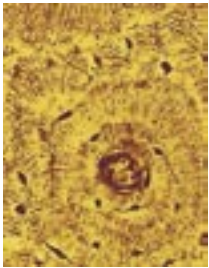


## Osteoporoseprävention beim Mann

# Auch der Urologe ist gefragt



Osteoporose beschreibt einen Zustand verminderter Knochenfestigkeit, bei dem für Betroffene ein hohes Risiko besteht, sich bereits aus nichtigem Anlass eine Fraktur zuzuziehen. Solche Frakturen als Folge von Niedrigenergie-Traumen stehen im engen Zusammenhang mit der Neigung älterer Menschen zu stürzen. Aus epidemiologischen Untersuchungen geht ein deutliches Ansteigen des Frakturrisikos im Alter hervor. Als wesentlicher Risikofaktor hierfür wird in erster Linie die Knochenmineraldichte angesehen. Liegt diese um  $> 2,5$  Standardabweichungen unter der der jungen gesunden Bevölkerung, wird laut Weltgesundheitsorganisation (WHO) von einer Osteoporose gesprochen. Die Ätiologie der Osteoporose ist multifaktoriell. Einige ihrer wesentlichen Ursachen wie Hypogonadismus – ob als altersassoziierter Hodenunterfunktion oder im Rahmen einer Androgendeprivationstherapie bei Prostatakarzinompatienten – und als Folge von Nierenfunktionsstörungen spielen auch in der urologischen Praxis eine nicht unerhebliche Rolle.

### Schleichender Knochenverlust beim alternden Mann

In der Pathogenese der Osteoporose spielt der Sexualhormonstatus eine wichtige Rolle. Bereits vor mehr als 60 Jahren wurde erkannt, dass postmenopausalen Frauen aufgrund von Estrogenmangel die Entwicklung einer Osteoporose droht. In letzter Zeit hat zunehmend auch der schleichende Knochenmassenverlust beim alternden Mann in der

Forschung Beachtung gefunden. Der so genannte Altershypogonadismus (late-onset hypogonadism) hat sich als wesentliche Determinante für die Abbaurate des Knochens erwiesen. Nicht zuletzt auch aufgrund der gestiegenen Lebenserwartung hat die Inzidenz der Osteoporose bei älteren Männern merklich zugenommen. Ihre Prävalenz erreicht bei den über 80-Jährigen nahezu 20 %.

### Beim Mann regulieren Androgene und Estrogene den Knochenmetabolismus

Der Knochenmetabolismus wird beim Mann nicht nur von Androgenen sondern in unabhängiger Weise auch von Estrogenen reguliert [1]. Als starkes Indiz hierfür kann die gemeinsame Expression von Androgen- und Estrogenrezeptoren in Osteoblasten gelten. Indirekt beweisen das auch sehr selten vorkommende Defekte im Gen des Estrogenrezeptor- $\alpha$  und im Aromatase-Gen. Betroffene Männer haben eine verminderte Knochenmineraldichte, erhöhte biochemische Marker für den Knochenumbau und lange Zeit nicht verschlossene Epiphysenfugen. Bei einem defek-

ten Aromatase-Gen lassen sich diese Folgen durch Zufuhr von Estrogenen abwenden.

### Synergistische Effekte bei niedrigen Estradiol- und Testosteronspiegeln

In der Literatur finden sich mehrfach Berichte über eine Korrelation zwischen niedrigen Testosteronspiegeln und einem erhöhten Risiko für Oberschenkelhalsfrakturen. Vielfach wurde es versäumt zugleich die Estradiolspiegel zu bestimmen. Da Testosteron zu Estradiol aromatisiert wird, besteht immer die Möglichkeit, dass niedrige Testosteronspiegel zugleich auch niedrige Estradiolspiegel bedingen.

Anhand der Ergebnisse von Männern aus der Framingham-Studie ließ sich dann zeigen, dass insbesondere ein niedriger Estradiolspiegel für Oberschenkelhalsbrüche prädestiniert (Abb. 1) [2].

Wurden die Teilnehmer sowohl anhand der Estradiolspiegel als auch der Testosteronspiegel stratifiziert, zeigte sich ein synergistischer Effekt: Die bei weitem höchste Frakturinzidenz wurde bei Männern mit niedrigem

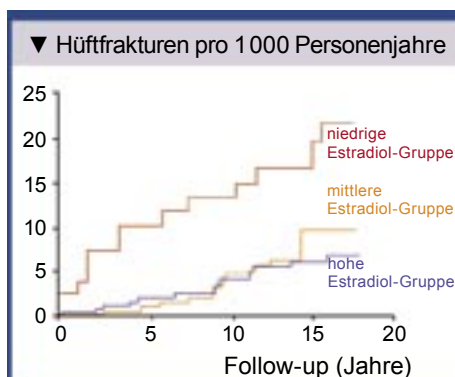


Abb. 1: Altersangepasste kumulative Inzidenz der Oberschenkelhalsbrüche in drei Gruppen von Männern stratifiziert anhand der Estradiolspiegel  
niedrig: 2,0 – 18,1 pg/ml  
mittel: 18,2 – 34,2 pg/ml  
hoch:  $\geq 34,3$  pg/ml  
(nach Shreyasee A, et al. 2006).

**Tabelle:** Inzidenz von Oberschenkelhalsfrakturen bei Männern mit unterschiedlichem Estradiol (E2)- und Testosteron (T)-Status

Gruppen von Männern mit unterschiedlichen Konstellationen der Sexualhormonspiegeln	Frakturinzidenz pro 1 000 Personenjahre
Niedriges E2 und niedriges T	22,4
Niedriges E2 und mittleres bis hohes T	5,2
Niedriges T und mittleres oder hohes E2	3,3
Mittleres oder hohes E2 und mittleres oder hohes T	3,7

Estradiol- und Testosteronspiegel registriert (Tabelle).

### Sturzrisiko älterer Männer erheblich vom Testosteronspiegel beeinflusst

Der Beitrag des Testosterons zur Senkung des Frakturrisikos kann auch in einer Kräftigung der Muskulatur und eines hierdurch verringerten Sturzrisikos bestehen. Sarkopenie und Muskelschwäche können insbesondere im achten und neunten Lebensjahrzehnt zu Gebrechlichkeit führen. In Rahmen der Osteoporotic Fractures in Men (MrOS) Study wurde prospektiv untersucht, wie sich der altersassoziierte Abfall des Testosteronspiegels auf die physische Leistungsfähigkeit und das Sturzrisiko auswirkt [3]: Männer mit einem Spiegel an bioverfügbarem Testosteron in der untersten Quartile hatten ein um 40 % erhöhtes Sturzrisiko (Abb. 2).

### Prostatakrebspatienten verstärkt von Osteoporose bedroht

Unter einer Androgenprivations-therapie kommt es zu einem verstärkten Verlust an Knochenmasse. Die jährliche Abnahme der Knochendichte kann bis zu 13 % betragen. Das macht sich in einer deutlich vermehrten Frakturrate bei Männern unter Androgen-privation bemerkbar [4].

Auch Prostatakrebspatienten, die keine Androgenprivations-therapie erhalten, haben ein erhöhtes Osteoporoserisiko. Ursache hierfür ist das vermehrte Auftreten eines Vitamin-

D-Mangels und von Hyperparathyreoidismus.

Parathormon ist ein osteokataboles Hormon. Hyperparathyreoidismus kann zur Entwicklung von Osteoporose beitragen. Dies um so eher, wenn zugleich ein Hypogonadismus vorliegt. In Untersuchungen mit gesunden jungen Männern wurde eine erhöhte Sensitivität des Skeletts gegenüber Parathormon als Reaktion auf eine Androgenprivations-therapie mit GnRH-Analoga festgestellt. Der Effekt zeigte sich bei einer Suppression von sowohl Testosteron als auch Estradiol und bei einer Suppression beider Hormone jeweils einzeln [5].

Bei einer Androgenblockade mit nicht-steroidalen Antiandrogenen als endokriner Therapie bei Prostatakrebspatienten kann es sogar zu einer leichten Zunahme an Knochenmineraldichte kommen.

### Welchen Einfluss hat die Nierenfunktion auf Knochenmineraldichte und Frakturrisiko?

Nierenfunktionsstörungen führen zu einem Verlust an Knochen-substanz [6]. Patienten mit (prä-) terminaler Niereninsuffizienz weisen eine erhöhte Inzidenz an Hüftfrakturen auf. In einer prospektiven Untersuchung unter Teilnehmern der Cardiovascular Health Study bestand insbesondere bei Männern eine Verbindung der Verlustrate an Knochen-substanz zum zuvor ermittelten Cystatin C [7]. Bei der Fortführung dieser Studie wurde sowohl bei Männern als auch bei Frauen mit leichter bis moderater Nierenerkrankungen ein signifikanter

Zusammenhang mit dem Hüftfrakturrisiko registriert. Nach multivariater Adjustierung verlor sich für Männer allerdings die statistische Relevanz [8].

In der Study of Osteoporotic Fractures war bei älteren Frauen insbesondere das Risiko erhöht, eine trochantäre Femurfraktur zu erleiden [9]. Dieses Risiko war für Frauen mit einer glomerulären Filtrationsrate (GFR) von 45 bis 59 ml/min/1,73m<sup>2</sup> um das 3,93-fache und für Frauen mit einer GFR < 45 ml/min/1,73m<sup>2</sup> um das 7,17-fache gegenüber Kontrollprobandinnen erhöht. Der Zusammenhang zwischen einer renalen Funktionseinschränkung und dem erhöhten Risiko für Hüftfrakturen erwies sich als unabhängig von anderen bekannten Risikofaktoren wie Alter, Körpergewicht und erstaunlicherweise auch der Knochendichte. Letzteren könnten nach Meinung der Autoren Veränderungen im Mineralhaushalt zugrunde liegen, die sich von denen im Pathomechanismus der Osteoporose unterscheiden.

### Rolle des Urologen bei der Prävention von Osteoporose

Zur Vermeidung von Knochenmasseverlusten trägt insbesondere eine Lebensführung mit regelmäßigen sportlichen Aktivitäten bei. Ferner ist eine ausreichende Versorgung

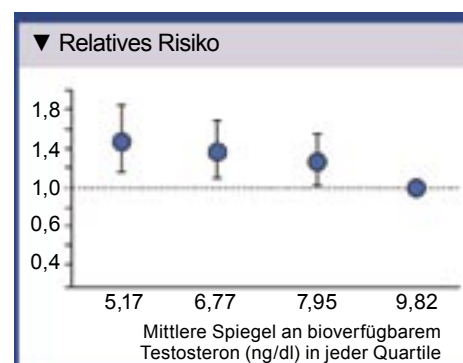


Abb. 2: Sturzrisiko nach Quartilen bioverfügbarem Testosterons in einem aus relativ gesunden Männern bestehenden Studienkollektiv (nach Orwoll E, et al. 2006).

mit Kalzium und Vitamin D sicherzustellen. Bei der hierzulande üblichen Ernährungsweise klafft eine weite Lücke zwischen Kalziumaufnahme und Kalziumbedarf. Zudem geht ein Teil der täglichen Kalziumzufuhr von etwa 700 bis 800 Milligramm durch Kochsalz-, Kaffee- und Teekonsum über die Nieren wieder verloren. Männer über 65 Jahre haben einen täglichen Bedarf von 1,5 g Kalzium. Zudem ist zu bedenken, dass ältere Menschen bei Sonnenexposition sehr viel weniger Vitamin D als jüngere Menschen bilden.

Bei Vorliegen eines Altershypogonadismus mit einer entsprechenden Symptomatik trägt eine Testosteronsubstitutionstherapie auch zur Vermeidung von Knochenverlusten bei. Zur Behandlung einer manifesten Osteoporose ist aber eine zusätzliche antiresorptive Therapie wie z.B. mit Bisphosphonaten erforderlich.

Kritische Knochenmasseverluste unter einer endokrinen Therapie bei Prostatakrebspatienten lassen sich durch die Behandlung mit Estrogenen vermeiden. Diese Option bedarf aber wegen der dabei auftretenden kardiovaskulären Nebenwirkungen neuer, weniger gefäßschädigender Therapieverfahren.

### Wie steht es um die Aufnahme von Kalzium/Vitamin D bei Prostatakrebspatienten unter Androgen-deprivationstherapie?

Besonders kritisch ist eine adäquate Kalziumaufnahme für Prostatakrebspatienten, insbesondere wenn sie über Jahre hinweg eine Androgendeprivationstherapie erhalten. In einer aktuellen Untersuchung wurde ermittelt, dass Prostatakrebspatienten kaum die Hälfte ihres Kalziumbedarfs zu sich nehmen [10].

Die Osteoporoserate im Gesamtkollektiv betrug 49,2 %. Sie war bei den Patienten mit Androgendeprivation signifikant höher als bei den Patienten ohne Androgendeprivation. Die Autoren mahnen daher an, dass Urologen ihren Prostatakrebspatienten – insbesondere denen unter Androgendeprivationstherapie – eine tägliche Kalziumzufuhr von mehr als 1 000 mg empfehlen sollten. *jfs* ◀

#### Literatur:

- [1] Leder BZ, LeBlanc KM, Schoenfeld DA, et al. 2003. Differential effects of androgens and estrogens on bone turnover in normal men. *J Clin Endocrinol Metab* 88:204-210.  
 [2] Sheyasee A, Zhang Y, Felson DT, et al. 2006. Estradiol, testosterone, and the risk of hip

fractures in elderly men from the Framingham Study. *Am J Med* 118:426-433.

[3] Orwoll E, Lambert LC, Marshall LM, et al. 2006. Endogenous testosterone levels, physical performance and fall risk in older men. *Arch Intern Med* 166:2124-2131.

[4] Shahinian VB, Kuo YF, Freeman JL, Goodwin JS. 2005. Risk of fracture after androgen deprivation for prostate cancer. *N Engl J Med* 352:154-164.

[5] Lee H, Finkelstein JS, Miller M, et al. 2006. Effects of selective testosterone and estradiol withdrawal on skeletal sensitivity to parathyroid hormone in men. *J Clin Endocrinol Metab* 91:1069-1075.

[6] Jassal SK, von Mühlen D, Barrett-Connor F. 2007. Measures of renal function, BMD, bone loss and osteoporotic fracture in older adults: the Rancho Bernardo Study. *J Bone Miner Res* 22:203-210.

[7] Fried LF, Shlipak MG, Stehman-Breen C, et al. 2006. Kidney function predicts the rate of bone loss in older individuals: the Cardiovascular Health Study. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 61:743-748.

[8] Fried LF, Biggs ML, Shlipak MG, et al. 2007. Association of kidney function with incident hip fracture in older adults. *J Am Soc Nephrol* 18:282-286.

[9] Ensrud KE, Lui L-Y, Taylor BC, et al. 2007. Renal function and risk of hip and vertebral fractures in older women. *Arch Intern Med* 167:133-139.

[10] Planas J, Morote J, Orsola A, et al. 2007. The relationship between daily calcium intake and bone mineral density in men with prostate cancer. *BJU Int* 99:812-816.