

## **Die Stellung der Ernährung bei der Pathogenese der Osteoporose\*)**

**D. Hötzel und A. Zittermann**

Institut für Ernährungswissenschaft der Rheinischen Friedrich-Wilhelms-Universität Bonn, Bonn, FRG

*Zusammenfassung:* Die Osteoporose ist eine Knochenerkrankung mit großer sozialmedizinischer und volkswirtschaftlicher Bedeutung, von der überwiegend Frauen betroffen sind. Die Pathogenese der Erkrankung ist multifaktoriell. Der derzeitige Kenntnisstand über die Bedeutung alimentärer Faktoren wird in diesem Zusammenhang dargestellt. Größte präventive Bedeutung besteht seitens der Ernährung in einer ausreichenden Calciumversorgung. Verzehrsstatistiken und individuelle Verzehrsprotokolle zeigen dagegen, daß die Versorgung mit Calcium beim weiblichen Geschlecht im Durchschnitt unter der Empfehlung der DGE von 800 mg/d liegt. Hinzu kommt, daß zur Aufrechterhaltung der Knochenhomöostase aufgrund endokriner Umstellungen im Calciumstoffwechsel empfohlen wird, nach der Menopause die Calciumaufnahme auf 1500 mg/d zu steigern. Die Versorgungslage mit Calcium ist somit insgesamt als sehr unzureichend anzusehen. Weitere ernährungsbedingte Faktoren mit Bedeutung für eine Osteoporosemanifestation werden diskutiert. In einigen Fällen ist hierdurch eine Beeinflussung der Knochenhomöostase durchaus denkbar, häufig ist das Datenmaterial allerdings noch zu unvollständig oder fehlt völlig, um Zusammenhänge zur Osteoporoseentstehung herstellen zu können.

*Summary:* Osteoporosis primarily affects women and is a bone disease of great socialmedical and economic importance. The pathogenesis is thought to be of multifactorial origin. The current work discusses nutritional aspects relative to osteoporosis. In this aspect, calcium supply seems to have the largest preventional importance. In contrast, food statistics and individual food records show that calcium intake of females is below the DGE's recommendation of 800 mg/daily. Furthermore, in view of skeletal integrity, calcium intake should be increased up to 1,500 mg/daily after menopause, because of endocrinological changes in calcium metabolism. Therefore, calcium intake on the whole is usually found to not be sufficient. The importance of further nutritional aspects for manifestation of osteoporosis are discussed. In some cases, influences on skeletal integrity are quite evident, whereas the literature has only infrequently drawn conclusions about the pathogenesis of osteoporosis.

*Schlüsselwörter:* Calciumversorgung, Bioverfügbarkeit von Calcium, Osteoporose

*Key words:* osteoporosis; osteoporosis, pathogenesis of; calcium supply; nutritional aspects of osteoporosis

---

\*) Herrn Prof. Dr. med. Karl Heinz Bässler zum 65. Geburtstag gewidmet.

## Einleitung

Als Osteoporose bezeichnet man eine Erkrankung der Knochen, die durch einen Verlust an Knochensubstanz charakterisiert ist und mit erhöhter Knochenbrüchigkeit einhergeht. Im Gegensatz zu anderen Osteopathien ist bei der Osteoporose die chemische Zusammensetzung des Knochens nicht oder nur unwesentlich verändert. Insofern unterscheidet sich die Erkrankung deutlich von der Osteomalazie.

Man unterscheidet zwischen einer primären und einer sekundären Form der Osteoporose. Bei der primären Verlaufsform handelt es sich um Störungen, die direkt vom Knochen und seinem Stoffwechsel ausgehen. Bei der sekundären Osteoporose liegt die Ursache in einer anderen Grundkrankheit. Beispiele hierfür sind bestimmte Malignome, Cushing-Syndrom und Hyperthyreose. In diesen Fällen wird die Grundkrankheit behandelt, wodurch sich dann auch der Knochenstoffwechsel bessert.

Die primäre Osteoporose stellt mit Abstand die häufigste Knochensystemkrankheit dar und ist eine der häufigsten, wenn nicht die häufigste Erkrankung des älteren Menschen. Die Prävalenz steigt mit dem Lebensalter, wobei Frauen besonders betroffen sind. Allein die durch Osteoporose induzierten Femurfrakturen werden bei älteren Menschen in der Bundesrepublik auf 50 000/Jahr veranschlagt (41). Hierfür wurden Kosten in Höhe von 600 Mio. DM errechnet. Die Erkrankungsziffer wird von Ringe (41) auf 4–6 Mio. Menschen in der Bundesrepublik geschätzt. Die Umschichtung der Alterspyramide mit dem ständig zunehmenden Anteil alter Menschen an der Gesamtbevölkerung läßt die Osteoporose zu einem zentralen Problem der Sozialmedizin und Volkswirtschaft werden. Die Ätiologie ist weitgehend unklar, allerdings zeichnet sich ab, daß die Entstehung der primären Osteoporose wie auch einer Reihe anderer Erkrankungen, die sich hauptsächlich im Alter manifestieren, multifaktoriell bedingt ist, wobei auch ernährungsbedingte Faktoren eine Rolle spielen.

Um die Bedeutung dieser Faktoren in der Pathogenese der Osteoporose einordnen zu können, soll kurz auf die physiologische Knochenintegrität und mögliche pathophysiologische Veränderungen eingegangen werden.

Tab. 1. Einflußfaktoren auf die Knochenhomöostase.

---

– Belastung des Skelettes	– Rasse
– Hormone	– Medikamente
– Ernährung	– Vererbung
– Geschlecht	– Alter
– Genußmittel	

---

Zur Aufrechterhaltung der Knochenhomöostase ist u. a. das Zusammenspiel verschiedener Hormone (Parathormon, Calcitonin, Calcitriol und Sexualhormone) notwendig. Da die Sexualhormone einen positiven Einfluß auf die Knochenmineralisation ausüben, wird verständlich, daß besonders nach der Menopause ein verstärkter Knochenabbau einsetzt. Hierin scheint ein wichtiger Grund dafür zu liegen, daß Frauen häufiger eine Osteoporose bekommen als Männer und daß die Osteoporose im Alter gehäuft auftritt. Ein weiterer Hinweis auf die Bedeutung der hormo-

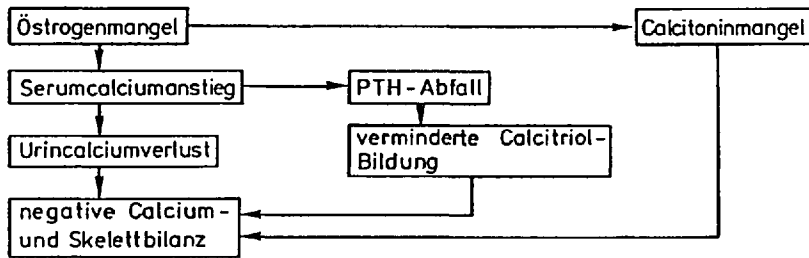


Abb. 1. Veränderungen im Hormon- und Calciumhaushalt bei postmenopausaler Osteoporose (52).

nellen Dysregulation ist auch, daß junge Frauen mit Anorexia nervosa, die eine Amenorrhoe haben, häufig eine Osteoporose entwickeln (39). Erst kürzlich konnten zwei amerikanische Arbeitsgruppen unabhängig voneinander Östrogenrezeptoren in Knochenzellen nachweisen, eine schon seit langem vermutete Tatsache. Östrogene steigern bei In-vitro-Versuchen mit osteoblastenähnlichen Zellen die Aktivität zweier Gene, von denen das eine die Kollagensynthese fördert. Das andere erhöht die Synthese des TGF- $\beta$ -Faktors (transforming growth factor- $\beta$ ), der die Osteoblastenaktivität steigert, während die Osteoklastenaktivität und die Osteoklastengenese gehemmt wird (16, 27).

Östrogenmangel verursacht einen Calcitoninmangel sowie einen Anstieg des Serum-Calciumspiegels. Letzterer bewirkt einen PTH-Abfall und eine reduzierte Calcitriolbildung. Hieraus resultiert eine verminderte Calciumresorption, die zusammen mit erhöhten Calciumverlusten im Urin und erniedrigten Serum-Calcitonin-Spiegeln zu einer negativen Calcium- und Skelettbilanz führt (52).

Obwohl heutzutage den hormonellen Einflüssen bei der Pathogenese sowie auch bei der Therapie der Osteoporose von seiten der Forschung die meiste Aufmerksamkeit geschenkt wird, deutet einiges darauf hin, daß auch andere Faktoren eine wichtige Rolle spielen. So bekommen z.B. nicht alle Frauen nach der Menopause eine Osteoporose und Männer sind ebenfalls, wenn auch in geringerem Maße, von der Osteoporose betroffen (6). Interessant ist auch, daß bei der schwarzen Rasse die Erkrankung sehr selten auftritt (12).

Bei Immobilisation treten erhöhte Calciumverluste im Urin auf. Ein Beispiel hierfür sind Astronauten. Bewegungsmangel fördert die Osteoporoseentstehung. Für die Knochenintegrität ist somit eine ausreichende Belastung des Skelettes ebenfalls von Bedeutung. Auch Ernährungsfaktoren können die Knochenhomöostase beeinflussen (sowohl positiv als auch negativ). Zum Teil sind solche Zusammenhänge bereits erforscht. Andere Faktoren bedürfen noch einer genaueren Untersuchung.

### Calcium und Vitamin D

Zahlreiche Untersuchungen konnten zeigen, daß beim Menschen der skeletale Mineralgehalt sein Maximum (peak skeletal mass) etwa um das 30. bis 35. Lebensjahr erreicht.

In bezug auf die Osteoporosemanifestation scheinen die „peak skeletal mass“ und das Ausmaß der Verlustraten von großer Bedeutung zu sein. Ein Einfluß auf diese beiden Determinanten durch die Calciumversorgung wird diskutiert.

Die Osteoporose zeichnet sich durch eine im Alter gesteigerte negative Calcium- bzw. Skelettbilanz aus, wobei es zur klinischen Manifestation der Erkrankung kommt, wenn sich der Knochenmineralgehalt der Frakturgrenze nähert (40).

Nach diesem Konzept wird bei hohem Mineralisationsgrad der Knochen die Frakturgrenze durch den Knochenabbau, wenn überhaupt, erst in späteren Jahren erreicht. Dabei erfolgt dies bei Frauen durch einen postmenopausalen Osteoporoseschub früher als bei Männern. Liegt das Maximum des Knochenmineralgehaltes jedoch niedriger, so sind die Bedingungen für das Erreichen der Frakturgrenze viel günstiger. Tritt dazu noch eine frühzeitige Menopause auf, ist eine Osteoporose in frühen Jahren sehr wahrscheinlich. Die endogenen Calciumverlusten betragen beim Erwachsenen auch bei nahezu calciumfreier Ernährung ca. 200 mg/d. Dieser Anteil setzt sich zusammen aus 100 mg Calciumausscheidung/d durch die Niere, 85 mg endogenem Kotanteil und einer basalen Calciumausscheidung von 10–20 mg/d über die Haut. Da die intestinale Calciumresorption 50 % der Gesamtaufnahme nicht übersteigt, müssen 400 mg/d aufgenommen werden, um die Mindestverluste zu decken (43). Empfehlungen sollen sich jedoch nicht auf den Minimalbedarf beschränken, zumal die Resorptionsrate häufig deutlich niedriger liegt. Von der Deutschen Gesellschaft für Ernährung wird eine tägliche Aufnahme für Erwachsene von 800 mg Calcium empfohlen (15).

Umfassende Angaben über die gegenwärtige Calciumaufnahme in der Bundesrepublik, die auf sorgfältigen statistischen Erhebungen beruhen, sind bereits etwas älter. Sie stammen aus den Jahren 1980/81. (Auch der Ernährungsbericht 1988 zeigt, daß bezogen auf die Nährstoffdichte keine Verbesserung der Calciumversorgung gegenüber früheren Jahren eingetreten ist.) Der Empfehlung (800 mg/d) steht bei Frauen eine durchschnittliche Calciumaufnahme von 750 mg (bezogen auf ein Lebensalter von 19–50 Jahren) gegenüber. Somit beträgt bereits die durchschnittliche Aufnahme weniger, als den Empfehlungen entspricht. Im Hinblick auf interindividuelle Streuung ist damit zu rechnen, daß die Aufnahme von Calcium bei einem wesentlichen Teil der weiblichen Bevölkerung deutlich unterhalb der Empfehlung liegt. In entsprechenden Einzeluntersuchungen hat sich beispielsweise ergeben (24-Stunden-Protokoll bei Heidelberger Männern und Frauen im Alter von 20–40 Jahren), daß die Frauen im Mittel 615 mg Calcium bei Standardabweichung von 453 mg aufgenommen haben. Da es sich in diesem Fall um ein „Erinnerungsprotokoll“ handelte, wurden möglicherweise niedrigere Werte angegeben, als sie de facto vorgelegen haben (14, 23).

Bei Frauen mit Osteoporose zeigt sich die Tendenz, daß die Calciumaufnahme gegenüber den schon zu niedrigen Werten bei gesunden Frauen nochmals erniedrigt ist (18, 52). Zum Teil wird hierfür die schlechtere Laktosetoleranz, die bei Osteoporosepatienten beobachtet wurde und die zu einem geringen Milchkonsum führt, als Ursache angesehen (18).

Auch häufige Schwangerschaften stellen einen Risikofaktor für eine Osteoporose dar. Da aufgrund des erhöhten Bedarfs empfohlen wird, während Schwangerschaft und Stillzeit die Calciumaufnahme auf 1200 mg/d zu erhöhen, vergrößert sich bei vielen Frauen das Defizit zwischen Empfehlung und tatsächlicher Calciumaufnahme. Ebenfalls kann die Aufnahme bestimmter Medikamente (z. B. Laxantien, Diuretika, Glukokortikoide) die Calciumbilanz verschlechtern, so daß eine iatrogene Osteoporose entstehen kann.

Bei einer Calciumaufnahme von 450–500 mg/d tritt bei Frauen während und nach der Menopause eine negative Calciumbilanz von mehr als 40 mg/d auf. Dies führt zu einem Verlust an Knochenmasse von durchschnittlich 1,5 %/Jahr (43). Als diagnostisches Hilfsmittel zur Beurteilung der Knochenhomöostase kann die Messung der basalen Calciumausscheidung im Harn herangezogen werden. Hierzu ist es notwendig, nach 12stündigem Fasten die Blase zu entleeren und anschließend 250 ml destilliertes Wasser zu trinken. Der nachfolgend gesammelte Harn spiegelt weitgehend den Calciumanteil, der aus dem Knochen stammt, wider. Ein erhöhtes Calcium-Kreatinin-Verhältnis (Normalbereich: 0,02–0,16) deutet auf einen verstärkten Knochenabbau hin und wird häufig bei postmenopausalen Frauen beobachtet (34).

Östrogenmangel während und nach der Menopause bewirkt, daß zum Erreichen einer ausgeglichenen Calciumbilanz die Calciumaufnahme erhöht werden muß (43). Die Mitglieder der amerikanischen Consensus Conference gelangten zu dem Schluß, daß die Calciumaufnahme postmenopausaler Frauen über die Empfehlung von 800 mg/d hinausgehen und 1500 mg/d betragen sollte (47).

In Übereinstimmung mit diesen Empfehlungen konnten einige Interventionsstudien zeigen, daß orale Calciumsupplementierung von 1000 mg/d allein oder in Kombination mit Vitamin D die Knochenresorption reduzieren kann (24, 43). Weiterhin fanden Matkovic et al. beim Vergleich der Bevölkerung zweier jugoslawischer Distrikte, daß sich die Kortikalisdichte der Knochen sowohl bei den Männern als auch zwischen den Frauen beider Distrikte signifikant voneinander unterschieden. Diese Unterschiede, die zwar mit zunehmendem Alter kleiner wurden, sich aber in einer unterschiedlichen Rate an Oberschenkelhalsfrakturen äußerten, konnten am ehesten auf die große Differenz in der Calciumaufnahme zwischen der Bevölkerung beider Distrikte zurückgeführt werden (durchschnittlich 450 mg/d vs. 1000 mg/d) (32).

Eine bei Osteoporose häufig vorliegende verminderte Calciumresorption im Zusammenhang mit verminderten Calcitriolspiegeln im Serum kann durch den veränderten Hormonhaushalt erklärt werden (Abb. 1). Gabe von Östrogenen (43) oder physiologischen Mengen an Calcitriol bzw.  $1\alpha$ -Vitamin D kann die intestinale Calciumresorption verbessern und die Knochenverluste reduzieren (19, 22, 35). Da die intestinale Calciumresorption auch Vitamin-D-abhängig ist, sollte eine adäquate Vitamin-D-Versorgung immer gesichert sein. Ein entscheidender Einfluß der exogenen Vitamin-D-Versorgung konnte bei der Pathogenese der Osteoporose allerdings bisher nicht gefunden werden. Der häufig erniedrigte Calcitriolspiegel ist durch hormonelle Umstellung und nicht durch exogenen Mangel bedingt. Die prophylaktische Wirkung von Vitamin D (bzw. Vitamin-D-

Metaboliten) bei Osteoporose wird eher skeptisch beurteilt (5), obwohl es Hinweise gibt, daß verschiedene Vitamin-D-Metabolite die Bildung von calciumbindendem Protein im Darm und den Aschegehalt des Knochens erhöhen können (38). Häufig wird die Osteoporose allerdings von einer osteomalazischen Komponente begleitet, so daß in diesen Fällen ein Vitamin-D-Mangel von Bedeutung sein kann (52), zumal die Versorgung älterer Menschen nicht immer ausreichend ist (14).

Die Bedeutung einer erhöhten Calciumzufuhr für die Prävention der Osteoporose wird nicht allgemein anerkannt. So gibt es Anzeichen dafür, daß genetische Faktoren für das Erreichen der maximalen Knochenmasse von Bedeutung sind (30, 49). Weiterhin konnte Christiansen bei einer zweijährigen Doppelblindstudie mit postmenopausalen Frauen nur durch Östrogentherapie eine Verminderung der Knochenverluste erreichen, nicht jedoch durch Supplementierung mit 2000 mg Calcium/d (26). Bei einer Studie mit 107 Frauen im Alter von 23–88 Jahren konnte Riggs keinen Zusammenhang zwischen Calciumaufnahme und Knochenverlustrate feststellen, auch nicht beim Vergleich der Gruppe mit der höchsten Calciumaufnahme ( $> 1400$  mg/d) mit der Gruppe, die weniger als 500 mg/d aufnahm (26).

### Phosphor

Von der Deutschen Gesellschaft für Ernährung wird für Erwachsene eine Phosphoraufnahme von 800 mg/d empfohlen. Hierbei wird zwischen Phosphorbedarf und Calciumbedarf eine enge Beziehung gesehen, wobei ein Ca-P-Verhältnis von 1:1 bis 1:1,2 als optimal angesehen wird. Daß in westlichen Ländern die Phosphoraufnahme die Calciumaufnahme wesentlich überschreitet (das Ca-P-Verhältnis liegt in der Bundesrepublik bei allen Bevölkerungsgruppen  $> 4$  Jahre zwischen 1:1,8 und 1:2,2) (23), wird von einigen Autoren als Risikofaktor für die Knochenintegrität und als Prädisposition für eine Osteoporose betrachtet. Allerdings gibt es keine direkten Beweise, daß phosphatreiche Kostformen die Knochenmasse reduzieren (43). Außerdem muß beachtet werden, daß die Empfehlungen für die tägliche Phosphoraufnahme relativ schlecht abgesichert sind (16). Untersuchungen zeigten, daß selbst eine Phosphoraufnahme von 2000 mg/d bei unterschiedlicher Calciumaufnahme keine negativen Auswirkungen auf den Calciumstoffwechsel hat. Die intestinale Resorption von Radiocalcium, die endogene Radiocalciumausscheidung im Kot und die Calciumbilanz änderten sich durch hohe Phosphoraufnahme nicht (47). Eine höhere Phosphoraufnahme führt sogar zu einer Reduktion der renalen Calciumausscheidung und wirkt dem hyperkalziuretischen Effekt von tierischem Protein entgegen. Somit verändert sich die renale Calciumausscheidung nur wenig, wenn protein- und phosphorreiche Lebensmittel wie z. B. Fleisch verzehrt werden (3). Anhand dieser Ergebnisse kommt eine amerikanische Expertengruppe zu dem Schluß, daß für die Knochenintegrität das Ca-P-Verhältnis in der Nahrung von sekundärer Bedeutung ist (3).

### Protein

Als eine weitere mögliche Ursache für die Osteoporoseentstehung wird eine überhöhte Proteinzufuhr diskutiert (25, 29).

Dabei wird eine negative Beeinflussung des Calciumstoffwechsels vermutet. Seit längerer Zeit ist der hyperkalziuretische Effekt einer hohen Zufuhr tierischen Proteins bekannt. Dies wird u.a. auf den Gehalt an schwefelhaltigen Aminosäuren zurückgeführt, die vermutlich eine verminderte tubuläre Calciumreabsorption bewirken (3). Eine hohe Zufuhr isolierter Proteine führt zu einer negativen Calciumbilanz (29, 31). Allerdings enthält die menschliche Nahrung keine isolierten Proteine, sondern komplexe Lebensmittel. So konnte gezeigt werden, daß Fleisch keinen Anstieg der renalen Calciumausscheidung induziert (47). Ebenfalls ist zu bedenken, daß proteinreiche Lebensmittel wie Milch und Milchprodukte gleichzeitig zu den potentesten Calciumlieferanten überhaupt zählen.

Studien am Menschen, die einen Zusammenhang zwischen reduzierter Knochenmasse oder erhöhtem Frakturrisiko und erhöhter Proteinaufnahme feststellen konnten, liegen bisher nicht vor (43). Zur Zeit kann somit eine generelle Empfehlung, im Sinne einer Osteoporoseprophylaxe die Aufnahme tierischer proteinreicher Lebensmittel zu reduzieren, nicht ausgesprochen werden.

### **Fluorid**

Bei Fluorid sollte man zwischen therapeutischem und prophylaktischem Einsatz unterscheiden. Fluorid fördert durch die Bildung von Fluorapatit die Stabilität der Knochen und erhöht gleichzeitig die Osteoblastenaktivität, so daß bei therapeutischer Anwendung hoher Dosen (40–80 mg/d) die Knochenmasse erhöht und die Frakturrate gesenkt werden kann (43). Fluorid ist zur Zeit die einzige Substanz, die in der Lage ist, bei Osteoporose die Knochenneubildung zu stimulieren. Aufgrund der Toxizität hoher Fluoriddosierungen (Fluorosis, Osteomalaziegefahr), sollte die Therapie allerdings auf die schwere vererbte Osteoporose beschränkt bleiben und nur in Spezialabteilungen durchgeführt werden (5).

Die Wirkung niedriger prophylaktischer Fluoridaufnahme auf die Osteoporoseentstehung ist dagegen noch nicht eindeutig geklärt. Der natürliche Fluoridgehalt fast aller Lebensmittel einschließlich Fisch ist sehr gering (44). Untersuchungen über den Zusammenhang zwischen Osteoporose und Fluoridaufnahme beruhen deshalb auf Vergleichen zwischen Gemeinden, in denen einerseits eine Trinkwasserfluoridierung durchgeführt wurde (bzw. natürlicherweise ein hoher Fluoridgehalt im Trinkwasser vorkommt) und andererseits der Trinkwasserfluoridgehalt niedrig ist. Obwohl in einigen älteren Studien ein positiver Einfluß auf die Knochenmasse gesehen wurde (50), konnten bei neueren epidemiologischen Untersuchungen überzeugende Zusammenhänge zwischen der Höhe der Fluoridaufnahme einerseits und der Knochenmasse älterer Frauen bzw. einer Reduktion der Frakturrate andererseits nicht festgestellt werden (46, 50).

Die Aussagekraft solcher Untersuchungen wird allerdings durch methodische Schwierigkeiten beim Vergleich zweier Gemeinden eingeschränkt. Ein weiterer Punkt, der bei solchen Studien beachtet werden muß, ist die Tatsache, daß Fluoridaufnahme und Knochenmineralisation nicht losgelöst von einer adäquaten Calcium- und Vitamin-D-Versorgung betrachtet werden können (20, 50).

## Magnesium

Etwa die Hälfte des Magnesiumgesamtbestandes des Körpers befindet sich im Skelettsystem. Der Knochen dient nicht nur als Magnesiumspeicher, sondern ist auch selbst in seiner Neu- und Umbildung von der Zufuhr an Magnesium abhängig. Der Serum-Magnesiumspiegel wird zum Teil hormonell reguliert, wobei das Parathormon eine wichtige Rolle spielt. Parathormon mobilisiert durch Anregung der Osteoklasten Magnesium, Calcium und Phosphat aus dem Skelettsystem. Andererseits wirkt auch Magnesium durch eine Art Rückkopplungsmechanismus auf die Nebenschilddrüse. Bei Fehlen des Parathormons wird Magnesium nicht aus dem Knochen mobilisiert, und der Knochenanteil liegt höher als bei den Kontrollen (2).

Calcium und Magnesium werden vermutlich über gleiche Resorptionsmechanismen aufgenommen, so daß sie sich kompetitiv beeinflussen können. Intravenöse Calciumzufuhr erhöht die Magnesiumausscheidung der Niere, und umgekehrt erhöht eine parenterale Magnesiumgabe die Calciumausscheidung, so daß ein identischer tubulärer Resorptionsmechanismus anzunehmen ist (2).

Während bei niedrigem bzw. mäßig hohem Magnesiumgehalt im Futter von Ratten keine signifikante Korrelation zwischen Knochen-Calcium- und Knochen-Magnesiumgehalt besteht, sinkt der Knochen-Calciumgehalt bei sehr hohen Magnesiumkonzentrationen im Futter leicht ab (10). Andererseits sind auch Zusammenhänge zwischen Magnesiummangel und dem Calciumstoffwechsel bekannt.

Magnesium greift in den Vitamin-D-Stoffwechsel ein, da die enzymatische 1 $\alpha$ -Hydroxylierung von 25-Hydroxyvitamin D zu Calcitriol in der Niere magnesiumabhängig ist. So konnte eine Hypokalziämie bei gleichzeitig vorliegender Hypomagnesiämie durch Vitamin-D-Gabe allein nicht verbessert werden. Erst die zusätzliche Gabe von Magnesium führt gleichzeitig zu einer Korrektur der Hypomagnesiämie und der Hypokalziämie (33). Bei einer Studie mit magnesiumdefizienten Patienten, die gleichzeitig eine Hypokalziämie aufwiesen, konnte die niedrige intestinale Radio-calcium-Resorption durch Calcitriolgabe behoben werden (45). Die durch diese Ergebnisse aufkommende Vermutung, daß bei Magnesiummangel niedrige Calcitriolspiegel vorliegen, konnte von Rude et al. (42) bestätigt werden. Während die in dieser Studie vorliegende Hypokalziämie durch Magnesiumgabe bei gleichzeitigem Anstieg des Parathormonspiegels erfolgreich therapiert werden konnte, sprachen allerdings nur einige Patienten auf die Therapie mit einer Erhöhung des Calcitriolspiegels an, während sich der Calcitriolspiegel des Gesamtkollektives nicht signifikant änderte. Somit sind in diesem Bereich noch weitere Forschungen zur Abklärung der Magnesiumwirkung notwendig.

Insgesamt ist festzustellen, daß sowohl zuwenig als auch zuviel Magnesium in der Nahrung den Knochenstoffwechsel stören kann, wobei verstärkt Osteolysen auftreten und der Knochenaschegehalt sinkt (28).

Der Magnesiumversorgung sollte somit durchaus Aufmerksamkeit in bezug auf die Pathogenese der Osteoporose geschenkt werden. Zu beachten ist, daß ein Rückschluß auf eine eventuelle suboptimale Magnesiumversorgung bei bestimmten Bevölkerungsgruppen auf rechnerischer



Basis kaum möglich ist, da die Empfehlungen für die Magnesiumzufuhr aufgrund der schwierigen Bedarfsermittlung einen großen Unsicherheitsfaktor enthalten (15).

### **Natrium**

Erhöhte Kochsalzzufuhr kann zu einer Hyperkalziurie führen. Daß eine erhöhte Kochsalzzufuhr auch mit einem erhöhten Osteoporoserisiko einhergeht, konnte allerdings bisher nicht nachgewiesen werden. Breslau et al. (10) fanden, daß Natrium in einer parathormonvermittelten Reaktion den Calcitriolspiegel im Serum steigert, und daß neben einer verstärkten Kalziurie auch die Calciumresorption aus dem Darm erhöht ist. Bei der Beurteilung dieser Ergebnisse in bezug auf die Knochenhomöostase sollte bedacht werden, daß durch erhöhte Calcitriolspiegel neben einer verstärkten intestinalen Calciumresorption auch der Knochenabbau gesteigert werden kann.

### **Retinol**

Retinol ist bei der Bildung der organischen Knochenmatrix von Bedeutung. Ein Retinolmangel verändert die Morphologie der Knochen. Diese werden dicker und enthalten weniger Calcium (21). Laut Ernährungsbericht 1984 liegt bei 80 % der älteren Menschen die Retinolzufuhr unter 80 % der Empfehlung (14).

Welche Beziehungen zwischen der Retinolversorgung und dem Risiko, an Osteoporose zu erkranken, bestehen, ist nicht bekannt.

### **Ascorbinsäure**

Ascorbinsäure ist für die Knochenintegrität essentiell, da sie für die Hydroxylierung von peptidgebundenen Prolin- und Lysinresten bei der Kollagensynthese benötigt wird. Bekannt sind z.B. die Skelettveränderungen beim Säuglingsskorbut. Interessant ist in diesem Zusammenhang auch, daß Rauchen ein zusätzlicher Risikofaktor für die Osteoporoseentstehung ist (13). Neben reduzierten Östrogenspiegeln, die bei Raucherinnen beobachtet werden, ist bei Rauchern generell der Ascorbinsäurebedarf deutlich erhöht. Neben der eventuell gegebenen Beeinflussung der organischen Knochensubstanz durch Ascorbinsäuremangel, ist auch ein Einfluß auf den Mineralgehalt des Knochens nicht auszuschließen. Die Bedeutung der Ascorbinsäure bei der Hydroxylierung von Steroidhormonen ist seit längerem bekannt (7). Durch Ascorbinsäuregabe an Küken konnten Weiser und Schlachter (51) sowohl den Plasma-Calcitriolspiegel als auch den Gehalt an calciumbindendem Protein im Darm steigern. Dieser Befund ist von praktischer Bedeutung, da für die verminderte intestinale Calciumresorption bei postmenopausaler Osteoporose die erniedrigten Calcitriolspiegel in wesentlichem Umfang verantwortlich gemacht werden. Allerdings muß bei der Übertragung dieser Ergebnisse auf den Menschen bedacht werden, daß sowohl bei Küken als auch bei Säuglingen die Calcitriolsynthese im Gegensatz zum Erwachsenen noch keiner strengen hormonellen Kontrolle unterliegt. Inwieweit die 1α-

Hydroxylaseaktivität bei Osteoporotikern durch Ascorbinsäuregabe gesteigert werden kann, muß noch abgeklärt werden.

### **Phyllochinon**

Phyllochinon bewirkt die Carboxylierung von Glutaminsäureresten zu Gamma-Carboxyglutaminsäure und ist somit für die Bildung von Osteocalcin notwendig. Bei der Ratte führt ein experimenteller Phyllochinonmangel zu Hyperkalziurie. Der Vitamin-K<sub>1</sub>-Spiegel ist bei Patienten mit Osteoporose erniedrigt (21). Begünstigt wird ein Vitamin-K-Mangel z. B. durch die Aufnahme von schwer resorbierbaren Antibiotika, die die mikrobielle Enteralsynthese von Vitamin K reduzieren.

### **Gewicht und Energieaufnahme**

Es ist auffällig, daß sehr adipöse Frauen weit seltener an Osteoporose erkranken als Frauen mit Normal- oder Idealgewicht (41). Hierfür können verschiedene Ursachen verantwortlich sein.

1. Bei adipösen Frauen ist die Östrogenbildung dadurch erhöht, daß Androstendione im Fettgewebe in Östrogene umgewandelt werden können. Dadurch wird die Osteoporoseentstehung, die durch einen Östrogenmangel begünstigt wird, verhindert.

2. Durch die größere Nahrungsaufnahme kommt es eventuell auch zu einer höheren Zufuhr an für den Knochenaufbau notwendigen Nährstoffen.

3. Adipöse Frauen haben einen sekundären Hyperparathyreodismus, der mit einem erhöhten Calcitriolspiegel im Serum (wodurch eventuell auch die Calciumresorption aus dem Darm gefördert wird) und einer erhöhten tubulären Rückresorption von Calcium in der Niere einhergeht (8). Interessant ist hierbei, daß Schwarze, bei denen die Osteoporose sehr selten und die Knochenmasse gegenüber Weißen erhöht ist, im Vergleich zu normalgewichtigen Weißen ebenfalls diese Veränderungen aufweisen (9).

Auf der anderen Seite scheint eine unterkalorische Ernährung unter gewissen Bedingungen die Osteoporoseentstehung zu begünstigen. Neben der Gefahr einer unzureichenden Nährstoffzufuhr haben Untersuchungen bei absolutem Fasten (das von Frauen in unserer Gesellschaft aufgrund des Schlankkeitsideals durchgeführt wird) gezeigt, daß es hierbei häufig zur Hyperkalziurie (vermutlich infolge der metabolischen Acidose) kommt. Leider fehlen Angaben über den Calciumhaushalt von Menschen, die etwa 1000 kcal/d über Monate zu sich nehmen (52).

Reduktionskostformen haben ebenfalls einen Einfluß auf den Hormonhaushalt. So treten bei 60 % von normalgewichtigen, gesunden Frauen, die eine Reduktionsdiät mit 1000 kcal/d durchführen und hierbei 4–6 kg Gewicht verlieren, Zyklusstörungen auf. Parallel hierzu werden erniedrigte Östrogen- bzw. erniedrigte Progesteronspiegel festgestellt. Auch relativ geringe Gewichtsverluste können zu Zyklusstörungen führen, sogar wenn das „ideale Körpergewicht“ nicht unterschritten wird. Die Zyklusstörungen werden häufig nicht bemerkt, da die Menstruation nicht ausbleibt. Die Wahrscheinlichkeit, daß Zyklusstörungen auftreten, wird

um so größer, je jünger die Frauen und je weiter das Gewicht unterhalb des Idealgewichtes liegt (37). Die Bedeutung dieser Befunde sollte in Anbetracht der Schutzfunktion der Sexualhormone für die Knochenhomöostase nicht unterschätzt werden, zumal bei der schwersten Form der unzureichenden Nahrungsaufnahme, der Anorexia nervosa, sich häufig und schon in sehr frühem Alter eine Osteoporose entwickelt.

### **Weitere Faktoren**

Die Ursachen, die zu einer sekundären Osteoporose führen, liefern auch Hinweise auf Risikofaktoren für das Entstehen einer primären Osteoporose.

So löst beispielsweise eine Hyperthyreose sowohl eine erhöhte Knochenbildung als auch eine erhöhte Knochenresorption aus. Da aber die Osteoklasten empfindlicher als die knochenbildenden Zellen auf Schilddrüsenhormone reagieren, kommt es zu einem Überwiegen der Knochenresorption und damit zu einer negativen Skelettbilanz (12). Die Bundesrepublik ist ein endemisches Iodmangelgebiet. Chronische Folge des alimentären Iodmangels ist häufig die Ausbildung einer zunächst meist euthyreoten Struma. Besonders im Alter können sich dann autonome Adenome bilden, die sich der physiologischen Regulation entziehen, und es kann zu einer erhöhten Produktion von Schilddrüsenhormonen kommen. Aufgrund der hohen Prävalenz von Strumen werden in der Bundesrepublik auch häufig Thyroxinpräparate verordnet. Perry et al. (36) geben in diesem Zusammenhang zu bedenken, daß unnötige oder zu hohe Thyroxingabe zu exzessivem Knochenverlust führen kann. Auch Aloia et al. (1) fanden bei der Suche nach Risikofaktoren bei postmenopausalen Osteoporosepatienten signifikant erhöhte Thyroxinspiegel im Blut.

Auch Diabetiker weisen einen stärkeren Knochenabbau als Gesunde auf (12). Der diabetische Skelettverlust wird ebenfalls durch Rauchen verstärkt, und er ist besonders ausgeprägt bei jüngeren, insulinpflichtigen Diabetikern. Da der Diabetes bei jüngeren Patienten schwierig einzustellen ist und es dadurch öfters zu Stoffwechselentgleisungen kommen kann, könnte man vermuten, daß eine eventuell auftretende Acidose, die auch von Ziegler (52) für die Calciumverluste beim Fasten mitverantwortlich gemacht wird, den Knochenabbau fördert.

Interessant ist in diesem Zusammenhang auch eine Studie von Finkensiedt et al. (18), die bei Osteoporotikern signifikant höhere Nüchtern-Blutglucosewerte gefunden haben, obwohl die Osteoporotiker schlanker als die Kontrollgruppe waren. Hier sind sicherlich noch weitere Untersuchungen notwendig, um abzuklären, inwieweit eine diabetische Stoffwechsellage ein Risikofaktor bei der Osteoporoseentstehung ist.

Genußmittel sind ebenfalls als Risikofaktoren für eine Osteoporose anzusehen (13, 48). Erhöhter Alkoholgenuß kann neben unzureichender Nährstoffzufuhr zu einer reduzierten Calciumresorption aus dem Darm sowie zu einer erhöhten renalen Calciumausscheidung führen. Des weiteren kann es bei chronischem Alkoholgenuß durch den Anstieg des Laktatspiegels zu einer Acidose mit den bereits beschriebenen Folgen für den Calciumstoffwechsel kommen.

Rauchen führt zu reduzierten Östrogenspiegeln. Ebenfalls tritt durch Rauchen eine schlechtere Sauerstoffversorgung in den Geweben (einschließlich Knochengewebe) ein, die einen Anstieg des Laktatspiegels bewirkt (48). Die Beeinflussung des Hunger-Sättigungs-Zentrums kann zu verminderter Nahrungsaufnahme führen. Des weiteren haben jugendliche Raucherinnen eine reduzierte alimentäre Ascorbinsäureaufnahme sowie darüber hinausgehend stark erniedrigte Ascorbinsäurespiegel im Blut (4).

### Schlußbetrachtung

Die Therapiemöglichkeiten der Osteoporose sind zur Zeit noch sehr unzureichend. Nicht zuletzt aus diesem Grund sollten die Anstrengungen, die Erkrankung durch geeignete Präventionsmaßnahmen zu vermeiden, verstärkt werden. In diesem Zusammenhang wird im Konsensus-Papier der European Foundation of Osteoporosis and Bone Diseases zur Vermeidung von Knochenfrakturen infolge postmenopausaler Osteoporose in der prophylaktischen Östrogengabe eine herausragende Bedeutung gesehen (5). Eine Östrogensubstitution, die direkt nach der Menopause einsetzen muß, kann den Knochenabbau jedoch bestenfalls aufhalten. Als Therapeutikum ist nur Fluorid in der Lage, die Knochenneubildung zu stimulieren. Fluorid sollte postmenopausalen Frauen jedoch nicht zur Prophylaxe, sondern nur in Spezialabteilungen zur Behandlung der schweren vertebrogenen Osteoporose verabreicht werden.

Mögliche Zusammenhänge zwischen Ernährung und Prophylaxe der Osteoporose werden zur Zeit hauptsächlich in bezug auf die Calciumversorgung gesehen. In obengenanntem Konsensus-Papier wird postmenopausalen Frauen als begleitende Prophylaxemaßnahme eine Erhöhung der täglichen Calciumaufnahme auf 1500 mg empfohlen. Für die zusätzliche Gabe von Vitamin D sehen die Experten keinen Anlaß (5). Einige andere Ernährungsfaktoren könnten sich in Zukunft allerdings durchaus als bedeutsam erweisen. So können sich negative Effekte auf die Knochenhomöostase durch eine über längeren Zeitraum bestehende suboptimale Nährstoffversorgung addieren. Während des Untersuchungszeitraumes ist eine in der Vergangenheit aufgetretene unzureichende Nährstoffversorgung jedoch häufig nicht mehr nachweisbar.

Als noch weitgehend ungeklärt müssen auch Zusammenhänge zwischen der Bedeutung der Ernährung im Kindes- und Jugendalter in bezug auf das Erreichen einer maximalen Knochenmasse und dem Risiko, an Osteoporose zu erkranken, angesehen werden.

### Literatur

1. Aloia JF, Stanton HC, Vaswani A, Yeh JK, Yuen Kellis K (1985) Risk factors for postmenopausal osteoporosis. *Am J Med* 8:95-100
2. Anders G (1986) Die Wirkung von Magnesium auf kalzergische Reaktionen und auf den Knochen. *Mag Bull* 8:5-44
3. Anonymus (1983) Effects of dietary factors on skeletal integrity in adults: calcium, phosphorus, vitamin D, and protein. *Fed Proc* 42:2658
4. Anonymus (1987) Die Beeinflussung des Vitamin-C-Status durch Rauchen. Informationsdienst der Deutschen Gesellschaft für Ernährung Jan/Febr:9

5. Anonymus (1987) Prophylaxe und Therapie der Osteoporose. Münch Med Wschr 129:35
6. Avioli LV (1984) Calcium and osteoporosis. Ann Rev Nutr 4:471–493
7. Bayer W, Schmidt KH (1987) Vitamin C. Aktueller wissenschaftlicher Erkenntnisstand. Editiones Roche: S 12
8. Bell NH, Epstein S, Greene A, Shary J, Oexman MJ, Shaw S (1985) Evidence for alteration of the vitamin D endocrine system in obese subjects. J Clin Invest 76:370–373
9. Bell NH, Greene A, Epstein S, Oexman MJ, Shaw S, Shary J (1985) Evidence for alteration of the vitamin D endocrine system in blacks. J Clin Invest 76:470–473
10. Breslau NA, Mc Guire JC, Zerwekh JE, Pak HJC (1982) The role dietary sodium on renal excretion and intestinal absorption of calcium and on vitamin D metabolism. J Clin Endocrinol Metab 55:369–373
11. Classen HG, Disch G, Dolde I (1988) Magnesium loading zur Prophylaxe akuter Magnesium-Mangelzustände. VitaMinSpur 3:25–31
12. Dambacher MA (1982) Praktische Osteologie. Thieme, Stuttgart, S 55–93
13. Daniell HW (1976) Osteoporosis of the slender smoker. Arch Intern Med 136:298–304
14. Deutsche Gesellschaft für Ernährung (1984) Ernährungsbericht. Druckerei Heinrich, Frankfurt a.M.
15. Deutsche Gesellschaft für Ernährung (1986) Empfehlungen für die Nährstoffzufuhr. 4. erw. Überarbeitung, 1. korrig. Nachdruck, Umschau Verlag, Frankfurt a.M.
16. Eriksen EF, Colvard DS, Berg NJ, Graham ML, Mann KG, Spelsberg TC, Riggs L (1988) Evidence of estrogen receptors in normal human osteoblast-like cells. Science 241:84–86
17. Feldheim W (1981) Untersuchungen zum Calcium- und Phosphorstoffwechsel beim Menschen. Akt Ernähr 6:135–139
18. Finkenstedt G, Skrabal F, Gasser RW, Braunsteiner H (1986) Lactose absorption, milk consumption, and fasting blood glucose concentrations in women with idiopathic osteoporosis. Br Med J 292:161–163
19. Francis RM, Robinson CJ, Davison CE, Rodgers A (1988) The short term effects of alfacalcidol in elderly osteoporotic women. 7. Vitamin-D-Kongreß, 24.–29. April, Rancho Mirage Kalifornien, Poster 82
20. Frey H (1986) Fluoride in the treatment of osteoporosis. Acta Med Scand 220:193–194
21. Friedrich W (1987) Handbuch der Vitamine. Verlag Urban und Schwarzenberg, S 42–91, 185–218
22. Gallagher JC, Goldgar D, O'Neill J (1988) Prevention of post menopausal bone loss by 1,25-dihydroxyvitamin D<sub>3</sub> therapie in osteoporosis. 7. Vitamin-D-Kongreß, 24.–29. April, Rancho Mirage, mündlicher Vortrag
23. Hötzel D, Küpper C, Kling-Steines B (1988) Versorgungszustand der Bevölkerung der Bundesrepublik Deutschland mit Nahrungskalzium – Verbesserungsmöglichkeiten. VitaMinSpur 3:57–74
24. Horowitz H, Need AG, Philcox JC, Nordin C (1984) Effect of calcium supplementation on urinary hydroxyproline in osteoporotic postmenopausal women. Am J Clin Nutr 39:857–859
25. Johnson NE, Alcantara EN, Linkswiler H (1970) Effect of level of protein intake on urinary and fecal calcium retention of young adult males. J Nutr 100:1425–1430
26. Kolata G (1986) How important is dietary calcium in preventing osteoporosis? Science 233:519–520
27. Komm BS, Terpening CM, Benz DJ, Graeme KA, Gallegos A, Korc M, Greene GL, O Malley BW, Haussler MR (1988) Estrogen binding, receptor mRNA, and biologic response in osteoblast-like osteosarcoma cells. Science 241:81–84

28. Kühr J (1986) Tierexperimentelle Untersuchungen zur Beeinflussbarkeit der Immobilisationsosteoporose durch Magnesium. *Mag Bull* 8:49–76
29. Lutz L (1984) Calcium balance and acid-base status of women as affected by increased protein intake and by sodium bicarbonate ingestion. *Am J Clin Nutr* 39:281–288
30. Lutz J (1986) Bone mineral, serum calcium, and dietary intakes of mothers/daughters pairs. *Am J Clin Nutr* 44:99–106
31. Lutz J, Linkswiler HM (1981) Calcium metabolism in postmenopausal and osteoporotic women consuming two levels of dietary protein. *Am J Clin Nutr* 34:178–186
32. Matkovic V, Kostial K, Simonovic I, Buzina R, Brodarec A, Nordin BE (1979) Bone status and fracture rates in two regions of Yugoslavia. *Am J Clin Nutr* 32:540–549
33. Medalle R, Waterhouse C, Hahn TJ (1976) Vitamin D resistance in magnesium deficiency. *Am J Clin Nutr* 29:854
34. Nordin C (1976) Calcium, phosphate and magnesium metabolism; clinical physiology and diagnostic procedures. Churchill Livingstone, London, pp 469–500
35. Nordin C (1988) Misunderstandings about calcitriol and osteoporosis. 7. Internationaler Vitamin-D-Kongreß, 24.–29. April, Rancho Mirage Kalifornien, mündlicher Vortrag
36. Perry HM (1986) Thyroid replacement and osteoporosis. *Arch Int Med* 146:41–42
37. Pirke KM (1987) Diät und Störungen des Menstruationszyklus. *Münch med Wschr* 129:913–914
38. Rambeck WA, Goralczyk R, Tröger C, Zucker H (1985) Synergistic effects of  $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$  and  $24,25(\text{OH})_2\text{D}_3$  in rachitic chicks. In: Norman AW, Schaefer K, Grigoleit H-G (eds) *Vitamin D, a chemical, biochemical and clinical update*. Verlag Walter de Gruyter, Berlin, pp 298–299
39. Rigotti NA, Nussbaum SR, Herzog DB, Neer RM (1984) Osteoporosis in women with anorexia nervosa. *New Engl J Med* 311:1601–1606
40. Ringe JD (1985) Pathogenese und Diagnostik der Osteoporose. *Akt Endokr Stoffw* 6:176–180
41. Ringe JD (1987) Prophylaxe und Therapie der Osteoporose. Vortrag anlässlich eines Seminars über Osteoporose auf der Medica, 19. 11. 87, Düsseldorf
42. Rude RK, Adams JS, Ryzen E, Enders DB, Nimi H, Horst RL, Haddad JG (1985) Low serum concentrations of  $1,25$ -Dihydroxyvitamin D in human magnesium deficiency. *J Clin Endocrinol Metab* 61:933–940
43. Schaafsma G, van Beresteijn ECH, Raymakers JA, Duursma SA (1987) Nutritional aspects of osteoporosis. 49:121–159
44. Schraitle R, Siebert G (1986) Neubewertung der Fluoridzufuhr mit der Nahrung. *Ernährungs-Umschau* 33:153–155
45. Selby PL, Peacock M, Bambach CP (1984) Hypomagnesimie after small bowel resection: treatment with  $1\alpha$  hydroxylated vitamin D metabolites. *Br J Surg* 71:334
46. Simonen O, Laitinen O (1985) Does fluoridation of drinking water prevent bone fragility and osteoporosis? *Lancet* II:432–434
47. Spencer H, Kramer L (1986) NIH Consensus Conference: Osteoporosis factors contributing to osteoporosis. *J Nutr* 116:316–319
48. Spencer H, Rubio N, Rubio E, Indreika M, Seitman A (1986) Chronic alcoholism. Frequently overlooked cause of osteoporosis in men. *Am J Med* 80:393–397
49. Stevenson JC (1988) Pathophysiology of osteoporosis. *Triangle (Sandoz Journal of Medical Science)* 27:47–52
50. Sowers MR, Wallace RB, Lemke JH (1986) The relationship of bone mass and fracture history to fluoride and calcium intake: a study of three communities. *Am J Clin Nutr* 44:889–898

51. Weiser H, Schlachter M (1986) Die kombinierte Anwendung von Vitamin D<sub>3</sub>, Vitamin-D<sub>3</sub>-Metaboliten und Vitamin C. Vortrag anlässlich der 2. Tagung der Deutschen Gesellschaft für Osteologie, Berlin
52. Ziegler R (1984) Osteoporose – ein Ernährungsproblem? Ernährungsumschau 32:169–172

Eingegangen 17. Januar 1989

Für die Verfasser:

Prof. Dr. D. Hötzel, Direktor des Institutes für Ernährungswissenschaft der Universität Bonn, Endenicher Allee 11–13, 5300 Bonn