

**Frakturrisiko - Assessment**  
**Die Rolle des Body – Mass – Index als Element**  
**validierter WHO - Risikofaktoren**

**Diplomarbeit des Studiums für Humanmedizin O202**



eingereicht von  
**Christine Omann**  
Mat. Nr.: 0210354

zur Erlangung des akademischen Grades  
**Doktorin der gesamten Heilkunde**  
**(Dr. med. univ.)**

an der  
**Medizinischen Universität Graz**

ausgeführt an der  
**Klin. Abteilung für Endokrinologie und Nuklearmedizin**

unter der Anleitung von  
**Ao.Univ.-Prof. Dr.med.univ. Dimai Hans Peter**

**Graz am 20.05.2009**

*Eidesstattliche Erklärung*

*Ich erkläre ehrenwörtlich, dass ich die vorliegende Arbeit selbstständig und ohne fremde Hilfe verfasst habe, andere als die angegebenen Quellen nicht verwende habe und die den benutzten Quellen wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen als solche kenntlich gemacht habe.*

*Graz, am 20.05.2009*

*Unterschrift*

*Christine Omann*

## **Danksagung**

Besonderer Dank ergeht an Ao.Univ.-Prof. Dr.med.univ. Dimai Hans Peter für die ausgezeichnete Zusammenarbeit, die verständnisvolle Betreuung, die stets konstruktive Kritik und die Hilfe im Erlernen des korrekten wissenschaftlichen Arbeitens.

Des Weiteren möchte ich mich bei meinen Eltern Maria und Hans bedanken, die mich meinen sämtlichen Ausbildungsweg lang unterstützt haben. Ich bedanke mich bei ihnen für die finanzielle Unterstützung, genauso wie für die emotionale Stütze in anstrengenden Zeiten.

Gleichzeitig möchte ich mich bei meinen Geschwistern bedanken, die mich immer positiv gestärkt haben. Ich bin stolz in einer solchen Familie aufgewachsen zu sein, die einem in Erfolg und Misserfolg ein Netz ist, in das man sich bedenkenlos fallen lassen kann.

Ich bedanke mich auch bei allen Ärzten und Ärztinnen sowie allen Professoren und Professorinnen, die mich während meines Studiums begleitet haben. Ich danke ihnen für alles was sie mir an Wissen und Erfahrung mitgegeben haben, was ich an Bestärkung und Kritik erfahren habe und für die Fertigkeiten, die ich nun in den Berufsstart mitnehmen kann.

Ich bedanke mich bei meinen Mitstudenten und Mitstudentinnen für den regen Austausch in den Hörsälen und abseits. Ebenso bedanke ich mich bei meiner besten Freundin Marianne, die mich stets unterstützt hat und mir immer aufbauend zur Seite steht. Genauso bedanke ich mich bei meinen anderen Freunden und Freundinnen, vor allem bei meinen Heimkollegen und Heimkolleginnen, die meine Zeit in Graz wunderschön gemacht haben.

Ich möchte mich bei meinem Freund Manuel bedanken. Er bringt mich seit über fünf Jahren trotz allen Lernstresses immer zum Lachen, freut sich mit mir über gelungene Prüfungen und andere Erfolge und ist immer für mich da. Aus seiner Ruhe und seiner Zuneigung konnte ich auch während meines Studiums sehr viel Kraft schöpfen und nach einem anstrengenden Arbeitstag werde ich froh sein zu ihm nach Hause kommen zu können.

Zuletzt möchte ich meiner Oma danken. Sie weiß schon warum.

# 1. Vorwort

## 1.1. Abstract deutsch

**Zusammenfassung:** Die vorliegende Arbeit befasst sich mit der Pathophysiologie, den klinischen Aspekten sowie der Bedeutung der, von der WHO (World Health Organisation), neu erfassten Frakturrisikofaktoren, wobei das Hauptaugenmerk auf den BMI (Body Mass Index) gerichtet ist. Beleuchtet wird vor allem die Bedeutung von Über- und Untergewicht für die Entstehung einer Osteoporose sowie deren Rolle im Zusammenhang mit anderen Risikofaktoren. Zum besseren Verständnis wird auch auf die einzelnen Risikofaktoren und ihre Bedeutung für Osteoporose eingegangen.

**Einleitung:** Wir leben in einer Gesellschaft, in der der BMI zunehmend Bedeutung erlangt. In der vorliegenden Arbeit wird dessen Rolle im Zusammenhang mit Osteoporose untersucht. Dabei werden auch andere Risikofaktoren miteinbezogen. Hierbei handelt es sich, ebenso wie beim BMI, um von der IOF (International Osteoporosis Foundation) festgelegte, und von der WHO als valide anerkannte, neue Risikofaktoren, die das momentane Screening der Osteoporose erweitern sollen. Neben den pathophysiologischen Grundlagen, geht es vor allem darum die klinische Bedeutung des BMI und der anderen Risikofaktoren zu belegen. Es werden Erkenntnisse bezüglich der Risikofaktoren im Allgemeinen und ihr Zusammenhang mit dem BMI im Besonderen beleuchtet. Der BMI wird sowohl im Unter- als auch im Übergewichtsbereich näher betrachtet.

**Methoden:** Es handelt sich um eine Literaturrecherche. Bisherige Studien werden durchgesehen, um die Gültigkeit der WHO – Risikofaktoren für Osteoporose zu untersuchen. Besonderes Augenmerk wird auf den BMI und sein Zusammenspiel mit den anderen Risikofaktoren gelegt.

**Resultate:** Die klinischen Risikofaktoren, die von der WHO für ein erweitertes Screening vorgeschlagen werden, haben einen prädiktiven Wert in der Abschätzung des Frakturrisikos. Dabei spielt der BMI eine von der Knochendichte abhängige Rolle.

**Konklusio:** In einem Osteoporosescreening sollte neben der Knochendichte auch den klinischen Risikofaktoren Beachtung geschenkt werden.

## 1.2. Abstract english

**Summary:** This thesis deals with pathophysiology, the clinical aspects and the relevance of the newly collected fracture risk factors of the WHO. The main focus is put on the BMI. Especially the relevance of over – and underweight in the emergence of osteoporosis as well as their role in connection with other risk factors is elaborated upon. For a better understanding, the individual risk factors and their relevance for osteoporosis will be highlighted.

**Introduction:** We live in a community, in which the BMI is increasingly becoming relevant. In the work at hand, the role of the BMI in connection with osteoporosis will be analysed. Thereby, also other risk factors will be implied. Those new risk factors have been established by the IOF (International Osteoporosis Foundation) and validated by the WHO, just like the BMI. They are supposed to refine and complement the current osteoporosis screening. Besides the pathophysiological basics, this work aims at documenting the clinical relevance of the BMI and other risk factors. Findings regarding the risk factors in general and their connection with the BMI in particular will be highlighted. The BMI will be analysed both in connection with underweight as well as with overweight.

**Methods:** This thesis is based on a literature research. Previous studies will be reviewed in order to analyse the validity of the WHO – risk factors for osteoporosis. Particular focus will be put on the BMI and his interaction with other risk factors.

**Results:** The clinical risk factors, which are proposed by the WHO for an extended screening, have a predictive character in the assessment of the fracture risk. Thereby, the BMI is interconnected with bone density.

**Conclusion:** In an osteoporosis screening, the focus should not exclusively be put on bone density, but also on the clinical risk factors.

# Inhaltsverzeichnis:

<b>Danksagung</b>	<b>3</b>
<b>1. Vorwort</b>	<b>4</b>
<b>1.1. Abstract deutsch</b>	<b>4</b>
<b>1.1. Abstract english</b>	<b>5</b>
<b>Inhaltsverzeichnis:</b>	<b>6</b>
<b>2. Einleitung</b>	<b>8</b>
<b>3. Einflussfaktoren im Einzelnen</b>	<b>13</b>
<b>3.1 Körpergewicht und Body Mass Index</b>	<b>13</b>
<b>3.1.1 Übergewicht</b>	<b>13</b>
3.1.1.1 Die Bedeutung von Übergewicht für Osteoporose	13
3.1.1.2 Pathophysiologische Zusammenhänge	20
3.1.1.3 Klinische Aspekte	22
<b>3.1.2 Untergewicht</b>	<b>27</b>
3.1.2.1 Die Bedeutung von Untergewicht für Osteoporose	27
3.1.2.2 Pathophysiologische Zusammenhänge	33
3.1.2.3 Klinische Aspekte	38
<b>3.2 Suchtmittel</b>	<b>42</b>
<b>3.2.1 Alkohol</b>	<b>42</b>
3.2.1.1 Die Bedeutung von Alkohol für Osteoporose	42
3.2.1.2 Pathophysiologische Zusammenhänge	44
3.2.1.3 Klinische Aspekte	45
3.2.1.4 Zusammenhänge zwischen vermehrtem Alkoholkonsum und Übergewicht	47
<b>3.2.2 Nikotin</b>	<b>47</b>
3.2.2.1 Die Bedeutung von Nikotin für Osteoporose	47
3.2.2.2 Pathophysiologische Zusammenhänge	50
3.2.2.3 Klinische Aspekte	53
3.2.2.4 Zusammenhänge zwischen Nikotinabusus und Untergewicht	55
<b>3.3 Östrogen</b>	<b>58</b>
<b>3.3.1 Niedrige Östrogenspiegel</b>	<b>58</b>
3.3.1.1 Die Bedeutung von niedrigen Östrogenspiegeln für Osteoporose	58
3.3.1.2 Pathophysiologische Zusammenhänge	61
3.3.1.3 Klinische Aspekte	65
3.3.1.4 Zusammenhänge zwischen niedrigen Östrogenspiegeln und Untergewicht	67
<b>3.3.2 Hohe Östrogenspiegel</b>	<b>67</b>
3.3.2.1 Die Bedeutung von hohen Östrogenspiegeln für Osteoporose	67
3.3.2.2 Pathophysiologische Zusammenhänge	68
3.3.2.3 Klinische Aspekte	69
3.3.2.4 Zusammenhänge zwischen hohen Östrogenspiegeln und Übergewicht	70
<b>3.4 Vor- und Grunderkrankungen</b>	<b>74</b>
<b>3.4.1 Rheumatoide Arthritis (RA)</b>	<b>74</b>
3.4.1.1 Die Bedeutung von RA für Osteoporose	74
3.4.1.2 Pathophysiologische Zusammenhänge	75
3.4.1.3 Klinische Aspekte	78
3.4.1.4 Zusammenhänge zwischen RA und BMI	79
<b>3.4.2 Prävalente Frakturen</b>	<b>80</b>
3.4.2.1 Die Bedeutung von prävalenten Frakturen für Osteoporose	80
3.4.2.2 Pathophysiologische Zusammenhänge	84
3.4.2.3 Klinische Aspekte	85
3.4.2.4 Zusammenhänge zwischen prävalenten Frakturen und Untergewicht (bzw. Übergewicht)	88
<b>3.5 Lebensalter</b>	<b>89</b>

<b>3.5.1 Hohes Alter</b>	<b>89</b>
3.5.1.1 Die Bedeutung von hohem Alter für Osteoporose	89
3.5.1.2 Pathophysiologische Zusammenhänge	90
3.5.1.3 Klinische Aspekte	93
3.5.1.4 Zusammenhänge zwischen hohem Alter und Untergewicht	96
<b>4. Konklusio</b>	<b>98</b>
<b>5. Glossar und Abkürzungen</b>	<b>102</b>
<b>6. Abbildungsverzeichnis</b>	<b>103</b>
<b>7. Tabellenverzeichnis</b>	<b>105</b>
<b>8. Literaturverzeichnis</b>	<b>106</b>
<b>9. Lebenslauf</b>	<b>106</b>

## 2. Einleitung

Osteoporose ist eine Erkrankung mit weltweit zunehmender Häufigkeit. Dies hängt vor allem mit dem Anstieg der durchschnittlichen Lebenserwartung der Bevölkerung zahlreicher Staaten zusammen. Studien zeigen, dass ein physiologischer Knochendichteverlust etwa ab dem 30. Lebensjahr einsetzt, bei Frauen stärker ist als bei Männern, und von zahlreichen Risikofaktoren abhängt. Neue Erkenntnisse der WHO (World Health Organisation) zeigen auf, dass, unter anderem auch der Lebensstil dafür verantwortlich ist. Wenn auch sehr viel genetisch festgelegt ist, bestimmen die Lebensumstände doch 20% der Knochengesundheit. In neuesten Studien sind klinische Risikofaktoren (Abb. 1) gefunden worden, die es ermöglichen, eine Osteoporose bzw. ein Frakturrisiko abseits der Knochendichtemessung vorherzusagen. Abb. 2 zeigt die Auswirkungen der einzelnen Risikofaktoren auf das Hüftfrakturrisiko mit und ohne Berücksichtigung der Knochendichte.

- Klinische Risikofaktoren:**
- **Fraktur nach dem 50. Lj.**
  - **Hüftfraktur eines Elternteiles**
  - **Rauchen**
  - **Alkohol > Einheiten / d**
  - **GK – Behandlung**
  - **Rheumatoide Arthritis**
  - **BMI**

Abb. 1

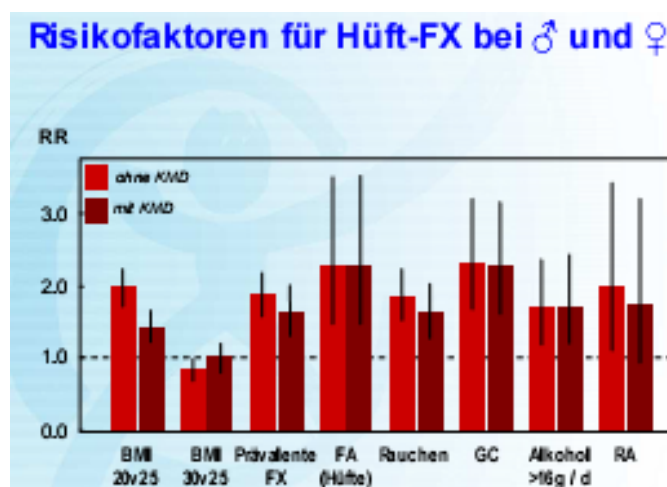


Abb. 2

Abb. 3 zeigt die Risikozunahme bei gleichzeitigem Auftreten mehrerer Risikofaktoren.

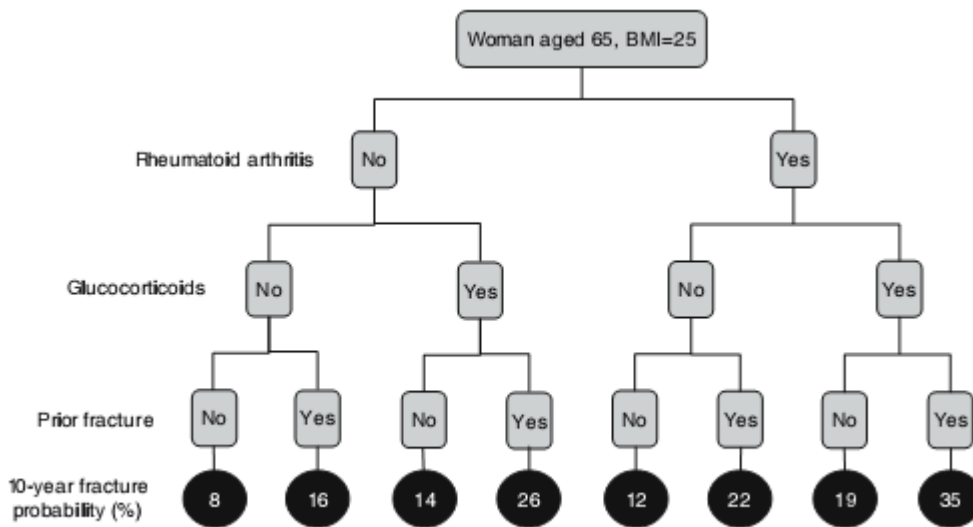


Abb. 3<sup>1</sup>

In Studien wurde festgestellt, dass die Osteoporose einer multifaktoriellen Genese unterliegt und man versucht nun, sich diese Erkenntnis im klinischen Management zu Nutze zu machen. Ziel ist es, das Frakturrisiko eines/r Patienten/in besser abschätzen zu können. Dazu gibt es bereits eine Hilfestellung im Internet (Abb. 4),



Abb. 4

Diese Risikoabschätzung durch klinische Faktoren geht von teilweise schon bekannten Risikofaktoren aus. Neben der Knochendichte und dem Alter sollen also Lebensumstände und Gegebenheiten wie die Menopause erfragt werden. Es ist im Sinne der WHO, dass behandelnde ÄrztInnen das in Abb.5 gezeigte Modell in der Praxis berücksichtigen, um so eine bessere Risikostratifizierung durchführen zu können.



Abb. 5

Eine Abschätzung des relativen Risikos, eine Fraktur zu erlangen, ist durch Ergebnisse zahlreicher Studien möglich. Diese Ergebnisse gibt es für etliche definierte Risikofaktoren. (Tab. 1)

Factors	No. <sup>a</sup> of non-cases/ all fractures	RR	95% CI	No. <sup>a</sup> of cases of fracture at wrist or hip	RR	95% CI
<b>Race</b>						
Caucasian	3802/830	1.00	–	165	1.00	–
Black	433/39	0.44	0.3–0.6	4	0.22	0.1–0.6
Hispanic	165/27	0.82	0.6–1.2	3	0.46	0.2–1.5
Others	106/19	0.89	0.6–1.4	4	0.92	0.3–2.5
<b>Height (cm)</b>						
≤155	978/168	1.00	–	25	1.00	–
155–160	1580/297	1.11	0.9–1.3	57	1.45	0.9–2.3
160–165	1491/293	1.16	1.0–1.4	52	1.42	0.9–2.3
165–170	885/189	1.27	1.0–1.6	34	1.60	1.0–2.7
>170	276/77	1.67	1.3–2.2	24	3.71	2.1–6.5
		<i>P</i> < 0.001 <sup>b</sup>			<i>P</i> < 0.001	
<b>Weight (kg)</b>						
<58	1128/219	1.00	–	37	1.00	–
58–64	1077/237	1.12	0.9–1.3	40	1.14	0.7–1.8
64–70	1167/235	1.02	0.8–1.2	52	1.34	0.9–2.0
70–76	797/142	0.93	0.8–1.2	24	0.94	0.6–1.6
≥76	1025/189	0.96	0.8–1.2	40	1.21	0.8–1.9
		<i>P</i> = 0.268			<i>P</i> = 0.632	
<b>BMI (kg/m<sup>2</sup>)<sup>c</sup></b>						

<22	911/212	1.00	–	36	1.00	–
22–24	1181/247	0.89	0.7–1.1	49	1.02	0.7–1.6
24–26	1101/212	0.83	0.7–1.0	40	0.91	0.6–1.4
26–28	723/131	0.78	0.6–1.0	32	1.09	0.7–1.7
≥28	1267/219	0.75	0.6–0.9	35	0.69	0.4–1.1
	<i>P</i> = 0.002				<i>P</i> = 0.140	
<b>Age at menarche (years)</b>						
≤11	1173/240	1.00	–	39	1.00	–
12	1300/239	0.91	0.8–1.1	46	1.07	0.7–1.6
13	1480/321	1.04	0.9–1.2	67	1.32	0.9–2.0
≥14	1210/209	0.86	0.7–1.0	37	0.92	0.6–1.5
	<i>P</i> = 0.384				<i>P</i> = 0.921	
<b>Age at menopause (years)</b>						
≤45	1143/217	1.00	–	37	1.00	–
46–49	1217/240	1.00	0.8–1.2	50	1.21	0.8–1.9
50–52	1486/290	0.96	0.8–1.2	58	1.09	0.7–1.7
≥53	1299/271	0.99	0.8–1.2	46	0.94	0.6–1.5
	<i>P</i> = 0.759				<i>P</i> = 0.631	
<b>Parity</b>						
Nulliparous	1172/244	1.00	–	43	1.00	–
Parous	4053/781	0.91	0.8–1.1	150	0.99	0.7–1.4
<b>Smoking</b>						
Never	2284/465	1.00	–	87	1.00	–
Past	1540/300	0.97	0.8–1.1	61	1.06	0.8–1.5
Current	797/177	1.12	0.9–1.3	30	1.05	0.7–1.6
<b>No. of cigarettes/day</b>						
0	3824/765	1.00	–	148	1.00	–
1–10	286/54	0.96	0.7–1.3	9	0.83	0.4–1.6
11–20	309/69	1.14	0.9–1.5	10	0.88	0.5–1.7
21+	161/46	1.46	1.1–2.0	11	1.93	1.0–3.6
	<i>P</i> = 0.023				<i>P</i> = 0.272	
<p><sup>a</sup> The total number of cases and non-cases is different by variable because of missing values.</p> <p><sup>b</sup> <i>P</i>-values for linear trend.</p> <p><sup>c</sup> Body mass index.</p>						

Tab. 1<sup>2</sup>

Werden bei Diagnosestellung ausschließlich die WHO- konformen Kriterien angewandt, die vor allem auf den Knochendichtemesswerten beruhen, erhalten zahlreiche PatientInnen eine Therapie, obwohl sie gar keine benötigen würden und vice versa. Zahlreiche PatientInnen erhalten also keine Therapie, auch wenn sie notwendig wäre. Eine wichtige Rolle bei den Ansätzen der IOF für ein erweitertes Osteoporosescreening spielen die, im Folgenden beschriebenen, Risikofaktoren. Die Ernährung, und hier besonders beleuchtet der BMI haben Einfluss auf den Knochen, sowohl bezüglich des Knochenaufbaues in der Pubertät als auch bezüglich des Knochendichteverlustes in der Postmenopause.

Der BMI ist leicht messbar. Daher ist er auch ein guter Marker in Studien, um Über- bzw. Untergewicht als Einflussfaktor für die Osteoporose zu untersuchen. Pathogenetische Vorgänge sind in Abb. 6 näher beschrieben.

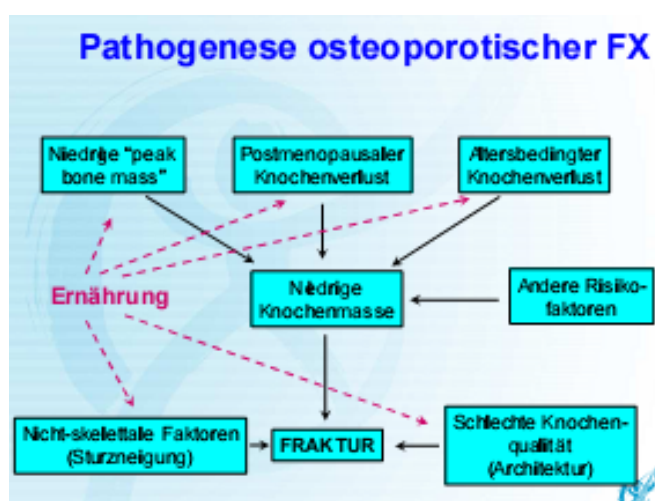


Abb. 6

Alle oben angeführten Risikofaktoren beeinflussen den Knochen. Häufig besteht auch ein Zusammenhang zwischen den einzelnen Risikofaktoren. Man sollte den/die Patienten/in also als Ganzes mit all seinen Risikofaktoren und den Auswirkungen auf den Knochen sehen und danach eine Therapieentscheidung treffen. Mit diesem Wissen sollte das Risiko einer Osteoporose schon präventiv vermindert werden.

### 3. Einflussfaktoren im Einzelnen

#### 3.1 Körpergewicht und Body Mass Index

<b>Klassifikation</b>	<b>m</b>	<b>w</b>
Untergewicht	<20	<19
Normalgewicht	20-25	19-24
Übergewicht	25-30	24-30
Adipositas	30-40	30-40
massive Adipositas	>40	>40

Tab. 2

#### 3.1.1 Übergewicht

##### 3.1.1.1 Die Bedeutung von Übergewicht für Osteoporose

Adipositas ist ein in unserer Gesellschaft zunehmendes Phänomen. Durch den üppigen Lebensstil kommt trotz Kalorienüberschuss häufig ein Nährstoffmangel zustande. Man kann sagen die heutige Bevölkerung erreicht eher ein höheres Lebensalter, ist aber auch zunehmend adipös. Dies führt zu vermehrtem Auftreten von Zivilisationskrankheiten.

Auch Osteoporose ist eine in ihrer Prävalenz und Inzidenz zunehmende Erkrankung. Ihr Zusammenhang mit dem BMI (Body Mass Index) wird in zahlreichen Studien diskutiert, wobei hohe BMI Werte generell eher für eine hohe Knochendichte sprechen (Abb. 7)

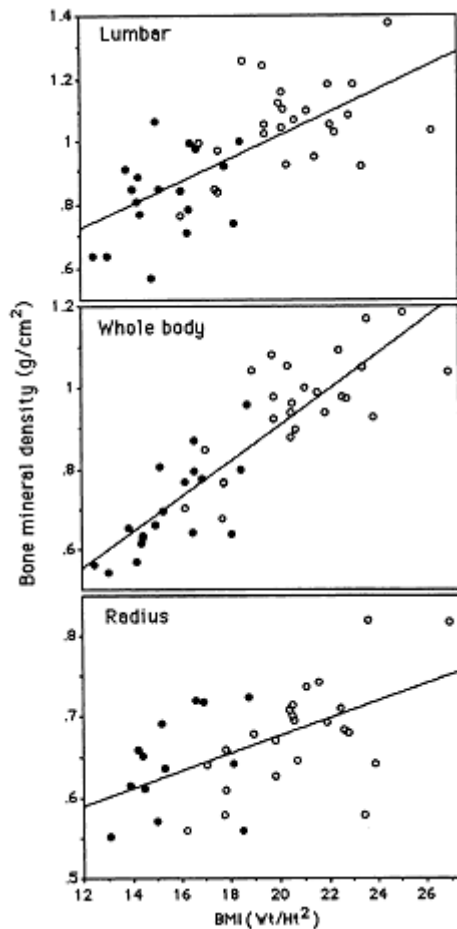


Abb. 7<sup>3</sup>

Ab einem BMI von über 25 kg/m<sup>2</sup> nimmt die Osteoporosewahrscheinlichkeit deutlich ab.<sup>4</sup> Übergewicht bzw. Adipositas führen somit zu höherer Knochendichte und vermindern das Frakturrisiko. Ein erhöhter BMI führt auch zu einem verminderten postmenopausalen Knochendichteverlust. Ein BMI von 30 kg/m<sup>2</sup> im Vergleich zu einem BMI von 20 kg/m<sup>2</sup> erhöht die Knochendichte an der Lendenwirbelsäule um 4 - 8%, an der Hüfte um 8 - 9% und am Radius sogar um 25%. Positiv für den Knochen ist aber auch schon ein BMI zwischen 26 und 28 kg/m<sup>2</sup>.<sup>5</sup> Moderates Übergewicht ist also bereits protektiv gegen Osteoporose. Vertebrale Frakturen treten signifikant häufiger bei PatientInnen mit einem BMI < 24 kg/m<sup>2</sup> im Vergleich zu PatientInnen mit einem BMI > 26 kg/m<sup>2</sup> auf.<sup>5</sup> Das verminderte Frakturrisiko Übergewichtiger spiegelt Abb. 8 wider.

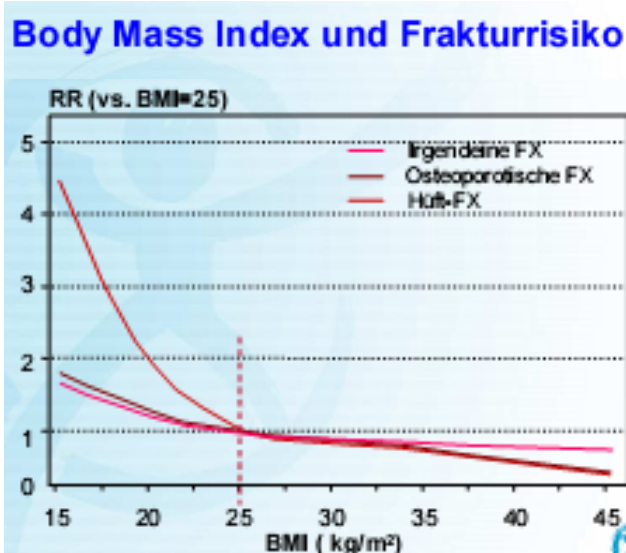


Abb. 8

Tab. 3 zeigt die Zunahme der Knochendichte mit steigendem Gewicht bzw. BMI.

**Table 3.** Total Body Bone Mineral Content and Density (BMC, BMD) and Radial Bone Mineral Content and Density Stratified by Quartiles of Body Mass Index (BMI)-Corrected Total Energy Expenditure (TEE) (n= 387)

Quartile	n	TEE/BMI kj/(kg/m <sup>2</sup> )	Total body BMC <sup>a</sup> (g)	Total body BMD <sup>b</sup> (g/cm <sup>2</sup> )	Radius BMC <sup>c</sup> (g)	Radius BMD <sup>d</sup> (g/cm <sup>2</sup> )
I	97	≤353	1212 ± 223	0.884 ± 0.06	1.042 ± 0.14	0.493 ± 0.05
II	97	354–390	1286 ± 208	0.883 ± 0.06	1.044 ± 0.15	0.498 ± 0.05
III	97	391–436	1374 ± 231	0.899 ± 0.06	1.049 ± 0.16	0.509 ± 0.05
IV	96	437–689	1441 ± 227	0.914 ± 0.05	1.102 ± 0.16	0.518 ± 0.05

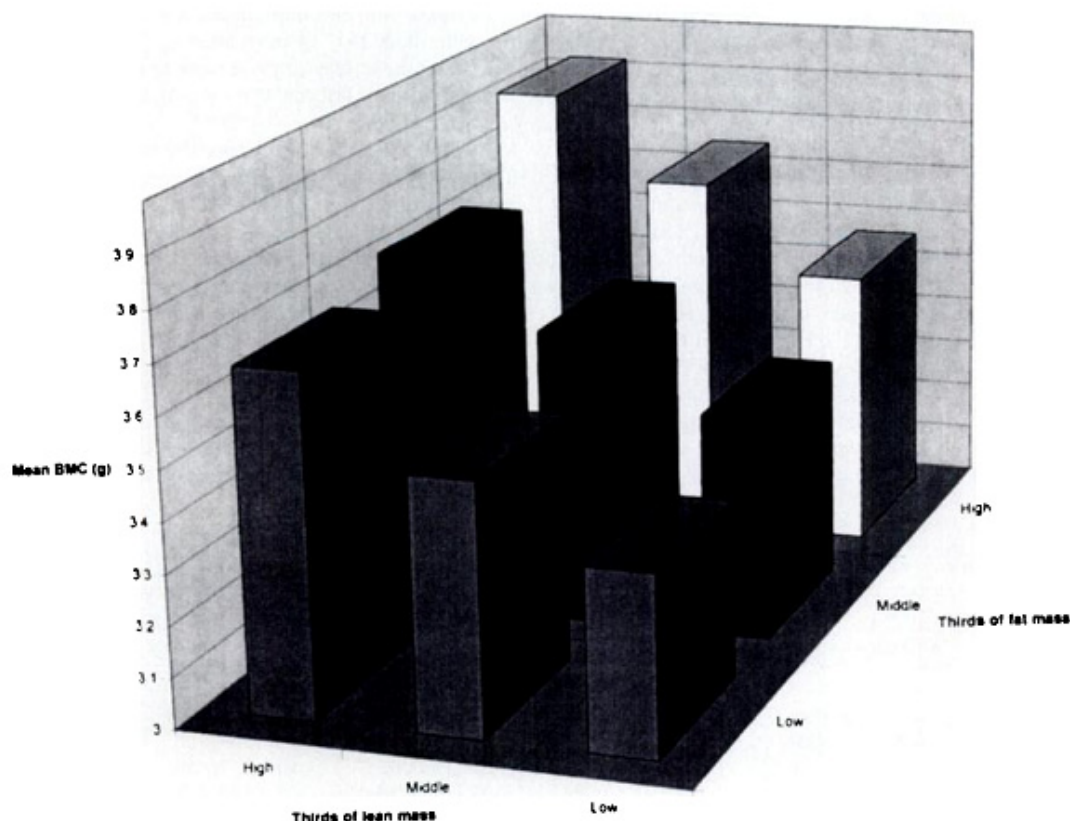
Significantly different by ANOVA: a, F=19.513, p≤0.0001; b, F=5.6562, p=0.0008; c, F=11.702, p≤0.0001; d, F=5.6020, p=0.0009.

Tab. 3<sup>6</sup>

Vergleicht man eineige Zwillinge, so hat jener Zwilling mit dem höheren BMI auch die besser Knochendichte. Frauen, die nach dem 25. Lebensjahr an Gewicht zulegen, haben ein geringeres Osteoporoserisiko<sup>7</sup> und ein um 20% vermindertes Frakturrisiko bei einer 20% Gewichtszunahme.<sup>8</sup> Gewichtstragende Regionen zeigen dabei den höchsten Knochendichtegewinn. Zahlreiche Studien weisen diesen Effekt nach und zeigen, dass übergewichtige PatientInnen ein geringeres Osteoporose- bzw. Frakturrisiko haben, als unter- bzw. normalgewichtige.<sup>9</sup> Nebenbei ist der BMI auch bei der Festlegung des Knochenspitzenwertes beteiligt.<sup>10</sup>

Neben endogenen Faktoren spielen auch exogene Faktoren eine entscheidende Rolle in der Entstehung einer Osteoporose. Der BMI ist einer dieser exogenen Faktoren, die die Knochendichte am stärksten beeinflussen. Das Fettgewebe scheint dabei die Hauptrolle zu spielen.<sup>11</sup> Erhöhte Fettmasse senkt insbesondere das Hüftfrakturrisiko. Der Effekt der

Fettmasse ist also vor allem an trabekulären Knochen relevant.<sup>12</sup> Geringere Fettmasse bedeutet geringere mechanische Kraft auf den Knochen und geringere Östrogenproduktion. Die Fettmasse ist, wie der BMI an sich, in ihrer Wertigkeit als Risikofaktor für eine Osteoporose abhängig von der Knochendichte.<sup>13</sup> Die Tatsache, dass der BMI vor allem die postmenopausale Knochendichte beeinflusst, spricht dafür, dass der Effekt vor allem über die höheren Östrogenspiegel Übergewichtiger zustande kommt. Für diese höheren Östrogenwerte ist in erster Linie das Fettgewebe verantwortlich.<sup>14</sup> Neueren Studien zufolge ist es allerdings eher die fettfreie Masse, die den Vorteil Übergewichtiger bezüglich der Knochendichte ausmacht. In diesen Studien konnte eindeutig gezeigt werden, dass nur die fettfreie Masse, und hier vor allem das Muskelgewebe, positiv mit der Knochendichte korreliert.<sup>15</sup> Eine Zunahme der Muskelmasse um 5 kg führt zu einer Zunahme der radialen Knochendichte um 4,9%.<sup>16</sup> Diese Studien forcieren einen Muskelaufbau zur Osteoporoseprophylaxe.<sup>15</sup> Das Muskelgewebe wirkt in erster Linie über die körperliche Aktivität auf den Knochen während das Fettgewebe auch eine endokrinologische Wirkung hat.<sup>12</sup> Vermehrtes Fettgewebe wirkt sich, laut neueren Erkenntnissen, sogar negativ auf den Knochen aus.<sup>17</sup> Dieser Effekt entsteht laut einer Studie dadurch, dass PatientInnen, bei denen der Großteil des Körpers aus Fettmasse besteht, wenig fettfreie Masse, vor allem weniger Muskeln, haben.<sup>18</sup> Studien haben diesen Effekt und die These, dass das fettfreie Gewebe der entscheidende Faktor für eine Knochendichtezunahme sei, bestätigen können. Die fettfreie Masse soll laut Studien der beste Prädiktor für eine verminderte bzw. vermehrte Knochendichte sein.<sup>6</sup> Weitere Studien diesbezüglich werden nötig sein, um die Zusammenhänge genau erklären zu können. Nicht nur die Fettmasse hat also einen positiven Effekt auf die BMD (Bone Mass Density), sondern auch die fettfreie Masse, laut neueren Studien sogar einen entscheidenden (Abb. 9).

Abb. 9<sup>12</sup>

So haben Studien einen direkten Zusammenhang zwischen fettfreier Masse und Knochendichte nachweisen können, wobei auch eine Reduktion der fettfreien Masse, wie sie vor allem während einer Gewichtsreduktion zu sehen ist, zu einer Verminderung der Knochendichte führt.<sup>19</sup> Es hat auch gezeigt werden können, dass höhere fettfreie Masse bzw. höherer Energieaufwand zu höheren Knochendichtewerten führen. Eine abschließende Beurteilung zeigt, dass es immer noch zahlreiche Stimmen gibt, die für höhere Wertigkeit der Fettmasse bzw. für gleiche Wertigkeit der beiden Massen plädieren.<sup>6</sup> Sowohl Fett als auch fettfreie Masse erhöhen die mechanische Belastung am Knochen.<sup>20</sup> Viele Studien belegen ja, dass in erster Linie der gravitäre Effekt den Vorteil Übergewichtiger bezüglich der Knochendichte ausmacht. Während gewichtstragende Regionen von der vermehrten mechanischen Belastung auf den Knochen bei Übergewicht profitieren, profitieren nicht gewichtstragende Knochen in erster Linie von den hormonellen Veränderungen durch das vermehrte Fettgewebe Übergewichtiger.<sup>21</sup>

Höhere Kohlehydratzufuhr führt zu vermehrter Knochendichte. Erhöhte Fett- und Zuckerezufuhr führen jedoch zu einem erhöhten Frakturrisiko.<sup>2</sup> Dies stimmt mit den Erkenntnissen überein, dass höherer Energieaufwand in Joule zu erhöhter Knochendichte führt.

Mehrere Studien haben gezeigt, dass übergewichtige und adipöse PatientInnen eine höhere Knochendichte aufweisen. Zahlreiche Studien versuchen die Pathophysiologie dieses Phänomens zu klären. Massiv übergewichtige PatientInnen leiden vermehrt an Begleiterkrankungen und Immobilität und haben eine erhöhte Fallneigung. Diese könnten den positiven Effekt des Übergewichts auf den Knochen teilweise vermindern.<sup>5</sup> Außerdem sind übergewichtige PatientInnen eher Diabetiker. Hierbei gilt es zu beachten, dass sich die Aussagen auf den Diabetes Typ II beziehen, da nur dieser einen kausalen Zusammenhang mit Übergewicht aufweist. Diabetes erhöht das Frakturrisiko, obwohl es die Knochendichte erhöht. Die erhöhte Knochendichte könnte sich durch das meist bestehende Übergewicht erklären. Ob das erhöhte Frakturrisiko durch Begleiterscheinungen oder durch eine vermehrte Fallneigung entsteht, muss erst untersucht werden.<sup>22</sup>

Ziel ist es allerdings, so oder so, einen Weg zu finden eine Gewichtsreduktion zu ermöglichen ohne die Knochendichte negativ zu beeinflussen, auch um Begleiterkrankungen, wie einer Arteriosklerose vorzubeugen. Die Knochendichte wird überwiegend während zwei Lebensphasen festgelegt. Die erste wichtige Phase ist das Teenageralter. Hier wird der Knochenspitzenwert festgelegt, wobei Übergewichtige höhere Werte erreichen (siehe Abb. 10)

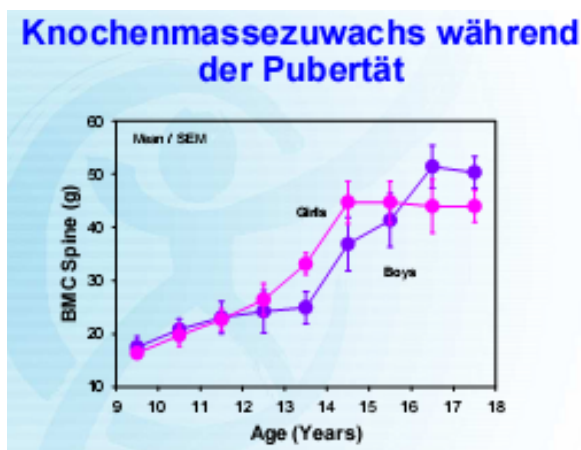


Abb. 10

Der zweite wichtige Zeitraum ist die Postmenopause. Übergewichtige PatientInnen zeigen in dieser Zeit einen verminderten Knochendichteverlust im Vergleich zu normalgewichtigen Gleichaltrigen. Vorteile in beiden Zeiträumen führen zur höheren Knochendichte Übergewichtiger.<sup>23</sup>

Ein erhöhter BMI vermindert die jährliche Rate des Knochendichteverlustes. Ein Vorteil für die übergewichtigen PatientInnen entsteht vor allem in hohem Alter. Der positive Effekt

erklärt sich in erster Linie durch die erhöhten Östrogenspiegel. Auch in der frühen Postmenopause besteht ein kausaler Zusammenhang zwischen den höheren Östrogenwerten Übergewichtiger und dem verminderten Knochendichteverlust, wie oben beschrieben. Studien haben gezeigt, dass dem vermehrten Fettgewebe eine endokrine Funktion zukommt. Der Östrogenanstieg mit steigendem BMI ist signifikant.<sup>24</sup> PatientInnen mit einem BMI > 25 kg/m<sup>2</sup> profitieren vor allem in der ersten postmenopausalen Phase von den höheren Östrogenwerten und weisen dadurch einen signifikant verminderten Knochendichteverlust auf. Von dieser Reduktion des Knochendichteverlustes profitieren schon PatientInnen mit moderatem Übergewicht. Der positive Effekt bleibt auch mit steigendem Alter erhalten.<sup>25</sup> Der geänderte Lebenswandel in der heutigen Zeit führt auch zu einer Zunahme übergewichtiger Jugendlicher. Durch die Hormonveränderungen, die mit Übergewicht einhergehen, kommt es zu einem früheren Auftreten der Menarche. Auch dies dürfte einen positiven Effekt auf die Knochendichte haben. Studien haben nachgewiesen, dass eine gewisse Höhe der Leptinspiegel erreicht werden muss, um die Menarche auszulösen.<sup>26</sup> Hohe Leptinwerte führen zu rascher pubertärer Entwicklung da Leptin auch die gonadale Hormonachse beeinflusst.<sup>27</sup> Genau diese hohen Leptinwerte findet man bei übergewichtigen Kindern und Jugendlichen. Darüber hinaus gibt es Evidenz, dass übergewichtige Jugendliche durch die dauernd höhere mechanische Belastung und die stets höheren Östrogenspiegel im Vergleich mit normalgewichtigen Jugendlichen einen höheren Knochendichtespitzenwert erreichen können.<sup>28</sup>

Sowohl der durchschnittliche BMI als auch die Knochendichte unterscheiden sich je nach Ethnizität. Bei afroamerikanischen PatientInnen zum Beispiel ist der positive Effekt eines höheren BMI auf den Knochen abgeschwächt, bzw. geht ganz verloren.

Die Tatsache, dass Osteoblasten und Adipozyten gemeinsame Vorläuferzellen besitzen ist Ursache für zahlreiche Untersuchungen bezüglich eines Zusammenhangs zwischen Adipositas und Osteoporose und in weiterer Folge zwischen Cholesterin und Knochendichte. Weiters sind einige wenige Arbeiten publiziert, in welchen ein genetischer Zusammenhang zwischen BMI und Osteoporose diskutiert wird. In einer Studie ist es auch gelungen verschiedene Genregionen aufzuzeigen, die sowohl für die Knochendichte als auch für das Körperfett codieren. Einer dieser Genorte liegt am Chromosom 6 und codiert den Östrogen Rezeptor 1.<sup>29</sup>

Abgesehen von allen anderen Effekten führt Übergewicht zu einer Dämpfung bei Stürzen auf skeletale Bereiche.<sup>2</sup> Fettgewebe wirkt damit wie ein Hüftprotektor.<sup>30</sup>

### 3.1.1.2 Pathophysiologische Zusammenhänge

Erhöhte BMI Werte gehen mit erhöhter Knochendichte einher. Dieser Effekt entsteht einerseits durch die mechanische Mehrbelastung, andererseits zeigt dies, dass vermehrtes Fettgewebe die Osteogenese erhöht und den Knochenumsatz steigert. In einer entsprechenden Studie hat gezeigt werden können, dass bei Frauen mit über 15% Körperfettanteil signifikant höhere Knochendichtewerte messbar sind, im Vergleich zu Frauen die mit ihrem Körperfettanteil darunter liegen.<sup>31</sup>

Übergewichtige Personen weisen erhöhte Werte von Östrogen auf. Dieser Effekt spielt vor allem während und nach der Menopause eine Rolle für die Knochendichte. Dabei ist das Fettgewebe als endokrin aktives Organ der entscheidende Faktor, wobei das Östrogen durch eine Aromatisierung von Androgenen synthetisiert wird. Dies geschieht vor allem im abdominalen Fettgewebe.<sup>32</sup> Dieser, für die Höhe der Knochendichte positive Effekt, wird aber erst postmenopausal relevant. Eine weitere Auffälligkeit im Zusammenhang von Östrogen mit erhöhtem BMI ist, dass übergewichtige PatientInnen verminderte SHBG (Sexual Hormon bindendes Globulin) Spiegel aufweisen, und damit erhöhte Werte von freien Östrogenen.<sup>33</sup> Diese Zusammenhänge zwischen dem BMI und dem Östrogenspiegel bzw. in weiterer Folge der Knochendichte könnten auch mit ein Grund dafür sein, dass es bei Gewichtsabnahme zu vermehrtem Knochenverlust kommt. Durch das verminderte Fettgewebe ist die Östrogenproduktion vermindert und die SHBG Werte steigen an. Auch Insulin trägt zur erhöhten Knochendichte übergewichtiger PatientInnen bei. Übergewichtige haben oft hohe Insulinwerte verbunden mit Insulinresistenz, wie sie dem Diabetes Mellitus Typ II entspricht. Insulin führt zu einer Steigerung der Knochenformation.<sup>34</sup> Außerdem kommt es durch eine Insulinresistenz zu vermehrter Produktion von Geschlechtshormonen sowie zu einer verminderten Synthese von geschlechtshormonbindenden Globulinen und damit zu einer weiteren Zunahme der Konzentration von freien Geschlechtshormonen.<sup>31</sup> Dies wiederum führt zu einer vermehrten Aktivität der Osteoblasten bei reduzierter Osteoklastenaktivität.<sup>15</sup> Dieser Mechanismus wird auch durch Leptin beeinflusst. Osteoblasten und Adipozyten stammen von den gleichen Vorläuferzellen ab. Eine Differenzierung ist in beide Richtungen möglich.<sup>35</sup> Erhöhte Leptinwerte führen zu vermehrter Differenzierung von Osteoblasten und hemmen die Osteoklastengeneration. Die Differenzierung zu Adipozyten wird hingegen vermindert. Hieraus könnten sich neue Therapiemöglichkeiten sowohl im Bereich der Osteoporose als auch der Adipositas entwickeln. Außerdem führt Leptin zur Verbreiterung der periostalen Hülle und somit zur Vermehrung des Knochenvolumens.<sup>28</sup> Neben diesen

Effekten auf den Knochen hat Leptin sowohl eine Wirkung auf den gonadalen Hormonkreislauf als auch, wie weitgehend bekannt, auf den Appetit und damit auf das Körpergewicht. Leptin wirkt über drei Mechanismen. Es wirkt einerseits lokal über auto- bzw. parakrine Prozesse, andererseits über endokrine Wege und, wie in der Appetitkontrolle, über neuroendokrine Prozesse. Dies kann man sich therapeutisch zu Nutzen machen.<sup>36</sup> Neueren Studien zufolge sind die regulierenden Prozesse des Leptins zentral gesteuert.<sup>37</sup> Über diesen zentralen Mechanismus werden Körpergewicht und Gonadenfunktion beeinflusst.<sup>38</sup> Die zugrunde liegenden Prozesse sind allerdings sehr komplex.<sup>37</sup> Eine Hypothese besagt, dass es durch die Bindung von Leptin an hypothalamische Rezeptoren zu einer Abnahme des Appetits und vermehrter Energie kommt. Dieser Effekt ist vor allem für die nächtliche Appetitkontrolle verantwortlich. Die nächtliche Ausschüttung des Leptins ist bei Übergewichtigen erhöht.<sup>39</sup> Dies könnte zu einer Leptinresistenz führen.<sup>40</sup> Es konnte mehrfach gezeigt werden, dass, je höher der Körperfettanteil ist, desto höher ist auch der Leptinwert. Der positive Effekt des Leptins dürfte aber über die Leptinresistenz der Adipozyten entstehen. Genauere Studien diesbezüglich werden notwendig sein.

Übergewichtige Personen weisen eine verminderte Kalziumausscheidung über den Urin auf. Dies führt zu einer verminderten Knochenresorption. Dieser Effekt kann auch therapeutisch genutzt werden. Thiaziddiuretika zum Beispiel reduzieren das Kalzium im Urin und führen daher zu einem Anstieg der Knochendichte und zu einem verminderten Frakturrisiko.<sup>11</sup>

Andererseits hat eine Studie zeigen können, dass PatientInnen mit primärem Hyperparathyreoidismus grundsätzlich schwerer sind als normokalzämische PatientInnen. Umgekehrt wird ein primärer Hyperparathyreoidismus eher bei übergewichtigen PatientInnen diagnostiziert. Die entsprechende Studie gibt jedoch keinen Aufschluss darüber, welche Auswirkungen auf den Knochen zu erwarten sind.<sup>41</sup> Im Rahmen von Übergewicht kommt es zur Veränderung der Knochenumsatzmarker. Übergewichtige Ratten zeigen in einer Studie verminderte Osteocalcinwerte sowie einen Anstieg der Desoxypyridinoline (DPD) und Pyridinoline (PYD) im Urin. Selbige Ergebnisse können auch an übergewichtigen PatientInnen nachgewiesen werden.<sup>42</sup> Die Erhöhung dieser Werte findet sich z.B. bei einem primären Hyperparathyreoidismus und spricht für einen verstärkten Knochenabbau.

Sämtliche hier angeführten Punkte liefern Erklärungen für die positive Wirkung eines erhöhten BMI auf die Knochendichte, wie er in zahlreichen Studien postuliert wird. Das Auftreten negativer Begleiterscheinungen ist jedoch in die Betrachtungen einzubeziehen. Ein negativer Aspekt, dem in neuen Studien immer mehr Beachtung geschenkt wird, ist das Wissen um die Lipoproteine. Übergewichtige PatientInnen weisen oft erhöhte LDL (Low

density lipoprotein) - und verminderte HDL (High density lipoprotein) – Werte auf. Nun ist LDL aber nicht nur für die Gefäße schädlich sondern auch für den Knochen, wie in Studien nachgewiesen werden konnte. Ein genauer Mechanismus ist noch nicht bekannt.

Oxidationsprodukte des LDL dürften die Osteoblastendifferenzierung hemmen. LDL soll also auch für einen besseren Knochenstoffwechsel vermindert werden. HDL ist sowohl für die Gefäße als auch für den Knochen protektiv und sollte erhöht werden.<sup>43</sup>

Der BMI ist eine von der Knochendichte abhängige Variable.<sup>1</sup> Der Zusammenhang zwischen BMI und Osteoporose ist also ein indirekter.

### 3.1.1.3 Klinische Aspekte

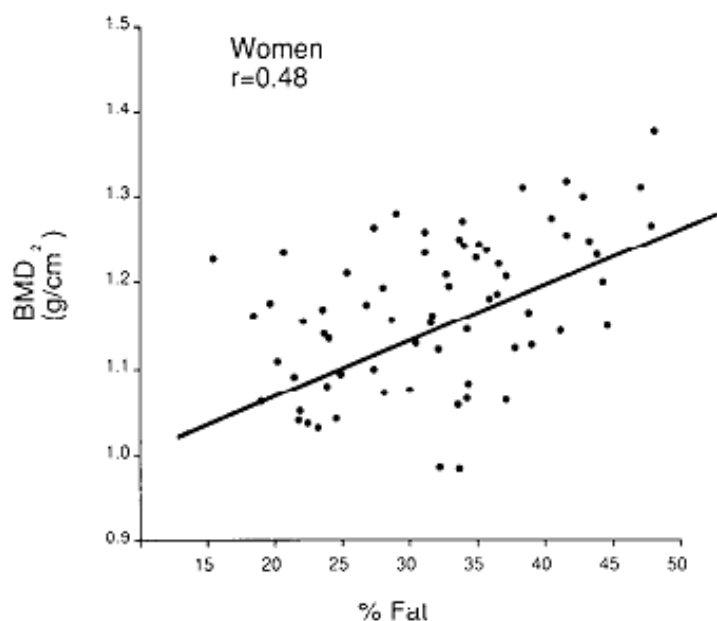
Der in den Ländern der westlichen Welt vorherrschende Lebensstil begünstigt die Entstehung von vermehrtem Übergewicht und damit die Zunahme von Herz-Kreislauf- und Stoffwechselerkrankungen. Ein hoher BMI ist per se zwar protektiv für eine Osteoporose, bedeutet allerdings nicht, dass der/die Patient/in genügend Kalzium zu sich nimmt oder, wie viele Übergewichtige eher, zu viel Natrium und Proteine. Dennoch haben Übergewichtige bessere Knochendichtewerte als gleichaltrige Normalgewichtige. Dies gilt vor allem für jene PatientInnen, die ihr Gewicht über Jahre konstant halten.<sup>7</sup> Eine Gewichtszunahme von 10% nach dem 50. Lebensjahr schützt ebenso geringfügig vor dem Auftreten einer Hüftfraktur.<sup>3</sup> Eine ausgewogene Ernährung könnte den Vorteil, den übergewichtige Personen im Bezug auf die Knochendichte haben, teilweise ausgleichen. So gibt es Evidenz, dass normalgewichtige PatientInnen mit hoher Kalziumzufuhr die gleiche BMD erreichen könnten wie PatientInnen mit einem BMI im Übergewichtsbereich. Postmenopausales Übergewicht kann eine verminderte Kalziumzufuhr in Bezug auf die Knochendichte wiederum ausgleichen. Eine vermehrte Kalziumzufuhr würde sowohl zu einem Knochendichteanstieg als auch zu einem Gewichtsverlust führen und sollte daher das Ziel sein.<sup>44</sup> Studien beweisen den Zusammenhang von diätetischer Kalziumaufnahme und BMD.<sup>6</sup> Eine Studie weist nach, dass eine kalziumreiche Diät zu einem 2 – 3 – fach höheren Gewichtsverlust führt als eine kalziumarme Diät. Wie hoch die Kalziumsubstitution sein sollte, ist laut dieser Studie jedoch unklar.<sup>45</sup> Eine andere Studie hat gezeigt, dass eine Substitution mit 1 g Kalzium pro Tag zu einer Gewichtsabnahme von 8 kg führt.<sup>46</sup> Deutlich hat gezeigt werden können, dass mit einer Zunahme der durchschnittliche Kalziumzufuhr in einer Gruppe der BMI in dieser Gruppe sinkt (Tab. 4). Bis zu 3% Variabilität des BMI ist durch die unterschiedliche Kalziumzufuhr erklärbar.<sup>47</sup>

Calcium Intake Tertile	BMI Class			Total
	Normal	Overweight	Obese	
Lowest	84	29	3	116
Middle	98	14	4	116
Highest	102	13	1	116

\* Calcium intake expressed as calcium-to-protein diet ratio, chi-squared = 12.24 ( $p < 0.02$ ).

Tab. 4<sup>47</sup>

Trotz zahlreicher Studien ist noch unklar, ob der positive Effekt eines hohen BMIs durch vermehrte Fettmasse oder aber durch vermehrte Muskelmasse (bzw. fettfreie Masse) entsteht. Beide wären jedoch durch eine Änderung der Lebensumstände beeinflussbar. Sollte die Fettmasse der entscheidende Faktor sein, so wäre die klinische Folge, dass man bei der Therapie von verminderter Knochendichte einen diätetischen Ansatz wählt. Sollte jedoch die Muskelmasse entscheidend sein, wäre sportliche Aktivität die Therapie der Wahl. Wahrscheinlich führt eine Kombination aus Beiden zum besten Erfolg, wobei einer ausgewogenen Ernährung die größere Bedeutung beigemessen werden sollte. Der Konsens beider Theorien findet sich in dem Wissen, dass für eine gute Knochendichte eine ausreichende mechanische Kraft auf den Knochen notwendig ist. Zahlreiche Studien versuchen also den Zusammenhang von Knochendichte und fettfreier bzw. Fettmasse zu erklären. Studien in diesem Bereich zeigen einen deutlichen Zusammenhang zwischen Fettmasse und BMD, der vor allem bei Frauen signifikant ist. Diese Erkenntnis ist auch in Abb. 11 dargestellt.

Abb. 11<sup>48</sup>

Ein Zusammenhang mit fettfreier Masse ist ebenfalls nachweisbar, auch wenn er geringer ist. Der prinzipiell dahinter stehende Mechanismus ist bei beiden Theorien noch unklar. Mögliche Erklärungen sind eine Östrogenzunahme durch Adipozytenvermehrung und eine mechanische Mehrbelastung durch das vermehrte Fett- bzw. fettfreie Gewebe auf den Knochen.<sup>48</sup> Eine entsprechende Therapie könnte bei osteoporotischen PatientInnen zu einer Steigerung der Knochendichte und damit zu einem verminderten Frakturrisiko führen. Vor allem im Bereich Fettgewebe als positiver Faktor für die BMD gibt es zahlreiche Studien als Evidenz die diese Theorie bestätigen.

Konkret führt eine Gewichtszunahme von 10 kg zu einer Knochendichtezunahme von 6% am Schenkelhals und an der Lendenwirbelsäule.<sup>49</sup> Umgelegt auf die Knochendichtemessung bedeutet eine Gewichtszunahme von 10 kg also eine Knochendichtezunahme um 0,048g/cm<sup>2</sup>.<sup>21</sup> Den Effekt des erhöhten Gewichtes auf die Knochendichte zeigt die Abb. 12.

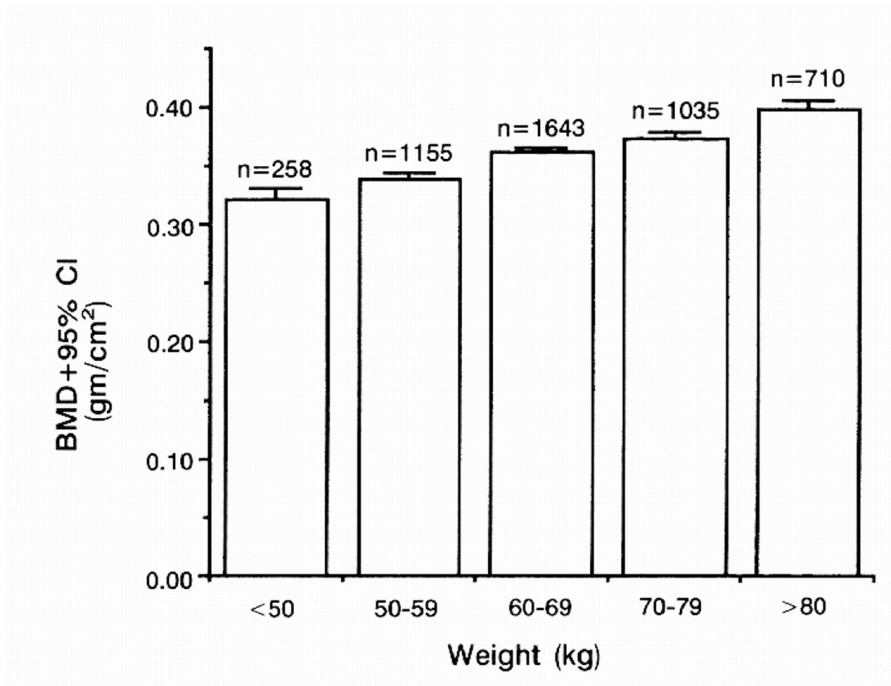


Abb.12<sup>16</sup>

Eine Gewichtsabnahme von genau diesen 10 kg führt zu einer Knochendichtereduktion von 3,9%.<sup>16</sup> Eine 65 – jährige Frau mit einem BMI von 20 kg/m<sup>2</sup> hat ein vierfach erhöhtes Hüftfrakturrisiko in den nächsten 10 Jahren im Vergleich mit einer gleichaltrigen Frau mit einem BMI von 40 kg/m<sup>2</sup> (Abb. 13).

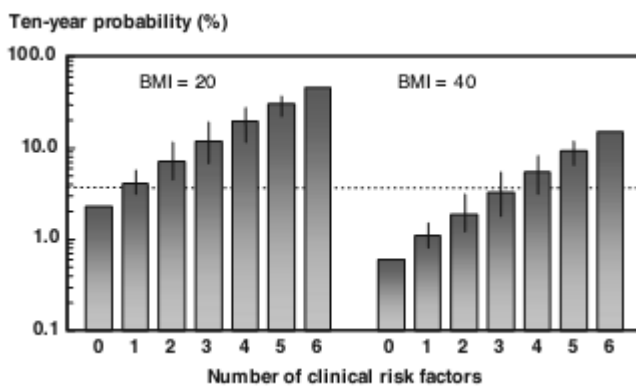
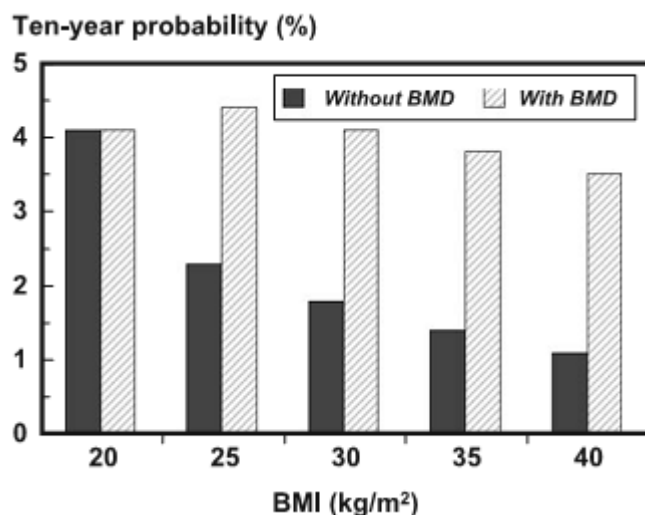


Abb. 13<sup>1</sup>

Geht man allerdings von einer fixen BMD aus, geht dieser Effekt beinahe verloren (Abb. 14).<sup>1</sup>

Abb. 14<sup>1</sup>

Übergewichtige PatientInnen weisen durch eine vermehrte periphere Produktion höhere Östrogenwerte im Vergleich zu gleichaltrigen Normalgewichtigen auf. Diesen Vorteil haben allerdings schon PatientInnen mit moderatem Übergewicht. Eine langsame Gewichtsreduktion über Monate geht mit nur geringem oder gar keinem Verlust an Knochendichte einher.

Exzessive Gewichtsabnahme in kürzester Zeit hingegen resultiert in einem

Knochendichteverlust und führt somit zu einem erhöhten Frakturrisiko. Eine gezielte

Gewichtsreduktion adipöser PatientInnen mit ausreichender Kalziumzufuhr wäre demnach

durchaus ohne Knochendichteabnahme möglich.<sup>50</sup> Dies gilt sowohl für prä - als auch für

postmenopausale Patientinnen. Dieses Wissen beweist erneut, wie wichtig Kalzium für den

Knochenstoffwechsel ist. Der Bedarf soll überwiegend mit der Nahrung, und hier vor allem

durch Milchprodukte, gedeckt werden. Gleichzeitig führt eine vermehrte Kalziumzufuhr zu

einer Gewichtsreduktion.<sup>51</sup> Mit der Gewichtsabnahme steigen allerdings die

Knochenabbaumarker, was therapeutisch bedacht werden muss, und durch entsprechende

Kalziumzufuhr ausgeglichen werden soll<sup>9</sup>

Mehr Körpergewicht bedeutet mehr mechanische Belastung für den Knochen. Um die

mechanischen Kräfte auf den Knochen während einer Gewichtsreduktion aufrecht zu erhalten, sollte zusätzlich zu den diätetischen Maßnahmen körperliches Training veranlasst werden.

Auch Leptin spielt eine Rolle im Zusammenhang zwischen hoher Knochendichte und hohem

BMI. Klinisches Ziel sollte hier sein, den Leptinkreislauf im Körper dahingehend zu

beeinflussen, dass es zu einer Gewichtsreduktion ohne Knochendichteverlust kommt. Das

würde bedeuten, dass der Effekt des Leptins auf den Knochenstoffwechsel aufrechterhalten

wird, während sein Effekt am Fettgewebe unterdrückt wird.<sup>36</sup> Dasselbe Ziel verfolgen auch

neuere Studien, die nach pharmakologischen Wegen, vor allem im gentechnischen Bereich,

forschen. Erste Erfolge können im Tiermodell schon verbucht werden.<sup>52</sup>

Übergewicht ist jedoch nicht durchwegs positiv bezüglich der Knochendichte. So weisen Studien ein erhöhtes Frakturrisiko bei PatientInnen mit Diabetes mellitus Typ II auf, obwohl kein negativer Effekt auf die Knochendichte nachgewiesen werden kann. Eine längere Diabetesdauer erhöht das Frakturrisiko weiter. Diabetes mellitus Typ II findet sich bekanntermaßen vermehrt bei übergewichtigen PatientInnen. Übergewicht wäre an und für sich zwar ein protektiver Faktor gegen Osteoporose, Diabetes mellitus hebt diesen Effekt aber durch ein steigendes Frakturrisiko auf. Eine Diabeteserkrankung erhöht zusätzlich die Fallwahrscheinlichkeit. Auch dies trägt zum erhöhten Frakturrisiko bei. Eine gute Diabeteseinstellung führt jedoch zu gleichen Knochendichtewerten wie bei übergewichtigen PatientInnen ohne Diabetes und damit sogar zu erhöhter Knochendichte.<sup>53</sup> Durch das vermehrte Fettgewebe über dem Knochen übergewichtiger PatientInnen kommt es bei Stürzen zu einer Dämpfung. Dieser Effekt ist vor allem im Hüftbereich von Relevanz.

### **3.1.2 Untergewicht**

#### **3.1.2.1 Die Bedeutung von Untergewicht für Osteoporose**

Es gibt Evidenz, dass Untergewicht ein entscheidender Risikofaktor für Osteoporose ist. So weisen Frauen über 50 Jahre mit einem BMI unter 21 kg/m<sup>2</sup> ein deutlich erhöhtes Osteoporoserisiko auf.<sup>54</sup>

Im Folgenden sollen die Hypothesen und Erkenntnisse bezüglich des Risikofaktors Untergewicht beleuchtet werden. Studien zeigen deutlich, dass ein geringer BMI mit einem vermehrten und schnellen Knochendichteverlust einhergeht.<sup>55</sup> Ein geringer BMI führt zu vermehrtem Auftreten vertebraler Deformitäten (Tab. 5). Der Unterschied ist besonders deutlich zwischen PatientInnen mit einem BMI unter 18 kg/m<sup>2</sup> und PatientInnen mit einem BMI über 30 kg/m<sup>2</sup> zu sehen.<sup>56</sup>

BMI	Total		Vertebral deformity			Multiple vertebral deformities			Fracture Grade 2 or 3		
	n	%	n	%	%	n	%	%	n	%	%
Underweight <18	20	6.0	8	9.6	40.0	5	13.5	62.5	8	13.8	40.0
Normal 19–24	111	33.0	39	47.0	35.1	20	54.1	51.3	24	41.4	21.6
25–29	118	35.1	22	26.5	18.6	6	16.2	27.3	17	29.3	14.4
30+	87	25.9	14	16.9	16.1	6	16.2	42.9	9	15.5	10.3
Totals	336	100	83	100		37	100		58	100	

Vertebral deformity: Chi-squared=16.572,  $p=0.0009$

Multiple vertebral deformities: Chi-squared=15.288,  $p=0.0016$

Tab. 5<sup>56</sup>

Zahlreiche Studien beziehen sich auf den Bereich der Essstörungen. Viele PatientInnen mit Essstörungen leiden an Osteopenie bzw. an Osteoporose. 50% der PatientInnen mit Anorexia nervosa zeigen bereits bei Erstmanifestation der Erkrankung einen verminderten Knochendichtewert an der Lendenwirbelsäule.<sup>57</sup> Diese 50% liegen mit ihrer Knochendichte bis zu zwei Standardeinheiten unter der Knochendichte von PatientInnen ohne Anorexia nervosa.<sup>58</sup>

Einen Vergleich der Knochendichte von PatientInnen mit Essstörungen mit Gleichaltrigen ohne Essstörung zeigt Tab. 6.

**TABLE 3**  
Comparison of Entire Eating Disorder Group with Normals

	s.d. ± mean	p-value
R	-0.74	0.0001
T	-1.4	0.0001
N	-0.95	0.0001
W	-0.79	0.0012
L	-0.48	0.004

R = radius; N = femoral neck; T = trochanter; W = Ward's triangle; and L = lumbar spine (L2–L4).

Tab. 6<sup>54</sup>

Durch das momentan vorherrschende Schönheitsideal gibt es immer mehr Personen, die ihr Gewicht reduzieren wollen. Auch eine gewollte Gewichtsreduktion verursacht, selbst wenn sie nicht zu Untergewicht führt, eine Verminderung der Knochendichte.

Eine entscheidende Rolle im Zusammenhang von Untergewicht bzw. im Speziellen von PatientInnen mit Essstörungen mit Osteoporose spielt die vorliegende hormonelle Situation. Geringe Östrogen- sowie hohe Kortisolspiegel sind bekannte Risikofaktoren hinsichtlich der Osteoporose. Eine bereits bekannte Erkenntnis ist die Tatsache, dass PatientInnen mit

Anorexia nervosa bzw. Bulimie, vermehrt an Zyklusunregelmäßigkeiten leiden. So haben Studien nachweisen können, dass PatientInnen mit Bulimie nicht nur verminderte Knochendichtewerte an der Lendenwirbelsäule und eine höhere Frequenz für Osteopenie aufweisen, sondern auch geringere Werte von Estradiol und Thyroxin sowie signifikant höhere Cortisolspiegel.<sup>59</sup> Auch der bei PatientInnen mit Essstörungen häufig auftretende Insulinmangel führt zu Unregelmäßigkeiten im Hormonhaushalt.<sup>60</sup> Abb. 15 zeigt den Zusammenhang zwischen Östrogen und Gewichtsabnahme bei postmenopausalen Frauen.

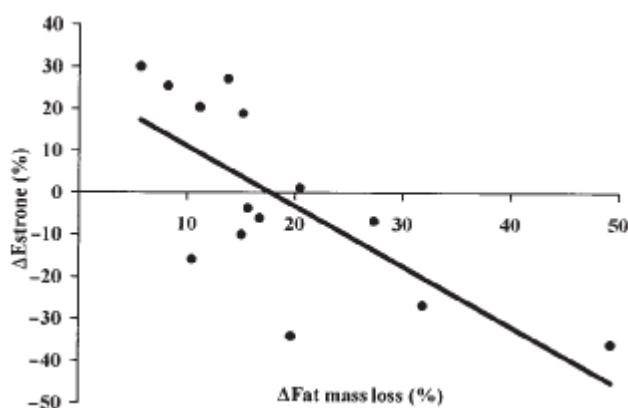


Abb. 15<sup>25</sup>

Studien haben in einer Gruppe bulimischer PatientInnen deutlich verminderte BMD Werte sowohl an der Lendenwirbelsäule als auch total nachweisen können, wenn die PatientInnen eine amenorrhöische bzw. eine anorektische Geschichte vorzuweisen hatten. Bulimische PatientInnen ohne eine solche Geschichte unterschieden sich in ihren Werten nicht von ihren entsprechenden Kontrollgruppen. Eine Episode von Anorexia nervosa ist demnach in 50% mit einer Osteoporose an der Lendenwirbelsäule assoziiert. Gleiches gilt für den Gesamtwert der BMD. Ein Zusammenhang zwischen Amenorrhö und verminderter Knochendichte lässt sich in Studien deutlich nachweisen. Ebenfalls weisen zahlreiche Studien den verstärkten Effekt von Anorexie gegenüber einer Bulimie für eine verminderte Knochendichte nach. So haben Studien eine signifikant geringere BMD in der Gruppe von PatientInnen mit Anorexia nervosa im Vergleich mit PatientInnen mit Bulimie nachweisen können.

Osteoporose bei bulimischen bzw. anorektischen PatientInnen hat einen multifaktoriellen Ursprung. Genauere Erläuterungen finden sich im pathophysiologischen Teil. Den größten Einfluss haben laut einer Studie die ernährungsbezogenen Faktoren. Als stärksten unabhängigen Faktoren gibt auch diese Studie eine Episode von Anorexia nervosa im Krankheitsverlauf an. Der BMI an sich zeigt eine positive Korrelation zur BMD, wobei der

BMI, laut einer Studie, als weniger signifikant für die BMD Abnahme an der Wirbelsäule bei BulimikerInnen als eine anorektische Episode zu sehen ist. Eine Assoziation der endokrinen Faktoren mit der dabei auftretenden Osteoporose tritt dabei eher in den Hintergrund. Die endokrinen Faktoren verstärken allerdings den Effekt einer Episode von Anorexia nervosa und des BMI auf die Knochendichte bei bulimischen Patienten.<sup>59</sup>

Zu bedenken ist, dass das Hauptmanifestationsalter der Anorexia nervosa im Teenageralter liegt. Dies ist auch der Zeitraum, in dem die Knochendichte ihren Spitzenwert erreicht. Da Anorexia nervosa über ernährungsbedingte und endokrinologische Prozesse zu einer verminderten Knochenformation führt, kann der altersentsprechende Spitzenwert der Knochendichte nicht erreicht werden. Da durch die Mangelernährung ein Kollagenmangel besteht, kommt das Knochenkollagen, so eine Hypothese, in anderen Bereich, wie dem Herzmuskel, zum Einsatz. Eine Rehabilitation bezüglich des Gewichts und damit eine Steigerung der Knochenformation ist möglich. Diese Zunahme der Knochenformation schreibt man dem Anstieg von Leptin und IGF (Insulin like growth factor) - 1 zu. Während der Anorexie sind die Werte dieser Parameter vermindert (Tab. 7).

	Controls	AN	ANR	ANBP
Serum IGF-1 (ng/ml)	325.0 ± 85.0	118.8 ± 14.5*	106.9 ± 16.4*	178.4 ± 29.1*
Serum T3 (ng/ml)	1.1 ± 0.1	0.6 ± 0.0*	0.5 ± 0.1*	0.6 ± 0.1*
Serum E2 (pg/ml)	50.6 ± 10.5	12.5 ± 2.8*	8.6 ± 2.1*	21.7 ± 7.2*
Serum leptin (ng/ml)	11.3 ± 1.5	2.1 ± 0.3*	1.4 ± 0.4*	4.7 ± 0.3*

Data are expressed as mean ± SE.

\*P<0.001 compared to values of controls.

Tab. 7<sup>61</sup>

Ein weiterer messbarer und bei Anorexia nervosa PatientInnen erniedrigter Faktor ist das Osteocalcin. Es zeigt einen direkten Zusammenhang mit dem BMI sowie mit Kortisol. Mit einem Anstieg des Kortisols, der im Rahmen von Essstörungen auftritt, und einem Gewichtsverlust, kommt es zu einer Verminderung des Osteocalcins.<sup>62</sup> Die Zusammenhänge sind in Abb. 16 und 17 noch einmal skizziert.

### Mangelernährung und Osteoporose

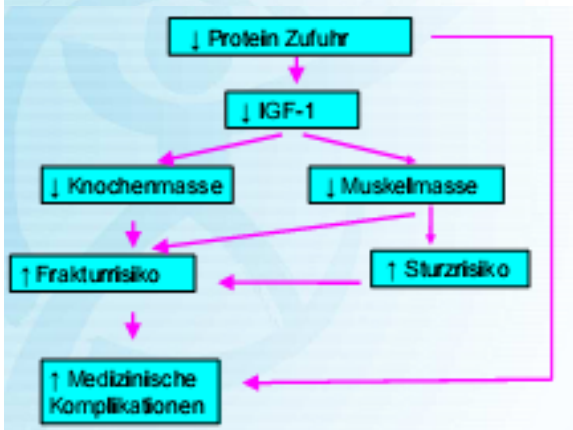


Abb. 16

### Mangelernährung und Osteoporose

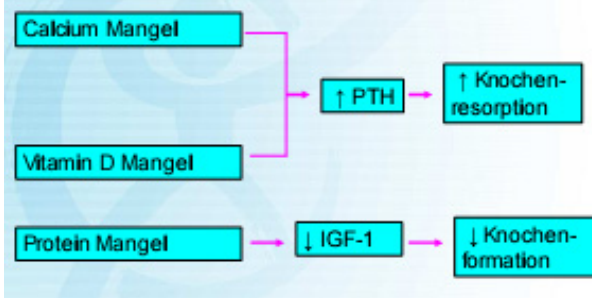


Abb. 17

Interessant ist, dass bei Anorexia nervosa PatientInnen zwar eine Abnahme des Knochenbaus, aber keine Zunahme der Knochenresorption zu finden ist.<sup>63</sup>

Laut Studien persistiert die verminderte Knochendichte bei 85% der Anorexia nervosa PatientInnen. Dies bestätigen auch neuere Studien.<sup>64</sup> Eine Studie zum Beispiel zeigt, dass die Möglichkeit einer Rehabilitation hinsichtlich der Knochendichte vom erreichten Minimalgewicht abhängt und gibt die kritische BMI – Untergrenze bei 15 kg/m<sup>2</sup> an. Bei den meisten PatientInnen mit einem BMI unter 15 kg/m<sup>2</sup> liegen die Östrogenwerte unter dem messbaren Bereich.<sup>65</sup> Bei PatientInnen, die diesen BMI - Wert nicht unterschreiten, ist mit einem Anstieg der BMD nach Gewichtsrehabilitation zu rechnen.<sup>65</sup> Weitere Studien machen die Höhe des Knochendichteanstiegs vom Alter bei Gewichtsrehabilitation abhängig. Je jünger die Patientin / der Patient bei Wiederanstieg des Gewichts ist desto besser.<sup>66</sup> Ebenfalls für eine mögliche Rehabilitation des Knochens bei einem Gewichtsanstieg verantwortlich zeigen sich Dauer und Erstauftreten einer Amenorrhö bzw. eines Östrogenmangels. Ein Erreichen eines normalen Zyklus geht, laut Studien, mit einer Knochendichterehabilitation

einher.<sup>67</sup> Da durch die Mangelernährung pubertäre Veränderungen verlangsamt bzw. vermindert auftreten, ist ein Zusammenhang zwischen Östrogenmangel und restriktiver Ernährung unübersehbar. Hierbei ist unklar, welchem dieser beiden Faktoren die größere Bedeutung für einen Knochendichteverlust zukommt.<sup>66</sup> Der Effekt, den eine Mangelernährung auf die Knochendichte ausübt, entsteht vor allem durch verminderte Kalziumzufuhr. Dieser Effekt findet sich auch bei einem weiteren Aspekt von Untergewicht im Zusammenhang mit Osteoporose, der gewollten Gewichtsabnahme primär übergewichtiger PatientInnen. Eine Studie zeigt den Effekt der Gewichtsabnahme auf die Knochendichte. Unabhängig vom Ausgangs – BMI, so die Studie, kommt es zu einem deutlichen Verlust von Knochensubstanz, hier nachgewiesen im Hüftbereich. PatientInnen im Untergewichtsbereich zeigen niedrigere Ausgangswerte in der Knochendichtemessung, was sich natürlich auch auf das Endergebnis nach Gewichtsreduktion auswirkt. Ein Verlust an Knochensubstanz ist auch bei PatientInnen nachzuweisen, die ihr Gewicht über Jahre konstant halten. Der Substanzverlust bei Gewichtsabnahme ist aber signifikant höher.<sup>68</sup> Den Knochendichteverlust bei Gewichtsabnahme zeigt auch Tab. 8.

Body composition and bone turnover values at baseline and the percentage changes after weight loss or maintenance<sup>1</sup>

Variable	Weight-loss group (n = 14)		Weight-maintenance group (n = 13)	
	Baseline	% Change	Baseline	% Change
Body weight (kg)	87.3 ± 9.9	-10.2 ± 5.5	86.9 ± 13.9	0.2 ± 2.7 <sup>2</sup>
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	32.7 ± 4.6	-10.2 ± 5.5	33.1 ± 3.8	0.2 ± 2.7 <sup>2</sup>
Waist-to-hip ratio	0.87 ± 0.07	-4.4 ± 9.1	0.87 ± 0.05	0.1 ± 2.0
TBBMD (g/cm <sup>2</sup> )	1.16 ± 0.08	-1.15 ± 1.2	1.16 ± 0.87	0.62 ± 2.1 <sup>3</sup>
TBBMC (g)	2441.8 ± 287.6	-0.5 ± 3.2	2389.9 ± 318.5	0.2 ± 3.4
Fat mass (g)	40.3 ± 7.2	-18.7 ± 11.3	38.5 ± 10.3	7.0 ± 14.4 <sup>3</sup>
Osteocalcin (nmol/L)	0.7 ± 0.2	12.8 ± 30.0	0.8 ± 0.3	-4.3 ± 22.5
Pyd (nmol/mmol creat)	20.3 ± 6.5	36.4 ± 44.9	27.2 ± 7.6	9.5 ± 28.6 <sup>2</sup>
Dpd (nmol/mmol creat)	5.1 ± 2.6	52.5 ± 66.5	7.2 ± 2.2	4.9 ± 30.2 <sup>2</sup>

<sup>1</sup> $\bar{x} \pm$  SD. Dpd, deoxypyridinoline; Pyd, pyridinoline; TBBMC, total-body bone mineral content; TBBMD, total-body bone mineral density; creat, creatinine.

<sup>2,3</sup>Significantly different from weight-loss group (ANOVA and Scheffe's test): <sup>2</sup> $P < 0.01$ , <sup>3</sup> $P < 0.05$ .

Tab. 8<sup>25</sup>

### 3.1.2.2 Pathophysiologische Zusammenhänge

Der Verlust der Knochendichte bei Anorexia nervosa ist multifaktoriell bedingt. Vor allem die ersten 6 Erkrankungsmonate sind für die Entwicklung der Knochengesundheit entscheidend.<sup>69</sup>

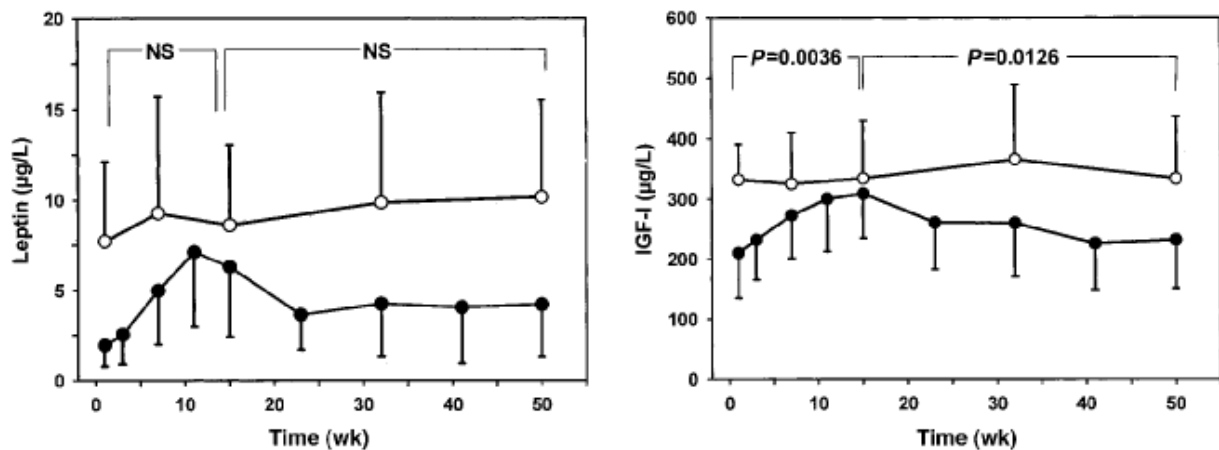
Der Knochendichteverlust entsteht durch den katabolischen Ernährungszustand, durch die restriktive Kalorienzufuhr sowie die verminderte Kalziumaufnahme. Eine weitere Rolle in diesem Zusammenhang wird hier dem Östrogenmangel zugeschrieben. Der postmenopausale Östrogenmangel ist ein etablierter Risikofaktor für Osteoporose und ist in seiner Pathophysiologie von einem Östrogenmangel bei AnorexiepatientInnen zu unterscheiden. (vgl. Kapitel 6.3.1.)

Östrogenmangel führt zu erhöhter Knochenresorption<sup>59</sup> und zu vermindertem Knochenanbau.<sup>57</sup> Die Bedeutung des Östrogens bei PatientInnen mit Essstörungen wird jedoch in manchen Studien angezweifelt. Fraglich ist vor allem die Stärke des Effekts, den ein Östrogenmangel am Knochen hervorruft. Unsicher ist, ob der Östrogenmangel oder der direkte Effekt der Mangelernährung der entscheidende Faktor beim Auftreten der Osteopenie bzw. Osteoporose bei Anorexia Nervosa PatientInnen ist.<sup>70</sup> So zeigen Studien zwar eine untergeordnete Rolle des Östrogens, vor allem in einem BMI Bereich unter 15 kg/m<sup>2</sup>, bezweifeln aber die Wirkung einer Östrogentherapie. Andere Studien hingegen postulieren einen positiven Effekt einer Östrogentherapie bei PatientInnen mit extremem Untergewicht. Ein Grenzwert dieses Untergewichts ist allerdings nicht bekannt.

Ein Wiederauftreten eines regelmäßigen Zyklus nach Amenorrhö sei, so wie eine Gewichtszunahme, zwar vorteilhaft für den Anstieg der Knochendichte, garantiere jedoch nicht, dass keinerlei Defizit des Knochens bestehen bleibt. Der Knochendichteverlust ist abhängig von der Dauer der Amenorrhö, wie in einer Studie nachgewiesen werden kann. Den Haupteffekt auf eine Knochendichtezunahme bei Rehabilitation habe aber auch laut dieser Studie die Gewichtszunahme, weswegen man sich auch hier gegen eine Östrogentherapie ausspricht. Auszugrenzen sind allerdings Patientinnen, die aus anderen Gründen, also ohne an einer Essstörung erkrankt zu sein, an einem Östrogenmangel leiden. Einen direkten Vergleich zwischen anorektischen PatientInnen mit und ohne Östrogentherapie zieht eine andere Studie. Diese hat nachweisen können, dass eine Östrogentherapie zu keinem BMD – Anstieg führt und der Östrogenmangel neben anderen Faktoren, wie dem Gewichtsverlust, der Dauer der Amenorrhö und dem niedrigen Spiegel von IGF-1, nur eine Nebenrolle spielt. Die Begründung dazu findet sich in der Tatsache, dass der alleinige Ausgleich des Östrogenmangels weitere, die Knochendichte vermindernde Faktoren, wie die restriktive Ernährung oder den Hyperkortisolismus, nicht beeinflusst.<sup>71</sup> Auch andere Studien sehen ein

Östrogendefizit während einer Anorexia nervosa Erkrankung nicht als kausalen Hauptfaktor für den Knochendichteverlust. Es besteht, laut diesen Studien, keine signifikante Korrelation, weder zwischen einem Östrogenmangel und der verminderten Knochendichte noch der menstruellen Vorgeschichte. Andererseits werfen die Studien die Frage auf, ob das Alter bei Auftreten der Anorexie das entscheidende Bindeglied zwischen Östrogenmangel und Osteoporose sein könnte. Die Hypothese lautet, dass also nicht die Länge der Amenorrhö entscheidend ist, sondern der Unterschied in der Auswirkung auf die Knochendichte durch das Auftreten oder Fehlen der Menarche zustande kommt. Dieser Hypothese wird auch in neueren Studien Beachtung geschenkt. Diese Studien messen sowohl dem Zeitpunkt des Beginns der Amenorrhö als auch ihrer Dauer Bedeutung für den Schweregrad des Knochendichteverlustes bei. Auch eine Oligomenorrhö hat eine negative Auswirkung auf den Knochen. Ein normaler regelmäßiger Zyklus, vor allem im Jugendalter, ist für die Knochendichte im späteren Leben von Bedeutung, da hier der Knochendichtemaximalwert festgelegt wird.<sup>72</sup>

Während einer Anorexie sind auch andere Mechanismen im Körper beeinträchtigt, die zu einem verminderten Knochendichtespitzenwert führen können. Vor allem IGF-1 ist während einer Anorexia nervosa Erkrankung stark vermindert, was auch eine Verminderung in der Knochenmineralisation bedeutet. Studien belegen, dass IGF-1 ein nahrungsabhängiger Faktor ist, der die Osteoblastenfunktion und die Kollagensynthese stimuliert. Gleichzeitig führt IGF-1 zu einem Anstieg der Knochenumsatzmarker. Es aktiviert sowohl den Knochenanbau als auch seinen Abbau.<sup>61</sup> Durch die geringen IGF-1 Werte bei Anorexia nervosa kommt es also auch zu einem verminderten Erreichen des Knochendichtespitzenwertes.<sup>63</sup> IGF-1 zeigt, neben dem oben beschriebenen direkten Effekt auf den Knochen, auch einen indirekten über das GH (Growth Hormon), das Parathormon (PTH) und Östrogen.<sup>73</sup> Vor allem während des jugendlichen Knochenaufbaus wird IGF - 1 und GH eine Bedeutung beigemessen.<sup>38</sup> Mangelernährung führt zu Veränderungen im GH – IGF - 1- System. Es entsteht der beschriebene IGF – 1 Mangel, der zu vermehrter Knochenresorption bei verminderter Knochenformation führt. Durch eine IGF – 1 Substitution kann dieser Effekt aufgehoben werden. Versuche zeigen, dass durch die Gabe eines rekombinanten IGF-1 der Mangel mit seinen negativen Effekten bei anorektischen PatientInnen mit Osteopenie bzw. Osteoporose aufgehoben werden können.<sup>73</sup> Gleichzeitig kommt es zu einer Zunahme der fettfreien Masse.<sup>74</sup> Während einer Anorexie kommt es zu einer Verminderung der GH – Rezeptoren und zu einem Anstieg des freien GH. Mit vermehrter Ernährung steigen die verminderten Parameter wieder an, was einen positiven Effekt auf die Knochendichte hat (Abb. 18).

Abb. 18<sup>75</sup>

Eine ausreichende Ernährung spiegelt sich in einem Anstieg der Knochenanbaumarker und einem Abfall der Marker der Knochenresorption wider.

Die Höhe eines Knochendichteverlustes steigt mit dem zunehmenden Gewichtsverlust. Dieser Effekt ist unabhängig vom BMI vor Gewichtsreduktion. Ein Grund für den Verlust der Knochenmasse könnten die fehlenden physikalischen Kräfte auf den Knochen sein. Dies belegen einige Studien durch folgende Erklärungen. Durch die verminderte Muskelmasse verliert der Knochen den mechanischen Reiz auf das Zellsystem und es kommt damit zum Nichtgebrauch des Remodelingsystems.<sup>68</sup> Gleichzeitig steigt der Knochenumsatz, da während einer Anorexie die Knochenanbaumarker deutlich verringert sind. Mit einer Gewichtszunahme steigen diese jedoch wieder an.<sup>75</sup> Außerdem findet man, während eines Gewichtsverlustes, einen Anstieg der Knochenabbaumarker.<sup>9</sup> Weiters geht ein Gewichtsverlust mit einer restriktiven Ernährung einher. Dadurch kommt es auch zu einer verminderten Kalziumaufnahme. Zusätzlich verändert sich der Hormonhaushalt, wobei, wie oben beschrieben, Östrogen und Testosteron abfallen und die Kortisolwerte ansteigen.<sup>68</sup> Dies wiederum beeinflusst die Kalziumabsorption negativ. So tritt neben der verminderten Kalziumzufuhr noch eine verminderte Aufnahme über den Darm auf. Dabei kommt es zu einem Anstieg des PTH und zur Aktivierung der Ca - PTH Achse. Dies wiederum führt zu einer weiteren Verminderung der intestinalen Kalziumabsorption.<sup>42</sup>

Eine weitere Rolle wird dem Leptin zugeschrieben, das vor allem im Übergewichtsbereich regulierend eingreift.<sup>68</sup> Es dürfte auch der regulierende Faktor für den Anstieg der Knochenanbaumarker bei Gewichtszunahme sein, da es ja bekanntlich zu einem Anstieg der Osteoblasten führt. Leptin wirkt sich zusätzlich als positiver Regulator für die

Nahrungsaufnahme und den Energiemetabolismus aus.<sup>64</sup> Näheres zu diesem Faktor findet sich im Kapitel Übergewicht.

Die Rolle der hypothalamisch - hypophysalen Achse im Zusammenhang mit Essstörungen und Knochendichte ist noch unklar. Laut Studien lassen sich bei bulimischen PatientInnen erhöhte Kortisol - und Adrenocorticoidwerte finden, und damit eine erhöhte Aktivität dieser Achse. In zahlreichen Studien hat bewiesen werden können, dass Hungern zu einem Anstieg von Kortisol führt und sich Hyperkortisolismus negativ auf den Knochenstoffwechsel auswirkt und schließlich zu Osteoporose führt. Durch die Glucocorticoide erfolgt ein Anstieg der Osteoklastendifferenzierung und eine Abnahme der Knochenformation.

Endokrine Einflüsse wirken sich vor allem auf Knochen mit hohem Turnover, also trabekulären Knochen, wie zum Beispiel die Wirbelsäule aus. So zeigen in einer Studie bulimische PatientInnen verminderte BMD Werte an der Wirbelsäule bei normalen Werten in den Beinen. Dies wird darauf zurückgeführt, dass die Beine zu den kortikalen Knochen zählen.<sup>59</sup>

Erstaunlicherweise zeigen PatientInnen mit Anorexia nervosa ein anderes Verteilungsmuster, wobei der Femur am stärksten vom Knochenabbau betroffen ist. Die genauen Hintergründe dieses Phänomens sind nicht bekannt.<sup>71</sup>

Auch eine gewollte Gewichtsreduktion führt zu Verminderung der Knochendichte (Abb. 19).

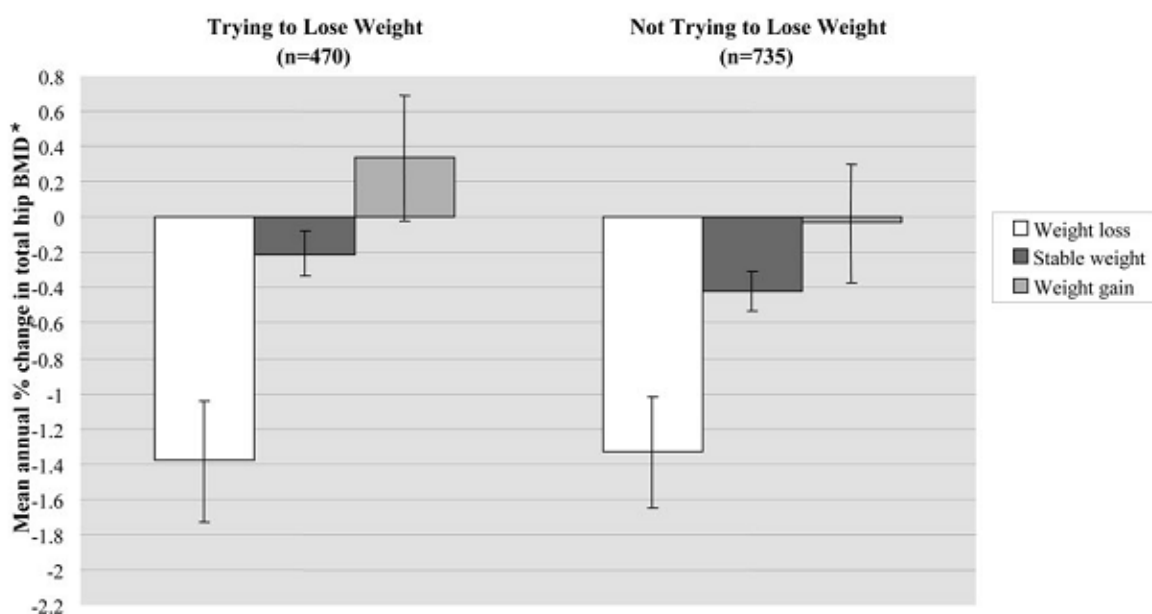


Abb. 19<sup>68</sup>

Es kommt zur Reduktion von Körpermasse sowie zu einer Erhöhung der Knochenabbaumarker.<sup>76</sup> Gegenregulierende Knochenanbaumarker sind vermindert. Die Höhe

dieser Marker ist abhängig von der Protein-, Salz- und Gesamtenergieaufnahme sowie vom nachweisbaren PTH - Spiegel im Serum.<sup>25</sup> Inwieweit der vorliegende PTH Anstieg durch die verminderten Kalziumaufnahme während der Gewichtsreduktion zustande kommt, ist noch nicht vollständig geklärt. Das erhöhte PTH beeinträchtigt allerdings die Kalziumabsorption im Darm. Die veränderten Bedingungen im Kalziumstoffwechsel während einer Gewichtsabnahme zeigt Tab. 9.

Changes in body size and lifestyle factors during the 18-mo study in the intervention and control groups<sup>1</sup>

	Intervention	Control
Body weight (kg)	-3.2 ± 4.7 <sup>2</sup>	0.42 ± 3.6
Total fat mass (kg)	-3.5 ± 4.2 <sup>2</sup>	-0.93 ± 3.9
Total nonfat mass (kg)	0.55 ± 1.5	0.58 ± 3.3
Physical activity (kJ/d)	1618 ± 5585 <sup>3</sup>	262 ± 4225
Dietary calcium (mg/d)	31.9 ± 433	-54.1 ± 416
Supplemental calcium (mg/d)	121 ± 325 <sup>4</sup>	25 ± 223
Total energy intake (kJ/d)	-722 ± 2122	-421 ± 1976
Total dietary fat		
(g/d)	-19.9 ± 21.4 <sup>2</sup>	-6.2 ± 21.7
(%/d)	-8.6 ± 6.2 <sup>2</sup>	-1.5 ± 6.0

<sup>1</sup> $\bar{x} \pm SD$ .

<sup>2-4</sup>Significantly different from the control group: <sup>2</sup> $P = 0.0001$ , <sup>3</sup> $P = 0.039$ , <sup>4</sup> $P = 0.0002$ .

Tab. 9<sup>9</sup>

Wie bereits beschrieben verlieren PatientInnen mit einer kalziumreichen Diät rascher mehr Gewicht als PatientInnen unter kalziumarmer Diät. Kalzium fördert die Lipolyse und hemmt die Lipogenese. Dadurch führt eine Kalziumsubstitution während einer Diät zu rascherer Gewichtsabnahme. Eine ausreichende Kalziumzufuhr kann weiters eine ausreichende Absorption gewährleisten. Dieser Effekt kommt vor allem bei vermehrtem Konsum von Milchprodukten zu tragen.<sup>22</sup> Nebenbei werden die negativen Effekte einer Gewichtsabnahme auf den Knochen verringert.<sup>45</sup> Damit wird auch auf den Hormonhaushalt regulierend eingegriffen.

Gleichzeitig kommt es bei Gewichtsreduktion zur Abnahme der Körpermasse und damit zur Verminderung von mechanischen Kräften auf den Knochen.<sup>76</sup> Osteozyten gelten als Mechanorezeptoren im Knochen, die nach Gewichtsreduktion vermindert beansprucht werden.

### 3.1.2.3 Klinische Aspekte

Studien zeigen deutlich, dass schlankere PatientInnen an vermehrtem und schnellerem Knochenverlust leiden. Eine klinische Relevanz erhält diese Tatsache durch das zurzeit vorherrschende Schönheitsideal. Aufgrund des heutigen Schönheitsideals versuchen immer mehr PatientInnen ihr Gewicht zu reduzieren, was gleichzeitig zu einem Verlust der Knochendichte führt. Dieser Effekt ist offensichtlich unabhängig vom BMI zu Beginn der Gewichtsreduktion. So ist auch bei primär übergewichtigen PatientInnen bei Gewichtsabnahme mit einem Verlust der Knochensubstanz zu rechnen.<sup>68</sup> Grundsätzlich gilt, dass vom Arzt / von der Ärztin der lebenslange Gewichtsverlauf in der Anamnese zu berücksichtigen ist.

Sportliche PatientInnen, die ihr Gewicht ständig konstant halten, verlieren über die Lebenszeit weniger an Knochendichte als PatientInnen mit einem Gewichtsverlust.<sup>77</sup> PatientInnen, die seit ihrem 25. Lebensjahr Gewicht verloren haben, also weniger wiegen als mit 25, haben ein doppelt so hohes Hüftfrakturrisiko als PatientInnen, die ihr Gewicht seit dem 25. Lebensjahr halten oder sogar an Gewicht zugenommen haben.<sup>7</sup> Auch ein Gewichtsverlust von 10% nach dem 50. Lebensjahr erhöht das Hüftfrakturrisiko.<sup>3</sup> All dies ist im klinischen Management von Diäten zu berücksichtigen, da ein vermehrtes Risiko für Frakturen, vor allem im Hüftbereich, nicht außer Acht gelassen werden sollte.<sup>68</sup> Selbigen Knochendichteverlust findet man auch bei PatientInnen nach Magenbypassoperation mit konsekutiver Gewichtsreduktion. Diese PatientInnen leiden vermehrt an einem Kalziummangel. Daher sollte hier schnellstmöglich eine ausreichende Kalziumzufuhr durch Ernährungsberatung oder Substitution gewährleistet sein.<sup>76</sup> Dies sollte auch bei PatientInnen mit gewollter Gewichtsreduktion der Fall sein. Diese PatientInnen benötigen eine höhere Kalziumzufuhr als für gesunde Personen gleichen Alters vorgeschlagen, da die Absorption während einer Gewichtsreduktion vermindert ist.

Tatsächlich weisen PatientInnen im unteren BMI-Bereich 10% geringere BMD Werte als PatientInnen mit hohem BMI auf. Dies wirkt sich auch in der Höhe der Knochenaufbaumarker aus, die sogar einen 20%igen Unterschied zugunsten der PatientInnen mit hohem bis sehr hohem BMI zeigen. Außerdem leiden untergewichtige PatientInnen eher an einem Östrogenmangel. Es ist jedoch unklar, inwieweit eine Gewichtszunahme diese Defizite wirklich ausgleichen kann.<sup>55</sup> Bei schwer untergewichtigen PatientInnen ist jedoch auf jeden Fall eine rasche Gewichtszunahme anzustreben. Eine reine Östrogentherapie zeigt bei diesen PatientInnen leider keinen ausreichenden Erfolg. Übergewichtige PatientInnen mit Amenorrhö, meist durch ein polyzystisches Ovar bedingt, profitieren hingen von solch einer Therapie.<sup>78</sup>

Viele schwere körperliche Erkrankungen gehen mit einer Gewichtsabnahme einher. Dies wird im Englischen mit dem Begriff „frailty“ beschrieben, der sich ins Deutsche am besten mit „gebrechlich“ übersetzen lässt. Auch psychische Erkrankungen können zu einer Gewichtsabnahme führen. Beides geht mit einer Knochendichteabnahme einher. Auch hier sollte therapeutisch eingegriffen werden.

Wie oben beschrieben, tritt die Anorexia nervosa gewöhnlich in einer für den Knochen sehr sensiblen Phase, dem Jugendalter, auf. In dieser Zeit wird der Knochendichtehöchstwert festgelegt. Eine Anorexie hat besonders starke Auswirkungen auf den Knochen, wenn sie in eben dieser Phase vor Erreichen des Knochendichtespitzenwertes, auftritt. Der Knochenspitzenwert wird von zahlreichen Faktoren beeinflusst (Abb. 20). Durch Mangelernährung und endokrinologische Effekte, wie zum Beispiel bei einem Östrogenmangel mit dem klinischen Bild der Oligo - bzw. Amenorrhö, wird das Erreichen eines ausreichenden Knochendichtespitzenwertes verhindert.

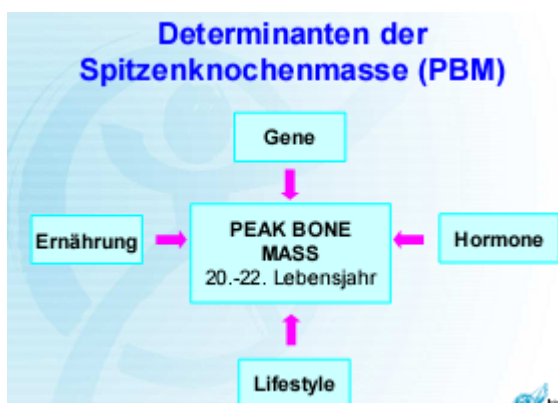


Abb. 20

Dieses Defizit kann auch bei Normalisierung des Gewichtes nicht mehr ausgeglichen werden. Ziel ist es dennoch einen stetigen Anstieg der BMD zu erreichen. Diese Knochendichtezunahme ist, wie Studien zeigen, multifaktoriell beeinflussbar (Abb. 21).

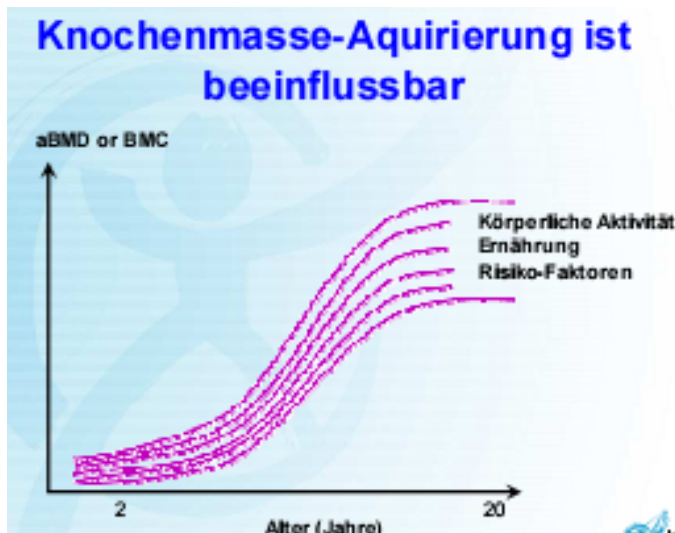


Abb. 21

Eine konsequente Steuerung des Körpergewichts im Jugendalter würde bewirken, dass ein ausreichender Knochendichtespitzenwert erreicht wird.<sup>38</sup> Laut Studien ist ab einem BMI von 16,4 kg/m<sup>2</sup> mit einem ausreichenden Anstieg der Knochendichte zu rechnen. Dies spiegelt sich auch in den Knochenumsatzmarkern wider, die dann im Normalbereich liegen (Abb. 22).<sup>65</sup>

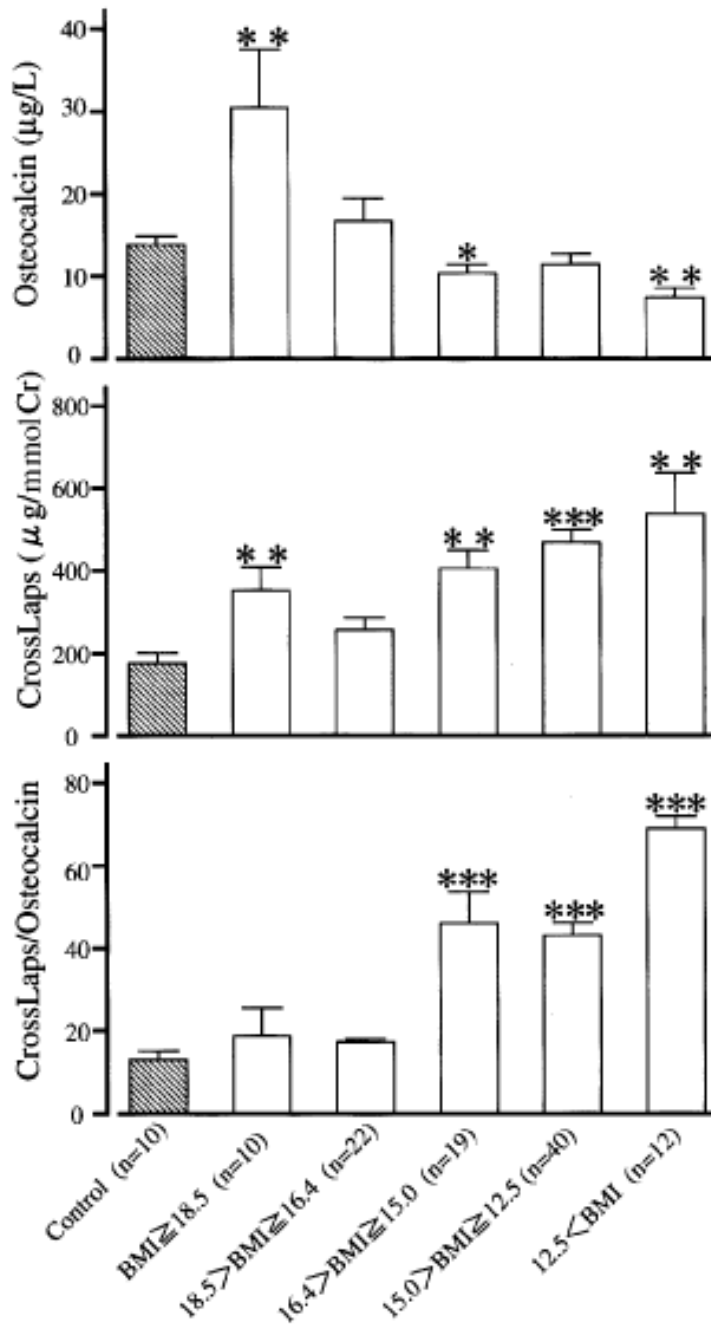


Abb. 22<sup>65</sup>

Die Knochenumsatzmarkeränderung ist darauf zurückzuführen, dass Anorexia nervosa PatientInnen eine in Richtung Resorption verschobene Knochenbalance aufweisen. Ab einem BMI von 16,4 kg/m<sup>2</sup> normalisiert sich die Knochenbalance.<sup>65</sup> Die Normalisierung der Knochenmarker findet also vor einer Normalisierung des BMI statt. Das bedeutet allerdings nicht, dass entsprechende Normalwert für die Knochendichte wiedererlangt werden. Der Zeitraum, in dem die PatientInnen einen BMI über den angegebenen, für die Knochendichtezunahme kritischen, 16,4 kg/m<sup>2</sup> aufweisen, sollte also möglichst lang und

möglichst dauerhaft sein.<sup>61</sup> Je niedriger der geringste BMI während der Anorexia nervosa gewesen ist, desto schlechter ist die Knochendichte im Erwachsenenalter.<sup>65</sup>

PatientInnen mit einer anorektischen Vorgeschichte gelten als Risikogruppe für spätere Frakturen und sind unbedingt als RisikopatientInnen einzustufen, und zwar lebenslang. Laut Untersuchungen ist der am stärksten beeinträchtigte Bereich der Femur. Da Femurfrakturen eine hohe Morbidität und Mortalität aufweisen, erhält ein entsprechendes Screening von PatientInnen mit einer Anorexia nervosa in der Vorgeschichte zusätzliche Berechtigung bzw. sogar Notwendigkeit.

ÄrztInnen sollten bei extrem untergewichtigen PatientInnen, auch schon in jungem Alter, daran denken, dass ein erhöhtes Frakturrisiko besteht und untergewichtige PatientInnen dazu anhalten einen weiteren Gewichtsverlust zu vermeiden<sup>49</sup> bzw. Gewicht zuzulegen.

## **3.2 Suchtmittel**

### **3.2.1 Alkohol**

#### **3.2.1.1 Die Bedeutung von Alkohol für Osteoporose**

Epidemiologische Studien zeigen, dass AlkoholikerInnen multiple Osteoporoserisikofaktoren aufweisen. Vor allem bei Männern zählt Alkohol, genauso wie Rauchen, zu den wichtigen Risikofaktoren für die Entstehung einer Osteoporose.<sup>38</sup> Der Effekt des Alkohols auf den Knochen ist dosisabhängig.<sup>1</sup>

Während moderatem Alkoholkonsum ein protektiver Effekt für den Knochen zugeschrieben wird, führt Alkoholabusus zu einem erhöhten Frakturrisiko. Diese Tatsache geht aus einer großen, weltweit durchgeführten Studie hervor (Abb. 23).

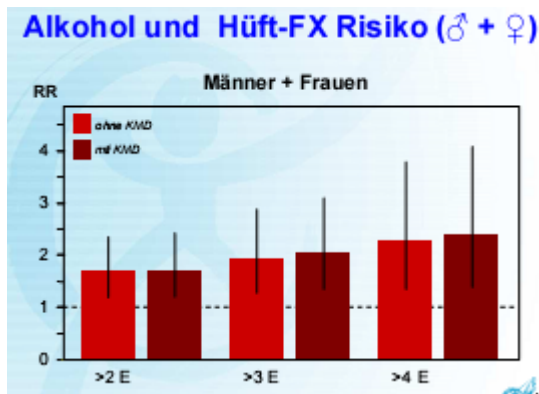


Abb. 23

Das erhöhte Frakturrisiko entsteht ab einem Grenzwert von zwei Einheiten pro Tag. Ab dieser Schwelle zeigt sich ein erhöhtes Risiko für jegliche Art von Frakturen. Alkoholkonsum zwischen ein und zwei Einheiten pro Tag dürfte sich, laut der Selben Studie, sogar protektiv auf den Knochen auswirken.<sup>79</sup> Dieser positive Effekt auf den Knochen wird moderatem Alkoholkonsum, wie er oben angegeben ist, auch in anderen Studien zugesprochen. Schwere AlkoholikerInnen zeigen allerdings einen Knochendichteverlust (Abb. 24).

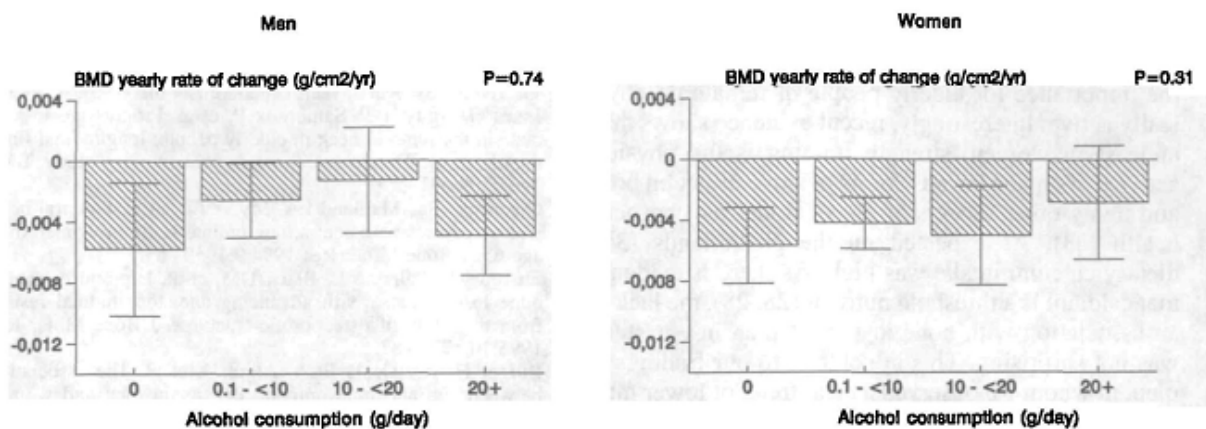


Abb. 24<sup>80</sup>

Das beschriebene Risiko sowie der protektive Effekt auf den Knochen werden vor allem bei PatientInnen über 65 Jahre relevant.<sup>81</sup> Einige Studien postulieren, dass der protektive Effekt bei Männern im Bereich etwas höherer Alkoholmengen als bei Frauen zu finden ist. Männer nehmen grundsätzlich mehr Alkohol zu sich, was diese Verschiebung erklären soll. Der Grenzwert zwischen moderatem Trinken und Alkoholismus liegt bei Männern deswegen auch höher als bei Frauen. Auffallend ist, dass Personen mit moderatem Alkoholkonsum ein höheres Einkommen und einen höheren sozioökonomischen Status aufweisen und ihre Gesundheit eher als exzellent beschreiben. Außerdem betreiben sie durchschnittlich

regelmäßiger Sport.<sup>82</sup> Moderater Alkoholkonsum hat die gleiche Knochendichtezunahme zur Folge wie eine HRT (Hormone Replacement Therapy).<sup>83</sup>

### 3.2.1.2 Pathophysiologische Zusammenhänge

Die Faktoren, über die Alkohol den Knochen beeinflusst, sind vielfältig. Es ist wegen mangelnder Compliance schwer möglich Studien mit AlkoholikerInnen durchzuführen, was eine vollständige Aufklärung der Zusammenhänge schwierig macht.<sup>84</sup>

Alkohol per se hat einen toxischen Effekt auf den Knochen und beeinträchtigt den Knochenmetabolismus.<sup>81</sup> Während der Zeit des Alkoholabusus wird schlechterer Knochen gebildet. Alkohol hat einen direkten Effekt auf Osteoblasten und führt zu einer vermehrten Osteoblastenproliferation<sup>85</sup> sowie zu einer vermehrten Osteoblastenzahl<sup>86</sup>. Bei PatientInnen mit moderatem Alkoholkonsum ist der Knochenumsatz somit zugunsten der Formation verschoben. Es findet sich ein Anstieg des Calcitonins.<sup>79</sup> Das erhöhte Calcitonin führt zu verminderter Knochenresorption. Ein Anstieg der Östrogenwerte ist ebenso zu beobachten. Alkohol führt zu vermehrter Androstendionproduktion und damit zu erhöhter Quelle für die Konversion zu Östrogen.<sup>87</sup> PatientInnen mit einem Alkoholkonsum über 30g/d zeigen um 1/3 höhere Östrogenwerte als PatientInnen, die nicht trinken. Der Effekt lässt sich vor allem in den ersten Stunden nach dem Konsum von Alkohol nachweisen.<sup>24</sup> Dies führt nicht nur zu einem positiven postmenopausalen Effekt, sondern auch zu einem späteren Auftreten der Menopause bei Patientinnen mit moderatem Alkoholkonsum. Die Veränderungen der Knochenumsatzmarker durch moderaten Alkoholkonsum sowie die hormonellen Effekte spielen aber die größere Rolle für den Knochen als das Alter bei Auftreten der Menopause. Neben dem Calcitonin - und Östrogenanstieg findet sich bei PatientInnen mit moderatem Alkoholkonsum auch eine Reduktion der Knochenabbaumarke. Es kommt zu einem Abfall des Parathormons und des Osteocalcins. Einen Osteocalcinanstieg findet man hingegen bei Erkrankungen mit beschleunigtem Knochen turnover, wie z.B. AlkoholikerInnen.<sup>86</sup> Der positive Effekt auf den Knochen durch moderaten Alkoholkonsum tritt vor allem an trabekulären Knochen auf. Trabekuläre Knochen weisen im Vergleich zu kortikalen Knochen einen vermehrten Knochenumsatz auf und reagieren somit auch vulnerabler auf äußere Einflüsse.<sup>82</sup>

PatientInnen mit einem hohen Alkoholkonsum sind schlanker und haben eher eine Fraktur in der Vorgeschichte.<sup>81</sup> Schwerste Alkoholiker weisen außerdem eine Mangelernährung auf, was zu Kalzium- und Vitamin D Mangel führt. Permanenter Alkoholkonsum führt auch zu einem Kalziumverlust durch vermehrte Ausscheidung mit dem Harn.<sup>88</sup> Der Vitamin D Mangel bei AlkoholikerInnen entsteht durch vier Prozesse. AlkoholikerInnen sind weniger an der Sonne, nehmen weniger Vitamin D zu sich, haben eine schlechtere Vitamin D Absorption im Darm und einen schlechteren Vitamin D Metabolismus in der Leber.<sup>84</sup> Ein bei AlkoholikerInnen auftretender Zinkmangel führt zu Hypogonadismus und verstärkt damit die Osteoporose.<sup>84</sup> Außerdem kommt es bei AlkoholikerInnen eher zu einer Erhöhung der Kortisolspiegel sowie zu einem Sturzgeschehen<sup>79, 84</sup>. Diese Konstellation spricht für das erhöhte Osteoporoserisiko. AlkoholikerInnen sind auch vermehrt starke Raucher. Dies erhöht das Osteoporoserisiko weiter. Das Frakturrisiko eingeteilt nach konsumierter Alkoholmenge ist in Tab. 10 wiedergegeben.

Alcohol intake (units/day)	Men				Women			
	Osteoporotic fracture		Hip fracture		Osteoporotic fracture		Hip fracture	
	RR	95% CI	RR	95% CI	RR	95% CI	RR	95% CI
0	1.06	0.83–1.34	0.94	0.58–1.54	0.96	0.85–1.08	0.98	0.75–1.27
1	1.00	-	1.00	-	1.00	-	1.00	-
2	1.05	0.92–1.20	1.21	0.92–1.59	1.07	0.99–1.16	1.09	0.91–1.29
3	1.38	0.87–2.18	1.91	1.21–3.03	1.20	0.91–1.58	1.33	1.01–1.75
4	1.81	1.24–2.64	2.84	1.21–6.64	1.38	1.12–1.69	1.72	1.08–2.73

Tab. 10<sup>79</sup>

Wein hat einen vorteilhaften Effekt gegenüber Bier und anderen alkoholischen Getränken. Dieser Effekt wird den antioxidativen Stoffen im Wein zugeschrieben.<sup>87</sup> Diese antioxidativen Stoffe haben einen positiven Einfluss auf den Metabolismus von Osteoblasten.<sup>89</sup>

### 3.2.1.3 Klinische Aspekte

Hoher Alkoholkonsum gilt als Risikofaktor für Osteoporose und erhöht damit auch das Frakturrisiko. Auf Grund der Sturzneigung von AlkoholikerInnen sollte dies in deren klinischen Betreuung berücksichtigt werden. Viele Frakturen bei AlkoholikerInnen entstehen durch Stürze.<sup>54</sup> Die neuromuskuläre Antwort und die Sehfähigkeit sind bei AlkoholikerInnen eingeschränkt, und sie stürzen daher eher.<sup>90</sup> Mit dem Wissen über das erhöhte Frakturrisiko,

durch das hohe Sturzrisiko und den schlechten Knochen von AlkoholikerInnen, sollte bei diesen PatientInnen eine Sturzprophylaxe forciert werden und eine Osteoporosetherapie schon in einem höheren Knochendichtebereich begonnen werden als üblicherweise vorgesehen. Eine Hormonersatztherapie kann dem negativen Effekt von Alkoholabusus entgegenwirken und sollte als eine therapeutische Möglichkeit in Betracht gezogen werden. Alkohol in Kombination mit HRT führt zu einem stärkeren Anstieg des Östrogens als eine HRT alleine. Dabei ist die Therapie interessanterweise umso wirksamer, je höher der Alkoholspiegel ist.<sup>83</sup> Moderater Alkoholkonsum wird als protektiv für den Knochen angesehen. Protektiv sollen bis zu maximal 3 Glas Wein oder 3 harte Drinks oder 8 Bier pro Tag sein<sup>82</sup>, was der Autorin allerdings hoch angesetzt erscheint.

Abb. 25 zeigt die steigende Knochendichte bei moderatem Alkoholkonsum. Gleichzeitig ist ein Abfall der Knochendichte bei extremem Alkoholkonsum zu sehen.

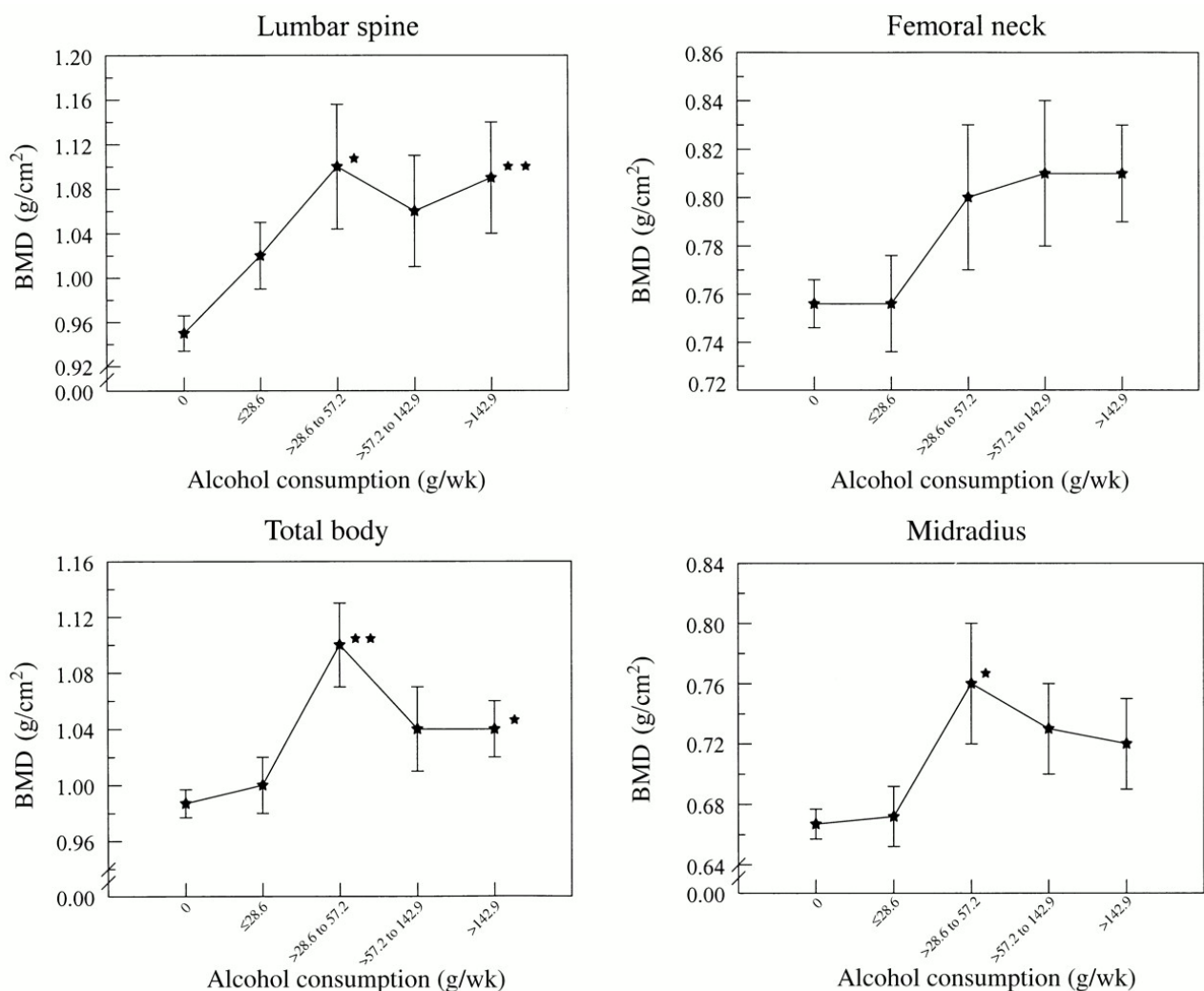


Abb. 25<sup>86</sup>

BiertrinkerInnen haben schlechtere Knochendichtewerte als KonsumentInnen anderer alkoholischer Getränke. Grundsätzlich finden sich unter schweren AlkoholikerInnen jedoch eher die BiertrinkerInnen und unter Personen mit moderatem Alkoholkonsum eher die WeinliebhaberInnen. Außerdem weisen BiertrinkerInnen wahrscheinlicher einen niederen sozioökonomischen Status auf.<sup>89</sup>

### **3.2.1.4 Zusammenhänge zwischen vermehrtem Alkoholkonsum und Übergewicht**

AlkoholikerInnen leiden unter geringerer Kalziumzufuhr, anderen Ernährungsdefiziten sowie geringerem Körpergewicht, nehmen vermehrt Koffein zu sich und rauchen eher. Die Kombination dieser Faktoren führt zu einem enormen Knochenverlust.<sup>82</sup>

Schwerste AlkoholikerInnen weisen Mangelernährung und Untergewicht auf. Untergewicht ist per se ein Risikofaktor für Osteoporose. Inwieweit der BMI eine tragende Rolle spielt, oder eher der toxische Effekt des Alkohols auf den Knochen der entscheidende Faktor ist, ist unklar. Alkohol ist auf alle Fälle ein vom BMI abhängiger Risikofaktor für Osteoporose. Das größte Risiko eine Osteoporose zu bekommen haben untergewichtige AlkoholikerInnen. Außer den knochenschädigenden Effekten, die Alkohol und Untergewicht auf den Knochen haben, gilt es auch zu bedenken, dass untergewichtige AlkoholikerInnen bei Stürzen kein dämpfendes Fettgewebe über dem Knochen aufweisen.<sup>54</sup> Bei Übergewicht senkt das bei Stürzen als Protektor wirkende Fettgewebe das Frakturrisiko.

Ein genauer Idealwert der Menge des täglichen Alkoholkonsums im Bezug auf ein minimales Osteoporoserisiko ist im Gegensatz zu risikominimierenden BMI-Werten weitgehend festlegbar, und liegt bei ca. zwei Einheiten pro Tag.

## **3.2.2 Nikotin**

### **3.2.2.1 Die Bedeutung von Nikotin für Osteoporose**

Rauchen ist ein etablierter Risikofaktor für Osteoporose. Bei RaucherInnen werden geringere Knochendichtewerte gemessen (Abb. 26).

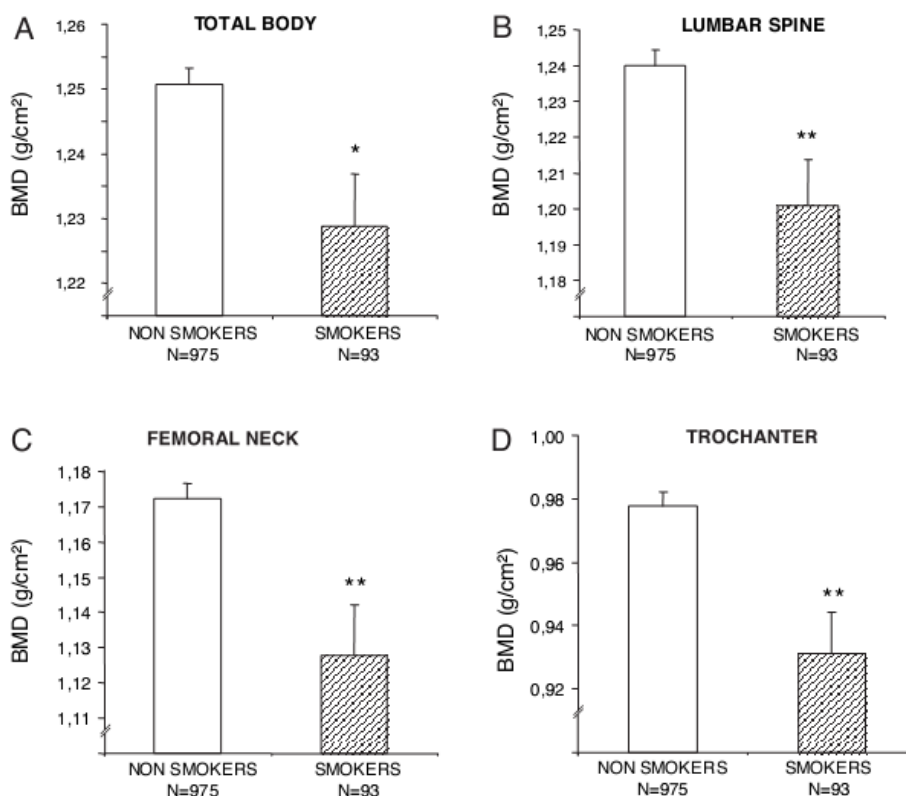


Abb. 26<sup>91</sup>

Rauchen erhöht das Frakturrisiko um bis auf das 3-fache.<sup>92</sup>

Über 10 Jahre zu rauchen reduziert die spinale Knochendichte um 1,5 %<sup>93</sup> und erhöht das Frakturrisiko um 10-30% Nach weiteren zehn Jahren Rauchen steigt das Risiko wieder um 10-30%.<sup>94</sup> Lebenslanges Rauchen vermindert die Knochendichte um 5-10%.<sup>95</sup> Die Knochendichtereduktion spiegelt sich in einer Standardabweichungsabnahme von 0,5 Einheiten wider.<sup>95</sup> Rauchen beschleunigt also den Knochendichteverlust.<sup>16</sup>

Auch ehemalige RaucherInnen weisen geringere Knochendichtewerte im Vergleich zu PatientInnen, die nie geraucht haben, auf (Abb.27).

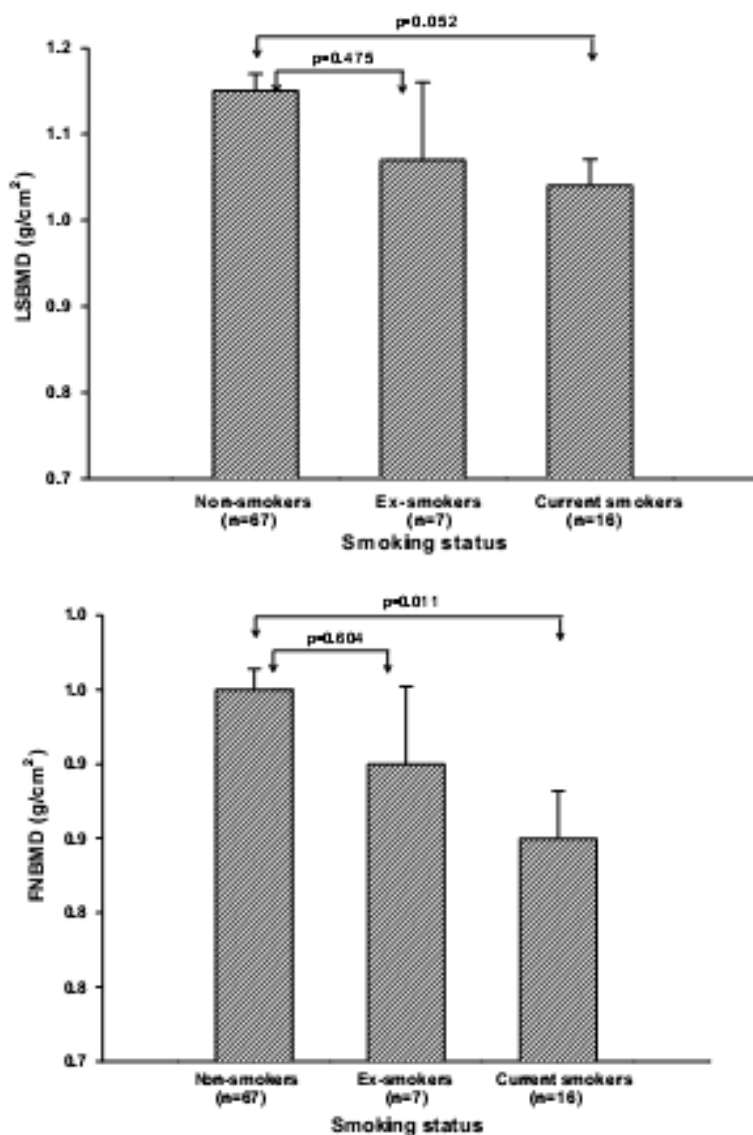


Abb. 27<sup>23</sup>

Das Frakturrisiko ist bei RaucherInnen erhöht. Aktuelles aber auch ehemaliges Rauchen ist mit einem erhöhten Risiko für eine Fraktur vergesellschaftet, vor allem im Bereich der Hüften (Abb. 28).<sup>96</sup>

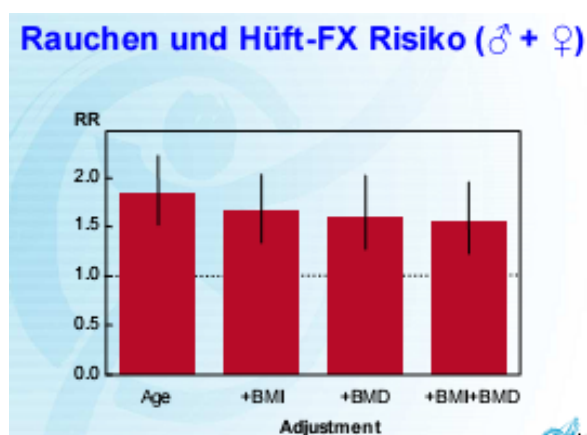


Abb. 28

Konkret hat Rauchen die folgenden Auswirkungen auf die Knochengesundheit. Der Knochendichteverlust ist bei RaucherInnen pro Jahr um 0,2% höher als bei NichtraucherInnen. Bis zu einem Alter von 80 Jahren kommt ein/e Raucher/in somit auf 6% weniger Knochendichte. RaucherInnen über 70 haben ein 41% höheres Risiko eine Hüftfraktur zu erleiden als gleichaltrige NichtraucherInnen, RaucherInnen über 80 ein 71% höheres Risiko und RaucherInnen über 90 ein 108%! höheres Risiko. Unter allen Hüftfrakturen sind 13%, das heißt also jede 8., auf das Rauchen zurückzuführen.<sup>97</sup> Das Rauchen wirkt sich bei Männern stärker auf den Knochen aus als bei Frauen. Im weiblichen Kollektiv ist der postmenopausale Knochenverlust bei Raucherinnen jedoch größer als bei Nichtraucherinnen. Das Lebenszeitrisiko für rauchende Frauen eine Hüftfraktur zu erleiden liegt bei bis zu 50%!<sup>98</sup> Rauchen hat außerdem auch eine Auswirkung auf das Erreichen des Knochendichtespitzenwertes.<sup>97</sup> Nicht zu rauchen und regelmäßiger Sport sind für das Erreichen des höchstmöglichen Knochendichtespitzenwertes enorm wichtig. Dieser legt nämlich teilweise das zukünftige Osteoporoserisiko fest.<sup>99</sup> Mit ansteigendem Alter findet man bei RaucherInnen einen linearen Abfall der Knochendichte, die bei PatientInnen, die immer schon geraucht haben, schon von einem geringeren Spitzenwert ausgeht.<sup>97</sup>

### 3.2.2.2 Pathophysiologische Zusammenhänge

In der Beziehung zwischen Rauchen und Knochendichteverlust spielen viele verschiedene Faktoren, die zum Teil schon per se als Risikofaktor gelten, eine Rolle. Es ist der gesteigerte postmenopausale Knochendichteverlust, der Rauchen zu einem Risikofaktor für Osteoporose macht und der linear mit dem Alter zunimmt.<sup>97</sup> Im hohen Alter kumuliert der Effekt des

Rauchens über Jahre. Dies führt zu einem erhöhten Frakturrisiko durch die vermehrte Abnahme der Knochendichte.<sup>91</sup>

Der Effekt des Rauchens auf den Knochen ist also hauptsächlich postmenopausal relevant. Rauchen vermindert das zirkulierende Östrogen<sup>94</sup> und hat somit einen antiöstrogenen Effekt.<sup>100</sup> RaucherInnen sind früher in der Menopause als Nichtraucherinnen. Rauchen dürfte dabei den Östrogenkatabolismus steigern und zu einem vermehrten Abbau von freiem Östrogen in der Leber führen.<sup>83</sup> Gleichzeitig führt Rauchen zu einer Zunahme der adrenokortikalen Hormone. Während Kortisol vermehrt im Körper zu finden ist, werden die Sexualhormone verstärkt über die Leber abgebaut.<sup>101</sup> Jede Zigarette stimuliert das adrenokortikale System für eine gewisse Zeit.<sup>102</sup> Kurz nach dem Konsum einer Zigarette kommt es zu einem transienten Kortisolanstieg. Erhöhtes Kortisol ist als schädlich für den Knochen bekannt.<sup>97</sup> Die Aromataseaktivität von RaucherInnen ist hingegen eingeschränkt, da weniger Fettgewebe vorhanden ist und Tabak die Aktivität der Aromatase hemmt.<sup>103</sup> Rauchen führt zu einer Abnahme der Vitamin D und PTH Konzentration. Dieser Effekt entsteht einerseits durch eine Mangelernährung starker RaucherInnen.<sup>103</sup> Das verminderte Vitamin D bei RaucherInnen lässt sich teilweise auch auf die vermehrte Aktivität von Leberenzymen zurückzuführen. Gleiches gilt für den Östrogenmangel.<sup>104</sup> Andererseits halten sich RaucherInnen weniger an der frischen Luft und somit an der Sonne auf, was den Vitamin D Mangel ebenfalls teilweise erklären kann.<sup>103</sup> Außerdem vermindert Rauchen die Kalziumabsorption aus dem Darm.<sup>94</sup> Dabei dürften Inhaltsstoffe der Zigaretten die Darmwand schädigen.<sup>105</sup>

Rauchen wirkt sich vor allem auf den spongiösen Knochen aus.<sup>94</sup> Durch Rauchen kommt es im Knochen zu einem mikroarchitektonischen Umbau, was zu einer Verminderung der Knochenstärke führt.<sup>96</sup> Nikotin hat einen direkten toxischen Effekt auf die Osteoblastenproliferation. Außerdem führt es zu Ausschüttung von Osteopontin. Es kommt zu einer Zerstörung von Knochenzellen.<sup>91</sup> Da bei RaucherInnen eine Steigerung des Knochenabbaus ohne regulierenden Knochenaufbau zu finden ist, diskutieren Studien auch einen zerstörenden Effekt des Tabaks auf Osteoblasten.<sup>103</sup> Vaskuläre Effekte und oxidativer Stress, durch das Rauchen verursacht, dürften für die Knochenauswirkungen bei RaucherInnen mitverantwortlich sein.<sup>106</sup>

Andere Osteoporoserisikofaktoren spielen bei RaucherInnen ebenfalls eine Rolle. RaucherInnen üben weniger sportliche Aktivitäten als NichtraucherInnen aus. Dies könnte ebenfalls ein Grund für die verminderte Knochendichte sein.<sup>91</sup> Ein weiterer Aspekt ist, dass

RaucherInnen grundsätzlich ungesünder leben. Auch diese Tatsache könnte eine negative Auswirkung auf den Knochen haben.<sup>107</sup>

Auch der Effekt, den das Rauchen auf den Knochen hat, dürfte, wie beim Alkohol, dosisabhängig sein, wobei durch Rauchen nie ein protektiver Effekt für den Knochen zu erzielen ist. Die folgende Tabelle zeigt, dass mit steigender Zigarettenanzahl das relative Risiko eine Fraktur zu erleiden zunimmt (Tab. 11).

	Men				Women			
	Cases	Person-years	Age and study of origin adjusted RR (95% CI)	Multivariate adjusted <sup>a</sup> RR (95% CI)	Cases	Person-Years	Age and study of origin adjusted RR (95% CI)	Multivariate adjusted <sup>a</sup> RR (95%CI)
<b>Never smokers</b>	30	36 181	1.00	1.00	225	64 649	1.00	1.00
<b>Current smokers</b>								
1–14 pack-years <sup>b</sup>	24	26 544	1.34 (0.78–2.29)	1.45 (0.82–2.57)	91	40 841	1.24 (0.97–1.58)	1.18 (0.90–1.56)
15–29 pack-years	66	44 561	1.69 (1.09–2.60)	1.54 (0.95–2.50)	136	42 241	1.56 (1.26–1.94)	1.45 (1.14–1.85)
≥30 pack-years	181	77 822	1.97 (1.33–2.91)	1.62 (1.04–2.52)	118	25 355	1.61 (1.28–2.02)	1.43 (1.10–1.85)
<b>P-value for linear trend</b>			<0.001	0.046			<0.001	0.001
<b>Ex-smokers</b>								
1–14 years smoking	11	13 105	0.90 (0.45–1.80)	0.88 (0.42–1.84)	47	17 256	1.10 (0.80–1.49)	1.13 (0.82–1.56)
15–29 years smoking	22	17 698	1.10 (0.64–1.94)	1.21 (0.67–2.19)	40	10 262	1.19 (0.85–1.66)	1.20 (0.84–1.70)
≥30 years smoking	54	19 075	1.22 (0.76–1.96)	1.29 (0.77–2.15)	48	6375	1.37 (1.00–1.87)	1.38 (1.00–1.91)
<b>P-value for linear trend</b>			0.337	0.246			0.039	0.042

<sup>a</sup> Adjusted for age, study of origin, body mass index, alcohol intake, physical activity, and school education (+menopausal age for women).

<sup>b</sup> Pack-years = (g tobacco per day/20) x years of smoking.

Tab. 11<sup>98</sup>

### 3.2.2.3 Klinische Aspekte

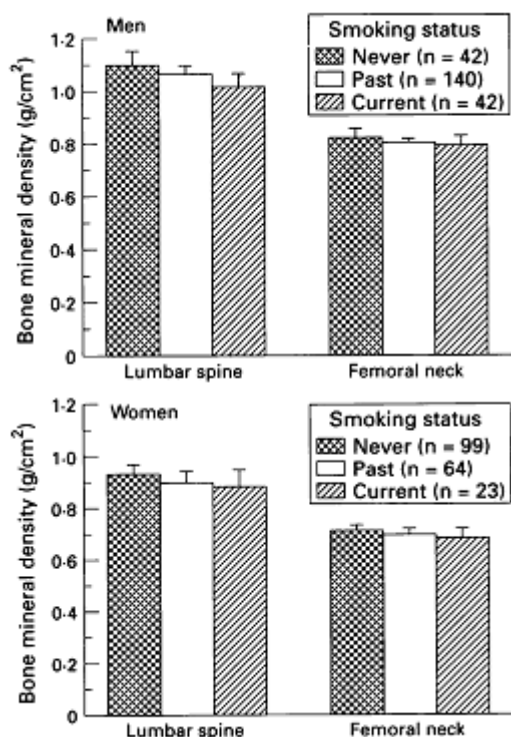
Vermehrter Alkoholkonsum und Rauchen gehen oft miteinander einher, wobei diese Kombination vor allem bei schlankeren PatientInnen zu finden ist.<sup>101</sup>

Wie bei AlkoholikerInnen sollen die BMD – Grenzwerte, die zu einer Therapie führen, auch bei RaucherInnen geringer angesetzt werden als bei gleichaltrigen NichtraucherInnen.<sup>96</sup> Am meisten profitieren untergewichtige postmenopausale RaucherInnen von einer Therapie.<sup>55</sup>

RaucherInnen nehmen weniger Kalzium und Vitamin D zu sich. Diese Mängel könnten durch richtiges Management rasch behoben werden.<sup>105</sup>

In einigen Studien wird postuliert, dass es egal sei, wie lange und wie viel man geraucht hat, oder raucht. Es gibt aber auch Studien, die das Gegenteil belegen und davon ausgehen, dass die Knochendichte mit jedem Packyear weiter abnimmt. Jedes Jahr, das man raucht, verursacht einen Knochendichteverlust von 0,2%. Das Frakturrisiko steigt dann bis zum 60. Lebensjahr um 17% an und bis zum 90. Lebensjahr sogar um 108% im Vergleich zu lebenslangen NichtraucherInnen. Der Effekt des Rauchens auf den Knochen wird also mit dem Alter zunehmend relevanter.<sup>104</sup> Der kumulative Effekt des Rauchens auf den Knochen wirkt sich demnach genau im Alter aus, und man findet bei immer mehr alten RaucherInnen eine verminderte Knochendichte. Dies steigert die Frakturfrequenz vor allem jener Frakturen, die durch Rauchen entstehen.

Entscheidend ist, dass RaucherInnen das größte Risiko für das Auftreten einer Osteoporose in ihrer Altersgruppe haben, gefolgt von den ehemaligen RaucherInnen und den NichtraucherInnen mit dem geringsten Risiko (Abb. 29).<sup>103</sup>

Abb. 29<sup>93</sup>

RaucherInnen haben eine um 4,3% geringere, ehemalige RaucherInnen eine um 1,7% reduzierte, radiale Knochendichte im Vergleich zu NichtraucherInnen gleichen Alters.<sup>16</sup> Nachdem PatientInnen mit dem Rauchen aufhören, nehmen die negativen Effekte auf den Knochen langsam ab.<sup>96</sup> Eine vollständige Erholung des Knochens ist nicht zu erwarten. Es kommt mit dem Aufhören aber auch zu keinem weiteren Knochendichteverlust. Ehemalige RaucherInnen verlieren nach dem Aufhören also nichts mehr an Knochendichte durch Rauchen, aber sie gewinnen auch nichts dazu<sup>103</sup>. Deshalb ist das Aufhören auch von osteologischer Seite dringend zu empfehlen.<sup>103</sup> Das Aufhören sollte Frauen schon prämenopausal empfohlen werden, da der schädliche Effekt des Rauchens auf den Knochen vor allem erst postmenopausal auftritt. Durch Rauchen kommt es zu einem rascheren postmenopausalen Knochenverlust und mit steigendem Alter zu einem kumulativen Abfall der Knochendichte.<sup>97</sup> Auch alte Menschen, die rauchen, verlieren also Knochensubstanz durch das Rauchen. Das Aufhören ist demnach in jedem Alter sinnvoll.<sup>80</sup> Viele RaucherInnen beschreiben eine Gewichtszunahme nach dem Aufhören. Hieraus könnte sich ebenfalls ein positiver Effekt für den Knochen ergeben.<sup>98</sup> Andererseits wird RaucherInnen eher eine Hormonersatztherapie verschieben, da sie bei untergewichtigen RaucherInnen besonders wirksam ist.<sup>95</sup>

Zusammenfassend ist zu sagen, dass immer mehr PatientInnen länger und mehr rauchen. Dadurch ist die kumulative Tabakgesamtdosis auf den Knochen höher. Dies könnte mit der Zunahme älterer PatientInnen, und damit langjähriger RaucherInnen, zu einem Anstieg der Hüftfrakturen bedingt durch Rauchen führen. Nicht nur deshalb sollten Antiraucherkampagnen stärker forciert werden<sup>98</sup>, auch noch im hohen Alter. Auf jeden Fall sollte Rauchen als Risikofaktor in ein klinisches Osteoporosescreeing aufgenommen werden und eine Anamnese diesbezüglich erhoben werden.

### **3.2.2.4 Zusammenhänge zwischen Nikotinabusus und Untergewicht**

Neben einem Knochendichteverlust führt Rauchen auch zu einer Abnahme des BMI. Rauchen und niedriger BMI wirken unabhängig voneinander negativ auf den Knochen, wirken aber gemeinsam auftretend additiv.<sup>30</sup>

RaucherInnen sind schlanker und haben geringere BMI Werte als NichtraucherInnen (Tab. 12). Gerade bei untergewichtigen RaucherInnen ist der negative Effekt des Rauchens auf den Knochen am stärksten.

Description of the MINOS cohort according to the smoking status

	Current smokers (n = 83)	Former smokers (n = 405)	Never smokers (n = 231)
Age (yr)	62 ± 7 <sup>1</sup>	66 ± 7	65 ± 7
Body wt (kg)	78 ± 12 <sup>2</sup>	81 ± 13	79 ± 12
Body ht (cm)	170 ± 7	169 ± 6	169 ± 6
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	26.9 ± 3.7 <sup>1</sup>	28.5 ± 3.7	27.9 ± 3.6
Lean body mass (kg)	53.4 ± 6.6 <sup>2</sup>	54.9 ± 6.7	54.4 ± 6.7
Fat body mass (kg)	19.4 ± 6.6 <sup>1</sup>	23.1 ± 7.3	21.0 ± 7.4
Alcohol intake (mg/d)	39 ± 26 <sup>1</sup>	29 ± 25	26 ± 24 <sup>3</sup>
Coffee intake (cups/wk)	20 ± 17 <sup>3</sup>	17 ± 11	14 ± 10 <sup>3</sup>
Calcium intake (mg/d)	727 ± 266	728 ± 230	733 ± 225
Time spent outdoors (h/wk)	22 ± 12	22 ± 11	22 ± 10
Urinary creatinine (mg/24 h)	1461 ± 513 <sup>2</sup>	1644 ± 514	1634 ± 514
Creatinine clearance (ml/min)	97 ± 40	103 ± 69	102 ± 35
Fractional βCTX clearance	0.59 ± 0.20	0.57 ± 0.22	0.59 ± 0.27

<sup>1</sup>  $P < 0.001$  vs. former smokers and never smokers jointly.

<sup>2</sup>  $P < 0.05$  vs. former smokers and never smokers jointly.

<sup>3</sup>  $P < 0.001$  vs. current and former smokers jointly.

<sup>4</sup>  $P < 0.005$  vs. former smokers and never smokers jointly.

Tab. 12<sup>103</sup>

Das Hüftfrakturrisiko untergewichtiger RaucherInnen steigt bis auf das 4-fache (Tab. 13).<sup>30</sup>

TABLE 4 Interaction between smoking and body mass index on the risk of hip fractures. Milan, Italy 1983–89

	Relative risk estimates* for	
	Never smokers	Ever smokers
Body mass index (kg/m <sup>3</sup> )		
≥25	1# (51:453)†	1.6 (20:131)
20–24	1.5 (66:448)	1.6 (29:232)
<20	2.4 (18:100)	4.6 (25: 80)

Tab. 13<sup>30</sup>

RaucherInnen nehmen auch schwerer Gewicht zu.<sup>7</sup> Das Gegenteil ist bei PatientInnen der Fall, die mit dem Rauchen aufhören. Sie nehmen meist schnell einiges an Gewicht zu, was auch mit einer Zunahme der Knochendichte einhergeht. Außerdem haben ehemalige RaucherInnen einen deutlich gesünderen Lebensstil als RaucherInnen.<sup>108</sup>

Um den negativen Effekt des Rauchens auf die BMD bei RaucherInnen wirklich beurteilen zu können, ist also eine Abstimmung mit dem BMI notwendig, da sich ein erhöhter Knochenabbau vor allem bei untergewichtigen RaucherInnen findet. Dies führt zu einer Abschwächung des Effektes, den Rauchen auf den Knochen hat. Untergewichtige RaucherInnen haben demnach schlechtere Knochendichtewerte und ein höheres Frakturrisiko als übergewichtige RaucherInnen. Dies spiegelt sich auch in den Hormonparametern wider. Untergewichtige RaucherInnen zeigen geringere Vitamin D – und Östrogen - sowie höhere PTH – Werte als übergewichtige. Untergewichtige RaucherInnen haben eine unausgewogene Ernährung bzw. eine Mangelernährung, was einer der Gründe für die verminderten Vitamin D Werte sein dürfte.<sup>103</sup>

Neben einem geringeren BMI haben RaucherInnen auch eine geringere Fettmasse. Bei RaucherInnen mit hohen Fettmasseanteilen findet man den Effekt des Rauchens auf den Knochen nur vermindert.<sup>104</sup> RaucherInnen im höchsten BMI Bereich zeigen keine Unterschiede in den Knochenmarkern gegenüber NichtraucherInnen.<sup>103</sup>

Rauchen führt auch zu einer Verminderung der Östrogenaromatase. Dies kann nur durch ausreichend vorhandenes Fettgewebe korrigiert werden, das bei RaucherInnen wiederum vermindert ist, da sie durchschnittlich einen geringeren BMI aufweisen als gleichaltrige NichtraucherInnen.<sup>103</sup> Den Effekt von Fettmasse auf den Knochen von RaucherInnen im Vergleich mit ehemaligen RaucherInnen und NichtraucherInnen zeigt Abb. 30.

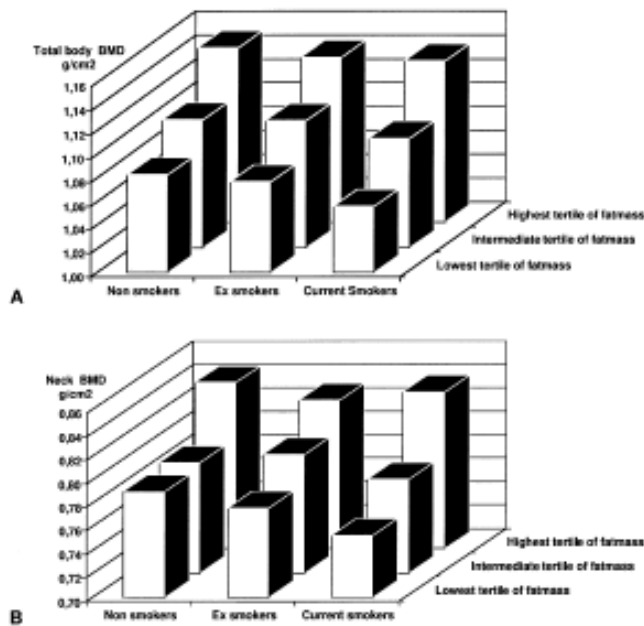


Abb. 30<sup>104</sup>

Möglicherweise kann eine Adipositas den negativen Effekt, den Rauchen auf den Knochen hat, aufheben. Diese Folgerung entsteht daraus, dass Übergewichtig ein bei RaucherInnen vorhandenes Östrogendefizit ausgleicht, was sich bekanntlich positiv auf den Knochen auswirkt. Unter den RaucherInnen finden sich jedoch kaum adipöse PatientInnen.<sup>109</sup>

Vor allem in höherem Alter ist der niedrige BMI die entscheidende Komponente für die geringe Knochendichte von RaucherInnen. Genaue Studien sind aber schwer möglich, da starke RaucherInnen meistens nicht sehr alt werden.<sup>100</sup>

Rauchen für sich bleibt trotz alledem, unabhängig vom BMI oder dem Alter, ein Risikofaktor für Osteoporose.<sup>23</sup>

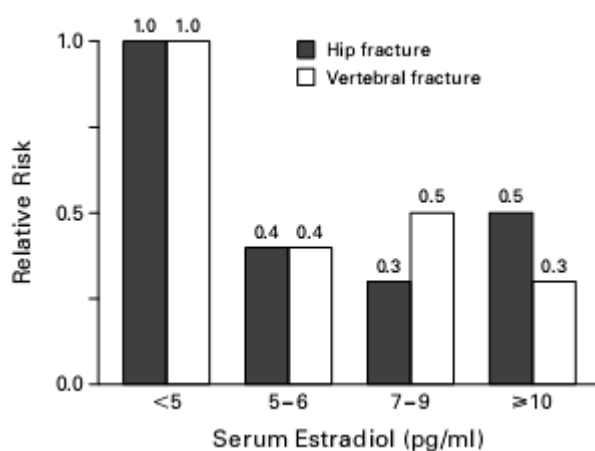
## 3.3 Östrogen

### 3.3.1 Niedrige Östrogenspiegel

#### 3.3.1.1 Die Bedeutung von niedrigen Östrogenspiegeln für Osteoporose

Die reproduktive Geschichte der Frau spielt für die Osteoporose eine Rolle. Eine späte Menarche und eine frühe Menopause bedeuten eine kürzere Phase der Östrogenexposition für den Knochen. Das führt dazu, dass das Osteoporoserisiko für diese PatientInnen steigt. Das

Auftreten der Menopause ist einer der bekanntesten Risikofaktoren für Osteoporose. Dabei spielt das Alter bei Auftreten der Menopause die geringere Rolle als die postmenopausale Zeitspanne.<sup>16</sup> Durch die Menopause entsteht ein Östrogendefizit. Dadurch wiederum kommt es zu einer negativen Knochenbilanz, die zu einem beschleunigten Knochenverlust und zu mikroarchitektonischen Defekten führt. Daraus resultiert ein erhöhtes Frakturrisiko.<sup>110</sup> PatientInnen mit einem Östrogenspiegel unter der Nachweisgrenze ( $< 5$  pg/ml) verlieren enorm an Knochendichte.<sup>111</sup> Solche nicht messbaren Werte erhöhen das Frakturrisiko um ca. 30%, bzw. um das 12 – 14 fache (Abb. 31).<sup>112</sup>

Abb. 31<sup>112</sup>

Jedes postmenopausale Jahr mit einem Östrogenwert unter 5 pg / ml führt zu einem Knochenabbau von 1%. Wird dieser Schwellenwert überschritten, nimmt der Knochenabbau ab. Schon geringe Östrogenmengen könnten also bei diesen PatientInnen den Knochendichteverlust vermindern und das Frakturrisiko senken.<sup>113</sup>

Auch bei Männern spielt Östrogen eine Rolle im Knochenstoffwechsel. Hypogonadismus zählt zu den Risikofaktoren für Osteoporose beim Mann. Eine alleinige Testosterontherapie ist hier nicht ausreichend. Ist die Aromatase, die für die Umwandlung von Androgenen in Östrogen verantwortlich ist, defekt, kann nur eine Östrogensubstitution vor einem Knochendichteverlust schützen. Östrogen stimuliert nicht nur bei prämenopausalen Frauen die Osteoblasten in ihrer Funktion, auch die geringen Mengen, die sich bei Männern finden, führen zu einer Osteoblastenvermehrung. Auch die männlichen Östrogenspiegel fallen im Alter um 30 - 50%.<sup>114</sup> Dem Östrogen wird also auch beim Mann immer mehr Bedeutung für die Knochengesundheit beigemessen.<sup>38</sup> Die Östrogenverteilung zwischen Mann und Frau ist in Abb. 32 dargestellt.

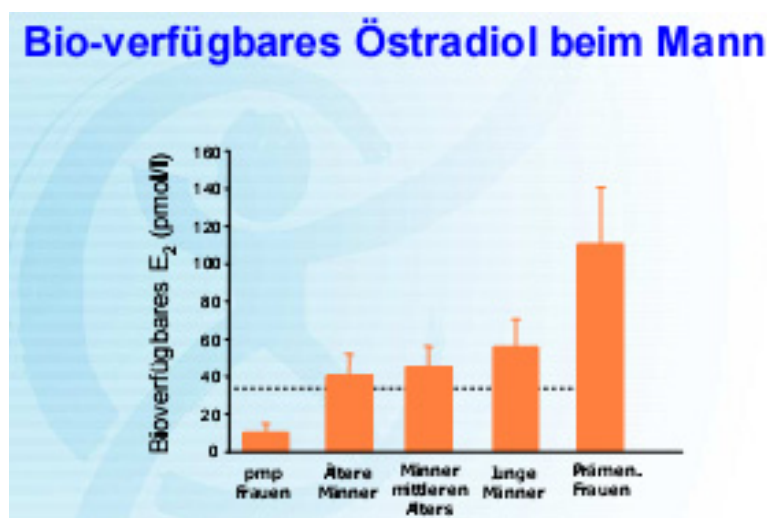
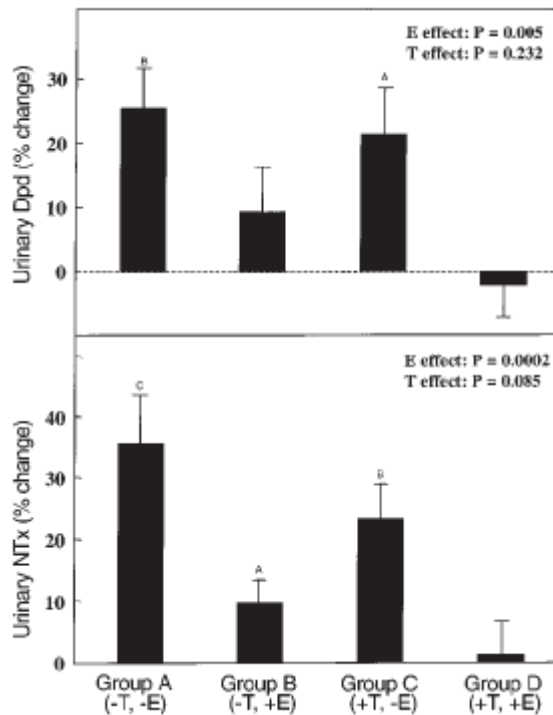


Abb. 32

Vor allem das bioverfügbare Östrogen sollte auch beim Mann einen gewissen Wert nicht unterschreiten, da es eine wichtige Rolle in der Osteoporoseentstehung spielt. Beim Mann ist also ebenfalls ein gewisser Östrogenspiegel zur Prävention eines Knochendichteverlustes, durch vermehrte Resorption, notwendig.<sup>115</sup> Das freie Östrogen steigt auch beim Mann mit steigendem Gewicht.<sup>116</sup> Durch eine Östrogenzunahme kommt es beim Mann, wie bei der Frau, zur Abnahme der Knochenresorption.<sup>117</sup> Ein Östrogenmangel beim Mann wirkt sich auf den Knochen gleich aus wie eine Alterszunahme um 10 Jahre.<sup>118</sup>

Heute ist durch zahlreiche Studien bewiesen, dass auch beim Mann das Östrogen der hormonelle Hauptfaktor für die Knochendichte ist, und nicht das Testosteron.<sup>119</sup> Männer haben durch das Testosteron eine festere Kortikalis und damit stärkere Knochen.<sup>120</sup> Eine Studie konnte zeigen, dass ein Östrogenmangel beim Mann einen Knochendichteverlust verursacht, auch wenn der Testosteronspiegel im Normbereich liegt.<sup>119</sup> Die Bedeutung der Geschlechtshormone ist in Abb. 33 wiedergegeben.

Abb. 33<sup>120</sup>

T ..... Testosteron

E ..... Östrogen

### 3.3.1.2 Pathophysiologische Zusammenhänge

Die Wirkung des Östrogens ist vor allem kurz nach der Menopause relevant und verliert mit den Jahren an Wichtigkeit, ist aber nie ganz außer Acht zu lassen.<sup>121</sup> In der frühen Postmenopause findet der größte Knochenverlust statt. Nach der Menopause kommt es durch den Östrogenabfall zu vermehrtem Knochen turnover mit inadäquater Knochenformation und überschießender Resorption.<sup>122</sup> Das größte Risiko einer Osteoporose haben PatientInnen mit niedrigem freiem Östrogen und hohen SHBG – Werten. Beide Parameterveränderungen führen zu einer BMD Abnahme, wobei das Serumöstrogen den höheren Stellenwert hat.<sup>123</sup> Das Risiko dieser PatientInnen eine vertebrale Fraktur zu erleiden steigt bis auf das 8-fache im Vergleich zu PatientInnen mit Normalwerten.<sup>124</sup> Die Knochendichte von Frauen im niedrigsten Östrogenbereich unterscheidet sich von der Knochendichte jener Frauen im höchsten Östrogenbereich um 6%.<sup>125</sup> Diesen Effekten kann mittels Östrogentherapie entgegengewirkt werden.<sup>123</sup> Hohe SHBG – Werte korrelieren mit einem hohen Knochen turnover. Diese PatientInnen zeigen auch die größte Zunahme an

Knochenabbaumarkern. Niedrige Östrogenspiegel führen zu einem Anstieg der Osteoklasten.<sup>123</sup>

Schon geringe Veränderungen in diesen Parametern haben eine Auswirkung auf den Knochen. Frauen mit Serumöstrogenwerten unter 9 pg/ml profitieren enorm von einer Substitutionstherapie.<sup>121</sup>

Postmenopausal findet sich ein Zusammenhang des Östrogens mit dem Kalzium. Die Ereignisse des postmenopausalen Knochenverlusts in Bezug auf das Kalzium laufen folgendermaßen ab. Postmenopausal findet sich primär ein Kalziumanstieg. Der hohe Knochen turnover bei niedrigen Östrogenspiegeln führt zu einer Zunahme des Kalziums. Dies wiederum führt zu einem Abfall des PTH. Daraus entsteht eine Verminderung der Vitamin D Produktion, wodurch weniger Kalzium absorbiert wird.<sup>122</sup> Dies führt zu einer negativen Kalziumbilanz.<sup>123</sup> Des Weiteren hängt der Östrogenhaushalt von zahlreichen Zytokinen und Wachstumsfaktoren ab.

Ein spätes Auftreten der ersten Regelblutung gilt ebenso wie eine frühe Menopause als Risikofaktor für Osteoporose. Mädchen mit später Menarche haben später geringere Knochendichtewerte. Niedrige Östrogenspiegel in der Zeit zwischen Menarche und Menopause sowie ein unregelmäßiger Zyklus in dieser Phase führen ebenfalls zu niedriger Knochendichte, da während dieser Zeit Knochenmasse aufgebaut wird.

Östrogen spielt auch in der Knochenreifung eine Rolle. Dies gilt auch für das männliche Geschlecht. Hypogonade PatientInnen, egal welchen Geschlechts, sollten daher schon vor der Pubertät eine Östrogentherapie erhalten.<sup>126</sup> Schwangerschaften wirken sich positiv auf den Knochen aus.<sup>127</sup> Sexualhormone sind ein wichtiger Parameter für das Erreichen des Knochendichtespitzenwertes. Dabei ist sowohl bei Mädchen als auch bei Jungen ein ausreichender Östrogenspiegel notwendig.<sup>128</sup> Eine hypoöstrogene Amenorrhö im Jugendalter führt zu einem verminderten Knochenspitzenwert. Dies kann ein Grund für eine später auftretende Osteoporose sein, da die Ressourcen des Knochens geringer, und damit schneller verbraucht sind.<sup>129</sup> Niedrige Östrogenspiegel finden sich zum Beispiel bei PatientInnen die an Anorexia nervosa leiden.<sup>57</sup> Dies ist, neben dem geringen BMI und der restriktiven Ernährung, einer der Gründe für die verminderte Knochendichte von AnorektikerInnen. Die Östrogenwerte dieser PatientInnen sind von ihrem Ernährungszustand abhängig. Der Östrogenmangel führt häufig zu Oligo - bzw. Amenorrhö. PatientInnen mit primärer Amenorrhö zeigen geringere Knochendichtewerte als PatientInnen mit sekundärer Amenorrhö.<sup>127</sup>

Abb. 34 zeigt die Auswirkungen der Pubertät auf den Knochen.

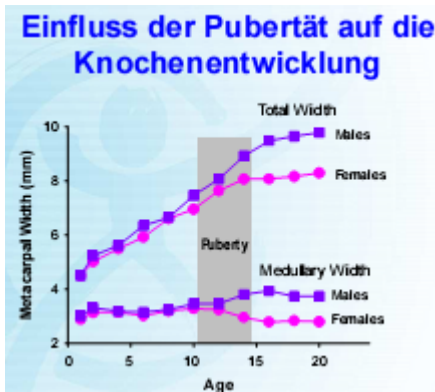


Abb. 34

Korrelierend zu niedrigen Östrogenspiegeln treten bei diesen PatientInnen erhöhte SHBG – Werte auf. Diese entziehen dem Körper das freie, also das biologisch verfügbare Östrogen (Abb. 35).<sup>130</sup>

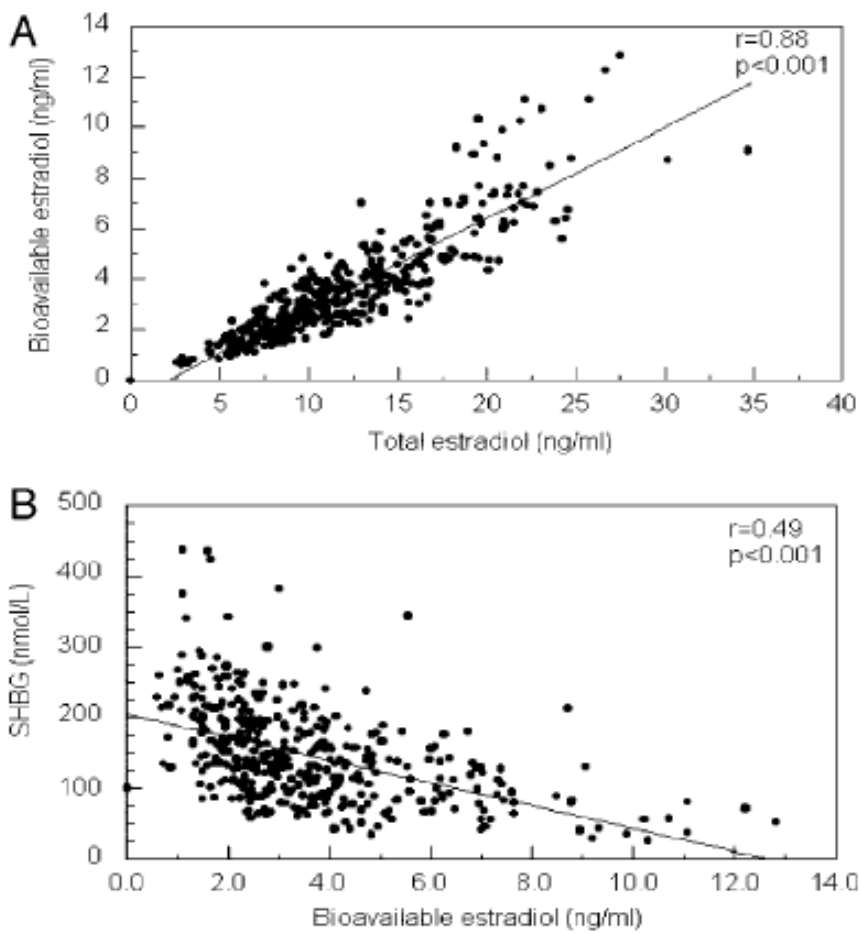


Abb. 35<sup>121</sup>

Trotz eines Östrogendefizits zeigen postmenopausale und anorektische PatientInnen einen Anstieg des Osteoprotegerins. Dies dürfte auf einen Kompensationsmechanismus zurückzuführen sein.<sup>61</sup>

Auch ein Hypopituitarismus, also ein zentraler Prozess, kann bekanntlich über einen sekundären Hypogonadismus zum Entstehen einer Osteoporose führen. Solch eine sekundäre Osteoporose tritt zum Beispiel nach Operationen von Hypophysentumoren oder Kraniopharyngeomen auf. Auch nach einer Hysterektomie, also einer Entfernung des Uterus und der Eierstöcke, kommt es zu einer solchen sekundären Osteoporose durch Östrogenmangel. Bei diesen PatientInnen ist daher eine Hormonersatztherapie einzuleiten<sup>131</sup>, da hier besonders früh mit dem Auftreten einer Osteoporose zu rechnen ist.

Nicht nur bei Frauen spielen die androgenitalen Hormone eine entscheidende Rolle in der Entstehung einer Osteoporose. Männer halten zwar ihre Testosteronspiegel lebenslang aufrecht, während die Östrogenproduktion der Frau zeitlich begrenzt ist<sup>122</sup> (Abb. 36), dennoch leiden immer mehr Männer an einer Osteoporose.

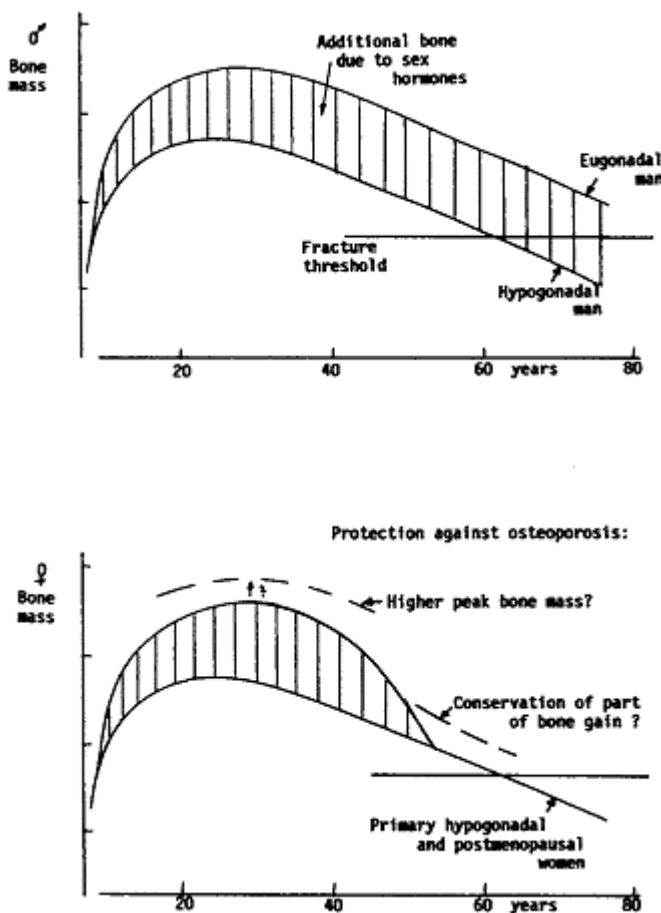


Abb. 36<sup>122</sup>

Ein Östrogenmangel tritt auch bei Männern im Alter auf. Er ist es auch, der für den Knochenverlust bei älteren Männern verantwortlich gemacht wird.<sup>132</sup> Viele Jahre lang wurde die Hauptrolle der Osteoporoseentstehung bei Männern den Androgenen zugeschrieben. Neuere Studien allerdings weisen in diesem Zusammenhang auf eine Dominanz der Östrogene hin, was in zahlreichen Studien bestätigt werden konnte. Androgene sollen nur durch ihre Umwandlung in Östrogene am geringeren Osteoporoserisiko der Männer beteiligt sein. Ein Defekt der Aromatase, also dem Enzym zur Umwandlung von Androgenen in Östrogene, führt zu einem erhöhten Knochenumsatz und zu einem fehlenden Epiphysenschluss.<sup>133</sup> Der Zusammenhang zwischen Androgenen und Osteoporose besteht also dadurch, dass Androgene als Quelle für Östrogene fungieren.<sup>134</sup> Hohe Östrogenspiegel junger Männer führen zu einem Knochengewinn. Hohe Östrogenspiegel alter Männer verhindern einen Knochenverlust.<sup>114</sup> Auch für Männer höheren Alters hat also eine positive Korrelation zwischen Östrogenwerten und BMD nachgewiesen werden können.<sup>133</sup> Ein Abfall von freiem Östrogen mit dem Alter trägt demnach maßgeblich zu einem Knochenverlust bei. Eine Östrogentherapie führt dabei testosteronunabhängig zu einem Östrogenanstieg.<sup>132</sup> Der kritische Grenzwert liegt bei 40 pmol / l.<sup>135</sup> Bei Östrogenwerten unter diesem Grenzwert steigt das Frakturrisiko rasch an.<sup>124</sup> Eine wichtige Rolle nimmt dabei der  $\alpha$ -Östrogenrezeptor ein. Er hat nach seiner Aktivierung einen direkten Effekt sowohl auf die Osteoblasten als auch die Osteoklasten.<sup>135</sup> Die Östrogenrezeptoren ER (Estrogenrezeptor) –  $\alpha$  und ER –  $\beta$  haben unterschiedliche Expressionsmuster am Knochen. Auch das könnte eine Rolle in der Osteoporoseentstehung haben.<sup>136</sup> Genetische Untersuchungen zeigen eine Prädisposition für einen peri - und postmenopausalen Knochendichteverlust durch Veränderungen an den Östrogenrezeptoren und dem Aromataseenzym, welches Androgene in Östrogene umwandelt.<sup>130</sup>

Auch mit steigendem Alter kommt es zu einer Veränderung der Östrogenrezeptoren<sup>57</sup>, ebenso bei PatientInnen mit idiopathischer Osteoporose. Dies wiederum kann die Osteoblastenfunktion negativ beeinflussen.<sup>38</sup>

All diese Erkenntnisse bezüglich des Hormonhaushaltes können zu neuen Therapieansätzen in der Osteoporosebehandlung führen.

### 3.3.1.3 Klinische Aspekte

Frauen unterschreiten nach der Menopause den, für den Knochen notwendigen, Östrogenschwellenwert und zählen daher als Risikopatientinnen. Unterschreiten Männer

diesen Wert, und das ist bei 50% der Männer im Alter der Fall, sind auch sie zu dieser Risikogruppe zu zählen.<sup>114</sup>

Eine Östrogentherapie kann ein meist postmenopausales Östrogenmangel ausgleichen. Zahlreiche Präparate sind am Markt etabliert. Dabei sollen alle Wirkstoffgruppen von Östrogenen gleich positive Effekte am Knochen erzielen.<sup>132</sup> Neuere Studien postulieren einen Vorteil von Phytoöstrogenen, die zum Beispiel in der Sojapflanze zu finden sind.<sup>110</sup>

Alle Therapieformen sollten so niedrig dosiert wie möglich und in Kombination mit Kalzium und Vitamin D angewendet werden. Dann kann einem Knochendichteverlust optimal und mit wenigen, tolerablen Nebenwirkungen vorgebeugt werden.<sup>137</sup> Den Effekt von geringen Dosen 17 $\beta$  – Estradiol auf den Knochen zeigt Abb. 37.

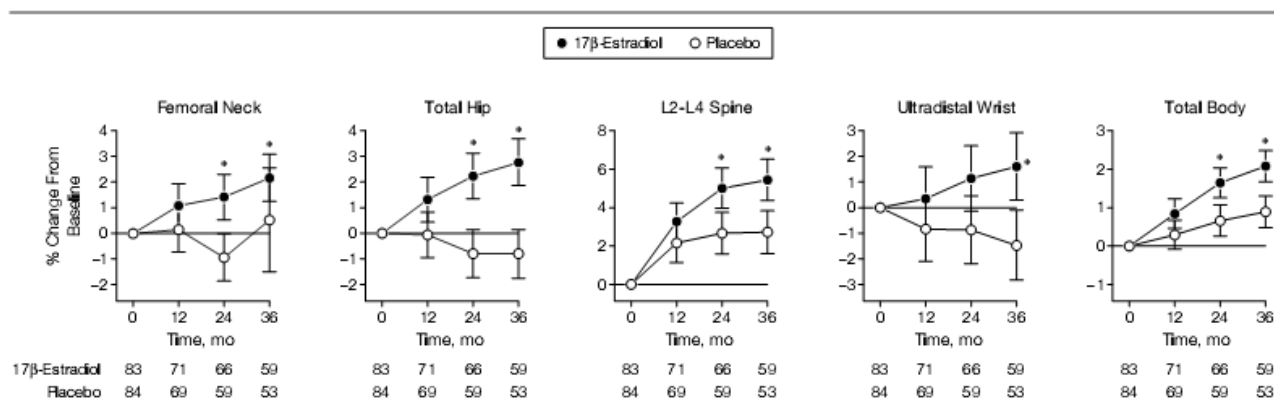


Abb. 37<sup>111</sup>

Den größten Benefit aus einer Östrogentherapie ziehen Patientinnen direkt postmenopausal.<sup>107</sup> Je niedriger das Serumöstrogen und je höher die SHBG – Werte, umso mehr profitieren PatientInnen von einer HRT – Therapie.<sup>121</sup> Auch Männer mit einem Östrogenmangel können von einer niedrigen Dosis Östrogen profitieren.<sup>120</sup>

Frauen im hohen Alter verlieren trotz Östrogentherapie Knochenmasse, wenn auch in geringerem Ausmaß. Hierfür werden andere bekannte Risikofaktoren, zu denen auch das hohe Alter selbst zählt, verantwortlich gemacht.<sup>107</sup> Auch im jungen Alter wirkt sich ein Östrogenmangel negativ auf den Knochen aus. Eine Amenorrhö im Jugendalter, also in der Phase, in der der Hauptteil des Knochenaufbaus stattfindet, kann weitreichende Folgen haben. Junge PatientInnen, die während dieser Zeit auf Grund der geringen Östrogenwerte keinen normalen Zyklus aufweisen, haben ein erhöhtes Risiko im Alter an Osteoporose zu erkranken. Wenn nötig kann ein normaler Zyklus medikamentös imitiert werden.<sup>138</sup> Sportliche Aktivitäten wirken sich positiv auf den Knochen aus. Dies ist jedoch nur solange der Fall,

solange der Sport nicht zu einer Amenorrhö führt. Eine Amenorrhö wiederum tritt vor allem bei Spitzensportlerinnen auf.<sup>107</sup> Die menstruelle Geschichte sollte also genau erfragt werden um einen prämenopausalen Knochendichteverlust auszuschließen und postmenopausal rechtzeitig eine Therapie einzuleiten.<sup>127</sup>

Prämenopausale Frauen mit suboptimalen Sexualhormonwerten sollten früh erkannt, vermehrt gescreent und eventuell einer Therapie zugeführt werden.<sup>138</sup> Wenn ein angeborenes Östrogendefizit nachgewiesen wird, sollte eine sofortige Therapie erwogen werden, um negativen Folgen auf den Knochen vorzubeugen. Nach beidseitiger Ovarentfernung kommt es trotz Hormonersatztherapie zu einem Knochendichteverlust, wenn er auch geringer ausfällt, als ohne Therapie.<sup>139</sup>

### **3.3.1.4 Zusammenhänge zwischen niedrigen Östrogenspiegeln und Untergewicht**

Untergewichtige PatientInnen haben niedrige Östrogenspiegel. Der Ernährungszustand hat also entscheidende Auswirkungen auf den Östrogenspiegel.<sup>61</sup> Dies zeigt sich vor allem bei PatientInnen mit Essstörungen, die häufig eine Amenorrhö aufweisen. Ein Ausbleiben der Regelblutung entsteht meist durch einen Östrogenmangel. Dieser wiederum wird durch das verminderte Fettgewebe bei untergewichtigen PatientInnen getriggert, wobei sowohl das Untergewicht selbst als auch der Östrogenmangel als Risikofaktor für eine verminderte Knochendichte gelten. Untergewichtige Patientinnen bekommen ihre erste Regelblutung grundsätzlich später als gleichaltrige Normalgewichtige.<sup>11</sup> Um die erste Regelblutung zu bekommen, muss nämlich ein Gewicht über der 10. Perzentile erreicht werden.<sup>140</sup> Außerdem sind Patientinnen mit einer späten Menarche ihr Leben lang leichter als Patientinnen die früh ihre erste Regelblutung haben.<sup>141</sup> Dies unterstreicht den Zusammenhang zwischen Östrogen und BMI.

## **3.3.2 Hohe Östrogenspiegel**

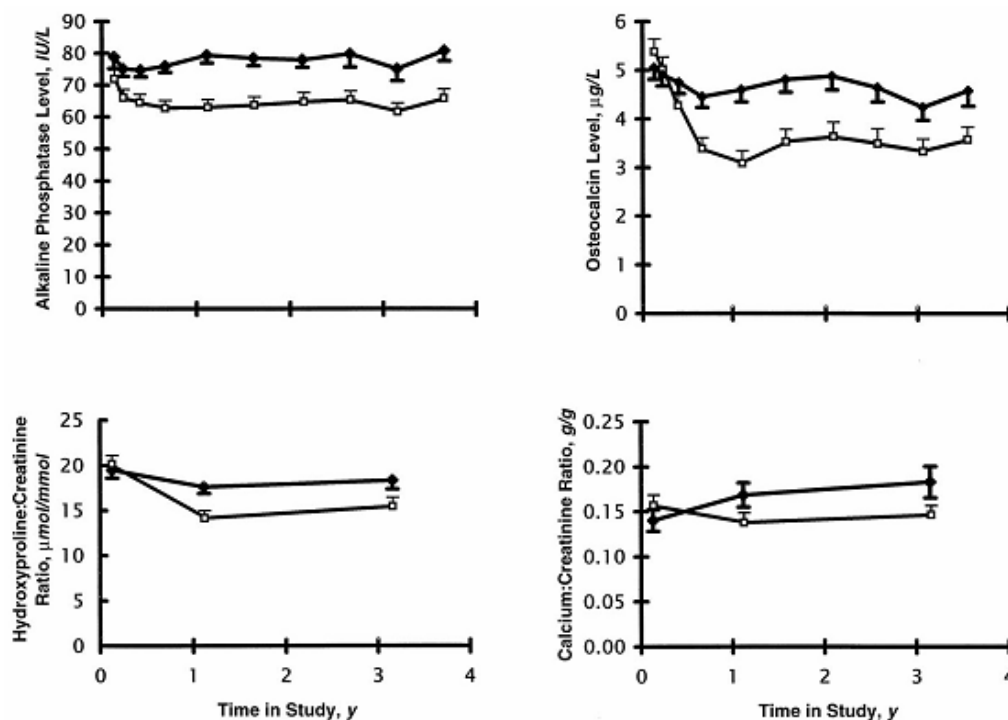
### **3.3.2.1 Die Bedeutung von hohen Östrogenspiegeln für Osteoporose**

Hohe Östrogenspiegel über lange Zeit sind gut für den Knochen. Ein frühes Auftreten der ersten Regelblutung und ein spätes der letzten führen zu vermehrter Knochendichte. Eine Östrogenzufuhr, zum Beispiel durch die Pille oder eine andere postmenopausale

Östrogentherapie, führt ebenfalls zu einer Zunahme der BMD. Dieser Effekt scheint jedoch mit der Beendigung der Therapie rückläufig zu sein.<sup>49</sup>

### 3.3.2.2 Pathophysiologische Zusammenhänge

Östrogen reguliert die Knochenhomeostase und vermindert den Knochenumsatz. Es hemmt den Knochenabbau durch eine Abnahme der Osteoklasten und steigert den Knochenanbau über eine Zunahme der Osteoblasten.<sup>57</sup> Die Steigerung der Osteoblastenzahl kommt durch eine Zunahme der Differenzierung von Stammzellen zu Osteoblasten zustande. Diese Zunahme wird von Östrogen getriggert.<sup>26</sup> Durch die Vermehrung der Osteoblasten kommt es auch zu einer Stimulation der Kollagen Typ I Produktion.<sup>142</sup> Östrogen führt laut neueren Studien zu einer direkten Apoptose von Osteoklasten. Dieser Prozess läuft über Östrogenrezeptoren.<sup>143</sup> Diese Rezeptoren finden sich sowohl an Osteoklasten als auch an Osteoblasten. Der  $\alpha$  – Rezeptor unterstützt den Knochenanbau. Die Rolle des  $\beta$  – Rezeptors ist noch weitgehend unklar.<sup>57</sup> Veränderungen in den Rezeptoren führen zu einer Veränderung der Beziehung zwischen Östrogen und dem Knochen, zum Beispiel durch eine Steigerung der Sensitivität des Knochens auf das freie Östrogen.<sup>142</sup> Da die Rezeptorenaktivierung, der an sich gering vorhandenen aber hochsensitiven Östrogenrezeptoren, ein komplexes Zusammenspiel von Östrogen, Zytokinen und Wachstumsfaktoren voraussetzt, könnten Veränderungen der Rezeptoren auch zu negativen Auswirkungen, wie einem vermehrten Knochenabbau führen.<sup>144</sup> Neuere Studien untersuchen die genetischen Grundlagen der Rezeptoren und der Östrogenwirkung. Eine genetisch festgelegte Steigerung der Aromatase, also der Umwandlung von Androgenen in Östrogene, führt vor allem bei Männern zu höheren Östrogenspiegeln und damit zu höheren Knochendichtewerten.<sup>133</sup> Eine Östrogentherapie bewirkt einen Anstieg der Knochenanbaumarker und der Knochendichte (Abb. 38).

Abb. 38<sup>137</sup>

Die Dosierung sollte auf Grund der möglichen Nebenwirkungen so gering wie möglich sein. Studien haben versucht diesen unteren Grenzwert festzulegen. Er dürfte für  $17\beta$  – Estradiol bei 0,25 mg/d und für konjugierte equine Östrogene bei 0,3 mg/d liegen. Durch den massiven Östrogenanstieg bei HRT kommt es trotz eines SHBG – Anstiegs zu einer Zunahme des freien Östrogens.<sup>111</sup>

Viele PatientInnen nehmen die Pille, vor allem zur Kontrazeption. Einer oralen Kontrazeption wird ein positiver Effekt für den Knochen nachgesagt. Dies gilt jedoch vor allem bei postmenopausalen Frauen.

### 3.3.2.3 Klinische Aspekte

Östrogensubstitution ist eine gängige Therapieform, um einer postmenopausalen Osteoporose vorzubeugen. Sie führt zu einer Knochendichtezunahme in allen osteoporosegefährdeten Regionen.<sup>137</sup> Leider weist diese Therapie zahlreiche Nebenwirkungen auf. Daher wird versucht, durch niedrigere Dosierung den gewünschten Effekt zu erzielen, und die Nebenwirkungen so gering wie möglich zu halten.

Auch ein orales Kontrazeptivum, also die Pille, führt zu höheren Östrogenwerten und damit zu einer Knochendichtezunahme.<sup>107</sup> Gleiches gilt für andere östrogensteigernde Verhütungsmittel, wie den Vaginalring oder das Hormonpflaster.

Positiv für den Knochen ist zusammenfassend eine eugonadale Lage während der prämenopausalen Zeitspanne, eine Östrogentherapie nach der Menopause und lebenslang eine adäquate Kalziumzufuhr.<sup>49</sup> Ausreichendes Östrogen ermöglicht dem Körper eine effektive Nutzung des diätetischen Kalziums im Knochen in erster Linie durch eine Verbesserung der Kalziumabsorption im Darm.<sup>125</sup> Der größte Gewinn durch das Östrogen ist das gesenkte Frakturrisiko.<sup>107</sup>

### 3.3.2.4 Zusammenhänge zwischen hohen Östrogenspiegeln und Übergewicht

Es besteht ein starker Zusammenhang zwischen freiem Östrogen, Fettmasse und Knochendichte. Übergewichtige PatientInnen weisen höhere Östrogenwerte auf als gleichaltrige Normal - bzw. Untergewichtige. Für die hohen Östrogenwerte soll vor allem das vermehrte Fettgewebe verantwortlich sein (Abb. 39).

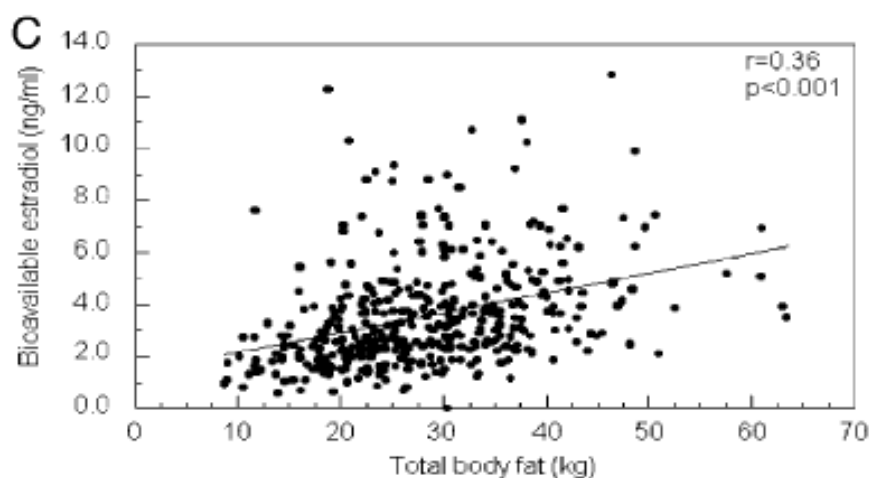


Abb. 39<sup>121</sup>

Es führt zu vermehrter Aromatisierung von Androgenen zu Östrogen. Dieses wiederum dürfte durch eine Steigerung der Präadipozyten am Aufbau von Fettmasse beteiligt sein.<sup>130</sup> Durch ausreichendes Fettgewebe ist jedenfalls genügend Östrogen vorhanden, um einer Osteoporose vorzubeugen.<sup>133</sup> Da ein hoher BMI auch unabhängig vom Östrogenspiegel als protektiv für den Knochen gilt, kann er ein knochenschädigendes Östrogenfazit dahingehend ausgleichen.<sup>138</sup> Ein Gewichtsverlust, der mit Knochendichteabnahme einhergeht, kann umgekehrt durch Östrogene teilweise ausgeglichen werden (Tab. 14).

Predictors of rate of change in femoral neck BMD	Estimated effect of weight change on change in femoral neck BMD (g/cm <sup>2</sup> · kg)	SE of the estimated effect
Weight change only	0.00133	0.0004
Weight change and E2	0.00121	0.0004
Weight change and E1 sulfate	0.00114	0.0004

Tab. 14<sup>138</sup>

Ausreichendes Fettgewebe ist auch für das Auftreten der ersten Regelblutung notwendig. Übergewichtige Kinder erreichen früher die Pubertät. Da junge Patientinnen heutzutage vermehrt übergewichtig sind, ist der Grenzwert, des für die Menarche notwendigen Fettgewebes, früher erreicht und das durchschnittliche Alter bei Menarche sinkt.<sup>141</sup>

Patientinnen, die die Pille nehmen, sind im Durchschnitt schwerer als Patientinnen ohne Pilleneinnahme. Der positive Effekt, den die Pille auf den Knochen ausübt, könnte also sowohl durch die erhöhte Östrogenzufuhr als auch durch das Übergewicht entstehen. Ebenfalls könnte Beides für die Knochendichtezunahme nach langjähriger Pilleneinnahme verantwortlich sein. Patientinnen mit langjähriger prämenopausaler Pilleneinnahme dürften aber in jedem Fall mit einem besseren Knochen in die Postmenopause starten.<sup>145</sup>

Genetische Unterschiede der Östrogenrezeptoren entscheiden über BMI Veränderungen mit steigendem Alter. Der Genort, der den BMI codiert, sei der gleiche, der für die Östrogenrezeptoren verantwortlich ist, so eine Studie.<sup>146</sup> PatientInnen, die im Alter Gewicht zunehmen, weisen höhere Knochendichtewerte auf als PatientInnen die ihr Gewicht halten oder Gewicht verlieren. Pro 10 Kilogramm Gewichtszunahme steigt das Serumöstrogen um 2,1 pg/nl. Der SHBG – Wert sinkt mit der Zunahme des Körpergewichtes.<sup>121</sup>

Gleichzeitig verändert sich das Verhältnis zwischen Östrogen - und Progesteronrezeptoren. Eine Charakterisierung von PatientInnen anhand ihrer Östrogenspiegel findet sich in Tab. 15.

	Tertile 1	Tertile 2	Tertile 3
Serum total estradiol (pg/ml) <sup>1</sup>	7.1 ± 0.14 (ND–9.1)	11.0 ± 0.1 (9.1–13.3)	17.7 ± 0.3 (13.4–34.7)
(pmol/liter)	26.1 ± 0.51 (ND–33.4)	40.4 ± 0.37 (33.4–78.8)	65.0 ± 1.1 (49.2–127.4)
N	133	132	136
Age (yr)	71.3 ± 0.3	71.0 ± 0.3	71.6 ± 0.3
Age at menopause (yr)	47.8 ± 0.55	48.2 ± 0.58	47.5 ± 0.54
Weight (kg)	63.8 ± 0.97	68.3 ± 1.03 <sup>2</sup>	73.9 ± 1.14 <sup>23</sup>
Total body fat (kg)	24.6 ± 0.8	28.0 ± 0.76 <sup>2</sup>	32.1 ± 0.83 <sup>23</sup>
Calcium intake (mg/d)	765 ± 26.0	743 ± 28.2	734 ± 25.5
Serum ionized calcium [mg/dl (mmol/liter)]	4.97 ± 0.01 (1.24 ±	4.95 ± 0.01 (1.24 ± 0.002)	4.91 ± 0.01 (1.23 ± 0.002) <sup>2</sup>

	0.002)		
Serum PTH [pg/ml (ng/liter)]	36.1 ± 1.34 (36.1 ± 1.34)	35.5 ± 1.03 (35.5 ± 1.03)	40.0 ± 1.4 (40.0 ± 1.4) <sup>2</sup>
Serum 25(OH)D [ng/ml (nmol/liter)]	33.1 ± 1.01 (82.8 ± 2.53)	31.8 ± 0.77 (79.5 ± 1.93)	30.2 ± 0.88 (75.5 ± 2.2) <sup>2</sup>
Serum 1,25(OH) <sub>2</sub> D [pg/ml (pmol/liter)]	34.1 ± 0.78 (81.8 ± 1.87)	35.7 ± 0.66 (85.7 ± 1.58)	34.5 ± 0.65 (82.8 ± 1.56)
Calcium absorption (% AD/liter, wt corrected)	24.2 ± 0.53	26.9 ± 0.72	27.9 ± 0.68
Serum osteocalcin [ng/ml (µg/liter)]	4.04 ± 0.10 (4.04 ± 0.10)	3.76 ± 0.11 (3.76 ± 0.11)	3.63 ± 0.11 (3.63 ± 0.11)
Urine NTx:Cr (nmol BCE/mmol Cr)	53.1 ± 2.13	50.6 ± 2.21	50.2 ± 2.61
Spine BMD (g/cm <sup>2</sup> )	0.98 ± 0.02	0.99 ± 0.01	1.06 ± 0.01
Femoral neck BMD (g/cm <sup>2</sup> )	0.74 ± 0.01	0.75 ± 0.01	0.79 ± 0.01 <sup>23</sup>
T-score (spine)	-1.88 ± 0.14	-1.76 ± 0.12	-1.22 ± 0.11 <sup>23</sup>
T-score (femoral neck)	-2.02 ± 0.06	-1.93 ± 0.06	-1.57 ± 0.05 <sup>23</sup>
Serum bioavailable estradiol (pg/ml) <sup>1</sup>	1.8 ± 0.04 (ND–2.4)	3.1 ± 0.04 (2.4–3.8)	5.8 ± 0.17 (3.9–12.8)
(pmol/liter)	6.6 ± 0.15 (ND–8.8)	11.4 ± 0.15 (8.8–13.9)	21.3 ± 0.62 (14.3–47.0)
N	135	133	134
Age (yr)	71.3 ± 0.30	71.4 ± 0.31	71.2 ± 0.31
Age at menopause (yr)	48.1 ± 0.56	48.0 ± 0.56	47.4 ± 0.56
Weight (kg)	62.2 ± 0.86	69.1 ± 1.02 <sup>2</sup>	74.9 ± 1.15 <sup>23</sup>
Total body fat (kg)	23.6 ± 0.7	28.4 ± 0.8 <sup>2</sup>	32.8 ± 0.8 <sup>23</sup>
Calcium intake (mg/d)	766 ± 26.4	750 ± 29.6	728 ± 23.2
Serum ionized calcium [mg/dl (mmol/liter)]	4.96 ± 0.01 (1.24 ± 0.002)	4.96 ± 0.01 (1.24 ± 0.002)	4.91 ± 0.012 (1.23 ± 0.003) <sup>23</sup>
Serum PTH [pg/ml (ng/liter)]	34.3 ± 1.2 (34.3 ± 1.2)	37.4 ± 1.2 (37.4 ± 1.2)	40.0 ± 1.4 (40.0 ± 1.4) <sup>2</sup>
Serum 25(OH)D [ng/ml (nmol/liter)]	33.6 ± 1.0 (83.8 ± 2.5)	31.8 ± 0.83 (79.5 ± 2.08)	29.7 ± 0.83 (74.3 ± 2.08) <sup>2</sup>
Serum 1,25(OH) <sub>2</sub> D [pg/ml (pmol/liter)]	34.5 ± 0.73 (82.6 ± 1.73)	35.4 ± 0.66 (85.0 ± 1.58)	34.4 ± 0.72 (82.6 ± 1.73)
Calcium absorption (% AD/liter, wt corrected)	24.3 ± 0.5	26.0 ± 0.66	28.9 ± 0.73
Serum osteocalcin [ng/ml (µg/liter)]	4.1 ± 0.10 (4.1 ± 0.10)	3.9 ± 0.1 (3.9 ± 0.1)	3.5 ± 0.1 (3.5 ± 0.1) <sup>2</sup>
Urine NTx:Cr (nmol BCE/mmol Cr)	54.7 ± 2.2	53.6 ± 2.3	45.6 ± 2.4
Spine BMD (g/cm <sup>2</sup> )	0.97 ± 0.02	1.00 ± 0.01	1.06 ± 0.01
Femoral neck BMD (g/cm <sup>2</sup> )	0.73 ± 0.01	0.76 ± 0.01	0.80 ± 0.01 <sup>23</sup>
T-score (spine)	-1.96 ± 0.13	-1.71 ± 0.12	-1.17 ± 0.11 <sup>23</sup>
T-score (femoral neck)	-2.10 ± 0.06	-1.88 ± 0.06 <sup>2</sup>	-1.54 ± 0.06 <sup>23</sup>
Serum SHBG (nmol/liter) <sup>1</sup>	80.7 ± 1.8 (26.2–112.9)	138.0 ± 1.21 (113.2–164.7)	222 ± 4.6 (165–437)
N	133	132	136
Age (yr)	70.9 ± 0.3	71.3 ± 0.3	71.7 ± 0.3
Age at menopause (yr)	47.1 ± 0.59	48.9 ± 0.49	47.4 ± 0.59
Weight (kg)	74.9 ± 1.09	68.3 ± 1.04 <sup>2</sup>	63.0 ± 0.96 <sup>23</sup>
Total body fat (kg)	32.8 ± 0.81	27.7 ± 0.77 <sup>2</sup>	24.3 ± 0.75 <sup>23</sup>
Calcium intake (mg/d)	720 ± 24.4	795 ± 30.2	738 ± 25.3
Serum ionized calcium [mg/dl (mmol/liter)]	4.92 ± 0.01 (1.23 ± 0.002)	4.95 ± 0.01 (1.24 ± 0.002)	4.95 ± 0.01 (1.24 ± 0.002)
Serum PTH [pg/ml (ng/liter)]	39.7 ± 1.2 (39.7 ± 1.2)	37.3 ± 1.2 (37.3 ± 1.2)	34.7 ± 1.4 (34.7 ± 1.4) <sup>2</sup>

Serum 25(OH)D [ng/ml (nmol/liter)]	30.5 ± 0.75 (76.3 ± 1.88)	31.6 ± 0.89 (79.0 ± 2.15)	33.2 ± 1.02 (83 ± 2.55) <sup>2</sup>
Serum 1,25(OH) <sub>2</sub> D [pg/ml (pmol/liter)]	35.3 ± 0.76 (84.7 ± 1.82)	34.0 ± 0.62 (81.6 ± 1.49)	35.0 ± 0.71 (84.0 ± 1.70)
Calcium absorption (% AD/liter, wt corrected)	28.5 ± 0.70	26.0 ± 0.62	24.5 ± 0.60
Serum osteocalcin [ng/ml (µg/liter)]	3.4 ± 0.10 (3.4 ± 0.10)	3.87 ± 0.11 (3.87 ± 0.11) <sup>2</sup>	4.14 ± 0.10 (4.14 ± 0.10) <sup>2</sup>
Urine NTx:Cr (nmol BCE/mmol Cr)	43.3 ± 1.69	53.8 ± 2.60 <sup>2</sup>	56.8 ± 2.45 <sup>2</sup>
Spine BMD (g/cm <sup>2</sup> )	1.03 ± 0.01	1.02 ± 0.01	0.98 ± 0.02
Femoral neck BMD (g/cm <sup>2</sup> )	0.79 ± 0.01	0.76 ± 0.01	0.74 ± 0.01 <sup>2</sup>
T-score (spine)	-1.43 ± 0.12	-1.55 ± 0.12	-1.87 ± 0.13 <sup>23</sup>
T-score (femoral neck)	-1.64 ± 0.06	-1.83 ± 0.06	-2.05 ± 0.06 <sup>23</sup>

Values are mean ± SEM. Means were compared between the tertiles of endogenous hormones by ANOVA. ND, Not detectable.

<sup>1</sup> Endogenous hormone levels are given as mean ± SEM (range).

<sup>2</sup>  $P < 0.05$  compared to tertile 1;

<sup>3</sup>  $P < 0.05$  compared to tertile 2 using Tukey's *post hoc* multiple comparison test.

Tab. 15<sup>121</sup>

Hier wird wieder gezeigt, dass höhere Östrogenspiegel mit einem höheren BMI einhergehen. Beides führt zu einem Anstieg der Knochendichte. Den Vorteil von hohen Östrogenspiegeln in Kombination mit hohem BMI für den Knochen zeigt Abb. 40.

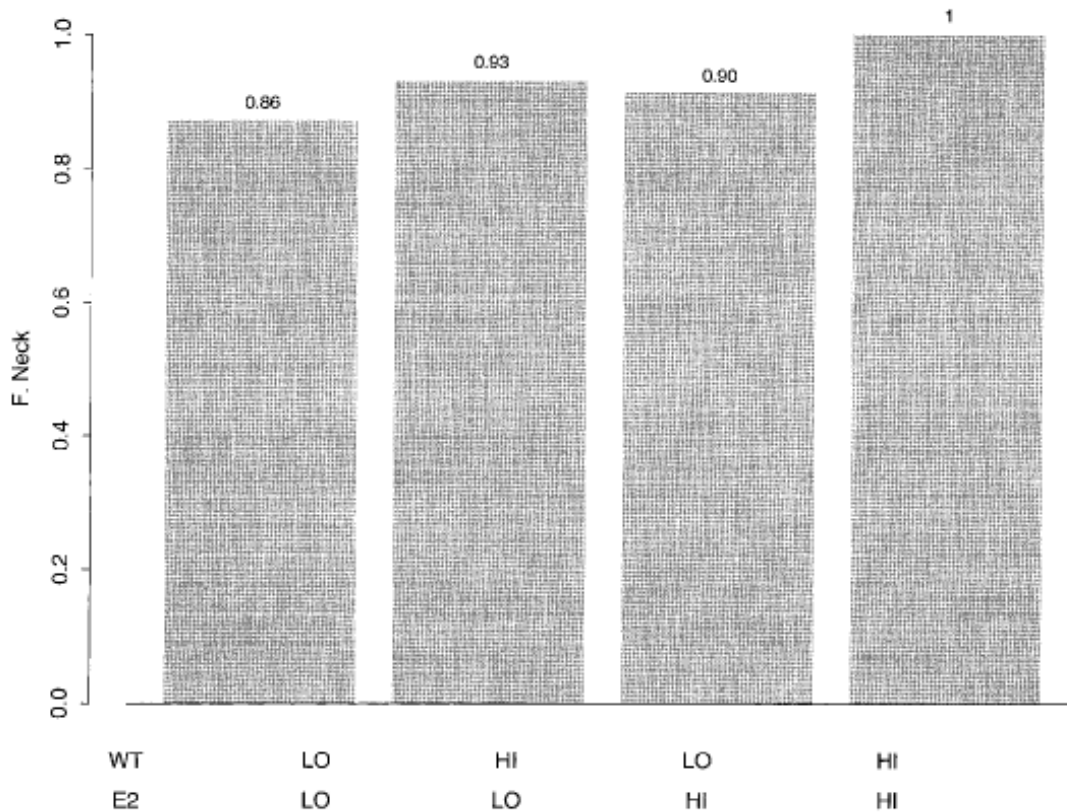


Abb. 40<sup>147</sup>

WT ..... Gewicht

E2 ..... Östrogen

Auch eine Schwangerschaft führt zu einem Anstieg der Knochendichte. Dieser Effekt wird eher der, während einer Schwangerschaft üblichen Gewichtszunahme, zugeschrieben, als den hormonellen Veränderungen.<sup>16</sup>

## 3.4 Vor- und Grunderkrankungen

### 3.4.1 Rheumatoide Arthritis (RA)

#### 3.4.1.1 Die Bedeutung von RA für Osteoporose

Viele PatientInnen mit langjähriger destrukturierender RA leiden an einer generalisierten Osteoporose.<sup>148</sup> Frauen mit RA haben eine 33% höhere Frakturwahrscheinlichkeit im Vergleich zu Frauen ohne RA.<sup>1</sup> Negativ auf den Knochen im Rahmen einer RA wirken sich

Alter über 60, Immobilität, hohe Krankheitsaktivität sowie ein geringer BMI und langjährige Kortisontherapie aus. BMI und Alter sind dabei die entscheidendsten Faktoren.<sup>149</sup> Rheumatoide Arthritis wird häufig durch das Auftreten einer Osteopenie bzw. Osteoporose kompliziert. Man spricht von einer periartikulären Osteoporose. Das heißt, die Osteoporose tritt in unmittelbarer Umgebung des durch die RA geschädigten Gelenkes auf. Es kommt zu einem verstärkten Knochenabbau durch erhöhte Aktivität der Osteoklasten. Gleichzeitig steigen die Knochenabbaumarker an. Eine oft notwendige Kortisontherapie führt zusätzlich zu einer zahlenmäßigen Zunahme der Osteoklasten. Eine geringe Knochendichte und erhöhte Knochenabbaumarker findet man vor allem bei PatientInnen im Frühstadium der Erkrankung.<sup>150</sup> Der größte Knochendichteverlust findet im ersten Erkrankungsjahr statt. Dies spiegelt sich auch in den Knochenumsatzmarkern wider.<sup>148</sup> Die Umsatzmarker steigen sowohl durch die destruktive Erkrankung selbst an als auch durch die begleitende Osteoporose.<sup>151</sup> Mit einer Zunahme der Krankheitsaktivität steigen auch die Marker.<sup>152</sup> Hohe Werte an Umsatzmarkern sprechen also für eine hohe Krankheitsaktivität. PatientInnen mit aktiver RA haben höhere Werte an Knochenabbaumarkern als PatientInnen mit inaktiver Erkrankung.<sup>148</sup> Je höher die Aktivität der Erkrankung, desto höher der Knochendichteverlust.<sup>153</sup> Diese Tatsachen könnten in der klinischen Untersuchung und der Graduierung der Schwere der Erkrankung hilfreich sein.<sup>152</sup> PatientInnen mit RA zeigen einen Abfall der PTH- und Vitamin D Werte.<sup>154</sup>

### **3.4.1.2 Pathophysiologische Zusammenhänge**

Die drei entscheidenden Faktoren in der Entstehung einer Osteoporose bei PatientInnen mit RA sind die entzündliche Aktivität, eine eventuelle Kortisontherapie und die Immobilität durch funktionelle Einschränkungen. Je stärker die funktionelle Beeinträchtigung, desto höher ist das Frakturrisiko.<sup>155</sup> Aufgrund der RA kommt es vermehrt zu Immobilisation. Geringe körperliche Aktivität erhöht bekanntlich das Osteoporoserisiko. Durch die Erkrankung kommt es auch zu Einschränkungen der Gelenksfunktion und die PatientInnen sind weniger sportlich aktiv. Dies führt zu vermehrtem Knochenabbau.<sup>150</sup> Je immobilere ein / e PatientIn ist, desto höher ist der Knochendichteverlust. Außerdem stürzen RA PatientInnen häufiger.<sup>148</sup> Eine Verbesserung der Mobilität sollte soweit als möglich angestrebt werden.<sup>156</sup> Im Rahmen der RA wird der Knochen von zwei Seiten beeinträchtigt. Einerseits kommt es zu destruktiven Veränderungen, andererseits entsteht, teilweise auf Grund einer notwendigen Kortisontherapie, teilweise durch die entzündlichen Veränderungen, ein Knochendichteverlust

bis hin zu einer manifesten Osteoporose. Viele RA PatientInnen benötigen eine Kortisontherapie. Diese bedingt bekanntlich einen Knochendichteverlust und gilt als Risikofaktor für eine Osteoporose.<sup>150</sup> Eine Kortisontherapie führt unter anderem zu einer Abnahme des Kalziums im Körper. Ob der Knochendichteverlust alleine auf das Kortison zurückzuführen ist, ist unklar. Eine Kortisontherapie erhalten nämlich vor allem PatientInnen, die einen höheren Grad der RA aufweisen. Auch Methotrexat hat einen negativen Einfluss auf die Knochendichte.<sup>148</sup>

Die chronische Entzündung bei RA ist ein weiterer Risikofaktor für die Entstehung der Osteoporose.<sup>157</sup> Entzündliche Zellen verändern die Mediatorenausschüttung von Knochenzellen, verändern ihre Fähigkeit auf systemische Hormone zu antworten, und greifen die Knochenmatrix direkt an.

Die Osteoklasten sind ein Teil des Makrophagen / Monozyten Systems. Bei Vorhandensein des Macrophage colony stimulating factors (M – CSF) und des Receptor activator of nuclear kappaB ligands (RANKL) kommt es zu einer Differenzierung von Makrophagen zu Osteoklasten.<sup>150</sup> Dabei ist das Vorhandensein des RANKL für die Entstehung und die Aktivität von Osteoklasten erforderlich. Östrogene und Kortison können diesen Rezeptor beeinflussen.<sup>158</sup> Inflammatorische Zytokine und Prostaglandine, die durch die Grunderkrankung erhöht sind, führen zu einer Ausschüttung des RANKL und triggern damit den Effekt. PatientInnen mit geringerer Knochendichte und höheren Knochenabbaumarkern zeigen einen Anstieg von Interleukin (IL) - 1, IL – 6 und Tumornekrosefaktor (TNF)  $\alpha$ . Abb. 41 zeigt die Auswirkungen der Entzündungsmarker auf den Knochen.<sup>150</sup>

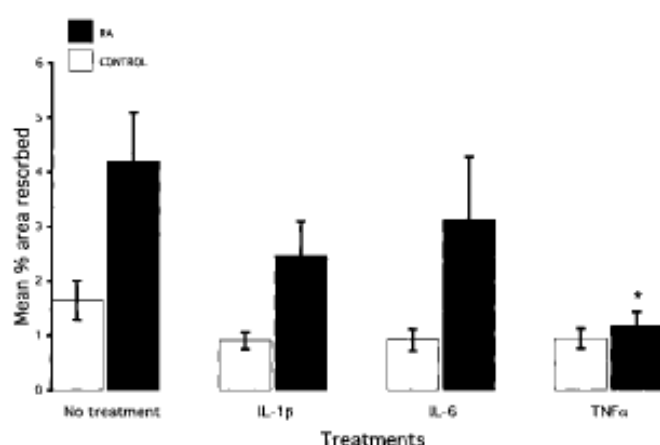


Abb. 41<sup>150</sup>

Entzündliche Zytokine, vor allem IL - 1 und TNF  $\alpha$ , reagieren mit dem Knochen und verändern die Knochenmarker. Sie sind direkt an der pathologischen Knochenresorption im Rahmen entzündlicher Knochenkrankungen beteiligt.<sup>159</sup>

IL – 1 und TNF –  $\alpha$  steigern den Knochenabbau und vermindern den Knochenzubau.<sup>160</sup> Gleichzeitig führen die entzündlichen Peptide zu einer verminderten Kalzifizierung des Knochens.<sup>161</sup> Höhere IL – 6 Werte sind mit einer Erhöhung der Knochenabbaumarker und einer Abnahme der Knochenanbaumarker verbunden. Es besteht außerdem ein Zusammenhang zwischen IL – 6 und der Osteoklastendifferenzierung.<sup>157</sup> Vor allem bei Erkrankungen, die mit einer hohen Knochenresorption einhergehen, spielt IL – 6 eine Rolle in der Osteoklastenentstehung.<sup>162</sup> IL – 1 und TNF -  $\alpha$  fördern den Knochenabbau und hemmen die Kollagensynthese in Osteoblasten, und damit die Knochenformation.<sup>154</sup> TNF -  $\alpha$  führt in Kombination mit Receptor activator of nuclear kappaB (RANK) zu einer RANK Erhöhung und damit zu einer Potenzierung der Osteoklastenaktivität. IL – 1 stimuliert den Osteoklasten – Aktivator – Faktor. Sowohl TNF –  $\alpha$  als auch IL – 1 stimulieren auch noch andere Polypeptide, die sich negativ auf den Knochen auswirken.<sup>163</sup> Das RANKL – RANK System hängt eng mit dem Osteoprotegerin zusammen, das ebenfalls Einfluss auf die Osteoklasten hat.<sup>158</sup> Diese Erkenntnisse stimmen auch mit der Tatsache überein, dass eine erhöhte Krankheitsaktivität zu einem vermehrten Knochenabbau führt.<sup>157</sup> Zum besseren Verständnis sind die beschriebenen Vorgänge in Abb. 42 bildlich dargestellt.

#### Osteoprotegerin (OPG) und RANK-Ligand (RANK-L)

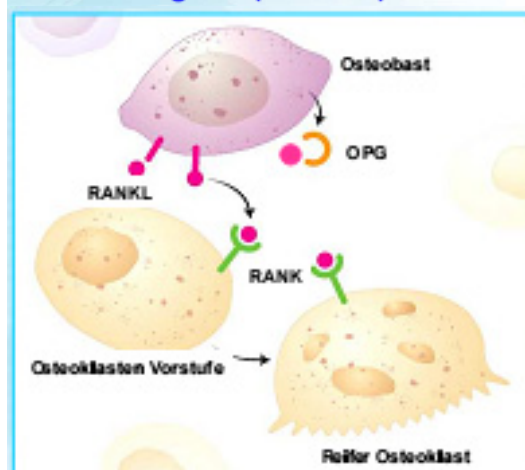


Abb. 42

Eine Knochendensitometrie, also eine Messung der Knochendichte, erlaubt keine Unterscheidung zwischen destruktiven und osteoporotischen Veränderungen am Knochen.<sup>153</sup> Während die periartikuläre Osteoporose durch einen lokal vermehrten Knochenabbau zustande kommt, entsteht die generalisierte Osteoporose durch ein Ungleichgewicht im Knochenstoffwechsel.<sup>148</sup>

### 3.4.1.3 Klinische Aspekte

Durch die verminderte Knochendichte haben PatientInnen mit RA ein erhöhtes Frakturrisiko. PatientInnen mit RA haben ein doppelt so hohes Risiko eine Hüftfraktur zu erleiden wie gesunde Gleichaltrige. Einerseits haben PatientInnen mit RA eine verminderte Knochendichte, andererseits ist das erhöhte Risiko darauf zurückzuführen, dass PatientInnen mit RA funktionelle Gelenkeinschränkungen und ein erhöhtes Sturzrisiko haben. In der Osteoporosebehandlung von PatientInnen mit RA ist daher zusätzlich eine Sturzprophylaxe durchzuführen.<sup>154</sup>

Neben dem Alter des/der Patienten/in, der Immobilität und der entzündlichen Aktivität sind das Gewicht und eine Kortisontherapie in der klinische Feststellung einer möglichen Osteoporose zu beachten. Die entzündliche Aktivität wird über das CRP (C – reaktives – Protein) bestimmt, wobei Werte über 20 mg pro Liter als Risikofaktor zählen.<sup>164</sup> Jene PatientInnen mit erhöhtem CRP haben eine deutlich geringere Knochendichte.<sup>165</sup> Ein erhöhtes CRP bei PatientInnen mit RA sollte also gesenkt werden.<sup>152</sup>

Tab. 16 gibt die klinischen Faktoren wieder, die das Osteoporoserisiko erhöhen.

	Spine L2-4			Total hip			Femoral neck		
	T≤-2.5 (n=66)	T>-2.5 (n=327)	p Value	T≤-2.5 (n=56)	T>-2.5 (n=324)	p Value	T≤-2.5 (n=56)	T>-2.5 (n=324)	p Value
Age (years)	62.8	53.2	<0.001	63.9	53.0	<0.001	63.7	53.1	<0.001
Disease duration (years)	15.9	12.3	0.007	16.9	11.8	<0.001	16.0	11.9	0.005
Body mass index	22.9	24.2	0.006	22.5	24.2	0.002	22.7	24.2	0.005
Number of swollen joints	9.92	7.44	0.01	11.19	7.16	<0.001	11.46	7.11	<0.001
Number of deformed joints	4.16	1.77	<0.001	4.89	1.49	<0.001	4.63	1.54	<0.001
CRP* (mg/l)	18.0	15.8	0.17	20.9	14.7	0.001	19.9	14.9	0.005
ESR* (mm/1st h)	24.7	21.1	0.16	26.6	20.1	0.008	26.5	20.1	0.01
MHAQ*	1.74	1.59	0.06	1.81	1.56	0.002	1.74	1.57	0.02
DAS*	4.88	4.42	0.02	5.08	4.37	0.001	5.05	4.37	0.001
Current use of corticosteroids (%)	66.1	35.3	<0.001	64.8	35.2	<0.001	66.7	34.9	<0.001
Ever use of corticosteroids (%)	80.6	60.3	0.002	85.2	58.7	<0.001	83.3	59.0	0.001
Rheumatoid factor positive (%)	58.3	50.6	0.32	68.6	48.9	0.01	67.3	49.0	0.02
Non-vertebral fracture (%)	33.9	18.6	0.007	37.0	17.3	0.001	44.4	16.0	<0.001

\*CRP = C reactive protein; ESR = erythrocyte sedimentation rate; MHAQ = Modified Health Assessment Questionnaire; DAS = disease activity score.

Tab. 16<sup>149</sup>

Durch diese klinischen Anhaltspunkte kann der Arzt/die Ärztin feststellen, ob eine genauere Untersuchung notwendig ist.<sup>164</sup> Ziel ist es eine Knochendensitometrie nur bei RA PatientInnen durchzuführen, bei denen ein Osteoporoserisiko besteht. Auch der RANKL spielt in der Osteoporoseentstehung, und damit für die Therapie, eine entscheidende Rolle. An diesem Rezeptor regulierend einzugreifen, ist Ziel neuerer pharmakologischer Studien.

Eine Kortisontherapie, vor allem in hohen Dosen über lange Zeit, vermindert die Knochendichte unabhängig von den anderen ossären Risikofaktoren, die durch die Krankheit per se entstehen.<sup>155</sup> Oft ist bei RA PatientInnen jedoch genau diese Therapie notwendig. Die negativen Effekte der Kortisontherapie entstehen ab einer Menge von über 5mg pro Tag.<sup>148</sup> Nach der Beendigung der Kortisontherapie ist der Knochendichteverlust teilweise reversibel.<sup>166</sup> Heutzutage kann man sich jedoch damit behelfen, die Osteoporose prophylaktisch zu behandeln. Hierzu werden Bisphosphonate und Calcitriol verwendet. Außerdem stehen heute auch schon knochensparende Kortikoide zur Verfügung.<sup>160</sup> Nicht bei allen PatientInnen mit RA ist es sinnvoll, eine DXA durchzuführen. Daher sollte Risikofaktoren wie hohem Alter, langer hoch aktiver Erkrankung, Immobilität, und lang dauernder Kortisontherapie besondere Beachtung geschenkt werden.<sup>156</sup>

### 3.4.1.4 Zusammenhänge zwischen RA und BMI

Ein BMI in den unteren Bereichen vermindert die Knochendichte bei RA - PatientInnen.<sup>149</sup>

Ein geringer BMI geht mit einer größeren Gelenkszerstörung einher als ein hoher BMI (Tab. 17).

	All patients (n = 767)	BMI			P†
		Normal (<25 kg/m <sup>2</sup> ) (n = 303 [39.5% of total])	Overweight (25–29.9 kg/m <sup>2</sup> ) (n = 315 [41.1% of total])	Obese (≥30 kg/m <sup>2</sup> ) (n = 149 [19.4% of total])	
Women, %	71.6	71.9	66.0	82.6	0.000
Age, mean ± SD	57.2 ± 13	54.9 ± 13	58.8 ± 12	58.7 ± 12	0.000
Current smoker, %	21.8	28.0	19.7	13.5	0.008
Disease duration, mean ± SD months	11.5 ± 7	12.3 ± 7	11.3 ± 7	11.0 ± 7	0.249
RF positive, %	60.9	64.4	60.0	55.7	0.191
DAS28, mean ± SD	4.8 ± 1.5	4.6 ± 1.6	4.9 ± 1.4	4.9 ± 1.5	0.048
DAS28 >5.1, %	45.8	43.6	45.1	51.7	0.000
CRP, mean ± SD mg/liter	21.5 ± 25	20.5 ± 25	22.0 ± 25	22.4 ± 24	0.676
General health (NRS 0–10), mean ± SD score	3.2 ± 2.0	3.0 ± 2.0	3.3 ± 1.9	3.7 ± 1.9	0.000
Pain (NRS 0–10), mean ± SD score	4.3 ± 2.6	3.9 ± 2.5	4.5 ± 2.6	4.6 ± 2.8	0.010
Function (FFbH), mean ± SD score	75 ± 20	79 ± 18	73 ± 20	69 ± 21	0.000
Symptomatic OA, %	26.2	18.2	28.6	37.6	0.000
Osteoporosis, %	11.3	12.5	12.1	7.4	0.232
Comorbid conditions, mean ± SD number	1.8 ± 1.4	1.3 ± 1.8	2.0 ± 1.9	2.2 ± 1.9	0.000
DMARD therapy, %	95.2	93.6	96.7	95.4	0.148

\* RF = rheumatoid factor; DAS28 = Disease Activity Score in 28 joints; CRP = C-reactive protein; NRS = Numerical Rating Scale; FFbH = Hannover Functional Questionnaire; DMARD = disease-modifying antirheumatic drug.

† P for differences among the 3 BMI groups, by analysis of variance for continuous variables or chi-square test for categorical variables.

Tab. 17<sup>167</sup>

Untergewichtige RA PatientInnen mit funktioneller Einschränkung weisen das größte Frakturrisiko in der Gruppe der RA PatientInnen auf.<sup>155</sup>

Der BMI ermöglicht eine Vorhersage der Stärke der radiologischen Knochenveränderungen (Abb. 43).

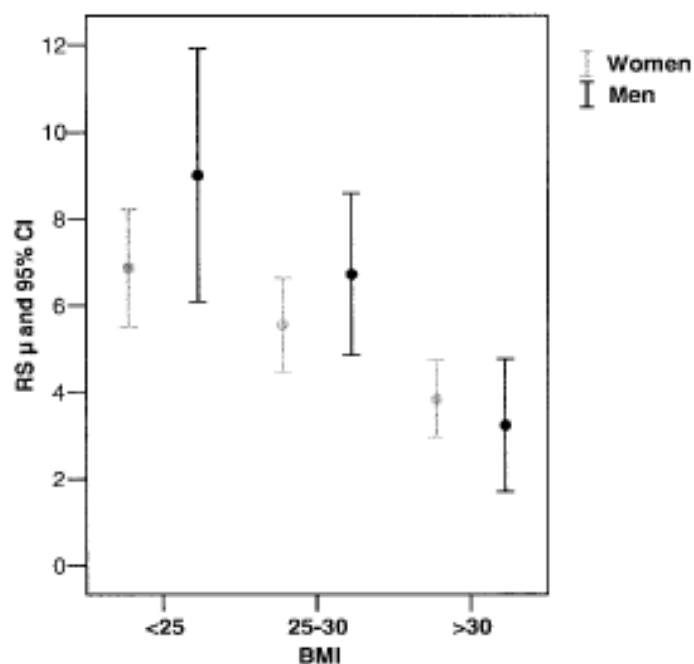


Abb. 43<sup>167</sup>

Außerdem kommt es bei PatientInnen mit einem niedrigen BMI zu einem rascheren Fortschritt der Erkrankung.

Normalgewicht gilt erstaunlicherweise auch als Risikofaktor für eine Gelenkszerstörung bei RA. Fettgewebe soll laut einer Studie antiinflammatorische Interferone produzieren.<sup>167</sup> Mit steigendem BMI nimmt das Frakturrisiko von RA PatientInnen ab. Eine funktionelle Einschränkung allerdings steigert das Risiko.<sup>155</sup> PatientInnen mit Übergewicht haben nun zwar weniger Gelenksdefekte, jedoch mehr Schmerzen, sind funktionell eingeschränkter und haben eine geringere Lebensqualität als normal- und untergewichtige PatientInnen mit RA.<sup>168</sup>

### 3.4.2 Prävalente Frakturen

#### 3.4.2.1 Die Bedeutung von prävalenten Frakturen für Osteoporose

Frühere Frakturen gelten als Risikofaktor für Osteoporose (Abb. 44).

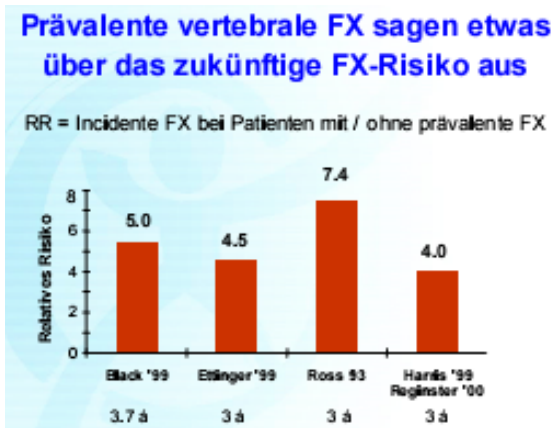


Abb. 44

Zwei Bedingungen erhöhen das Frakturrisiko nach stattgehabter Fraktur. Diese sind eine Osteoporose und eine erhöhte Fallneigung.<sup>168</sup> Eine stattgehabte Fraktur erhöht das Risiko eine weitere Fraktur zu erleiden um ca. 16%.<sup>169</sup>

Bei PatientInnen mit einem vorhergehenden Knochenbruch lässt sich tatsächlich signifikant häufiger eine Osteoporose finden. Abb. 45 dokumentiert den relativen Risikoanstieg nach einer Fraktur.

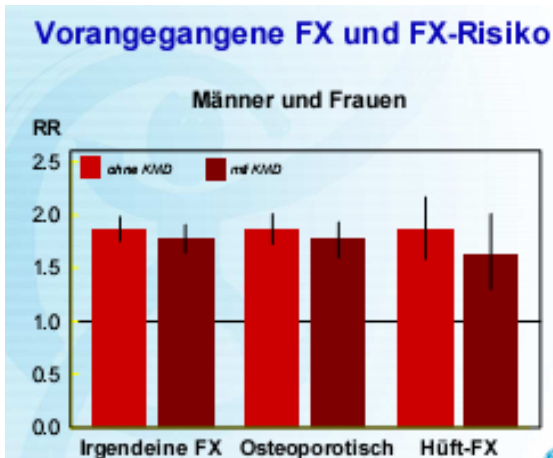


Abb. 45

Es besteht ein umgekehrter Zusammenhang zwischen der Anzahl vorhergehender Frakturen und der Knochendichte. Dass heißt, je öfter ein / e PatientIn einen Bruch erleidet, desto schlechter wird sein/ihr Knochen. Ein Vergleich der Z - Werte anhand der Anzahl erlittener Frakturen ist in Abb. 46 zu sehen.

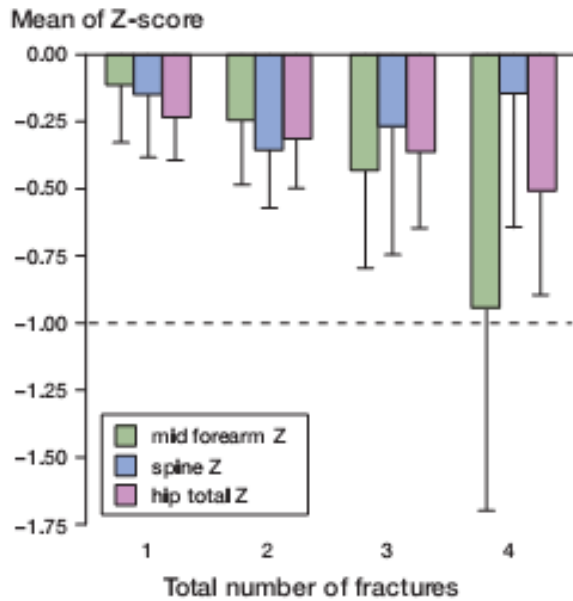


Abb. 46<sup>170</sup>

Eine stattgehabte Fraktur prädisponiert also für eine weitere Fraktur<sup>49</sup>, was bedeutet, dass PatientInnen, die bereits eine Fraktur erlitten haben, im Vergleich zu PatientInnen ohne prävalente Fraktur, eine höhere Wahrscheinlichkeit haben eine weitere Frakturen zu erleiden. Das Risiko einer weiteren Fraktur ist nach zwei oder mehr Frakturen sogar auf das 5,9 – fache im Vergleich zu PatientInnen ohne vorhergehende Fraktur erhöht.<sup>171</sup> Dies sollte im klinischen Management berücksichtigt werden.<sup>172</sup> Auch eine prämenopausale Fraktur erhöht das postmenopausale Frakturrisiko um bis zu 30%.<sup>173</sup>

Das größte Risiko für eine weitere Fraktur findet sich bis ein Jahr nach der ersten Fraktur (Tab. 18).

	Subjects With New Vertebral Fracture in First Year of Study, No. (%) <sup>*</sup>	Relative Risk (95% Confidence Interval) <sup>†</sup>	P Value <sup>†</sup>
Overall population (n = 2570)	163 (6.56)	...	...
Vertebral fractures at baseline, No. (%)			
0 (n = 1076)	20 (1.9)	...	...
1 (n = 495)	22 (4.6)	2.6 (1.4-4.9)	.002
≥1 (n = 1494)	143 (9.9)	5.1 (3.1-8.4)	<.001
≥2 (n = 999)	121 (12.5)	7.3 (4.4-12.3)	<.001

<sup>\*</sup>Kaplan-Meier estimate of the survival function.  
<sup>†</sup>Cox regression model; data are for comparison vs group with 0 baseline vertebral fractures. Ellipses indicate data not applicable.

Tab. 18<sup>172</sup>

Vor allem PatientInnen mit einer vertebraalen Fraktur sind höchst gefährdet eine weitere Fraktur zu erleiden.<sup>170</sup> Aufgetretene Wirbelfrakturen prädisponieren sowohl zu weiteren vertebraalen Frakturen als auch zu jeglichen anderen Frakturen. Das Frakturrisiko nimmt mit jeder zusätzlichen vertebraalen Fraktur weiter zu (Abb. 47 und 48).<sup>56</sup>

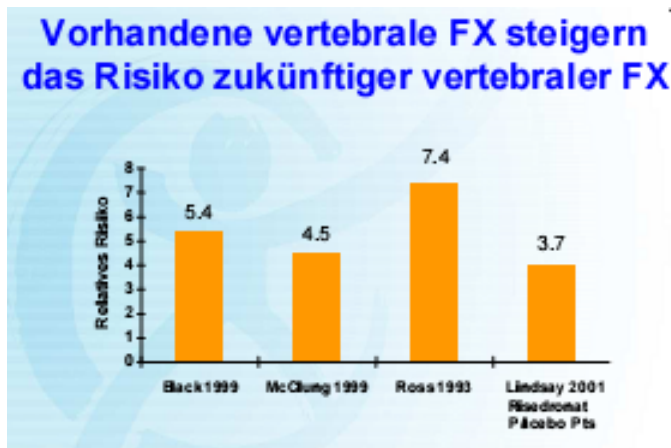


Abb. 47



Abb. 48

Viele Frakturen führen zu Immobilität, da sie mit Bettruhe behandelt werden. Dadurch kommt es zu einer Verminderung der Knochendichte und das Risiko für eine weitere Fraktur steigt. Die Beweglichkeit der PatientInnen ist für die Knochendichte entscheidend, was Tab. 19 darstellt.

Patient characteristics according to heel-toe walking ability and ability to perform standups

Variable	High fall risk: both abnormal heel-toe	Low fall risk: both normal heel-toe	P
----------	--	-------------------------------------	---

	(EPIDOS grade 3, 4) and inability to stand x5 (n = 27)	(EPIDOS grade 1, 2) and able to stand x5 (n = 48)	
Age (yr)	74 (6)	73 (6)	0.18
Duration RA (yr)	17 (10)	17 (11)	0.93
HAQ score <sup>†</sup>	2.3 (0.35)	1.3 (0.66)	< 0.0001
Early morning stiffness (min)*	30 (15–60)	30 (15–60)	0.16
Swollen joint count (/28)*	6 (3–10)	7 (3–9)	0.60
Tender joint count (/28)*	13 (9–18)	4 (2–7)	< 0.0001
ESR (mm/h)	34 (23)	31 (20)	0.77
Hours on feet per day	5 (2)	7 (4)	0.034
LS BMD Z scores	0.46 (1.51)	0.56 (1.90)	0.81
FN BMD Z score	-0.56 (0.86)	-0.19 (0.82)	0.07

Tab. 19<sup>174</sup>

### 3.4.2.2 Pathophysiologische Zusammenhänge



Abb. 49

Die mikroarchitektonischen Veränderungen im Knochen nach einem Bruch vermindern die mechanische Stärke des Knochens. Dies bedeutet aber, dass das steigende Frakturrisiko nach einer stattgehabten Fraktur unabhängig ist von der Ursache des ersten Bruches.<sup>175</sup>

Außerdem nimmt durch Immobilität als Frakturfolge die Osteoporose zu. PatientInnen, die eine Hüftfraktur erlitten haben, zeigen gehäuft vertebrale Deformitäten.<sup>56</sup> Vertebrale Deformitäten findet man vermehrt bei PatientInnen mit einem oder mehreren der bekannten Osteoporoserisikofaktoren, zu denen auch eine stattgehabte Fraktur zählt (Tab. 20).<sup>56</sup>

	Total		Vertebral deformity			Multiple vertebral deformities			Fracture Grade 2 or 3		
	<i>n</i>	%	<i>n</i>	%	%	<i>n</i>	%	%	<i>n</i>	%	%
0	241	71.5	49	59.0	20.3	24	64.9	49.0	35	60.3	14.5
1 or more	96	28.5	34	41.0	42.7	13	35.1	38.2	23	39.7	24.0
Totals	337	100	83	100		37	100		58	100	

Vertebral deformity: Chi-squared=7.131,  $p=0.0078$

Multiple vertebral deformities: Chi-squared=0.237,  $p=0.63$  (ns)

Tab. 20<sup>56</sup>

Des Weiteren prädisponiert eine stattgehabte Fraktur zu vermehrter Sturzneigung. Eine genetische Prädisposition zu Frakturen dürfte ebenfalls eine Rolle spielen.

### 3.4.2.3 Klinische Aspekte

Die im Folgenden beschriebenen Punkte sollten im Management nach stattgehabter Fraktur berücksichtigt werden.

- Alle postmenopausalen Patientinnen sollten nach einer Fraktur auf eine Osteoporose untersucht werden.
- Eine ausreichende Kalziumzufuhr sollte gewährleistet sein.
- Eine Osteoporosetherapie sollte rechtzeitig eingeleitet werden.

Damit sollte sich die schlechte Rate an erkannter und behandelter Osteoporose bei PatientInnen nach einer Fraktur verbessern.<sup>173</sup> Dass dies nicht wirklich der Fall ist, beweist Tab. 21.

### Behandeln Ärzte eine Osteoporose nach Hüftfraktur?

Zentrum	I	II	III	IV
n	163	148	140	51
DKA	12%	12%	13%	24%
Ca-Suppl.	27%	1%	3%	25%
Östrogene	10%	6%	0%	14%
Alendronat	8%	2%	4%	10%
Calcitonin	11%	0%	0%	14%
Raloxifen	0.1%	0%	1%	6%
Gesamt	29.1%	8%	5%	37%

Tab. 21

Ein Armbruch verdoppelt das Risiko eine andere Fraktur zu erleiden. Radiusfrakturen auf der einen Seite führen zu einer Zunahme der Wahrscheinlichkeit, dass auch am anderen Unterarm eine Fraktur auftritt.<sup>176</sup> Eine Fraktur im Handgelenkbereich verdoppelt das Hüftfrakturrisiko und verdreifacht das Risiko eine vertebrale Fraktur zu erleiden.<sup>171</sup> Eine Radiusfraktur nach dem 70. Lebensjahr verdoppelt das Hüftfrakturrisiko. Eine Wirbelfraktur prädisponiert zu weiteren vertebrealen Frakturen und starkem Knochendichteverlust.<sup>170</sup> Das Risiko einer weiteren vertebrealen Fraktur steigt mit der ersten Wirbelkörperfraktur auf das 4 – fache.<sup>171</sup> Je mehr vertebrale Frakturen auftreten, desto höher ist das Risiko weiterer Frakturen (Abb. 50).<sup>172</sup>

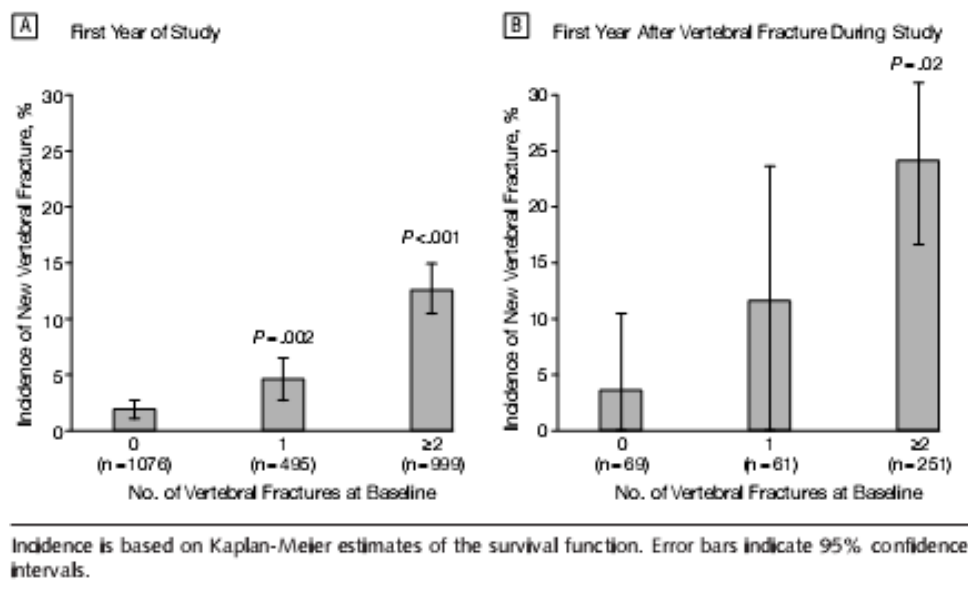


Abb. 50<sup>172</sup>

Dies liegt einerseits an der vermehrten Fallneigung auf Grund der Kyphose, andererseits liegt es natürlich an der generalisierten Abnahme der Knochenstärke bei OsteoporosepatientInnen.<sup>175</sup> Vorhergehende Frakturen sollten demnach im Rahmen jedes Osteoporosescreenings erfragt werden. PatientInnen mit einer vorhergehenden Fraktur sollen als Risikogruppe für eine Osteoporose angesehen und die Knochendichte soll gemessen werden. Schon bei geringer Knochendichteminderung sollen PatientInnen mit einer oder mehreren vorangegangenen Frakturen einer Therapie zugeführt werden.<sup>175</sup> Außerdem sollten PatientInnen über 55 Jahren mit einem Knochenbruch auf eine Osteoporose untersucht werden, da diese in dieser Altersgruppe nach einer Fraktur in bis zu 50%! auftritt.<sup>170</sup> Je älter ein / e PatientIn ist, desto unwahrscheinlicher wird nach einer Fraktur eine Osteoporosetherapie begonnen. Genau hier sollte ein Umdenken stattfinden, da eine postmenopausale Fraktur solange als osteoporosebedingt gilt, bis das Gegenteil bewiesen ist.<sup>177</sup> Ist eine Osteoporose bereits diagnostiziert, wird nach einer Fraktur viel eher reagiert, und versucht eine weitere Fraktur zu vermeiden. Auch PatientInnen mit höherer Bildung erhalten eher eine Osteoporosetherapie.<sup>178</sup>

Die höchsten Kosten verursachen Hüftfrakturen. PatientInnen mit einer Hüftfraktur weisen eine geringere femorale Knochendichte im Vergleich zu PatientInnen ohne Hüftfraktur auf. Es ist aber auch sinnvoll, bei Auftreten einer anderen osteoporotischen Fraktur eine Osteoporosetherapie einzuleiten um einer Hüftfraktur vorzubeugen.<sup>178</sup>

Vor allem im 1. Jahr nach einer Fraktur ist das Risiko für eine weitere Fraktur erhöht. In dieser Zeit erleiden 20% der PatientInnen eine weitere Fraktur. In Zusammenschau mit der Knochendichte sollte eine Therapie also rasch begonnen werden. So kann einer Progression der Osteoporose nach Auftreten einer Fraktur entgegengewirkt werden.<sup>172</sup> Eine Osteoporosetherapie sollte nach jeder Wirbelkörperfraktur, auch ohne Vorliegen von verminderter Knochendichte, überlegt werden. Es wäre hierzu jedoch wichtig, jede vertebrale Fraktur zu erkennen, da sie das Osteoporoserisiko unabhängig davon, ob sie klinisch manifest ist oder nicht, erhöht.<sup>56</sup>

Um nach einer Fraktur eine optimale Therapie für den Patienten / die Patientin herauszuholen, ist eine multidisziplinäre Zusammenarbeit notwendig.<sup>178</sup>

### 3.4.2.4 Zusammenhänge zwischen prävalenten Frakturen und Untergewicht (bzw. Übergewicht)

Eine Fraktur kann als schwer beeinträchtigende Erkrankung zu einer Gewichtsabnahme führen. Dies wiederum bedingt eine Verminderung der BMD. Ob diese Knochendichteabnahme auf die Abnahme des BMIs oder die Fraktur als Grunderkrankung zurückzuführen ist, ist unklar. Auf alle Fälle haben PatientInnen nach einer Fraktur ein geringeres Gewicht und einen geringeren BMI als jene ohne Fraktur Für vertebrale Frakturen zeigt dies Tab. 22.

	Vertebral fractures		p value
	Yes	No	
Number of subjects	35	179	
Age (year)	69.7±7.3	61.3±7.6	0.0001*
Years since menopause	20.0±8.1	12.5±7.6	0.0001*
Body weight (kg)	49.3±8.8	52.4±7.9	0.0355*
Height (cm)	150.1±6.6	152.5±4.7	0.0108*
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	21.7±2.7	22.5±3.3	0.1739
%fat	33.5±7.3	36.1±7.4	0.0584
Alb (g/dl)	4.14±0.29	4.16±0.28	0.7383
Ca (mg/dl)	9.23±0.33	9.30±0.36	0.3104
P (mg/dl)	3.66±0.43	3.83±0.66	0.1438
Alp (IU/l)	252±87	224±61	0.0245*
BUN (mg/dl)	16.5±4.1	16.0±3.4	0.4051
Cr (mg/dl)	0.67±0.15	0.61±0.10	0.0026*
U-Ca/U-Cr	0.21±0.12	0.23±0.12	0.3494
mPTH (pg/ml)	385±168	365±119	0.4313
Total C (mg/dl)	214±35	222±35	0.2370
LDL-C (mg/dl)	128±34	130±35	0.7416
HDL-C (mg/dl)	66.9±18.2	66.6±19.2	0.9390
TG (mg/dl)	97.0±36.5	126.4±65.8	0.0110*
L-BMD (g/cm <sup>2</sup> )	0.631±0.104	0.789±0.123	0.0001*
L-BMD (Z score)	-0.767±1.065	0.227±1.229	0.0001*
F-BMD (g/cm <sup>2</sup> )	0.543±0.084	0.629±0.093	0.0001*
F-BMD (Z score)	0.012±1.255	0.311±1.364	0.2316
1/3R-BMD (g/cm <sup>2</sup> )	0.437±0.069	0.514±0.068	0.0001*
1/3R-BMD (Z score)	-1.139±1.081	-0.617±1.218	0.0213*
UDR-BMD (g/cm <sup>2</sup> )	0.239±0.047	0.313±0.057	0.0001*
UDR-BMD (Z score)	0.676±1.254	1.486±1.034	0.0001*
Total BMD (g/cm <sup>2</sup> )	0.834±0.069	0.919±0.088	0.0001*

\*p<0.05

Tab. 22<sup>43</sup>

Wirbelkörpereinbrüche führen außerdem zu einer Kompression der Organe. Durch eingeeengte abdominelle Organe kommt es zu vermindertem Appetit und Gewichtsabnahme.

## 3.5 Lebensalter

### 3.5.1 Hohes Alter

#### 3.5.1.1 Die Bedeutung von hohem Alter für Osteoporose

Menschen werden heute auf Grund der medizinischen Möglichkeiten älter. Alte Menschen haben jedoch schlechtere Knochen und stürzen häufiger. Alter zählt neben dem Gewicht zu den entscheidendsten Risikofaktoren für Osteoporose.<sup>16</sup> Der Altersgrenzwert, ab dem die Osteoporosewahrscheinlichkeit deutlich steigt, liegt bei 65 Jahren. Je älter ein Patient / eine Patientin ist, desto höher ist auch sein/ihr Frakturrisiko (Abb. 51).

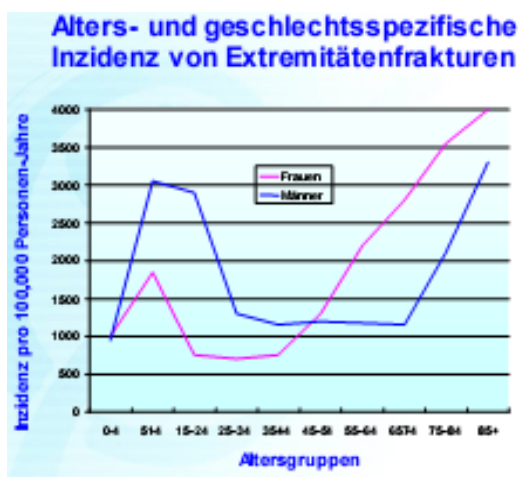


Abb. 51

Da das Durchschnittsalter der Bevölkerung zunimmt, sollte präventiv etwas getan werden, um eine Zunahme der Osteoporosefälle zu vermeiden.

Der Knochendichteverlust im Alter führt zu einem Anstieg des Frakturrisikos (Abb. 52). Das Frakturrisiko steigt mit dem Alter annähernd linear um 10% pro Dekade<sup>175</sup> und zwischen 65 und 75 Jahren steil an.<sup>168</sup> Es verdoppelt sich alle 6-7 Jahre.<sup>169</sup>

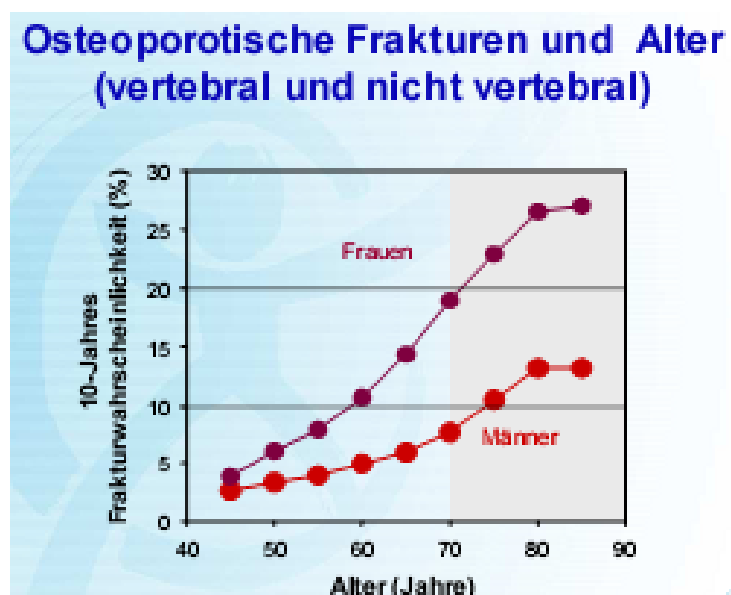


Abb. 52

Das Hüftfrakturrisiko steigt vom 50. bis zum 90. Lebensjahr um das 30 – fache. Hüftfrakturen treten bei Frauen in höherem Alter, also später, auf als bei Männern. Die meisten alten PatientInnen mit Hüftfrakturen, vor allem PatientInnen über 80 Jahren, leiden gleichzeitig an einer Osteoporose. Neben der Abnahme der Knochendichte mit steigendem Alter hängt das hohe Frakturrisiko von weiteren Risikofaktoren für eine Osteoporose ab.<sup>1</sup>

### 3.5.1.2 Pathophysiologische Zusammenhänge

Mit steigendem Alter fällt die Knochendichte. Der Knochenstoffwechsel bei älteren Menschen ist in Richtung Resorption verschoben.<sup>179</sup> Das heißt, der Knochenanbau kommt dem Knochenabbau nicht hinterher. Der Knochen wird innerlich porös und verliert an Stärke.<sup>180</sup> Die Zunahme der Knochenresorption spiegelt sich auch in den Knochenmarkern wider. Die Parameterveränderungen sind in Tab. 23 dargestellt.

Distribution of biochemical parameters according to age

Parameter	60–69 (266–269) <sup>1</sup>	70–79 (143–144)	80+ (22–24)	<i>P</i> for age
<b>FN BMD</b>				
Mean± SD	0.94 ± 0.15	0.89 ± 0.15	0.81 ± 0.13	0.0001
% Osteoporosis	18.4 (49)	35.4 (51)	54.6 (12)	
<b>Free T (pmol/L)</b>				
Mean± SD	42.1 ± 14.6	38.0 ± 14.1	30.9 ± 13.2	0.0001
% Low ( $\leq 31$ ) <sup>2</sup>	19.7 (53)	27.8 (40)	45.8 (11)	
<b>E<sub>2</sub> (pmol/L)</b>				
Mean± SD	69.4 ± 26.5	70.7 ± 20.4	71.5 ± 23.7	0.8
% Low ( $\leq 56$ )	28.8 (77)	20.1 (30)	29.2 (7)	
<b>SHBG (nmol/L)</b>				
Mean± SD	39.0 ± 15.2	43.0 ± 17.7	47.7 ± 20.1	0.0001
% High (>50)	22.5 (60)	28.0 (40)	33.3 (8)	
<b>PTH (pmol/L)</b>				
Mean± SD	3.5 ± 2.1	4.4 ± 2.6	5.7 ± 3.7	0.0001
% High ( $\geq 5$ )	15.7 (42)	33.3 (37)	45.8 (11)	
<b>25OHD (nmol/L)</b>				
Mean± SD	75.9 ± 23.1	70.7 ± 21.0	64.0 ± 14.2	0.0001
% Low ( $\leq 58$ )	26.4 (71)	27.8 (40)	37.5 (9)	
<b>IGF-I (nmol/L)</b>				
Mean± SD	0.53 ± 0.18	0.48 ± 0.13	0.44 ± 0.15	0.0001
% Low ( $\leq 0.40$ )	32.7 (88)	38.9 (56)	50 (12)	

<sup>1</sup> Numbers of subjects are in *parentheses*.

<sup>2</sup> The % low or high refers to the percentage of subjects in the lowest or highest quartile of the relevant biochemical parameter for each age group. Quartile cut-offs are shown in *parentheses*.

Tab. 23<sup>181</sup>

Mit dem Alter steigt der PTH – Spiegel.<sup>181</sup> Vor allem im Winter sinkt der Vitamin D Spiegel und das PTH steigt an.<sup>181</sup> Die Vitamin D Werte sinken bei alten Menschen bis in den nicht mehr messbaren Bereich. Dies hängt einerseits mit dem verminderten Aufenthalt alter Menschen an der Sonne zusammen, andererseits mit dem reduzierten Vitamin D Stoffwechsel. Alte Menschen weisen weniger Vitamin D Rezeptoren auf und produzieren weniger Vitamin D über die Haut.<sup>179</sup> Letzteres kommt vor allem durch eine Verminderung der Hautdicke bei alten Menschen zustande.<sup>46</sup> Außerdem ist die Vitamin D Absorption im Darm

reduziert. Faktoren, die den Vitamin D Stoffwechsel beeinträchtigen, sind in Tab. 24 zu sehen.

Factors associated with plasma calcidiol in men and women

Variable <sup>1</sup>	Coefficient	P
Time outdoors (h/wk)	0.23	0.096
Vitamin D intake (IU/d)	0.04	0.002
Weight (kg)	-0.47	<0.001
Age (y)	-0.71	0.039

<sup>1</sup> Analyzed in multiple-regression model containing these variables as well as sex, travel, season, and season by travel and sex by season interaction terms.

Tab. 24<sup>182</sup>

Vermindertes Vitamin D führt zu verminderter Knochendichte.<sup>182</sup> Eine Vitamin D – Substitution in Kombination mit einer Kalziumsubstitution, da alte Menschen auch zu wenig Kalzium zu sich nehmen, ist oft ratsam.<sup>179</sup> Das vermindert aufgenommene Kalzium in Kombination mit der schlechteren Kalziumabsorption im Darm alter Menschen hat auch einen negativen Einfluss auf das Vitamin D und das Parathormon.<sup>180</sup> Vor allem in Pflege - und Altenheimen ist durch eine Kalzium - und Vitamin D – Substitution mit einer Senkung der Frakturwahrscheinlichkeit zu rechnen (Abb. 53).

### Vitamin D & Calcium: Prävention von FX bei älteren institutionalisierten Frauen

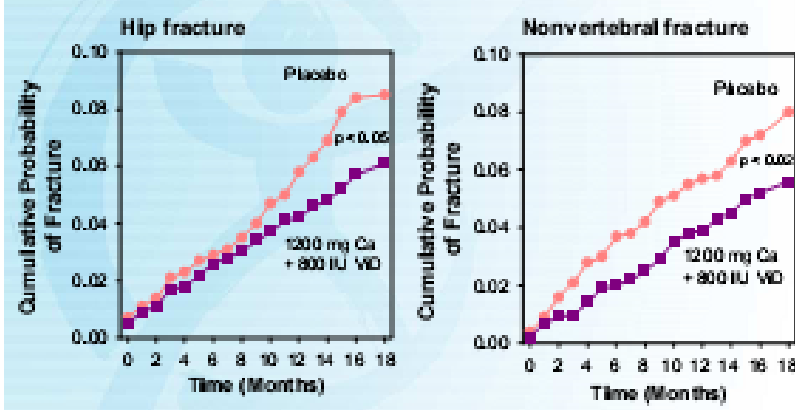


Abb. 53

Präexistente Frakturen erhöhen bekanntlich das Risiko weiterer Frakturen. Stattgehabte Frakturen führen bei alten PatientInnen zu Immobilität und damit zu verminderter Knochendichte. Außerdem haben alte Menschen, besonders nachdem sie bereits eine Fraktur

erlitten haben, Angst vor Stürzen, was ebenfalls zu weniger Bewegung führt.<sup>183</sup> Die neuromuskuläre Reaktionsfähigkeit alter Menschen ist herabgesetzt. Dies führt zu Ungeschicklichkeit und erhöhter Fallneigung.<sup>184</sup> Außerdem sehen alte Menschen schlechter und nehmen oft zahlreiche Medikamente, was die Sturzhäufigkeit und damit das Frakturrisiko weiter erhöht.<sup>185</sup>

Viele alte Menschen sind auch ohne Fraktur immobil, was durch verminderte mechanische Kräfte, durch Muskel - und Fettabbau, und Reduktion der körperlichen Aktivität negative Auswirkungen auf den Knochen hat.

Mit dem Alter nehmen degenerative Veränderungen an der Wirbelsäule zu. Das wiederum erhöht das Frakturrisiko und vermindert die Mobilität.<sup>56</sup> Die degenerativen Veränderungen an der Wirbelsäule müssen bei der Knochendichtemessung berücksichtigt werden, um den tatsächlichen Grad der Osteoporose nicht zu unterschätzen.

Eine Östrogen Therapie im Alter vermindert den, sonst hohen, Knochenumsatz und verlängert die Überlebenszeit der Osteoblasten.<sup>186</sup> Östrogen alleine behebt den komplexen Knochendichteverlust im höheren Alter aber nicht. Eine Hormonersatztherapie hat bei älteren Patienten nur wenig Effekt.<sup>107</sup>

Auch die Osteoblastenproduktion im Knochenmark dürfte im Alter vermindert sein. Die verminderte Zellzahl knochenaufbauender Zellen führt zur Imbalance zwischen Knochenformation und Knochenresorption.<sup>187</sup>

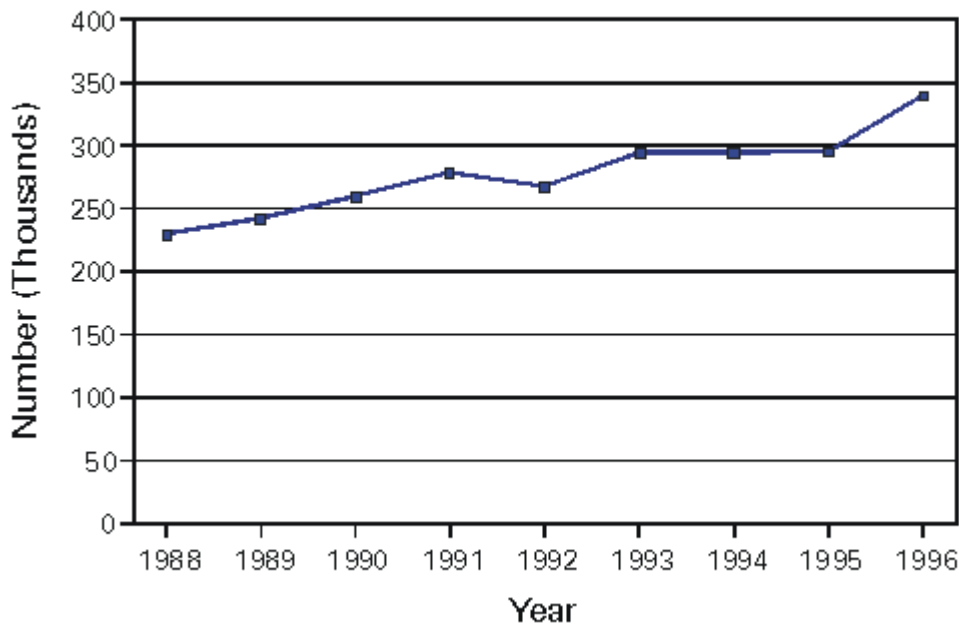
### **3.5.1.3 Klinische Aspekte**

Auch im hohen Alter stoppt der Knochendichteverlust nicht. Da die Bevölkerung älter wird, gewinnen präventive Maßnahmen immer mehr an Bedeutung. Alter sollte nie ein Ausschlusskriterium für eine Therapie sein<sup>183</sup>, da alle bekannten Risikofaktoren auch im Alter existieren. Gerade das ältere Patientengut ist frakturgefährdet und sollte daher einer Therapie zugeführt werden.

Ab dem 50. Lebensjahr ist mit osteoporotischen Radiusfrakturen zu rechnen, ab dem 60. Lebensjahr mit vertebrealen Frakturen und ab dem 70. Lebensjahr mit Hüftfrakturen. Trotz der Tatsache, dass im Alter nicht alle Frakturen vermeidbar sind, sollte nicht auf eine Therapie verzichtet werden, um wenigstens einem Teil der Frakturen vorzubeugen. Das beweisen auch Studien, die einen Therapieerfolg bei älteren PatientInnen untersuchen.<sup>188</sup>

Dies ist besonders relevant, da die steigende Anzahl alter Menschen zu einer steigenden Inzidenz von Hüftfrakturen führt (Abb. 54)

**FIGURE 1. Estimated number of hospital admissions for hip fracture among persons aged ≥65 years — United States, 1988–1996**



**Source:** CDC's National Hospital Discharge Survey.

Abb. 54<sup>189</sup>

PatientInnen mit einem Alter über 80 Jahren gehen weniger, stehen schwerer auf und sehen schlechter. Diese Konstellation vermindert die Knochendichte und erhöht das Sturzrisiko.

Abb. 55 zeigt, dass Selbständigkeit im hohen Alter das Frakturrisiko senkt.<sup>179</sup>

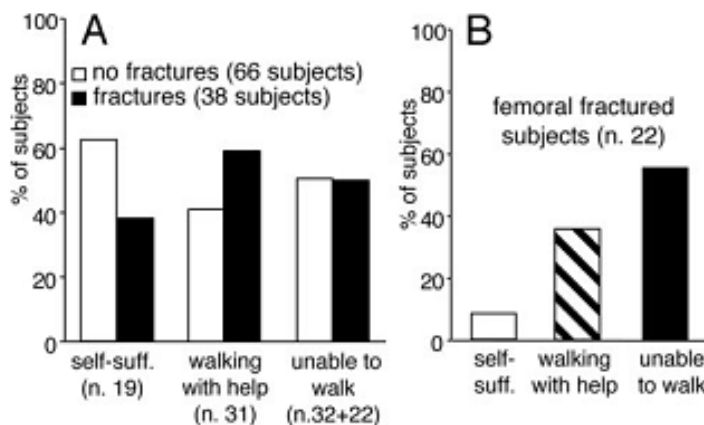


Abb. 55<sup>179</sup>

Alte Menschen stürzen vor allem zu Hause. Daher sollten häusliche Gefahrenquellen wie Teppiche und andere Stolperfallen entfernt werden. Die Reduktion von psychoaffektiven Medikamenten und das Tragen von Hüftprotektoren schützen ebenfalls vor Frakturen. (Abb. 56).<sup>190</sup>



Abb. 56

Zusätzlich sollte eine physikalische Therapie veranlasst werden. Eine adäquate Therapie führt zu besserer Mobilität und unabhängigerem Leben alter PatientInnen.

Frauen über 85 Jahren haben ein 8 – fach erhöhtes Hüftfrakturrisiko gegenüber Frauen zwischen 65 und 75 Jahren.<sup>189</sup> Eine deutliche Erhöhung des Frakturrisikos findet sich auch schon bei 65 – jährigen PatientInnen im Vergleich zu 35 - 45 – jährigen. Hüftfrakturen im Alter sind mit hoher Morbidität und Mortalität assoziiert (Abb. 57).

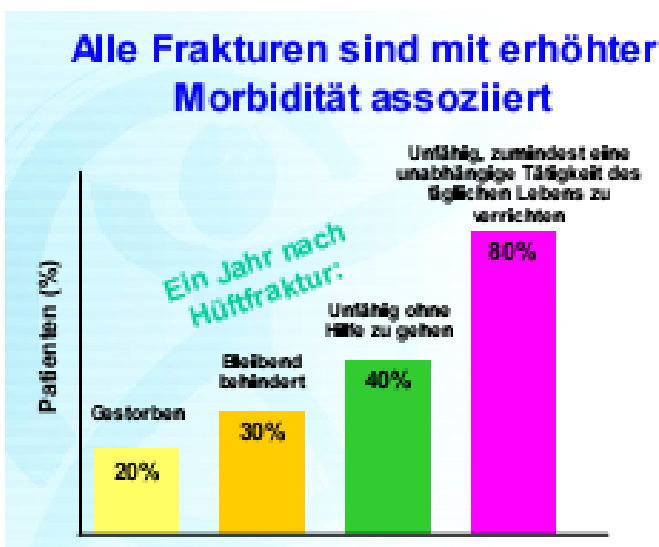


Abb. 57

Die hohe Mortalität nach Hüftfrakturen kommt auch dadurch zustande, dass alte PatientInnen oft multimorbid sind und Hüftfrakturen ja meist bei älteren PatientInnen auftreten.

Kalzium und Vitamin D spielen im Knochenstoffwechsel eine entscheidende Rolle, finden sich bei alten Menschen jedoch häufig in zu geringer Menge. Daher wirkt sich eine Vitamin D

– und Kalziumsubstitution vor allem bei alten PatientInnen positiv auf das Frakturrisiko aus. Eine Studie hat zeigen können, dass schon eine geringe Menge an Vitamin D und Kalzium das Hüftfrakturrisiko alter Menschen halbiert.<sup>46</sup>

### 3.5.1.4 Zusammenhänge zwischen hohem Alter und Untergewicht

Sowohl das Alter als auch der BMI der Bevölkerung steigen. Der Zusammenhang dieser Faktoren und dessen Rolle für die Osteoporose müssen noch genauer untersucht werden. Während es ab dem 50. Lebensjahr zu einer kontinuierlichen Gewichtszunahme kommt, nehmen sehr alte Menschen eher wieder ab.

Vor allem bei älteren PatientInnen sollte man neben dem Alter auch andere Risikofaktoren für eine Osteoporose beachten, um ein Frakturrisiko abschätzen zu können. Hierzu zählt vor allem Untergewicht, das deshalb vermieden werden sollte. Ob im Alter eine Gewichtszunahme oder – abnahme stattfindet, wird laut neueren Studien genetisch festgelegt.<sup>146</sup> Im Vergleich zu PatientInnen, die im Alter Gewicht zulegen, verlieren PatientInnen, die Gewicht abnehmen im Alter 3 – 8 – mal soviel an Knochensubstanz. Das Körpergewicht ist für 10% der Knochendichteveränderungen im Alter verantwortlich.<sup>77</sup> Das Frakturrisiko in Abhängigkeit von BMI und Alter wird in Tab. 25 dargestellt.

Relative Weight Kg/m <sup>2</sup>	Age (years)					Age-Adjusted Relative Risk (<21 relative weight = 1.00)	95% Confidence Interval
	35–39	40–45	45–49	50–54	55–60		
<21 Cases: 192 Pop: 19,363	11.8	10.6	16.6	64.7	49.5	1.00	
21–23 Cases: 200 Pop: 22,068	6.8	9.0	20.5	38.2	54.0	0.82	(0.67, 0.99)
23–25 Cases: 186 Pop: 18,297	17.3	11.1	19.9	38.6	41.0	0.85	(0.70, 1.04)
25–29 Cases: 188 Pop: 18,145	13.7	12.3	16.4	39.3	46.4	0.77	(0.63, 0.95)
29+ Cases: 127 Pop: 12,873	13.5	15.0	23.7	24.5	44.9	0.80	(0.64, 0.99)

Tab. 25<sup>54</sup>

Schwer kranke PatientInnen haben niedrigere BMI – Werte. Diese PatientInnengruppe besteht vor allem aus älteren PatientInnen. Der geringe BMI erhöht das Osteoporoserisiko.

Ein niedriger BMI in Kombination mit schlechter kognitiver Funktion findet sich bei alten Menschen mit Demenz. PatientInnen mit einem schlechten Ergebnis im Mini – Mental – Test und einem niedrigen BMI zeigen schlechte Knochendichtewerte und ein erhöhtes Frakturrisiko, wie in Abb. 58 dargestellt.

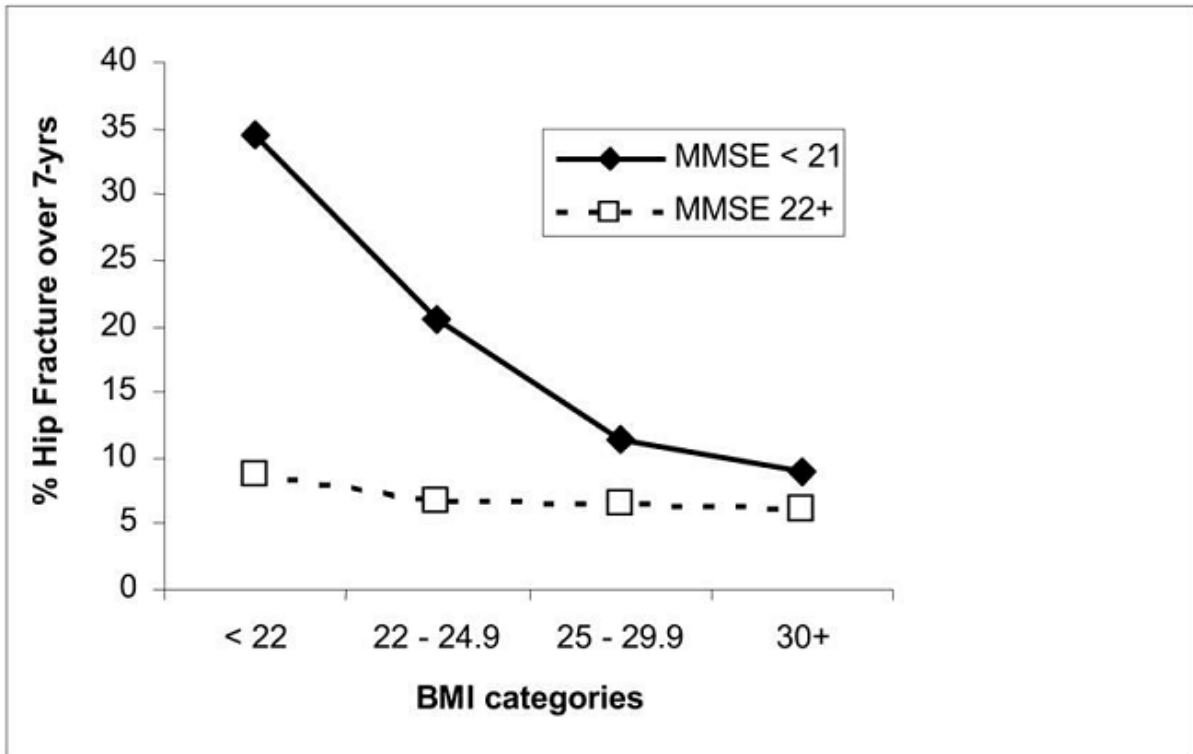


Abb. 58<sup>185</sup>

Demente PatientInnen ernähren sich schlecht und bewegen sich wenig. Trainingsprogramme für untergewichtige demente PatientInnen könnten das Frakturrisiko in dieser Gruppe vermindern.<sup>185</sup> Ähnliches gilt für PatientInnen mit Altersdepression. Auch in dieser Gruppe findet sich ein erhöhtes Sturz – und Frakturrisiko.<sup>191</sup>

Während die Fettmasse im Alter relativ konstant bleibt, nimmt die Muskelmasse mit zunehmender Immobilität ab. Ein Knochendichteverlust im Alter hängt einerseits mit der fettfreien Masse über eine verminderte mechanische Krafteinwirkung auf den Knochen zusammen. Die Fettmasse andererseits spielt über den Östrogenspiegel eine Rolle in der Osteoporoseentstehung.<sup>192</sup> Alte Frauen produzieren ihr gesamtes Östrogen durch Aromatisierung von Androgenen im peripheren Gewebe. Zu diesen aromatisierenden Geweben zählt das Fettgewebe.<sup>193</sup> Während bei Männern also eher die Muskelmasse für die Knochendichte im Alter verantwortlich ist, spielt bei der älteren Frau eher die Fettmasse die Hauptrolle.<sup>192</sup> Auf jeden Fall ist ein höherer BMI auch im Alter protektiv für den Knochen.

## 4. Konklusio

Die Palette der Risikofaktoren für eine Osteoporose ist groß. Die Autorin dieser Arbeit hat sich erlaubt, einige dieser Risikofaktoren genauer zu betrachten. Dabei ist darauf geachtet worden auch auf die Grundlagen der einzelnen Risikofaktoren kurz einzugehen. Besonderes Augenmerk ist auf den BMI und seinen Zusammenhang mit den anderen Risikofaktoren gelegt worden.

Es ist bekannt, dass Übergewicht vor Osteoporose schützt. Diesen Effekt zeigt aber auch schon moderates Übergewicht in einem BMI – Bereich von 26 – 28 kg/m<sup>2</sup>. Extremes Übergewicht, wie es immer häufiger zu finden ist, führt, durch vermehrte Begleiterkrankungen und erhöhtes Sturzrisiko, sogar zu einem erhöhten Frakturrisiko. Ein anderes Phänomen der heutigen Zeit sind Diäten. Bei jeder Gewichtsabnahme ist auf eine ausreichende Kalziumzufuhr zu achten, da es sonst zu einem Verlust von Knochenmasse kommt. Eine krankhafte Gewichtsreduktion findet man bei PatientInnen mit Anorexia nervosa oder anderen Essstörungen. Diese Erkrankungen treten meist in der Phase der Festlegung des Knochendichtespitzenwertes auf. PatientInnen mit einer dementsprechenden Vorgeschichte starten also schon mit schlechteren Knochendichtewerten, was anamnestisch berücksichtigt werden sollte. Eine Gewichtsanamnese sollte ohnehin Teil eines Osteoporosescreenings sein. Unklar ist bis jetzt, ob die Fettmasse oder die fettfreie Masse, in erster Linie die Muskelmasse, für den Anteil des BMI an der Knochengesundheit hauptverantwortlich ist. Neuere Studien gehen eher davon aus, dass die Muskelmasse den positiven Effekt, den der BMI auf den Knochen ausübt, hervorruft. Einer enormen Fettmasse, wie sie bei stark übergewichtigen PatientInnen zu finden ist, wird in manchen Studien sogar ein negativer Effekt nachgesagt.

Auch das Suchtverhalten der Bevölkerung hat sich in den letzten Jahren verändert. Es wird früher Alkohol getrunken und jünger mit dem Rauchen begonnen. Während geringe Mengen an Alkohol protektiv für den Knochen sind, hat jede einzelne Zigarette einen negativen Effekt auf den Knochen. Der Grenzwert, bis zu dem Alkoholkonsum einen positiven Effekt auf den Knochen hat, ist nicht ganz klar definiert, liegt aber bei Männern höher als bei Frauen. Grundsätzlich ist anzumerken, dass RaucherInnen und AlkoholikerInnen ungesünder leben als PatientInnen, die nicht rauchen und nur in moderatem Ausmaß Alkohol zu sich nehmen. RaucherInnen bewegen sich weniger und haben im Durchschnitt weniger Gewicht als NichtraucherInnen. Durch geringere Fett- und Muskelmasse kommt es auch zu einer geringeren Knochendichte. Der geringe BMI ist also, neben dem toxischen Effekt des

Rauchens selbst auf den Knochen, ein Mitverursacher der schlechten Knochendichte. AlkoholikerInnen hingegen erhöhen ihr Frakturrisiko vor allem durch die erhöhte Sturzneigung und eine oft vorhandene Mangelernährung. Dabei fehlt es AlkoholikerInnen vor allem an Kalzium und Vitamin D. Sowohl der Alkoholkonsum als auch das Rauchverhalten sollten in einem Osteoporosescreeing erfragt werden, da RaucherInnen und AlkoholikerInnen als RisikopatientInnen hinsichtlich einer Osteoporose zu betrachten sind. Je länger der Zeitraum zwischen Menarche und Menopause ist, desto besser ist die Qualität des weiblichen Knochens. Ein hoher Östrogenspiegel ist beim weiblichen Geschlecht zeitlich begrenzt. Nach der Menopause fällt sowohl der Östrogenspiegel als auch die Knochendichte rapide ab. In dieser Phase könnte also durch ausreichendes Östrogen einem Knochenverlust vorgebeugt werden. Nun ist eine Östrogen Therapie aber mit zahlreichen Nebenwirkungen verbunden. Hier gibt es zwei Möglichkeiten. Entweder man wählt eine andere Therapieschiene, oder man dosiert die HRT so gering, dass sie protektiv auf den Knochen wirkt und die Nebenwirkungen in einem tolerablen Bereich liegen. Neben der postmenopausalen Phase ist ein ausreichender Östrogenspiegel auch in der Zeit der Menarche notwendig, um das Erreichen eines entsprechenden Knochendichtespitzenwertes zu gewährleisten. Bei PatientInnen mit primärer oder sekundärer Oligo - bzw. Amenorrhö sollte eine Hormonersatztherapie ein Thema sein. Auf jeden Fall sollte die menstruelle Geschichte bei Frauen in einem Osteoporosescreeing erfragt werden. Nicht nur bei der Frau spielt das Östrogen für den Knochen eine wichtige Rolle, wie man heute weiß. Auch beim Mann ist nicht, wie lange vermutet, das Testosteron das entscheidende Hormon für den Knochen, sondern das Östrogen. Bei Männern finden sich ähnliche Phänomene wie bei der Frau. Genauso wie bei der Frau, ist bei Männern, ein gewisser Östrogenspiegel notwendig, um die Knochendichte aufrechtzuerhalten. Außerdem kommt es bei zumindest 50% der Männer im Laufe des Lebens ebenfalls zu einem Abfall des Östrogens, was man als „Postmenopause des Mannes“ bezeichnen könnte. Östrogen ist also das entscheidende Hormon in der Knochengesundheit, sowohl bei der Frau als auch beim Mann.

Immer mehr PatientInnen klagen über rheumabedingte Schmerzen. Viele dieser RheumapatientInnen weisen gleichzeitig eine Osteoporose auf. Dabei ist eine periartikuläre von einer generalisierten Osteoporose zu unterscheiden. Drei Faktoren sind für die Entstehung von Osteoporose bei rheumatoider Arthritis hauptverantwortlich. Dies sind die Immobilität der Patienten, eine hohe Krankheitsaktivität und eine oft notwendige Kortisontherapie. Die Immobilität ist auch ein nach stattgehabten Frakturen auftretendes Problem. Das Frakturrisiko steigt mit jeder erlittenen Fraktur. Dies wird im klinischen Management oft nicht

berücksichtigt. Problematisch gestaltet es sich bei vertebrealen Frakturen. Diese werden klinisch nicht immer manifest und werden daher oft übersehen. In einem klinischen Osteoporosescreeing ist es jedoch wichtig, jede Fraktur als Risikofaktor mit einzubeziehen.

Die Bevölkerung wird immer älter. Alte Menschen stürzen häufiger, machen weniger Bewegung und nehmen zu wenig Vitamin D und Kalzium zu sich. Dies führt zu einer Abnahme der Knochendichte und zu einem erhöhten Frakturrisiko. Damit steigt auch die Frequenz der Frakturen. Gerade im hohen Alter sind Frakturen jedoch mit hoher Morbidität bis hin zum Tod verbunden. Degenerative Wirbelkörper können zu einer Überschätzung der Knochendichte und dadurch zu einer Unterschätzung der Osteoporose führen. Grundsätzlich wird eine Osteoporose in hohem Alter seltener therapiert. Das Alter darf aber kein Grund sein, eine Therapie nicht zu beginnen. Gleichzeitig soll eine Sturzprophylaxe durchgeführt werden. Die verminderte Fett - und Muskelmasse im Hüftbereich kann durch Hüftprotektoren nachgeahmt werden. So können Stürze gedämpft werden. Außerdem sollte eine ausreichende Kalzium – und Vitamin D - Zufuhr gewährleistet sein. Ein dementsprechendes Management soll vor allem in Pflegeheimen durchgeführt werden. Sehr alte Menschen sind oft schwer krank und unterernährt. Neben einem geringen BMI weisen sie dann auch eine geringe Knochendichte auf.

Jede Fraktur, die durch ein entsprechendes Screening und Management vermieden werden kann, bringt einen Benefit für den Patienten / die Patientin und für das Gesundheitssystem.

Es ist in dieser Arbeit klar zu erkennen, dass der BMI auch einen Zusammenhang mit anderen Osteoporoserisikofaktoren aufweist. Der BMI selbst ist eine von der Knochendichte abhängige Variable. Auch wenn es nicht möglich war alle vorhandenen Arbeiten zu den einzelnen Risikofaktoren zu berücksichtigen, kristallisiert sich die Wertigkeit der einzelnen Risikofaktoren für ein Osteoporosescreeing dennoch deutlich heraus. Alle bearbeiteten Risikofaktoren sind für ein klinisches Screening hinsichtlich einer Osteoporose wertvoll. Sie können anamnestisch erfragt werden, was auch getan werden sollte. Seit 1. Jänner 2009 können die Risikofaktoren auch in das Österreichangepasste, webbasierte FRAX<sup>®</sup> - Tool eingegeben werden, und so ein 10 – Jahres – Frakturrisiko berechnet werden. Der BMI spielt in der heutigen Gesellschaft eine zunehmende Rolle. Während uns das Schönheitsideal und die Mode vorgeben abzunehmen, nimmt der Durchschnittsbürger / die Durchschnittsbürgerin zu. Übergewicht schützt zwar den Knochen, was aber durch die sonstigen negativen Auswirkungen des Übergewichts an Wert verliert. Durch richtiges Management während einer Gewichtsabnahme kann ein Knochendichteverlust während Diäten vermieden werden.

Auch moderates Übergewicht zeigt einen positiven Effekt auf den Knochen. Aus Sicht der Gesamtgesundheit ist auf alle Fälle ein Normalgewicht anzustreben, entweder durch eine kontrollierte Gewichtsabnahme bei Übergewichtigen, oder durch eine Gewichtszunahme bei PatientInnen mit Anorexia nervosa. Keinesfalls sollte außer Acht gelassen werden, dass auch normalgewichtige PatientInnen eine hohe Knochendichte erreichen können und der BMI nicht der einzige Risikofaktor für eine Osteoporose ist.

## 5. Glossar und Abkürzungen

**BMD:** Bone Mass Density

**BMI:** Body Mass Index

**Ca:** Kalzium

**CRP:** C – reaktives Protein

**DPD:** Desoxypyridinolin

**DXA:** dual energy X-ray absorptiometer

**ER –  $\alpha$  +  $\beta$ :** Estrogenrezeptor  $\alpha$  +  $\beta$

**FX:** Fraktur

**FRAX:** Fracture risk assessment tool

**GH:** Growth Hormon

**HDL:** High density lipoprotein

**HRT:** Hormon Replacement Therapy

**IGF – 1:** Insulin like growth factor – 1

**IL:** Interleukin

**IOF:** International Osteoporosis Foundation

**LDL:** Low density lipoprotein

**M-CSF:** Macrophage colony stimulating factor

**OPG:** Osteoprotegerin

**Perzentile:** Zerlegung eines Normalkollektivs in 100 Teile, entsprechend 100%. Die 50% - Perzentile entspricht dabei dem Mittelwert.

**PTH:** Parathormon

**PYP:** Pyridinoline

**RA:** Rheumatoide Arthritis

**RANK:** Receptor activator of nuclear kappa B

**RANKL:** Receptor activator of nuclear kappa B ligand

**SHBG:** Sexual Hormon bindendes Globulin

**TNF:** Tumornekrosefaktor

**WHO:** World Health Organisation

**Z - Wert:** Abweichung von der Knochendichte gesunder Testpersonen gleichen Alters.

## 6. Abbildungsverzeichnis

**Abb. 1:** Klinische Risikofaktoren einer Osteoporose

**Abb. 2:** Risikofaktoren für Hüftfrakturen

**Abb. 3:** Kumulation von Risikofaktoren

**Abb. 4:** FRAX Homepage

**Abb. 5:** Risikostratifizierung

**Abb. 6:** Pathogenese osteoporotischer Frakturen

**Abb. 7:** Zusammenhang von BMI und Knochendichte

**Abb. 8:** BMI und Frakturrisiko

**Abb. 9:** BMD Zuwachs durch Fettmasse und fettfreie Masse

**Abb. 10:** Knochenmassezuwachs während der Pubertät

**Abb. 11:** Zusammenhang zwischen Fettmasse und BMD

**Abb. 12:** Effekt von erhöhtem Gewicht auf die Knochendichte

**Abb. 13:** 10 – Jahres – Frakturrisiko abhängig vom BMI

**Abb. 14:** BMI als von der BMD abhängige Variable

**Abb. 15:** Zusammenhang zwischen Östrogen und Gewichtsabnahme bei postmenopausalen Frauen

**Abb. 16:** Mangelernährung und Osteoporose – Pathomechanismen

**Abb. 17:** Mangelernährung und Osteoporose – pathophysiologische Folgen

**Abb. 18:** Leptin - und IGF – 1 – Werte unter Therapie der Anorexie

**Abb. 19:** Knochendichteverlust bei gewollter Gewichtsreduktion

**Abb. 20:** Determination der Spitzenknochenmasse

**Abb. 21:** Einflussfaktoren der Knochenmasse – Akquirierung

**Abb. 22:** Knochenumsatzmarkerwerte nach BMI – Werten

**Abb. 23:** Alkohol und Hüftfrakturrisiko

**Abb. 24:** Knochendichteverlust bei AlkoholikerInnen

**Abb. 25:** Knochendichte bei unterschiedlichem Alkoholkonsum

**Abb. 26:** Knochendichte bei RaucherInnen

**Abb. 27:** Knochendichte ehemaliger RaucherInnen

**Abb. 28:** Rauchen und Hüftfrakturrisiko

**Abb. 29:** Vergleich der Knochendichte von RaucherInnen ehemaligen RaucherInnen und NichtraucherInnen

**Abb. 30:** Effekt von Fettmasse auf die Knochendichte bei RaucherInnen ehemaligen RaucherInnen und NichtraucherInnen

- Abb. 31:** Östrogenspiegel und Knochendichte
- Abb. 32:** Bioverfügbares Östrogen beim Mann
- Abb. 33:** Bedeutung von Geschlechtshormonen beim Mann
- Abb. 34:** Einfluss der Pubertät auf die Knochenentwicklung
- Abb. 35:** SHBG – Werte bei niedrigen Östrogenspiegeln
- Abb. 36:** Zeitlicher Verlauf der Geschlechtshormone beim Mann im Vergleich zur Frau
- Abb. 37:** Effekt von geringen Dosen  $17\beta$  – Estradiol auf den Knochen
- Abb. 38:** Knochenmarkerveränderungen nach Östrogentherapie
- Abb. 39:** Östrogenanstieg bei vermehrtem Fettgewebe
- Abb. 40:** Vorteile von hohen Östrogenspiegeln in Kombination mit einem hohen BMI
- Abb. 41:** Auswirkung von Entzündungsmarkern auf den Knochen
- Abb. 42:** Osteoprotegerin und RANK – Ligand
- Abb. 43:** Vorhersage der Stärke der radiologischen Knochenveränderungen anhand des BMI
- Abb. 44:** Prävalente vertebrale Frakturen als Aussagewert für zukünftige Frakturen
- Abb. 45:** Vorangegangene Frakturen und Frakturrisiko
- Abb. 46:** Vergleich der Z – Werte anhand der Anzahl erlittener Frakturen
- Abb. 47:** Vorhandene vertebrale Frakturen als Risikofaktor für weitere vertebrale Frakturen
- Abb. 48:** Vertebrale Frakturen als Risikofaktor für weitere Frakturen
- Abb. 49:** Pathogenese osteoporotischer Frakturen
- Abb. 50:** Frakturrisiko nach Anzahl der stattgehabten Frakturen
- Abb. 51:** Alters- und geschlechtsspezifische Inzidenz von Extremitätenfrakturen
- Abb. 52:** Osteoporotische Frakturen und Alter
- Abb. 53:** Vitamin D und Kalzium: Prävention von Frakturen im Alter
- Abb. 54:** Stationäre Aufnahme auf Grund von Hüftfrakturen nach dem 65. Lebensjahr
- Abb. 55:** Selbstständigkeit im hohen Alter und Frakturrisiko
- Abb. 56:** Effekt von Hüftprotektoren zur Vorbeugung von Hüftfrakturen
- Abb. 57:** Frakturen und Morbidität
- Abb. 58:** Mini – Mental – Test, BMI und 7 – Jahres - Hüftfrakturrisiko

## **7. Tabellenverzeichnis**

**Tab. 1:** Risikoabschätzung laut Studienergebnissen

**Tab. 2:** BMI – Grenzwerte

**Tab. 3:** Knochendichtezunahme bei steigendem BMI

**Tab. 4:** BMI – Abnahme durch Kalziumzufuhr

**Tab. 5:** Vertebrale Deformitäten bei unterschiedlichem BMI

**Tab. 6:** Knochendichte von PatientInnen mit Essstörungen

**Tab. 7:** Osteoporoserelevante Serumparameter bei PatientInnen mit Essstörungen

**Tab. 8:** Knochendichteverlust bei Gewichtsabnahme

**Tab. 9:** Veränderungen im Kalziumstoffwechsel während Gewichtsabnahme

**Tab. 10:** Frakturrisiko je nach konsumierter Alkoholmenge

**Tab. 11:** Frakturrisiko mit steigender Zigarettenzahl

**Tab. 12:** Effekt des Rauchens auf den Knochen unter Berücksichtigung von Co – Faktoren

**Tab. 13:** Hüftfrakturrisiko untergewichtiger RaucherInnen

**Tab. 14:** Ausgleich des Knochendichteverlustes bei Gewichtsabnahme durch Östrogengabe

**Tab. 15:** Charakterisierung von PatientInnen anhand ihrer Östrogenspiegel

**Tab. 16:** Klinische Faktoren für eine Osteoporose bei Rheumatoider Arthritis

**Tab. 17:** Gelenkszerstörung abhängig vom BMI

**Tab. 18:** Risiko einer weiteren Fraktur im 1.Jahr nach einer Fraktur

**Tab. 19:** Mobilität der PatientInnen und entsprechende Knochendichte

**Tab. 20:** Vertebrale Deformitäten bei PatientInnen mit mehreren Osteoporoserisikofaktoren

**Tab. 21:** Behandeln Ärzte eine Osteoporose nach Hüftfrakturen

**Tab. 22:** BMI im Vergleich bei PatientInnen mit und ohne Fraktur

**Tab. 23:** Veränderungen der Knochenmarker im Alter

**Tab. 24:** Faktoren, die den Vitamin D Stoffwechsel beeinflussen

**Tab. 25:** Frakturrisiko in Abhängigkeit von BMI und Alter

## 8. Literaturverzeichnis

1. J. A. Kanis & O. Johnell & A. Oden & H. Johansson & E. McCloskey  
FRAX™ and the assessment of fracture probability in men and women from the UK  
International Osteoporosis Foundation and National Osteoporosis Foundation 2007
2. Kato I, Toniolo P, Zeleniuch-Jacquotte A, Shore RE, Koenig KL, Akhmedkhanov A, Riboli E.  
Diet, smoking and anthropometric indices and postmenopausal bone fractures: a prospective study.  
Int J Epidemiol. 2000 Feb;29(1):85-92.
3. Langlois JA, Visser M, Davidovic LS, Maggi S, Li G, Harris TB.  
Hip fracture risk in older white men is associated with change in body weight from age 50 years to old age.  
Arch Intern Med. 1998 May 11;158(9):990-6.
4. Centers for Disease Control and Prevention (CDC).  
Osteoporosis among estrogen-deficient women--United States, 1988-1994.  
MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 1998 Nov 20;47(45):969-73.
5. Wardlaw GM.  
Putting body weight and osteoporosis into perspective.  
Am J Clin Nutr. 1996 Mar;63(3 Suppl):433S-436S. Review.
6. Ilich JZ, Skugor M, Hangartner T, Baoshe A, Matkovic V.  
Relation of nutrition, body composition and physical activity to skeletal development: a cross-sectional study in preadolescent females.  
J Am Coll Nutr. 1998 Apr;17(2):136-47.
7. Cummings SR, Nevitt MC, Browner WS, Stone K, Fox KM, Ensrud KE, Cauley J, Black D, Vogdt MD  
Risk factors for hip fracture in white women. Study of Osteoporotic Fractures Research Group.  
N Engl J Med. 1995 Mar 23;332(12):767-73.
8. Slemenda CW.  
Body composition and skeletal density--mechanical loading or something more?  
J Clin Endocrinol Metab. 1995 Jun;80(6):1761-3. No abstract available.
9. Salamone LM, Cauley JA, Black DM, Simkin-Silverman L, Lang W, Gregg E, Palermo L, Epstein RS, Kuller LH, Wing R.  
Effect of a lifestyle intervention on bone mineral density in premenopausal women: a randomized trial.  
Am J Clin Nutr. 1999 Jul;70(1):97-103.
10. Castro JP, Joseph LA, Shin JJ, Arora SK, Nicasio J, Shatzkes J, Raklyar I, Erlikh I, Pantone V, Bahtiyar G, Chandler L, Pabon L, Choudhry S, Ghadiri N, Gosukonda P, Muniyappa R, von-Gicyzki H, McFarlane SI.  
Differential effect of obesity on bone mineral density in White, Hispanic and African American women: a cross sectional study  
Department of Medicine, State University of New York Downstate Medical Center, Brooklyn, New York 11203, USA. Samy.McFarlane@downstate.edu.
11. Reid IR, Ames R, Evans MC, Sharpe S, Gamble G, France JT, Lim TM, Cundy TF.  
Determinants of total body and regional bone mineral density in normal postmenopausal women--a key role for fat mass.  
J Clin Endocrinol Metab. 1992 Jul;75(1):45-51.
12. Hla MM, Davis JW, Ross PD, Wasnich RD, Yates AJ, Ravn P, Hosking DJ, McClung MR.  
A multicenter study of the influence of fat and lean mass on bone mineral content: evidence for differences in their relative influence at major fracture sites. Early Postmenopausal Intervention Cohort (EPIC) Study Group.  
Am J Clin Nutr. 1996 Sep;64(3):354-60.
13. Nguyen ND, Pongchaiyakul C, Center JR, Eisman JA, Nguyen TV.  
Abdominal fat and hip fracture risk in the elderly: the Dubbo Osteoporosis Epidemiology Study.  
BMC Musculoskelet Disord. 2005 Feb 23;6:11.
14. Edelstein SL, Barrett-Connor E.  
Relation between body size and bone mineral density in elderly men and women.  
Am J Epidemiol. 1993 Aug 1;138(3):160-9.
15. Zhao LJ, Liu YJ, Liu PY, Hamilton J, Recker RR, Deng HW.  
Relationship of obesity with osteoporosis.  
J Clin Endocrinol Metab. 2007 May;92(5):1640-6. Epub 2007 Feb 13.
16. Bauer DC, Browner WS, Cauley JA, Orwoll ES, Scott JC, Black DM, Tao JL, Cummings SR.

- Factors associated with appendicular bone mass in older women. The Study of Osteoporotic Fractures Research Group.  
Ann Intern Med. 1993 May 1;118(9):657-65.
17. Zhao LJ, Liu YJ, Liu PY, Hamilton J, Recker RR, Deng HW.  
Relationship of obesity with osteoporosis.  
J Clin Endocrinol Metab. 2007 May;92(5):1640-6. Epub 2007 Feb 13.
  18. Hsu YH, Venners SA, Terwedow HA, Feng Y, Niu T, Li Z, Laird N, Brain JD, Cummings SR, Bouxsein ML, Rosen CJ, Xu X.  
Relation of body composition, fat mass, and serum lipids to osteoporotic fractures and bone mineral density in Chinese men and women.  
Am J Clin Nutr. 2006 Jan;83(1):146-54
  19. Slavkin HC.  
Obesity, brain and gonadal functions, and osteoporosis.  
J Am Dent Assoc. 2000 May;131(5):673-7. Review
  20. Sato M, Takeda N, Sarui H, Takami R, Takami K, Hayashi M, Sasaki A, Kawachi S, Yoshino K, Yasuda K.  
Association between serum leptin concentrations and bone mineral density, and biochemical markers of bone turnover in adult men.  
J Clin Endocrinol Metab. 2001 Nov;86(11):5273-6.
  21. Glauber HS, Vollmer WM, Nevitt MC, Ensrud KE, Orwoll ES.  
Body weight versus body fat distribution, adiposity, and frame size as predictors of bone density.  
J Clin Endocrinol Metab. 1995 Apr;80(4):1118-23.
  22. Schwartz AV, Sellmeyer DE, Ensrud KE, Cauley JA, Tabor HK, Schreiner PJ, Jamal SA, Black DM, Cummings SR; Study of Osteoporotic Features Research Group.  
Older women with diabetes have an increased risk of fracture: a prospective study.  
J Clin Endocrinol Metab. 2001 Jan;86(1):32-8.
  23. Baheiraei A, Pocock NA, Eisman JA, Nguyen ND, Nguyen TV.  
Bone mineral density, body mass index and cigarette smoking among Iranian women: implications for prevention.  
BMC Musculoskelet Disord. 2005 Jun 24;6:34.
  24. Hankinson SE, Willett WC, Manson JE, Hunter DJ, Colditz GA, Stampfer MJ, Longcope C, Speizer FE.  
Alcohol, height, and adiposity in relation to estrogen and prolactin levels in postmenopausal women.  
J Natl Cancer Inst. 1995 Sep 6;87(17):1297-302.
  25. Ricci TA, Heymsfield SB, Pierson RN Jr, Stahl T, Chowdhury HA, Shapses SA.  
Moderate energy restriction increases bone resorption in obese postmenopausal women.  
Am J Clin Nutr. 2001 Feb;73(2):347-52.
  26. Okazaki R, Inoue D, Shibata M, Saika M, Kido S, Ooka H, Tomiyama H, Sakamoto Y, Matsumoto T.  
Estrogen promotes early osteoblast differentiation and inhibits adipocyte differentiation in mouse bone marrow stromal cell lines that express estrogen receptor (ER) alpha or beta.  
Endocrinology. 2002 Jun;143(6):2349-56.
  27. Klein KO, Larmore KA, de Lancey E, Brown JM, Considine RV, Hassink SG.  
Effect of obesity on estradiol level, and its relationship to leptin, bone maturation, and bone mineral density in children.  
J Clin Endocrinol Metab. 1998 Oct;83(10):3469-75.
  28. Matkovic V, Ilich JZ, Skugor M, Badenhop NE, Goel P, Clairmont A, Klisovic D, Nahhas RW, Landoll JD.  
Leptin is inversely related to age at menarche in human females.  
J Clin Endocrinol Metab. 1997 Oct;82(10):3239-45.
  29. Tang ZH, Xiao P, Lei SF, Deng FY, Zhao LJ, Deng HY, Tan LJ, Shen H, Xiong DH, Recker RR, Deng HW.  
A bivariate whole-genome linkage scan suggests several shared genomic regions for obesity and osteoporosis.  
J Clin Endocrinol Metab. 2007 Jul;92(7):2751-7. Epub 2007 May 1.
  30. la Vecchia C, Negri E, Levi F, Baron JA.  
Cigarette smoking, body mass and other risk factors for fractures of the hip in women.  
Int J Epidemiol. 1991 Sep;20(3):671-7.
  31. Cobayashi F, Lopes LA, Taddei JA.  
[Bone mineral density in overweight and obese adolescents]  
J Pediatr (Rio J). 2005 Jul-Aug;81(4):337-42.

32. Heiss CJ, Sanborn CF, Nichols DL, Bonnick SL, Alford BB.  
Associations of body fat distribution, circulating sex hormones, and bone density in postmenopausal women.  
*J Clin Endocrinol Metab.* 1995 May;80(5):1591-6.
33. Vermeulen A, Kaufman JM, Giagulli VA.  
Influence of some biological indexes on sex hormone-binding globulin and androgen levels in aging or obese males.  
*J Clin Endocrinol Metab.* 1996 May;81(5):1821-6.
34. Chapurlat RD, Garnero P, Bréart G, Meunier PJ, Delmas PD.  
Serum estradiol and sex hormone-binding globulin and the risk of hip fracture in elderly women: the EPIDOS study.  
*J Bone Miner Res.* 2000 Sep;15(9):1835-41.
35. Thomas T, Gori F, Khosla S, Jensen MD, Burguera B, Riggs BL.  
Leptin acts on human marrow stromal cells to enhance differentiation to osteoblasts and to inhibit differentiation to adipocytes.  
*Endocrinology.* 1999 Apr;140(4):1630-8.
36. Karsenty G.  
Leptin controls bone formation through a hypothalamic relay.  
*Recent Prog Horm Res.* 2001;56:401-15. Review.
37. Ryan AS, Nicklas BJ, Dennis KE.  
Aerobic exercise maintains regional bone mineral density during weight loss in postmenopausal women.  
*J Appl Physiol.* 1998 Apr;84(4):1305-10.
38. Byers RJ, Hoyland JA, Braidman IP.  
Osteoporosis in men: a cellular endocrine perspective of an increasingly common clinical problem.  
*J Endocrinol.* 2001 Mar;168(3):353-62. Review.
39. Matkovic V, Ilich JZ, Badenhop NE, Skugor M, Clairmont A, Klisovic D, Landoll JD.  
Gain in body fat is inversely related to the nocturnal rise in serum leptin level in young females.  
*J Clin Endocrinol Metab.* 1997 May;82(5):1368-72.
40. Considine RV, Sinha MK, Heiman ML, Kriauciunas A, Stephens TW, Nyce MR, Ohannesian JP, Marco CC, McKee LJ, Bauer TL, et al.  
Serum immunoreactive-leptin concentrations in normal-weight and obese humans.  
*N Engl J Med.* 1996 Feb 1;334(5):292-5.
41. Bolland MJ, Grey AB, Gamble GD, Reid IR.  
Association between primary hyperparathyroidism and increased body weight: a meta-analysis.  
*J Clin Endocrinol Metab.* 2005 Mar;90(3):1525-30. Epub 2004 Dec 21.
42. Cifuentes M, Morano AB, Chowdhury HA, Shapses SA.  
Energy restriction reduces fractional calcium absorption in mature obese and lean rats.  
*J Nutr.* 2002 Sep;132(9):2660-6.
43. Yamaguchi T, Sugimoto T, Yano S, Yamauchi M, Sowa H, Chen Q, Chihara K.  
Plasma lipids and osteoporosis in postmenopausal women.  
*Endocr J.* 2002 Apr;49(2):211-7.
44. Varenna M, Binelli L, Casari S, Zucchi F, Sinigaglia L.  
Effects of dietary calcium intake on body weight and prevalence of osteoporosis in early postmenopausal women.  
*Am J Clin Nutr.* 2007 Sep;86(3):639-44.
45. Loos RJ, Rankinen T, Leon AS, Skinner JS, Wilmore JH, Rao DC, Bouchard C.  
Calcium intake is associated with adiposity in Black and White men and White women of the HERITAGE Family Study.  
*J Nutr.* 2004 Jul;134(7):1772-8.
46. Need AG, Morris HA, Horowitz M, Nordin C.  
Effects of skin thickness, age, body fat, and sunlight on serum 25-hydroxyvitamin D.  
*Am J Clin Nutr.* 1993 Dec;58(6):882-5.
47. Dawson-Hughes B, Jacques P, Shipp C.  
Dietary calcium intake and bone loss from the spine in healthy postmenopausal women.  
*Am J Clin Nutr.* 1987 Oct;46(4):685-7.
48. Reid IR, Plank LD, Evans MC.  
Fat mass is an important determinant of whole body bone density in premenopausal women but not in men.

- J Clin Endocrinol Metab. 1992 Sep;75(3):779-82.
49. Orwoll ES, Bauer DC, Vogt TM, Fox KM.  
Axial bone mass in older women. Study of Osteoporotic Fractures Research Group.  
Ann Intern Med. 1996 Jan 15;124(2):187-96.
  50. Shapses SA, Riedt CS.  
Bone, body weight, and weight reduction: what are the concerns?  
J Nutr. 2006 Jun;136(6):1453-6. Review.
  51. Davies KM, Heaney RP, Recker RR, Lappe JM, Barger-Lux MJ, Rafferty K, Hinders S.  
Calcium intake and body weight.  
J Clin Endocrinol Metab. 2000 Dec;85(12):4635-8.
  52. Johnson GB, Riggs BL, Platt JL.  
A genetic basis for the "Adonis" phenotype of low adiposity and strong bones.  
FASEB J. 2004 Aug;18(11):1282-4. Epub 2004 Jun 18.
  53. Nicodemus KK, Folsom AR; Iowa Women's Health Study.  
Type 1 and type 2 diabetes and incident hip fractures in postmenopausal women.  
Diabetes Care. 2001 Jul;24(7):1192-7.
  54. Hemenway D, Colditz GA, Willett WC, Stampfer MJ, Speizer FE.  
Fractures and lifestyle: effect of cigarette smoking, alcohol intake, and relative weight on the risk of hip and forearm fractures in middle-aged women.  
Am J Public Health. 1988 Dec;78(12):1554-8.
  55. Bjarnason NH, Christiansen C.  
The influence of thinness and smoking on bone loss and response to hormone replacement therapy in early postmenopausal women.  
J Clin Endocrinol Metab. 2000 Feb;85(2):590-6.
  56. Gallacher SJ, Gallagher AP, McQuillian C, Mitchell PJ, Dixon T.  
The prevalence of vertebral fracture amongst patients presenting with non-vertebral fractures.  
Osteoporos Int. 2007 Feb;18(2):185-92. Epub 2006 Nov 10.
  57. Deroo BJ, Korach KS.  
Estrogen receptors and human disease.  
J Clin Invest. 2006 Mar;116(3):561-70. Review.
  58. Klibanski A, Biller BM, Schoenfeld DA, Herzog DB, Saxe VC.  
The effects of estrogen administration on trabecular bone loss in young women with anorexia nervosa.  
J Clin Endocrinol Metab. 1995 Mar;80(3):898-904.
  59. Naessén S, Carlström K, Glant R, Jacobsson H, Hirschberg AL.  
Bone mineral density in bulimic women--influence of endocrine factors and previous anorexia.  
Eur J Endocrinol. 2006 Aug;155(2):245-51.
  60. Schweiger U, Pirke KM, Laessle RG, Fichter MM.  
Gonadotropin secretion in bulimia nervosa.  
J Clin Endocrinol Metab. 1992 May;74(5):1122-7.
  61. Ohwada R, Hotta M, Sato K, Shibasaki T, Takano K.  
The relationship between serum levels of estradiol and osteoprotegerin in patients with anorexia nervosa.  
Endocr J. 2007;54(6):953-9. Epub 2007 Nov 12.
  62. Riedt CS, Schlussek Y, von Thun N, Ambia-Sobhan H, Stahl T, Field MP, Sherrell RM, Shapses SA.  
Premenopausal overweight women do not lose bone during moderate weight loss with adequate or higher calcium intake.  
Am J Clin Nutr. 2007 Apr;85(4):972-80. Erratum in: Am J Clin Nutr. 2007 Sep;86(3):808.
  63. Soyka LA, Grinspoon S, Levitsky LL, Herzog DB, Klibanski A.  
The effects of anorexia nervosa on bone metabolism in female adolescents.  
J Clin Endocrinol Metab. 1999 Dec;84(12):4489-96.
  64. Heer M, Mika C, Grzella I, Drummer C, Hertz-Dahlmann B.  
Changes in bone turnover in patients with anorexia nervosa during eleven weeks of inpatient dietary treatment.  
Clin Chem. 2002 May;48(5):754-60.
  65. Hotta M, Shibasaki T, Sato K, Demura H.  
The importance of body weight history in the occurrence and recovery of osteoporosis in patients with anorexia nervosa: evaluation by dual X-ray absorptiometry and bone metabolic markers.  
Eur J Endocrinol. 1998 Sep;139(3):276-83.
  66. Muñoz MT, Morandé G, García-Centenera JA, Hervás F, Pozo J, Argente J.

- The effects of estrogen administration on bone mineral density in adolescents with anorexia nervosa. *Eur J Endocrinol*. 2002 Jan;146(1):45-50.
67. Bachrach LK, Guido D, Katzman D, Litt IF, Marcus R. Decreased bone density in adolescent girls with anorexia nervosa. *Pediatrics*. 1990 Sep;86(3):440-7.
  68. Ensrud KE, Fullman RL, Barrett-Connor E, Cauley JA, Stefanick ML, Fink HA, Lewis CE, Orwoll E; Voluntary weight reduction in older men increases hip bone loss: the osteoporotic fractures in men study. Osteoporotic Fractures in Men Study Research Group. *J Clin Endocrinol Metab*. 2005 Apr;90(4):1998-2004. Epub 2005 Jan 25.
  69. Grinspoon S, Thomas E, Pitts S, Gross E, Mickley D, Miller K, Herzog D, Klibanski A. Prevalence and predictive factors for regional osteopenia in women with anorexia nervosa. *Ann Intern Med*. 2000 Nov 21;133(10):790-4.
  70. Treasure JL, Russell GF, Fogelman I, Murby B. Reversible bone loss in anorexia nervosa. *Br Med J (Clin Res Ed)*. 1987 Aug 22;295(6596):474-5.
  71. Joyce JM, Warren DL, Humphries LL, Smith AJ, Coon JS. Osteoporosis in women with eating disorders: comparison of physical parameters, exercise, and menstrual status with SPA and DPA evaluation. *J Nucl Med*. 1990 Mar;31(3):325-31.
  72. Lloyd T, Myers C, Buchanan JR, Demers LM. Collegiate women athletes with irregular menses during adolescence have decreased bone density. *Obstet Gynecol*. 1988 Oct;72(4):639-42.
  73. Grinspoon S, Baum H, Lee K, Anderson E, Herzog D, Klibanski A. Effects of short-term recombinant human insulin-like growth factor I administration on bone turnover in osteopenic women with anorexia nervosa. *J Clin Endocrinol Metab*. 1996 Nov;81(11):3864-70.
  74. Grinspoon S, Thomas L, Miller K, Herzog D, Klibanski A. Effects of recombinant human IGF-I and oral contraceptive administration on bone density in anorexia nervosa. *J Clin Endocrinol Metab*. 2002 Jun;87(6):2883-91.
  75. Heer M, Mika C, Grzella I, Heussen N, Herpertz-Dahlmann B. Bone turnover during inpatient nutritional therapy and outpatient follow-up in patients with anorexia nervosa compared with that in healthy control subjects. *Am J Clin Nutr*. 2004 Sep;80(3):774-81.
  76. Coates PS, Fernstrom JD, Fernstrom MH, Schauer PR, Greenspan SL. Gastric bypass surgery for morbid obesity leads to an increase in bone turnover and a decrease in bone mass. *J Clin Endocrinol Metab*. 2004 Mar;89(3):1061-5.
  77. Nguyen TV, Sambrook PN, Eisman JA. Bone loss, physical activity, and weight change in elderly women: the Dubbo Osteoporosis Epidemiology Study. *J Bone Miner Res*. 1998 Sep;13(9):1458-67.
  78. Seidenfeld ME, Rickert VI. Impact of anorexia, bulimia and obesity on the gynecologic health of adolescents. *Am Fam Physician*. 2001 Aug 1;64(3):445-50. Review.
  79. Kanis JA, Johansson H, Johnell O, Oden A, De Laet C, Eisman JA, Pols H, Tenenhouse A. Alcohol intake as a risk factor for fracture. *Osteoporos Int*. 2005 Jul;16(7):737-42. Epub 2004 Sep 29.
  80. Burger H, de Laet CE, van Daele PL, Weel AE, Witteman JC, Hofman A, Pols HA. Risk factors for increased bone loss in an elderly population: the Rotterdam Study. *Am J Epidemiol*. 1998 May 1;147(9):871-9.
  81. Naves Diaz M, O'Neill TW, Silman AJ. The influence of alcohol consumption on the risk of vertebral deformity. European Vertebral Osteoporosis Study Group. *Osteoporos Int*. 1997;7(1):65-71.
  82. Ganry O, Baudoin C, Fardellone P. Effect of alcohol intake on bone mineral density in elderly women: The EPIDOS Study. *Epidémiologie de l'Ostéoporose*. 2000 Apr 15;151(8):773-80.
  83. Høidrup S, Grønbaek M, Pedersen AT, Lauritzen JB, Gottschau A, Schroll M. Hormone replacement therapy and hip fracture risk: effect modification by tobacco smoking, alcohol intake, physical activity, and body mass index. *Am J Epidemiol*. 1999 Nov 15;150(10):1085-93.

84. Rico H.  
Alcohol and bone disease.  
Alcohol Alcohol. 1990;25(4):345-52. Review.
85. Mukherjee S, Sorrell MF.  
Effects of alcohol consumption on bone metabolism in elderly women.  
Am J Clin Nutr. 2000 Nov;72(5):1073. No abstract available.
86. Rapuri PB, Gallagher JC, Balhorn KE, Ryschon KL.  
Alcohol intake and bone metabolism in elderly women.  
Am J Clin Nutr. 2000 Nov;72(5):1206-13.
87. Macdonald HM, New SA, Golden MH, Campbell MK, Reid DM.  
Nutritional associations with bone loss during the menopausal transition: evidence of a beneficial effect of calcium, alcohol, and fruit and vegetable nutrients and of a detrimental effect of fatty acids.  
Am J Clin Nutr. 2004 Jan;79(1):155-65.
88. SAVILLE PD.  
CHANGES IN BONE MASS WITH AGE AND ALCOHOLISM.  
J Bone Joint Surg Am. 1965 Apr;47:492-9.
89. Høidrup S, Grønbaek M, Gottschau A, Lauritzen JB, Schroll M.  
Alcohol intake, beverage preference, and risk of hip fracture in men and women. Copenhagen Centre for Prospective Population Studies.  
Am J Epidemiol. 1999 Jun 1;149(11):993-1001.
90. Holbrook TL, Barrett-Connor E.  
A prospective study of alcohol consumption and bone mineral density.  
BMJ. 1993 Jun 5;306(6891):1506-9.
91. Lorentzon M, Mellström D, Haug E, Ohlsson C.  
Smoking is associated with lower bone mineral density and reduced cortical thickness in young men.  
J Clin Endocrinol Metab. 2007 Feb;92(2):497-503. Epub 2006 Oct 31.
92. Olofsson H, Byberg L, Mohsen R, Melhus H, Lithell H, Michaëlsson K.  
Smoking and the risk of fracture in older men.  
J Bone Miner Res. 2005 Jul;20(7):1208-15. Epub 2005 Feb 14.
93. Egger P, Duggleby S, Hobbs R, Fall C, Cooper C.  
Cigarette smoking and bone mineral density in the elderly.  
J Epidemiol Community Health. 1996 Feb;50(1):47-50.
94. Vogel JM, Davis JW, Nomura A, Wasnich RD, Ross PD.  
The effects of smoking on bone mass and the rates of bone loss among elderly Japanese-American men.  
J Bone Miner Res. 1997 Sep;12(9):1495-501.
95. Hopper JL, Seeman E.  
The bone density of female twins discordant for tobacco use.  
N Engl J Med. 1994 Feb 10;330(6):387-92.
96. Kanis JA, Johnell O, Oden A, Johansson H, De Laet C, Eisman JA, Fujiwara S, Kroger H, McCloskey EV, Mellstrom D, Melton LJ, Pols H, Reeve J, Silman A, Tenenhouse A.  
Smoking and fracture risk: a meta-analysis.  
Osteoporos Int. 2005 Feb;16(2):155-62. Epub 2004 Jun 3.
97. Law MR, Hackshaw AK.  
A meta-analysis of cigarette smoking, bone mineral density and risk of hip fracture: recognition of a major effect.  
BMJ. 1997 Oct 4;315(7112):841-6.
98. Høidrup S, Prescott E, Sørensen TI, Gottschau A, Lauritzen JB, Schroll M, Grønbaek M.  
Tobacco smoking and risk of hip fracture in men and women.  
Int J Epidemiol. 2000 Apr;29(2):253-9.
99. Torgerson DJ, Campbell MK, Reid DM.  
Life-style, environmental and medical factors influencing peak bone mass in women.  
Br J Rheumatol. 1995 Jul;34(7):620-4.
100. Forsén L, Bjartveit K, Bjørndal A, Edna TH, Meyer HE, Schei B.  
Ex-smokers and risk of hip fracture.  
Am J Public Health. 1998 Oct;88(10):1481-3.
101. Dai WS, Gutai JP, Kuller LH, Cauley JA.  
Cigarette smoking and serum sex hormones in men.  
Am J Epidemiol. 1988 Oct;128(4):796-805.
102. Baron JA, Comi RJ, Cryns V, Brinck-Johnsen T, Mercer NG.  
The effect of cigarette smoking on adrenal cortical hormones.  
J Pharmacol Exp Ther. 1995 Jan;272(1):151-5.
103. Szulc P, Garnero P, Claustrat B, Marchand F, Duboeuf F, Delmas PD.

- Increased bone resorption in moderate smokers with low body weight: the Minos study.  
*J Clin Endocrinol Metab.* 2002 Feb;87(2):666-74.
- 104.Hermann AP, Brot C, Gram J, Kolthoff N, Mosekilde L.  
 Premenopausal smoking and bone density in 2015 perimenopausal women.  
*J Bone Miner Res.* 2000 Apr;15(4):780-7.
- 105.Krall EA, Dawson-Hughes B.  
 Smoking increases bone loss and decreases intestinal calcium absorption.  
*J Bone Miner Res.* 1999 Feb;14(2):215-20.
- 106.Alderman BW, Weiss NS, Daling JR, Ure CL, Ballard JH.  
 Reproductive history and postmenopausal risk of hip and forearm fracture.  
*Am J Epidemiol.* 1986 Aug;124(2):262-7.
- 107.Orwoll ES, Nelson HD.  
 Does estrogen adequately protect postmenopausal women against osteoporosis: an iconoclastic perspective.  
*J Clin Endocrinol Metab.* 1999 Jun;84(6):1872-4. Review.
- 108.Kato I, Tominaga S, Suzuki T.  
 Characteristics of past smokers.  
*Int J Epidemiol.* 1989 Jun;18(2):345-54.
- 109.Reeves KW, Faulkner K, Modugno F, Hillier TA, Bauer DC, Ensrud KE, Cauley JA; Study of Osteoporotic Fractures Research Group.  
 Body mass index and mortality among older breast cancer survivors in the Study of Osteoporotic Fractures.  
*Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2007 Jul;16(7):1468-73.
- 110.Roudsari AH, Tahbaz F, Hossein-Nezhad A, Arjmandi B, Larijani B, Kimiagar SM.  
 Assessment of soy phytoestrogens' effects on bone turnover indicators in menopausal women with osteopenia in Iran: a before and after clinical trial.  
*Nutr J.* 2005 Oct 29;4:30.
- 111.Prestwood KM, Kenny AM, Kleppinger A, Kulldorff M.  
 Ultralow-dose micronized 17beta-estradiol and bone density and bone metabolism in older women: a randomized controlled trial.  
*JAMA.* 2003 Aug 27;290(8):1042-8.
- 112.Cummings SR, Browner WS, Bauer D, Stone K, Ensrud K, Jamal S, Ettinger B.  
 Endogenous hormones and the risk of hip and vertebral fractures among older women. Study of Osteoporotic Fractures Research Group.  
*N Engl J Med.* 1998 Sep 10;339(11):733-8.
- 113.Stone K, Bauer DC, Black DM, Sklarin P, Ensrud KE, Cummings SR.  
 Hormonal predictors of bone loss in elderly women: a prospective study. The Study of Osteoporotic Fractures Research Group.  
*J Bone Miner Res.* 1998 Jul;13(7):1167-74.
- 114.Khosla S, Melton LJ 3rd, Atkinson EJ, O'Fallon WM.  
 Relationship of serum sex steroid levels to longitudinal changes in bone density in young versus elderly men.  
*J Clin Endocrinol Metab.* 2001 Aug;86(8):3555-61.
115. Khosla S, Melton LJ 3rd, Riggs BL.  
 Estrogens and the male skeleton.  
*J Clin Endocrinol Metab* 2002 87(4): 1443-1450.
- 116.Szulc P, Munoz F, Claustrat B, Garnero P, Marchand F, Duboeuf F, Delmas PD.  
 Bioavailable estradiol may be an important determinant of osteoporosis in men: the MINOS study.  
*J Clin Endocrinol Metab.* 2001 Jan;86(1):192-9.
- 117.Taxel P, Kennedy DG, Fall PM, Willard AK, Clive JM, Raisz LG.  
 The effect of aromatase inhibition on sex steroids, gonadotropins, and markers of bone turnover in older men.  
*Clin Endocrinol Metab.* 2001 Jun;86(6):2869-74.
- 118.Amin S, Zhang Y, Sawin CT, Evans SR, Hannan MT, Kiel DP, Wilson PW, Felson DT.  
 Association of hypogonadism and estradiol levels with bone mineral density in elderly men from the Framingham study.  
*Ann Intern Med.* 2000 Dec 19;133(12):951-63.
- 119.Khosla S, Melton LJ 3rd, Atkinson EJ, O'Fallon WM, Klee GG, Riggs BL.  
 Relationship of serum sex steroid levels and bone turnover markers with bone mineral density in men and women: a key role for bioavailable estrogen.  
*J Clin Endocrinol Metab.* 1998 Jul;83(7):2266-74.
- 120.Falahati-Nini A, Riggs BL, Atkinson EJ, O'Fallon WM, Eastell R, Khosla S.  
 Relative contributions of testosterone and estrogen in regulating bone resorption and formation in normal elderly men.

- J Clin Invest. 2000 Dec;106(12):1553-60.
121. Endogenous levels of serum estradiol and sex hormone binding globulin determine bone mineral density, bone remodeling, the rate of bone loss, and response to treatment with estrogen in elderly women. J Clin Endocrinol Metab. 2004 Oct;89(10):4954-62. Erratum in: J Clin Endocrinol Metab. 2005 Mar;90(3):1711.
  122. Pathophysiology of osteoporosis: unresolved problems and new insights. Ziegler R, Scheidt-Nave C, Scharla S. J Nutr. 1995 Jul;125(7 Suppl):2033S-2037S. Review.
  123. Direct effects of 17 beta-estradiol on trabecular bone in ovariectomized rats. Takano-Yamamoto T, Rodan GA. Proc Natl Acad Sci U S A. 1990 Mar;87(6):2172-6.
  124. Endogenous sex hormones, sex hormone-binding globulin, and the risk of incident vertebral fractures in elderly men and women: the Rotterdam Study. Goderie-Plomp HW, van der Klift M, de Ronde W, Hofman A, de Jong FH, Pols HA. J Clin Endocrinol Metab. 2004 Jul;89(7):3261-9.
  125. The relationship of endogenous estrogen to bone density and bone area in normal postmenopausal women. Cauley JA, Gutai JP, Sandler RB, LaPorte RE, Kuller LH, Sashin D. Am J Epidemiol. 1986 Nov;124(5):752-61.
  126. Rapuri PB, Gallagher JC, Haynatzki G. Effect of testosterone and estradiol in a man with aromatase deficiency. Carani C, Qin K, Simoni M, Faustini-Fustini M, Serpente S, Boyd J, Korach KS, Simpson ER. N Engl J Med. 1997 Jul 10;337(2):91-5.
  127. Estrogen status and heredity are major determinants of premenopausal bone mass. Armamento-Villareal R, Villareal DT, Avioli LV, Civitelli R. J Clin Invest. 1992 Dec;90(6):2464-71.
  128. Bilezikian JP, Morishima A, Bell J, Grumbach MM. Increased bone mass as a result of estrogen therapy in a man with aromatase deficiency. N Engl J Med. 1998 Aug 27;339(9):599-603.
  129. Brucker-Davis F, Thayer K, Colborn T. Significant effects of mild endogenous hormonal changes in humans: considerations for low-dose testing. Environ Health Perspect. 2001 Mar;109 Suppl 1:21-6. Review.
  130. Van Pottelbergh I, Goemaere S, Zmierzak H, Kaufman JM. Perturbed sex steroid status in men with idiopathic osteoporosis and their sons. J Clin Endocrinol Metab. 2004 Oct;89(10):4949-53.
  131. Okinaga H, Matsuno A, Okazaki R. High risk of osteopenia and bone derangement in postsurgical patients with craniopharyngiomas, pituitary adenomas and other parasellar lesions. Endocr J. 2005 Dec;52(6):751-6.
  132. Mueller A, Dittrich R, Binder H, Kuehnel W, Maltaris T, Hoffmann I, Beckmann MW. High dose estrogen treatment increases bone mineral density in male-to-female transsexuals receiving gonadotropin-releasing hormone agonist in the absence of testosterone. Eur J Endocrinol. 2005 Jul;153(1):107-13.
  133. Gennari L, Masi L, Merlotti D, Picariello L, Falchetti A, Tanini A, Mavilia C, Del Monte F, Gonnelli S, Lucani B, Gennari C, Brandi ML. A polymorphic CYP19 TTTA repeat influences aromatase activity and estrogen levels in elderly men: effects on bone metabolism. J Clin Endocrinol Metab. 2004 Jun;89(6):2803-10.
  134. Marshall DH, Crilly RG, Nordin BE. Plasma androstenedione and oestrone levels in normal and osteoporotic postmenopausal women. Br Med J. 1977 Nov 5;2(6096):1177-9.
  135. Iwaniec UT, Haynatzki GR, Fung YK, Akhter MP, Haven MC, Cullen DM. Effects of nicotine on bone and calciotropic hormones in aged ovariectomized rats. J Musculoskelet Neuronal Interact. 2002 Sep;2(5):469-78.
  136. Bord S, Horner A, Beavan S, Compston J. Estrogen receptors alpha and beta are differentially expressed in developing human bone. J Clin Endocrinol Metab. 2001 May;86(5):2309-14.
  137. Recker RR, Davies KM, Dowd RM, Heaney RP. The effect of low-dose continuous estrogen and progesterone therapy with calcium and vitamin D on bone in elderly women. A randomized, controlled trial. Ann Intern Med. 1999 Jun 1;130(11):897-904.
  138. Hui SL, Perkins AJ, Zhou L, Longcope C, Econs MJ, Peacock M, McClintock C, Johnston CC Jr. Bone loss at the femoral neck in premenopausal white women: effects of weight change and sex-hormone

- levels.  
J Clin Endocrinol Metab. 2002 Apr;87(4):1539-43.
139. Sowers M, Crutchfield M, Bandekar R, Randolph JF, Shapiro B, Schork MA, Jannausch M.  
Bone mineral density and its change in pre-and perimenopausal white women: the Michigan Bone Health Study.  
J Bone Miner Res. 1998 Jul;13(7):1134-40.
140. Frisch RE, McArthur JW.  
Menstrual cycles: fatness as a determinant of minimum weight for height necessary for their maintenance or onset.  
Science. 1974 Sep 13;185(4155):949-51.
141. Frisch RE, Revelle R.  
Height and weight at menarche and a hypothesis of critical body weights and adolescent events.  
Science. 1970 Jul 24;169(943):397-9.
142. Khosla S, Riggs BL, Atkinson EJ, Oberg AL, Mavilia C, Del Monte F, Melton LJ 3rd, Brandi ML.  
Relationship of estrogen receptor genotypes to bone mineral density and to rates of bone loss in men.  
J Clin Endocrinol Metab. 2004 Apr;89(4):1808-16.
143. Kameda T, Mano H, Yuasa T, Mori Y, Miyazawa K, Shiokawa M, Nakamaru Y, Hiroi E, Hiura K, Kameda A, Yang NN, Hakeda Y, Kumegawa M.  
Estrogen inhibits bone resorption by directly inducing apoptosis of the bone-resorbing osteoclasts.  
J Exp Med. 1997 Aug 18;186(4):489-95.
144. Lambertini E, Penolazzi L, Sollazzo V, Pezzetti F, de Mattei M, del Senno L, Traina GC, Piva R.  
Modulation of gene expression in human osteoblasts by targeting a distal promoter region of human estrogen receptor-alpha gene.  
J Endocrinol. 2002 Mar;172(3):683-93.
145. Kritz-Silverstein D, Barrett-Connor E.  
Bone mineral density in postmenopausal women as determined by prior oral contraceptive use.  
Am J Public Health. 1993 Jan;83(1):100-2.
146. Deng HW, Li J, Li JL, Dowd R, Davies KM, Johnson M, Gong G, Deng H, Recker RR.  
Association of estrogen receptor-alpha genotypes with body mass index in normal healthy postmenopausal Caucasian women.  
J Clin Endocrinol Metab. 2000 Aug;85(8):2748-51.
147. Slemenda CW, Longcope C, Zhou L, Hui SL, Peacock M, Johnston CC.  
Sex steroids and bone mass in older men. Positive associations with serum estrogens and negative associations with androgens.  
J Clin Invest. 1997 Oct 1;100(7):1755-9.
148. Deodhar AA, Woolf AD.  
Bone mass measurement and bone metabolism in rheumatoid arthritis: a review.  
Br J Rheumatol. 1996 Apr;35(4):309-22. Review.
149. Kvien TK, Haugeberg G, Uhlig T, Falch JA, Halse JI, Lems WF, Dijkmans BA, Woolf AD.  
Data driven attempt to create a clinical algorithm for identification of women with rheumatoid arthritis at associations with androgens.  
Ann Rheum Dis. 2000 Oct;59(10):805-11.
150. Hirayama T, Danks L, Sabokbar A, Athanasou NA.  
Osteoclast formation and activity in the pathogenesis of osteoporosis in rheumatoid arthritis.  
Rheumatology (Oxford). 2002 Nov;41(11):1232-9.
151. Robins SP, Stewart P, Astbury C, Bird HA.  
Measurement of the cross linking compound, pyridinoline, in urine as an index of collagen degradation in joint disease.  
Ann Rheum Dis. 1986 Dec;45(12):969-73.
152. Gough AK, Peel NF, Eastell R, Holder RL, Lilley J, Emery P.  
Excretion of pyridinium crosslinks correlates with disease activity and appendicular bone loss in early rheumatoid arthritis.  
Ann Rheum Dis. 1994 Jan;53(1):14-7.
153. Disini L, Foster M, Milligan PJ, Buckland-Wright JC.  
Cancellous bone changes in the radius of patients with rheumatoid arthritis: a cross-sectional quantitative macroradiographic study.  
Rheumatology (Oxford). 2004 Sep;43(9):1150-7. Epub 2004 Jun 29.
154. Shiozawa S, Kuroki Y.  
Osteoporosis in rheumatoid arthritis: a molecular biological aspect of connective tissue gene activation.  
Tohoku J Exp Med. 1994 May;173(1):189-98. Review.
155. Cooper C, Coupland C, Mitchell M.  
Rheumatoid arthritis, corticosteroid therapy and hip fracture.

- Ann Rheum Dis. 1995 Jan;54(1):49-52.
156. Lems WF, Dijkmans BA.  
Should we look for osteoporosis in patients with rheumatoid arthritis?  
Ann Rheum Dis. 1998 Jun;57(6):325-7.
157. Oelzner P, Franke S, Müller A, Hein G, Stein G.  
Relationship between soluble markers of immune activation and bone turnover in post-menopausal women with rheumatoid arthritis.  
Rheumatology (Oxford). 1999 Sep;38(9):841-7.
158. Lerner UH.  
NEW MOLECULES IN THE TUMOR NECROSIS FACTOR LIGAND AND RECEPTOR SUPERFAMILIES WITH IMPORTANCE FOR PHYSIOLOGICAL AND PATHOLOGICAL BONE RESORPTION.  
Crit Rev Oral Biol Med. 2004 Jan 1;15(2):64-81.
159. Kobayashi K, Takahashi N, Jimi E, Udagawa N, Takami M, Kotake S, Nakagawa N, Kinoshita M, Yamaguchi K, Shima N, Yasuda H, Morinaga T, Higashio K, Martin TJ, Suda T.  
Tumor necrosis factor alpha stimulates osteoclast differentiation by a mechanism independent of the ODF/RANKL-RANK interaction.  
J Exp Med. 2000 Jan 17;191(2):275-86.
160. Laan RF, van Riel PL, van de Putte LB.  
Bone mass in patients with rheumatoid arthritis.  
Ann Rheum Dis. 1992 Jun;51(6):826-32. Review.
161. Kuroki T, Shingu M, Koshihara Y, Nobunaga M.  
Effects of cytokines on alkaline phosphatase and osteocalcin production, calcification and calcium release by human osteoblastic cells.  
Br J Rheumatol. 1994 Mar;33(3):224-30.
162. Palmqvist P, Persson E, Conaway HH, Lerner UH.  
IL-6, leukemia inhibitory factor, and oncostatin M stimulate bone resorption and regulate the expression of receptor activator of NF-kappa B ligand, osteoprotegerin, and receptor activator of NF-kappa B in mouse calvariae.  
J Immunol. 2002 Sep 15;169(6):3353-62.
163. Canalis E, McCarthy T, Centrella M.  
Growth factors and the regulation of bone remodeling.  
J Clin Invest. 1988 Feb;81(2):277-81. Review.
164. Haugeberg G, Ørstavik RE, Uhlig T, Falch JA, Halse JI, Kvien TK.  
Clinical decision rules in rheumatoid arthritis: do they identify patients at high risk for osteoporosis? Testing clinical criteria in a population based cohort of patients with rheumatoid arthritis recruited from the Oslo Rheumatoid Arthritis Register.  
Ann Rheum Dis. 2002 Dec;61(12):1085-9.
165. Devlin J, Lilley J, Gough A, Huissoon A, Holder R, Reece R, Perkins P, Emery P.  
Clinical associations of dual-energy X-ray absorptiometry measurement of hand bone mass in rheumatoid arthritis.  
Br J Rheumatol. 1996 Dec;35(12):1256-62.
166. Laan RF, Jansen TL, van Riel PL.  
Glucocorticosteroids in the management of rheumatoid arthritis.  
Rheumatology (Oxford). 1999 Jan;38(1):6-12. Review.
167. Westhoff G, Rau R, Zink A.  
Radiographic joint damage in early rheumatoid arthritis is highly dependent on body mass index.  
Arthritis Rheum. 2007 Nov;56(11):3575-82.
168. Walker-Bone K, Reid DM, Cooper C.  
Is screening for osteoporosis worthwhile?  
Br Med Bull. 1998;54(4):915-27. Review.
169. Farmer ME, White LR, Brody JA, Bailey KR.  
Race and sex differences in hip fracture incidence.  
Am J Public Health. 1984 Dec;74(12):1374-80.
170. Löfman O, Hallberg I, Berglund K, Wahlström O, Kartous L, Rosenqvist AM, Larsson L, Toss G.  
Women with low-energy fracture should be investigated for osteoporosis.  
Acta Orthop. 2007 Dec;78(6):813-21.
171. Kanis JA, Johnell O, De Laet C, Johansson H, Oden A, Delmas P, Eisman J, Fujiwara S, Garnero P, Kroger H, McCloskey EV, Mellstrom D, Melton LJ, Pols H, Reeve J, Silman A, Tenenhouse A.  
A meta-analysis of previous fracture and subsequent fracture risk.  
Bone. 2004 Aug;35(2):375-82.
172. Lindsay R, Silverman SL, Cooper C, Hanley DA, Barton I, Broy SB, Licata A, Benhamou L, Geusens P,

- Flowers K, Stracke H, Seeman E.  
Risk of new vertebral fracture in the year following a fracture.  
JAMA. 2001 Jan 17;285(3):320-3.
173. Rubin BR, René AA, Mains DA, Marshall MA.  
An analysis of osteoporosis-related hip fractures using hospital discharge data.  
J Am Osteopath Assoc. 2003 Apr;103(4):169-75.
174. Kaz Kaz H, Johnson D, Kerry S, Chinappen U, Tweed K, Patel S.  
Fall-related risk factors and osteoporosis in women with rheumatoid arthritis.  
Rheumatology (Oxford). 2004 Oct;43(10):1267-71. Epub 2004 Jul 13.
175. Burger H, van Daele PL, Algra D, Hofman A, Grobbee DE, Schütte HE, Birkenhäger JC, Pols HA.  
Vertebral deformities as predictors of non-vertebral fractures.  
BMJ. 1994 Oct 15;309(6960):991-2.
176. Gay JD.  
Radial fracture as an indicator of osteoporosis: a 10-year follow-up study.  
Can Med Assoc J. 1974 Jul 20;111(2):156-7.
177. Siris ES, Miller PD, Barrett-Connor E, Faulkner KG, Wehren LE, Abbott TA, Berger ML, Santora AC, Sherwood LM.  
Identification and fracture outcomes of undiagnosed low bone mineral density in postmenopausal women: results from the National Osteoporosis Risk Assessment.  
JAMA. 2001 Dec 12;286(22):2815-22.
178. Cuddihy MT, Gabriel SE, Crowson CS, Atkinson EJ, Tabini C, O'Fallon WM, Melton LJ 3rd.  
Osteoporosis intervention following distal forearm fractures: a missed opportunity?  
Arch Intern Med. 2002 Feb 25;162(4):421-6.
179. Passeri G, Pini G, Troiano L, Vescovini R, Sansoni P, Passeri M, Guerresi P, Delsignore R, Pedrazzoni M, Franceschi C.  
Low vitamin D status, high bone turnover, and bone fractures in centenarians.  
J Clin Endocrinol Metab. 2003 Nov;88(11):5109-15.
180. Seeman E.  
Invited Review: Pathogenesis of osteoporosis.  
J Appl Physiol. 2003 Nov;95(5):2142-51. Review.
181. Center JR, Nguyen TV, Sambrook PN, Eisman JA.  
Hormonal and biochemical parameters in the determination of osteoporosis in elderly men.  
J Clin Endocrinol Metab. 1999 Oct;84(10):3626-35.
182. Dawson-Hughes B, Harris SS, Dallal GE.  
Plasma calcidiol, season, and serum parathyroid hormone concentrations in healthy elderly men and women.  
Am J Clin Nutr. 1997 Jan;65(1):67-71.
183. Old JL, Calvert M.  
Vertebral compression fractures in the elderly.  
Am Fam Physician. 2004 Jan 1;69(1):111-6. Review.
184. Cooper C, Barker DJ, Morris J, Briggs RS.  
Osteoporosis, falls, and age in fracture of the proximal femur.  
Br Med J (Clin Res Ed). 1987 Jul 4;295(6589):13-5.
185. Alfaro-Acha A, Ostir GV, Markides KS, Ottenbacher KJ.  
Cognitive status, body mass index, and hip fracture in older Hispanic adults.  
J Am Geriatr Soc. 2006 Aug;54(8):1251-5.
186. Ettinger B, Pressman A, Sklarin P, Bauer DC, Cauley JA, Cummings SR.  
Associations between low levels of serum estradiol, bone density, and fractures among elderly women: the study of osteoporotic fractures.  
J Clin Endocrinol Metab. 1998 Jul;83(7):2239-43.
187. Manolagas SC, Jilka RL.  
Bone marrow, cytokines, and bone remodeling. Emerging insights into the pathophysiology of osteoporosis.  
N Engl J Med. 1995 Feb 2;332(5):305-11. Review.
188. Prestwood KM, Pilbeam CC, Burleson JA, Woodiel FN, Delmas PD, Deftos LJ, Raisz LG.  
The short-term effects of conjugated estrogen on bone turnover in older women.  
J Clin Endocrinol Metab. 1994 Aug;79(2):366-71.
189. Stevens JA, Olson S.  
Reducing falls and resulting hip fractures among older women.  
MMWR Recomm Rep. 2000 Mar 31;49(RR-2):3-12.
190. Albertsson D, Gause-Nilsson I, Mellström D, Eggertsen R.  
Risk group for hip fracture in elderly women identified by primary care questionnaire--clinical implications.  
Ups J Med Sci. 2006;111(2):179-87.
191. Whooley MA, Kip KE, Cauley JA, Ensrud KE, Nevitt MC, Browner WS.

- Depression, falls, and risk of fracture in older women. Study of Osteoporotic Fractures Research Group.  
Arch Intern Med. 1999 Mar 8;159(5):484-90.
192. Baumgartner RN, Stauber PM, McHugh D, Koehler KM, Garry PJ.  
Cross-sectional age differences in body composition in persons 60+ years of age.  
J Gerontol A Biol Sci Med Sci. 1995 Nov;50(6):M307-16.
193. Heshmati HM, Khosla S, Robins SP, O'Fallon WM, Melton LJ 3rd, Riggs BL.  
Role of low levels of endogenous estrogen in regulation of bone resorption in late postmenopausal women.  
J Bone Miner Res. 2002 Jan;17(1):172-8.
- Quelle Abbildung Titelblatt: [www.sofa-markt.de/.../thumbnail\\_images/90\\_0.jpg](http://www.sofa-markt.de/.../thumbnail_images/90_0.jpg) am 17.05.2009

## 9. Lebenslauf

<p>Name: Christine Omann          Geboren am 27. Juni 1984 in Friesach          Staatsbürgerschaft: Österreich          Familienstand: ledig          Eltern : Mag.Hans und Mag.Maria Omann, Religionslehrer          Wohnhaft in: Fürst-Salm-Str.5          9361 St.Salvator</p>
---

### Schulische Laufbahn

1990 – 1994	Volksschule St.Salvator
1994 – 2002	BG/BRG St.Veit an der Glan
20.6.2002	Matura mit ausgezeichnetem Erfolg am BG/BRG St.Veit an der Glan
Seit Oktober 2002	Studium Humanmedizin an der Meduni Graz bis Juli 2009
Oktober 2008 bis Juni 2009	<p>Praktikum im LKH Klagenfurt im Rahmen des letzten Studienjahres</p> <p>240 Stunden an der Abteilung für Nuklearmedizin und Endokrinologie im LKH-Klagenfurt</p> <p>120 Stunden bei Herrn Dr. Martin Rom, Arzt für Allgemeinmedizin in Brückl</p> <p>120 Stunden an der Abteilung für Psychiatrie und Psychologie im LKH-Klagenfurt</p> <p>240 Stunden an der Abteilung für Orthopädie und Orthopädische Chirurgie im Krankenhaus der Elisabethinen Klagenfurt</p>

### Sonstiges

Feber 2004	Ausbildung zur Rettungssanitäterin
Ferialarbeit	<p>Kinderbetreuung im Rahmen des FAC Schwimmkurses</p> <p>Sekretariatsarbeiten</p> <p>Promotion und Gästebetreuung</p> <p>Mitarbeit in der Organisation und Durchführung von Sport- und Freizeitveranstaltungen</p>
Praktika	<p>Krankenhauspraktika im Rahmen des Studiums:</p> <p>Privatklinik Althofen Abteilung für Orthopädie und Orthopädische Chirurgie im September 2004</p> <p>Abteilung für Radiologie im LKH-Klagenfurt im Oktober 2004</p>

	<p>Abteilung für Kinder- und Jugendheilkunde im LKH-Villach im Feber 2006</p> <p>Abteilung für Unfallchirurgie im LKH-Villach im August 2006</p> <p>Abteilung für Orthopädie und Orthopädische Chirurgie im LKH-Klagenfurt im September 2007</p> <p>Abteilung für Orthopädie und Orthopädische Chirurgie an der SKA Warmbad Villach im Feber 2008</p>
Sprachkenntnisse	Englisch und Italienisch in Wort und Schrift