



Hyperlipidämie und Osteoporose

Michael Leutner

Universitätsklinik für Innere Medizin 3, Abteilung für Endokrinologie und Stoffwechsel, Medizinische Universität Wien, Wien, Österreich

Zusammenfassung

Die aktuelle Datenlage zeigt auf, dass es einen Zusammenhang zwischen Hyperlipidämien und dem Knochenstoffwechsel gibt. Dieser Zusammenhang scheint auch abhängig von den Konzentrationen der Lipidparameter zu sein. Klare Evidenz dafür, dass Statine einen osteoprotektiven Effekt auf den Knochenstoffwechsel haben, gibt es bisher nicht. Rezente Entwicklungen zeigen, dass es hier dosisabhängige Zusammenhänge von verschiedenen potenten Statinen mit dem Knochenstoffwechsel geben könnte. Insgesamt gilt es zu untersuchen, ob der Zusammenhang von Hyperlipidämien mit dem Knochenstoffwechsel durch direkte Statineffekte und/oder durch die Konzentrationen der verschiedenen Lipidparameter gesteuert wird.

Schlüsselwörter

Osteoporose · Fettstoffwechsel · Statine · Knochenstoffwechsel · Lipidsenkung

Einleitung

Hyperlipidämien zählen mitunter zu den häufigsten Erkrankungen weltweit und sind sehr eng mit kardiovaskulären Ereignissen verbunden. Es ist bekannt, dass es zwischen Fettstoffwechselstörungen und dem Knochenstoffwechsel Zusammenhänge gibt und sich vor allem Osteoporose und Atherosklerose gemeinsame pathophysiologische Mechanismen teilen [1]. Wie sich lipidsenkende Medikamente auf den Knochenstoffwechsel auswirken, ist bereits seit langer Zeit Teil intensivster Forschung – im Jahr 1999 veröffentlichten Mundy et al. erstmalig eine Studie, bei der aufgezeigt wurde, dass Statine die Konzentrationen von BMP-2 hochregulieren und damit einen osteoprotektiven Effekt auslösen [2]. Es folgten weitere, auch inkonklusive Daten, die jedoch diese Hypothese nicht stützen konnten und mitunter der Grund dafür sind, warum Statine bis dato nicht als additive Medikation in der Osteoporosetherapie angewendet werden.

Lipide und Knochenstoffwechsel

Osteoporose ist eine Erkrankung, die durch eine verminderte Knochendichte gekennzeichnet ist und dadurch mit einem erhöhten Frakturrisiko einhergeht. Knochen ist ein aktives Gewebe, das ständigen dynamischen Prozessen unterliegt. Der physiologische Umbau des Knochens erfolgt durch das Zusammenspiel der knochenaufbauenden Osteoblasten und der knochenabbauenden Osteoklasten. Kommt es zu einem Ungleichgewicht und dabei zu einer verstärkten Knochenresorption, entsteht Osteoporose [3]. Die Annahme, dass es einen Zusammenhang von Lipiden und dem Knochenstoffwechsel gibt, beruht auf früheren Studien, die eine Assoziation von kardiovaskulären Erkrankungen mit einer niedrigen Knochendichte und einem erhöhten Frakturrisiko fanden [4–6]. Der Zusammenhang einzelner Lipidparameter mit dem Knochenstoffwechsel ist bis heute nicht zur Gänze geklärt. Es gibt jedoch Hinweise dafür, dass hohe Konzentrationen von LDL-Cholesterin und Gesamtcholesterin mit einer geringeren Knochendichte und einem erhöhten Frakturrisiko einhergehen. Als Erklärung dafür wurden eine erhöhte



QR-Code scannen & Beitrag online lesen

Osteoklastenaktivität und eine reduzierte Knochenneubildung, die mechanistisch über einen erhöhten oxidativen Stress und erhöhte systemische Inflammationsprozesse (assoziiert mit Dyslipidämien) ausgelöst werden, beschrieben [1]. Auch weitere Studien liegen vor, die einen Zusammenhang von hohem LDL-Cholesterin oder Gesamtcholesterin mit einer geringeren Knochendichte beschreiben [3, 7]. Weitere aktuelle Evidenz geht aus einer rezent publizierten Metaanalyse hervor, die aufzeigte, dass postmenopausale Frauen mit Osteoporose höhere Konzentrationen von Gesamtcholesterin im Vergleich zu jenen Patientinnen mit einer normalen Knochendichte hatten [8]. Zu HDL-Cholesterin liegen sehr heterogene Daten vor [1]. Vor allem hinsichtlich personalisierter und individualisierter Medizin gibt es interessante Studienergebnisse, die aufzeigen konnten, dass es einen konzentrationsabhängigen Zusammenhang von LDL-Cholesterin mit dem Knochenstoffwechsel gibt. In einer Kohorte von 1303 postmenopausalen Frauen wurde beschrieben, dass Frauen mit LDL-Cholesterin Konzentrationen von mehr als 160 mg/dl ein mehr als doppelt so hohes Risiko hatten, eine Osteopenie zu haben, als jene Frauen mit Werten von unter 160 mg/dl (47,9% versus 21,2%) [9]. Hinsichtlich des Zusammenhangs von Lipoprotein(a) mit dem Knochenstoffwechsel gibt es bis dato keine klaren Ergebnisse [1]. Ob es einen Zusammenhang zwischen den verschiedenen *Lipidparametern und dem Frakturrisiko* gibt, wurde in einer Meta-Analyse untersucht, in der die Daten von insgesamt 60.484 Patient:innen analysiert wurden – als Ergebnis zeigte sich, dass es einen positiven Zusammenhang der Konzentrationen von Gesamtcholesterin mit Knochenfrakturen gibt. Interessanterweise konnte auch hier ein konzentrationsabhängiger Zusammenhang gefunden werden – bei einem Anstieg von 50 mg/dl des Gesamtcholesterins war eine Risikoerhöhung für Knochenfrakturen von bis zu 15% gegeben [10].

Die pathomechanistische Verbindung von Dyslipidämien und Osteoporose

Wie Hyperlipidämien mit dem Knochenstoffwechsel pathophysiologisch zusammenhängen, wurde in der Vergangenheit mehrfach diskutiert. Zum einen wurde beschrieben, dass erhöhte Cholesterinkonzentrationen die Osteoblastendifferenzierung hemmen, zum anderen könnte eine Hyperlipidämie eine verstärkte Osteoklastogenese hervorrufen. Es gibt Hinweise dafür, dass die Effekte von Cholesterin auf den Knochen hinsichtlich skelettaler Lokalisationen unterschiedlich sein könnten. Auch der Knochen und das Gefäßgewebe teilen sich pathologische Merkmale. Bei Atherosklerose kommt es durch die erhöhten Cholesterinkonzentrationen zu einer verstärkten Akkumulierung von Cholesterin unter die vaskuläre Intima und auch in den perivaskulären Raum des Knochens. Vor allem inflammatorische bioaktive Lipide, aber auch oxidiertes LDL-Cholesterin hängen mit verstärktem Knochenverlust zusammen. Beispielsweise ist auch Isoprostan, das bei atherosklerotischen Plaques zu finden ist, dafür verantwortlich, dass es zu einer Inhibierung der Osteoblastendifferenzierung von Präosteoblasten und zu einer verstärkten Osteoklastendifferenzierung und -aktivität kommt. Zusammengefasst dürften Lipide also neben Atherosklerosebildung auch über verschiedene direkte pathophysiologische Mechanismen zu einem Knochenumbau führen. Indirekte Effekte und das komplexe Zusammenspiel weiterer Faktoren wie beispielsweise Östrogen, Vitamin D, Parathormon, systemische Inflammation oder das RANK/RANKL/OPG-System spielen natürlich auch eine wichtige Rolle in diesem Kontext [1]. In einer Studie an Ratten, die mit einer „high-fat diet“ gefüttert wurden, war die femorale Knochendichte unter dieser Ernährungstherapie signifikant niedriger, zeitgleich präsentierten sich erhöhte CTX-Konzentrationen im Vergleich zu der Kontrollgruppe. Als möglicher Pathomechanismus der signifikanten Reduktion der Knochendichte unter einer „high-fat diet“ wurde in dieser Studie eine Blockierung der Differenzierung und Proliferation von Osteoblasten beschrieben [11]. Beispielsweise wurde

auch der primäre Cholesterolmetabolit, 27-Hydroxycholesterol, mit einer erniedrigten Osteoblastendifferenzierung und einer verstärkten Osteoklastenfunktion in Verbindung gebracht [12]. Zusätzlich wurde in einer Mausstudie aufgezeigt, dass es unter einer isokalorischen fett- und cholesterinreichen Diät durch die Hypercholesterinämie über eine verstärkte Osteoklastogenese auch zu einem Verlust an kortikalem und trabekulärem Knochen im Femur und in den Wirbelkörpern kommt [13]. Neben einem erhöhten Frakturrisiko konnten unter einer fettangereicherten Diät auch eine erhöhte Anzahl an Cathepsin-K-positiven Osteoklasten und eine verstärkte RANKL-Protein-Expression gefunden werden [14]. Nichtsdestotrotz gibt es aufgrund der vorliegenden Literatur Anzeichen darauf, dass der Zusammenhang der Lipide mit dem Knochenstoffwechsel auch konzentrationsabhängig sein könnte.

Statine und Knochenstoffwechsel

Wie sich Statine auf den Knochenstoffwechsel auswirken, ist bis heute nicht zur Gänze geklärt. Durch die Hemmung der HMG-CoA-Reduktase und die damit verbundene reduzierte Synthese von untergeordneten Produkten des Mevalonatpathways, wie zum Beispiel Geranylgeranylpyrophosphat (GGPP) oder Farnesylpyrophosphat (FPP), wurden Statine mit einer herabgesetzten Osteoklastenaktivität [1] und einer gesteigerten Apoptose von Osteoklasten [3] in Verbindung gebracht. Weitere Mechanismen, wie eine erhöhte Freisetzung von BMP-2 oder eine mögliche Inhibierung von RANKL [1] sowie eine verstärkte Osteoblastendifferenzierung [3], wurden diskutiert. Vor allem jedoch in humanen Daten zeigen sich keine robusten und konklusiven Ergebnisse, die einen eindeutigen protektiven Effekt von Statinen auf den Knochen belegen [1]. In einer Metaanalyse, die sieben randomisiert kontrollierte Studien (RCTs) und damit 27.900 Patient:innen inkludierte, wurde beschrieben, dass eine Statintherapie mit einer erhöhten Knochendichte, jedoch nicht mit dem Frakturrisiko im Vergleich zur Kontrollgruppe verbunden war – in dieser Studie wurde jedoch keine potenz- oder dosisabhängige Analyse gemacht [15]. Ähnliche Ergebnisse wur-

den auch in einer weiteren Metaanalyse beschrieben, wobei hier bei Männern prinzipiell positivere Effekte als bei Frauen gefunden wurden [16]. In einer rezent publizierten Mendel-randomisierten Studie wurde beschrieben, dass die Effekte von Statinen auf den Knochenstoffwechsel möglicherweise von der Senkung der LDL-Cholesterinkonzentrationen abhängen könnten [17]. Auch ein möglicher Unterschied hinsichtlich des Zusammenhangs der verschiedenen Potenzen von Statinen mit dem Knochenstoffwechsel wurde in einer Metaanalyse von RCTs gefunden – diese hat jedoch keine klare Evidenz gefunden, dass Statine das Frakturrisiko bei älteren Menschen verringern können [18].

Dass es einen dosisabhängigen Zusammenhang zwischen Statinen in unterschiedlichen Potenzen und Dosierungen und der Diagnose einer Osteoporose gibt, wurde 2019 von Leutner et al. beschrieben. In einer großen Datenanalyse der österreichischen Bevölkerung wurde aufgezeigt, dass verschiedene Statine in niedrigen Dosierungen einen osteoprotektiven Effekt haben, höhere Dosierungen jedoch mit einem erhöhten Osteoporoserisiko einhergingen [19]. Unterstützen konnte die Studiengruppe um Leutner et al. diese Ergebnisse zuletzt mit den aktuellsten Daten einer Mausstudie, bei der sie beschrieben, dass hohe Dosen von Simvastatin sowohl bei ovariektomierten weiblichen als auch bei männlichen Mäusen unter einer „high-fat diet“ im Vergleich zu jenen Mäusen ohne eine Statintherapie mit einer deutlich schlechteren Knochenqualität einhergingen [20]. In einer Studie an humanen Zellkulturen wurde der Effekt von Simvastatin auf das Parodontalligament untersucht. Interessanterweise kam es in der beschriebenen Studie zu einem dosisabhängigen Effekt, bei dem bei niedrigen Simvastatindosierungen ein positiver Effekt auf die Proliferation und Differenzierung von Osteoblasten der humanen Parodontalligamentzellen beobachtet wurde [21]. Insgesamt gibt es also Hinweise dafür, dass Statine zu einer positiven Beeinflussung des Knochens beitragen können, dies jedoch möglicherweise vom Statintyp, der jeweiligen Dosis und der damit

verbundenen Cholesterinsenkung sowie von der Dauer der Therapie abhängig ist.

Korrespondenzadresse

PD Dr. Michael Leutner, MSc PhD
Universitätsklinik für Innere Medizin 3,
Abteilung für Endokrinologie und Stoffwechsel,
Medizinische Universität Wien
Währinger Gürtel 18–20, 1090 Wien, Österreich
michael.leutner@meduniwien.ac.at

Funding. Open access funding provided by Medical University of Vienna.

Einhaltung ethischer Richtlinien

Interessenkonflikt. M. Leutner gibt an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Für diesen Beitrag wurden von den Autor/-innen keine Studien an Menschen oder Tieren durchgeführt.

Open Access. Dieser Artikel wird unter der Creative Commons Namensnennung 4.0 International Lizenz veröffentlicht, welche die Nutzung, Vervielfältigung, Bearbeitung, Verbreitung und Wiedergabe in jeglichem Medium und Format erlaubt, sofern Sie den/ die ursprünglichen Autor(en) und die Quelle ordnungsgemäß nennen, einen Link zur Creative Commons Lizenz beifügen und angeben, ob Änderungen vorgenommen wurden.

Die in diesem Artikel enthaltenen Bilder und sonstiges Drittmaterial unterliegen ebenfalls der genannten Creative Commons Lizenz, sofern sich aus der Abbildungslegende nichts anderes ergibt. Sofern das betreffende Material nicht unter der genannten Creative Commons Lizenz steht und die betreffende Handlung nicht nach gesetzlichen Vorschriften erlaubt ist, ist für die oben aufgeführten Weiterverwendungen des Materials die Einwilligung des jeweiligen Rechteinhabers einzuholen.

Weitere Details zur Lizenz entnehmen Sie bitte der Lizenzinformation auf <http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/deed.de>.

Literatur

1. Anagnostis P, Florentin M, Livadas S, Lambrinou-daki I, Goulis DG (2022) Bone health in patients with dyslipidemias: an underestimated aspect. *Int J Mol Sci* 23(3):1639. <https://doi.org/10.3390/ijms23031639>
2. Mundy G, Garrett R, Harris S, Chan J, Chen D, Rossini G, Boyce B, Zhao M, Gutierrez G (1999) Stimulation of bone formation in vitro and in rodents by statins. *Science* 286(5446):1946–1949. <https://doi.org/10.1126/science.286.5446.1946>
3. Mandal CC (2015) High cholesterol deteriorates bone health: new insights into molecular mechanisms. *Front Endocrinol (lausanne)* 23(6):165. <https://doi.org/10.3389/fendo.2015.00165>
4. Baldini V, Mastropasqua M, Francucci CM, D'Erasmo E (2005) Cardiovascular disease and osteoporosis. *J Endocrinol Invest* 28(10 Suppl):69–72
5. Sennerby U, Melhus H, Gedeberg R, Byberg L, Garmo H, Ahlbom A, Pedersen NL, Michaëlsson K (2009) Cardiovascular diseases and risk of hip fracture. *JAMA* 302(15):1666–1673. <https://doi.org/10.1001/jama.2009.1463>
6. Tankó LB, Christiansen C, Cox DA, Geiger MJ, McNabb MA, Cummings SR (2005) Relationship between osteoporosis and cardiovascular disease in postmenopausal women. *J Bone Miner Res* 20(11):1912–1920. <https://doi.org/10.1359/JBMR.050711>
7. Makovey J, Chen JS, Hayward C, Williams FM, Sambrook PN (2009) Association between serum cholesterol and bone mineral density. *Bone* 44(2):208–213. <https://doi.org/10.1016/j.bone.2008.09.020>
8. Chen YY, Wang WW, Yang L, Chen WW, Zhang HX (2018) Association between lipid profiles and osteoporosis in postmenopausal women: a meta-analysis. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 22(1):1–9. https://doi.org/10.26355/eurrev_201801_14093
9. Poli A, Bruschi F, Cesana B, Rossi M, Paoletti R, Crosignani PG (2003) Plasma low-density lipoprotein cholesterol and bone mass densitometry in postmenopausal women. *Obstet Gynecol* 102(5 Pt 1):922–926. <https://doi.org/10.1016/j.obstetgynecol.2003.07.004>
10. Ghorabi S, Shab-Bidar S, Sadeghi O, Nasiri M, Khatibi SR, Djafarian K (2019) Lipid profile and risk of bone fracture: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *Endocr Res* 44(4):168–184. <https://doi.org/10.1080/07435800.2019.1625057>
11. You L, Sheng ZY, Tang CL, Chen L, Pan L, Chen JY (2011) High cholesterol diet increases osteoporosis risk via inhibiting bone formation in rats. *Acta Pharmacol Sin* 32(12):1498–1504. <https://doi.org/10.1038/aps.2011.135>
12. Nelson ER, DuSell CD, Wang X, Howe MK, Evans G, Michalek RD, Umetani M, Rathmell JC, Khosla S, Gesty-Palmer D, McDonnell DP (2011) The oxysterol, 27-hydroxycholesterol, links cholesterol metabolism to bone homeostasis through its actions on the estrogen and liver X receptors. *Endocrinology* 152(12):4691–4705. <https://doi.org/10.1210/en.2011-1298>
13. Pelton K, Krieger J, Joiner D, Freeman MR, Goldstein SA, Solomon KR (2012) Hypercholesterolemia promotes an osteoporotic phenotype. *Am J Pathol* 181(3):928–936. <https://doi.org/10.1016/j.ajpath.2012.05.034>
14. Prieto-Potín I, Roman-Blas JA, Martínez-Calatrava MJ, Gómez R, Largo R, Herrero-Beaumont G (2013) Hypercholesterolemia boosts joint destruction in chronic arthritis. An experimental model aggravated by foam macrophage infiltration. *Arthritis Res Ther* 15(4):R81. <https://doi.org/10.1186/ar4261>
15. Wang Z, Li Y, Zhou F, Piao Z, Hao J (2016) Effects of statins on bone mineral density and fracture risk: a PRISMA-compliant systematic review and meta-analysis. *Medicine* 95(22):e3042. <https://doi.org/10.1097/MD.0000000000003042>
16. An T, Hao J, Sun S, Li R, Yang M, Cheng G, Zou M (2017) Efficacy of statins for osteoporosis: a systematic review and meta-analysis. *Osteoporos Int* 28(1):47–57. <https://doi.org/10.1007/s00198-016-3844-8>
17. Zheng J, Brion MJ, Kemp JP, Warrington NM, Borges MC, Hemani G, Richardson TG, Rasheed H, Qiao Z, Haycock P, Ala-Korpela M, Davey Smith G, Tobias JH, Evans DM (2020) The effect of plasma

- lipids and lipid-lowering interventions on bone mineral density: a mendelian randomization study. *J Bone Miner Res* 35(7):1224–1235. <https://doi.org/10.1002/jbmr.3989>
18. Shi R, Mei Z, Zhang Z, Zhu Z (2019) Effects of statins on relative risk of fractures for older adults: an updated systematic review with meta-analysis. *J Am Med Dir Assoc* 20(12):1566–1578.e3. <https://doi.org/10.1016/j.jamda.2019.06.027>
 19. Leutner M, Matzhold C, Bellach L, Deischinger C, Harreiter J, Thurner S, Klimek P, Kautzky-Willer A (2019) Diagnosis of osteoporosis in statin-treated patients is dose-dependent. *Ann Rheum Dis* 78(12):1706–1711. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2019-215714>
 20. Leutner M, Butylina M, Matzhold C, Klimek P, Cuhaj C, Bellach L, Baumgartner-Parzer S, Reiter B, Preindl K, Kautzky A, Stimpfl T, Thurner S, Pietschmann P, Fürnsinn C, Kautzky-Willer A (2023) Simvastatin therapy in higher dosages deteriorates bone quality: Consistent evidence from population-wide patient data and interventional mouse studies. *Biomed Pharmacother* 158:114089. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2022.114089>
 21. Yazawa H, Zimmermann B, Asami Y, Bernimoulin JP (2005) Simvastatin promotes cell metabolism, proliferation, and osteoblastic differentiation in human periodontal ligament cells. *J Periodontol* 76(2):295–302. <https://doi.org/10.1902/jop.2005.76.2.295>

Hinweis des Verlags. Der Verlag bleibt in Hinblick auf geografische Zuordnungen und Gebietsbezeichnungen in veröffentlichten Karten und Institutsadressen neutral.

Hyperlipidemia and osteoporosis

Current data indicate that there is an association between hyperlipidemia and bone metabolism. This correlation also seems to be dependent on the concentrations of lipid parameters. Clear evidence that statins have an osteoprotective effect on bone metabolism is not yet available. Recent developments indicate that there may be dose-dependent associations of different potent statins with bone metabolism. Overall, it is important to investigate whether the association of hyperlipidemia with bone metabolism is controlled by direct statin effects and/or by the concentrations of the various lipid parameters.

Keywords

Osteoporosis · Lipid metabolism · Statins · Bone metabolism · Lipid lowering

Hier steht eine Anzeige.