

Klaus-Peter Uehlein

Evaluation von Markern des Knochenstoffwechsels und dessen Beeinflussung durch Sexualsteroid bei Dialysepatienten

Promotionsfach: Labormedizin

Doktorvater: Prof. Dr. med. Heinrich Schmidt-Gayk

Mehr als 50% der Patienten mit mittelschwerer Niereninsuffizienz (GFR <40%) und praktisch alle Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz weisen eine pathologische Knochenhistologie auf. Im Rahmen dieser sogenannten „renalen Osteopathie“ beobachtet man pathologische Veränderungen des Knochens. Im weiteren Sinne gehören zu diesem Syndrom auch Hyperparathyreoidismus, Störungen im Calcium- und Vitamin-D-Haushalt, Knochenschmerzen und -brüche und Weichteilverkalkungen.

In dieser Studie wurden Marker des Knochenstoffwechsels und Sexualhormone bestimmt. Es handelte sich dabei um die Tartrat-resistente saure Phosphatase 5 (TRAP 5) und Pyridinolin im Serum (PYD) (beides Resorptionsmarker). Desweiteren wurden die Knochenspezifische AP (BAP, Ostase) und die Alkalische Phosphatase (AP) (Formationsmarker) und außerdem das intakte Parathormon (iPTH), das Follikelstimulierende Hormon (FSH), Östrogen (E2) und Testosteron (T) bestimmt.

An der Studie nahmen 49 postmenopausale Dialysepatientinnen und 58 Dialysepatienten (über 50 Jahre) mehrerer Dialysezentren teil.

Ich fand, daß iPTH bei allen Frauen schlechter korrelierte als bei Männern. Dies sehe ich, mit den Markern des Knochenstoffwechsels, als Hinweis auf eine zusätzliche Beeinflussung des Knochenstoffwechsels, v.a. durch E2.

Niedrige Östradiolspiegel führten tendenziell zu einem Anstieg der Knochenstoffwechselmarker, dies war statistisch jedoch nicht signifikant. Auffällig war, daß 9 von 10 Männern mit erhöhten PYD-Werten und 8 von 10 Frauen mit erhöhten BAP-Werten ebenfalls im „Risikobereich“ von Serum-E2 < 10 ng/l lagen.

Mit Testosteron korrelierten nur die Resorptionsmarker TRAP und PYD signifikant negativ bei Frauen. Die Korrelationen bei den männlichen Patienten sind dagegen nicht signifikant.

Der Grund dafür könnte sein, daß die Testosteronwerte bei Frauen im Mittel um 0,25 µg/l und bei Männern um 2,5 µg/l lagen.

Möglicherweise führen sehr niedrige Testosteronkonzentrationen (als Vorstufe in der Östradiolsynthese) nicht mehr zu ausreichender Östradiolbildung und dadurch auch nicht mehr zu ausreichendem Schutz am Skelett.

Außerdem fand ich, daß die Resorptionsmarker TRAP und PYD stärker negativ mit den Sexualsteroiden korrelieren als die Formationsmarker BAP und AP. Dies ist typisch für die postmenopausale Situation und mag daran liegen, daß postmenopausal die Resorption stärker ansteigt als die Formation.

Aus den Ergebnissen der Studie konnte anhand der FSH-Konzentrationen geschlossen werden, daß ein Sexualhormonmangel, zumindest bei den Männern in diesem Kollektiv, keine große Bedeutung hat.

Desweiteren konnte ich zeigen, daß postmenopausale Dialysepatientinnen leichter einen sekundären Hyperparathyreoidismus entwickeln als Männer.

Die Situation ist die gleiche wie beim primären Hyperparathyreoidismus, bei dem postmenopausale Frauen auch häufiger betroffen sind.

Eine erhöhte Skelettempfindlichkeit wurde in dieser Untersuchung anhand der Geradengleichungen (iPTH vs. Marker des Knochenstoffwechsels) nicht deutlich.

Weiteren Aufschluß konnten aber die Bestimmungen von Testosteron geben. Die Östradiolvorstufe Testosteron liegt in höheren Konzentrationen vor und ist somit besser meßbar als E2. Statistisch signifikant negative Korrelationen der Resorptionsmarker TRAP und PYD fand ich nur bei Frauen, nicht bei Männern. Dies wiederum spricht doch für eine erhöhte Skelettempfindlichkeit bei niedrigen Sexualhormonspiegeln.

Ein möglicher Zusammenhang zwischen der Östrogenversorgung und der PTH-Sekretion konnte nicht nachgewiesen werden, jedoch war der Östradiolnachweis zur Messung sehr niedriger Spiegel nicht geeignet.

Bei normaler BAP hatten mehr Frauen als Männer eine erhöhte Resorption. Dies ging v.a. aus den Messungen der TRAP hervor. Diese Unterschiede waren bei den Messungen von PYD nicht so ausgeprägt. Zum einen spiegelt dies den typischen Knochenstatus, bei dem die resorptiven Prozesse im Vordergrund stehen, wider und ist zum anderen ebenfalls als Hinweis auf eine zusätzliche Beeinflussung des Knochenstoffwechsels (E2) zu sehen. Auch schien die TRAP zur Erfassung der momentanen Resorption besser als PYD geeignet zu sein. Messungen mit dem neuen immunoluminometrischen Assay zur Bestimmung der TRAP 5b bleiben abzuwarten.

Anhand dieser Ergebnisse besteht die Möglichkeit, daß mit einer Hormonsubstitution, v.a. bei Patientinnen mit $E2 < 10 \text{ ng/l}$ bzw. Testosteron $< 25 \text{ µg/l}$ und erhöhter TRAP (PYD) oder BAP, der Entwicklung eines 2°HPT und Skelettschäden vorgebeugt werden könnte. Damit könnten die Symptome bzw. die Häufigkeit von Parathyroidektomien möglicherweise verringert werden. Sinnvollerweise sollte eine systematische Studie zur Klärung der Wirksamkeit bzw. Unbedenklichkeit durchgeführt werden.