Journal für
Mineralstoffwechsel & Muskuloskelettale Erkrankungen

Knochen, Herz und Gefäße – „Bone-Vascular Axis": Eine systematische Übersicht prospektiver Beobachtungsstudien // The Bone-Cardiovascular Axis: A Systematic Review of Prospective Studies

Tomaschitz A, Rus-Machan J
Dimai HP, Seiwald G, Brussee H
Weinrauch V, Verheyen N
Fahrleitner-Pammer A, Pilz S

Journal für Mineralstoffwechsel & Muskuloskelettale Erkrankungen
2016; 23 (3), 86-93

Homepage:

www.kup.at/mineralstoffwechsel

Online-Datenbank mit Autoren- und Stichwortsuche

Offizielles Organ der Österreichischen Gesellschaft zur Erforschung des Knochens und Mineralstoffwechsels

Österreichische Gesellschaft für Orthopädie und Orthopädische Chirurgie

Österreichische Gesellschaft für Rheumatologie

Member of the DOAJ DIRECTORY OF OPEN ACCESS JOURNALS **Indexed in EMBASE/Scopus/Excerpta Medica**

Krause & Pachernegg GmbH • Verlag für Medizin und Wirtschaft • A-3003 Gablitz
P.b.b. 02Z031108M, Verlagsort: 3003 Gablitz, Mozartgasse 10 Preis: EUR 10,–

Erschaffen Sie sich Ihre ertragreiche grüne Oase in Ihrem Zuhause oder in Ihrer Praxis

Mehr als nur eine Dekoration:

- Sie wollen das Besondere?
- Sie möchten Ihre eigenen Salate, Kräuter und auch Ihr Gemüse ernten?
- Frisch, reif, ungespritzt und voller Geschmack?
- Ohne Vorkenntnisse und ganz ohne grünen Daumen?

Dann sind Sie hier richtig



Knochen, Herz und Gefäße – „Bone-Vascular Axis“: Eine systematische Übersicht prospektiver Beobachtungsstudien

A. Tomaschitz[1,2], J. Rus-Machan[1], H. P. Dimai[3], G. Seiwald[4], H. Brussee[2], V. Weinrauch[5], N. Verheyen[2], A. Fahrleitner-Pammer[6], S. Pilz[6,7]

Kurzfassung: Osteoporose und atherosklerotische Erkrankungen sind mit massiv erhöhter Morbidität, Mortalität und Gesundheitskosten verbunden. Mit der „bone-vascular axis“ entstand in den letzten Jahren ein intensiv beforschtes, klinisch hoch relevantes Gebiet. Mechanistische Studien identifizierten komplexe wechselseitige Beziehungen zwischen der vaskulären Physiologie, der Knochenneubildung und der Knochenmineralisation. Herz und Gefäße spielen eine relevante Rolle für die muskuloskelettale Funktion und umgekehrt beeinflusst das Knochengewebe u. a. über endo- und parakrine Signalwege das Herz-Kreislaufsystem. Epidemiologische Studien wiesen auch nach Berücksichtigung gemeinsamer Risikofaktoren auf unabhängige, wechselseitige Interaktionen zwischen Herz, Gefäßen und Knochengewebe hin.

Im Rahmen einer systematischen Literaturrecherche (Medline, Pubmed) wurden insgesamt 49 prospektive Studien, die den Zusammenhang zwischen Osteoporose, Knochenmineraldichte und Auftreten von Frakturen mit atherosklerotischen Erkrankungen beschreiben, selektiert. Dabei konnten diese Untersuchungen mehrheitlich eine erhöhte kardiovaskuläre Morbidität und Mortalität bei Frauen und Männern mit verminderter Knochenmineraldichte an verschiedenen Lokalisationen sowie nach osteoporotischen Frakturen nachweisen. Umgekehrt konnten zahlreiche Studien ein erhöhtes Risiko für die Entstehung einer Osteoporose sowie von osteoporotischen Frakturen bei Patienten mit atherosklerotischen Erkrankungen nachweisen. Schließlich konnten konsistente Assoziationen zwischen Herzinsuffizienz (7 Studien), Schlaganfall (16 Studien), peripherer arterieller Verschlusskrankheit (3 Studien) und Knochenmineraldichte sowie Frakturrisiko detektiert werden.

Grundsätzlich lassen Beobachtungsstudien keine Rückschlüsse auf die Kausalität der Assoziationen zu. Mehrere weitere Limitierungen der Studien führen zu einer insgesamt eingeschränkten Aussagekraft der publizierten Ergebnisse. Diese Einschränkungen gelten jedoch auch für Studien, welche die aktuell etablierten Risikofaktoren identifizierten. Die Prävention sowie Früherkennung sowohl von kardiovaskulären als auch osteologischen Erkrankungen sind von eminenter Bedeutung. Die vorliegende Datenlage spricht sowohl für ein kardiovaskuläres Screening von Patienten mit Osteoporose oder osteoporotischen Frakturen als auch für eine osteologische Untersuchung von Patienten mit fortgeschrittenen atherosklerotischen Erkrankungen.

Schlüsselwörter: systematische Übersicht, Osteoporose, osteoporotische Frakturen, Knochenmineraldichte, atherosklerotische/kardiovaskuläre Erkrankungen, kardiovaskuläre Mortalität, Herzinsuffizienz, Schlaganfall, periphere arterielle Verschlusskrankheit

Abstract: The Bone-Cardiovascular Axis: A Systematic Review of Prospective Studies. Both cardiovascular diseases and osteoporosis are related to an enormous economic burden and increased risk of morbidity and mortality. In the last years an intensive interplay between the bone and vasculature – the bone-vascular axis – and the co-occurrence of cardiovascular and bone diseases in various populations have been increasingly documented. The interdependence of heart and vascular physiology, skeletogenesis and bone mineralization is translated into clinically relevant associations between cardiovascular diseases and osteoporosis irrespective of kidney function or vascular calcification. Observational studies confirmed an independent relationship between bone loss, osteoporotic fractures and atherosclerotic diseases.

In a systematic literature search (Medline, Pubmed) we identified 49 prospective observational studies which investigated the association between cardiovascular diseases, osteoporosis, bone mineral density and fracture risk. A great majority of these longitudinal analyses, which were however characterized by large heterogeneity in study population, duration of follow-up and considerations of potential confounders, revealed an increased risk of cardiovascular morbidity and mortality in women and men with low bone mineral density at different locations as well as in those with previous osteoporotic fractures. In addition, several studies noted a higher risk for the development of osteoporosis and osteoporotic fractures in patients with cardiovascular diseases. In particular, consistent associations were found between heart failure (7 studies), stroke (16 studies), peripheral arterial disease (3 studies) and both osteoporosis and fracture risk, respectively.

Observational studies provided in this systemic review are limited in several fields similar to previous analyses, which identified currently accepted risk factors for osteoporosis and subsequent fracture risk. In view of the burden associated with cardiovascular and bone diseases the current evidence however indicates a potential benefit in screening for cardiovascular diseases and osteoporosis in respective risk groups.
J Miner Stoffwechs Muskuloskelet Erkr 2016; 23 (3): 86–93.

Key words: systematic review, osteoporosis, osteoporotic fractures, bone mineral density, cardiovascular disease, cardiovascular mortality, heart failure, stroke, peripheral arterial disease

Eingelangt am 28. Jänner 2016; angenommen am 17. März 2016; Pre-Publishing Online am 6. April 2016

Aus der [1]Sonderkrankenanstalt Rehabilitationszentrum Bad Aussee, Pensionsversicherungsanstalt, Bad Aussee; der [2]Klinischen Abteilung für Kardiologie, Univ.-Klinik für Innere Medizin, Medizinische Universität Graz; dem [3]Vizerektorat für Studium und Lehre, Medizinische Universität Graz; der [4]Pensionsversicherungsanstalt, Hauptstelle, Wien; der [5]Internistengemeinschaft, Eggenberg, Graz; der [6]Klinischen Abteilung für Endokrinologie und Stoffwechsel, Univ.-Klinik für Innere Medizin, Medizinische Universität Graz, Österreich; dem [7]Department of Epidemiology and Biostatistics, EMGO Institute for Health and Care Research, VU University Medical Center, Amsterdam, Niederlande

Korrespondenzadresse: Priv.-Doz. Dr. Andreas Tomaschitz, Sonderkrankenanstalt Rehabilitationszentrum Bad Aussee, Pensionsversicherungsanstalt, A-8990 Bad Aussee, Braungasse 354; Klinische Abteilung für Kardiologie, Univ.-Klinik für Innere Medizin, Medizinische Universität Graz, A-8036 Graz, Auenbruggerplatz 15; E-Mail: andreas.tomaschitz@gmx.at

For personal use only. Not to be reproduced without permission of Krause & Pachernegg GmbH.

Einleitung

Osteoporose und atherosklerotische Erkrankungen sind multifaktorielle Entitäten, die mit massiv erhöhter Morbidität, Mortalität und Gesundheitskosten einhergehen. Eine 50-jährige Frau hat ein 50%iges Risiko, in ihrem weiteren Leben an einer koronaren Herzerkrankung oder Osteoporose zu erkranken [1]. Über einen langen Zeitraum wurden Herz-Gefäß- und Knochenerkrankungen klinisch und pathophysiologisch als weitgehend unabhängig voneinander betrachtet. Mit der „bone-vascular axis“ entstand jedoch in den letzten Jahren ein intensiv beforschtes, klinisch hoch relevantes Gebiet. Die Basis für eine suffiziente Knochenneubildung durch Stimulation der Proliferation von Osteoblasten und deren Progenitoren sowie auch für den Austausch von Stoffwechselprodukten im Knochengewebe ist eine intensive osteo-vaskuläre Interaktion [2].

Experimentelle Studien wiesen auf komplexe wechselseitige Beziehungen zwischen der vaskulären Physiologie, der Knochenneubildung und der Knochenmineralisation hin. Herz und Gefäße spielen eine relevante Rolle für die muskuloskelettale Funktion und umgekehrt beeinflusst das Knochengewebe u. a. über endo- und parakrine Signalwege das Herz-Kreislaufsystem. Als wichtiges Bindeglied zwischen Herz und Knochen etablierte sich die Niere: Die chronische Niereninsuffizienz wird von Störungen des Knochen- und Mineralstoffwechsels, einem erhöhten Frakturrisiko, Gefäßkalzifizierung und kardiovaskulären Komplikationen begleitet. Trotzdem weisen zahlreiche mechanistische und epidemiologische Studien auf relevante osteo-vaskuläre Interaktionen auch unabhängig von der Nierenfunktion hin. Eine Gefäßkalzifizierung findet sich z. B. auch mit hoher Prävalenz u. a. bei Diabetikern oder im Rahmen des physiologischen Alterungsprozesses. Entsprechend unterschiedlich sind die histomorphologischen Typen und klinischen Konsequenzen verschiedener Varianten der Kalzifizierung (z. B. die Kalzifizierung der Intima von atherosklerotischen Plaques, die Mönckeberg-Mediasklerose, Kalzifizierung der Aorten- und Mitralklappe etc.).

Nicht immer ist die Interaktion zwischen Osteoporose und atherosklerotischen Erkrankungen klar von Epiphänomenen differenzierbar, da für beide zahlreiche gemeinsame Risikofaktoren (z. B. Rauchen, Diabetes mellitus, arterielle Hypertonie, COPD, psychosoziale Faktoren, Lipidstoffwechselstörungen, körperliche Inaktivität, Alkoholkonsum, Ernährung etc.) identifiziert wurden. Trotzdem weisen epidemiologische Studien nach Berücksichtigung dieser Risikofaktoren auf unabhängige, wechselseitige Interaktionen zwischen Herz, Gefäßen und Knochengewebe hin. Auch die Richtung der Assoziationen ist nicht eindeutig: Der Nachweis einer kardiovaskulären Erkrankung erscheint als Prädiktor von Knochenstoffwechselstörungen und umgekehrt.

Dieser Übersichtsartikel versucht, mehr Klarheit in die epidemiologischen Zusammenhänge zwischen Osteoporose und atherosklerotischen Erkrankungen zu bringen. Im Rahmen einer systematischen Literaturrecherche in Medline/Pubmed wurden gezielt (Suche mit unterschiedlichen Termini bis Dezember 2015: „cardiovascular“, „heart failure“, „stroke“, „cerebrovascular“, „peripheral artery disease“ jeweils in Kombination mit „fracture“, „osteoporosis“ und „bone mineral density“) prospektive Studien, die den Zusammenhang zwischen Osteoporose, Knochenmineraldichte (KMD) und Auftreten von Frakturen mit atherosklerotischen Erkrankungen (koronare Herzerkrankung, Schlaganfall, Herzinsuffizienz und periphere arterielle Verschlusskrankheit [PAVK]) analysierten, selektiert und beschrieben. Aufgrund des Umfangs der Thematik und des epidemiologischen Schwerpunkts dieser Übersichtsarbeit kann eine Darstellung und Diskussion pathophysiologischer Zusammenhänge nur ansatzweise erfolgen.

Epidemiologie: Atherosklerotische Erkrankungen, Knochenverlust und osteoporotische Frakturen

Prasad et al. zeigten, dass eine mikrovaskuläre, endotheliale Dysfunktion der Koronararterien bei postmenopausalen Frauen mit einem 2-fach erhöhten Risiko für die Entstehung der Osteoporose verbunden ist [3]. Eine große schwedische populationsbasierte Kohortenstudie zeigte bei Männern und Frauen mit abfallender KMD am Calcaneus eine Zunahme der Gesamtmortalität (1,4-fach erhöhtes relatives Risiko). Die KMD erwies sich als stärkerer Prädiktor für die Mortalität als der arterielle Blutdruck oder die zirkulierende Cholesterinkonzentration [4].

Assoziationen zwischen KMD, Frakturen und kardiovaskulärer Morbidität bzw. Gesamtmortalität

Insgesamt 23 prospektive Studien untersuchten bei unterschiedlichen Populationen mögliche prospektive Assoziationen zwischen der KMD, dem Auftreten von Frakturen und kardiovaskulärer Morbidität sowie kardiovaskulärer Gesamtmortalität (Tab. 1).

Kardiovaskuläre Gesamtmortalität

7 von 9 Studien konnten eine erhöhte kardiovaskuläre Gesamtmortalität bei niedrigerer KMD sowie nach osteoporotischen Frakturen nachweisen.

Von der Recke et al. zeigten in einer größeren Kohorte von postmenopausalen Frauen (mittleres Alter: 50 Jahre) pro Abfall der KMD um eine SD (0,4 g/cm) ein 2,3-fach erhöhtes Risiko, innerhalb von 17 Jahren nach Eintreten der Menopause an einem kardiovaskulären Ereignis zu versterben [5].

In einer Kohorte mit Männern und Frauen (mittleres Alter: 86 Jahre) zeigte sich ein 2,7-fach erhöhtes Risiko für ein tödliches kardiovaskuläres Ereignis innerhalb von 9 Monaten nach einer Hüftfraktur [21]. Ensrud et al. dokumentierten in einer umfangreichen multivariaten Analyse ein 1,14-faches relatives kardiovaskuläres Sterblichkeitsrisiko bei Frauen mit röntgenologisch gesicherten osteoporosebedingten Wirbelkörper-(WK) Deformitäten [6].

KHK bzw. nichtfatale kardiovaskuläre Gesamtereignisse

7 von 9 weiteren Studien wiesen ein erhöhtes Risiko für die Entstehung einer KHK bzw. für nichtfatale kardiovaskuläre Gesamtereignisse bei Studienteilnehmern mit verminderter KMD an verschiedenen Lokalisationen sowie nach Hüft-

Tabelle 1: Prospektive Zusammenhänge von kardiovaskulärer Morbidität und Gesamtmortalität mit Knochenmineraldichte und osteoporotischen Frakturen.

Publikation	Assoziation	Studienpopulation	Follow-up
Von der Recke P et al. [5]	Erhöhte kardiovaskuläre Mortalität bei Frauen mit niedriger KMD sowie bei Pat. mit vertebralen Kompressionsfrakturen	n = 1063; Frauen (mittl. A: 50–70 J.) (Dänemark)	Nach 17 Jahren
Ensrud KE et al. [6]	Erhöhte kardiovaskuläre Mortalität bei Frauen mit vertebralen Impressionsfrakturen	n = 6459; Frauen (mittl. A: 67,6–70,8 J.) mit verminderter KMD u. einem Alter von 55–81 J. (USA)	Nach 3,6 Jahren
Kado DM et al. [7]	Erhöhte kardiovaskuläre Mortalität bei Frauen mit Hüftfrakturen	n = 6018 Frauen (mittl. A: 76,5 J.) (USA)	Nach 4,6 Jahren
Trivedi DP et al. [8]	Erhöhte kardiovaskuläre Mortalität bei Männern mit abnehmender KMD im Bereich des SH	n = 1002; Männer (mittl. A: 69,7 J.) (UK)	Nach 6,7 Jahren
Varosy PD et al. [9]	Vermindertes Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse bei Frauen mit Frakturen	n = 2763; Frauen (mittl. A: 66–69 J.) mit bekannter KHK (USA)	Nach 4,1 Jahren
Samelson EJ et al. [10]	Erhöhtes Risiko für die Entstehung einer KHK bei Frauen (nicht bei Männern) mit geringerer KMD der metakarpalen Kortikalis	n = 2059; Frauen (60 %) u. Männer mit einem Alter von 47–80 J. (mittl. A: 60,2 J.) (USA)	Nach 30 Jahren
Silverman SL et al. [11]	Keine Assoziation zw. Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse u. Frakturprävalenz	n = 2565; Frauen (mittl. A: 67 J.) (USA)	Nach 3 Jahren
Tankó LB et al. [12]	Erhöhtes Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse bei Frauen mit Osteoporose u./o. WK-Frakturen	n = 2576; Frauen (mittl. A: 66,5 J.) (Dänemark)	Nach 4 Jahren
Pinheiro MM et al. [13]	Erhöhte kardiovaskuläre Mortalität bei Frauen mit niedriger KMD im Bereich des Femurhalses u. der Trochanterregion	n = 208; Frauen (mittl. A: 75,1 J.) (Brasilien)	Nach 5 Jahren
Farhat GN et al. [14]	Erhöhtes Risiko für die Entstehung einer KHK bei Männern mit Abfall der KMD im Bereich der LWS; erhöhtes Risiko für die Entstehung einer KHK bei Frauen mit Abfall der KMD im Bereich des Femurs	n = 2310; Frauen u. Männer (55 % Frauen; mittl. A: 73,5 J.) (USA)	Nach 5,4 Jahren
Sennerby U et al. [15]	Höheres Risiko für Hüftfrakturen bei Frauen mit KHK	n = 4497; Frauen (mittl. A: 72,5 J.) mit Hüftfraktur u. gematchte Kontrollen (mittl. A: 70,7 J.) im Alter von 50–81 J. (Schweden)	Nach 5 Jahren
Trone DW et al. [16]	Keine erhöhte kardiovaskuläre Mortalität bei Frauen u. Männern mit ≥ 2 WK-Frakturen	n = 1580; Frauen (60,1 %) u. Männer > 50. Lj. (mittl. A: 71,9 J.) (USA)	Nach 7,6 Jahren
Mussolino ME et al. [17]	Keine erhöhte kardiovaskuläre Mortalität bei Frauen u. Männern mit niedriger KMD	n = 9962; Frauen u. Männer > 50. Lj. (mittl. A: 60–69 J.) (USA)	Nach 6–9 Jahren
González-Macías J et al. [18]	Erhöhte kardiovaskuläre Mortalität bei Frauen mit niedriger KMD im Bereich des Calcaneus	n = 5201; Frauen (mittl. A: 72,3 J.) (Spanien)	Nach 3 Jahren
Sennerby U et al. [19]	Höheres Risiko für Hüftfrakturen nach Diagnose einer KHK u./o. PAVK	n = 31.936; Zwillinge > 50. Lj. (mittl. A: 67,9–74,4 J.) (Schweden)	Nach > 20 Jahren
Hippisley-Cox J et al. [20]	Erhöhtes Risiko für osteoporotische Frakturen bei Frauen u. Männern mit KHK	n = 2,357.895; Frauen (50,2 %) u. Männer im Alter von 30–85 J. (mittl. A: 46–49 J.) (UK)	Nach 10 Jahren
Cameron ID et al. [21]	Erhöhte kardiovaskuläre Mortalität bei Frauen u. Männern innerhalb von 9 Monaten nach Auftreten einer Hüftfraktur	n = 458; Frauen u. Männer mit Hüftfraktur u. gematchte Kontrollen (mittl. A: 86,4 J.) (Australien)	Nach 5 Jahren
Gerber Y et al. [22]	Erhöhtes Risiko für osteoporotische Frakturen bei Frauen u. Männern nach Myokardinfarkt	n = 6642; Frauen (43 %) u. Männer mit Myokardinfarkt u. gematchte Kontrollen (mittl. A: 67,4 J.) (USA)	Nach 4 Jahren
Shen C et al. [23]	Erhöhtes Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse bei Frauen u. Männern mit niedriger KMD	n = 6092; Frauen (59 %) u. Männer im Alter von 30–75 J. (mittl. A: 55,8 J.) (China)	Nach 5 Jahren
Lai SW et al. [24]	Erhöhtes Risiko für osteoporotische Frakturen bei Frauen u. Männern mit KHK	n = 87.748; Frauen u. Männer > 50. Lj. mit neu diagnostizierter KHK u. gematchte Kontrollen (mittl. A: 65 J.) (Taiwan)	Nach 6–6,6 Jahren
Chiang CH et al. [25]	Erhöhtes Myokardinfarktrisiko bei Frauen u. Männern nach Hüftfrakturen	n = 43.790; Frauen (55,1 %) u. Männer mit Hüftfraktur u. gematchte Kontrollen (mittl. A: 70 J.) (Taiwan)	Nach 3,2 Jahren
Tasić I et al. [26]	Erhöhtes Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse bei Frauen (nicht bei Männern) mit niedriger KMD	n = 300; Frauen (Serbien)	Nach 3 Jahren
Buckens CF et al. [27]	Erhöhtes Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse bei Frauen u. Männern mit WK-Frakturen	n = 5679; Frauen (31–40 %) u. Männer (mittl. A: 61–66 J.) (Niederlande)	Nach 4,4 Jahren

Mittl. A: mittleres Alter; KMD: Knochenmineraldichte; SH: Schenkelhals; KHK: koronare Herzkrankheit; WK: Wirbelkörper; PAVK: periphere arterielle Verschlusskrankheit

Tabelle 2: Prospektive Zusammenhänge von Herzinsuffizienz mit Knochenmineraldichte und osteoporotischen Frakturen.

Publikation	Assoziation	Studienpopulation	Follow-up
Sennerby U et al. [15]	Höheres Risiko für Hüftfrakturen nach Diagnose einer Herzinsuffizienz	n = 4497; Frauen (mittl. A: 72,5 J.) mit Hüftfraktur u. gematchte Kontrollen im Alter von 50–81 J. (Schweden)	Nach 5 Jahren
Sennerby U et al. [19]	Höheres Risiko für Hüftfrakturen nach Diagnose einer Herzinsuffizienz	n = 31.936; Zwillinge > 50. Lj. (mittl. A: 67,9–74,4 J.) (Schweden)	Nach > 20 Jahren
van Diepen S et al. [29]	Höheres Risiko für osteoporotische Frakturen bei Pat. mit Herzinsuffizienz im Vergleich zu Kontrollen	n = 16.294; Frauen (51,9 %) u. Männer > 65. Lj. mit KHK/Herzinsuffizienz u. gematchte Kontrollen (mittl. A: 78 bzw. 73 J.) (Kanada)	Nach 1 Jahr
Jankowska EA et al. [30]	Signifikant abnehmende KMD in Abhängigkeit vom Schweregrad der Herzinsuffizienz	n = 208; Männer mit chronischer Herzinsuffizienz u. gematchte Kontrollen (mittl. A: 60 J.) (Polen)	Nach 2 Jahren
Carbone L et al. [31]	Erhöhtes Risiko für Hüftfrakturen bei Pat. mit Herzinsuffizienz	n = 5613; Frauen u. Männer (mittl. A: 72,7 J.) (USA)	Nach 11,5 Jahren
Majumdar SR et al. [32]	Erhöhtes Frakturrisiko bei Pat. mit Herzinsuffizienz	n = 45.509; Frauen u. Männer mit Herzinsuffizienz > 50. Lj. u. gematchte Kontrollen (mittl. A: 74 bzw. 66 J.) (Kanada)	Nach 5 Jahren
Pfister R et al. [33]	Erhöhtes Risiko für die Entstehung einer Herzinsuffizienz bei Pat. niedriger KMD im Bereich des Calcaneus	n = 13.666; Frauen (56,8 %) u. Männer (mittl. A: 61,5 J.) (UK)	Nach 9,3 Jahren

Mittl. A: mittleres Alter; KMD: Knochenmineraldichte

und WK-Frakturen nach, wobei 2 Studien keine Assoziation bei Männern zeigten.

In einer großen Kohortenstudie von 2576 postmenopausalen Frauen mit Osteoporose zeigte sich ein 3,9-fach erhöhtes Risiko für kardiovaskuläre Gesamtereignisse im Vergleich zu osteopenischen Studienteilnehmerinnen. Zusätzlich zeigte sich ein mit der Anzahl von WK-Frakturen steigendes Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse [12]. Eine weitere Studie ergab ein 1,4-fach erhöhtes kardiovaskuläres Risiko mit Abnahme der volumetrischen KMD im Bereich der Wirbelsäule bei weißen, aber nicht bei afroamerikanischen Männern [14].

Eine Studie identifizierte bei postmenopausalen Frauen ein abnehmendes kardiovaskuläres Gesamtrisiko nach Auftreten von Frakturen [9]. Limitierend seien bei dieser Studie die nichtärztliche Erhebung der Frakturen durch die Patientinnen selbst sowie die mögliche Unterschätzung von asymptomatischen vertebralen Frakturen und eine unzureichende Berücksichtigung relevanter Confounder anzuführen.

Osteoporotische Frakturen

5 von 23 Analysen zeigten ein konsistent erhöhtes Risiko für osteoporotische Frakturen bei Patienten mit koronarer Herzerkrankung sowie nach Myokardinfarkt.

Eine Datenanalyse von über 2 Millionen, in allgemeinmedizinischen Praxen (UK) untersuchten Patienten identifizierte kardiovaskuläre Erkrankungen als stärkeren Prädiktor für osteoporotische Frakturen als z. B. einen moderaten Nikotinabusus, Asthma bronchiale oder Typ-2-Diabetes. Bei Frauen zeigten sich kardiovaskuläre Erkrankungen im Vergleich zu einer positiven Familienanamnese einer Osteoporose und gastrointestinalen Malabsorptionssyndromen als stärkerer Risikofaktor für das Auftreten von Hüftfrakturen [20].

Eine große populationsbasierte Untersuchung aus Rochester ermöglichte eine spannende Beobachtung: Im Vergleich zu gesunden Männern und Frauen wiesen Patienten nach einem Myokardinfarkt eine kontinuierlich ansteigende Prävalenz von osteoporotischen Frakturen zwischen 1979 und 2006 auf [22]. Diese Zunahme umfasste sowohl vertebrale als auch nichtvertebrale Frakturen, war unabhängig vom Alter, Geschlecht oder bisheriger Frakturanamnese und zeigte sich sowohl bei STEMI als auch NSTEMI. Als mögliche Begründungen für die Entwicklung wurde der zunehmende Trend zu Intensivierung der Pharmakotherapie nach einem Myokardinfarkt und die Reduktion der 30-Tage-Mortalität nach einem Myokardinfarkt auf Kosten zunehmender Invalidität und höherem Frakturrisiko angeführt.

In einer großen Studie von ein- und zweieiigen Zwillingen zeigte sich das Risiko für das Auftreten von Hüftfrakturen nach Diagnose einer KHK 2-fach erhöht. Die Autoren vermuteten eine wesentliche genetische Disposition zu Hüftfrakturen, da bei Zwillingen auch ohne Diagnose einer KHK ein im Vergleich erhöhtes Risiko gefunden wurde [19].

Herzinsuffizienz, KMD und Frakturrisiko

Insgesamt 7 prospektive Studien untersuchten den Zusammenhang zwischen Herzinsuffizienz, KMD und Frakturrisiko (Tab. 2).

5 prospektive Studien zeigten ein erhöhtes Risiko für das Auftreten von osteoporotischen Frakturen nach Diagnose einer Herzinsuffizienz. Eine Studie zeigte nach einem Follow-up von 2 Jahren einen Zusammenhang zwischen dem Schweregrad der Herzinsuffizienz und einem verstärkten KMD-Abfall [30].

In einer rezenten Analyse zeigten Pfister et al. ein erhöhtes Risiko für die Entstehung einer Herzinsuffizienz bei Studienteilnehmern mit einer niedrigeren KMD [33]. Mit jedem Anstieg der KMD um eine SD konnte ein um 23 % vermindertes Risiko für die Entstehung einer Herzinsuffizienz detektiert wer-

den. Diese Risikoreduktion ist äquivalent mit einer systolischen Blutdrucksenkung um 12 mmHg. Dabei zeigte sich ein stärkerer, von Alter, körperlicher Aktivität, Nikotin-/Alkoholabusus, Blutdruck, Diabetes und KMD unabhängiger Zusammenhang. Dennoch ist nicht auszuschließen, dass sich z. T. latente Formen einer Herzinsuffizienz möglicherweise erst während des Follow-ups manifestierten. Zumindest wurden Patienten mit einer laufenden diuretischen Therapie von der Analyse von Pfister et al. ausgeschlossen.

Nach Berücksichtigung zahlreicher Risikofaktoren für die Entstehung einer Osteoporose – einschließlich der KMD im Bereich des Femurs – war bei über 1841 Männern und Frauen nach Diagnose einer Herzinsuffizienz im Vergleich zu jenen ohne Herzinsuffizienz ein 1,3-fach erhöhtes Risiko für osteoporotische Frakturen zu beobachten [32]. Bei dieser Analyse zeigte sich die Herzinsuffizienz als Prädiktor für das Frakturrisiko als eine positive Frakturanamnese, während eine β-Blockertherapie mit einem insgesamt niedrigeren Frakturrisiko assoziiert war.

Carbone et al. dokumentierten ein 1,6-fach bzw. 1,4-fach erhöhtes Risiko für das Auftreten einer Hüftfraktur bei Männern und Frauen mit einer Herzinsuffizienz. Die Autoren identifizierten keinen Unterschied für das Frakturrisiko bei systolischer und diastolischer Herzinsuffizienz [31]. Jankowska et al. detektierten eine mit dem Schweregrad (NYHA-Klassifikation) der Herzinsuffizienz abnehmende KMD bei Männern [30]. Bei über 30.000 Zwillingen zeigte sich das Risiko für Hüftfrakturen um das 4,4-Fache erhöht [19].

Schlaganfall, Knochendichte und Frakturrisiko

Insgesamt haben 16 prospektive Studien den Zusammenhang zwischen Schlaganfall, Knochendichte und Frakturrisiko untersucht (Tab. 3).

6 Studien wiesen konsistent auf ein höheres Schlaganfallrisiko bei Patienten mit niedrigerer KMD an verschiedenen Lokalisationen. Bereits 1993 konnten Browner et al. bei postmenopausalen Frauen nachweisen, dass ein Abfall der KMD im Bereich des Calcaneus um eine SD (0,09 g/cm^2) zu einer 1,3-fachen Erhöhung des Schlaganfallrisikos führt [34]. In einer weiteren Analyse von Männern und Frauen mit einem mittleren Alter von 59 Jahren wurde nach einer Nachbeobachtung von > 5 Jahren eine geringere KMD im Bereich des Femurs signifikant mit einem Hirninfarktrisiko assoziiert [39].

Zwei Untersuchungen ergaben ein erhöhtes Schlaganfallrisiko nach osteoporotischen Frakturen. Patienten hatten ein Jahr nach einer Hüftfraktur ein 1,5-fach erhöhtes Schlaganfallrisiko im Vergleich zu gematchten Kotrollen [40]. Chen et al. beobachteten bei Patienten mit osteoporotischen WK-Frakturen ein 2,7-fach erhöhtes Schlaganfallrisiko im Vergleich zu gematchten Kontrollen [41]. Dabei zeigte sich für den hämorrhagischen (HR 2,61; 95-%-CI 1,04–6,53; p = 0,04) und ischämischen Hirninfarkt (HR 2,72; 95-%-CI 1,86–3,98; p < 0,001) eine vergleichbare Risikokonstellation.

7 Studien konnten ein erhöhtes Frakturrisiko nach einem Schlaganfall detektieren. Bei schwedischen Zwillingen zeigte sich ein 5,1-fach erhöhtes Risiko für Hüftfrakturen nach einem Hirninfarkt [19]. Dabei zeigte sich für Männer (HR 6,65; 95-%-CI 4,82–9,19) ein höheres Risiko als für Frauen (HR 4,42; 95-%-CI 3,49–5,61). Zwillinge ohne Fraktur wiesen immerhin ein 2,3-fach erhöhtes Risiko für zerebrovaskuläre Ereignisse auf. Insgesamt errechnete man für eine 75-jährige Frau nach einem Hirninfarkt ein 19%iges 10-Jahres-Risiko, für Männer ein 15%iges 10-Jahres-Risiko für einen Schlaganfall. Lin et al. zeigten ein erhöhtes Risiko für Hüftfrakturen in den ersten 4 Jahren nach einem Hirninfarkt, wobei sich danach das Risiko kaum von Menschen ohne Hirninfarkt unterschied [45].

Benzinger et al. identifizierten einen starken Einfluss von funktionellen, muskuloskelettalen Einschränkungen auf das Risiko für osteoporotische Frakturen unabhängig von einem Schlaganfall [44].

Interessanterweise zeigte sich ein höheres Frakturrisiko bei jenen Patienten ohne Pflegebedürftigkeit. Dies erklärt sich damit, dass eingeschränkte ADLs sowie das Sturzrisiko (vor allem Gleichgewichtsstörungen beim Ankleiden) in den ersten 12 Monaten nach einem Hirninfarkt am häufigsten auftreten, während motorische Symptome (z. B. Dyskinesien) eine geringe Bedeutung haben [47]. Patienten, die eine entsprechende Hilfe bei Alltagstätigkeiten in dieser Periode aufweisen, haben daher ein möglicherweise geringeres Sturz- und Frakturrisiko.

Bei zahlreichen Studien zeigte sich ein deutlich erhöhtes Frakturrisiko vor allem innerhalb der ersten 3–6 Monate nach einem Schlaganfall. Auch das Alter der Patienten zum Zeitpunkt des Schlaganfalls erwies sich als starker Mediator des Zusammenhanges mit dem Frakturrisiko. Ramnemark et al. bestätigten, dass bei Patienten nach einem Hirninfarkt die Frakturen mehrheitlich auf Seite der paretischen Extremitäten auftreten und in 84 % der Fälle durch Stürze entstehen [35].

In einer rezenten Studie von finnischen Frauen und Männern zwischen dem 55. und 85. Lebensjahr zeigte sich eine starke Abhängigkeit des Risikos für Hüftfrakturen vom Ausmaß der MRT-verifizierten „White-matter“-Hyperintensitäten, die mit zunehmendem Alter beobachtet werden [42]. Zusammenfassend waren ein Hirninfarktareal > 60 mm, eine Demenz nach dem Ereignis sowie mittel- bis höhergradige „White-matter“-Hyperintensitäten mit einem 4-fach erhöhten Hospitalisierungsrisiko im Rahmen von Hüftfrakturen assoziiert.

PAVK, KMD und Frakturrisiko

Nur 3 prospektive Studien untersuchten bisher den Zusammenhang zwischen PAVK, KMD sowie Frakturrisiko (Tab. 4).

Collins et al. fanden bei Männern mit einer PAVK (definiert als Knöchel-Arm-Index < 0,9) einen verstärkten Abfall der KMD im Bereich des Femurs (–0,49 %/Jahr bei PAVK vs. –0,35/Jahr bei keiner PAVK) [48]. Männer mit PAVK hatten gegenüber jenen mit normalem Knöchel-Arm-Index ein 1,5-fach erhöhtes Risiko für das Auftreten von nichtvertebralen osteoporotischen Frakturen.

Bei schwedischen Zwillingen zeigte sich ein 3,2-fach erhöhtes Risiko für Hüftfrakturen nach einem Hirninfarkt [19]. Bei dia-

Tabelle 3: Prospektive Zusammenhänge von Hirninfarkt mit Knochenmineraldichte und osteoporotischen Frakturen.

Publikation	Assoziation	Studienpopulation	Follow-up
Browner WS et al. [34]	Höheres Schlaganfallrisiko bei abnehmender KMD im Bereich des Calcaneus	n = 4024; postmenopausale Frauen > 65. Lj. (USA)	Nach 2 Jahren
Ramnemark A et al. [35]	Erhöhtes Risiko für Frakturen nach einem Schlaganfall	n = 1139; Frauen (45 %) u. Männer nach einem Schlaganfall (mittl. A: 73 J.) (Schweden)	Nach 2,9 Jahren
Kanis J et al. [36]	Hospitalisierung innerhalb der ersten 12 Monate nach einem Schlaganfall war mit einem 7-fach erhöhten Frakturrisiko assoziiert	n = 273.288; Frauen (mittl. A: 75,5 J.) u. Männer (mittl. A: 71,5 J.) mit einem Schlaganfall (Schweden)	Nach 2,5 Jahren
Mussolino ME et al. [37]	Höheres Schlaganfallrisiko bei abnehmender KMD im Bereich der Phalangen	n = 3402; Frauen u. Männer von 45–74 J. (USA)	Nach 18,5 Jahren
Sennerby U et al. [25]	Höheres Risiko für Hüftfrakturen nach einem Schlaganfall	n = 4497; Frauen (mittl. A: 72,5 J.) mit Hüftfraktur u. gematchte Kontrollen (mittl. A: 70,7 J.) im Alter von 50–81 J. (Schweden)	Nach 5 Jahren
Sennerby U et al. [19]	Höheres Risiko für Hüftfrakturen nach einem Schlaganfall	n = 31.936; Zwillinge > 50. Lj. (mittl. A: 67,9–74,4 J.) (Schweden)	Nach > 20 Jahren
Szulc P et al. [38]	Niedrigere KMD im Bereich der LWS, KMD des gesamten Körpers sowie Unterarmes war mit höherem Schlaganfallrisiko assoziiert	n = 743; Männer (65–68 J.) > 50. Lj. (Frankreich)	Nach 7,5 Jahren
Nordström A et al. [39]	Niedrigere KMD im Bereich des SH sowie Osteoporose waren mit einem höheren Schlaganfallrisiko assoziiert	n = 4302; Frauen (821,1 %) u. Männer von 40–75 J. (mittl. A: 59 J.) (Schweden)	Nach 5,6 Jahren
Nordström A et al. [39]	Abnehmende KMD in Bereich des SH sowie bei Osteoporose war mit höherem Schlaganfallrisiko assoziiert	n = 4302; Frauen u. Männer von 40–75 J. (mittl. A: 59 J.) (Schweden)	Nach 5,6 Jahren
Kang JH et al. [40]	Höheres Schlaganfallrisiko nach Hüftfraktur im Vergleich zu jenen ohne Hüftfraktur	n = 8404; Frauen u. Männer nach Hüftfraktur u. gematchte Kontrollen (Taiwan)	Nach 1 Jahr
Chen YC et al. [41]	Höheres Schlaganfallrisiko nach osteoporotischer WK-Fraktur im Vergleich zu jenen ohne Fraktur	n = 4177; Frauen (84,8 %) u. Männer mit osteoporotischer WK-Fraktur u. gematchte Kontrollen (mittl. A: 72,1 J.) (Taiwan)	Nach 3 Jahren
Sibolt G et al. [42]	Höheres Risiko für Hüftfrakturen bei Pat. mit höhergradigen im Vergleich zu Pat. mit geringgradigen „White-Matter-Hyperintensitäten“	n = 383; Frauen (51,4 %) u. Männer von 55–85 J. (mittl. A: 71 J.) (Finnland)	Nach 12 Jahren
Zhou R et al. [43]	Niedrigere KMD im Bereich des SH ist mit einem höheren Schlaganfallrisiko assoziiert	n = 5136; postmenopausale Frauen > 50. Lj. (mittl. A: 62,8 J.) (China)	Nach 5 Jahren
Benzinger P et al. [44]	Erhöhtes Frakturrisiko bei Pat. nach einem Schlaganfall	n = 1,242.199; Frauen (60,5 %) u. Männer (mittl. A: 73,8 J.) nach Insult (Deutschland)	Nach 5,5 Jahren
Lin HL et al. [45]	Höheres Risiko für das Auftreten von Hüftfrakturen nach einem Schlaganfall	n = 18.413; Frauen u. Männer mit einem Schlaganfall sowie Kontrollen (mittl. A: 67 J.) (Taiwan)	Nach 12 Jahren
Lam FM et al. [46]	Höherer Abfall der trabekulären Knochendichte an der distalen Epiphyse der Tibia an der paretischen Seite bei Pat. nach einem Schlaganfall innerhalb der letzten 24 Monate im Vergleich zu Kontrollen	n = 43; Frauen u. Männer nach Insult u. gematchte Kontrollen (mittl. A: 63,2 J.) (China)	Nach 1 Jahr

Mittl. A: mittleres Alter; KMD: Knochenmineraldichte; LWS: Lendenwirbelsäule; SH: Schenkelhals; WK: Wirbelkörper

betischen Patienten war der zusätzliche Nachweis einer PAVK mit einem 1,25-fach erhöhten Hüftfrakturrisiko assoziiert [49].

Diskussion

Die überwiegende Mehrheit der prospektiven Untersuchungen zeigte, dass sowohl ein verstärkter Verlust der KMD als auch das Auftreten von Frakturen mit einer erhöhten kardiovaskulären Morbidität und Mortalität einhergehen. Umgekehrt konnten zahlreiche Studien eine Disposition für die Entstehung einer Osteoporose sowie von Frakturen bei Patienten mit atherosklerotischen Erkrankungen nachweisen.

Konsistent zeigten sich zahlreiche Studien v. a. im Hinblick eines erhöhten Frakturrisikos bei Patienten mit Herzinsuffizienz, Schlaganfall und PAVK. Interessanterweise wird das kardiovaskuläre Risiko in Abhängigkeit von der Knochendichte nicht immer durch das Auftreten von Frakturen modifiziert [50]. Zudem zeigte sich der Zusammenhang zwischen Frakturrisiko und atherosklerotischen Erkrankungen häufig unabhängig von der KMD.

Grundsätzlich lassen Beobachtungsstudien keine Rückschlüsse auf die Kausalität der Assoziationen zu. Mehrere weitere Limitierungen der Studien führen zu einer insgesamt eingeschränkten Aussagekraft der publizierten Ergebnisse. Diese Einschränkungen gelten jedoch auch für Studien, welche die aktuell etablierten Risikofaktoren (z. B. proximale Femurfraktur bei Vater oder Mutter oder COPD) für Osteoporose und osteoporotische Frakturen identifizierten.

Tabelle 4: Prospektive Zusammenhänge von peripherer arterieller Verschlusskrankheit mit Knochenmineraldichte und osteoporotischen Frakturen.

Publikation	Assoziation	Studienpopulation	Follow-up
Collins TC et al. [48]	Höherer Verlust der KMD im Bereich des Femurs bei Männern mit PAVK Höheres Risiko für nichtvertebrale Frakturen bei Männern mit PAVK	n = 5781; Männer > 65. Lj. (mittl. A: 73,5 J.) (USA)	Nach 5,4 Jahren
Sennerby U et al. [19]	Höheres Risiko für Hüftfrakturen bei PAVK	n = 31.936; Zwillinge > 50. Lj. (mittl. A: 67,9–74,4 J.) (Schweden)	Nach > 20 Jahren
Strotmeyer ES et al. [49]	PAVK war mit höherem Frakturrisiko assoziiert	n = 5641; Frauen (58 %) u. Männer mit u. ohne Typ-2-Diabetes (mittl. A: 72,8 J.) (USA)	Nach 10,9 Jahren

Mittl. A: mittleres Alter; KMD: Knochenmineraldichte; PAVK: periphere arterielle Verschlusskrankheit

Die in dieser Übersichtsarbeit beschriebenen Studien wurden in heterogenen Populationen (z. B. unterschiedliche Komorbiditäten und Alter der Studienteilnehmer) durchgeführt und sind durch unterschiedliche Nachbeobachtungszeit sowie variierende multivariate Analysen charakterisiert. Obwohl eine starke Evidenz klinisch relevanter Interaktionen zwischen dem Herz-Kreislaufsystem und dem Knochengewebe vorliegt, ist eine wesentliche Modifikation dieser Zusammenhänge – trotz Adjustierung mit klassischen Risikofaktoren dieser Erkrankungen oder entitätsspezifischer Pharmakotherapie (z. B. Insulin, Glitazone, Statine, Diuretika etc.) – nicht sicher ausschließbar. Die in den letzten Jahren beobachtete Zunahme von osteoporotischen Frakturen bei Myokardinfarktpatienten legt eine Intensivierung der kardioprotektiven Therapie auf Kosten des Knochenstoffwechsels und eine mangelnde Sensibilisierung hinsichtlich eines osteologischen Screenings von Risikopatienten nahe.

Mehrere Studien haben die chronische Niereninsuffizienz als wesentliches Bindeglied der Gefäßkalzifizierung nur unzureichend in den Analysen berücksichtigt. Buckens et al. zeigten jedoch bei über 5000 Männern und Frauen ein signifikant erhöhtes kardiovaskuläres Risiko auch nach Berücksichtigung der kardiovaskulären Kalzifizierungen bei Patienten mit CT-verifizierten WK-Frakturen [27]. Auch das spätere Auftreten möglicher Störfaktoren während des Follow-ups, z. B. eine verminderte Mobilität bei Patienten mit einer Herzinsuffizienz oder einem Schlaganfall, kann bei prospektiven Studien zu Verzerrungen der Ergebnisse führen.

Der Selektionsbias (Stichprobenverzerrung) könnte zur Verzerrung des Zusammenhanges zwischen Knochen und Herz beitragen: Patienten, die nicht zu einer Studienteilnahme einwilligen, sind grundsätzlich älter und haben häufiger Frakturen. Zudem kann z. B. bei Studienteilnehmern, die eine thorakale CT-Untersuchung zum Zeitpunkt des Studieneinschlusses aufwiesen, von einer höheren Komorbidität ausgegangen werden als bei jenen, die im Rahmen von populationsbasierenden Untersuchungen untersucht wurden. Hinzu kommen methodische Unterschiede bei der Diagnosestellung der Osteoporose und atherosklerotischer Erkrankungen.

Problematisch erscheint auch eine unzureichende Berücksichtigung der Pharmakotherapie der einzelnen Studienteilnehmer zum Zeitpunkt des Studieneinschlusses und während der Nachbeobachtung in mehreren multivariaten Risikoanalysen der angeführten Studien. Gerade bei Patienten mit einer höhergradigen Herzinsuffizienz oder nach einem Hirninfarkt kann eine intensivierte Pharmakotherapie, z. B. mit Schleifendiuretika oder Vitamin-K-Antagonisten, zu einem erhöhten Sturz- und Frakturrisiko beitragen. Da jedoch klassische kardiovaskuläre Risikofaktoren das Risiko für einen Schlaganfall nur unzureichend vorhersagen, könnten, entsprechend der aktuellen Evidenz, auch Knochenstoffwechselstörungen zu einem erhöhten Hirninfarktrisiko beitragen.

Auch geschlechtsspezifische Unterschiede der Studienergebnisse sind nicht ausschließbar, obwohl Untersuchungen bei Männern mehrheitlich signifikante Ergebnisse für die jeweiligen Assoziationen lieferten. In Zeiten eines ausgeprägten Publikationsdruckes darf auch auf einen möglichen Publikationsbias hinsichtlich fehlender Publikationen von Analysen mit statistisch nicht signifikanten Ergebnissen hingewiesen werden.

Insgesamt scheint die derzeit gegebene Datenlage von prospektiven Studien ein kardiovaskuläres Screening von Patienten mit Osteoporose oder osteoporotischen Frakturen zu rechtfertigen. Umgekehrt kann es auch aus klinischer Sicht Sinn machen, Patienten mit fortgeschrittenen atherosklerotischen Erkrankungen einer osteologischen Untersuchung zu unterziehen. In der aktuellen DVO-Leitlinie Osteoporose 2014 ist die Herzinsuffizienz lediglich als mäßig additiver Risikofaktor für alle Frakturen anerkannt (http://www.dv-osteologie.org). *Vice versa* ist die Osteoporose nicht als relevante Komorbidität in den aktuellen Herzinsuffizienz-Richtlinien erwähnt [51]. Angesichts eines bis zu 7-fach erhöhten Risikos für osteoporotische Frakturen nach Auftreten eines Schlaganfalls oder einer Herzinsuffizienz ist eine grundsätzliche Diskussion der daraus abzuleitenden klinischen Relevanz sowie hinsichtlich einer möglichen Aufwertung in den DVO-Richtlinien zu führen. Die vorliegende Datenlage sollte zu einer Sensibilisierung von Ärzten hinsichtlich einer klinisch relevanten Interaktion zwischen atherosklerotischen Erkrankungen und Osteoporose beitragen.

Im Hinblick auf die vorliegenden epidemiologischen Daten und eine immer älter werdende Gesellschaft sind die Prävention sowie die Früherkennung sowohl von kardiovaskulären als auch osteologischen Erkrankungen von eminenter Bedeutung. Diese sollte u. a. das kardiovaskuläre und osteologische Screening spezifischer Risikogruppen sowie auch mögliche kardiovaskulo- und osteoprotektive Therapiestrategien umfassen. In Zukunft sollten weitere mechanistische Untersuchungen mögliche pathophysiologische Mechanismen, die den Zusammen-

hang zwischen Knochenstoffwechselstörungen und kardiovaskulärer Herzerkrankung auch unabhängig von Alter, Diabetes und Nierenfunktion modifizieren, analysieren. Zudem wäre die Suche nach und der Einsatz von Biomarkern, die zu einer besseren Identifizierung von Patienten mit der Kombination einer Herz-Knochenerkrankung führen, sinnvoll. Die Entwicklung neuer, v. a. pharmakologischer therapeutischer Strategien mit vaskulo- und osteoprotektiven Effekten sollte Interaktionen zwischen Knochen, Herz und Gefäßen berücksichtigen.

Relevanz für die Praxis

- Die überwiegende Mehrheit der prospektiven Untersuchungen bei Frauen und Männern zeigte, dass sowohl ein verstärkter Verlust der Knochenmineraldichte als auch das Auftreten von Frakturen mit einer erhöhten kardiovaskulären Morbidität und Mortalität einhergehen.
- Zahlreiche Studien dokumentierten ein erhöhtes Risiko für die Entstehung einer Osteoporose sowie von Frakturen bei Patienten mit atherosklerotischen Erkrankungen (Herzinsuffizienz, Schlaganfall und periphere arterielle Verschlusskrankheit).
- Die derzeit gegebene Datenlage von prospektiven Studien spricht für ein kardiovaskuläres Screening von Patienten mit Osteoporose oder osteoporotischen Frakturen.
- Patienten mit fortgeschrittenen atherosklerotischen Erkrankungen könnten von einer osteologischen Untersuchung profitieren.
- Die vorliegende Datenlage rechtfertigt eine Sensibilisierung von Ärzten hinsichtlich einer klinisch relevanten Interaktion zwischen atherosklerotischen Erkrankungen, Osteoporose und Frakturrisiko.

Interessenkonflikt

Der korrespondierende Autor gibt an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Literatur:

1. Grady D, Rubin SM, Petitti DB, et al. Hormone therapy to prevent disease and prolong life in postmenopausal women. Ann Intern Med 1992; 117: 1016–37.

2. Maes C, Kobayashi T, Selig MK, et al. Osteoblast precursors, but not mature osteoblasts, move into developing and fractured bones along with invading blood vessels. Dev Cell 2010; 19: 329–44.

3. Prasad M, Reriani M, Khosla S, et al. Coronary microvascular endothelial dysfunction is an independent predictor of development of osteoporosis in postmenopausal women. Vasc Health Risk Manag 2014; 10: 533–8.

4. Johansson C, Black D, Johnell O, et al. Bone mineral density is a predictor of survival. Calcif Tissue Int 1998; 63: 190–6.

5. von der Recke P, Hansen MA, Hassager C. The association between low bone mass at the menopause and cardiovascular mortality. Am J Med 1999; 106: 273–8.

6. Ensrud KE, Thompson DE, Cauley JA, et al. Prevalent vertebral deformities predict mortality and hospitalization in older women with low bone mass. Fracture Intervention Trial Research Group. J Am Geriatr Soc 2000; 48: 241–9.

7. Kado DM, Browner WS, Blackwell T, et al. Rate of bone loss is associated with mortality in older women: a prospective study. J Bone Miner Res 2000; 15: 1974–80.

8. Trivedi DP, Khaw KT. Bone mineral density at the hip predicts mortality in elderly men. Osteoporos Int 2001; 12: 259–65.

9. Varosy PD, Shlipak MG, Vittinghoff E, et al. Fracture and the risk of coronary events in women with heart disease. Am J Med 2003; 115: 196–202.

10. Samelson EJ, Kiel DP, Broe KE, et al. Metacarpal cortical area and risk of coronary heart disease: the Framingham Study. Am J Epidemiol 2004; 159: 589–95.

11. Silverman SL, Delmas PD, Kulkarni PM, et al. Comparison of fracture, cardiovascular event, and breast cancer rates at 3 years in postmenopausal women with osteoporosis. J Am Geriatr Soc 2004; 52: 1543–8.

12. Tankó LB, Christiansen C, Cox DA, et al. Relationship between osteoporosis and cardiovascular disease in postmenopausal women. J Bone Miner Res 2005; 20: 1912–20.

13. Pinheiro MM, Castro CM, Szejnfeld VL. Low femoral bone mineral density and quantitative ultrasound are risk factors for new osteoporotic fracture and total and cardiovascular mortality: a 5-year population-based study of Brazilian elderly women. J Gerontol A Biol Sci Med Sci 2006; 61: 196–203.

14. Farhat GN, Newman AB, Sutton-Tyrrell K, et al. The association of bone mineral density measures with incident cardiovascular disease in older adults. Osteoporos Int 2007; 18: 999–1008.

15. Sennerby U, Farahmand B, Ahlbom A, et al. Cardiovascular diseases and future risk of hip fracture in women. Osteoporos Int 2007; 18: 1355–62.

16. Trone DW, Kritz-Silverstein D, von Mühlen DG, et al. Is radiographic vertebral fracture a risk factor for mortality? Am J Epidemiol 2007; 166: 1191–7.

17. Mussolino ME, Armenian HK. Low bone mineral density, coronary heart disease, and stroke mortality in men and women: the Third National Health and Nutrition Examination Survey. Ann Epidemiol 2007; 17: 841–6.

18. González-Macías J, Marín F, Vila J, et al.; ECOSAP. Relationship between bone quantitative ultrasound and mortality: a prospective study. Osteoporos Int 2009; 20: 257–64.

19. Sennerby U, Melhus H, Gedeborg R, et al. Cardiovascular diseases and risk of hip fracture. JAMA 2009; 302: 1666–73.

20. Hippisley-Cox J, Coupland C. Predicting risk of osteoporotic fracture in men and women in England and Wales: prospective derivation and validation of QFracture-Scores. BMJ 2009; 339: b4229.

21. Cameron ID, Chen JS, March LM, et al. Hip fracture causes excess mortality owing to cardiovascular and infectious disease in institutionalized older people: a prospective 5-year study. J Bone Miner Res 2010; 25: 866–72.

22. Gerber Y, Melton LJ 3rd, Weston SA, et al. Association between myocardial infarction and fractures: an emerging phenomenon. Circulation 2011; 124: 297–303.

23. Shen C, Deng J, Zhou R, et al. Relation between bone mineral density, bone loss and the risk of cardiovascular disease in a Chinese cohort. J Cardiol 2012; 110: 1138–42.

24. Lai SW, Liao KF, Lai HC, et al. Risk of major osteoporotic fracture after cardiovascular disease: a population-based cohort study in Taiwan. J Epidemiol 2013; 23: 109–14.

25. Chiang CH, Liu CJ, Chen PJ, et al. Hip fracture and risk of acute myocardial infarction: a nationwide study. J Bone Miner Res 2013; 28: 404–11.

26. Tasić I, Popović MR, Stojanović S, et al. Osteoporosis – a risk factor for cardiovascular diseases: a follow-up study. Srp Arh Celok Lek 2015; 143: 28–34.

27. Buckens CF, de Jong PA, Verkooijen HM, et al. Vertebral fractures on routine chest computed tomography: relation with arterial calcifications and future cardiovascular events. Int J Cardiovasc Imaging 2015; 31: 437–45.

28. Tanko LB, Christiansen C, Cox DA, et al. Relationship between osteoporosis and cardiovascular disease in postmenopausal women. J Bone Miner Res 2005; 20: 1912–20.

29. van Diepen S, Majumdar SR, Bakal JA, et al. Heart failure is a risk factor for orthopedic fracture: a population-based analysis of 16,294 patients. Circulation 2008; 118: 1946–52.

30. Jankowska EA, Jakubaszko J, Cwynar A, et al. Bone mineral status and bone loss over time in men with chronic systolic heart failure and their clinical and hormonal determinants. Eur J Heart Fail 2009; 11: 28–38.

31. Carbone L, Buzkova P, Fink HA, et al. Hip fractures and heart failure: findings from the Cardiovascular Health Study. Eur Heart J 2010; 31: 77–84.

32. Majumdar SR, Ezekowitz JA, Lix LM, et al. Heart failure is a clinically and densitometrically independent risk factor for osteoporotic fractures: population-based cohort study of 45,509 subjects. J Clin Endocrinol Metab 2012; 97: 1179–86.

33. Pfister R, Michels G, Sharp SJ, et al. Low bone mineral density predicts incident heart failure in men and women: the EPIC (European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition)-Norfolk prospective study. JACC Heart Fail 2014; 2: 380–9.

34. Browner WS, Pressman AR, Nevitt MC, et al. Association between low bone density and stroke in elderly women. The study of osteoporotic fractures. Stroke 1993; 24: 940–6.

35. Ramnemark A, Nyberg L, Borssen B, et al. Fractures after stroke. Osteoporos Int 1998; 8: 92–5.

36. Kanis J, Oden A, Johnell O. Acute and long-term increase in fracture risk after hospitalization for stroke. Stroke 2001; 32: 702–6.

37. Mussolino ME, Madans JH, Gillum RF. Bone mineral density and stroke. Stroke 2003; 34: e20–2.

38. Szulc P, Samelson EJ, Kiel DP, et al. Increased bone resorption is associated with increased risk of cardiovascular events in men: the MINOS study. J Bone Miner Res 2009; 24: 2023–31.

39. Nordström A, Eriksson M, Stegmayr B, et al. Low bone mineral density is an independent risk factor for stroke and death. Cerebrovasc Dis 2010; 29: 130–6.

40. Kang JH, Chung SD, Xirasagar S, et al. Increased risk of stroke in the year after a hip fracture: a population-based follow-up study. Stroke 2011; 42: 336–41.

41. Chen YC, Wu JC, Liu L, et al. Hospitalized osteoporotic vertebral fracture increases the risk of stroke: a population-based cohort study. J Bone Miner Res 2013; 28: 516–23.

42. Sibolt G, Curtze S, Melkas S, et al. White matter lesions are associated with hospital admissions because of hip-fractures and trauma after ischemic stroke. Stroke 2014; 45: 2948–51.

43. Zhou R, Liu D, Li R, et al. Low bone mass is associated with stroke in Chinese postmenopausal women: the Chongqing OsteoporosisStudy. Cell Biochem Biophys 2015; 71: 1695–1701.

44. Benzinger P, Rapp K, Konig HH, et al. Risk of osteoporotic fractures following stroke in older persons. Osteoporos Int 2015; 26: 1341–9.

45. Lin HL, Lin HC, Tseng YF, et al. Hip fracture after first-ever stroke: a population-based study. Acta Neurol Scand 2015; 131: 158–63.

46. Lam FM, Bui M, Yang FZ, et al. Chronic effects of stroke on hip bone density and tibial morphology: a longitudinal study. Osteoporos Int 2016; 27: 591–603.

47. Lamb SE, Ferrucci L, Volapto S, et al. Risk factors for falling in home-dwelling older women with stroke: the Women's Health and Aging Study. Stroke 2003; 34: 494–501.

48. Collins TC, Ewing SK, Diem SJ, et al. Peripheral arterial disease is associated with higher rates of hip bone loss and increased fracture risk in older men. Circulation 2009; 119: 2305–12.

49. Strotmeyer ES, Kamineni A, Cauley JA, et al. Potential explanatory factors for higher incident hip fracture risk in older diabetic adults. Curr Gerontol Geriatr Res 2011; 2011: 979270.

50. Browner WS, Seeley DG, Vogt TM, et al. Non-trauma mortality in elderly women with low bone mineral density. Study of Osteoporotic Fractures Research Group. Lancet 1991; 338: 355–8.

51. McMurray JJ, Adamopoulos S, Anker SD, et al. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012: The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2012 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. Eur Heart J 2012; 33: 1787–847.

Mitteilungen aus der Redaktion

Besuchen Sie unsere

zeitschriftenübergreifende Datenbank

☑ **Bilddatenbank** ☑ **Artikeldatenbank** ☑ **Fallberichte**

e-Journal-Abo

Beziehen Sie die elektronischen Ausgaben dieser Zeitschrift hier.

Die Lieferung umfasst 4–5 Ausgaben pro Jahr zzgl. allfälliger Sonderhefte.

Unsere e-Journale stehen als PDF-Datei zur Verfügung und sind auf den meisten der marktüblichen e-Book-Readern, Tablets sowie auf iPad funktionsfähig.

☑ **Bestellung e-Journal-Abo**

Haftungsausschluss

Die in unseren Webseiten publizierten Informationen richten sich **ausschließlich an geprüfte und autorisierte medizinische Berufsgruppen** und entbinden nicht von der ärztlichen Sorgfaltspflicht sowie von einer ausführlichen Patientenaufklärung über therapeutische Optionen und deren Wirkungen bzw. Nebenwirkungen. Die entsprechenden Angaben werden von den Autoren mit der größten Sorgfalt recherchiert und zusammengestellt. Die angegebenen Dosierungen sind im Einzelfall anhand der Fachinformationen zu überprüfen. Weder die Autoren, noch die tragenden Gesellschaften noch der Verlag übernehmen irgendwelche Haftungsansprüche.

Bitte beachten Sie auch diese Seiten:

Impressum **Disclaimers & Copyright** **Datenschutzerklärung**