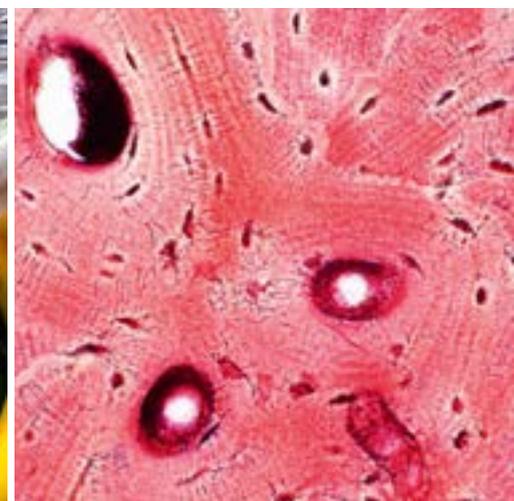


Themenheft

Labordiagnostik – Osteoporose

unter Berücksichtigung der DVO-Leitlinie 2023

Stand 05/2024





Der LADR Laborverbund Dr. Kramer & Kollegen ist ärztlich und inhabergeführt. Für Ihre ärztlichen Fragestellungen und die Laborversorgung Ihrer Patient*innen sind in und um unsere 19 regionalen Facharztlabore deutschlandweit mehr als 3.800 Mitarbeiter*innen tätig. Zum Kollegium zählen 170 Laborärzt*innen, Humangenetiker*innen, Mikrobiolog*innen, Patholog*innen und Naturwissenschaftler*innen sowie Spezialist*innen aus klinischen Fachgebieten. Seit über 75 Jahren verbinden wir als Labor in dritter Generation ärztliche Tradition, labormedizinische Qualität und Beratung. Die LADR Laborzentren versorgen bundesweit gemeinsam mit den kooperierenden Laborgemeinschaften mehr als 20.000 Ärzt*innen im Interesse der Patient*innen. Darüber hinaus vertrauen über 400 Kliniken ihre Analytik den Laboratorien des LADR Laborverbundes an.

LADR Ihr Labor
vor Ort

Die Labore des LADR Laborverbundes finden Sie in weiten Teilen Deutschlands.
Alle Standorte im Überblick auf: www.LADR.de/LADR-deutschlandweit



Themenheft

Labordiagnostik – Osteoporose

Stand 05/2024

Inhalt

Einleitung	4
1. Laborchemische Diagnostik zur Primären Osteoporose	5
1.1 Basislabor	6
1.2 Weiterführende Labordiagnostik	7
1.3 Direkte Parameter des Knochenstoffwechsels	8
2. Risikofaktoren und -indikatoren für die Basisdiagnostik Osteoporose	9
2.1 Labordiagnostik zur Abklärung der Risikofaktoren	10
3. Knochenstoffwechsel	13
3.1 Osteoporose	14
3.2 Remodeling	15
3.3 Kollagenumsatz	18
Kollagensynthese	18
Kollagenabbau	18
3.4 Saisonale Versorgung mit Vitamin D	20
Fachliteratur	23

Die Autoren haben das Werk mit großer Sorgfalt und nach ihrem aktuellen Wissensstand zusammengestellt. Da die Medizin sich ständig weiterentwickelt, sollten bei Verwendung in Diagnostik und Therapie alle Angaben immer den jeweiligen Beipackzetteln und Fachinformationen der Hersteller entnommen werden. Sollten Sie auf Unstimmigkeiten stoßen oder Rückfragen haben, kontaktieren Sie uns bitte.

Alle Rechte – auch der auszugsweisen Wiedergabe – vorbehalten.
© LADR Der Laborverbund Dr. Kramer & Kollegen GbR 2024,
Bildrechte bei den jeweiligen Fotografen und Bildarchiven.

Einleitung

Die Knochenstruktur ist einem steten Umbauprozess unterworfen. Bei einem gesunden Knochen besteht ein Gleichgewicht zwischen Knochenaufbau und -abbau. Tendenziell nimmt die Stabilität des Knochens mit zunehmendem Alter jedoch kontinuierlich ab, was insbesondere postmenopausale Frauen betrifft. Bei der Osteoporose ist der Knochenstoffwechsel in Richtung eines vermehrten Abbaus verschoben. Damit zeigt sich zunehmend eine verminderte Knochendichte mit gestörter Mikroarchitektur. Bereits bei minimaler Belastung sind die fragilen Knochen sehr anfällig für Frakturen. In Deutschland sind ca. sieben Millionen Menschen betroffen. Nach Angaben des Netzwerks Osteoporose gibt es jährlich mehr als 700.000 Osteoporose-assoziierte Knochenbrüche. Die Behandlungs- und Folgekosten werden auf mehrere Milliarden Euro beziffert. Umso stärker rückt das Konzept der präventiven Maßnahmen im Sinne einer frühzeitigen Diagnostik und ggf. Therapie in den Fokus.

Bei der Entstehung einer Osteoporose spielen Hormone, insbesondere das Östrogen, eine entscheidende Rolle. Des Weiteren sind der Calcium- und Vitamin D-Haushalt, chronische Erkrankungen, Medikamente, die Ernährung sowie der Grad der körperlichen Aktivität bedeutende Faktoren. Auch hier ergeben sich Möglichkeiten präventiver Maßnahmen. In ca. 5 % der Fälle liegt eine sekundäre Osteoporose vor, so dass die beteiligte Grunderkrankung gefunden und behandelt werden muss.

Wir stellen Ihnen die labormedizinisch relevanten Änderungen der neuen **Leitlinie des Dachverbands Osteologie (DVO) „Prophylaxe, Diagnostik und Therapie der Osteoporose“ 2023** vor (1).

1. Laborchemische Diagnostik zur Primären Osteoporose

Der Algorithmus zur Berechnung des Frakturrisikos umfasst neben Alter, Geschlecht und BMI diverse individuelle Risikofaktoren. Diese setzen sich zusammen aus der Frakturvorgeschichte, dem Vorhandensein bestimmter endokriner,

rheumatologischer, gastrointestinaler und weiterer Erkrankungen sowie aus der Einnahme verschiedener Medikamente, die die Entwicklung einer sekundären Osteoporose forcieren.

Neu:

In der aktuellen DVO-Leitlinie Osteoporose (2023) wird eine Basisdiagnostik in Abhängigkeit vom individuell vorliegenden Risiko- profil auch für Frauen und Männer unter 50 Jahren empfohlen.



Indikation zur Basisdiagnostik		
<p>Frauen und Männer > 70</p>	<p>Frauen, postmenopausal, und Männer > 50</p>	<p>Frauen und Männer < 50</p>
<p>Empfehlung:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Basisdiagnostik* • regelmäßige Sturzanamnese z. B. im Rahmen eines Geriatrischen Assessments 	<ul style="list-style-type: none"> • bei erhöhtem Frakturrisiko durch bestimmte Risikofaktoren • bei Fragilitätsfrakturen 	<p>Risikoindikatoren:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Spondylitis/Spondylarthritis, CED, SLE • Bariatrische Operation • HIV • Therapie mit Aromatasehemmern

Abb. 1: Indikation zur Basisdiagnostik

*Die Basisdiagnostik umfasst Anamnese, Klinik, DXA und das Basislabor.

CED (Chronisch entzündliche Darmerkrankungen; M. Crohn, Colitis ulcerosa), SLE (Systemischer Lupus Erythematodes)

1.1 Basislabor

Empfohlene Bestimmung der Parameter im Basislabor nach der aktuellen DVO-Leitlinie Osteoporose:

Basisdiagnostik	weitere Abklärung
Calcium im Serum	<ul style="list-style-type: none"> ↑ Primärer Hyperparathyreoidismus ↓ Malabsorption
Phosphat im Serum	<ul style="list-style-type: none"> ↑ Niereninsuffizienz ↑ Malabsorption ↓ Hypophosphatämie ↑ Sekundärer renaler Hyperparathyreoidismus
Alkalische Phosphatase	<ul style="list-style-type: none"> ↓ Hypophosphatasie, antiresorptive Therapie ↑ Osteomalazie
Gamma-GT	<ul style="list-style-type: none"> ↓ Leberschädigung ↑ Alkoholabusus
GFR	<ul style="list-style-type: none"> ↓ renale Osteopathie ↓ Niereninsuffizienz
CRP	<ul style="list-style-type: none"> ↑ entzündliche Erkrankung ↑ Malignom-Hinweis
BSG (Blutsenkung)	<ul style="list-style-type: none"> ↑ entzündliche/rheumatische Erkrankung ↑ Paraproteinämie
Kleines Blutbild	Hinweis auf entzündliche oder maligne Erkrankungen
TSH	<0.45 mU/l endogen oder durch L-Thyroxin-Medikation
Natrium im Serum	↓ erhöhtes Sturzrisiko
Serumeiweißelektrophorese	monoklonale Gammopathie/Multiples Myelom systemische entzündliche Erkrankung

1.2 Weiterführende Labordiagnostik

Eine weiterführende Diagnostik ist bei Auffälligkeiten im Basislabor notwendig. Auf Basis der DVO-Leitlinie Osteoporose empfiehlt sich:

auffälliger Befund	weiterführende Labordiagnostik
↓ Calcium im Serum	Vitamin D-25 Albumin-korrigiertes oder Gesamt-Eiweiß-korrigiertes Calcium
↑ Calcium im Serum	Vitamin D-1,25 Vitamin D-25 Parathormon (iPTH) Calcium und Phosphat im 24h-Urin
↑ Alkalische Phosphatase	AP Isoenzyme
↓ Alkalische Phosphatase	AP-Isoenzyme Vitamin B6
↑↓ TSH	ft3, ft4
Monoklonale Gammopathie MGUS	Immunfixation freie Leichtketten
↓ Creatinin, ↓ eGFR	Vitamin D-1,25 Parathormon (iPTH)

Weiterhin wird die Bestimmung der Tryptase zur laborchemischen Diagnostik einer systemischen Mastozytose empfohlen.

1.3 Direkte Parameter des Knochenstoffwechsels

Die biochemischen Parameter des Knochenstoffwechsels unterliegen einer hohen inter-individuellen Varianz. Daher dienen diese hauptsächlich als Verlaufsparemeter, z. B. einer spezifischen Osteoporose-Therapie (2).

Marker der Knochensynthese	Material	
P1NP (Prokollagen-1-N-terminales Propeptid)	Serum oder EDTA-Plasma	<ul style="list-style-type: none"> • stabil bei Raumtemperatur
Ostase (knochenspezifische Alkalische Phosphatase)	Serum	<ul style="list-style-type: none"> • stabil bei Raumtemperatur
Osteocalcin (Vitamin K-abhängig carboxyliertes Protein)	EDTA-Plasma	<ul style="list-style-type: none"> • stabil für 2 Tage bei RT (nur 8 h in Serum) • Blutentnahme nüchtern morgens 7–9 Uhr
Marker des Knochenabbaus	Material	
β -CTX (Crosslaps)	EDTA-Plasma	<ul style="list-style-type: none"> • 24 h stabil bei Raumtemperatur (nur 8 h im Serum) • Blutentnahme nüchtern morgens 7–9 Uhr
Pyridinolin (PYD), Desoxypyridinolin (DYD) (Crosslinks)	Urin	<ul style="list-style-type: none"> • unabhängig von der Ernährung • stabiler als Serumparemeter • auch geeignet für Tumor-Patienten mit Knochen-metastasen • Präanalytik: 10 ml zweiter Morgenurin, Lagerung und Transport lichtgeschützt
TRAP 5b (Tartrat-resistente Saure Phosphatase)	Serum, ggf. gefroren	<ul style="list-style-type: none"> • stabil bei taggleichem Laboreingang • unabhängig von Ernährung • keine tageszeitliche Schwankung

2. Risikofaktoren und -indikatoren für die Basisdiagnostik Osteoporose

Die Risikofaktoren gehen in die Berechnung der Risikokalkulation ein. Bei Berechnung eines erhöhten Frakturrisikos wird eine Basisdiagnostik für postmenopausale Frauen und Männer ab dem 50. Lebensjahr empfohlen.

- Morbus Crohn
- Colitis ulcerosa
- Systemischer Lupus Erythematoses
- Bariatrische OP
- HIV
- mit Beginn einer Aromatase Therapie

Folgende Risikofaktoren rechtfertigen eine Osteoporose-Basisdiagnostik auch vor dem 50. Lebensjahr:

- Spondylitis ankylosans

Eine Übersicht über die verschiedenen Ursachen bzw. Risikofaktoren bietet beispielhaft die folgende Auflistung.

Frakturvorgeschichte:

- Hüftfraktur, Wirbelkörperfraktur (Zeitraum und Anzahl entscheidend)
- Humerus-, Becken-, Unterarmfraktur
- jede Fraktur postmenopausal und bei Männern > 60 Jahre (ohne Finger-, Zehen-, Schädelfraktur)

Endokrinologie:

- Primärer Hyperparathyreoidismus
- Diabetes mellitus Typ 1 und 2
- Cushing-Syndrom und subklinischer Hypercortisolismus
- Hypophyseninsuffizienz mit Wachstumshormonmangel
- Hypogonadismus (verminderte Geschlechtshormone)
- Hyperthyreose

Rheumatologie:

- **Spondylitis ankylosans/axiale Spondylarthritis***
- Zöliakie
- **M. Crohn***
- **Colitis ulcerosa***
- **Systemischer Lupus Erythematoses***
- Rheumatoide Arthritis

Neurologie/Geriatrie:

- Schlaganfall
- Multiple Sklerose
- M. Parkinson
- Epilepsie/Antikonvulsiva
- Demenz/M. Alzheimer

- Depression/Antidepressiva
- Chronische Hyponatriämie
- Sturz (Zeitraum und Anzahl entscheidend)

Allgemeine Risikofaktoren:

- BMI
- Alkoholkonsum
- Rauchen/COPD
- chronische Herzinsuffizienz
- Niereninsuffizienz
- **Bariatrische Operationen***
- MGUS (Monoklonale Gammopathie unklarer Signifikanz)
- **HIV***
- Hüftfrakturen in der Familienanamnese

Medikamente:

- Protonenpumpenhemmer
- Opioide
- **Aromatasehemmer***
- orale Glucocorticoide

***Bei diesen Risikoindikatoren ist eine Basisdiagnostik auch vor dem 50. Lebensjahr gerechtfertigt.**

Knochenmetastasen bei malignen Grunderkrankungen ergeben häufig eine erhöhte Blutsenkung sowie eine Erhöhung von Calcium und alkalischer Phosphatase bei möglicher Tumoranämie. Bildgebende Verfahren und die klinische Anamnese sind hier diagnostisch relevant.

2.1 Labordiagnostik zur Abklärung der Risikofaktoren

Im Hinblick auf die Risikofaktoren als Ursache einer **sekundären Osteoporose** sollte sich die zusätzliche Labordiagnostik an der Verdachtsdiagnose orientieren:

Verdachtsdiagnose	Labordiagnostik	Material
Endokrinologie		
Hyperparathyreoidismus	Parathormon (iPTH)	EDTA-Plasma, optimalerweise gefroren
Diabetes mellitus	Glucose, HbA1c	CF (z. B. GlucoEXACT), EDTA
Hypercortisolismus	Cortisol	Serum, morgens
Hypogonadismus	Testosteron, SHBG freier Androgen-Index, LH	Serum
Hyperthyreose	TSH, fT3, fT4	Serum
Östrogenmangel bei Frauen	FSH, Östradiol	Serum
Rheumatologie		
M. Bechterew	HLA-B27*	EDTA
Zöliakie	Gesamt-IgA, anti-hTG-IgA	Serum
Systemischer Lupus Erythematodes	Blutbild, ANA, Anti-dsDNA-Ak, Anti-SM-Ak, Anti-SSA-Ak und Anti-SSB-Ak, Anti-Sm, C3 und C4 Komplement, Anti-Phospholipid-Ak	Serum, EDTA
Rheumatoide Arthritis	hsCRP, RF, anti-CCP	Serum

*Einwilligung, Best.-Nr. 111048 / Aufklärung gemäß Gendiagnostikgesetz, Best.-Nr. 111050

Verdachtsdiagnose	Labordiagnostik	Material
Allgemeine Risikofaktoren		
Alkoholkonsum	Ethylglucuronid, PEth, CDT, GGT	Serum oder Urin
Herzinsuffizienz	NT-proBNP	Serum
Niereninsuffizienz	Creatinin und eGFR, ggf. Cystatin C	Serum
MGUS	Eiweißelektrophorese, Immun- fixationselektrophorese im Serum	Serum
Vitamin B12-Mangel	Vitamin B12 (ggf. Holo-Transcobalamin)	Serum
Folsäure-Mangel	Folsäure	Serum
Homocysteinämie	Homocystein, (ggf. Vitamin B12, Folsäure, Vitamin B6)	EDTA oder Serum (30 min nach Blutentnahme zentri- fugiert) oder S-Monovette Homocystein, Best.-Nr. 397699

Endokrinologische Fragestellungen

Ein erhöhter Cortisolspiegel (z. B. Cushing-Syndrom, Nebennierenadenom) geht bei Frauen und Männern mit einem sehr hohen Frakturrisiko einher. Die Einnahme von vergleichsweise hohen Glukokortikoid-Dosen (> 2,5 mg Prednisonäquivalent länger als 3 Monate) stellt ebenfalls ein signifikantes Frakturrisiko dar. Die Untersuchung des **Basis-Cortisols** aus dem Serum (morgens, nüchtern) ist eine gute Übersichtsuntersuchung. Ein vermindertes **Testosteron** geht in der Regel nur bei Männern mit einer verminderten Knochendichte einher. Bei Frauen kann hingegen die Bestimmung des **Östradiols** und des **FSH** eine Orientierung über die knochenwirksamen Hormone bieten.

Auch in jungen Lebensjahren kann der Knochenstoffwechsel durch hormonelle Störungen beeinflusst sein. Ein Diabetes mellitus Typ 1 und Typ 2 stellen einen moderaten bis starken Risikofaktor für Knochenbrüche dar.

Ein primärer Hyperparathyreoidismus erweist sich ebenso als ein bedeutender Risikofaktor für Frakturen. Entsprechende Analytik des **Parathormons** (intaktes Parathormon, iPTH) bietet zusammen mit **Calcium, Phosphat** und dem **Vitamin D-25** hilfreiche Befunde.

Eine Hyperthyreose mit TSH-Werten < 0,1 mIU/l ist mit einem ca. 4- bis 5-fach erhöhten Frakturrisiko verbunden. Daher sollte die Schilddrüse bei dem Ausschluss einer sekundären Osteoporose berücksichtigt werden.

Endokrinologische Fragestellungen

Rheumatologische Fragestellungen

Rheumatologische Fragestellungen

Auch entzündlich-rheumatologische Erkrankungen gehen jetzt in die Berechnung des individuellen Risikoprofils mit ein. Sowohl eine rheumatoide Arthritis als auch der SLE und Spondylarthritiden sind jeweils mit einem Risiko für osteoporotische Frakturen assoziiert.

Diagnostisch sind die Bestimmung von **HLA-B27** bzw. ggf. **Rheumafaktor** und **Anti-CCP-Antikörper** hilfreich. Eine Zöliakie sollte ebenso als Faktor für die Vorhersage von Knochenbrüchen berücksichtigt werden. **Anti-Transglutaminase-IgA** und **Serum Gesamt-IgA** stellen hier labordiagnostisch ein gutes Screening dar.

Weitere Ursachen

Weitere Ursachen einer sekundären Osteoporose

Hohe Konzentrationen von **Homocystein** im Blut wurden in epidemiologischen Untersuchungen sowohl bei Männern als auch bei Frauen als Risikofaktor für osteoporotische Frakturen identifiziert. Der Homocystein-Stoffwechsel ist abhängig von einer ausreichenden Versorgung mit Folsäure und Vitamin B12 (Regenerationszyklus) bzw. Vitamin B6 (Abbau).

Ein Mangel an Vitamin B12 und/oder Folsäure kann zudem weitreichende Auswirkungen auf die körperliche Gesundheit haben. Dabei sollte beachtet werden, dass die alleinige Messung des Vitamin B12-Spiegels im Bereich zwischen 200 und 400 ng/l nicht ausreichend ist, um

einen Mangel frühzeitig zu erkennen. Für die Früherkennung einer möglichen Vitamin B12-Mangelsituation können andere Parameter wie **Methylmalonsäure**, **Homocystein** und **Holo-Transcobalamin** (HoloTC) hilfreich sein. (siehe LADR informiert Nr. 232 Vitamin B12, Best.-Nr. 114320)

Es ist zu bemerken, dass Unregelmäßigkeiten im Vitamin B12- und Folsäurehaushalt durch präventive Nahrungsergänzungsmittel korrigiert werden können.

Eine Herzinsuffizienz kann sehr sensitiv mithilfe des **NT-proBNPs** ausgeschlossen werden. Bei zeitgleicher Anforderung einer GFR korrigieren wir bei eingeschränkter Nierenfunktion automatisch die NT-proBNP-Werte, damit klinisch keine „falsch pathologischen“ Resultate beurteilt werden. (Siehe LADR informiert Nr. 363, Best.-Nr. 117858 und Nr. 369, Best.-Nr. 117965)

Medikamente

Die Therapie mit oralen Glucocorticoiden stellt, abhängig von Therapiedauer und -dosierung, einen Risikofaktor dar. Weitere Medikamente, die in die Berechnung des Risikoprofils eingehen, sind Protonenpumpenhemmer und Opiode. Aromatasehemmer stellen einen Risikoindikator dar.



www.LADR.de/fuer-aerztinnen/fach-informationen/ladr-informiert

3. Knochenstoffwechsel

Um den dauerhaften mechanischen Belastungen gerecht zu werden, unterliegen Knochen auch nach der Beendigung des Körperwachstums einem fortgesetzten Prozess des Auf- und Abbaus, bekannt als „Remodeling“. Dabei werden bis zu 10 % der Knochenmasse innerhalb eines Jahres erneuert.

Die beteiligten Zellen, Osteoblasten und Osteoklasten, werden durch verschiedene Faktoren beeinflusst und reguliert. Dazu zählen u. a. die mechanische Belastung, die Versorgung mit Makro- und Mikronährstoffen und der von Alter und Geschlecht abhängige Hormonstatus.

Störungen in der Regulation des Knochenstoffwechsels führen zu einer Abnahme der Knochendichte, was die Anfälligkeit für Knochenbrüche erhöht.

Für die Beurteilung des aktuellen Knochenstoffwechsels ergeben sich aus dem Wissen um die Regulationsmechanismen des Remodelings verschiedene Möglichkeiten der laborchemischen Analyse. Hier können wir die Bestimmung der relevanten beteiligten Hormone, Enzyme und Mineralstoffe im Sinne einer rationalen, an die Fragestellung angepassten Labordiagnostik anbieten (DVO-Leitlinie Osteoporose).



Abb. 2: Verschiedene Defekte der Wirbelkörper, von oben: physiologischer Zustand, osteoporotischer Knochen, Keilfraktur, Kompression



3.1 Osteoporose

Labordiagnostik
siehe

Seite 6–7

Die **primäre Osteoporose** („altersbedingte Knochenschwäche“) lässt sich weiter in eine senile und eine postmenopausale Form einteilen. Die postmenopausale Form wird aufgrund eines Östrogenmangels meist zwischen dem 50. und 70. Lebensjahr klinisch manifest. Die häufigste Frakturform ist hier die Wirbelkörperfraktur. Bei der senilen Variante liegt das Auftreten meist erst jenseits des 70. Lebensjahres. Die Ursachen sind eher ein Bewegungsmangel in Kombination mit einer unzureichenden Ernährung, v.a. in Bezug auf den Calcium- und Vitamin D-Haushalt.

Eine zunächst entstehende Osteopenie ist über sehr lange Zeit klinisch stumm. Häufig ist das erste Symptom eine Fraktur ohne (adäquates) Trauma. Auch eine Veränderung der Körperhaltung im Sinne eines Rundrückens durch Wirbelsäulendeformitäten kann durch eine Osteoporose bedingt sein. Klinische Risikofaktoren sind das Alter, das Geschlecht, die Frakturanamnese, Rauchen, Alkohol, frühe Menopause, körperliche Inaktivität und Mangelernährung. Wenn die Knochendichte jedoch erst einmal abgenommen hat, ist eine sonst hilfreiche primäre Prävention nicht mehr möglich. Daher ist die frühzeitige Diagnose von besonderer Bedeutung!

Neben der Knochendichtemessung mittels Dual-Energy-X-Ray-Absorptiometrie (DXA) kann die Labordiagnostik entscheidende Hinweise liefern. Prophylaktisch ist eine ausreichende Versorgung mit Calcium und Vitamin D entscheidend. Darüber hinaus ist eine grundsätzlich gesunde Lebensweise verbunden mit einem gewichtsadaptierten Training sinnvoll.

Ursachen einer **sekundären Osteoporose** sind auf S. 10 zusammengestellt (nach DVO-Leitlinie Osteoporose). Die dort genannten Risikofaktoren und -indikatoren gehen in die Berechnung der Indikationsschwelle zur Basisdiagnostik ein.

3.2 Remodeling

Die Knochenmatrix besteht zu 45 % aus Hydroxylapatit (anorgan. Anteil), zu 30 % aus Kollagen (org. Anteil), wobei der Typ I überwiegt, und zu ca. 25 % aus Wasser. Durch kontinuierliches Remodeling der Knochen werden alte und beschädigte Bereiche ersetzt und das Skelett an die individuellen Belastungen angepasst. Beeinflusst durch hormonelle Veränderungen überwiegt in Wachstumsphasen der Knochenaufbau und im Alter der Knochenabbau.

Die Knochenbaustellen, sogenannte „Basic Multicellular Units“ (BMUs) enthalten Osteoklasten, Osteoblasten und Blutkapillare (3). Der regulierte Prozess aus Resorption und Ossifikation dauert in der kompakten äußeren (kortikalen) Knochenschicht etwa 120 Tage, im inneren porösen (trabekulären) Teil sogar ca. 200 Tage.

Sowohl die Osteoblasten als auch die Osteoklasten werden durch verschiedene Hormone beeinflusst. **Osteoblasten** machen etwa 90 %



der Knochenzellen aus. Für die **Knochenbildung** werden organische Komponenten der extrazellulären Matrix (Kollagen u. a.) gebildet. Kollagen ist ein modifiziertes Protein, das von den Osteoblasten als Prokollagen synthetisiert und abgegeben wird.

Dieses besteht aus drei Kollagenketten, die in lockerer Formation zusammengelagert sind. Nach Abspaltung der N- und C-terminalen Propeptide entsteht das Kollagenmonomer, das sich zu einer festen Tripelhelix zusammenlagert. Die abgespaltenen Peptide sind laborchemische Marker des Knochenaufbaus (siehe Abb. 4).

Ein wichtiges Hormon für die Regulation der Osteoblasten ist das 1,25-Dihydroxy-Vitamin D-Hormon (**Vitamin D-1,25**). Es fördert die Synthese/Sekretion von z. B. **Ostase** (knochenspezifische Alkalische Phosphatase) und **Osteocalcin**. Dadurch werden die Voraussetzungen geschaffen, unter denen die anorganischen Komponenten die Gitterstruktur des Hydroxylapatits bilden können. Dafür müssen die einzelnen Ionen in hohen Konzentrationen bereitgestellt werden, damit das Löslichkeitsprodukt überschritten wird und sich kristalline Strukturen formieren.

Auf der Seite des **Knochenabbaus** werden die Kristallstrukturen der anorganischen Komponente durch Verminderung des pH-Wertes aufgelöst. Nach Auflösung des Hydroxylapatits liegen die kollagenen Strukturen frei, diese werden durch sezernierte Enzyme abgebaut. **Osteoklasten** sind mehrkernige Riesenzellen und fungieren als Makrophagen des Knochens. Sie sezernieren Protonen (H⁺) und kollagenspaltende Enzyme (z. B. Kathepsin K). Dadurch sinkt der pH-Wert an der Knochenoberfläche und es kommt zur lokalen Auflösung der

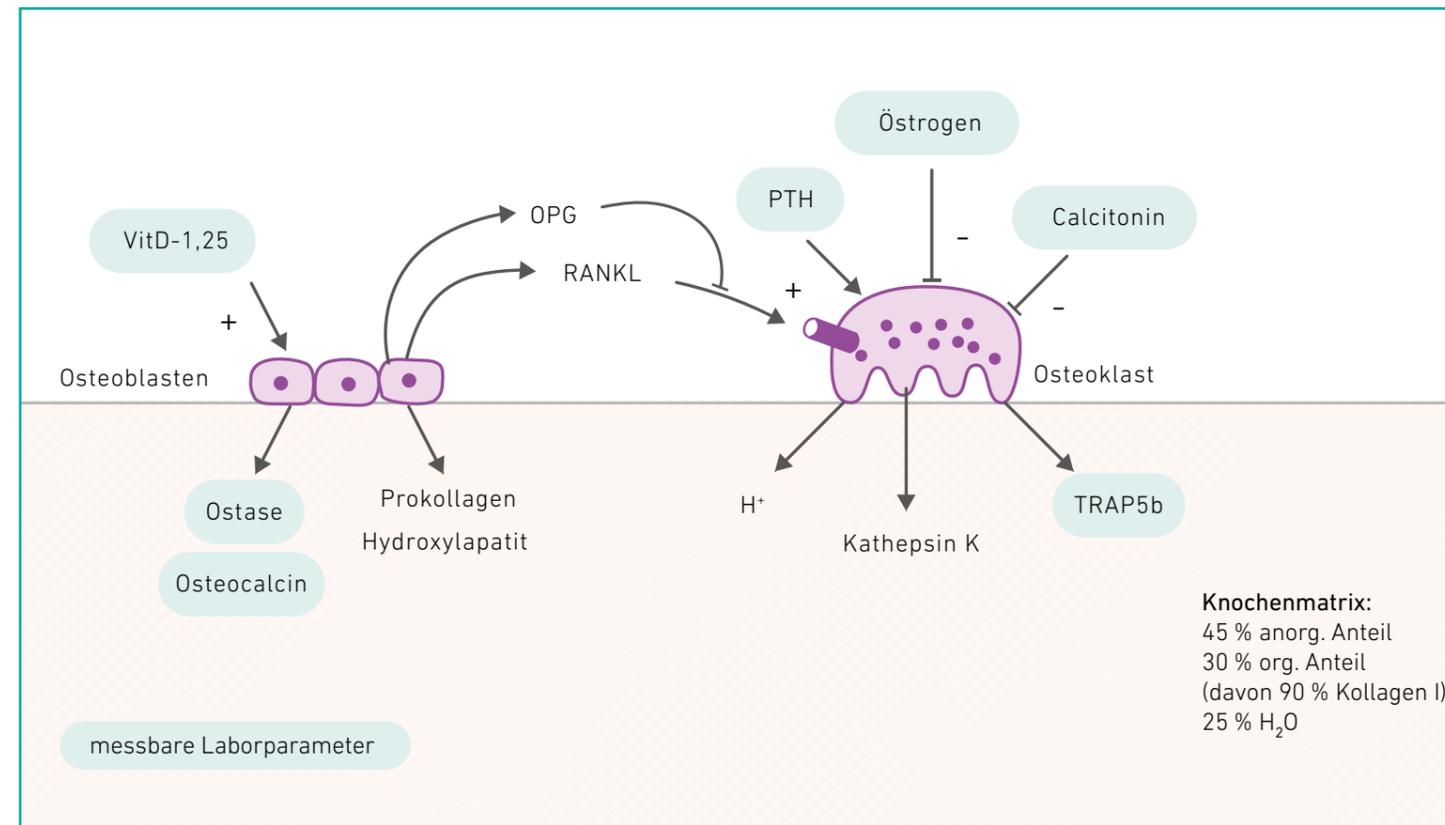


Abb. 3: Vereinfachtes Modell zur Regulation des Remodelings

OPG: Osteoprotegerin, RANKL: Receptor Activator of NF-κB Ligand, PTH: Parathormon, TRAP5b: Tartrat-resistente Saure Phosphatase Typ 5b

Kristallstruktur des Hydroxylapatits. Die sezernierten Enzyme spalten dann die freigelegten Kollagenfibrillen. Um den Knochenabbau lokal zu begrenzen, bilden die Osteoklasten Lakunen, in die sie die Protonen und Enzyme abgeben. **TRAP 5b** (Tartrat-resistente Saure Phosphatase Typ 5b) ist ebenfalls am Abbau der Knochen-substanz beteiligt, es spaltet Phosphatgruppen von verschiedenen Matrixproteinen ab, was den Osteoklasten möglicherweise die Migration in die abbauende Knochen-substanz erleichtert.

Hydroxylapatit ist der mineralische (anorganische) Anteil des Knochens. Es ist eine besondere Form des Calciumphosphates mit der

Summenformel $[Ca_5(PO_4)_3(OH)]$. Hydroxylapatit besitzt einen hohen Härtegrad und mineralisiert in der organischen Knochenmatrix. Wegen des niedrigen Löslichkeitsproduktes müssen die Calcium- und Phosphationen in nur geringer Konzentration nebeneinander vorliegen, um die Voraussetzungen für eine Mineralisation zu schaffen. Hydroxylapatit ist das härteste Material des Körpers und nur in stark saurem Milieu löslich.

Der gesamte Prozess muss fein ausbalanciert sein und erfordert eine präzise Regulation vor Ort. Eine wichtige Rolle spielt dabei der auf den Vorläuferzellen von Osteoklasten befindliche

Rezeptor RANK (Receptor Activator of NF-κB). Durch Bindung des Liganden RANKL, der hauptsächlich von Osteozyten aber auch Osteoblasten sezerniert wird, erfolgt die Reifung zu aktiven, knochenabbauenden Osteoklasten. Osteoblasten produzieren aber gleichzeitig auch Osteoprotegerin (**OPG**), das ebenfalls an **RANKL** bindet und dessen Interaktion mit dem Rezeptor auf Osteoklasten verhindert. Das Ausmaß der Osteoklasten-Aktivierung wird also, neben verschiedenen Hormonen, vom Verhältnis der Mengen an RANKL und OPG bestimmt (4).

Labordiagnostik
siehe

Seite 8

3.3 Kollagenumsatz

Kollagen ist ein fibrilläres, hydroxyliertes Glycoprotein der extrazellulären Matrix. Im Knochen findet sich überwiegend Kollagen Typ 1.

Biomarker aus diesem Bereich liefern vor allem Auskunft über die Aktivität der Osteoblasten und Osteoklasten, woraus sich Informationen über Knochenbildungs- bzw. Resorptionsaktivität und deren Balance ergeben. Hier werden vor allem Spaltprodukte nachgewiesen, die entweder bei der Synthese des Kollagens oder bei dessen Abbau entstehen. Diese repräsentieren die Aktivität der Osteoblasten (Knochenaufbau) und der Osteoklasten (Knochenresorption).

Kollagensynthese

Die einzelnen Polypeptidketten des Kollagens werden im Endoplasmatischen Retikulum des Osteoblasten gebildet und während des intrazellulären Transportes über den Golgi-Apparat modifiziert. Zu den posttranslationalen Modifikationen der Polypeptidketten zählt die bislang ausschließlich beim Kollagen gefundene Hydroxylierung der Aminosäuren Prolin und Lysin. Für diese Umwandlung sind eine Eisen-abhängige Dioxygenase und das Vitamin C nötig. Jeweils drei Kollagenketten legen sich zu einer lockeren Tripelhelix zusammen, die durch Wasserstoffbrückenbindungen über Hydroxyprolin stabilisiert wird. Einige der Hydroxyprolin-Reste werden glycosyliert. Die N- und C-terminal vorhandenen Propeptide verhindern das dichte Zusammenlagern der Tripelhelix, solange das Prokollagen noch in der Zelle ist. Nach Exozytose werden extrazellulär die Propeptide abgespalten. Diese partielle Proteolyse

führt zur Aktivierung: Die so entstandenen Kollagenmonomere lagern sich spontan zu Fibrillen zusammen, die durch die Ausbildung von kovalenten Quervernetzungen über Lysyl (Desoxypyridinolin)- und Hydroxylsyl (Pyridinolin)-Seitenketten stabilisiert werden.

Der Nachweis des N-terminalen Peptids (**P1NP**, Prokollagen Typ 1 N-terminales Propeptid) kann zur Beurteilung der Kollagensynthese dienen.

Kollagenabbau

Kollagene sind sehr stabile Glycoproteine, die nur von bestimmten Enzymen abgebaut werden können. Diese gehören meist der Familie der Matrix-Metalloproteasen (MMPs) an. Diese benötigen verschiedene Metallionen (**Kupfer, Mangan, Eisen, Zink, Cobalt**) als Bestandteile oder auch Magnesium oder Calcium als Co-faktoren. Beim Abbau werden die N- und C-terminalen Kollagen Typ 1 Telopeptide (CTX, Crosslaps) freigesetzt, in erster Linie durch die enzymatische Spaltung durch Kathepsin K. Pyridinolin und **Desoxypyridinolin (Crosslinks)** sind die ursprünglichen Querverbindungen zwischen den Kollagen-Monomeren, auch sie werden bei Abbau frei. Dabei kommt Desoxypyridinolin ausschließlich im Knochen vor, während Pyridinolin auch in Knorpel, Sehnenbändern und Gefäßen nachgewiesen werden kann. Eine erhöhte Ausscheidung von Desoxypyridinolin findet sich bei Kindern und Heranwachsenden sowie bei gesunden Frauen in der frühen Postmenopause.

Die entstehenden Degradationsprodukte lassen sich als Marker für die Knochenresorption bestimmen.

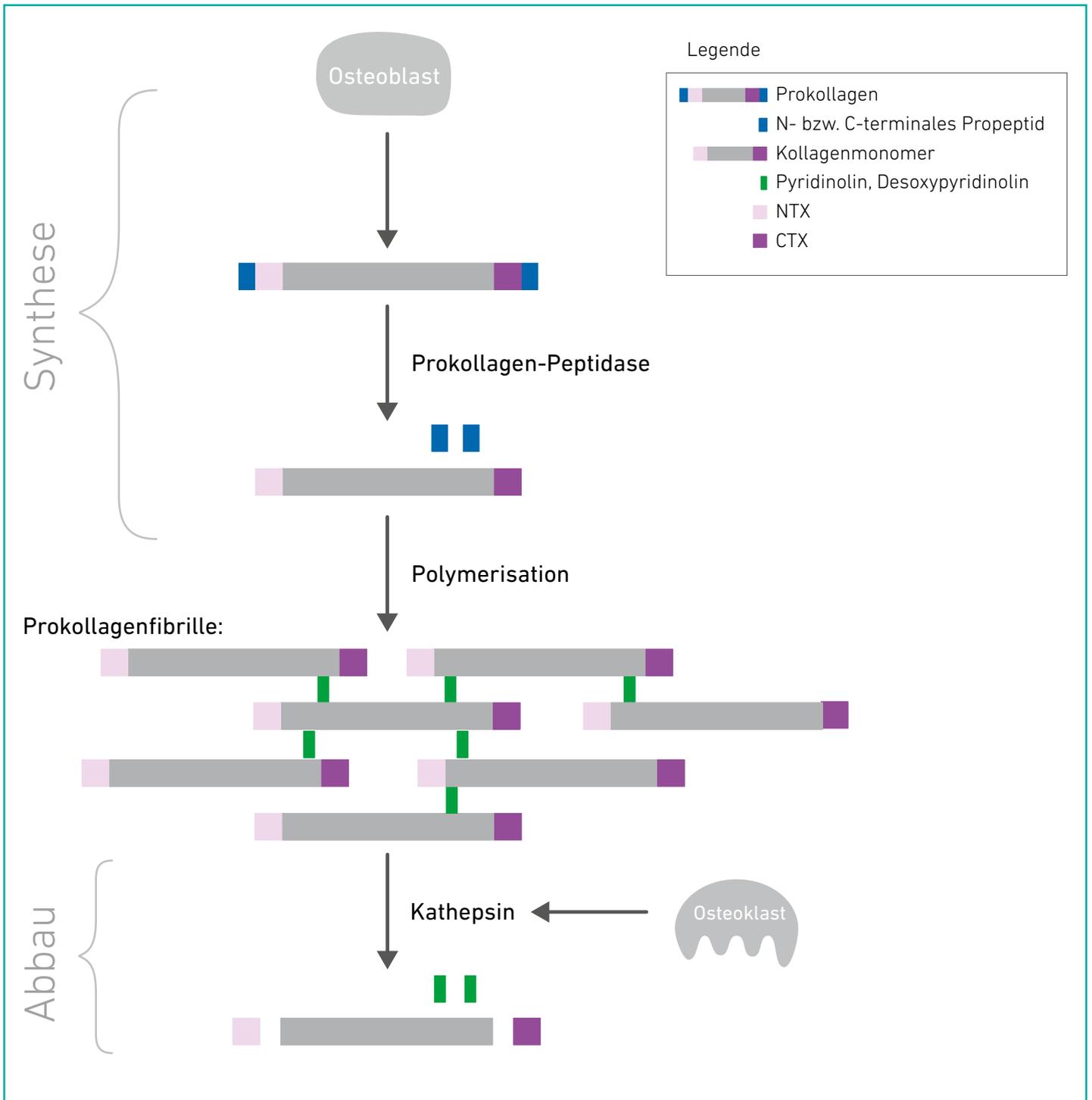


Abb. 4: Verschiedene Komponenten des Knochenauf- und -abbaus lassen sich laborchemisch im Blut nachweisen.

Für die Betrachtung des Knochenstoffwechsels sollte (mindestens) je ein Aufbau- und ein Abbaumarker untersucht werden. Da es Unsicherheiten bei der Nutzung dieser diagnostisch wertvollen Parameter gab, haben die IFCC (International Federation of Clinical Chemistry) und die IOF (International Osteoporosis

Foundation) 2011 die Nutzung von **CTX-1** und **P1NP** als zu präferierende Knochenresorptions- und Aufbaumarker genannt (5). Die Parameter des Kollagenstoffwechsels unterliegen allerdings einer starken interindividuellen Variabilität. Daher eignen sie sich am ehesten für Verlaufskontrollen, also als therapeutisches Monitoring.

3.4 Saisonale Versorgung mit Vitamin D

Calcium ist der Hauptbestandteil des Hydroxylapatits, dem anorganischen Anteil

der Knochensubstanz. Sowohl die Resorption von Calcium im Darm als auch der Einbau von Calcium in den Knochen sind abhängig vom aktiven **Vitamin D** (1,25-Dihydroxy-Vitamin D = 1,25-Dihydroxy-Cholecalciferol = Calcitriol).

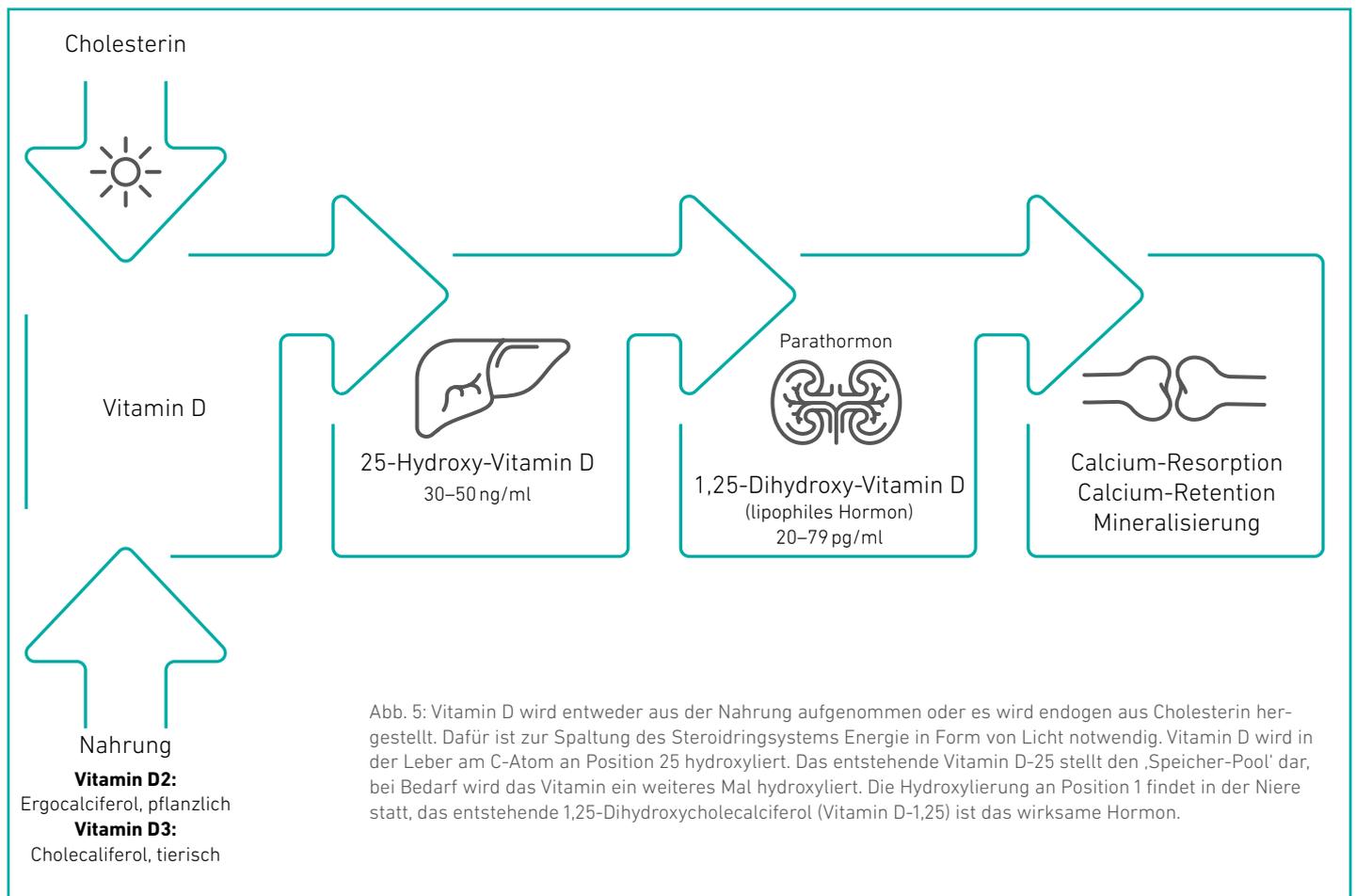


Abb. 5: Vitamin D wird entweder aus der Nahrung aufgenommen oder es wird endogen aus Cholesterin hergestellt. Dafür ist zur Spaltung des Steroidringsystems Energie in Form von Licht notwendig. Vitamin D wird in der Leber am C-Atom an Position 25 hydroxyliert. Das entstehende Vitamin D-25 stellt den ‚Speicher-Pool‘ dar, bei Bedarf wird das Vitamin ein weiteres Mal hydroxyliert. Die Hydroxylierung an Position 1 findet in der Niere statt, das entstehende 1,25-Dihydroxycholecalciferol (Vitamin D-1,25) ist das wirksame Hormon.

Bei der Bestimmung von Calcium sollte die Gesamtprotein- bzw. Albuminkonzentration berücksichtigt werden. Etwa 45 % des intravasalen Calciums sind an Proteine gebunden, daher ist das freie (und maßgeblich bioaktive) Calcium direkt auch von der Proteinkonzentration abhängig. Bei zeitgleicher Bestimmung der Gesamtproteinkonzentration wird das **ionisierte Calcium** (das entspricht dem freien Calcium) berechnet. Bei zeitgleicher Bestimmung von Albumin wird die auf Albumin **korrigierte Gesamt-Calcium-Konzentration** berechnet.

LADR informiert Nr. 348
Freies Calcium und seine
Bedeutung im
Calciumhaushalt
 (Best.-Nr. 117481)



Bei der Betrachtung des Vitamin D-Haushaltes ist ein verminderter Serumspiegel von 25-Hydroxy-Vitamin D mit einem moderat erhöhten Risiko für Frakturen im proximalen

Femur und nicht-vertebrale Knochenbrüchen assoziiert. Hervorzuheben ist, dass der Knochenstoffwechsel ein langsamer Prozess ist und ein bereits im jüngeren Lebensalter bestehender Vitamin D-Mangel langfristig die Knochendichte negativ beeinflussen kann.

In einer Untersuchung am LADR Zentrallabor Dr. Kramer & Kollegen unter der Leitung von Prof. Dr. Jan Kramer konnte gezeigt werden, dass in Deutschland in allen Altersgruppen – besonders bei Jugendlichen und jungen Erwachsenen – ein schwerwiegender Vitamin D-Mangel (unter 25 nmol/l) bei etwa 30 % der untersuchten Personen auftritt (6) und das präventive Potential damit erheblich ist.

Für eine umfassende **Beurteilung des Calciumstoffwechsels** sollten immer auch die Parameter **Phosphat, Creatinin** und optimalerweise auch **Vitamin D** und **Parathormon** zeitgleich bestimmt werden.

Neu:

Therapeutisch soll bei einer generell empfohlenen Tagesdosis von 800 IE Cholecalciferol eine Dosierung von 2.000–4.000 IE/ Tag nicht überschritten werden. Bei Bolusgabe soll die Höhe der Einzeldosis 20.000 IE nicht überschreiten.



Literatur

1. DVO Leitlinie Prophylaxe, Diagnostik und Therapie der Osteoporose bei postmenopausalen Frauen und bei Männern ab dem 50. Lebensjahr, AWMF-Register-Nr. 183/001, 2023
2. Hlaing TT, Compston JE. Biochemical markers of bone turnover - uses and limitations. *Ann Clin Biochem.* 2014, 51(Pt 2):189-202.
3. Bhattarai HK et al. Vitamin D, Calcium, Parathyroid Hormone, and Sex Steroids in Bone Health and Effects of Aging. *J Osteoporos.* 2020, 2020:9324505.
4. Kenkre JS, Bassett J. The bone remodelling cycle. *Ann Clin Biochem.* 2018, 55(3):308-327.
5. Vasikaran S, Eastell R, Bruyère O, Foldes AJ, Garnero P, Griesmacher A, McClung M, Morris HA, Silverman S, Trenti T, Wahl DA, Cooper C, Kanis JA. IOF-IFCC Bone Marker Standards Working Group. Markers of bone turnover for the prediction of fracture risk and monitoring of osteoporosis treatment: a need for international reference standards. *Osteoporos Int.* 2011 22(2):391-420.
6. Kramer J. Vitamin D-Substitution: immer notwendig? *Dtsch med Wochenschr* 2015; 140(22): 1661-1666.



Weitere Fachinformationen auf
www.LADR.de



Außerdem finden Sie uns auf LinkedIn
www.LADR.de/LinkedIn



Im LADR Laborverbund Dr. Kramer & Kollegen werden Sie gerne beraten.

**LADR Laborzentrum
Baden-Baden**
T: 07221 21 17-0

**LADR Laborzentrum
Berlin**
T: 030 30 11 87-0

**LADR Laborzentrum
Braunschweig**
T: 0531 310 76-100

**LADR Laborzentrum
Bremen**
T: 0421 43 07-300

**LADR Laborzentrum
Hannover**
T: 0511 901 36-0

**Hormonzentrum
Münster**
T: 0251 871 13-23

**LADR Laborzentrum
an den Immanuel Kliniken,
Hennigsdorf**
T: 03302 20 60-100
**Zweigpraxis Bernau,
Zweigpraxis Rüdersdorf**

**LADR Laborzentrum
Neuruppin**
T: 03391 35 01-0

**LADR Laborzentrum
Nord, Flintbek**
T: 04347 90 80-100
Zweigpraxis Eutin

**LADR Laborzentrum
Nord-West, Schüttorf**
T: 05923 98 87-100
Zweigpraxis Leer
T: 0491 454 59-0

**LADR Laborzentrum
Paderborn**
T: 05251 28 81 87-0

**LADR Laborzentrum
Recklinghausen**
T: 02361 30 00-0

**LADR Zentrallabor
Dr. Kramer & Kollegen,
Geesthacht**
T: 04152 803-0

**MVZ Labor Dr. Klein
Dr. Schmitt GmbH**
Kaiserslautern
T: 0631 303 24-0

Partner des Labor-
verbundes:
LIS Labor im Sommershof,
Köln
T: 0221 93 55 56-0

**LADR Der Laborverbund
Dr. Kramer & Kollegen GbR**
Lauenburger Straße 67
21502 Geesthacht
T: 04152 803-0
F: 04152 803-369
interesse@LADR.de

Der Laborverbund dient ausschließlich der Präsentation unabhängiger LADR Einzelgesellschaften.