	40
3.1.1.2	DEXA und QCT Messung .....	41
3.1.1.3	Frakturen .....	42
3.1.1.4	Medikamentöse Therapie .....	43
3.1.1.5	Kalziumkonsum .....	45
3.1.2	Probandensample .....	45
3.1.2.1	Allgemeine Charakteristiken .....	45
3.2	Vergleich der Osteoporosepatienten mit den SHIP-Trend Probanden .....	46
3.2.1	Rohe Daten .....	46
3.2.2	Alters- und Geschlechtsstandardisierung .....	54
3.2.3	Matched Pairs aus Osteoporosepatienten und SHIP-Trend Probanden .....	55

<b>4</b>	<b>Diskussion .....</b>	<b>58</b>
4.1	Diskussion der 1. Fragestellung .....	58
4.1.1	Vergleich klinisch-laborchemischer Parameter der Patienten mit der gesunden Hintergrundbevölkerung .....	58
4.1.1.1	Repräsentativität des Patientenkollektivs .....	58
4.1.1.2	Vergleich der klinischen Parameter zwischen Probanden und Patienten .....	60
4.1.1.3	Vergleich der laborchemischen Parameter zwischen Probanden und Patienten .....	61
4.2	Diskussion der 2. Fragestellung .....	64
4.3	Stärken und Schwächen der Studie .....	67
<b>5</b>	<b>Zusammenfassung .....</b>	<b>69</b>
<b>6</b>	<b>Thesen .....</b>	<b>71</b>
<b>7</b>	<b>Literaturverzeichnis .....</b>	<b>73</b>
<b>8</b>	<b>Lebenslauf .....</b>	<b>88</b>
<b>9</b>	<b>Eidesstattliche Erklärung .....</b>	<b>89</b>
<b>10</b>	<b>Danksagung .....</b>	<b>90</b>

## Abkürzungsverzeichnis

BMD	Bone Mineral Density
BMI	Body Mass Index
BUA	broadband ultrasound absorption
CT	Computertomografie
DEXA	Dual Energy X-ray Absorptiometry
DVO	Dachverband Osteologie
eGFR	geschätzte glomeruläre Filtrationsrate
FGF-23	Fibroblasten Growth Factor 23
HA	Hydroxylapatit
HR-pQCT	hochauflösende periphere quantitative Computertomografie
HRT	Hormonersatztherapie
i.v.	intravenös
KHK	Koronare Herzkrankheit
MDRD	Modification of Diet in Renal Disease Formula
mg	Milligramm
mmol	Millimol
μmol	Mikromol
MRT	Magnetresonanztomografie
ng	nanogramm
pg	picogramm
PTH	Parathormon
QCT	Quantitative Computertomografie
QUS	quantitative Ultraschallmessung
SD	standard deviation, Standardabweichung
SERMS	Selektive Estrogen Receptor Modulators
SHIP	Study of Health in Pomerania
SOS	speed of sound
UVB	Ultraviolettes Licht Typ B
WHO	Weltgesundheitsorganisation
z.B.	zum Beispiel

## **Abbildungsverzeichnis**

- Abbildung 1A:** Altersstruktur der männlichen Osteoporose Patienten (n=75) und SHIP-Trend Probanden (n=440)
- Abbildung 1B:** Altersstruktur der weiblichen Osteoporose Patienten (n=234) und SHIP-Trend Probanden (n=559)
- Abbildung 2:** Anteil von Wirbel- und peripheren Frakturen bei 204 Patienten
- Abbildung 3A:** medikamentöse Therapie der 206 Patienten
- Abbildung 3B:** Anteil der Einnahme von Kalzium und/oder Vitamin D bei den 206 Patienten

## Tabellenverzeichnis

- Tabelle 1:** Parameter zur messtechnischen Definition der Osteoporose
- Tabelle 2:** Ätiologie der sekundären Osteoporosen
- Tabelle 3:** Risikofaktoren für Osteoporose- assoziierte Frakturen
- Tabelle 4:** Charakteristiken der 206 Osteoporosepatienten
- Tabelle 5:** Median für den BMI und die eGFR der 206 Osteoporosepatienten nach 10-jährigen Altersstufen
- Tabelle 6:** Median der T-Scores der DEXA-Messung
- Tabelle 7:** Median der QCT Messwerte
- Tabelle 8:** Median des täglichen Kalziumkonsums von 137 Osteoporose Patienten nach Alter und Geschlecht
- Tabelle 9:** Charakteristiken der 644 SHIP-Trend Probanden
- Tabelle 10:** Median für den BMI und die eGFR der 644 SHIP-Trend Probanden nach 10-jährigen Altersstufen
- Tabelle 11:** Charakteristiken der Osteoporosepatienten und der SHIP-Trend Probanden
- Tabelle 12:** Median der Serum Phosphatkonzentrationen der 206 Patienten nach 10-jähriger Altersgruppe
- Tabelle 13:** Kardiovaskuläre Erkrankungen und Ereignisse bei Osteoporosepatienten und SHIP-Trend Probanden
- Tabelle 14:** Klinisch-chemische Laborparameter der 206 Osteoporosepatienten nach Herzinfarkt, Angina Pectoris und KHK
- Tabelle 15:** Klinisch-chemische Laborparameter der 644 SHIP-Trend Probanden nach Herzinfarkt, Angina Pectoris und KHK
- Tabelle 16:** Standardisierter Median für klinisch-chemische Laborparameter der Osteoporosepatienten und SHIP-Trend Probanden
- Tabelle 17:** Standardisierte Häufigkeiten für kardiovaskuläre Erkrankungen und Ereignisse der Osteoporosepatienten und SHIP-Trend Probanden im Alter zwischen 35-75 Jahren
- Tabelle 18:** Median für klinisch-chemische Laborparameter bei 1:1 gematchten Osteoporosepatienten und SHIP-Trend Probanden
- Tabelle 19:** Häufigkeiten mit Anteilen für kardiovaskuläre Erkrankungen und Ereignisse bei 1:1 gematchten Osteoporosepatienten und SHIP-Trend Probanden



# 1 Einleitung

Die Weltgesundheitsorganisation (WHO) zählt die Osteoporose auf Grund ihrer Häufigkeit und Kosten zu den zehn wichtigsten und teuersten Volkskrankheiten (3, 4, 115). Derzeit sind nach Hochrechnungen der Bone Evaluation Study (BEST) (57) etwa 6,3 Millionen Menschen in Deutschland von Osteoporose betroffen. Die Osteoporose weist eine deutliche geschlechtsspezifische Häufung auf. Frauen sind vier- bis fünfmal häufiger betroffen als Männer, wobei statistisch gesehen jede dritte Frau nach der Menopause an einer Osteoporose erkrankt (39, 148). Osteoporose ist charakterisiert durch eine Demineralisierung des Knochens. Das führt zu Strukturverlust und einer verminderten Tragfähigkeit, die hauptsächlich durch Spätkomplikationen wie Wirbel- und Schenkelhalsfrakturen gekennzeichnet sind. Trotz des großen Fortschritts in Bezug auf die Diagnosestellung und Entwicklung neuer Medikamente in der Osteoporosetherapie in den vergangenen 15 Jahren ist die Erkrankung in Europa und insbesondere in Deutschland noch immer unterdiagnostiziert und untertherapiert (3). Auf Grund der demographischen Entwicklung in Deutschland mit einer steigenden Lebenserwartung und einem zunehmenden Anteil der über 70-jährigen ist mit einer deutlichen Zunahme an Osteoporoseerkrankungen in den nächsten Jahren zu rechnen. Das Statistische Bundesamt rechnet im Jahr 2060 bei Männern mit einer Lebenserwartung bei Geburt von 85,0 Jahren und bei Frauen mit 89,2 Jahren (152). Bis zum Jahr 2030 wird der Anteil der über 65-jährigen um ca. ein Drittel steigen und 29% der Gesamtbevölkerung betragen (152). Bundesweit ist mit 885.000 Neuerkrankungen an Osteoporose jährlich zu rechnen (57).

Die osteoporotische Fraktur stellt als Endpunkt des Krankheitsbildes Osteoporose für den einzelnen Patienten den Hauptfaktor in der Einschränkung der Lebensqualität und gesundheitsökonomisch den Hauptkostenfaktor dar (53). Osteoporotische Frakturen treten besonders häufig an den Wirbelkörpern, dem proximalen Femur, dem proximalen Humerus und dem distalen Radius auf. Während bei den jüngeren postmenopausalen Frauen und Männern mit Osteoporose vor allem Wirbelkörperfrakturen gehäuft auftreten, dominiert bei den älteren Patienten ab 75 Jahren die proximale Femurfraktur das Versorgungsgeschehen (115). Es wird geschätzt, dass mehr als 40% der postmenopausalen Frauen mindestens eine osteoporotische Fraktur erleiden (148, 27). Bäßgen et al. 2012 (9) beobachteten in einer einjährigen prospektiven Studie das Auftreten von osteoporose- assoziierten Frakturen in Rostock. Unter den insgesamt 979 Frakturen nahm die distale Radiusfraktur (395 Patienten) den größten Anteil ein, gefolgt von Frakturen des proximalen Femur (242 Patienten),

Frakturen des proximalen Humerus (190 Patienten) und den Wirbelkörperfrakturen (152 Patienten). In Deutschland erlitten 2003 nach Hochrechnungen der BoneEVA- Studie (61) über 333.000 der geschätzten 7,8 Millionen Osteoporosepatienten (4,3%) eine Fraktur. Am Häufigsten traten hüftgelenksnahe Frakturen (99.973 Patienten), gefolgt von distalen Radiusfrakturen (42.242 Patienten) und Wirbelkörperfrakturen (40.741 Patienten) auf (61).

Etwa 20% der Patienten werden nach einer osteoporosebedingten Fraktur hilfsbedürftig, ca. 30% pflegebedürftig. Beide Umstände sind verbunden mit einer steigenden sozialen Isolation (56). Zusätzlich ist die manifeste Osteoporose mit Frakturen mit einer erhöhten Mortalität und Morbidität verbunden (27). Etwa 20-30% der Patienten mit einer Schenkelhalsfraktur versterben im Verlauf der folgenden drei bis sechs Monate nach dem Frakturereignis (3, 81, 118).

Neben der individuellen Einschränkung der Lebensqualität hat die Osteoporose auch gravierende gesamtwirtschaftliche Konsequenzen. Allein in Deutschland werden durch die jährlich ca. 100.000 neu auftretenden proximalen Femurfrakturen bei postmenopausalen Frauen Folgekosten von 3 Milliarden Euro verursacht (3). Ziel des behandelnden Arztes und des Gesundheitswesens muss es daher sein durch gezielte Interventionen und Präventionen die Frakturkosten und die kostspieligen Folgebehandlungen zu vermeiden sowie die Lebensqualität der Patienten deutlich zu steigern. Der Abbau der Osteoporosefolgekosten kann jedoch nicht ohne das Ansteigen der Kosten für die Diagnostik und Therapie, insbesondere die Aufwendung für die medikamentöse Behandlung, geschehen (53).

## **1.1 Osteoporose**

### **1.1.1 Definition**

Die ‚International Consensus Development Conference of Osteoporosis‘ einigte sich 1993 in Hong Kong auf folgende Definition:

*„Die Osteoporose ist eine systemische Skeletterkrankung, die durch eine niedrige Knochenmasse und eine Störung der Mikroarchitektur des Knochengewebes mit konsekutiv erhöhter Knochenbrüchigkeit und erhöhtem Frakturrisiko charakterisiert ist.“ (2)*

Zum besseren klinischen Verständnis entwickelte die WHO 1994 eine Klassifizierung der Osteoporose nach Schweregraden bei der die Knochenmineraldichte (BMD= Bone Mineral Density) des Patienten mit der maximalen Knochenmasse (peak bone mass) und dem Frakturstatus von jungen gesunden Erwachsenen verglichen wird. Eine messtechnische

Osteoporose liegt vor, wenn die Knochenmineraldichte um 2,5 Standardabweichungen (SD) unter dem statistischen Mittelwert für junge gesunde Erwachsene liegt (Tabelle 1) (148). Diese Standardabweichung bezeichnet den sogenannten T-Score.

Für die messtechnische Diagnosestellung einer Osteoporose wird unter Verwendung der Dual Energy X-ray Absorptiometry (DEXA) die Knochendichte an der Hüfte und/oder Lendenwirbelsäule bestimmt. Die erhobenen Werte können entweder mit den Dichtewerten der maximalen Knochendichte eines normalen jungen Erwachsenen im Alter zwischen 20 und 40 Jahren (T-Score) oder mit der durchschnittlichen Knochendichte einer gesunden Person im gleichen Alter und dem gleichen Geschlecht (Z-Score) verglichen werden. Ein weiteres Messverfahren ist die Quantitative Computertomografie (QCT). Hierbei wird die Masse an Hydroxylapatit (HA) pro Volumeneinheit gemessen (4).

**Tab. 1: Parameter zur messtechnischen Definition einer Osteoporose**

<b>Parameter</b>	<b>Klassifizierung</b>	<b>Befund</b>
T-Score ermittelt mit DEXA Messung	BMD > -1 SD	Normalbefund
	BMD -1 bis -2,5 SD	Osteopenie
	BMD < -2,5 SD, keine Frakturen	Messtechnische Osteoporose
	BMD < -2,5 SD, Frakturen	Manifeste Osteoporose
HA ermittelt mit QCT Messung	> 120 HA/cm <sup>3</sup>	Normalbefund
	80- 120 HA/cm <sup>3</sup>	Osteopenie
	< 80 HA/cm <sup>3</sup>	Osteoporose

BMD, Knochenmineraldichte; DEXA, Dual Energy X-ray Absorptiometry; HA, Hydroxylapatit; QCT, Quantitative Computertomografie; SD, Standardabweichung

### 1.1.2 Pathogenese und Einteilung

Die Osteoporose wird in eine primäre, bzw. idiopathische, und eine sekundäre Osteoporose unterteilt.

Die primäre Osteoporose wird unterteilt in:

- Idiopathische juvenile Osteoporose
- Idiopathische Osteoporose des frühen Erwachsenenalters
- Postmenopausale Osteoporose und senile Osteoporose

Die juvenile Osteoporose ist eine seltene Erkrankung, die sich zwischen dem 8. und 14. Lebensjahr manifestiert. Klinisch auffällig wird sie durch starke Rückenschmerzen infolge von Wirbelkörperkompressionsfrakturen (6).

Die idiopathische Osteoporose junger Erwachsener tritt zumeist zwischen dem 30. und 50. Lebensjahr auf. Männer sind häufiger betroffen als Frauen, wobei vielfach ein Nikotinabusus als möglicher kausaler Faktor vorliegt. Außerdem treten genetische Defekte der Knochenmatrix oder Vitamin D-Rezeptormutationen als Ursache auf. Die idiopathische Osteoporose junger Erwachsener geht zumeist mit Wirbelkörperfrakturen einher, es können aber auch andere Stellen des Skeletts betroffen sein (103).

Die postmenopausale Osteoporose ist die am häufigsten auftretende Form der primären Osteoporose. Sie entsteht als Folge des Ausfalls der Ovarfunktion und ist durch den vermehrten Abbau von spongiosen Knochen und damit verbundene Frakturen vor allem im Bereich der Wirbelkörper und des Oberschenkels gekennzeichnet. Ein vergleichbarer hormonbedingter Knochenschwund kann auch bei Männern infolge von Testosteronmangel auftreten. Das Geschlechterverhältnis bei betroffenen Patienten liegt bei 20 Frauen zu einem Mann (6). Postmenopausal kommt es überwiegend zum Verlust des trabekulären Knochens. Mit steigendem Alter überwiegt jedoch der Verlust des kortikalen Knochens. 75% der Frakturen im Alter treten vor allem am peripheren kortikalen Knochen auf und betreffen Patienten, die älter als 65 Jahre sind (153).

Die senile Osteoporose tritt bei Männern und Frauen in einem Verhältnis 1 zu 2 nach dem 70. Lebensjahr auf. Risikofaktoren für die Entstehung der Altersosteoporose sind körperliche Inaktivität, eine kalziumarme Ernährung bis zur Mangelernährung, ein leichter sekundärer Hyperparathyreoidismus sowie geringe bzw. fehlende Sonnenexposition (110). Frakturen treten bei der senilen Osteoporose zumeist am proximalen Femur auf (80).

Bei der sekundären Osteoporose verursacht eine Grunderkrankung das klinische Bild einer Osteoporose. Nur 5% der Osteoporosepatienten haben eine solche Grunderkrankung, gleichzeitig gehen 20% der osteoporosebedingten Frakturen auf eine sekundäre Osteoporose zurück. Dies findet Eingang in die deutsche Leitlinie: bei der Diagnosestellung einer Osteoporose müssen sekundäre Ursachen berücksichtigt werden (Tab.2).

**Tab. 2: Ätiologie der sekundären Osteoporosen (6, 103)**

<b>Gruppe</b>	<b>Ursache</b>
Endokrinologisch	<ul style="list-style-type: none"><li>- Hypogonadismus</li><li>- Hyperthyreose</li><li>- Hyperparathyreoidismus</li><li>- Morbus Cushing</li><li>- Prolaktinom</li></ul>
Hämatologisch/myelogen	<ul style="list-style-type: none"><li>- Multiples Myelom</li><li>- Polyzysthämie vera</li><li>- Chronische myeloische Anämie</li><li>- Morbus Gaucher</li><li>- Systemische Mastozytose</li></ul>
Onkologisch	<ul style="list-style-type: none"><li>- diffuse Knochenmetastasierung</li><li>- paraneoplastisch</li></ul>
Hepatisch/gastroenterologisch/alimentär	<ul style="list-style-type: none"><li>- Malabsorptionssyndrome, Malnutrition</li><li>- Morbus Crohn</li><li>- Pankreasinsuffizienz</li><li>- Primäre biliäre Zirrhose</li><li>- Magen-, Darmoperationen</li></ul>
Nephrologisch	<ul style="list-style-type: none"><li>- Metabolische Osteopathie bei Niereninsuffizienz</li></ul>
Rheumatologisch	<ul style="list-style-type: none"><li>- Primär chronische Polyarthritits</li></ul>
Genetisch	<ul style="list-style-type: none"><li>- Osteogenesis imperfecta</li><li>- Ehlers-Danlos-Syndrom</li><li>- Marfan Syndrom</li><li>- Klinefelter-Syndrom</li><li>- Turner- Syndrom</li></ul>
Medikamentös/toxisch	<ul style="list-style-type: none"><li>- Glukokortikoide</li><li>- Adrenokortikotropes Hormon</li><li>- Thyroxin</li><li>- Antikonvulsiva</li><li>- Zytostatika</li><li>- Heparin</li><li>- Lithium</li><li>- Gonadotropin-Releasing-Hormon-Agonisten</li><li>- Aluminiumhaltige Antacida</li><li>- Alkohol- und Nikotinabusus</li></ul>
Sonstiges	<ul style="list-style-type: none"><li>- Immobilisation und Bewegungsmangel</li></ul>

### 1.1.3 Physiologie und Pathophysiologie des Knochenstoffwechsels

Das Skelett übernimmt wichtige Funktionen im menschlichen Körper, z.B. dient es als Stütz- und Fortbewegungsapparat, als mechanischer Schutz für innere Organe wie Herz, Gehirn und Rückenmark, außerdem ist es der wichtigste Mineralspeicher des Körpers (6).

Das Knochenwachstum ist mit dem Verschluss der Epiphysenfuge abgeschlossen. Nach Beendigung der Wachstumsphase unterliegt es dennoch ständigen physiologischen Umbau- und Reparaturprozessen. Der Knochenstoffwechsel ist ein lebenslanger dynamischer Prozess, der alten Knochen repariert, ersetzt und die Knochenarchitektur an neue Belastungsformen adaptieren kann. Des Weiteren kommt es zur Mobilisation von Kalzium im Rahmen der Kalziumhomöostase. Dieser Prozess wird Remodelling genannt und hält die Knochenmasse zwischen Pubertät und Ausfall der Gonadenfunktion annähernd konstant (120). Verantwortlich hierfür sind die anabol wirkenden Osteoblasten und die katabol wirkenden Osteoklasten.

Osteoblasten stammen von mesenchymalen Vorläuferzellen ab. Die Differenzierung zu reifen Osteoblasten wird durch bestimmte Proteine bzw. Wachstumsfaktoren wie Bone-Morphogenic- Proteins (BMPs), Run related transcription factor-2 (RUNX-2), Transforming-Growth- Factor, Insulin- like Growth Factor-1 (IGF-1) und Proteine der Wingless- Familie (Wnt) aktiviert (106). Zudem stellen Vitamin D, Östrogene und Parathormon weitere Regulatoren der endgültigen Osteoblastendifferenzierung dar. Die aktiven Osteoblasten sezernieren die extrazelluläre Knochenmatrix bzw. das Osteoid. Das gebildete Osteoid besteht zum größten Teil aus Kollagen-Typ-1 und zum geringeren Teil aus nicht-kollagenen Bestandteilen wie Osteokalzin, Osteopontin und bone sialprotein. Durch Einlagerung von Hydroxylapatitkristallen kommt es im Verlauf zur Mineralisation der gebildeten Knochenmatrix. Den wichtigsten Signalweg des Knochenumbaus bzw. Knochenwachstums stellt der WNT-Signalweg dar. Die Glykoproteine der WNT-Familie übertragen ihre Signale mittels Bindung an den Frizzled- Rezeptor und den Rezeptoren LRP5 und LRP6 (52). Es kommt über die Aktivierung des kanonischen Signaltransduktionsweges zur Stabilisierung des zytosolischen  $\beta$ -Catenin Proteins. Zusammen mit den Transkriptionsfaktoren TCF-7 und LEF-1 werden WNT-sensitive Gene im Zellkern exprimiert. Über den WNT-vermittelten Transduktionsweg kommt es in erster Linie zur Zelldifferenzierung, Zellproliferation und Reduktion der osteoblastären und osteozytären Apoptoserate (66). Sklerostin (SOST) ist ein Antagonist der WNT-Moleküle und führt über Bindung an LRP 5 und LRP 6 zu einer Hemmung des WNT/ $\beta$ -Catenin Signaltransduktionsweges. Auf diese Weise kann die Differenzierung der Osteoblasten und die Knochenmasse kontrolliert werden (92).

Osteozyten bilden mit 95% die Mehrheit der Knochenzellen. Osteozyten sind terminal differenzierte Osteoblasten, die während der Mineralisierung in die Knochenmatrix eingeschlossen werden. Die Osteozyten sind vollständig in die Lakunen des Knochengewebes

eingebettet. Durch sogenannte Canaliculi sind sie untereinander und mit den Zellen der Knochenoberfläche verbunden (125). Die Funktion der Osteozyten wurde oft unterschätzt und war lange ungeklärt. In den letzten Jahren kristallisierte sich die zentrale Rolle der Osteozyten im Knochenhalt und Remodelling heraus. Osteozyten können auf mechanische Reize und Kraftereinwirkung reagieren sowie spezifische Signale an die Zellen der Knochenoberfläche senden und so den Knochenaufbau bzw. Knochenumbau stimulieren. Des Weiteren fungieren Osteozyten durch die Synthese von z.B. Dentin Matrix Protein 1 (DMP-1), Fibroblast growth factor 23 (FGF 23) und Sklerostin als endokrine Zellen und nehmen dadurch Einfluss auf die Regulation des Knochen- und Phosphatstoffwechsels (22).

Osteoklasten sind von hämatopoetischen Stammzellen abstammende mehrkernige Riesenzellen und fungieren als Gegenspieler der Osteoblasten. Für die Differenzierung der Osteoklasten aus monozytären Vorläufern bedarf es der Anwesenheit des Macrophagen Colony Stimulating Factors (MCF) und des Tumor Nekrose Faktors RANKL (Rezeptor Antagonist of NF- $\kappa$ B-Ligand). RANKL wird von den mesenchymalen Zellen und den Präosteoblasten exprimiert, bindet an den Plasmarezeptor RANK auf der Monozythenoberfläche bzw. Präosteoklasten und führt zur vollständigen Ausdifferenzierung von Osteoklasten. Reguliert wird die Osteoklastenbildung durch das Osteoprotegerin (OPG), das kompetitiv an RANK bindet und die Osteoklastenbildung hemmt (106). Das Gleichgewicht zwischen RANKL und OPG wird durch verschiedene Hormone und Zytokine erreicht. Die Zytokine, die im Rahmen von Entzündungsreaktionen von Makrophagen gebildet werden, wie Interleukin-1, Interleukin-6, Tumornekrosefaktor alpha und Prostaglandin-E, sowie Parathormon und Glukokortikoide stimulieren die Osteoklasten und vermindern die OPG-Produktion (65, 86, 116). Interleukin-4, Transforming growth factor beta und Östrogene stimulieren die OPG-Produktion und hemmen die Osteoklasten (65, 116).

Das Skelett erreicht die maximale Knochendichte im Alter zwischen 25 und 30 Jahren. Die größte Knochendichtezuwachsrate pro Jahr liegt im jugendlichen Alter zwischen dem 10. und 17. Lebensjahr. Nach dem 30. Lebensjahr setzt eine negative Knochenbilanz ein. Bei beiden Geschlechtern geht durchschnittlich 1% der Knochenmasse pro Jahr verloren. Mit dem abrupten Abfall der Östrogenkonzentration nach der Menopause kommt es bei der Frau zu einem gesteigerten Knochenverlust von bis zu 4% pro Jahr (6).

Grundsätzlich liegt der Osteoporose ein Missverhältnis zwischen dem Knochenabbau und dem Knochenaufbau zugrunde, wobei die Osteoporose anhand des Knochenumsatz in „high turnover“ und „low turnover“- Osteoporose eingeteilt werden kann.

Die negative Knochenbilanz kann durch folgende Ursachen bedingt sein (5, 116, 120):

- Erhöhte Aktivität der Osteoklasten bei normaler Osteoblastenfunktion („high turnover“)
- Normale Osteoklastenaktivität bei verminderter Aktivität der Osteoblasten („low turnover“)
- Verminderte Aktivität der Osteoklasten und Osteoblasten („Knochenatrophie“)

### **1.1.4 Risikofaktoren der Osteoporose**

Die Höhe der maximalen Knochendichte eines jungen Erwachsenen ist zumeist genetisch bedingt. Um das maximale genetische Potential jedoch ausschöpfen zu können ist es wichtig Störfaktoren wie Diäten und ungesunde Lebensweisen im heranwachsenden Alter zu vermeiden. Die tägliche Kalziumaufnahme, regelmäßige Bewegung, eine ungestörte Zunahme an Gewicht und Körpergröße und eine adäquate Produktion der Geschlechtshormone haben einen großen Einfluss auf die spätere maximale Knochendichte und damit auch auf das Osteoporoserisiko im Alter (56).

Das Knochenwachstum ist mit dem Verknöchern der Wachstumsfugen in der Pubertät abgeschlossen. Im Erwachsenenalter wird der Knochen ständig ab- und umgebaut um sich den wechselnden Bedürfnissen anzupassen. Frauen haben genetisch bedingt ein zarteres Knochengestüt als Männer, außerdem bewirken Östrogene bei Frauen nicht das gleiche Knochenwachstum wie Testosteron beim Mann. Insgesamt liegt die maximale Knochendichte bei Männern etwas höher als bei Frauen und ist somit bezeichnend für das zeitlich spätere Auftreten der Osteoporose beim Mann (116). Schober et al. fanden in ihrer Studie zum Wirbelkörperwachstum unter gesunden Kinder und Jugendlichen heraus, dass nach Abschluss des Wirbelkörperwachstums mit etwa 18 Jahren die männlichen Studienteilnehmer eine um 25-30% größere Wirbelkörperfläche aufwiesen als die gleichaltrigen weiblichen Studienteilnehmer (132). Der Abfall der Östrogenproduktion mit dem Beginn der Menopause führt bei der Frau zu einem beschleunigten Knochenabbau. Frauen im Alter von 40 bis 70 Jahren verlieren bis zu 40% ihrer Knochenmasse, während der Mann im gleichen Zeitraum nur 12% verliert (6).



Der charakteristische Verlust an Knochenmasse ist oft schmerzlos, symptomatisch wird die Osteoporose erst mit dem Auftreten von Frakturen (103).

Klassische Risikofaktoren für Osteoporose-assoziierte Frakturen sind in Tabelle 3 dargestellt (46, 82):

**Tab. 3: Risikofaktoren für Osteoporose-assoziierte Frakturen**

<b>Subgruppe</b>	<b>Risikofaktor</b>
Allgemeine Risikofaktoren	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Weibliches Geschlecht</li> <li>- Lebensalter (pro Dekade verdoppelt sich das Frakturrisiko)</li> <li>- Wirbelkörperfrakturen (Risiko für neue Frakturen nimmt kontinuierlich mit einer Fraktur zu)</li> <li>- Positive Familienanamnese</li> <li>- Nichtvertebrale Frakturen nach dem 50. Lebensjahr</li> <li>- Untergewicht (Body Mass Index &lt; 20)</li> <li>- Nikotinabusus</li> <li>- Immobilität</li> <li>- Rezidivierende Stürze</li> <li>- Schwangerschaft und Stillzeit</li> <li>- Größenabnahme</li> </ul>
Genetische oder konstitutionelle Risikofaktoren	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Ethnizität (weiße oder asiatische Rasse)</li> <li>- Positive familiäre (mütterliche) Frakturanamnese</li> <li>- Vorzeitige natürliche Menopause (&lt; 45 Jahre)</li> <li>- Späte Menarche (&gt; 15 Jahre)</li> <li>- Niedrige endogene Östrogen-Expositionszeit (&lt; 30 Jahre)</li> <li>- Kleine zierliche Gestalt</li> </ul>
Lifestyle und Ernährung	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Kalziumarme Ernährung (&lt; 400mg/Tag)</li> <li>- Exzessiver Alkohol-/Nikotinkonsum</li> <li>- Körperliche Inaktivität</li> <li>- Extrem lange Immobilisation</li> <li>- Extrem lange parenterale Ernährung</li> <li>- Geringe oder fehlende Sonnenlichtexposition</li> </ul>

## 1.2 Diagnostik der Osteoporose

Die diagnostischen Maßnahmen zur Abklärung einer Osteoporose beinhalten folgende Punkte (25, 36):

- Anamnese und körperliche Untersuchung
- Osteodensitometrie mittels Dual-X-Ray-Absorptiometrie (DEXA) an der Lendenwirbelsäule (LWS) und am proximalen Femur
- Laboruntersuchung (Basislabor)

- Evtl. Röntgenaufnahmen der Brust- oder Lendenwirbelsäule in zwei Ebenen
- Zur differentialdiagnostischen Abklärung bei Verdacht auf maligne Erkrankungen: Computertomografie (CT), Magnetresonanztomografie (MRT), Skelettszintigramm, Knochenbiopsie

### **1.2.1 Anamnese und körperliche Untersuchung**

Eine gründliche Anamnese ist unerlässlich zur Diagnosestellung einer Osteoporose sowie der Abschätzung des individuellen Osteoporoserisikos. Dies erfolgt zumeist durch einen standardisierten Fragebogen. Bei der Erstvorstellung des Patienten ist es wichtig in einem ausführlichen Anamnesegespräch die persönlichen und gesundheitsbezogenen Risikofaktoren zu ermitteln und zu dokumentieren. Hierzu zählen Alter, Geschlecht, Gewicht, gynäkologische Anamnese mit Menarche und Menopause, Schwangerschaften und Stillzeiten sowie Östrogenmangelzustände. Erfragt werden sollten außerdem erlittene Frakturen, Operationen am Magen-Darm-Trakt, langfristige Medikamenteneinnahme und die familiäre Osteoporosebelastung bei Verwandten ersten Grades (6, 49). Der Lebensstil eines Patienten einschließlich allgemeiner Ernährungs- und Lebensgewohnheiten, wie z.B. die tägliche Kalziumzufuhr, Nikotin- und Alkoholkonsum vervollständigen die Anamnese.

Bei der körperlichen Untersuchung wird die aktuelle Körpergröße sowie deren Abnahme zur maximalen Körpergröße im jugendlichen Alter erfasst. Die Messung von Körpergröße und Gewicht sollte in regelmäßigen Abständen erfolgen. Zusätzlich werden die Statik, Haltung, Koordination, Klopfschmerz und Beweglichkeit der Wirbelsäule sowie der Muskeltonus und Muskelverspannungen beurteilt (4, 10). Der „Timed up& go-Test“ sowie der „Chair-rising-Test“ und der „Tandemstand-Test“ sind einfache Tests, die helfen die Muskelkraft und Koordination des Patienten zu beurteilen (36).

Bei der Inspektion des Bewegungsapparates sollte auf folgende Punkte geachtet werden (150):

- Rundrücken
- Klopf- und Stauchungsschmerz von Wirbelsäulensegmenten; Fersenfallschmerz
- „Tannenbaumphänomen“
- „Osteoporosebäuchlein“
- Hyperlordose des Lendenwirbelsäule
- Kompensatorische Hyperlordose der Halswirbelsäule

- Kompensatorische Knieflexion im Stehen
- „Baastrup-Syndrom“/ „kissing spine“
- Rippenbogenrandschmerz
- Myotendinosen im Schulter- und Nackenbereich
- Verlagerter Körperschwerpunkt nach ventral

### **1.2.2 Basislabor und osteoporosespezifisches Labor**

Zur Diagnostik der Osteoporose steht ein laborchemisches Basisprogramm zur Verfügung. Die laborchemische Untersuchung besitzt jedoch nur Aussagekraft bei der Osteoporosediagnostik im Zusammenhang mit einer ausführlichen Anamnese, klinischen Untersuchung und z.B. einer Osteodensitometrie. Sie ist aber einer der wichtigsten Faktoren für die Diagnostik von sekundären Osteoporosen und deren Differentialdiagnosen. Ein unauffälliges Labor, bei begründetem klinischem Verdacht, schließt eine sekundäre Osteoporose nicht aus sondern gibt Anlass für weitere Diagnostik.

Zum Basislabor gehören folgende Parameter: kleines Blutbild, C-reaktives Protein/ Blutsenkungsgeschwindigkeit, Kreatinin, Kalzium, Phosphat, alkalische Phosphatase, Glukose und die Transaminasen, Eiweißelektrophorese zum Ausschluss entzündlicher, maligner und hämatologischer Erkrankungen und ggf. 25- Hydroxy- Vitamin D3. Zusätzlich können bei begründetem Verdacht und entsprechender Indikation folgende Serumtests durchgeführt werden: T3/T4/TSH, Testosteron, LH, FSH, Prolaktin, Östradiol (114).

Zur Beurteilung des dynamischen Knochenstoffwechsels existieren biochemische Marker, die durch Blut- und Urintest nachgewiesen werden können. Sie dienen der Beurteilung der Aktivität des Knochenumbaus.

Parameter des Knochenaufbaus sind die alkalische Phosphatase, Osteokalzin, Osteonectin und Prokollagen- Propeptid. Die Parameter des Knochenabbaus sind vor allem Kollagenabbauprodukte und Kollagen- Quervernetzungsprodukte sogenannte „Cross- links“, wie Pyridinolin- Crosslinks, Hydroxyprolin, tartratresistente saure Phosphatase und glykosylierte Hydroxylysine (48, 130). Die Bestimmung der Knochenmarker ist bei Patienten mit erhöhtem Osteoporoserisiko sinnvoll, da sie Aussagen über das Frakturrisiko treffen. Eine wichtige Aufgabe kommt ihnen bei der Überwachung und Verlaufskontrolle einer Therapie mit knochenwirksamen Medikamenten zu, da sie die schnellen Veränderungen im Knochenstoffwechsel spezifisch anzeigen können (48).

### **1.2.2.1 Kalzium und Phosphat**

Der Kalziumgehalt im Knochen nimmt einen entscheidenden Einfluss auf die Knochenqualität des menschlichen Skeletts. 99% des Kalziums im Organismus befinden sich als Hydroxylapatitkristalle eingelagert im Knochen. 1% des Kalziums befindet sich im Extrazellulärraum und dient als wichtiger Reservespeicher (63). Kalzium übernimmt im menschlichen Organismus wichtige Aufgaben. Es spielt nicht nur bei der Knochenmineralisation eine entscheidende Rolle, sondern übernimmt wichtige Funktionen bei der elektromagnetischen Kopplung der Muskulatur und hilft als second messenger bei der Zellkommunikation (135).

Die Kalziumhomöostase wird hormonell durch Parathormon, Kalzitinin und Calcitrol aufrecht erhalten, wobei der Kalziumhaushalt eng mit dem Phosphathaushalt verbunden ist. Parathormon und Kalzitinin sind Gegenspieler bei der Kalzium- und Phosphathomöostase. Sinkt das Serumkalzium kommt es zur gesteigerten Ausschüttung von Parathormon aus den Epithelkörperchen. Parathormon bewirkt einen Anstieg der renalen Phosphatausscheidung und Kalziumrückresorption (74). Die entstehende Hypophosphatämie bewirkt eine vermehrte renale Synthese von 1,25(OH)-Vitamin D<sub>3</sub>, wodurch die enterale Kalziumresorption gesteigert wird. Parathormon führt indirekt über die Aktivierung von Osteoklasten zu einer Mobilisierung von Kalzium und Phosphat aus dem Knochen (135).

Ein erhöhter Serumkalziumspiegel stimuliert die Ausschüttung von Kalzitinin aus den C-Zellen der Schilddrüse und bewirkt durch eine verminderte renale Kalzium- und Phosphatresorption die Senkung des Kalziumspiegels. Kalzitinin hemmt die Osteoklasten und fördert den Einbau von Kalzium in den Knochen (135).

Durch eine pH-Wert-Verschiebung kann sich der Anteil des ionisierten Kalziums am Gesamtkalzium ändern. Eine Azidose steigert den Anteil des ionisierten Kalziums, eine Alkalose senkt ihn. Bei einer anhaltenden Azidose wie z.B. einer Niereninsuffizienz, kommt es durch die geringere Phosphatelimination und einer erhöhten Freisetzung aus dem Knochen gehäuft zu Hyperphosphatämien. Mit dem Anstieg der Phosphatkonzentrationen droht bei normaler Serumkalziumkonzentration, aber insbesondere bei einer erhöhten Serumkalziumkonzentration, ein erhöhtes Kalzium-Phosphat-Produkt.

Die Serumphosphatkonzentration wird hauptsächlich durch die beiden phosphaturisch wirkenden Hormone Parathormon und FGF-23 reguliert. Eine Hyperphosphatämie induziert den Anstieg der Synthese von Parathormon und FGF-23. Beide supprimieren durch

Hemmung der renalen  $1\alpha$ -Hydroxylase die Calcitriolsynthese (129, 136). Das von den Osteozyten und Osteoblasten gebildete FGF-23 reguliert im Wesentlichen die renale Phosphatelimination (77). Durch die vermehrte Synthese des phosphaturisch wirkenden FGF-23 kann die renale Phosphatelimination auch bei fortschreitender Niereninsuffizienz noch aufrecht erhalten werden. Nach neueren Erkenntnissen ist der Calcitriolabfall in den frühen Phasen einer Niereninsuffizienz weniger auf die verminderte renale Synthese, sondern auf die suppressive Wirkung der ansteigenden FGF-23-Spiegel zurückzuführen (75).

Das Gesamtkalzium liegt im Serum bei 2,0-2,6 mmol/l. Etwa 45% des Serumkalziums sind an Albumin gebunden, 5% liegen komplexgebunden an organische Säuren wie Bikarbonat, Zitrat oder Phosphat vor, die restlichen 50% liegen als ionisierte biologisch aktive Form vor. Im Labor wird das Gesamtkalzium bestimmt, das in der diagnostischen Aussage gut mit dem ionisierten Kalzium korreliert. Der normale tägliche Kalziumbedarf eines Erwachsenen liegt bei 1000 mg pro Tag (63). Ein erhöhter Bedarf besteht bei Jugendlichen, in der Schwangerschaft, Stillzeit, postmenopausal und bei Männern über 65 Jahre.

Die normale Serumphosphatkonzentration liegt bei 0,84-1,45 mmol/l. 20% sind dabei proteingebunden.

### **1.2.2.2 Vitamin D**

Vitamin D spielt eine wesentliche Rolle bei der Regulierung der Kalzium-Phosphat-Homöostase. Der Vitamin D-Bedarf des Menschen wird entweder über die Aufnahme mit der Nahrung oder über die Eigensynthese aus Vorstufen in der Haut gedeckt. Die Haut muss dabei mit ultraviolettem Sonnenlicht (UV-B-Licht mit einer Wellenlänge von 290 bis 310 nm) bestrahlt werden. Das in der Haut gebildete oder mit der Nahrung aufgenommene Vitamin D gelangt in die Leber und wird zum speicherfähigen 25-Hydroxyvitamin D (25(OH)D) hydroxyliert. Durch eine weitere Hydroxylierung in den Nieren durch das Enzym  $1\alpha$ -Hydroxylase entsteht das biologisch wirksame Metabolit 1,25-Dihydroxy-Vitamin D-Hormon (1,25-(OH)D) (128). Die Aktivität der  $1\alpha$ -Hydroxylase wird durch die Konzentrationen an Kalzium, Phosphat und Parathormon reguliert. Die Biosynthese sinkt durch einen steigenden Kalzium- und Phosphatspiegel und steigt bei einer hohen Parathormonkonzentration im Serum. Der aktive Vitamin D-Metabolit 1,25-OH-D bewirkt die gesteigerte enterale Kalziumresorption, die Rückresorption von Kalziumionen in den Nierentubuli und fördert zusammen mit Parathormon die Osteoklastenaktivität, was zu einer gesteigerten Kalziummobilisierung aus dem Knochen führt (63).

Bis heute ist nicht ausreichend geklärt, wie hoch der Vitamin D-Spiegel des Menschen im Serum sein muss, um einen gesunden Knochenstoffwechsel zu gewährleisten. Oft wird ein Serumspiegel von 30 ng/ml empfohlen, um die Gefahr einer Osteopenie, Osteoporose sowie Muskelschwäche und daraus folgende Stürze zu verhindern (32, 68). Bischoff-Ferrari et al. 2010 (14) empfiehlt, basierend auf den Ergebnissen einer randomisierten Doppel-Blind-Studie, eine mittlere Vitamin D-Serumkonzentration von 75-110 nmol/l (30-44 ng/ml) um das Sturz- und Frakturrisiko signifikant zu senken. Dies kann durch eine tägliche Vitamin D-Zufuhr von 1800-4000 IU erreicht werden (14).

Ein unzureichender Vitamin D-Serumspiegel liegt bei einem Großteil der deutschen Bevölkerung vor und stellt ein großes Gesundheitsproblem in Deutschland dar (64). Zu Vitamin D-Mangelzuständen kommt es vor allem durch den fehlenden Einfluss der UV-Strahlung in den Wintermonaten und bei Patienten mit geringer Aufenthaltsdauer im Freien. Weitere Einflussfaktoren sind neben den klimatischen und geografischen Gegebenheiten die Pigmentierung der Haut, die Hautdicke, Anwendung von Sonnenschutzmitteln und die kulturelle Kleiderordnung (41, 68, 128).

### **1.2.2.3 Parathormon**

Parathormon wird in den vier Epithelkörperchen gebildet und in Abhängigkeit von der Serumkalziumkonzentration ausgeschüttet. Die Parathormonsekretion unterliegt einer physiologischen negativen feedback-Regulation mit Kalzium. Bei erniedrigtem Kalziumspiegel steigt, bei erhöhtem Kalziumspiegel sinkt die Parathormonsekretion (135). Ein Phosphatanstieg im Serum führt ebenfalls zur vermehrten Sekretion von Parathormon (136).

Über eine Stimulation der renalen Adenylatzyklase wird über die Nieren vermehrt Phosphat ausgeschieden und Kalzium reabsorbiert. Durch den sinkenden Phosphatspiegel wird die  $1\alpha$ -Hydroxylase stimuliert. Dies bewirkt eine vermehrte Synthese von  $1,25(\text{OH})\text{D}$ , was wiederum die enterale Kalziumabsorption fördert.

Die physiologische Konzentration an PTH liegt bei 12-65 pg/ml. Eine negative Kalziumbilanz des Knochens tritt bei pathologisch erhöhten PTH-Konzentrationen ein. Die negative feedback-Regulierung bleibt bei Hyperkalzämie infolge eines Tumorleidens, Vitamin D-Intoxikation und Sarkoidose erhalten. Bei diesen Patienten finden sich supprimierte PTH-Spiegel. Dagegen sind beide Parameter beim Hypoparathyreoidismus erniedrigt und beim primären Hyperparathyreoidismus erhöht (63).

### **1.2.3 Bildgebene Verfahren**

Im Anfangsstadium der Osteoporose treten zumeist keine ausgeprägten klinischen Symptome auf, weshalb die bildgebenden Verfahren in der Früherkennung der Osteoporose eine entscheidende Rolle spielen. Die Grundlage der bildgebenden Verfahren zur Diagnostik von osteoporotisch veränderten Knochen stellen die konventionelle Röntgenaufnahme und die verschiedenen Methoden zur Knochendichtemessung dar.

#### **1.2.3.1 konventionelle Röntgendiagnostik**

Die konventionelle Röntgendiagnostik kommt häufig dann zum Einsatz, wenn bereits Beschwerden am Skelettsystem aufgetreten sind oder der dringende Verdacht einer Osteoporose-assoziierten Fraktur besteht. Daraufhin werden befundbezogene Röntgenbilder zumeist der BWS und LWS in zwei Ebenen oder der symptomatisch gewordenen Extremität angefertigt. An der Wirbelsäule sind hauptsächlich der achte und zwölfte Brustwirbelkörper (BWK) und der erste Lendenwirbelkörper (LWK) betroffen, weil sie die schwächste Region der Wirbelsäule darstellen und bei Belastung dort die größte Krafteinwirkung zustande kommt (40). Die Diagnostik der Osteoporose-assoziierten Wirbelkörperfraktur ist äußerst wichtig, da vorangegangene Frakturen das Risiko für weitere Frakturen um das fünf bis zwölfwache erhöhen und eine medikamentöse Therapie absolut indiziert ist (126). Nach den DVO-Leitlinien gilt auch der Verlust von mehr als vier Zentimeter Körpergröße seit dem 25. Lebensjahr als verdächtig für eventuelle Frakturen und ist eine weitere Indikation zur Röntgendiagnostik (36).

Die konventionelle Röntgendiagnostik ist vor allem zur differentialdiagnostischen Abklärung sekundärer Osteoporosen und bei unklaren Rückenschmerzen unentbehrlich. Zur Frühdiagnostik ist die konventionelle Röntgendiagnostik nur unzureichend geeignet, da eine vermehrte Strahlentransparenz des Knochengewebes erst nach einer Abnahme des Mineralsalzgehaltes von 30% sichtbar wird (117). Ein weiteres Zeichen der Osteoporose im Röntgenbild ist, neben der zunehmenden Strahlentransparenz, die vermehrte Sichtbarkeit der Vertikaltrabekel. Sie ist Folge der axialen Belastung durch das Gewicht des Oberkörpers, wobei bei beginnender Demineralisation zunächst die Horizontaltrabekel im Wirbelkörper abgebaut werden (117).

Mit zunehmender Reduktion der Knochenmasse kommt es insbesondere bei den Wirbelkörpern zu den Osteoporose-typischen Deformierungen. Bei der semiquantitativen

Einteilung nach Genant (50) erfolgt die Definition von Wirbelkörperfrakturen auf Grund der relativen Minderung der Wirbelkörperhöhe und Veränderung der Wirbelkörperform im Bezug zu benachbarten Wirbelkörpern. Grad 1 (leichtgradige Fraktur): bei einer 20-25% -igen WK-Höhenminderung, Grad 2 (moderate Fraktur): der Wirbel ist um 26-40% höhengemindert, Grad 3 (schwere Fraktur): Minderung über 40%. Die häufigste Deformität ist der Keilwirbel, bei dem die Wirbelvorderkante gesintert ist. Kommt es zur zentralen Eindellung der Ober- und Unterkante spricht man vom typischen Fischwirbel. Beim Plattwirbel ist die Hinterkante mitbeteiligt und es kommt zur vollständigen Kompression des gesamten Wirbelkörper (50).

### **1.2.3.2 Osteodensitometrie**

Die Knochendichte ist ein wichtiger Parameter zur Beurteilung der Knochenbrüchigkeit. Die Verminderung der Knochendichte um 10% geht mit einer Verdopplung des Frakturrisikos im Bereich der Wirbelsäule und einer Verdreifachung im Bereich des proximalen Femurs einher (4).

Laut den DVO-Leitlinien (36) wird eine Knochendensitometrie bereits dann empfohlen, wenn das Risiko für einen Patienten im Verlauf der nächsten zehn Jahre eine Osteoporose-bedingte Fraktur zu erleiden bei 20% liegt. Die direkte Knochendichtemessung ist die einzige Möglichkeit eine Osteopenie bzw. Osteoporose frühzeitig zu erkennen und spielt eine entscheidende Rolle bei der Abschätzung des Frakturrisikos.

Für die nicht-invasive Bestimmung der Knochendichte gibt es zwei unterschiedliche Methoden. Die Messung mit energiereicher Strahlung und die akustischen Messverfahren mit Ultraschall. Bei den Messverfahren mit energiereicher Strahlung verwendet man in aller Regel Röntgenenergie. Prinzipiell differenziert man bei den Messungen mit energiereicher Strahlung in planare und volumetrische Messverfahren. Das gemeinsame Prinzip beider Messverfahren ist die Messung der Absorption energiereicher Strahlung im Knochengewebe und somit der Rückschluss auf den Kalziumgehalt im Knochen (83).

### **1.2.3.3 Zwei-Spektren-Röntgenabsorptiometrie (Dual-Energy X-ray Absorptiometry; DXA; DEXA)**

Die am besten etablierte Methode zur Bestimmung der Knochendichte ist die DEXA-Methode. Entsprechend WHO und DVO-Leitlinien (148, 36) ist die DEXA das Standardverfahren zur Frühdiagnose der Osteoporose und Mittel der Wahl zur Verlaufskontrolle der antiresorptiven Therapie. Die DEXA-Messung wird derzeit allen



Frauen ab dem 60. Lebensjahr mit mehreren Risikofaktoren und allen Frauen ab dem 70. Lebensjahr auch ohne Risiken empfohlen (5). Spezielle Indikationen zur Durchführung einer DEXA sind laut DVO- Empfehlung:

- Periphere Fraktur nach nicht-adäquatem Trauma
- Radiologisch gesicherte osteoporotische Wirbelkörperfraktur
- $BMI < 20 \text{ kg/m}^2$ ; ungewollter Gewichtsverlust ( $> 10\%$  in den letzten Jahren)
- Hohes Sturzrisiko (zwei oder mehr Stürze in der Häuslichkeit im letzten halben Jahr)
- Hohes Risiko einer sekundären Osteoporose (z.B. Glukokortikoidmedikation, Anorexie, Alkoholoabusus)
- Jede Form der Störung des Sexualhormonhaushaltes

Bei der DEXA-Messung werden die für osteoporotische Frakturen empfindlichsten Skelettareale der Lendenwirbel (L1-L4), am proximalen Gesamtfemur („total hip“) und am Schenkelhals gemessen. Dabei wird die Masse kalziumhaltiger Kristalle pro Volumen im Knochen in  $\text{g/cm}^2$  bestimmt (81). Bei dieser Messmethode werden zwei Röntgenstrahlen unterschiedlicher Intensität durch den Knochen gesandt. Die Masse des Mineralgehaltes kann aus der Menge der Strahlung errechnet werden, die durch den Knochen gelangt. Die Messung erfasst neben den Wirbelkörpern auch die Wirbelbögen und die Dornfortsätze, die einen hohen Kompaktaanteil enthalten (6). Die DEXA-Messung ist ein Flächenmessverfahren, das durch kalksalzdichte Strukturen innerhalb des Strahlenganges verfälscht werden kann. Ursachen der Messwertverfälschung sind z.B. degenerative Veränderungen der Facettengelenke, verkalkte mesenteriale Lymphknoten, verkalkte Aorta abdominalis, positive Kontrastmittel, Wirbelkörperfrakturen, Metallimplantate, Spondylophyten, starke LWS-Lordose und Skoliose (117).

Vorteil der DEXA-Messung ist, dass sie keine hohe Belastung für den Patienten darstellt, da sie nicht-invasiv, schnell durchführbar und preiswert ist. Die DEXA-Methode hat eine Genauigkeit von 2-6% und eine hohe Reproduzierbarkeit und ist daher ideal für Kontrollmessungen. Die Strahlenbelastung mit 10-30  $\mu\text{S}$  (1/10-1/100 einer normalen Röntgenbelastung) ist sehr gering (6).

#### **1.2.3.4 quantitative Computertomographie (QCT)**

Die QCT Messung ist ein Volumenmessverfahren bei der ein dreidimensionales Bild des Messfeldes erstellt wird. Die Messung erlaubt eine Unterscheidung zwischen spongiösen und

trabekulären Knochen und ist das beste Verfahren um einen frühen Verlust an trabekulären Knochen an der Wirbelsäule aufzudecken (55). Gemessen wird meist am ersten und dritten LWK. Messungen im Hüftbereich sind mit den gängigen Geräten nicht möglich. Zur Bestimmung der jeweiligen Schichtebene wird zu Beginn der Analyse ein seitliches digitales Radiogramm der LWS angefertigt. Die gemessenen und mit einem Kalibrierphantom verglichenen Messwerte dürfen nicht mit dem T-Score verglichen werden, sondern müssen als Masse an Hydroxylapatit pro Volumeneinheit angegeben werden.

Die Strahlenbelastung der QCT ist gegenüber der DEXA erhöht. Die Genauigkeit bei dieser Messung liegt bei 5-10%. Zur Kontrolluntersuchung ist das QCT-Verfahren eher weniger geeignet, da immer dieselbe Schnittebene erforderlich ist.

Als neues Diagnoseverfahren für die Strukturanalyse der Knochenarchitektur bei der Osteoporose steht die hochauflösende pQCT (HR-pQCT) zur Verfügung. Das HR-pQCT ist ein nicht-invasives Verfahren zur dreidimensionalen Darstellung der Knochenmikrostruktur (70). Mittels HR-pQCT lassen sich dreidimensionale morphometrische Parameter sowie volumetrische Dichteparameter der kortikalen und trabekulären Bestandteile des Knochens erfassen. Hierzu zählen das Verhältnis von Knochenvolumen zu Trabekelvolumen sowie Strukturindizes wie Anzahl, Dicke und Abstand der einzelnen Trabekel, die Kortikalisdicke und die Knochendichte. Die Knochendichte wird als Kalziumhydroxylapatitgehalt der Trabekel und Kortikalis gemessen (47). Zebaze et al. 2010 (153) haben mittels HR-pQCT die Knochenstruktur des distalen Radius gemessen und konnten zeigen, dass vor allem der Verlust an kortikalen Knochen bei Frauen über 65 Jahren zu Frakturen führt. Eine weitere Anwendungsmöglichkeit der HR-pQCT ist die nicht-invasive Finite-Elementenanalyse zur Festigkeitsberechnung des Knochens, um das Frakturrisiko einschätzen zu können (99).

#### **1.2.3.5 quantitative Ultraschallmessung (QUS)**

Der große Vorteil des QUS ist der Verzicht auf Röntgenstrahlung und die Möglichkeit eine Aussage über die Knochenqualität zu erhalten. Prinzipiell beruht das Ultraschallverfahren auf zwei Messgrößen einer Schallwelle während sie den Knochen durchdringt:

- Der frequenzabhängigen Schallabsorption im Knochengewebe (BUA, broadband ultrasound absorption in dB/MHz)
- Der Schallgeschwindigkeit durch die Knochensubstanz (SOS, speed of sound in m/s)

Geeignete Knochen für eine QUS Messung sind Kalkaneus, Radius, Tibia und die Phalangen. Die Messung erfolgt anhand eines kombinierten Schallsender und –empfängers. Ein Transducer auf einer Seite der Ferse wandelt ein elektrisches Signal in eine Schallwelle um, die auf der anderen Seite des Knochens empfangen wird und in ein elektrisches Signal umgewandelt wird. Die BUA und SOS werden gemessen.

Die BUA gibt neben dem Mineralgehalt pro Volumeneinheit auch die elastischen Eigenschaften der Knochenarchitektur wieder. Es können Aussagen über die Kompaktastärke und Bälkchenarchitektur getroffen werden. Es besteht eine klare Abhängigkeit der Schalleitung zwischen einer guten Knochenstruktur auf Grund der trabekulären Vernetzung und einer messbar schnelleren Ultraschalltransmissionsgeschwindigkeit (83). Die QUS hat sich wegen ihrer einfachen Anwendung und fehlender Röntgenbelastung als Screening-Methode durchgesetzt. Sie kann aber die DEXA-Methode im Bereich der Wirbelsäule und Hüfte, also den frakturgefährdetsten Strukturen bei einer Osteoporose, nicht ersetzen.

### **1.2.3.6 Knochenhistologie**

Die DEXA-Messung ist die zentrale Größe bei der Osteoporosediagnostik und ist zur Beurteilung des Frakturrisikos am besten geeignet. Zur Beurteilung der Knochenarchitektur und des Mineralisierungsgrades kann jedoch auch die Knochenhistologie eingesetzt werden. Sie ist bis heute der diagnostische Goldstandard zur Beurteilung sowie zur Abklärung einer sekundären Osteoporose, wie z.B. der renalen Osteopathie oder der systemischen Mastozytose (74, 111).

## **1.3 Prävention und Therapie**

### **1.3.1 Nicht-medikamentöse Therapie und Prävention**

Zur Prävention der Osteoporose gibt es eine Vielzahl von Ansätzen nicht-medikamentöser Art, die möglichst im jugendlichen Alter beginnen sollten.

Ziel der Osteoporoseprophylaxe ist es, im Kindes- und Jugendalter, eine optimale Knochenmasse aufzubauen (42). Ein wesentlicher Faktor ist dabei eine ausgewogene und knochenfreundliche Ernährung mit ausreichender Zufuhr von Kalzium und Vitamin D (88, 109). Geeignete Kalziumlieferanten in unserer Nahrung sind vor allem Milch und Milchprodukte wie Käse und Joghurt sowie einige Gemüsesorten. Die tägliche Kalziumzufuhr sollte für Kinder- und Jugendliche etwa 800- 1500 mg betragen (32). Ein

Erwachsener sollte mindestens 1000 mg Kalzium pro Tag zu sich nehmen. Insbesondere Frauen haben auf Grund des Östrogendefizits während der Menopause ein hohes Risiko an Osteoporose zu erkranken und Frakturen zu erleiden. Umso wichtiger ist es, dass Frauen im Kindes- und Jugendalter auf eine ausgeglichene und knochenfreundliche Ernährung achten. Kalkwarf et al. 2003 (78) fanden in ihrer Studie unter 3251 Frauen mit 20 Jahren Beobachtungszeit heraus, dass Frauen die keine ausreichende Kalziummenge in der Kindheit konsumierten, im Erwachsenenalter mit einer geringeren Knochendichte an der Hüfte sowie einem erhöhten Frakturrisiko konfrontiert wurden.

Vitamin D ist nur in wenigen Lebensmitteln, wie z.B. fettreichem Fisch (Hering und Makrele) und in deutlich geringerem Maße in Leber, Margarine, Eigelb und einigen Speisepilzen enthalten. Die Menge des über die Nahrung aufgenommenen Vitamin Ds reicht jedoch nicht aus, um den körpereigenen Bedarf zu decken. Überwiegend wird der Vitamin D-Bedarf durch die endogene Synthese in der Haut unter Einfluss des Sonnenlichtes gedeckt (128). Auch wenn ältere Menschen nur noch wenig Vitamin D in der Haut synthetisieren können, sollten sie auf eine tägliche Sonnenexposition von 30 Minuten nicht verzichten. Bei regelmäßigen Aufenthalten im Freien stammen unter hierzulande üblichen Lebensbedingungen schätzungsweise 80-90% des Vitamin D im Körper aus der endogenen Synthese in der Haut und die restlichen 10-20% werden mit der Nahrung aufgenommen (41). Ein Vitamin D-Defizit wird assoziiert mit Muskelschwäche, Störungen des Körpergleichgewichts und der neuromuskulären Koordination, die wiederum mit einem erhöhten Sturzrisiko und folglich sturzabhängigen Frakturen einhergeht (68, 69, 112).

Schon im Kindes- und Jugendalter sollte regelmäßige sportliche Betätigung ein selbstverständlicher Bestandteil des täglichen Lebens sein. Bei älteren Menschen sollte ein individuelles regelmäßiges Training ein wichtiger Bestandteil der Prävention und nicht-medikamentösen Therapie sein. Regelmäßiges körperliches Training führt zu einer Reduktion von Schmerzen, Stärkung der Muskulatur, Verhinderung von Stürzen und Steigerung der Mobilität und Lebensqualität (11, 71, 79). Bereits eine geringe sportliche Betätigung kann zu einem positiven Effekt auf die Knochenmasse führen (114). Alle Bewegungen die Zug und Druck am Knochen ausüben (Krafttraining, Aerobic) haben einen anabolen Effekt auf den Knochenstoffwechsel und tragen so zu dem Erhalt bzw. Aufbau der Knochenmasse bei. Immobilität führt zu einem Verlust an Knochenmasse (113). Bei bereits bestehender Osteoporose zielen die Bewegungsübungen nicht auf den Zuwachs an Knochenmasse hinaus, sondern auf die Verbesserung der Lebensqualität und Förderung der Mobilität um vor

weiteren Frakturen zu schützen. Schröder et al. 2012 (133) konnten in ihrer Vergleichsstudie unter 44 Osteoporosepatienten in Rostock zeigen, dass Schlingentraining einen positiveren Effekt auf die körperliche Fitness, Minderung von Schmerzen sowie die Körperwahrnehmung, mit verbesserter Aufrichtung der Wirbelsäule hat, als herkömmliche Physiotherapie.

Abgesehen von diesen Maßnahmen sollte auf die Reduktion von Risikofaktoren wie z.B. Nikotin- und Alkoholabusus, phosphatreiche Ernährung und eine sturzgefährdende Umgebung geachtet werden.

### **1.3.2 Medikamentöse Therapie**

Es gibt eine Reihe verschiedener Medikamente zur Behandlung der Osteoporose. Die zur Therapie eingesetzten Medikamente zielen darauf ab einen weiteren Knochendichteverlust zu vermeiden und die Knochenstruktur zu erhalten. Im Allgemeinen werden die Pharmaka auf Grund ihres Wirkmechanismus in antiresorptive und anabole Substanzen klassifiziert. Antiresorptive Substanzen, wie Östrogene und Bisphosphonate, hemmen die Osteoklastenaktivität, während anabole Substanzen, wie Parathormon und Strontium-Ranelat, vorwiegend auf die Osteoblasten wirken.

- Antiresorptive Substanzen
  - Bisphosphonate, z.B. Alendronat und Ibandronat
  - Selective Estrogen Receptor Modulators, z.B. Raloxifen
  - Hormonsubstitution mit Östrogenen, Östrogen-Gestagen
  - Kalzitinin
  - Vitamin D-Metabolite, z.B.  $1\alpha$ -Hydroxy-Vitamin D3 und Calcitrol
  - Basistherapie mit Calcium und Vitamin D
- Osteoanabole Substanzen
  - Parathormon, z.B. Teriparatid
  - Strontium-Ranelat
  - Fluoride, z.B. Natriumfluorid

#### **1.3.2.1 Kalzium und Vitamin D als Basistherapie**

Aufgrund fehlender enteraler Kalziumresorption bei inadäquater Kalzium- und Vitamin D-Aufnahme kommt es zwangsläufig zu einer negativen Knochenbilanz und somit zur Abnahme der Knochenmineraldichte. Deshalb stellt die Kalziumsupplementierung, in Zusammenhang

mit Vitamin D, eine wesentliche Grundlage der Osteoporoseprophylaxe sowie der Osteoporosetherapie dar. Eine tägliche Kalziumzufuhr von insgesamt 1000-1500 mg über die Nahrung oder ergänzend durch Kalziumpräparate wird derzeit einheitlich empfohlen (10, 32, 81, 108, 114). Bei einer Kombinationstherapie sollten außerdem 800 IU Vitamin D zugeführt werden (7, 28, 36, 113).

Die Effektivität der Kalziumsupplementierung in Bezug auf den verzögerten Knochenmassenverlust und deren Einfluss auf die Prävention einer Fraktur wurde in den letzten Jahren stark diskutiert. Grund der Diskussion war der Verdacht von Bolland et al. 2008 (20), dass eine zusätzliche Supplementierung von Kalzium bei ausreichender Kalziumaufnahme über die Nahrung vermehrt zu Herzinfarkten führt. Tang et al. 2007 (141) analysierten 29 randomisierte Studien im Hinblick auf den Zusammenhang zwischen Kalzium- und/oder Vitamin D-Supplementierung und das Auftreten von Frakturen und die Veränderung der Knochendichte. Es konnte gezeigt werden, dass bei einer durchschnittlichen Behandlungsdauer von 3-5 Jahren das Frakturrisiko und die Knochendichte an der Hüfte und Wirbelsäule signifikant gesenkt wird. Dies entspricht den Ergebnissen von Chapuy et al. 1992 (28). Sie fanden in ihrer Studie unter 3270 gesunden, im Pflegeheim lebenden Frauen über 80 Jahre heraus, dass hüftgelenksnahe Frakturen um ca. 40% und nicht-vertebralen Frakturen um ca. 30% reduziert werden, wenn eine Supplementierung mit Kalzium und Vitamin D über mindestens 18 Monate erfolgt. Dawson-Hughes et al. 1997 (38) zeigten solche Ergebnisse nur im ersten Jahr einer Supplementierung.

Die Wirksamkeit von Vitamin D, einen sekundären Hyperparathyreoidismus zu korrigieren, dem Knochenmasseverlust entgegen zu wirken und die Knochendichte zu erhöhen, diskutierte Lips P (96) in einem Reviewartikel. Die für das Review herangezogenen Studien konnten belegen, dass ein Vitamin D-Defizit durch eine regelmäßige Vitamin D-Zufuhr ausgeglichen werden kann und somit ein Knochenmasseverlust, Muskelschwäche und daraus resultierende Stürze mit der Gefahr von Frakturen verringert werden können (13, 96, 112). Die Gabe von Vitamin D verbessert nicht nur die Mineralisation des Knochens sondern steigert auch die Muskelkraft und Koordination (112). Bischoff et al. 2003 (12) untersuchten in einer Studie den Effekt einer kombinierten Therapie mit 800 IU Vitamin D3 und 1200 mg Kalzium versus einer Monotherapie mit Kalzium auf das Sturzrisiko stationärer geriatrischer Patienten. In der zwölfwöchigen Behandlungszeit verbesserte sich unter der Kombinationstherapie die Muskelkraft der Patienten und die Stürze reduzierten sich um 49%. Die Monotherapie mit

Kalzium hatte keinen Effekt auf die neuromuskuläre Funktion und das Sturzrisiko bei älteren Menschen.

### **1.3.2.2 Bisphosphonate**

Bisphosphonate sind heute Standard in der Therapie der Osteoporose. Sie sind Derivate des Pyrophosphats und wirken vorwiegend an den Osteoklasten. Ihre Wirkung erzielen die modernen stickstoffhaltigen Bisphosphonate über eine Anreicherung an der Knochenoberfläche und eine Hemmung der Osteoklastenaktivität. Durch eine Hemmung der Enzymaktivität im Mevalonatstoffwechsel wird die Osteoklastenapoptose induziert (81). Es kommt zur Verminderung der Knochenresorption bei gesteigerter Knochenmineralisation. Außerdem verhindern Bisphosphonate die Verankerung von Wachstumsfaktorrezeptoren in den Osteoklasten und sind neben dem Einsatz bei postmenopausaler Osteoporose, Morbus Paget oder der Tumor-assoziierten Hyperkalzämie auch für die Behandlung von Knochenmetastasen zugelassen (59).

Bisphosphonate sind durch eine schlechte orale Bioverfügbarkeit charakterisiert. Die im Allgemeinen verwendeten stickstoffhaltigen Bisphosphonate haben eine enterale Resorptionsquote unter 1%. Bis zu 50% der Bisphosphonate werden im Knochen gespeichert und der Rest renal eliminiert (81). Die Halbwertszeit im Knochen kann bis zu 12 Jahre betragen (59).

Für die Osteoporosetherapie sind folgende Bisphosphonate zugelassen: Alendronat, Risedronat, Etidronat, Ibandronat, Zolendronat.

In zahlreichen kontrollierten Studien wie der BONE-Studie (31), der VERT-Studie (60, 122) bzw. der HORIZON-Studie (16) konnte der positive Effekt der Bisphosphonate auf die Risikoreduktion bezüglich vertebraler Frakturen nachgewiesen werden. Der positive Einfluss auf die Knochendichte sowie auf die Reduktion nicht-vertebraler Fraktur konnte in weiteren Studien nachgewiesen werden (15, 34, 73, 93).

### **1.3.2.3 Parathormon und Teriparatid (PTH)**

Parathormon und sein Analoga Teriparatid (PTH 1-34) sind in der Osteoporosetherapie von postmenopausalen Frauen mit einer manifesten Osteoporose und Frakturgefährdung zugelassen.

Parathormon wirkt osteoanabol. Es stimuliert primär Osteoblasten und Stomazellen, die wiederum über Zytokine Osteoklasten stimulieren. Der gesamte Knochenumbauzyklus wird aktiviert. Der osteoanabole Knochenanbau wird hierbei jedoch stärker stimuliert, was zu einer Zunahme der Knochenmasse, Knochenfestigkeit und Abnahme des Frakturrisikos führt (110). Die Behandlung mit gentechnisch hergestelltem rekombinanten PTH (1-34) führt zu einer beeindruckenden Zunahme der Knochenmineraldichte am gesamten Körper und reduziert das Risiko sowohl für vertebrale als auch nicht-vertebrale Frakturen deutlich (30, 87). Es übt zusätzlich einen positiven Einfluss auf die Mikroarchitektur des kortikalen und trabekulären Knochens aus (105). Die Wirkung von PTH 1-84 auf die Reduktion von Wirbelkörperfrakturen konnte in der TOP-Studie nachgewiesen werden (54).

Der osteoanabole Effekt ist entscheidend von der Dosierung und Applikationsform abhängig. Nur bei niedrig dosierter intermittierender Gabe von PTH (1-34) kann eine Erhöhung der Osteoblastenzahl erreicht werden. Eine kontinuierliche Applikation des Parathormons führt hingegen, wie der Hyperparathyreoidismus, zu einer katabolen Knochenveränderung (51).

PTH ist indiziert bei Patienten deren BMD unter Bisphosphonaten weiter abfällt, weitere Frakturen auftreten oder bei Patienten die orale Bisphosphonate nicht vertragen. Außerdem wird es bei Patienten angewandt, deren T-Score unter der Therapie weiter sehr niedrig ist (110).

#### **1.3.2.4 Strontium-Ranelat**

Seit 2004 ist Strontium-Ranelat zur Behandlung der postmenopausalen Osteoporose zugelassen. Es besitzt einen dualen Wirkansatz. Es stimuliert die Replikation von Präosteoblasten und führt gleichzeitig zu einer Hemmung der Aktivität und Differenzierung der Osteoklasten. Als knochenaffines Element wird Strontium-Ranelat in das Hydroxylapatit des neugebildeten Knochens eingelagert und bewirkt eine erhöhte Knochenstabilität (8).

Die Wirksamkeit von Strontium-Ranelat konnte in zwei großen Studien (17) mit postmenopausalen Frauen belegt werden. Die SOTI-Studie belegte die Verminderung von vertebrealen Frakturen unter Strontium-Ranelat Therapie (104). Strontium-Ranelat senkte innerhalb von drei Jahren die Anzahl der vertebrealen Frakturen um 41%. Die TROPOS-Studie hingegen zeigte, dass bei einer 3-jährigen Strontium-Ranelat Therapie die Anzahl der Hüftfrakturen von Hochrisikopatientinnen um 36% gesenkt werden konnte (33).



### **1.3.2.5 Hormon Ersatz Therapie (Hormon Replacement Therapy (HRT))**

Bereits bei prämenopausalen Frauen führt der mit dem Alter kontinuierlich sinkende Östrogenspiegel zu einem Verlust an Knochenmasse. Postmenopausal kommt es ohne eine adäquate HRT zu einem jährlichen Knochenmasseverlust von 1-4% (56).

Die Wirkmechanismen von Östrogen am Knochen sind vielfältig und umfassen u.a. die Hemmung der Osteoklastenaktivität, Stimulierung der Kollagensynthese, eine vermehrte enterale Kalziumresorption, Stimulierung der Kalzitonausschüttung, Beeinflussung der Parathormonsekretion, Verbesserung der Knochendurchblutung und eine Verbesserung von zentralnervösen Funktionen mit einer Verringerung der Fallneigung (6).

Am Effektivsten ist die HRT bei Frauen in und unmittelbar nach der Menopause mit deutlichen klimakterischen Beschwerden. Hier führt die Therapie zu einer deutlichen Verbesserung der Lebensqualität (37). In einer großen klinischen Studie, der Women's Health Initiative Study, konnte gezeigt werden, dass die Einnahme einer HRT das Frakturrisiko bei gesunden postmenopausalen Frauen deutlich reduzieren kann (127). Die größten Effekte werden dabei an der Wirbelsäule erzielt. Die Studie deckte jedoch auch andere Effekte der HRT auf, wie z.B. die Zunahme der Herzinfarktrate und das vermehrte Auftreten von Mammakarzinomen. Diese Erkenntnisse stellen den Einsatz der HRT daher kritisch in Frage (127).

Neue Therapieansätze in der Osteoporosebehandlung bieten „Selektive Estrogen Receptor Modulators“ (SERMs). Das in Deutschland eingesetzte Raloxifen hat eine östrogenagonistische Wirkung auf den Knochen- und Fettstoffwechsel und eine östrogenantagonistische Wirkung am Brustgewebe und Endometrium (56). In der MORE-Studie (45) zeigte sich, dass das Risiko für das Erstauftreten einer vertebrealen Fraktur bei Patienten mit SERMs im Vergleich zur Kontrollgruppe nahezu halbiert werden konnte. SERMs hatten jedoch auf das Auftreten von nicht-vertebralen Frakturen keinen Einfluss (45, 32).

## **1.4 Osteoporosepatienten im Vergleich zur gesunden Bevölkerung**

Die Anzahl der von Osteoporose betroffenen Menschen zeigt in unserer Gesellschaft auf Grund des demografischen Wandels in den kommenden Jahren eine stark steigende Tendenz. Gefördert wird dieser Trend durch den heute typischen Lebensstil mit ungesunder Ernährung, wenig Bewegung sowie hohem Nikotin- und Alkoholkonsum.

Noch vor einigen Jahren wurde die Diagnose einer Osteoporose in der Regel erst nach dem Auftreten von Osteoporose- assoziierten Frakturen gestellt. Der erhebliche Fortschritt in der Diagnostik der Osteoporose mittels DEXA-Messung ermöglicht es heute frakturgefährdete Patienten frühzeitig, vor dem Auftreten einer Osteoporose-assoziierten Fraktur, zu identifizieren und einer Therapie zuzuführen. Ergänzend dazu existieren zahlreiche klinische Risikofaktoren, wie z.B. Alter, Geschlecht, Gewicht, Kalzium/ Vitamin D Mangel, die zur individuellen Beurteilung des Osteoporoserisikos beitragen und eine frühzeitige Osteoporosediagnostik ermöglichen (36). Des Weiteren besteht die Möglichkeit durch die Bestimmung eines Basislabors die Osteoporosediagnostik auszuweiten.

In den letzten Jahren ist eine Vielzahl von Studien zur Epidemiologie der Osteoporose, Maßnahmen der Frakturprophylaxe sowie zur medikamentösen Behandlung der Osteoporose durchgeführt worden (16, 57, 61, 122, 127). Studien, die typische klinische und laborchemische Charakteristiken von Osteoporosepatienten der gesunden Normalbevölkerung gegenüberstellen sind nicht zu finden. Dabei wäre es von großem Interesse zu erfahren, wie sich Osteoporosepatienten mit ihren charakteristischen Merkmalen von der gesunden Normalbevölkerung unterscheiden und welche Zusammenhänge existieren, um eine wichtige Vorauswahl von osteoporosegefährdeten Patienten frühzeitig zu ermöglichen.

#### **1.4.1 Fragestellung 1**

Ziel der vorliegenden Arbeit ist es Unterschiede oder Gemeinsamkeiten in den klinischen und laborchemischen Parametern von Osteoporosepatienten aus Rostock mit der gesunden Hintergrundbevölkerung aus der SHIP-Trend Studie zu finden, um aus diesem Blickwinkel die Diagnostik und Therapie zu beeinflussen.

#### **1.5 Kalziumsupplementierung und kardiovaskuläres Risiko**

In den Industrienationen stellt die koronare Herzkrankheit (KHK) eine der häufigsten Erkrankungen und Todesursachen dar. So sind in Deutschland im Jahr 2010 laut Angaben des Statistischen Bundesamtes 133.126 Menschen an einer KHK, weitere 59.107 Menschen an einem akuten Myokardinfarkt verstorben (139).

Die KHK ist die Manifestation der Atherosklerose in den Herzkranzarterien. Bedingt durch flusslimitierende Koronarstenosen führt dies zur Koronarinsuffizienz. Die Koronarinsuffizienz ist ein Missverhältnis zwischen Sauerstoffbedarf und Sauerstoffangebot im Herzmuskel (26). Die dadurch hervorgerufene Myokardischämie hat verschiedene

Manifestationsformen. So unterscheidet man zwischen asymptomatischer KHK (stumme Ischämie) und symptomatischer KHK. Die symptomatischen Ausprägungsformen sind die stabile und instabile Angina pectoris, der akute Myokardinfarkt, die Herzinsuffizienz, Herzrhythmusstörungen und der plötzliche Herztod (98). Zusätzlich wird zwischen der chronischen KHK und dem akuten Koronarsyndrom unterschieden. Das akute Koronarsyndrom umfasst dabei alle Erkrankungen die unmittelbar lebensbedrohlich sind. Hierzu zählen die instabile Angina pectoris, der akute Myokardinfarkt und der plötzliche Herztod (63).

Das Leitsymptom der KHK ist die Angina pectoris mit plötzlich einsetzenden zumeist retrosternalen Schmerzen, die Sekunden bis Minuten andauern können. Ausgelöst werden kann die Symptomatik durch körperliche und psychische Belastung, Kälte oder ein opulentes Essen (26). Eine Angina pectoris manifestiert sich in der Regel bei einer kritischen Koronarstenose von ca. 75%.

Klinisch wird zwischen der stabilen und instabilen Angina pectoris unterschieden. Die instabile Angina pectoris und der akute Myokardinfarkt werden zusammen als akutes Koronarsyndrom bezeichnet. Der Übergang in der Symptomatik beider ist fließend. Klinisch äußert sich der akute Myokardinfarkt als intensive lang-anhaltende Angina pectoris-Schmerzen die durch Ruhe und Nitroglyceringabe kaum beeinflussbar sind. Aus diesem Grunde ist eine unverzügliche Klinikbehandlung unvermeidbar und lebensrettend. Zu einem Myokardinfarkt kommt es in 80% der Fälle durch einen thrombotischen Verschluss einer Koronararterie bei bestehender stenosierender Atheromatose durch Ruptur einer atheromatösen Plaque (85).

Das Risiko, im Laufe des Lebens eine KHK zu entwickeln, beträgt für einen vierzigjährigen Mann knapp 50%, für eine vierzigjährige Frau knapp 30% (97). Die Ursache für eine KHK ist bei nahezu allen Patienten eine Atherosklerose. Für die Entwicklung von atherosklerotischen Plaques gibt es wiederum eine Vielzahl von Risikofaktoren. Man unterscheidet hierbei modifizierbare und nicht modifizierbare Risikofaktoren. Zu den nicht modifizierbaren Risikofaktoren gehören das Alter, das männliche Geschlecht und eine genetische Prädisposition. Demgegenüber stehen zahlreiche modifizierbare Risikofaktoren, die in hohem Maße für die Ausbildung einer KHK verantwortlich sind. Für Deutschland konnte anhand der MONICA-Augsburg Studie gezeigt werden das Rauchen, Hypercholesterinämie und Hypertonie für 65% der neu aufgetretenen Myokardinfarkte in der Bevölkerung

verantwortlich sind (84). Die in 52 Ländern durchgeführte INTERHEART-Studie zeigte, dass neun potentiell modifizierbare Risikofaktoren für etwa 90% der Myokardinfarkte verantwortlich waren. Dabei handelte es sich um Rauchen, Dyslipoproteinämie (erhöhtes LDL gegenüber niedrigem HDL), psychosoziale Risikofaktoren, abdominelle Adipositas, Diabetes mellitus, arterielle Hypertonie, unzureichender Verzehr von Obst und Gemüse, hoher Alkoholkonsum und körperliche Inaktivität (98). Es besteht also ein großes Potential durch gezielte Interventionen des Lebensstils die Risikofaktoren und somit das Auftreten der KHK zu reduzieren.

Neben diesen bekannten und unstrittigen Risikofaktoren wird seit einigen Jahren diskutiert, ob auch die Einnahme von Kalziumsupplementen mit bzw. ohne zusätzliche Vitamin D-Einnahme bei der Behandlung der Osteoporose das kardiovaskuläre Risiko erhöht. Diese Diskussion wurde durch Studienergebnisse (19, 21) angeregt, die nahelegten, dass Kalziumsupplemente das kardiovaskuläre Risiko erhöhen. Bolland et al. 2008 (20) werteten nachträglich die Daten einer randomisierten placebokontrollierten Studie mit 1471 gesunden postmenopausalen Frauen zu den Effekten einer Kalziumsubstitution auf Knochendichte und Frakturinzidenz hinsichtlich kardiovaskulärer Ereignisse aus. Es zeigten sich in der mit Kalzium behandelten Gruppe signifikant mehr Herzinfarkte als in der Placebogruppe. Im Jahr 2010 veröffentlichte die gleiche Arbeitsgruppe (19) eine Metaanalyse zum kardiovaskulären Risiko bei der Einnahme von Kalziumsupplementen. Eingeschlossen wurden doppelblinde Studien mit mindestens einem Jahr Follow-up Zeit in denen die Teilnehmer täglich mindestens 500 mg Kalzium oder Placebo einnahmen. Unter den insgesamt 20.000 beobachteten Personen im Alter über 40 Jahre, wurde ein geringfügiges, aber statistisch signifikant erhöhtes Risiko (Hazard ratio von 1,27), für Myokardinfarkte unter Kalziumsupplementierung gefunden (19). Auch die Auswertung des Heidelberger Arms der EPIC-Studie (91) postulierte ein signifikant erhöhtes kardiovaskuläres Risiko unter einer Kalziumsupplementierung. Von den 23.980 Teilnehmern im Alter von 35 bis 64 Jahren erlitten in den elf Beobachtungsjahren 354 einen akuten Myokardinfarkt und 260 Teilnehmer einen Schlaganfall. Für insgesamt 267 Teilnehmer wurde eine kardiovaskuläre Todesursache dokumentiert. Im Gegensatz zu diesen Untersuchungsergebnissen erbrachte eine randomisierte placebokontrollierte Studie mit älteren australischen Frauen ein anderes Ergebnis. Bei dieser Studie (90) wurde der kombinierte primäre Endpunkt Tod oder erstmalige Hospitalisierung aufgrund atherosklerotischer vaskulärer Erkrankungen betrachtet. Es wurde kein signifikanter Unterschied im Risiko für den primären Endpunkt zwischen

Frauen mit Kalziumsupplementierung oder Placebo festgestellt. Auch die Studien von Manson et al. 2010 (101) und Hsia et al. 2007 (67) zeigten kein erhöhtes kardiovaskuläres Risiko unter einer Kalziumsupplementierung. Aktuell kann daher nicht abschließend beurteilt werden, ob eine Kalziumsupplementierung mit einem erhöhten Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse einhergeht.

### **1.5.1 Fragestellung 2**

Ziel der vorliegenden Arbeit ist es die Häufigkeit kardiovaskulärer Ereignisse bei Osteoporosepatienten zu untersuchen und diese mit der gesunden Hintergrundsbevölkerung zu vergleichen. Es werden dabei die Prävalenzen des akuten Myokardinfarktes, der Angina pectoris und der KHK zwischen den Osteoporosepatienten und SHIP-Trend Probanden verglichen. Dabei steht die Kalziumsupplementierung bei den Osteoporosepatienten im Vordergrund, da diese möglicherweise eine Rolle für das kardiovaskuläre Risiko spielt.

## **2 Methoden**

### **2.1 Studiendesign und Studienpopulationen**

#### **2.1.1 Patientensample**

Die osteologische Sprechstunde im Südstadtklinikum Rostock gibt es seit dem Jahr 2008. Jährlich werden ca. 1200 Patienten vorgestellt, wobei das Einzugsgebiet weit über die Stadtgrenzen von Rostock hinausgeht. Für die vorliegende Arbeit wurden Daten von 309 Patienten untersucht die in dem Zeitraum vom 01.10.2008 bis 31.05.2010 mit dem Verdacht bzw. der Diagnose „Osteoporose“ in der osteologischen Sprechstunde des Südstadtklinikums Rostock betreut und behandelt wurden.

#### **2.1.2 Die Study of Health in Pomerania (SHIP)**

Das SHIP-Projekt wurde ins Leben gerufen um neue Erkenntnisse hinsichtlich der Prävalenz und Inzidenz subklinischer und klinischer Erkrankungen sowie ihrer Risikofaktoren in der Allgemeinbevölkerung zu gewinnen (76, 145, 146). SHIP beruht auf zwei unabhängigen Studienkohorten aus der Region Vorpommern. Für die Basiserhebung der ersten Studie (SHIP-0) wurde anhand von Melderegisterdaten in einem zweistufigen Prozess eine randomisierte, repräsentative Stichprobe der 20-79-jährigen Einwohner in der Studienregion gezogen. Die Stichprobe schloss 7008 Personen deutscher Staatsbürgerschaft im Alter von 20 bis 79 Jahren ein (145). Abzüglich verstorbener und verzogener Personen umfasste die Nettostichprobe 6265 Personen, von denen 4308 (68,8% Response) an der Basisuntersuchung zwischen 1997 und 2001 teilnahmen. Alle Teilnehmer der SHIP-0 Untersuchung wurden zur ersten 5-Jahres Folgeuntersuchung (SHIP-1) eingeladen. Von den 4308 Probanden waren zwischen Basis- und erster Folgeuntersuchung 234 Probanden (5,4%) verstorben und weitere 126 Probanden (2,9%) aus der Studienregion verzogen. Von den verbliebenen 3948 Probanden nahmen 3300 (83,6% Response) an der ersten Folgeuntersuchung zwischen 2002 und 2006 teil. Zur zweiten 5-Jahres Folgeuntersuchung (SHIP-2) wurden wiederum alle Teilnehmer der SHIP-0 Untersuchung eingeladen. Die Datenerhebung für SHIP-2 begann im Jahr 2008 und wurde im September 2012 abgeschlossen. Es wurden insgesamt 2333 Probanden in SHIP-2 untersucht. Parallel zu SHIP-2 wurde die Basiserhebung der zweiten Studienkohorte (SHIP-Trend) durchgeführt. Für SHIP-Trend wurde ebenso wie für SHIP-0 eine repräsentative Stichprobe der Bevölkerung West Vorpommerns gezogen. Diese Stichprobe umfasst 8016 Personen deutscher Staatsbürgerschaft im Alter von 20-79 Jahren.

Die Datenerhebung für SHIP-Trend wurde im September 2012 beendet (76, 146). Es wurden insgesamt 4420 Probanden in SHIP-Trend untersucht. Für die vorliegende Studie wurden Daten aus SHIP-Trend verwendet, da in dieser Kohorte die meisten Informationen zum Knochenstoffwechsel vorliegen. Da die Datenerhebung in SHIP-Trend zum Zeitpunkt der Studiererstellung noch nicht abgeschlossen war, basieren die vorliegenden Analysen auf Angaben der ersten 999 SHIP-Trend Probanden.

Alle Probanden in beiden SHIP Studienkohorten wurden ausführlich über die Studie informiert und gaben ihr schriftliches Einverständnis. Die Studien werden von einem externen wissenschaftlichen Gremium begutachtet und durch die Ethikkommission der Ärztekammer Mecklenburg-Vorpommern an der Universität Greifswald bestätigt (76, 145, 146).

## **2.2 Datenerhebung**

### **2.2.1 Patientensample**

Bei der Erstvorstellung der Patienten in der osteologischen Sprechstunde erfolgte ein ausführliches Anamnesegespräch welches schriftlich in einem standardisierten Anamnesebogen festgehalten wurde. Weiterhin wurden verschiedene gesundheitsbezogene Angaben zu jedem Patienten erhoben und laborchemische Untersuchungen durchgeführt.

Zunächst wurden Alter und Geschlecht erfasst. Die aktuelle Körpergröße und das Gewicht wurden bei jeder Vorstellung in der Sprechstunde gemessen. Anhand der Körpergröße und des Körpergewichtes wurde der Body Mass Index (BMI in  $\text{kg}/\text{m}^2$ ) berechnet Die tägliche Kalziumaufnahme über die Nahrung wurde erfragt.

Alle Patienten wurden anschließend nach Wirbelkörperfrakturen oder Frakturen an den Extremitäten befragt. Während Frakturen der Brust- und Lendenwirbelsäule auf einem Röntgenbild gezählt wurden, wurden periphere Frakturen anamnestisch erfasst. Die Mehrzahl der Patienten hatte bereits im Vorfeld der Überweisung an die osteologische Sprechstunde eine Dual-Röntgen-Absorptiometrie (DEXA) und/oder quantitative Computertomographie (QCT)-Messung erhalten. Alle Patienten ohne vorherige Messung wurden zur Diagnosesicherung aus der Sprechstunde heraus zur Knochendichtemessung überwiesen.

Informationen zu kardiovaskulären Ereignissen und Erkrankungen (akuter Myokardinfarkt, Angina pectoris, koronare Herzerkrankungen) wurden erfragt und teilweise durch ärztliche Epikrisen aus stationären Aufenthalten im Südstadtklinikum Rostock belegt.

Alle Patienten wurden zudem gebeten eine aktuelle Medikamentenauflistung des Hausarztes zur osteologischen Sprechstunde mitzubringen, um die Einnahme von Kalzium, Vitamin D, Bisphosphonaten, Parathormon und Östrogenen zu dokumentieren.

Zur Beurteilung der Muskelkraft und der Koordination wurde der „Chair-rising-Test“ durchgeführt. Der „Chair-rising-Test“ dient vor allem der Kraftprüfung der unteren Extremität. Der Patient wird gebeten von einem Stuhl ohne Armlehne fünfmal hintereinander so schnell wie möglich aufzustehen ohne dabei die Arme zur Hilfe zu nehmen. Braucht der Patient länger als 11 Sekunden ist eine Gangunsicherheit, die vor allem auf ein muskuläres Defizit hinweist, anzunehmen (63).

An die ausführliche Anamnese und die klinische Untersuchung schloss sich eine laborchemische Untersuchung mit dem Basislabor für eine Osteoporosedagnostik an. Zum Basislabor gehören die klinisch-chemischen Laborparameter Kalzium, Phosphat, alkalische Phosphatase, Vitamin D und Parathormon.

### **2.2.2 SHIP-Trend**

Allen SHIP-Trend Probanden wurde ein umfangreiches medizinisches Untersuchungsprogramm angeboten, einschließlich anthropometrischer, sonographischer und zahnärztlicher Untersuchungen, Blut- und Urinuntersuchungen sowie einem detaillierten persönlichen Interview. Details zum Inhalt des Untersuchungsprogramms finden sich an anderer Stelle (76).

Sozio-demographische und verhaltensorientierte Charakteristika der Studienteilnehmer sowie Informationen zur Inanspruchnahme medizinischer Leistungen und zur Krankengeschichte wurden in standardisierten, computerassistierten, persönlichen Interviews erfragt. Im Rahmen dieses Interviews wurden alle Probanden nach dem Vorhandensein von chronischen Erkrankungen und dabei auch nach dem Vorliegen einer Osteoporose befragt. Weiterhin wurden alle Probanden gefragt, ob sie jemals einen Unfall hatten infolgedessen sie ärztlich behandelt werden mussten. Wenn diese Frage bejaht wurde, schlossen sich weitere Fragen nach der Art der Verletzung an. Dabei wurde gefragt, ob ein schulternaher Oberarmbruch, ein Hüft- oder Oberschenkelhalsbruch, ein Wirbelbruch, eine Schädelverletzung oder keine der genannten Verletzungen auftrat. Anschließend wurden die Probanden befragt, ob Sie jemals einen Knochenbruch ohne vorhergehenden Unfall hatten. Bejahten Sie diese Frage schlossen sich die Fragen an, ob es sich um einen Hüft- oder Oberschenkelhalsbruch oder um einen Wirbelbruch handelte.



Neben den Fragen zur Osteoporose und zu den Frakturen wurden eine Reihe von Fragen zu kardiovaskulären Erkrankungen und Ereignissen gestellt. So wurden die Probanden gefragt, ob sie jemals einen ärztlich diagnostizierten Myokardinfarkt hatten und ob sie jemals eine ärztlich diagnostizierte Angina Pectoris hatten. Das Vorliegen einer koronaren Herzerkrankung wurde angenommen wenn ein Proband einen ärztlich diagnostizierten Myokardinfarkt oder eine Herzkatheteruntersuchung bzw. –behandlung oder eine Operation am Herzen berichtete.

Während der medizinischen Untersuchungen wurden die Körpergröße und das Körpergewicht der Probanden gemessen. Die standardisierten somatometrischen Messungen erfolgten mit geeichten Messgeräten (Körpergröße: Personen-Längenmessgerät der Firma SOEHNLE-Waagen GmbH; Körpergewicht: Personenwaage S20 der Firma SOEHNLE-Waagen GmbH). Die Körpergröße wurde bei den Probanden ohne Schuhe, in aufrechter Position und mit gerader Kopfhaltung ermittelt. Das Körpergewicht wurde bei den Probanden in Unterwäsche und ohne Schuhe, mittig und ruhig auf der Waage stehend ermittelt. Anhand von Körpergröße und Körpergewicht wurde der BMI, in  $\text{kg/m}^2$ , berechnet.

Für die Medikamentenerfassung wurden die Probanden gebeten alle Arzneimittel und Vitaminpräparate zur Untersuchung mitzubringen, die sie an den vorausgehenden sieben Tagen eingenommen hatten. Als Medikamente mit Wirkung auf den Knochenstoffwechsel wurden Bisphosphonate, Strontium Ranelat, Selektive Östrogenrezeptor-Modulatoren, Parathormon, Calcitonin, Vitamin D und Analoga, Kalzium, Glukokortikoide, Testosteron, Orale Kontrazeptiva, Hormonersatztherapie in der Menopause, Antiandrogene, Aromastasehemmer, Antiepileptika und Heparin definiert.

## **2.3 Labormethodik**

### **2.3.1 Patientensample**

Die Blutentnahme zur Bestimmung des Basislabors erfolgte im Anschluss an die ausführliche Anamnese und klinische Untersuchung. Sie erfolgte zumeist im Sitzen aus der Kubitalvene, die Patienten waren dabei nicht zwingend nüchtern. Die Analytik erfolgte am Tag der Blutentnahme in der Abteilung für Labordiagnostik im Südstadtklinikum Rostock.

Die Messung von Kalzium und Kreatinin erfolgte im Serum auf dem AU2700 (Beckman Coulter GmbH, Krefeld, Deutschland). Kalzium wurde mit einem photometrischen Farbttest (Calcium Arsenazo) nach den Vorgaben des Herstellers gemessen. Die Testmethode basiert

darauf, dass Kalziumionen mit Arsenazo III reagieren und einen lila gefärbten Komplex bilden. Die Absorption des CA-Arsenazo III-Komplexes wird bichromatisch gemessen. Die untere Nachweisgrenze der Methode beträgt 0,03 mmol/l bei AU2700. Der Hersteller gibt Inter-Assay Variationskoeffizienten von 0,57% bei niedrigen Konzentrationen, 0,65% bei mittleren Konzentrationen und 0,48% bei hohen Konzentrationen an. Kreatinin wurde mit einem enzymatischen Verfahren gemessen. Die geschätzte glomeruläre Filtrationsrate (eGFR) wurde anhand der Modification of Diet in Renal Disease Formula (MDRD) berechnet. Der Inter-Assay Variationskoeffizient liegt laut Herstellerangaben bei 2,5%.

Die Messung von 25-Hydroxy Vitamin D [(25(OH)D)] erfolgte im Serum auf dem Liasion (DiaSorin, Stillwater, Minnesota, USA) mit einem direkten, kompetitiven Chemilumineszenz-Immunoassay. Vitamin D wurde in nmol/l angegeben. Die Einheit wurde in ng/ml transformiert (Multiplikation mit 2,496) um die Werte mit SHIP-Trend vergleichen zu können. Parathormon wurde im Serum auf dem IMMULITE 2000 (Siemens Healthcare Diagnostics Products Ltd, Llanberies, Gwynedd, U.K.) nach den Vorgaben des Herstellers gemessen. Für die Messung wurde der IMMULITE 2000 Intact PTH Assay verwendet. Dies ist ein Festphasen-, sequenzieller Zweischnitt-Chemilumineszenz-, Immunometrischer Assay. Der Messbereich des Assays reicht bis maximal 2500 pg/ml. Die analytische Sensitivität des Assays beträgt 3,0 pg/ml. Der Hersteller gibt Inter-Assay Variationskoeffizienten von 5,7% in niedrigen Konzentrationen, 4,3% bei mittleren Konzentrationen und 4,2% bei hohen Konzentrationen an. Die Serumkonzentration des Parathormons wurde in pmol/l angegeben. Die Einheit wurde in pg/ml transformiert (Multiplikation mit 9,43) um die Werte mit SHIP-Trend vergleichen zu können.

### **2.3.2 SHIP-Trend**

In SHIP-Trend erfolge die Blutentnahme aus der Kubitalvene am liegenden Probanden nach einer mindestens 10- minütigen Ruhephase. Sofort nach der Entnahme wurden die Blutproben auf Eis gekühlt und zum Institut für Klinische Chemie und Laboratoriumsmedizin der Universitätsmedizin Greifswald transportiert. Sofern das Einverständnis des Probanden vorlag wurden Plasma- und Serumproben bei -80°C in der Biobank asserviert.

Die Messung von Kalzium und Kreatinin erfolgte im Serum auf dem DIMENSION Vista (SIEMENS, Eschborn, Germany) nach den Vorgaben des Herstellers. Kalzium bindet an o-cresolphthalein complexone und bildet einen violetten Komplex der mittels Spektrophotometrie gemessen wird. Die analytische Sensitivität der Methode beträgt 1,25

mmol/l. Interne Qualitätskontrollen wurden täglich mit zwei Levels des Kontrollmaterials des Herstellers durchgeführt. Die Inter-Assay Variationskoeffizienten betragen 4% bei niedrigen als auch bei hohen Konzentrationen des Kontrollmaterials. Kreatinin wurde mittels einer modifizierten, kinetischen Jaffé Reaktion gemessen. Die analytische Sensitivität der Methode beträgt 0,1 mg/dl. Der Hersteller gibt Inter-Assay Variationskoeffizienten von 2,1% bei niedrigen Konzentrationen und 1,2% bei hohen Konzentrationen an. Wie im Patientensample wurde die eGFR anhand der MDRD Formel berechnet.

25-Hydroxy Vitamin D und Parathormon wurden im Serum auf dem IDS-iSYS Multi-Discipline Automated Analyser (Immunodiagnostic Systems Limited, Frankfurt am Main, Germany) nach den Vorgaben des Herstellers gemessen. 25-Hydroxy Vitamin D wurde mit dem IDS-iSYS 25-Hydroxy Vitamin D Assay gemessen. Der Test basiert auf der Chemilumineszenz-Technologie. Der Messbereich des Assays beträgt 5- 140 ng/ml. Die Leerwertgrenze liegt bei 1,8 ng/ml, die Nachweisgrenze bei 3,6 ng/ml und die Erfassungsgrenze bei 5,5 ng/ml. Parathormon wurde mit dem IDS-iSYS Intact-PTH Assay gemessen. Der Intact PTH-Test basiert auf der Chemilumineszenz-Technologie. Der Messbereich des Assays beträgt 5- 5000 pg/ml. Die Leerwertgrenze liegt bei 1,3 pg/ml, die Nachweisgrenze bei 1,4 pg/ml und die Erfassungsgrenze bei 3,6 pg/ml. Um die Richtigkeit der Messergebnisse für 25-Hydroxy Vitamin D und Parathormon zu sichern, wurden interne Qualitätskontrollen von geschultem Personal mit drei Levels des Kontrollmaterials des Herstellers durchgeführt. Die daraus ermittelten Inter-Assay Variationskoeffizienten für 25-Hydroxy Vitamin D betragen 11,6% bei niedrigen Konzentrationen, 9,1% bei mittleren Konzentrationen und 10,6% bei hohen Konzentrationen des Kontrollmaterials. Die ermittelten Inter-Assay Variationskoeffizienten für Parathormon betragen 16,8% für niedrige Konzentrationen, 10,7% für mittlere Konzentrationen und 9,0% für hohe Konzentrationen des Kontrollmaterials.

## **2.4 Statistische Analyse**

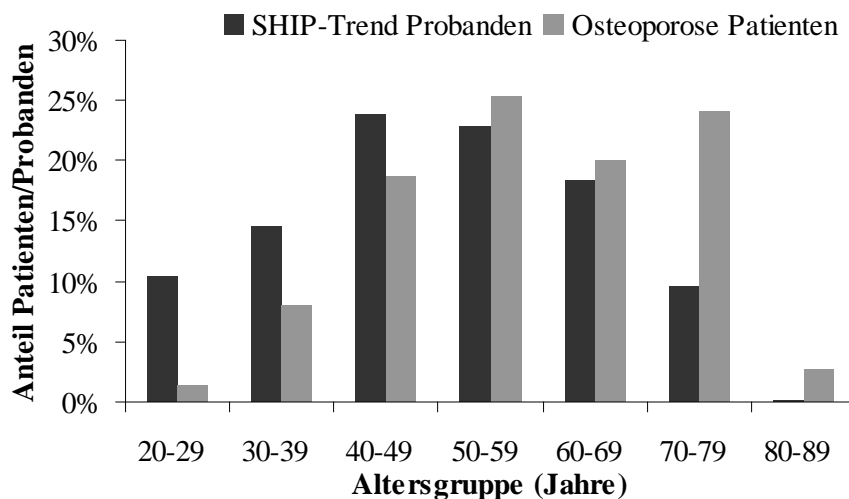
Die Beschreibung der Studienpopulation erfolgte mittels deskriptiver Statistik. Die Daten wurden mit Häufigkeitstabellen, Box-Plots, Säulen- sowie Kreisdiagrammen tabellarisch und visuell aufbereitet. Für kategoriale Variablen wurde die absoluten und relativen Häufigkeiten angegeben. Für kontinuierliche Variablen wurde der Median mit erstem und drittem Quartil angegeben. Gruppenunterschiede zwischen der Patienten- und Probandenstudienpopulation wurden mit dem Kruskal-Wallis-Test oder dem t-Test (kontinuierliche Variablen) und dem

Chi-Quadrat oder dem Fisher-Exakt Test (dichotome Variablen) auf statistische Signifikanz geprüft.

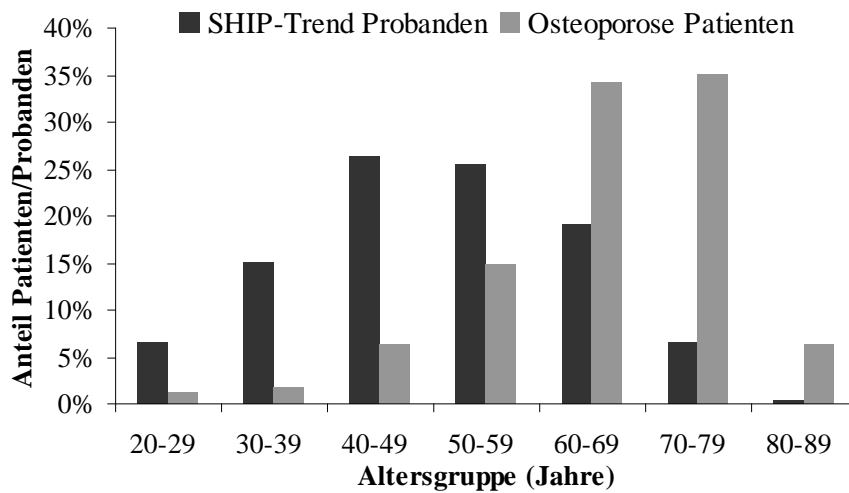
Die 309 Patienten wiesen eine deutlich andere Alters- und Geschlechtsstruktur auf als die 999 SHIP-Trend Probanden (Abbildung 1A und 1B). Die Patienten waren deutlich älter als die Probanden. Der Vergleich der klinisch-laborchemischen Parameter sowie der kardiovasulären Erkrankungen bzw. Ereignisse zwischen Patienten und Probanden kann durch die Unterschiede in der Alters- und Geschlechtsstruktur beeinflusst werden. Daher wurden neben dem Vergleich der rohen Daten zwei Analysemethoden gewählt, die für die Alters- und Geschlechtsunterschiede kontrollieren: eine Alters- und Geschlechtsstandardisierung (142) und die Bildung von Matched-Pairs (18). Die Analysemethoden werden im Folgenden näher beschrieben.

Alle Analysen wurden mit SAS (Version 9.1.3 SAS Institute Inc., Cary, U.S.A.) durchgeführt. Die Abbildungen wurden mit Microsoft Office Excel 2003 (Microsoft Corporation, Redmond, U.S.A) und SPSS (Version 19; SPSS, Inc, an IBM Company, Armonk, U.S.A.) erstellt.

**Abbildung 1A.** Altersstruktur der männlichen Osteoporose Patienten (n=75) und SHIP-Trend Probanden (n=440)



**Abbildung 1B.** Altersstruktur der weiblichen Osteoporose Patienten (n=234) und SHIP-Trend Probanden (n=559)



## Rohe Daten

Für den Vergleich der klinisch-laborchemischen Parameter sowie der kardiovaskulären Erkrankungen bzw. Ereignisse wurde eine Subgruppe aus Osteoporosepatienten und eine Subgruppe aus gesunden SHIP-Trend Probanden ausgewählt. Von den 309 Osteoporosepatienten wurden diejenigen ausgeschlossen, die fehlende Angaben zum Vitamin D oder Parathormon (n=42) aufwiesen, Patienten mit fehlenden Angaben zum BMI (n=4) oder der eGFR (n=9) oder Patienten mit fehlenden Angaben zum Myokardinfarkt, Angina Pectoris oder KHK (n=9). Von den 999 SHIP-Trend Probanden wurden diejenigen ausgeschlossen, die fehlende Angaben zum Vitamin D oder Parathormon (n=3) aufwiesen, die eine Osteoporose (n=51) oder eine Fraktur (n=51) berichteten sowie alle Probanden die Medikamente mit Einfluss auf den Knochenstoffwechsel einnahmen (n=127).

Die resultierende Patientenpopulation enthielt 58 Männer und 187 Frauen zwischen 21-88 Jahren. Die resultierende SHIP-Trend Probandenpopulation enthielt 398 Männer und 369 Frauen zwischen 20-79 Jahren. Da bei den Patienten insgesamt nur ein Mann und drei Frauen jünger als 35 Jahre alt waren und bei den SHIP-Trend Probanden nur drei Frauen und neun Männer älter als 75 Jahre waren, wurden die Analyse auf den Altersbereich von 35-75 Jahren beschränkt. Daraus resultierte eine finale Studienpopulation von 206 Patienten und 644 SHIP-Trend Probanden im Alter zwischen 35-75 Jahren.

## Alters- und Geschlechtsstandardisierung

Diese Analyse basiert ebenso wie der Vergleich der rohen Daten auf den Angaben von 206 Osteoporosepatienten und 644 SHIP-Trend Probanden. Die direkte Alters- und Geschlechtsstandardisierung des Patienten- und Probandenkollektivs erfolgte auf die Jahresendbevölkerung der Bundesrepublik Deutschland 2010 (138). Die entsprechenden Gewichte wurden für 5-jährige Altersstufen berechnet. Es folgt ein Beispiel für 35-39 jährige Männer und Frauen aus SHIP:

$$\text{Gewicht}(35 - 39 \text{ jährige Männer SHIP}) = \frac{\text{Anzahl } 35 - 39 \text{ jährige Männer SHIP}}{\text{Anzahl alle } 35 - 75 \text{ jährigen SHIP}} \div \frac{\text{Anzahl } 35 - 39 \text{ jährige Männer BRD 2010}}{\text{Anzahl alle } 35 - 75 \text{ jährigen BRD 2010}}$$

$$\text{Gewicht}(35 - 39 \text{ jährige Frauen SHIP}) = \frac{\text{Anzahl } 35 - 39 \text{ jährige Frauen SHIP}}{\text{Anzahl alle } 35 - 75 \text{ jährigen SHIP}} \div \frac{\text{Anzahl } 35 - 39 \text{ jährige Frauen BRD 2010}}{\text{Anzahl alle } 35 - 75 \text{ jährigen BRD 2010}}$$

Anschließend wurden standardisierte Mittelwerte mit Standardabweichung für den BMI, die eGFR sowie die klinisch-chemischen Parameter Serum Kalzium, Parathormon und Vitamin D ermittelt. Weiterhin wurden standardisierte Häufigkeiten für Myokardinfarkt, Angina Pectoris und KHK berechnet.

## Matched Pairs aus Patienten und SHIP-Trend Probanden

Für diese Analyse wurden wiederum die beiden Studienpopulationen bestehend aus 206 Osteoporosepatienten und 644 SHIP-Trend Probanden im Alter zwischen 35-75 Jahren ausgewählt. Es wurde versucht anhand von Alter und Geschlecht jeweils eine Kontrolle aus dem Probandenkollektiv zu jedem Patienten zu finden. Die wesentlich höhere Anzahl von Patientinnen im Alter über 70 Jahre im Vergleich zu den Probandinnen war ausschlaggebend dafür, dass dieses Ziel nicht erreicht werden konnte. Um für jeden Osteoporosepatienten eine Alters- und Geschlechtsgleiche Kontrolle innerhalb der gesunden SHIP-Trend Probanden zu finden, wurde der Altersbereich der Patienten auf maximal 70 Jahre eingeschränkt. Es resultierte daher eine Patientenpopulation mit 39 Männern und 109 Frauen.

Das Matching erfolgte anhand des SAS Makros von Kosanke und Bergstrahlh (Version April 25, 1995). Dieses Makro findet zu der Gruppe von Osteoporosepatienten eine oder mehrere Kontrollen anhand von festgelegten Faktoren. Als Kontrollfaktoren wurden Geschlecht und Alter festgelegt, wobei erlaubt wurde, dass ein Kontrollproband aus SHIP-Trend maximal 5 Jahre jünger oder älter sein darf als ein Osteoporosepatient. Die Selektion der Kontrollen erfolgt im SAS Makro anhand der gewichteten Summe der absoluten Differenzen der

Kontrollfaktoren zwischen Osteoporosepatienten und SHIP-Trend Probanden. Als Kontrolle wird jeweils der Proband mit der geringsten Differenz zum Patienten ausgewählt. Zu jedem der 148 Osteoporosepatienten wurde genau ein Kontrollproband aus SHIP-Trend gefunden.

Auch bei dieser Analyse wurden Mittelwerte mit Standardabweichung für den BMI, die eGFR sowie die klinisch-chemischen Parameter Serum Kalzium, Parathormon und Vitamin D ermittelt. Zusätzlich wurden die Häufigkeiten für Myokardinfarkt, Angina Pectoris und KHK berechnet.

Die abschließende Textverarbeitung wurde mit Microsoft Office 2007 erstellt. Für einen Vergleich der eigenen Untersuchungsergebnisse mit anderen Studien erfolgte eine selektive Literaturrecherche mit Pubmed bis 2013.

## 3 Ergebnisse

### 3.1 Charakteristiken der Studienpopulationen

#### 3.1.1 Patientensample

##### 3.1.1.1 Allgemeine Charakteristiken

Unter den 206 Patienten die in die Studie eingeschlossen wurden, waren 152 Frauen (73,8%) und 54 Männer (26,2%). Die Altersspanne des Patientenkollektives wurde auf 35-75 Jahre beschränkt. Im Mittel waren die Patienten 66 Jahre alt. Der Median des errechneten BMI lag bei 26,5 kg/m<sup>2</sup> und somit im präadipösen Stadium. Der Median der eGFR lag bei 66,1 ml/min/1,73m<sup>2</sup> (Tabelle 4).

**Tab. 4: Charakteristiken der 206 Osteoporosepatienten**

Charakteristiken	N=206 Osteoporose Patienten
Frauen n (%)	152 (73,8)
Alter (Jahre)	66,0 (56,0 - 71,0)
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	26,5 (23,2 - 30,2)
eGFR (ml/min/1,73m <sup>2</sup> )	66,1 (55,8 - 75,3)

BMI, body mass index; eGFR, geschätzte glomeruläre Filtrationsrate  
Angaben sind Anzahl (Prozent) bzw. Median (1.- 3. Quartil).

Mit steigendem Lebensalter der Patienten nahm der BMI zu und die eGFR ab. Während bei 35-44 jährigen Patienten der BMI im Median 24,0 kg/m<sup>2</sup> betrug, stieg er auf 27,2 kg/m<sup>2</sup> bei 65-75 jährigen Patienten. Die eGFR betrug im Median 79,8 ml/min/1.73m<sup>2</sup> bei 35-44 jährigen Patienten und fiel auf 62,4 ml/min/1.73m<sup>2</sup> bei 65-75 jährigen Patienten (Tabelle 5).



**Tab. 5: Median (1.-3. Quartil) für den BMI und die eGFR der 206 Osteoporosepatienten nach 10-jährigen Altersstufen**

Altersgruppe	N	BMI (kg/m <sup>2</sup> )	eGFR (ml/min/1.73m <sup>2</sup> )
35-44 Jahre	16	24,0 (22,0 - 27,1)	79,8 (70,4 - 92,7)
45-54 Jahre	31	24,4 (21,7 - 32,9)	69,1 (61,3 - 84,2)
55-64 Jahre	44	26,3 (23,2 - 28,2)	68,1 (58,6 - 77,2)
65-75 Jahre	115	27,2 (23,8 - 30,2)	62,4 (53,5 - 70,3)

BMI, body mass index; eGFR, geschätzte glomeruläre Filtrationsrate

### 3.1.1.2 DEXA und QCT Messung

119 der 206 Patienten erhielten im Rahmen der Basisdiagnostik der Osteoporose eine Osteodensitometrie mittels DEXA an der Lendenwirbelsäule oder dem proximalen Femur. Von den 26 Männern mit DEXA-Messung hatten 18 (69,2%) einen T-Score Wert unter -2.5. Weitere 7 Männer (26,9%) hatten einen T-Score Wert unter -1, ein Mann (3,8%) hatte einen T-Score Wert von -0,86. Von den 93 Frauen mit DEXA Messung hatten 64 (71,0%) einen T-Score Wert unter -2.5 und damit eine Osteoporose, 19 Frauen (20,4%) hatten einen T-Score Wert unter -1 und damit eine Osteopenie, weitere 10 Frauen (10,8%) hatten einen T-Score Wert größer als -1.

Der Median des DEXA T-Score Wertes lag bei den männlichen Patienten in allen 10-er Altersklassen bei -2,5 oder darunter. Er war bei den 35-44 jährigen Männern mit -2,5 am Höchsten. Bei den Männern ab 45 Jahren lag er bei -3,5 oder darunter. Bei den weiblichen Patienten bis 54 Jahre lag der Median des T-Score Wertes knapp über -2,5, während er bei den älteren Patientinnen bei -3,2 lag (Tabelle 6).

**Tab. 6: Median (1.-3. Quartil) der T-Scores der DEXA- Messung**

Altersgruppe	Männer (N=26)		Frauen (N=93)	
	N	T-Score	N	T-Score
35-44 Jahre	6	-2,5 (-2,8; -1,7)	4	-2,4 (-2,7; -1,3)
45-54 Jahre	4	-3,8 (-4,6; -2,9)	10	-2,3 (-2,8; -1,6)
55-64 Jahre	5	-3,5 (-3,8; -2,4)	22	-3,2 (-3,6; -2,4)
65-75 Jahre	11	-3,4 (-3,7; -2,9)	57	-3,2 (-3,7; -2,5)

DEXA, Dual-Röntgen-Absorptiometrie

86 Patienten erhielten anstelle von einer DEXA-Messung eine QCT-Messung. Von den 27 Männern mit QCT Messung hatten 22 (81,5%) einen Wert unter 80 mg HA/ml und damit eine manifeste Osteoporose, weitere 5 Männer (18,5%) hatten einen Wert zwischen 80-120 mg HA/ml und damit eine Osteopenie. Von den 59 Frauen mit QCT Messung hatten 42 (71,2%) einen Wert unter 80 mg HA/ml und damit eine Osteoporose, weitere 11 Frauen (18,6%) hatten einen Wert zwischen 80-120 mg HA/ml und damit eine Osteopenie und 6 Frauen (10,2%) hatten einen Wert größer als 120 mg HA/ml.

Der Median der QCT Messwerte nahm bei den Männern mit zunehmendem Alter ab. Bei den männlichen Patienten ab 45 Jahren lag der Median unter 80 mg HA/ml. Auch bei den Frauen war ein Alterstrend zu beobachten, so betrug der Median der Frauen ab 55 Jahren nur etwa die Hälfte des Wertes der jüngeren Frauen (Tabelle 7).

**Tab. 7: Median (1.-3. Quartil) der QCT Messwerte**

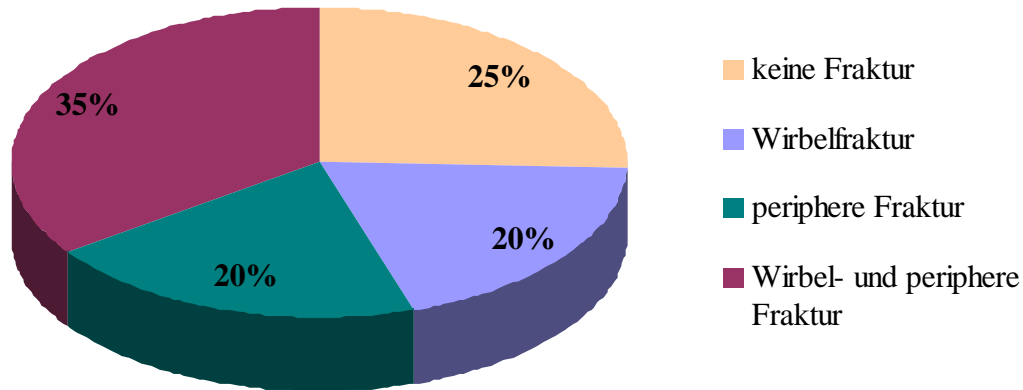
Altersgruppe	Männer (N=27)		Frauen (N=59)	
	N	QCT (mg HA/ml)	N	QCT (mg HA/ml)
35-44 Jahre	3	97,0 (76,7; 113,5)	2	149,9 (144,0; 155,8)
45-54 Jahre	3	73,8 (48,4; 85,0)	13	93,4 (79,0; 103,8)
55-64 Jahre	6	70,5 (65,4; 79,7)	13	51,0 (38,7; 68,0)
65-75 Jahre	15	61,7 (48,0; 71,5)	31	57,0 (46,2; 70,9)

QCT, quantitative Computertomographie

### 3.1.1.3 Frakturen

Von 204 Patienten in der Studienpopulation (bei zwei Patienten fehlten Angaben) wiesen 152 (75%) mindestens eine frühere Wirbelkörper- oder periphere Fraktur auf. Insgesamt hatten 40 Patienten bereits eine oder mehrere vertebrale Frakturen erlitten, 41 hatten periphere Frakturen mit unterschiedlicher Lokalisation erlitten und 71 hatten sowohl vertebrale als auch periphere Frakturen erlitten (Abbildung 2).

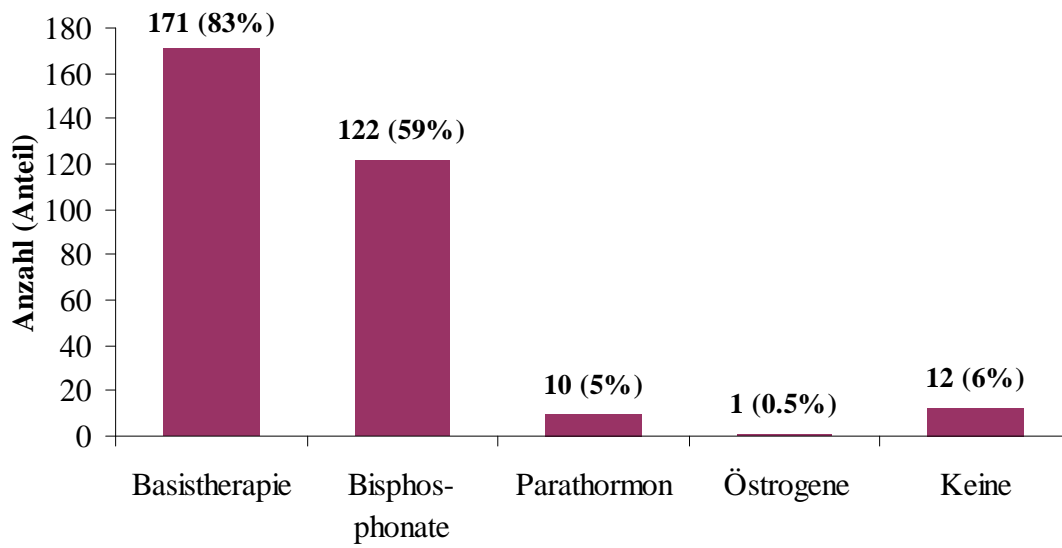
**Abbildung 2: Anteil von Wirbel- und peripheren Frakturen bei 204 Patienten**



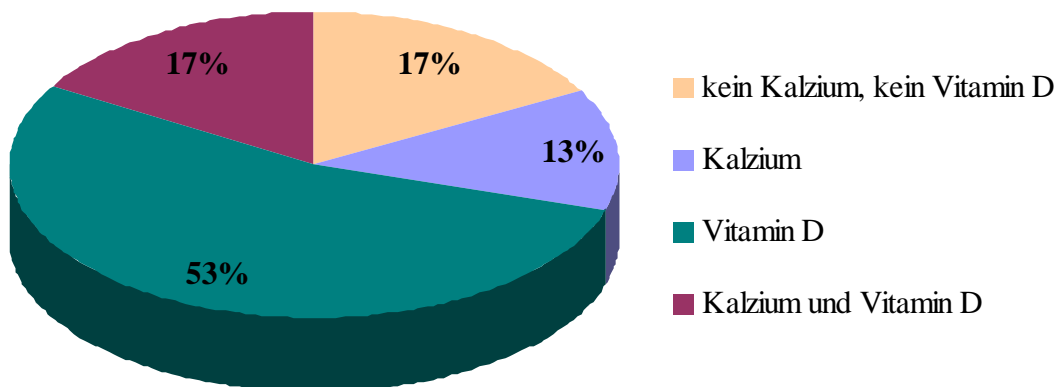
#### **3.1.1.4 Medikamentöse Therapie**

Zum Zeitpunkt der Vorstellung in der osteologischen Sprechstunde wurden die Patienten mit unterschiedlichen medikamentösen Therapien behandelt. Die als Basistherapie zählende Einnahme von Kalzium und/ oder Vitamin D wurde am Häufigsten berichtet. 171 der 206 Patienten (83.0%) aus der Studienpopulation erhielten solch eine Therapie. Mehr als die Hälfte (n=111) der 206 Patienten erhielt ein Vitamin D Präparat, fast ein Fünftel (n=34) der Patienten erhielt eine Kombination aus Kalzium und Vitamin D und etwas mehr als ein Achtel (n=26) der Patienten erhielt ein Kalziumpräparat. Neben der Basistherapie wurde außerdem eine Therapie mit Bisphosphonaten, Parathormon und Östrogenen berichtet. Dabei kam die Therapie mit Bisphosphonaten am Häufigsten (n=122 Patienten) vor, während die Einnahme von Parathormon (n=10 Patienten) und Östrogen (n=1 Patientin) selten war (Abbildungen 3A und 3B).

**Abbildung 3A: medikamentöse Therapie der 206 Patienten**



**Abbildung 3B: Anteil der Einnahme von Kalzium und/oder Vitamin D bei den 206 Patienten.**



### 3.1.1.5 Kalziumkonsum

In der Studienpopulation konnte von 137 Patienten der tägliche Kalziumkonsum ermittelt werden. Es wurde herausgefunden, dass 22 von 34 Männern (64,7%) sowie 78 von 103 (75,7%) Frauen weniger als 1000 mg Kalzium täglich konsumieren. Daher liegen die Medianwerte des Kalziumkonsums bei Männern und Frauen in fast allen Altersstufen deutlich unterhalb von 1000 mg. Einzige Ausnahme stellen die sechs jungen Männer im Alter zwischen 35-44 Jahren dar, sie erreichen einen täglichen mittleren Kalziumkonsum von 1000 mg.

**Tab. 8: Median (1.-3. Quartil) des täglichen Kalziumkonsums von 137 Osteoporose Patienten nach Alter und Geschlecht**

Altersgruppen	Männer (N=34)		Frauen (N=103)	
	N	Kalziumkonsum (mg pro Tag)	N	Kalziumkonsum (mg pro Tag)
35-44 Jahre	6	1000 (700 - 1300)	4	300 (300 - 300)
45-54 Jahre	6	725 (400 - 900)	14	500 (300 - 600)
55-64 Jahre	6	900 (800 - 1200)	25	750 (400 - 1100)
65-75 Jahre	16	750 (350 - 1200)	60	700 (400 - 900)

### 3.1.2 Probandensample

#### 3.1.2.1 Allgemeine Charakteristiken

Unter den 644 Probanden der SHIP-Trend Studienpopulation waren 325 Frauen (50,5%) und 319 Männer (49,5%). Das mittlere Alter (Median) der Probanden betrug 53 Jahre. Der Median des errechneten BMI lag bei 27,6 kg/m<sup>2</sup> und somit wie bei den Patienten im präadipösen Stadium. Der Median der eGFR lag bei 88,8 ml/min/1,73m<sup>2</sup> (Tabelle 9).

**Tab. 9: Charakteristiken der 644 SHIP-Trend Probanden**

Charakteristiken	N=644 SHIP-Trend Probanden
Frauen n (%)	325 (50,5)
Alter (Jahre)	53,0 (45,0 - 61,0)
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	27,6 (24,8 - 30,4)
eGFR (ml/min/1,73m <sup>2</sup> )	88,8 (78,9 - 101,8)

BMI, body mass index; eGFR, geschätzte glomeruläre Filtrationsrate  
 Angegeben sind Anzahl (Prozent) bzw. Median (1.-3. Quartil).

Wie bei den Osteoporosepatienten wurde bei den gesunden SHIP-Trend Probanden mit steigendem Lebensalter ein Anstieg im BMI, allerdings nicht kontinuierlich, und eine Abnahme der eGFR, beobachtet. Bei 35-44 jährigen Probanden betrug der BMI im Median 26,1 kg/m<sup>2</sup>, während er bei 65-75 jährigen Probanden 27,7 kg/m<sup>2</sup> betrug. Der Median der eGFR sank von 91,7 ml/min/1.73m<sup>2</sup> bei 35-44 jährigen Probanden auf 78,4 ml/min/1.73m<sup>2</sup> bei 65-75 jährigen Probanden (Tabelle 10).

**Tab. 10: Median (1.-3. Quartil) für den BMI und die eGFR der 644 SHIP-Trend Probanden nach 10-jährigen Altersstufen**

Altersgruppe	N	BMI (kg/m <sup>2</sup> )	eGFR (ml/min/1.73m <sup>2</sup> )
35-44 Jahre	157	26,1 (23,8 - 29,7)	91,7 (84,3 - 105,9)
45-54 Jahre	205	27,7 (24,1 - 30,3)	91,6 (81,5 - 105,4)
55-64 Jahre	171	28,0 (25,7 - 30,8)	86,4 (75,9 - 97,3)
65-75 Jahre	111	27,7 (25,3 - 30,6)	78,4 (65,2 - 90,9)

BMI, body mass index; eGFR, geschätzte glomeruläre Filtrationsrate

### 3.2 Vergleich der Osteoporosepatienten mit den SHIP-Trend Probanden

#### 3.2.1 Rohe Daten

In Tabelle 11 sind die Medianwerte der Serumkonzentrationen von Kalzium, Parathormon und Vitamin D der 206 Osteoporosepatienten und der 644 SHIP-Trend Probanden

gegenübergestellt. Der Median der Serumkalziumkonzentration betrug 2,50 mmol/l bei den Osteoporosepatienten und war damit höher als der Median von 2,29 mmol/l bei den SHIP-Trend Probanden. Im Normbereich von 2,20-2,60 mmol/l befand sich die Serumkalziumkonzentration von 188 Osteoporosepatienten (91,3%) und 627 SHIP-Trend Probanden (97,4%). Der Median der Serumparathormonkonzentration der Osteoporosepatienten lag bei 55,5 pg/ml und damit deutlich über dem Median von 31,8 pg/ml der SHIP-Trend Probanden. Von 206 Osteoporosepatienten hatten 132 (64,1%) eine Parathormonkonzentration im assay-spezifischen Normalbereich (12-65 pg/ml), bei den SHIP-Trend Probanden waren es 572 von 644 (88,8% bei einem Normalbereich zwischen 14,3–55,0 pg/ml). Der Großteil der Patienten mit einer Parathormonkonzentration außerhalb des Referenzbereichs (70 von 74 Patienten, 94,6%) hatte einen Wert oberhalb des Referenzbereichs. Das Gleiche gilt für die Probanden: 55 von 72 (76,4%) hatten eine erhöhte Parathormonkonzentration.

Der Median der Serum Vitamin D Konzentration lag bei den Patienten etwas unter dem Wert der Probanden. Niedrige Vitamin D Konzentrationen mit Werten unterhalb von 30 ng/ml wurden bei 169 Patienten (82,0%) und bei 458 Probanden (71,1%) beobachtet. Eine Vitamin D Insuffizienz, mit Werten unterhalb von 10 ng/ml, wurde bei 32 Patienten (15,5%) sowie bei 23 Probanden (3,6%) festgestellt.

In Tabelle 11 sind außerdem die Anteile der Patienten und Probanden mit einer chronischen Nierenerkrankung angegeben. Eine chronische Nierenerkrankung wurde als  $eGFR < 60$  ml/min/1,73m<sup>2</sup> definiert (92). Von den Osteoporosepatienten wiesen mehr als ein Drittel (35,9%) eine chronische Nierenerkrankung auf, 2,4% hatten sogar eine stark eingeschränkte Nierenfunktion mit einer  $eGFR < 30$  ml/min/1,73m<sup>2</sup>. Gleichzeitig wiesen nur 5,83% der Patienten eine  $eGFR > 90$  ml/min/1,73m<sup>2</sup> auf. Im Vergleich dazu hatten von den Probanden nur 3,6% eine chronische Nierenerkrankung. Keiner der Probanden wies eine  $eGFR < 30$  ml/min/1,73m<sup>2</sup> auf, dafür hatten 46,9% der Probanden eine  $eGFR > 90$  ml/min/1,73m<sup>2</sup>.

Von den 70 Patienten mit erhöhter Parathormonkonzentration hatte die überwiegende Mehrheit entweder eine niedrige Vitamin D Konzentration  $< 30$  ng/ml (51,4%), eine chronische Nierenerkrankung (5,7%) oder beides (32,9%). Ebenso hatte von den 55 Probanden mit erhöhter Parathormonkonzentration der Großteil eine niedrige Vitamin D Konzentration (87,3%) oder eine niedrige Vitamin D Konzentration in Kombination mit einer chronischen Nierenerkrankung (7,3%).

Bei den Osteoporosepatienten wurde zusätzlich die Serumphosphatkonzentration gemessen. Die überwiegende Mehrheit der Patienten (92,2%) wies eine Phosphatkonzentration im Referenzbereich (0,84-1,45 mmol/l) auf. Jeweils 3,9% der Patienten hatten eine Phosphatkonzentration über- bzw. unterhalb des Referenzbereichs. Tabelle 12 zeigt die Phosphatserumkonzentrationen nach 10-er Altersstufen der 206 Osteoporosepatienten. Die Unterschiede zwischen den mittleren Phosphatkonzentrationen der einzelnen Altersstufen sind nicht statistisch signifikant.

Ein erhöhtes Kalzium-Phosphat-Produkt  $> 4,5 \text{ mmol}^2/\text{l}^2$  wurde bei keinem Patienten beobachtet.

**Tab. 11: Charakteristiken der Osteoporosepatienten und der SHIP-Trend Probanden**

<b>Charakteristiken</b>	<b>Osteoporosepatienten (N = 206)</b>	<b>SHIP-Trend Probanden (N = 644)</b>	<b>p- Wert</b>
Kalzium (mmol/l)	2,50 (2,40 – 2,60)	2,29 (2,23 - 2,36)	<0,01
Parathormon (pg/ml)	55,5 (38,0 - 80,7)	31,8 (24,3 - 41,9)	<0,01
Vitamin D (ng/ml)	20,3 (14,9 - 26,6)	24,3 (17,6 - 31,5)	<0,01
eGFR $< 60 \text{ ml/min/1.73m}^2$	74 (35,9%)	23 (3,6%)	<0,01
Sekundärer Hyperparathyreoidismus†	8 (3,9%)	0 (0,0%)	-
Phosphat (mmol/l)	1,12 (1,00 – 1,23)	-	-
Kalzium-Phosphat- Produkt ( $\text{mmol}^2/\text{l}^2$ )	2,78 (2,47 – 3,13)	-	-
Alkalische Phosphatase ( $\mu\text{kat/l}$ )*	1,25 (1,01 – 1,50)	-	-

Angegeben ist Anzahl (Prozent) oder Median (1.-3. Quartil).

\*N=200 Patienten mit Angaben zur alkalischen Phosphatase.

†sekundärer Hyperparathyreoidismus: Serum Parathormonkonzentration und Serum Kalziumkonzentration über dem Referenzbereich

Gruppenunterschiede wurden mit dem Kruskal-Wallis-Test auf statistische Signifikanz geprüft.

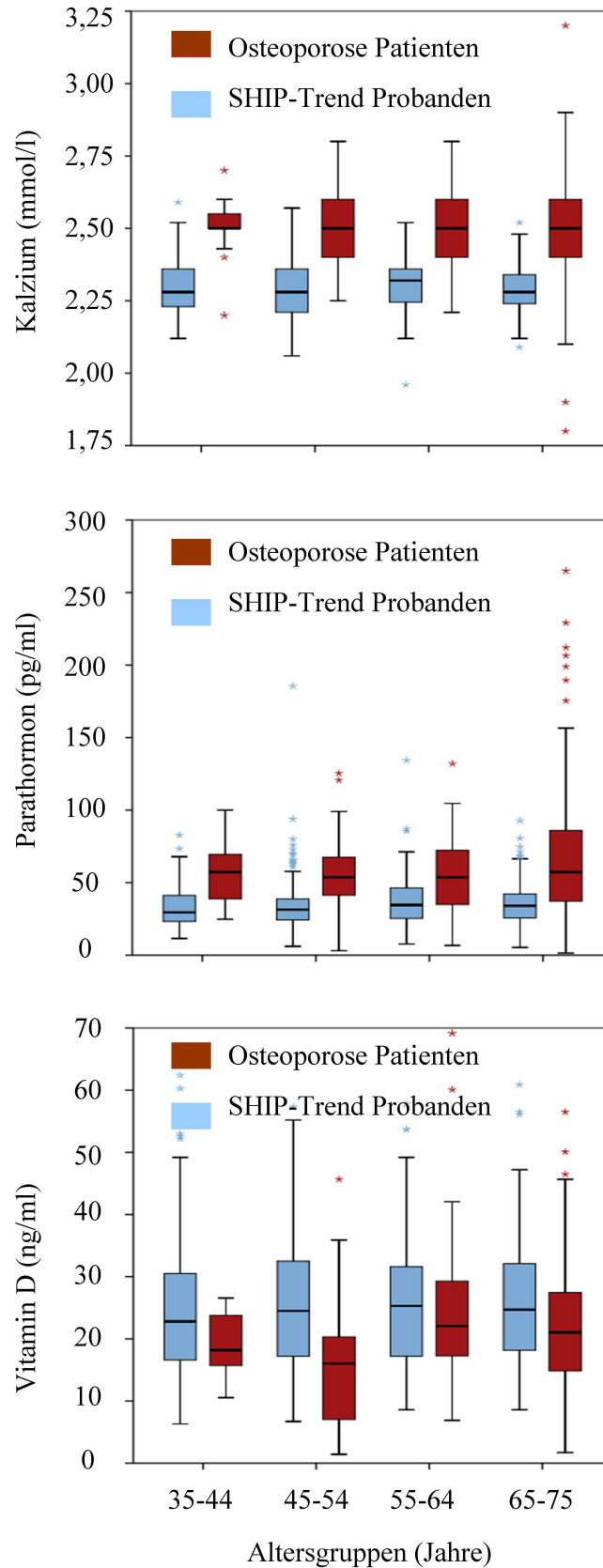


**Tab. 12: Median (1.-3. Quartil) der Serum Phosphatkonzentrationen der 206 Patienten nach 10-jährigen Altersgruppen**

<b>Alter</b>	<b>N</b>	<b>Serum Phosphatkonzentration (mmol/l) Median (1.-3. Quartil)</b>
<b>35-44 Jahre</b>	16	1,12 (1,01 – 1,20)
<b>45-54 Jahre</b>	31	1,08 (0,99 – 1,20)
<b>55-64 Jahre</b>	44	1,11 (1,02 – 1,23)
<b>65-75 Jahre</b>	115	1,13 (1,00 – 1,25)

In Abbildung 4 zeigt sich, dass die Osteoporosepatienten in allen 10-jährigen Altersstufen höhere Kalzium- sowie höhere Parathormonkonzentrationen aufweisen als die SHIP-Trend Probanden. Diese Unterschiede sind statistisch signifikant. Beim Kalzium sind die Unterschiede besonders stark ausgeprägt, so liegt das 1. Quartil der Serum Kalziumkonzentration der Osteoporosepatienten in allen Altersstufen über dem 3. Quartil der Serum Kalziumkonzentration der SHIP-Trend Probanden. Einzig beim Vitamin D erzielen die SHIP-Trend Probanden höhere Konzentrationen in allen Altersstufen, allerdings sind die Differenzen zwischen Patienten und Probanden nur gering.

**Abbildung 4. Box-Plots für die Serum Kalziumkonzentration (A), Serum Parathormonkonzentration (B) und Serum Vitamin D Konzentration (C) nach 10-er Altersstufen bei 206 Osteoporosepatienten und 644 SHIP-Trend Probanden**



Hinsichtlich der betrachteten kardiovaskulären Erkrankungen und Ereignisse zeigte sich, dass sechs Patienten sowie sechs Probanden bereits einen Myokardinfarkt erlitten hatten. Myokardinfarkte waren damit mehr als dreimal so häufig unter den Patienten im Vergleich zu den Probanden. Weiterhin gaben vier Patienten und 35 Probanden an, eine Angina Pectoris zu haben und sechs Patienten sowie 38 Probanden berichteten eine KHK. Damit waren auch die Angina Pectoris sowie die KHK mehr als doppelt so häufig bei den Probanden im Vergleich zu den Patienten (Tabelle 13).

**Tab. 13: Kardiovaskuläre Erkrankungen und Ereignisse bei Osteoporosepatienten und SHIP-Trend Probanden**

<b>Charakteristiken</b>	<b>Osteoporosepatienten (N = 206)</b>	<b>SHIP-Trend Probanden (N = 644)</b>	<b>p-Wert</b>
Myokardinfarkt n (%)	6 (2,9%)	6 (0,9%)	0,05
Angina Pectoris n (%)	4 (1,9%)	35 (5,4%)	0,04
KHK n (%)	6 (2,9%)	38 (5,9%)	0,10

KHK, koronare Herzerkrankung

Angegeben ist Anzahl (Anteil).

Gruppenunterschiede wurden auf statistische Signifikanz mit dem Fisher-Exakt Test getestet.

Bezüglich der klinisch- chemischen Laborparameter beobachteten wir je nach Parameter kleinere oder größere Unterschiede zwischen Patienten (Tabelle 14) und Probanden (Tabelle 15) mit und ohne Myokardinfarkt, Angina Pectoris oder KHK. Die teilweise deutlichen Unterschiede zwischen den Gruppen, z.B. in der Vitamin D Konzentration bei Patienten mit und ohne Myokardinfarkt sind jedoch nicht signifikant, was vor allem an der geringen Fallzahl liegt. Es kann sich demnach um zufällige Unterschiede handeln.

**Tab. 14:** Klinisch-chemische Laborparameter der 206 Osteoporosepatienten nach Myokardinfarkt, Angina Pectoris und KHK

Klinisch-chemische Laborparameter	Kein Myokardinfarkt (N=200)	Myokardinfarkt (N=6)	p-Wert	Keine Angina Pectoris (N=202)	Angina Pectoris (N=4)	p-Wert	Keine KHK (N=200)	KHK (N=6)	p-Wert
<b>Kalzium (mmol/l)</b>	2,50 (2,40-2,60)	2,45 (2,40-2,50)	0,21	2,50 (2,40-2,60)	2,55 (2,40-2,60)	0,60	2,50 (2,40-2,60)	2,50 (2,40-2,60)	0,99
<b>Vitamin D (ng/ml)</b>	20,4 (15,2-26,9)	11,4 (9,1-24,7)	0,16	20,3 (14,9-26,6)	19,9 (12,9-24,9)	0,75	20,4 (14,8-26,5)	17,9 (15,4-26,6)	0,76
<b>Parathormon (pg/ml)</b>	54,7 (37,8-79,5)	77,6 (60,5-89,4)	0,30	55,5 (37,5-80,7)	60,5 (40,3-88,8)	0,76	54,7 (37,2-78,8)	81,7 (60,5-100,0)	0,08
<b>Phosphat (mmol/l)</b>	1,12 ( 1,01-1,23)	1,09 (0,95-1,23)	0,58	1,12 (1,00-1,23)	1,21 (1,08-1,34)	0,35	1,11 (1,00-1,23)	1,15 (1,12-1,23)	0,62
<b>Kalzium-Phosphat-Produkt (mmol<sup>2</sup>/l<sup>2</sup>)</b>	2,78 (2,47-3,13)	2,67 (2,38-3,07)	0,44	2,78 (2,47-3,13)	3,09 (2,58-3,48)	0,35	2,78 (2,47-3,13)	2,93 (2,69-3,08)	0,64

Angegeben sind Median (1.- 3. Quartil). Gruppenunterschiede wurden mit dem Kruskal-Wallis-Test auf statistische Signifikanz geprüft.

**Tab. 15:** Klinisch-chemische Laborparameter der 644 SHIP-Trend Probanden nach Myokardinfarkt, Angina Pectoris und KHK

Klinisch-chemische Laborparameter	Kein Myokardinfarkt (N=638)	Myokardinfarkt (N=6)	p-Wert	Keine Angina Pectoris (N=609)	Angina Pectoris (N=35)	p-Wert	Keine KHK (N=606)	KHK (N=38)	p-Wert
<b>Kalzium (mmol/l)</b>	2,29 (2,23-2,36)	2,27 (2,25-2,28)	0,47	2,29 (2,23-2,36)	2,28 (2,24-2,36)	0,83	2,29 (2,23-2,36)	2,31 (2,25-2,36)	0,55
<b>Vitamin D (ng/ml)</b>	24,3 (17,5-31,5)	24,1 (21,6-28,5)	0,89	24,2 (17,1-31,4)	26,4 (20,7-32,9)	0,13	24,3 (17,6-31,4)	24,3 (17,3-31,6)	0,99
<b>Parathormon (pg/ml)</b>	31,8 (24,3-42,0)	35,0 (33,0-36,2)	0,59	31,7 (24,1-41,4)	34,9 (29,3-48,1)	0,07	31,9 (24,3-41,9)	31,7 (23,6-39,1)	0,77

Angegeben sind Median (1.- 3. Quartil). Gruppenunterschiede wurden mit dem Kruskal-Wallis-Test auf statistische Signifikanz geprüft.

### 3.2.2 Alters- und Geschlechtsstandardisierung

Die Alters- und Geschlechtsstandardisierung des Patienten- und Probandenkollektivs erfolgte auf die Jahresendbevölkerung der Bundesrepublik Deutschland 2010. Die Standardisierung erfolgte anhand von 5-jährigen Alters- und Geschlechtsstufen. Dies erklärt den geringfügigen Unterschied im standardisierten mittleren Alter zwischen den Osteoporosepatienten [54,0 Jahre  $\pm$  1 Standardabweichung (SD) 11,4 Jahre] und den SHIP-Trend Probanden (53,7 Jahre  $\pm$  1 SD 11,3 Jahre). Der standardisierte mittlere BMI sowie die standardisierte mittlere eGFR sind bei den Osteoporosepatienten geringfügig niedriger im Vergleich zu den SHIP-Trend Probanden. Wie bei den rohen Daten zeigen sich auch nach der Standardisierung, höhere Konzentrationen des Kalzium sowie des Parathormons bei den Osteoporosepatienten im Vergleich zu den SHIP-Trend Probanden. Ebenso haben die SHIP-Trend Probanden höhere standardisierte Vitamin D Serumkonzentrationen als die Osteoporosepatienten. Die Unterschiede zwischen Osteoporosepatienten und SHIP-Trend Probanden in der Kalziumkonzentration, Parathormonkonzentration sowie der Vitamin D Konzentration veränderten sich durch die Standardisierung kaum.

**Tab. 16: Standardisierter Median (1.-3. Quartil) für klinisch-chemische Laborparameter der Osteoporosepatienten und SHIP-Trend Probanden**

Vergleichsparameter	Osteoporosepatienten (N = 206)	SHIP-Trend Probanden (N = 644)	p-Wert
Alter (Jahre)	53,0 (44,0-64,0)	53,0 (44,0-63,0)	0,81
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	25,2 (23,1-29,9)	27,6 (24,8-30,3)	0,03
eGFR (ml/min/1,73m <sup>2</sup> )	72,0 (61,4-82,6)	88,0 (77,9-101,3)	<0,01
Kalzium (mmol/l)	2,50 (2,40-2,60)	2,29 (2,23-2,35)	<0,01
Parathormon (pg/ml)	55,4 (39,2-79,5)	32,0 (24,3-41,9)	<0,01
Vitamin D (ng/ml)	19,1 (15,3-24,7)	24,3 (17,6-31,4)	<0,01

BMI, body mass index; eGFR, geschätzte glomeruläre Filtrationsrate berechnet nach der Modification of Diet in Renal Disease Formel; KHK, koronare Herzerkrankung

Die direkte Standardisierung der Patienten und Probandendaten erfolgte auf die Alters- und Geschlechtsstruktur der Bundesrepublik Deutschland 2010.

Gruppenunterschiede wurden mit dem t-test auf statistische Signifikanz geprüft.

Nach der Standardisierung haben sich die Anteile der Probanden und Patienten mit Myokardinfarkt, Angina Pectoris und KHK angenähert. Die Standardisierung bewirkte bei den Osteoporosepatienten ein Absinken im Anteil der Myokardinfarkte sowie einen Anstieg

im Anteil der Angina Pectoris und der KHK. Bei den Probanden wurde ein Anstieg im Anteil der Myokardinfarkte und der Angina Pectoris sowie ein Absinken im Anteil der KHK beobachtet. Nach der Standardisierung sind Myokardinfarkte 2,4-fach häufiger bei den Patienten als bei den Probanden. Die Unterschiede in der standardisierten Häufigkeit der Angina Pectoris sowie der KHK sind nur noch minimal (Tabelle 17).

**Tab. 17: Standardisierte Häufigkeiten für kardiovaskuläre Erkrankungen und Ereignisse der Osteoporosepatienten und SHIP-Trend Probanden im Alter zwischen 35-75 Jahren**

Vergleichsparameter	Osteoporosepatienten (N = 206)	SHIP-Trend Probanden (N = 644)	p-Wert
Myokardinfarkt n (%)	4,9 (2,4%)	6,2 (1,0%)	0,11
Angina Pectoris n (%)	12,1 (5,9%)	37,9 (5,9%)	0,99
KHK n (%)	9,5 (4,6%)	36,0 (5,6%)	0,59

KHK, koronare Herzerkrankung

Die direkte Standardisierung der Patienten und Probandendaten erfolgte auf die Alters- und Geschlechtsstruktur der Bundesrepublik Deutschland 2010.

Tests auf Gruppenunterschiede wurden mit dem Chi-Quadrat Test durchgeführt.

### 3.2.3 Matched Pairs aus Osteoporosepatienten und SHIP-Trend Probanden

Das Matching zwischen den Osteoporosepatienten und den SHIP-Trend Probanden erfolgte anhand der Kontrollfaktoren Geschlecht und Alter. Es resultierte eine 1:1 gematchte Studienpopulation aus 148 Patienten und 148 Probanden mit jeweils 39 Männern und 109 Frauen.

Auf Grund der unterschiedlichen Altersstruktur beider Populationen wurde erlaubt, dass ein Proband maximal 5 Jahre älter oder jünger sein darf als ein Osteoporosepatient. Hierdurch kommt der minimale Unterschied im standardisierten mittleren Alter zwischen den Osteoporosepatienten (58,8 Jahre  $\pm$  1 SD 9,6 Jahre) und den SHIP-Trend Probanden (58,7 Jahre  $\pm$  1 SD 9,6 Jahre) zu Stande.

Wie bei den Rohdaten sind die Mittelwerte von BMI und eGFR bei den Osteoporosepatienten niedriger als bei den SHIP-Trend Probanden. Die mittleren Konzentrationen von Kalzium und Parathormon sind bei den Patienten höher als bei den Probanden. Die mittlere Konzentration von Vitamin D ist bei den Osteoporosepatienten im Vergleich zu den SHIP-Trend Probanden geringfügig geringer (Tabelle 18).

**Tab. 18: Median (1.-3. Quartil) für klinisch-chemische Laborparameter bei 1:1 gematchten Osteoporosepatienten und SHIP-Trend Probanden**

<b>Vergleichsparameter</b>	<b>Osteoporosepatienten (N = 148)</b>	<b>SHIP-Trend Probanden (N = 148)</b>	<b>p-Wert</b>
Alter (Jahre)	62,0 (51,5-66,0)	62,0 (51,5-66,0)	1,00
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	26,1 (23,1-29,5)	27,7 (24,8-30,5)	0,01
eGFR (ml/min/1,73m <sup>2</sup> )	67,8 (58,2-76,9)	84,3 (71,5-98,3)	<0,01
Kalzium (mmol/l)	2,50 (2,40-2,60)	2,30 (2,24-2,36)	<0,01
Parathormon (pg/ml)	55,0 (39,1-76,5)	34,5 (26,2-42,5)	<0,01
Vitamin D (ng/ml)	20,0 (15,8-26,1)	23,1 (17,4-29,5)	0,01

BMI, body mass index; eGFR, geschätzte glomeruläre Filtrationsrate berechnet nach der Modification of Diet in Renal Disease Formel

Das Matching erfolgte anhand von Alter und Geschlecht, es wurde erlaubt, dass ein SHIP-Trend Proband maximal 5 Jahre älter oder jünger sein darf als ein Osteoporosepatient.

Gruppenunterschiede wurden mit dem Kruskal-Wallis-Test auf statistische Signifikanz geprüft.



Tabelle 19 zeigt die Anzahl und Anteile der kardiovaskulären Ereignisse in den 1:1 gematchten Populationen. Aufgrund der geringen Patienten- bzw. Probandenzahl ist die Anzahl der Myokardinfarkte, Angina Pectoris und der KHK sehr niedrig. Bei 148 Osteoporosepatienten traten vier Herzinfarkte auf, dreimal wurde eine Angina Pectoris berichtet und viermal eine KHK. Bei 148 SHIP-Trend Probanden trat ein Myokardinfarkt auf, siebenmal wurde Angina Pectoris berichtet und neunmal eine KHK. Wie bei den Rohdaten sind die Anteile der Myokardinfarkte bei den Patienten, die Anteile der Angina Pectoris und der KHK bei den Probanden höher.

**Tab. 19: Häufigkeiten mit Anteilen für kardiovaskuläre Erkrankungen und Ereignisse bei 1:1 gematchten Osteoporosepatienten und SHIP-Trend Probanden**

<b>Vergleichsparameter</b>	<b>Osteoporosepatienten (N = 148)</b>	<b>SHIP-Trend Probanden (N = 148)</b>	<b>p-Wert</b>
Myokardinfarkt n (%)	4 (2,7%)	1 (0,7%)	0,37
Angina Pectoris n (%)	3 (2,0%)	7 (4,7%)	0,34
KHK n (%)	4 (2,7%)	9 (6,1%)	0,26

KHK, koronare Herzerkrankung

Das Matching erfolgte anhand von Alter und Geschlecht, es wurde erlaubt, dass ein SHIP-Trend Proband maximal 5 Jahre älter oder jünger sein darf als ein Osteoporosepatient.

Tests auf Gruppenunterschiede wurden mit dem Fisher-Exakt Test durchgeführt.

## **4 Diskussion**

Im Mittelpunkt dieser retrospektiven Studie stand der Vergleich klinischer und laborchemischer Parameter bei Osteoporosepatienten und der gesunden Hintergrundbevölkerung in Mecklenburg Vorpommern. Darüber hinaus sollte geklärt werden, ob durch eine Kalziumsupplementierung das kardiovaskuläre Risiko des einzelnen Patienten erhöht ist.

### **4.1 Diskussion der 1. Fragestellung**

#### **4.1.1 Vergleich klinischer-laborchemischer Parameter der Patienten mit der gesunden Hintergrundbevölkerung**

##### **4.1.1.1 Repräsentativität des Patientenkollektivs**

Um herauszufinden, ob es sich bei den selektierten Rostocker Osteoporosepatienten um ein typisches Kollektiv an Erkrankten handelt, wurden verschiedene Charakteristiken der Patienten mit Daten aus der Literatur verglichen.

Das Patientenkollektiv zeigte eine typische Alters- und Geschlechtsstruktur. So ist bekannt, dass Frauen etwa vier bis fünfmal häufiger an Osteoporose erkranken als Männer (8, 57). In der vorliegenden Studie wurde eine entsprechende Geschlechtsverteilung unter den Osteoporosepatienten beobachtet: der Anteil der weiblichen Patientinnen war etwa dreifach so hoch wie der Anteil der männlichen Patienten.

Osteoporose ist eine Erkrankung des höheren Alters und mit fortschreitendem Alter nimmt die Inzidenz der Osteoporose deutlich zu (36, 42, 80). Die betrachteten Patienten waren im Mittel 66 Jahre alt, was sich mit der erwarteten Altersverteilung deckt.

Das in der Literatur beschriebene hohe Frakturrisiko unter Osteoporosepatienten (35, 148) konnte in unserer Studie bestätigt werden. Insgesamt wurde bei 40% der Patienten eine vertebrale oder periphere Fraktur festgestellt. Diese Ergebnisse sind mit den Ergebnissen der deutschen BEST-Studie vergleichbar, die eine Osteoporose-bedingte Frakturrate von 52% unter den 172.473 Osteoporoseerkrankten identifizierte (57). Der Goldstandard der radiologischen Knochendichtemessung zur Bewertung des Frakturrisikos unter Osteoporosepatienten ist das DEXA-Verfahren. Eine erniedrigte Knochendichte, mit einem T-

Score  $< -2,5$ , ist laut WHO mit einem erhöhten Frakturrisiko verbunden (148). 70% der Patienten mit einer DEXA-Messung wiesen eine Knochendichte unterhalb dieses Referenzwertes auf. Die Ergebnisse sind mit den Daten der deutschen populationsbasierten Studie von Schneider et. al 2004 (131) vergleichbar. Stone et al. 2003 (140) berichteten in der Study of Osteoporotic Fractures unter 9704 Frauen, dass 10-44% der Osteoporose-assoziierten Frakturen auf eine geringe Knochendichte zurückzuführen sind. Es ist daher anzunehmen, dass für einen Großteil der Patienten die Gefahr für Osteoporose-assoziierte Frakturen besteht. Eine medikamentöse Therapie sollte somit unverzüglich begonnen werden, wenn dies bis zum jetzigen Zeitpunkt nicht erfolgt ist, um das Frakturrisiko zu senken.

Die Verteilung der medikamentösen Therapie in der durchgeführten Studie stimmt mit den zum jetzigen Zeitpunkt gültigen deutschen Richtlinien überein (36).

In unserer Studie wurde der Großteil (83,0%) der Patienten mit der Basistherapie Kalzium und/oder Vitamin D therapiert. Besonders ältere Menschen profitieren in Hinblick auf den Knochen von einer Supplementierung mit Kalzium und Vitamin D, da bei ihnen häufig Mangelzustände vorliegen und die Kombinationstherapie zum Aufbau und Erhalt der Knochenstärke beitragen kann (64, 124, 141). Über die Hälfte der Patienten (59%) erhielt zusätzlich eine antiresorptive Therapie mit Bisphosphonaten. Diese Ergebnisse lassen vermuten, dass in unserem Patientenkollektiv Osteoporosemedikamente häufig Anwendungen finden und widersprechen somit der aktuellen Literatur, die eine Unterversorgung der Patienten in Deutschland attestiert (61).

Betrachtet man die Ergebnisse der vorliegenden Studie in Bezug auf den täglichen Kalziumkonsum der Patienten fällt auf, dass vor allem die weiblichen Patientinnen einen mittleren Kalziumkonsum deutlich unterhalb von der empfohlenen täglichen Dosis von 1000 mg erreichen. Generell nehmen die Männer in allen Altersklassen mehr Kalzium zu sich als die Frauen. Vermutlich ist dieses Ergebnis mit einer generell höheren Nahrungsaufnahme bei den Männern im Vergleich zu den Frauen und nicht durch eine knochenbewusste Ernährung der Männer zu erklären. Eine Untersuchung unter gesunden deutschen Männern und Frauen konnte eine Assoziation einer sinkenden Kalziumaufnahme mit steigendem Alter ab 65 Jahren nachweisen (144).

Eine adäquate Kalziumaufnahme sorgt für einen hochwertigen Knochenaufbau und Knochenerhalt und reduziert nachweislich das Frakturrisiko (62). Ein angemessenes Maß an körperlicher Aktivität in Zusammenhang mit einer adäquaten Kalziumsubstitution kann die

Knochendichte an der Wirbelsäule bei postmenopausalen Frauen steigern und somit das Auftreten von Frakturen reduzieren (137).

Zusammenfassend lässt sich feststellen, dass es sich bei unserer Studienpopulation aus Rostock um ein typisches Kollektiv an Osteoporoseerkrankten handelt.

#### **4.1.1.2 Vergleich der klinischen Parameter zwischen Probanden und Patienten**

Wie erwartet, zeigten sich bei dem Vergleich klinischer Parameter der Osteoporosepatienten und der gesunden Hintergrundbevölkerung Unterschiede. Die Geschlechtsstruktur der SHIP-Trend Probanden zeigte sich mit 49,5% Männer und 50,5% Frauen ausgeglichen. Im Unterschied dazu lag bei den Osteoporosepatienten der Anteil von Männern und Frauen in einem Verhältnis von eins zu drei vor. Der Vergleich der Altersstruktur der beiden Studienpopulationen ergab, dass die Patienten im Mittel deutlich älter waren als die gesunden Probanden. Eine altersgleiche Gruppe stand auf Grund des populations-basierten Studiendesigns der SHIP-Trend Studie nicht zur Verfügung. Das Geschlecht und das Alter gelten als nicht modifizierbare Risikofaktoren bei der Entstehung einer Osteoporose.

Zur weiteren Bewertung des Osteoporoserisikos müssen neben dem Geschlecht und dem Alter noch Faktoren wie z.B. Körpergröße, -gewicht und BMI berücksichtigt werden. Untergewicht, definiert als  $\text{BMI} < 20 \text{ kg/m}^2$  ist ein wichtiger Risikofaktor für osteoporotische Frakturen. Das Risiko eine proximale Femurfraktur zu erleiden verdoppelt sich beispielsweise bei einem Körpergewicht unter 58 kg (119). Da der Großteil der Patienten in der vorgestellten Studie laut WHO-Klassifikation (149) Übergewicht aufweist (Median des BMI  $26,5 \text{ kg/m}^2$ ) dürfte Untergewicht keinen wesentlichen Einfluss auf die Studienteilnehmer haben. Stattdessen spielen Faktoren wie Immobilität, Ernährung und genetische Belastung vermutlich eine größere Rolle auf die Entwicklung der Osteoporose in der Studienpopulation. Die in die Studie eingeschlossen SHIP-Trend Probanden haben einen ähnlichen mittleren BMI wie die Osteoporosepatienten (Median des BMI  $27,6 \text{ kg/m}^2$ ). Der hohe Anteil an übergewichtigen Patienten und Probanden ist nicht überraschend. Im Rahmen des deutschen telefonischen Gesundheitssurveys 2003 zeigte sich, dass von den 8318 befragten Personen etwa die Hälfte der Männer und ein Drittel der Frauen übergewichtig war (102).

Im betrachteten Patientenkollektiv lag der Median der eGFR in allen Altersstufen über 60 ml/min/1.73m<sup>2</sup>, und somit oberhalb des Bereichs einer chronischen Nierenerkrankung Stufe 3 (92). Allerdings wiesen von den 115 Patienten im Alter zwischen 65-75 Jahren mehr als ein Drittel eine eGFR < 60 ml/min/1.73m<sup>2</sup> auf. Im Gegensatz dazu wurde nur bei einer Minderheit der Probanden ohne Osteoporose (bei weniger als 4% der Männer und Frauen) eine Nierenerkrankung der Stufe 3 nachgewiesen. Die Niereninsuffizienz stellt einen Risikofaktor für ein erhöhtes Frakturrisiko dar. Dukas et al. 2005 (43) zeigte in einer Studie unter 5313 an Osteoporose erkrankten Frauen und Männern über 65 Jahren, dass eine niedrige Kreatininclearance (< 65ml/min) ein unabhängiger und signifikanter Risikofaktor für Stürze mit erhöhtem Frakturrisiko ist. Es ist daher anzunehmen, dass die Niereninsuffizienz die Krankheitsentwicklung unserer Patienten beeinflusst hat. Die Niereninsuffizienz sollte daher bei Osteoporosepatienten große Beachtung finden.

Weitere Vergleiche von Charakteristiken wie z. B. DEXA- und QCT-Messwerte, Frakturen und die tägliche Kalziumaufnahme zwischen Osteoporosepatienten und der gesunden Hintergrundbevölkerung waren nicht möglich, da diese in der SHIP-Trend Studie nicht erfasst wurden.

#### **4.1.1.3 Vergleich der laborchemischen Parameter zwischen Probanden und Patienten**

Hinsichtlich der biochemischen Parameter Kalzium, Vitamin D und Parathormon, zeigte die vorliegende Studie deutliche Unterschiede zwischen Patienten und Probanden.

Die gemessenen Serumkalziumspiegel lagen bei den Osteoporosepatienten höher als bei den SHIP-Trend Probanden. Auch nach Standardisierung und Matching hatten die Patienten höhere Serumkalziumkonzentrationen als die Probanden. Die meisten Osteoporosepatienten nahmen nicht ausreichend Kalzium mit der Nahrung zu sich. Die mittleren Werte für die tägliche Kalziumzufuhr lagen zum größten Teil deutlich unterhalb der empfohlenen 1000 mg, so dass nach leitliniengerechter Therapie die Supplementierung mit Kalzium im Sinne einer Basistherapie erfolgte. Hierdurch sind am ehesten die höheren Werte des Serumkalziums der Osteoporosepatienten zu erklären. Insgesamt lag der durchschnittliche Serumkalziumspiegel sowohl bei den Patienten als auch bei den Probanden im Normbereich, wenn auch bei den Patienten im oberen Normbereich.

Die Serumkonzentration an Vitamin D war bei den Osteoporosepatienten im Mittel niedriger als bei den SHIP-Trend Probanden. Die mittleren 25-(OH)D-Serumspiegel, der von uns untersuchten Patienten, liegen im Mittel nach Standardisierung und Matching an der Grenze zur milden Vitamin D- Insuffizienz bei einem Normbereich ab 20 ng/ml (94). Im Vergleich dazu liegt die mittlere Serumkonzentration an Vitamin D bei den gesunden SHIP-Trend Probanden nach Standardisierung und Matching deutlicher im Normbereich. Der Unterschied zwischen Patienten und Probanden ist jedoch nur gering. Die Osteoporosepatienten produzieren somit weniger Vitamin D über die Haut bzw. nehmen weniger über die Nahrungsmittel bzw. über Vitamin D Supplementation zu sich. Die UV-B abhängige körpereigene Vitamin D Synthese über die Haut könnte bei den Osteoporosepatienten möglicherweise aufgrund erhöhter Immobilität durch osteoporose-assoziierte Schmerzen und weniger Aufenthalt im Freien reduziert sein.

Insgesamt liegen die Vitamin D Spiegel bei den Patienten sowie bei den Probanden in einem niedrigen Bereich. Eine Ursache für diese Beobachtung ist in der geographischen Lage (Rostock und Greifswald: 54° nördliche Breite) der Studienregion zu sehen. Aufgrund der Lage über dem 50. Breitengrad ist die UV-B-Strahlung im Winter nicht ausreichend für die körpereigene Vitamin D Synthese. Diese Beobachtung wird von den Ergebnissen einer deutschen Studie (64) unter 4030 gesunden Frauen und Männern im Alter zwischen 18 und 79 Jahren gestützt. Es wurde gezeigt, dass mehr als 80% der Frauen und Männer nicht einmal eine Mindestzufuhr von 5 µg Vitamin D pro Tag mit der Nahrung und Supplementen erreichen. Dabei war ein Vitamin D- Defizit vor allem unter 65-79 jährigen Frauen auffällig, von denen knapp 75% auch in den Sommermonaten eine 25-(OH)D-Serumkonzentration unter 50 nmol/l aufwiesen (64).

Neben der geographischen Lage trägt auch die körperliche Konstitution der Patienten und Probanden zur niedrigen Serumkonzentration an Vitamin D bei. Frühere Studien (24, 72, 151) belegten einen inversen Zusammenhang zwischen Adipositas ( $BMI \geq 30 \text{ kg/m}^2$ ) und erniedrigten Vitamin D-Werten. Grund für die geringere Bioverfügbarkeit von Vitamin D<sub>3</sub> bei übergewichtigen Menschen könnte die Ablagerung von Calcidiol in adipösem Gewebe sein (24, 72, 151).

Bei der Zusammenschau der Faktoren, die die niedrigen Vitamin D- Serumkonzentration bei Probanden als auch Patienten bewirken wird deutlich, dass die empfohlenen Richtwerte kaum erreicht werden können und eine Vitamin D-Supplementierung essentiell ist, um eine entstehende bzw. bestehende Verschlechterung der Knochenstoffwechselsituation zu vermeiden. Obwohl ein Großteil der Patienten eine Vitamin D-Supplementierung erhält, sind

die Vitamin D-Serumkonzentrationen der Patienten niedriger als die Serumkonzentrationen der Probanden. Es kann davon ausgegangen werden, dass der Beginn der Vitamin D Supplementierung der Patienten mit dem Zeitpunkt der Datenanalyse dieser retrospektiven Studie korreliert. Es ist daher anzunehmen, dass die zum Zeitpunkt der Datenerhebung erst kurze Vitamin D Supplementation für einen erkennbaren Effekt noch nicht ausreichend war.

Bei der Gegenüberstellung der Patienten und Probanden hinsichtlich der Serumkonzentration an Parathormon fiel auf, dass die Patienten im Mittel höhere Werte als die Probanden haben. Ein möglicher Erklärungsansatz für diese Beobachtung ist in der erniedrigten Vitamin D-Serumkonzentration zu finden.

Dieser Zusammenhang wurde bereits in einer Studie von Chapuy et al. 1997 (29) aufgegriffen. Bei einer Untersuchung von 1569 gesunden Männern und Frauen konnte eine negative Korrelation zwischen der 25(OH)D-Konzentration und dem Parathormonspiegel nachgewiesen werden. Die Parathormonkonzentration blieb bei einem Wert um 36 pg/ml konstant, solange die 25(OH)D-Konzentration höher als 78 nmol/l war.

Die im Mittel niedrigere 25(OH)D-Konzentration bei den Patienten im Vergleich zu den Probanden korrespondiert daher mit der im Mittel höheren Parathormonkonzentration.

Diese Vermutung wird von der Beobachtung gestützt, dass von den Patienten mit erhöhter Parathormonkonzentration die überwiegende Mehrheit eine erniedrigte 25(OH)D-Konzentration, eine chronische Niereninsuffizienz oder beides aufweist. Die erniedrigte Serumkonzentration an 25(OH)D bei gleichzeitig erhöhter Serumkonzentration an Parathormon der Patienten ist pathophysiologisch mit der Ausbildung eines sekundären Hyperparathyreoidismus bzw. einer renalen Osteopathie vereinbar. Die renale Osteopathie ist eine bei Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz häufig zu beobachtende Komplikation. Sie entwickelt sich zumeist als Konsequenz eines Vitamin D-Defizit oder einer Hyperphosphatämie.

Die Beobachtung von höheren Parathormonwerten bei den Patienten im Vergleich zu den Probanden reiht sich in die Ergebnisse früherer Studien (95, 100, 123) ein, die einen Zusammenhang zwischen erhöhtem Parathormon, niedrigem 25(OH)D und dem Frakturrisiko beschreiben. So konnten Rejnmark et al. 2011 (123) in der Danish Osteoporosis Prevention Study (DOPS) unter 2016 postmenopausalen Frauen zeigen, dass erhöhte Parathormonkonzentrationen ( $> 4,5$  pmol/l) und niedrige 25(OH)D-Konzentrationen mit einer verminderten Knochendichte und einem erhöhten Frakturrisiko assoziiert sind. Lips et al. 2001 (95) publizierten eine vergleichbare Studie. Sie stellten bei ihrer Untersuchung von 7564

postmenopausalen Frauen heraus, dass eine 25(OH)D-Konzentration  $< 50$  nmol/l mit einer erhöhten Parathormonkonzentration korreliert und zu einer Verminderung der Knochendichte mit erhöhtem Frakturrisiko führt.

Demnach ist bei den untersuchten Patienten eine Unterversorgung mit Vitamin D anzunehmen. Eine adäquate Therapie der Patienten mit Vitamin D Supplementen ist daher sinnvoll, um den Vitamin D Mangel auszugleichen und dem renalen Hyperparathyreoidismus entgegen zu wirken. Paradoxe Weise haben die hohen Kalziumkonzentrationen bei den Osteoporosepatienten scheinbar keinen Einfluss auf die Parathormonspiegel. Der Parathormonspiegel wird vorwiegend von Vitamin D beeinflusst. Ob ein Aussetzen der Kalziumsupplementierung einen weiteren Parathormonanstieg bewirken würde, müsste geprüft werden.

Zusammenfassend lässt sich feststellen, dass die beobachteten Unterschiede in der Serumkonzentration an Vitamin D und Parathormon zwischen Osteoporosepatienten und gesunden Probanden plausibel erscheinen, mit Ausnahme der höheren Kalziumwerte.

Neben den diskutierten Erklärungsansätzen für die Unterschiede in den biochemischen Parametern zwischen Patienten und Probanden, können die vorliegenden Ergebnisse auch durch weitere Faktoren bedingt sein. Es kann nicht ausgeschlossen werden, dass die beobachteten Unterschiede zwischen Probanden und Patienten z.B. auf die unterschiedlichen Labormethoden zurückzuführen sind.

## **4.2 Diskussion der 2. Fragestellung**

Ungefähr jeder sechste der 342.233 durch Herz-Kreislaufkrankungen bedingten Todesfälle in Deutschland im Jahr 2011 war laut den Angaben des statistischen Bundesamtes auf einen Myokardinfarkt zurückzuführen (152).

Aktuell herrscht Uneinigkeit in Hinsicht auf die Frage, ob eine Kalziumsupplementierung das kardiovaskuläre Risiko bei Osteoporosepatienten erhöht (19, 20, 67, 91, 134, 147). Um diese Fragestellung weiter zu beleuchten, wurde in dieser Arbeit das kardiovaskuläre Risiko von Osteoporosepatienten und der gesunden Hintergrundbevölkerung gegenübergestellt. Insgesamt war der Anteil an KHK, Angina Pectoris und Myokardinfarkten in der vorgestellten Studie bei den Osteoporosepatienten sowie bei den SHIP-Trend Probanden



gering. Weniger als 6% der Patienten und Probanden berichteten eine KHK oder Angina Pectoris und weniger als 3% der Patienten und Probanden berichteten einen Myokardinfarkt. Die extrem niedrige Zahl an Patienten mit KHK, Angina Pectoris und Myokardinfarkt stellt einen wichtigen limitierenden Faktor der vorliegenden Analyse dar.

Beim Vergleich der rohen Daten fiel auf, dass die SHIP-Trend Probanden etwa doppelt so häufig KHK und etwa zweieinhalbmal so häufig Angina Pectoris berichteten wie die Patienten. Im Unterschied dazu waren Myokardinfarkte bei den Patienten etwa dreifach so häufig wie bei den Probanden. Nach der Alters- und Geschlechtsstandardisierung glichen sich die Anteile deutlich an. Im Vergleich zu den Rohdaten stieg die Prävalenz der Angina pectoris bei den Patienten durch die Alters- und Geschlechtsstandardisierung um das Dreifache an und entsprach exakt der Prävalenz der Probanden. Diese durch die Standardisierung bedingte starke Erhöhung des Anteils der Angina Pectoris bei den Patienten ist durch die hohe Gewichtung von drei der vier Patienten mit Angina Pectoris zu erklären. Durch die Alters- und Geschlechtsstandardisierung fand auch ein Angleich der Anteile der KHK und der Myokardinfarkte zwischen Patienten und Probanden statt. Der Anteil der Myokardinfarkte bei Osteoporosepatienten war aber weiterhin etwa zweieinhalbfach höher als bei den Probanden. Das 1:1 Matching von Patienten und Probanden ergab keine gravierenden Veränderungen in der Prävalenz der kardiovaskulären Ereignisse und Erkrankungen zwischen den beiden Gruppen im Vergleich zu den Rohdaten. Bei den 1:1 gematchten Gruppen traten KHK und Angina Pectoris häufiger bei den Probanden, Myokardinfarkte häufiger bei den Patienten auf.

Insgesamt sind die Unterschiede im Auftreten von KHK, Angina Pectoris und Myokardinfarkten zwischen den beiden Gruppen der Patienten und Probanden äußerst gering. Das legt die Schlussfolgerung nahe, dass zwischen den beiden beobachteten Gruppen der Osteoporosepatienten und der gesunden SHIP-Trend Probanden kein Unterschied im Auftreten von kardiovaskulären Ereignissen und Erkrankungen besteht. Für dieses Ergebnis spricht auch der Umstand, dass einerseits KHK und Angina Pectoris häufiger bei den Probanden als bei den Patienten auftreten, während Myokardinfarkte häufiger bei den Patienten sind. Ebenso werden unsere Ergebnisse durch den Vergleich der klinisch-biochemischen Parameter Kalzium, Vitamin D, Parathormon, Phosphat und Kalzium-Phosphat-Produkt zwischen Patienten mit und ohne KHK, Angina Pectoris und Myokardinfarkt bestärkt. Es zeigten sich keine signifikanten Unterschiede in den Laborparametern zwischen Patienten mit und ohne einer dieser kardiovaskulären Ereignisse.

Die beobachteten Unterschiede im Anteil der kardiovaskulären Ereignisse bzw. Erkrankungen zwischen Patienten und Probanden sind wahrscheinlich zufällig bedingt.

Die Ergebnisse der vorliegenden Studie legen nahe, dass eine Kalziumsupplementierung mit oder ohne Vitamin D bei Osteoporosepatienten das Risiko von kardiovaskulären Ereignissen und Erkrankungen gegenüber der gesunden Hintergrundsbevölkerung nicht erhöht. Die Ergebnisse decken sich daher nicht mit den Studien von Bolland et al. 2008 und 2010 (19, 20) sowie Li et al. 2012 (91), die ein erhöhtes kardiovaskuläres Risiko bei postmenopausalen Frauen unter Kalziumsupplementierung postulierten. Ebenso deckt sich unsere Studie nicht mit den Ergebnissen von Bostick. In dieser Beobachtungsstudie unter postmenopausalen Frauen wurde ein inverser Zusammenhang zwischen Kalziumaufnahme und dem Mortalitätsrisiko gefunden (23). Frauen mit einer hohen Kalziumaufnahme hatten ein signifikant geringeres Risiko an ischämischer Herzkrankheit zu sterben im Vergleich zu den Frauen mit einer niedrigeren Kalziumaufnahme (23). Im Unterschied dazu ergänzt und erweitert die vorliegende Analyse die Ergebnisse eine Reihe von Studien (1, 67, 134, 143), die ebenfalls keinen Zusammenhang zwischen einer Kalziumsupplementierung und einem erhöhten kardiovaskulären Risiko finden konnten. Grundlage dieser Studien (1, 67, 134, 143) bilden überwiegend geschlechtsspezifische Studienpopulationen bestehend aus Männern oder Frauen in den Altersstufen von 40- 89 Jahren. Allein in der Studie von Umesawa et al. 2008 (143) wurden Männer sowie Frauen untersucht, die Altersstruktur war mit 40-59 Jahren jedoch deutlich eingeschränkt. Bei allen Studien wurden als Endpunkte die ischämische Herzkrankheit bzw. ischämische Ereignisse unter Kalziumsupplementierung definiert. Im Vergleich zur Literatur kennzeichnet unsere Studie den großen betrachteten Altersbereich zwischen 35-75 Jahren. Somit konnte das Auftreten kardiovaskulärer Ereignisse unter Kalziumsupplementierung in einer größeren Altersspanne als in anderen Studien beleuchtet werden.

Eine wesentliche Einschränkung der vorliegenden Analyse stellt die geringe Anzahl der kardiovaskulären Ereignisse bzw. Erkrankungen dar. Es kann nicht ausgeschlossen werden, dass aufgrund der geringen Anzahl an KHK, Angina Pectoris bzw. Myokardinfarkt existierende Unterschiede zwischen den Patienten und Probanden nicht entdeckt werden konnten. Eine weitere Einschränkung für die Auswertbarkeit der Studiendaten stellt die allgemein schlechte Compliance mit der medikamentösen Therapie bei Osteoporosepatienten dar. Laut früheren Untersuchungen ist die Compliance nicht nur in Bezug auf die spezifische Osteoporosemedikation mäßig, sondern insbesondere auch in Bezug auf die tägliche

Kalziumsupplementierung (10, 121). Daten zur Compliance liegen für die Rostocker Osteoporosepatienten leider nicht vor. Unterstellt man eine ähnliche schlechte Compliance bei den Rostocker Osteoporosepatienten wie in früheren Studien, wäre es möglich, dass die mangelnde Compliance bei der Kalziumsupplementierung zu einem Schutz vor kardiovaskulären Ereignissen im untersuchten Patientenkollektiv geführt hat. Weiterhin ist die vorliegende Analyse durch die unterschiedlichen Erhebungsmethoden zu den kardiovaskulären Ereignissen bzw. Erkrankungen limitiert. So wurden in der Osteoporosesprechstunde die kardiovaskulären Ereignisse und Erkrankungen erfragt und teilweise durch Epikrisen aus stationären Aufenthalten belegt. Im Gegensatz dazu erfolgt in der SHIP-Studie die Definition einer KHK, sobald eine Herzkatheteruntersuchung, ein akuter Myokardinfarkt oder eine Operationen am Herzen anamnestisch benannt wurden. Die unterschiedliche Definition der kardiovaskulären Ereignisse und Erkrankungen bei Patienten und Probanden kann das Ergebnis maßgeblich beeinflusst haben.

Im Rahmen dieser Studie wäre es außerdem wünschenswert gewesen eine genauere Untersuchung des kardiovaskulären Risikos der Osteoporosepatienten vorzunehmen. Allerdings war dies aufgrund der geringen Fallzahl an kardiovaskulären Erkrankungen und Ereignissen sowie aufgrund fehlender Angaben zu weiteren Risikofaktoren für kardiovaskuläre Erkrankungen, z.B. Rauchen, systolischer und diastolischer Blutdruck, nicht möglich.

### **4.3 Stärken und Schwächen der Studie**

Insgesamt zeichnet sich die vorgestellte Studie durch die umfassende Charakterisierung der Osteoporosepatienten sowie der SHIP-Trend Probanden aus. Alle Patienten erhielten zur exakten Diagnosestellung eine leitliniengerechte DEXA- bzw. QCT-Messung. Alle SHIP-Trend Probanden nahmen an einer umfassenden und standardisierten Datenerhebung teil, so dass der Vergleich der Patienten mit einer gesunden Referenzpopulation möglich war.

Die vier wesentlichen Limitationen der vorgestellten Studie wurden bereits in der Diskussion der beiden Fragestellungen ausführlich erläutert und werden daher an dieser Stelle nur aufgezählt. Erstens ist die Analyse bzw. Vergleichbarkeit beider Populationen durch die unterschiedlichen Labormethoden eingeschränkt. Zweitens wurde in der SHIP-Trend Studie eine Osteoporose anhand von einer selbst-berichteten ärztlichen Diagnose definiert. Es ist also möglich, dass sich Probanden mit einer unbekanntem Osteoporose unter den SHIP-Trend Probanden und somit unter den Vergleichsprobanden befinden. Drittens erschwert die geringe

Fallzahl der Patienten als auch die geringe Fallzahl der kardiovaskulären Erkrankungen und Ereignisse die Vergleichbarkeit zwischen den beiden Gruppen. Viertens konnten Confounder wie z.B. der Rauchstatus und der Blutdruck in der Analyse nicht berücksichtigt werden.

## 5 Zusammenfassung

Die klinische Relevanz dieser retrospektiven Studie liegt im Vergleich der klinischen und laborchemischen Parameter von Osteoporosepatienten und der gesunden Hintergrundbevölkerung aus Mecklenburg Vorpommern. Darüber hinaus sollte die Prävalenz kardiovaskulärer Ereignisse von Osteoporosepatienten und der gesunden Hintergrundbevölkerung verglichen werden. Dazu wurden die Daten von 206 zuvor selektierten Osteoporosepatienten aus der osteologischen Sprechstunde des Südstadtklinikum Rostock und 644 gesunden Probanden der SHIP-Trend Studie aus Greifswald analysiert.

Es wurde beobachtet, dass im Vergleich zu den gesunden Probanden die Serumkonzentration an Kalzium und Parathormon bei den Patienten höher und die Serumkonzentration an Vitamin D niedriger ist. Dieser Ergebnisse stellten sich als plausibel heraus. Die Supplementation von Kalzium und Vitamin D, wie für Osteoporosepatienten empfohlen, stellt sich daher als wichtig heraus.

Bei Betrachtung der gegenwärtigen internationalen Literatur zeigt sich, dass die Frage, ob eine Kalziumsupplementierung das kardiovaskuläre Risiko bei Osteoporose erhöht, nicht abschließend geklärt ist. In der vorliegenden Studie wurden keine Unterschiede in der Häufigkeit der aufgetretenen kardiovaskulären Ereignisse und Erkrankungen zwischen Patienten und Probanden beobachtet. Allerdings war auch der Anteil an KHK, Angina Pectoris und Myokardinfarkten bei den Osteoporosepatienten sowie bei den SHIP-Trend Probanden nur gering. Auch der Vergleich der biochemischen Parameter zwischen Patienten mit und ohne kardiovaskuläre Ereignisse und Erkrankungen erbrachte keine signifikanten Unterschiede.

Zusammenfassend schwächt die durchgeführte Analyse die Hypothese, dass eine Kalziumsupplementierung das kardiovaskuläre Risiko bei Osteoporosepatienten erhöht. Gleichzeitig wurden Unterschiede im laborchemischen Profil zwischen Osteoporosepatienten und der gesunden Bevölkerung festgestellt. Die extrem niedrige Zahl an Patienten mit KHK, Angina Pectoris und Myokardinfarkt sowie die unterschiedlichen Labormethoden zur Bestimmung der laborchemischen Parameter stellen jedoch wichtige limitierende Faktoren der vorliegenden Analyse dar.

In nachfolgenden längsschnittlichen Betrachtungen wäre es von großem Interesse zu erfahren, wie sich die laborchemischen Parameter, unter längerer Kalzium- und Vitamin D- Therapie verhalten. Des Weiteren sind Analysen mit einer größeren Fallzahl an Osteoporosepatienten mit kardiovaskulären Ereignissen und Erkrankungen notwendig, um zu untersuchen, ob eine Kalziumsupplementierung das kardiovaskuläre Risiko bei Osteoporosepatienten erhöht.

## 6 Thesen

1. Osteoporose ist eine systemische Skeletterkrankung, die durch eine geringe Knochendichte und eine mikroarchitektonische Verschlechterung des Knochengewebes gekennzeichnet ist. Zu einer Manifestation kommt es bei Auftreten von osteoporosebedingten Frakturen.
2. Osteoporose zählt auf Grund ihrer Häufigkeit und Kosten weltweit zu den zehn wichtigsten Krankheiten.
3. Ein wesentlicher Baustein der Osteoporosetherapie ist die Supplementierung von Kalzium und Vitamin D.
4. Ziel dieser Arbeit war es herauszufinden, ob es Unterschiede oder Gemeinsamkeiten bei den klinischen und laborchemischen Parametern zwischen den Osteoporosepatienten und der gesunden Hintergrundbevölkerung gibt. Von besonderem Interesse waren die Serumkonzentrationen von Kalzium, Vitamin D und Parathormon. Des Weiteren sollten Prävalenzen kardiovaskulärer Ereignisse von Osteoporosepatienten mit der gesunden Normalbevölkerung verglichen werden.
5. Die Überprüfung der Ergebnisse anhand des Patientenguts der osteologischen Sprechstunde der Südstadtklinikums Rostock (N=206) ergab, dass die Patienten im Mittel älter waren und der Frauenanteil größer war im Vergleich zu den SHIP-Trend Probanden (N=644).
6. Der mittlere BMI, der in die Studie eingeschlossenen Patienten und Probanden, war in etwa gleich.
7. Der Vergleich der Rohdaten ergab, dass Osteoporosepatienten in allen 10-jährigen Altersstufen höhere Kalzium- und Parathormonkonzentrationen hatten als die SHIP-Trend Probanden. Die Unterschiede bestanden auch nach einer Standardisierung und einem Matching fort.
8. Osteoporosepatienten wiesen bei den Rohdaten in allen 10-jährigen Altersstufen sowie nach der Standardisierung und dem Matching niedrigere Vitamin D- Konzentrationen auf als die SHIP-Trend Probanden.
9. Eine Vitamin D-Supplementierung erscheint essentiell, um die empfohlenen Richtwerte zu erreichen und einer Verschlechterung der Knochenstoffwechselsituation entgegen zu wirken.
10. Osteoporosepatienten wiesen höhere Anteile an Herzinfarkten sowie geringere Anteile an Angina pectoris und KHK auf als SHIP-Trend Probanden.

11. Nach der Alters- und Geschlechtsstandardisierung glichen sich die Anteile an Myokardinfarkt, Angina pectoris und KHK deutlich an.
12. Das 1:1 Matching von Patienten und Probanden ergab keine gravierenden Veränderungen in der Prävalenz der kardiovaskulären Erkrankungen zwischen Patienten und Probanden im Vergleich zu den Rohdaten.
13. Die Analyse der Ergebnisse bezüglich der klinisch-chemischen Laborparameter zwischen Patienten mit und ohne kardiovaskuläre Ereignisse zeigten keine signifikanten Unterschiede.
14. Das kardiovaskuläre Risiko von Osteoporosepatienten ist unter Kalziumsupplementierung gegenüber der normalen Hintergrundbevölkerung nicht erhöht



## 7 Literaturverzeichnis

1. Al-Delaimy, Wael K.; Rimm, Eric; Willett, Walter C.; Stampfer, Meir J.; Hu, Frank B. (2003): A prospective study of calcium intake from diet and supplements and risk of ischemic heart disease among men. In: *Am J Clin Nutr* 77 (4), S. 814–818.
2. Anonymous (1993): Consensus development conference: diagnosis, prophylaxis, and treatment of osteoporosis. In: *Am J Med* 94 (6), S. 646–650.
3. Bartl, R. (2008): Treatment of osteoporosis according to the "European Guidance 2008". Fracture-oriented--economical--cost-effective. In: *Internist (Berl)* 49 (9), S. 1126–1136.
4. Bartl, R.; Bartl, C.; Mutschler, W. (2003): Diagnostik und Therapie der Osteoporose. Strategien für eine effiziente Prävention von Folgefrakturen. In: *Der Unfallchirurg* 106 (7), S. 526–541.
5. Bartl, R.; Thaler, C.J (2007): Leitliniengerechte Diagnostik und Therapie der postmenopausalen Osteoporose. Eine neue Verantwortung für den Gynäkologen. In: *Gynäkologe* 40 (11), S. 913–923.
6. Bartl, Reiner (2004): Osteoporose. Prävention - Diagnostik - Therapie. 2. Aufl. Stuttgart [u.a.]: Thieme.
7. Bartl, Reiner (2009): Prävention und Therapie der Osteoporose. Stellenwert von Calcium und Vitamin D. In: *Pharm. Unserer Zeit* 38 (3), S. 252–261.
8. Bartl, Reiner (2011): Osteoporose. Prävention, Diagnostik, Therapie. 4. Aufl. Stuttgart [u.a.]: Thieme (Thieme Electronic Book Library).
9. Bassgen, Kathrin; Westphal, Thomas; Haar, Patrick; Kundt, Gunther; Mittlmeier, Thomas; Schober, Hans-Christof (2012): Population-based prospective study on the incidence of osteoporosis-associated fractures in a German population of 200 413 inhabitants. In: *J Public Health (Oxf)*.
10. Baum, Erika; Peters, Klaus M. (2008): The diagnosis and treatment of primary osteoporosis according to current guidelines. In: *Dtsch Arztebl Int* 105 (33), S. 573-81; quiz 581-2.
11. Bergland, A.; Thorsen, H.; Karesen, R. (2011): Effect of exercise on mobility, balance, and health-related quality of life in osteoporotic women with a history of vertebral fracture: a randomized, controlled trial. In: *Osteoporos Int* 22 (6), S. 1863–1871.

12. Bischoff, Heike A.; Stahelin, Hannes B.; Dick, Walter; Akos, Regula; Knecht, Margrith; Salis, Christian et al. (2003): Effects of vitamin D and calcium supplementation on falls: a randomized controlled trial. In: *J Bone Miner Res* 18 (2), S. 343–351.
13. Bischoff-Ferrari, Heike A.; Dawson-Hughes, Bess; Willett, Walter C.; Stahelin, Hannes B.; Bazemore, Marlet G.; Zee, Robert Y.; Wong, John B. (2004): Effect of Vitamin D on falls: a meta-analysis. In: *JAMA* 291 (16), S. 1999–2006.
14. Bischoff-Ferrari, H. A.; Shao, A.; Dawson-Hughes, B.; Hathcock, J.; Giovannucci, E.; Willett, W. C. (2010): Benefit-risk assessment of vitamin D supplementation. In: *Osteoporos Int* 21 (7), S. 1121–1132.
15. Black, D. M.; Cummings, S. R.; Karpf, D. B.; Cauley, J. A.; Thompson, D. E.; Nevitt, M. C. et al. (1996): Randomised trial of effect of alendronate on risk of fracture in women with existing vertebral fractures. Fracture Intervention Trial Research Group. In: *Lancet* 348 (9041), S. 1535–1541.
16. Black, Dennis M.; Delmas, Pierre D.; Eastell, Richard; Reid, Ian R.; Boonen, Steven; Cauley, Jane A. et al. (2007): Once-yearly zoledronic acid for treatment of postmenopausal osteoporosis. In: *N Engl J Med* 356 (18), S. 1809–1822.
17. Blake, Glen M.; Fogelman, Ignac (2006): Strontium ranelate: a novel treatment for postmenopausal osteoporosis: a review of safety and efficacy. In: *Clin Interv Aging* 1 (4), S. 367–375.
18. Bland, J. M.; Altman, D. G. (1994): Matching. In: *BMJ* 309 (6962), S. 1128.
19. Bolland, Mark J.; Avenell, Alison; Baron, John A.; Grey, Andrew; MacLennan, Graeme S.; Gamble, Greg D.; Reid, Ian R. (2010): Effect of calcium supplements on risk of myocardial infarction and cardiovascular events: meta-analysis. In: *BMJ* 341, S. c3691.
20. Bolland, Mark J.; Barber, P. Alan; Doughty, Robert N.; Mason, Barbara; Horne, Anne; Ames, Ruth et al. (2008): Vascular events in healthy older women receiving calcium supplementation: randomised controlled trial. In: *BMJ* 336 (7638), S. 262–266.
21. Bolland, Mark J.; Grey, Andrew; Avenell, Alison; Gamble, Greg D.; Reid, Ian R. (2011): Calcium supplements with or without vitamin D and risk of cardiovascular events: reanalysis of the Women's Health Initiative limited access dataset and meta-analysis. In: *BMJ* 342, S. d2040.

22. Bonewald, Lynda F. (2011): The amazing osteocyte. In: *J Bone Miner Res* 26 (2), S. 229–238.
23. Bostick, R. M.; Kushi, L. H.; Wu, Y.; Meyer, K. A.; Sellers, T. A.; Folsom, A. R. (1999): Relation of calcium, vitamin D, and dairy food intake to ischemic heart disease mortality among postmenopausal women. In: *Am J Epidemiol* 149 (2), S. 151–161.
24. Brock, K.; Huang, W-Y; Fraser, D. R.; Ke, L.; Tseng, M.; Stolzenberg-Solomon, R. et al. (2010): Low vitamin D status is associated with physical inactivity, obesity and low vitamin D intake in a large US sample of healthy middle-aged men and women. In: *J Steroid Biochem Mol Biol* 121 (1-2), S. 462–466.
25. Bundesärztekammer, Arzneimittelkommission der Deutschen Ärzteschaft (2003): Osteoporose : Therapieempfehlungen der Arzneimittelkommission der Deutschen Ärzteschaft. 1. Aufl. Köln: Arzneimittelkomm. der D. Ärzteschaft, 2003.
26. Bundesärztekamme (Hg.): Nationale Versorgungsleitlinie chronische KHK 2006.
27. Chapurlat, Roland (2008): Epidemiology of osteoporosis. In: *J. Soc. Biol.* 202 (4), S. 251–255.
28. Chapuy, M. C.; Arlot, M. E.; Duboeuf, F.; Brun, J.; Crouzet, B.; Arnaud, S. et al. (1992): Vitamin D3 and calcium to prevent hip fractures in the elderly women. In: *N. Engl. J. Med.* 327 (23), S. 1637–1642.
29. Chapuy, M. C.; Preziosi, P.; Maamer, M.; Arnaud, S.; Galan, P.; Hercberg, S.; Meunier, P. J. (1997): Prevalence of vitamin D insufficiency in an adult normal population. In: *Osteoporos Int* 7 (5), S. 439–443.
30. Chen, Peiqi; Miller, Paul D.; Delmas, Pierre D.; Misurski, Derek A.; Krege, John H. (2006): Change in lumbar spine BMD and vertebral fracture risk reduction in teriparatide-treated postmenopausal women with osteoporosis. In: *J Bone Miner Res* 21 (11), S. 1785–1790.
31. Chesnut III, Charles H.; Skag, Arne; Christiansen, Claus; Recker, Robert; Stakkestad, Jacob A.; Hoiseth, Arne et al. (2004): Effects of oral ibandronate administered daily or intermittently on fracture risk in postmenopausal osteoporosis. In: *J Bone Miner Res* 19 (8), S. 1241–1249.

32. Cianferotti, Luisella; Brandi, Maria Luisa (2012): Guidance for the diagnosis, prevention and therapy of osteoporosis in Italy. In: *Clin Cases Miner Bone Metab* 9 (3), S. 170–178.
33. Cortet, Bernard (2009): Osteoporosis: from early fracture prevention to better bone health with strontium ranelate. In: *Rheumatology (Oxford)* 48 Suppl 4, S. iv14-9.
34. Cranney, Ann; Tugwell, Peter; Adachi, Jonathan; Weaver, Bruce; Zytaruk, Nicole; Papaioannou, Alexandra et al. (2002): Meta-analyses of therapies for postmenopausal osteoporosis. III. Meta-analysis of risedronate for the treatment of postmenopausal osteoporosis. In: *Endocr Rev* 23 (4), S. 517–523.
35. Cummings, Steven R.; Melton, L. Joseph (2002): Epidemiology and outcomes of osteoporotic fractures. In: *Lancet* 359 (9319), S. 1761–1767.
36. Dachverband Osteologie e.V. (2010): DVO-Leitlinie 2009 zur Prophylaxe, Diagnostik und Therapie der Osteoporose bei Erwachsenen, zuletzt aktualisiert am 01.02.2010, zuletzt geprüft am 29.10.2012.
37. Davey, Dennis A. (2012): Update: estrogen and estrogen plus progestin therapy in the care of women at and after the menopause. In: *Womens Health (Lond Engl)* 8 (2), S. 169–189.
38. Dawson-Hughes, B.; Harris, S. S.; Krall, E. A.; Dallal, G. E. (1997): Effect of calcium and vitamin D supplementation on bone density in men and women 65 years of age or older. In: *N Engl J Med* 337 (10), S. 670–676.
39. Delmas, P. D.; Fraser, M. (1999): Strong bones in later life: luxury or necessity? In: *Bull. World Health Organ.* 77 (5), S. 416–422.
40. Dennison, E.; Cooper, C. (2000): Epidemiology of osteoporotic fractures. In: *Horm Res* 54 Suppl 1, S. 58–63.
41. Deutsche Gesellschaft für Ernährung (DGE) (2012): Referenzwerte für die Nährstoffzufuhr. 1. Aufl., 4., korr. Nachdr. Frankfurt am Main: Umschau-Verl.
42. Dontas, I. A.; Yiannakopoulos, C. K. (2007): Risk factors and prevention of osteoporosis-related fractures. In: *J Musculoskelet Neuronal Interact* 7 (3), S. 268–272.
43. Dukas, Laurent; Schacht, Erich; Stahelin, Hannes B. (2005): In elderly men and women treated for osteoporosis a low creatinine clearance of. In: *Osteoporos Int* 16 (12), S. 1683–1690.

44. E. Bergstralh, J. Kosanke: Computerized matching of controls (Technical Report Series No. 56. Department of Health Science Research, Mayo Clinic, Rochester., (1995).).
45. Ettinger, B.; Black, D. M.; Mitlak, B. H.; Knickerbocker, R. K.; Nickelsen, T.; Genant, H. K. et al. (1999): Reduction of vertebral fracture risk in postmenopausal women with osteoporosis treated with raloxifene: results from a 3-year randomized clinical trial. Multiple Outcomes of Raloxifene Evaluation (MORE) Investigators. In: *JAMA* 282 (7), S. 637–645.
46. Fassbender, W. J.; Stumpf, U. C. (2006): DVO-Leitlinie 2006. Was hat sich geändert in der Diagnostik, Prävention und Therapie der Osteoporose? In: *Z. Rheumatol.* 65 (5), S. 364–369.
47. Finzel, S.; Rech, J.; Kleyer, A. (2013): Hochauflösende periphere quantitative CT (HR-pQCT). In: *Z. Rheumatol.* 72 (2), S. 129–136.
48. Garnero, P.; Delmas, P. D. (1996): New developments in biochemical markers for osteoporosis. In: *Calcif Tissue Int* 59 Suppl 1, S. S2-9.
49. Gasser, R.W (1998): Internistische Abklärung der Osteoporose. In: *Journal für Mineralstoffwechsel* 5 (3), S. 13–17.
50. Genant, H. K.; Wu, C. Y.; van Kuijk, C.; Nevitt, M. C. (1993): Vertebral fracture assessment using a semiquantitative technique. In: *J Bone Miner Res* 8 (9), S. 1137–1148.
51. Girotra, Monica; Rubin, Mishaela R.; Bilezikian, John P. (2006): Anabolic skeletal therapy for osteoporosis. In: *Arq Bras Endocrinol Metabol* 50 (4), S. 745–754.
52. Gordon, Michael D.; Nusse, Roel (2006): Wnt signaling: multiple pathways, multiple receptors, and multiple transcription factors. In: *J Biol Chem* 281 (32), S. 22429–22433.
53. Götte, S.; Dittmar, K. (2001): Epidemiologie und Kosten der Osteoporose. In: *Der Orthopäde* 30 (7), S. 402–404.
54. Greenspan, Susan L.; Bone, Henry G.; Ettinger, Mark P.; Hanley, David A.; Lindsay, Robert; Zanchetta, Jose R. et al. (2007): Effect of recombinant human parathyroid hormone (1-84) on vertebral fracture and bone mineral density in postmenopausal women with osteoporosis: a randomized trial. In: *Ann Intern Med* 146 (5), S. 326–339.

55. Guglielmi, Giuseppe; Lang, Thomas F. (2002): Quantitative computed tomography. In: *Semin Musculoskelet Radiol* 6 (3), S. 219–227.
56. Hadji, P. (2002): Knochengesundheit im Alter. In: *Der Gynäkologe* (35), S. 975–986.
57. Hadji, Peyman; Klein, Silvia; Gothe, Holger; Haussler, Bertram; Kless, Thomas; Schmidt, Torsten et al. (2013): The epidemiology of osteoporosis--Bone Evaluation Study (BEST): an analysis of routine health insurance data. In: *Dtsch Arztebl Int* 110 (4), S. 52–57.
58. Hamdy, Ronald C.; Daley, Dane N. (2012): Oral calcitonin. In: *Int J Womens Health* 4, S. 471–479.
59. Hampson, Geeta; Fogelman, Ignac (2012): Clinical role of bisphosphonate therapy. In: *Int J Womens Health* 4, S. 455–469.
60. Harris, S. T.; Watts, N. B.; Genant, H. K.; McKeever, C. D.; Hangartner, T.; Keller, M. et al. (1999): Effects of risedronate treatment on vertebral and nonvertebral fractures in women with postmenopausal osteoporosis: a randomized controlled trial. Vertebral Efficacy With Risedronate Therapy (VERT) Study Group. In: *JAMA* 282 (14), S. 1344–1352.
61. Häussler, Bertram; Grothe, Holger (2006): Versorgung von Osteoporose-Patienten in Deutschland: Ergebnisse der BoneEVA-Studie. Hg. v. Deutsches Ärzteblatt.
62. Heaney, Robert P.; Weaver, Connie M. (2005): Newer perspectives on calcium nutrition and bone quality. In: *J Am Coll Nutr* 24 (6 Suppl), S. 574S-81S.
63. Herold, Gerd (Hg.) (2007): Innere Medizin.
64. Hintzpeter, B.; Mensink, G. B. M.; Thierfelder, W.; Muller, M. J.; Scheidt-Nave, C. (2008): Vitamin D status and health correlates among German adults. In: *Eur J Clin Nutr* 62 (9), S. 1079–1089.
65. Hofbauer, Lorenz C.; Schoppet, Michael (2004): Clinical implications of the osteoprotegerin/RANKL/RANK system for bone and vascular diseases. In: *JAMA* 292 (4), S. 490–495.
66. Hofmann, A.; Mattyasovszky, S.G; Brüning, C.; Ritz, U.; Mehling, I.; Meurer, A.; Rommens, P.M (2009): Osteoblasten. In: *Orthopäde* 38 (11), S. 1009–1019.
67. Hsia, Judith; Heiss, Gerardo; Ren, Hong; Allison, Matthew; Dolan, Nancy C.; Greenland, Philip et al. (2007): Calcium/vitamin D supplementation and cardiovascular events. In: *Circulation* 115 (7), S. 846–854.

68. Holick, Michael F.; Chen, Tai C. (2008): Vitamin D deficiency: a worldwide problem with health consequences. In: *Am J Clin Nutr* 87 (4), S. 1080S-6S.
69. Ip, T. P.; Leung, J.; Kung, A. W. C. (2010): Management of osteoporosis in patients hospitalized for hip fractures. In: *Osteoporos Int* 21 (Suppl 4), S. S605-14.
70. Issever, A.S; Link, T.M (2010): Radiologische Diagnostik der Osteoporose. In: *Radiologe* 50 (5), S. 471–481.
71. Iwamoto, J.; Suzuki, H.; Tanaka, K.; Kumakubo, T.; Hirabayashi, H.; Miyazaki, Y. et al. (2009): Preventative effect of exercise against falls in the elderly: a randomized controlled trial. In: *Osteoporos Int* 20 (7), S. 1233–1240.
72. Jacques, P. F.; Felson, D. T.; Tucker, K. L.; Mahnken, B.; Wilson, P. W.; Rosenberg, I. H.; Rush, D. (1997): Plasma 25-hydroxyvitamin D and its determinants in an elderly population sample. In: *Am J Clin Nutr* 66 (4), S. 929–936.
73. Jansen, Jeroen P.; Bergman, Gert J. D.; Huels, Jasper; Olson, Melvin (2011): The efficacy of bisphosphonates in the prevention of vertebral, hip, and nonvertebral-nonhip fractures in osteoporosis: a network meta-analysis. In: *Semin Arthritis Rheum* 40 (4), S. 275-84.e1-2.
74. Jehle, P.M (2008): Das Syndrom der renalen Osteopathie. Pathogenese, Klinik, Diagnostik, Therapie. In: *Osteologie* (17), S. 125–134.
75. Jehle, P.M (2013): High-turnover-Osteodystrophie. In: *Nephrologe* 8 (1), S. 21–27.
76. John, U.; Greiner, B.; Hensel, E.; Ludemann, J.; Piek, M.; Sauer, S. et al. (2001): Study of Health In Pomerania (SHIP): a health examination survey in an east German region: objectives and design. In: *Soz Präventivmed* 46 (3), S. 186–194.
77. Jüppner, Harald; Wolf, Myles; Salusky, Isidro B. (2010): FGF-23: More than a regulator of renal phosphate handling? In: *J Bone Miner Res* 25 (10), S. 2091–2097.
78. Kalkwarf, Heidi J.; Khoury, Jane C.; Lanphear, Bruce P. (2003): Milk intake during childhood and adolescence, adult bone density, and osteoporotic fractures in US women. In: *Am J Clin Nutr* 77 (1), S. 257–265.
79. Kam, D. de; Smulders, E.; Weerdesteyn, V.; Smits-Engelsman, B. C. M. (2009): Exercise interventions to reduce fall-related fractures and their risk factors in individuals with low bone density: a systematic review of randomized controlled trials. In: *Osteoporos Int* 20 (12), S. 2111–2125.

80. Kanis, J. A. (1994): Assessment of fracture risk and its application to screening for postmenopausal osteoporosis: synopsis of a WHO report. WHO Study Group. In: *Osteoporos Int* 4 (6), S. 368–381.
81. Kanis, J. A.; Burlet, N.; Cooper, C.; Delmas, P. D.; Reginster, J.-Y.; Borgstrom, F.; Rizzoli, R. (2008): European guidance for the diagnosis and management of osteoporosis in postmenopausal women. In: *Osteoporos Int* 19 (4), S. 399–428.
82. Kanis, J. A.; McCloskey, E. V. (1998): Risk factors in osteoporosis. In: *Maturitas* 30 (3), S. 229–233.
83. Kann, P. H. (2001): Osteodensitometry and ultrasound measurements of bone. Methods, indications, and efficacy. In: *Der Orthopäde* 30 (7), S. 437–443.
84. Keil, U. (1998): Classical risk factors and their impact on incident non-fatal and fatal myocardial infarction and all-cause mortality in southern Germany Results from the MONICA Augsburg cohort study 1984–1992. In: *European Heart Journal* 19 (8), S. 1197–1207.
85. Kelm, M.; Strauer, B. E. (2005): Das akute Koronarsyndrom. In: *Internist* 46 (3), S. 265–274.
86. Kong, Y. Y.; Penninger, J. M. (2000): Molecular control of bone remodeling and osteoporosis. In: *Exp Gerontol* 35 (8), S. 947–956.
87. Langdahl, B. L.; Marin, F.; Shane, E.; Dobnig, H.; Zanchetta, J. R.; Maricic, M. et al. (2009): Teriparatide versus alendronate for treating glucocorticoid-induced osteoporosis: an analysis by gender and menopausal status. In: *Osteoporos Int* 20 (12), S. 2095–2104.
88. Larson, Nicole I.; Neumark-Sztainer, Dianne; Harnack, Lisa; Wall, Melanie; Story, Mary; Eisenberg, Marla E. (2009): Calcium and dairy intake: Longitudinal trends during the transition to young adulthood and correlates of calcium intake. In: *J Nutr Educ Behav* 41 (4), S. 254–260.



89. Levey, Andrew S.; Eckardt, Kai-Uwe; Tsukamoto, Yusuke; Levin, Adeera; Coresh, Josef; Rossert, Jerome et al. (2005): Definition and classification of chronic kidney disease: a position statement from Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO). In: *Kidney Int* 67 (6), S. 2089–2100.
90. Lewis, Joshua R.; Calver, Janine; Zhu, Kun; Flicker, Leon; Prince, Richard L. (2011): Calcium supplementation and the risks of atherosclerotic vascular disease in older women: results of a 5-year RCT and a 4.5-year follow-up. In: *J Bone Miner Res* 26 (1), S. 35–41.
91. Li, Kuanrong; Kaaks, Rudolf; Linseisen, Jakob; Rohrmann, Sabine (2012): Associations of dietary calcium intake and calcium supplementation with myocardial infarction and stroke risk and overall cardiovascular mortality in the Heidelberg cohort of the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition study (EPIC-Heidelberg). In: *Heart* 98 (12), S. 920–925.
92. Li, Xiaofeng; Zhang, Yazhou; Kang, Heeseog; Liu, Wenzhong; Liu, Peng; Zhang, Jianghong et al. (2005): Sclerostin binds to LRP5/6 and antagonizes canonical Wnt signaling. In: *J Biol Chem* 280 (20), S. 19883–19887.
93. Liberman, U. A.; Weiss, S. R.; Broll, J.; Minne, H. W.; Quan, H.; Bell, N. H. et al. (1995): Effect of oral alendronate on bone mineral density and the incidence of fractures in postmenopausal osteoporosis. The Alendronate Phase III Osteoporosis Treatment Study Group. In: *N Engl J Med* 333 (22), S. 1437–1443.
94. Lips, P. (2001): Vitamin D deficiency and secondary hyperparathyroidism in the elderly: consequences for bone loss and fractures and therapeutic implications. In: *Endocr Rev* 22 (4), S. 477–501.
95. Lips, P.; Duong, T.; Oleksik, A.; Black, D.; Cummings, S.; Cox, D.; Nickelsen, T. (2001): A global study of vitamin D status and parathyroid function in postmenopausal women with osteoporosis: baseline data from the multiple outcomes of raloxifene evaluation clinical trial. In: *J Clin Endocrinol Metab* 86 (3), S. 1212–1221.
96. Lips, Paul; van Schoor, Natasja M. (2011): The effect of vitamin D on bone and osteoporosis. In: *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 25 (4), S. 585–591.
97. Lloyd-Jones, D. M.; Larson, M. G.; Beiser, A.; Levy, D. (1999): Lifetime risk of developing coronary heart disease. In: *Lancet* 353 (9147), S. 89–92.

98. Löwel, Hannelore (2006): Koronare Herzkrankheit und akuter Myokardinfarkt. Berlin: Robert Koch-Institut.
99. Macneil, Joshua A.; Boyd, Steven K. (2008): Bone strength at the distal radius can be estimated from high-resolution peripheral quantitative computed tomography and the finite element method. In: *Bone* 42 (6), S. 1203–1213.
100. Malabanan, A.; Veronikis, I. E.; Holick, M. F. (1998): Redefining vitamin D insufficiency. In: *Lancet* 351 (9105), S. 805–806.
101. Manson, JoAnn E.; Allison, Matthew A.; Carr, J. Jeffrey; Langer, Robert D.; Cochrane, Barbara B.; Hendrix, Susan L. et al. (2010): Calcium/vitamin D supplementation and coronary artery calcification in the Women's Health Initiative. In: *Menopause* 17 (4), S. 683–691.
102. Mensink, G. B. M.; Lampert, T.; Bergmann, E. (2005): Übergewicht und Adipositas in Deutschland 1984–2003. In: *Bundesgesundheitsbl - Gesundheitsforsch - Gesundheitsschutz* 48 (12), S. 1348–1356.
103. Merlin, Claude (1998): Osteoporose. Leitfaden für die Praxis. Stuttgart: Hippokrates.
104. Meunier, Pierre J.; Roux, Christian; Seeman, Ego; Ortolani, Sergio; Badurski, Janusz E.; Spector, Tim D. et al. (2004): The effects of strontium ranelate on the risk of vertebral fracture in women with postmenopausal osteoporosis. In: *N Engl J Med* 350 (5), S. 459–468.
105. Neer, R. M.; Arnaud, C. D.; Zanchetta, J. R.; Prince, R.; Gaich, G. A.; Reginster, J. Y. et al. (2001): Effect of parathyroid hormone (1-34) on fractures and bone mineral density in postmenopausal women with osteoporosis. In: *N Engl J Med* 344 (19), S. 1434–1441.
106. Neumann, E.; Schett, G. (2007): Knochenstoffwechsel. In: *Z. Rheumatol.* 66 (4), S. 286–289.
107. Nordin, B. E. (1997): Calcium and osteoporosis. In: *Nutrition* 13 (7-8), S. 664–686.
108. Nordin, B. E. C. (2009): The effect of calcium supplementation on bone loss in 32 controlled trials in postmenopausal women. In: *Osteoporos Int* 20 (12), S. 2135–2143.
109. Parker, Carole E.; Vivian, Wendy J.; Oddy, Wendy H.; Beilin, Lawrence J.; Mori, Trevor A.; O'Sullivan, Therese A. (2012): Changes in dairy food and nutrient intakes in Australian adolescents. In: *Nutrients* 4 (12), S. 1794–1811.

110. Peters, Klaus M.; Deuss, Ulrich (2005): Osteoporose. Leitliniengerechte Diagnostik und Therapie. Darmstadt: Steinkopff.
111. Peters, Klaus M. (2010): Mastozytose. In: Klaus M. Peters und Dietmar P. König (Hg.): Fortbildung Osteologie. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg, S. 42–43.
112. Pfeifer, M.; Begerow, B.; Minne, H. W.; Abrams, C.; Nachtigall, D.; Hansen, C. (2000): Effects of a short-term vitamin D and calcium supplementation on body sway and secondary hyperparathyroidism in elderly women. In: *J. Bone Miner. Res.* 15 (6), S. 1113–1118.
113. Pfeilschifter, J. (2006): Evidenzbasierte Konsensus-Leitlinie zur Osteoporose. Prophylaxe, Diagnostik und Therapie - bei Frauen ab der Menopause, bei Männern ab dem 60. Lebensjahr. Langfassung. Stuttgart: Schattauer.
114. Pfeilschifter, Johannes (2009): Osteoporose – aktuelle Diagnostik und Therapie. In: *Med Klin* 104 (8), S. 632–643.
115. Pientka, L. (2004): Proximale Femurfrakturen (Osteoporose) und geriatrische Rehabilitation. In: *Bundesgesundheitsbl - Gesundheitsforsch - Gesundheitsschutz* 47 (6), S. 547–553.
116. Pietschmann, P.; Peterlik, M. (1999): Pathophysiologie und Therapie der Osteoporose. In: *Der Radiologe* 39 (3), S. 228–234.
117. Pollähne, Wolfgang; Pfeifer, Michael; Minne, Helmut W. (2007): Einsatz bildgebender Verfahren bei der Diagnostik der Osteoporose Interpretation der Röntgenbilder und Messprotokolle der Knochendichte. In: *Wien Med Wochenschr* 157 (23-24), S. 593–605.
118. Pollähne, W.; Minne, H.W (2001): Epidemiologie, Diagnostik und klinisches Bild der Osteoporose. In: *Bundesgesundheitsblatt - Gesundheitsforschung - Gesundheitsschutz* 44 (1), S. 32–36.
119. Porthouse, J.; Birks, Y. F.; Torgerson, D. J.; Cockayne, S.; Puffer, S.; Watt, I. (2004): Risk factors for fracture in a UK population: a prospective cohort study. In: *QJM* 97 (9), S. 569–574.
120. Priemel, M.; Münch, C.; Beil, F. T.; Ritzel, H.; Amling, M. (2006): Pathophysiologie und Pathomorphologie der Osteoporose. In: *Radiologe* 46 (10), S. 831–838.

- 121.Prince, Richard L.; Devine, Amanda; Dhaliwal, Satvinder S.; Dick, Ian M. (2006): Effects of calcium supplementation on clinical fracture and bone structure: results of a 5-year, double-blind, placebo-controlled trial in elderly women. In: *Arch Intern Med* 166 (8), S. 869–875.
- 122.Reginster, J.; Minne, H. W.; Sorensen, O. H.; Hooper, M.; Roux, C.; Brandi, M. L. et al. (2000): Randomized trial of the effects of risedronate on vertebral fractures in women with established postmenopausal osteoporosis. Vertebral Efficacy with Risedronate Therapy (VERT) Study Group. In: *Osteoporos Int* 11 (1), S. 83–91.
- 123.Rejnmark, Lars; Vestergaard, Peter; Brot, Christine; Mosekilde, Leif (2011): Increased fracture risk in normocalcemic postmenopausal women with high parathyroid hormone levels: a 16-year follow-up study. In: *Calcif Tissue Int* 88 (3), S. 238–245.
- 124.Rizzoli, R.; Bruyere, O.; Cannata-Andia, J. B.; Devogelaer, J-P; Lyritis, G.; Ringe, J. D. et al. (2009): Management of osteoporosis in the elderly. In: *Curr Med Res Opin* 25 (10), S. 2373–2387.
- 125.Rochefort, G. Y.; Pallu, S.; Benhamou, C. L. (2010): Osteocyte: the unrecognized side of bone tissue. In: *Osteoporos Int* 21 (9), S. 1457–1469.
- 126.Ross, P. D.; Davis, J. W.; Epstein, R. S.; Wasnich, R. D. (1991): Pre-existing fractures and bone mass predict vertebral fracture incidence in women. In: *Ann Intern Med* 114 (11), S. 919–923.
- 127.Rossouw, Jacques E.; Anderson, Garnet L.; Prentice, Ross L.; LaCroix, Andrea Z.; Kooperberg, Charles; Stefanick, Marcia L. et al. (2002): Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women: principal results From the Women's Health Initiative randomized controlled trial. In: *JAMA* 288 (3), S. 321–333.
- 128.Scharla, S. (2008): Sturzrisiko bei älteren Menschen. Einfluss von Niereninsuffizienz und Vitamin-D- Stoffwechsel. In: *Osteologie* (17), S. 135–141.
- 129.Scherberich, J.E (2008): Kalzium-Phosphat- und Knochenstoffwechsel. In: *Nephrologie* 3 (6), S. 507–517.
- 130.Schmolke, B. (2001): Laboratory methods to diagnose osteoporosis. In: *Der Orthopäde* 30 (7), S. 425–436.
- 131.Schneider, J.; Bundschuh, B.; Spath, C.; Landkammer, C.; Muller, H.; Sommer, U. et al. (2004): Discrimination of patients with and without vertebral fractures as measured by ultrasound and DXA osteodensitometry. In: *Calcif Tissue Int* 74 (3), S. 246–254.

- 132.Schober, H. C.; Kreutzer, H. J.; Terpe, R.; Paschke, D.; Andresen, R.; Ludwig, K.; Kundt, G. (2012): Radiograph-based study of gender-specific vertebral area gain in healthy children and adolescents as a function of age, height, and weight. In: *J Clin Densitom* 15 (4), S. 443–453.
- 133.Schroder, Guido; Knauerhase, Andreas; Kundt, Guenther; Schober, Hans-Christof (2012): Effects of physical therapy on quality of life in osteoporosis patients - a randomized clinical trial. In: *Health Qual Life Outcomes* 10, S. 101.
- 134.Shah, Sunil M.; Carey, Iain M.; Harris, Tess; DeWilde, Stephen; Cook, Derek G. (2010): Calcium supplementation, cardiovascular disease and mortality in older women. In: *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 19 (1), S. 59–64.
- 135.Silbernagl, Stefan; Despopoulos, Agamemnon; Gay, Rüdiger; Rothenburger, Astried (D.L. 2004): Taschenatlas der Physiologie. 5. Aufl. Madrid: Elsevier.
- 136.Silver, Justin; Naveh-Many, Tally (2009): Phosphate and the parathyroid. In: *Kidney Int* 75 (9), S. 898–905.
- 137.Specker, B. L. (1996): Evidence for an interaction between calcium intake and physical activity on changes in bone mineral density. In: *J Bone Miner Res* 11 (10), S. 1539–1544.
- 138.Statistisches Bundesamt (2012): Bevölkerung und Erwerbstätigkeit. Bevölkerungsfortschreibung Statistisches Bundesamt, Wiesbaden 2012, (2012). Wiesbaden (Fachserie 1 Reihe 1.3. 2010).
- 139.Statistisches Bundesamt: Todesursachen 2010. <https://www.genesis.destatis.de>
- 140.Stone, Katie L.; Seeley, Dana G.; Lui, Li-Yung; Cauley, Jane A.; Ensrud, Kristine; Browner, Warren S. et al. (2003): BMD at multiple sites and risk of fracture of multiple types: long-term results from the Study of Osteoporotic Fractures. In: *J Bone Miner Res* 18 (11), S. 1947–1954.
- 141.Tang, Benjamin M. P.; Eslick, Guy D.; Nowson, Caryl; Smith, Caroline; Bensoussan, Alan (2007): Use of calcium or calcium in combination with vitamin D supplementation to prevent fractures and bone loss in people aged 50 years and older: a meta-analysis. In: *Lancet* 370 (9588), S. 657–666.

142. Tripepi, Giovanni; Jager, Kitty J.; Dekker, Friedo W.; Zoccali, Carmine (2010): Stratification for confounding--part 2: direct and indirect standardization. In: *Nephron Clin Pract* 116 (4), S. c322-5.
143. Umesawa, Mitsumasa; Iso, Hiroyasu; Ishihara, Junko; Saito, Isao; Kokubo, Yoshihiro; Inoue, Manami; Tsugane, Shoichiro (2008): Dietary calcium intake and risks of stroke, its subtypes, and coronary heart disease in Japanese: the JPHC Study Cohort I. In: *Stroke* 39 (9), S. 2449–2456.
144. Volkert, D.; Kreuel, K.; Hesecker, H.; Stehle, P. (2004): Energy and nutrient intake of young-old, old-old and very-old elderly in Germany. In: *Eur J Clin Nutr* 58 (8), S. 1190–1200.
145. Volzke, Henry; Alte, Dietrich; Schmidt, Carsten Oliver; Radke, Dorte; Lorbeer, Roberto; Friedrich, Nele et al. (2011): Cohort profile: the study of health in Pomerania. In: *Int J Epidemiol* 40 (2), S. 294–307.
146. Volzke, H. (2012): Study of Health in Pomerania (SHIP). Concept, design and selected results. In: *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz* 55 (6-7), S. 790–794.
147. Wang, Tom K. M.; Bolland, Mark J.; van Pelt, Niels C.; Horne, Anne M.; Mason, Barbara H.; Ames, Ruth W. et al. (2010): Relationships between vascular calcification, calcium metabolism, bone density, and fractures. In: *J Bone Miner Res* 25 (12), S. 2777–2785.
148. WHO (1994): Assessment of fracture risk and its application to screening for postmenopausal osteoporosis. Geneva: World Health Organization.
149. WHO (2000): Obesity: preventing and managing the global epidemic. Report of a WHO consultation. In: *World Health Organ Tech Rep Ser* 894, S. i-xii, 1-253.
150. Willburger, Roland (2003): Osteoporose der Wirbelsäule. Therapieoption und Präventionsstrategien. In: *Deutsches Ärzteblatt* 100 (17), S. 1120–1131.
151. Wortsman, J.; Matsuoka, L. Y.; Chen, T. C.; Lu, Z.; Holick, M. F. (2000): Decreased bioavailability of vitamin D in obesity. In: *Am J Clin Nutr* 72 (3), S. 690–693.
152. [www.destatis.de](http://www.destatis.de)

153. Zebaze, Roger M. D.; Ghasem-Zadeh, Ali; Bohte, Ann; Iuliano-Burns, Sandra; Mirams, Michiko; Price, Roger Ian et al. (2010): Intracortical remodelling and porosity in the distal radius and post-mortem femurs of women: a cross-sectional study. In: *Lancet* 375 (9727), S. 1729–1736.





## **9 Eidesstattliche Erklärung**

Ich versichere eidesstattlich durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorliegende Arbeit selbstständig und ohne fremde Hilfe angefertigt habe. Alle Stellen, die wörtlich oder dem Sinn nach auf Publikationen oder Vorträgen anderer Autoren beruhen, sind als solche kenntlich gemacht. Ich versichere außerdem, dass ich keine andere als die angegebene Literatur verwendet habe.

Die Arbeit wurde bisher keiner anderen Prüfungsbehörde vorgelegt und auch noch nicht veröffentlicht.

Franca Hildebrandt

