

Journal für
Mineralstoffwechsel

Zeitschrift für Knochen- und Gelenkserkrankungen

Orthopädie • Osteologie • Rheumatologie

**Periodische Änderungen der
Knochenremodellierung**

Zikan V, Stepan JJ

*Journal für Mineralstoffwechsel &
Muskuloskelettale Erkrankungen*

2001; 8 (2), 20-25

Homepage:

**[www.kup.at/
mineralstoffwechsel](http://www.kup.at/mineralstoffwechsel)**

**Online-Datenbank mit
Autoren- und Stichwortsuche**

Member of the



Indexed in SCOPUS/EMBASE/Excerpta Medica
www.kup.at/mineralstoffwechsel



Offizielles Organ der
Österreichischen Gesellschaft
zur Erforschung des Knochens
und Mineralstoffwechsels



Österreichische Gesellschaft
für Orthopädie und
Orthopädische Chirurgie



Österreichische
Gesellschaft
für Rheumatologie

Krause & Pachernegg GmbH · VERLAG für MEDIZIN und WIRTSCHAFT · A-3003 Gablitz

P.b.b. GZ02Z031108M, Verlagspostamt: 3002 Purkersdorf, Erscheinungsort: 3003 Gablitz

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



PERIODISCHE ÄNDERUNGEN DER KNOCHENREMODELLIERUNG

Summary

Specific biochemical markers enable monitoring of periodical changes of bone remodelling in humans. These changes include the circadian rhythms of bone resorption and bone formation, changes during the menstrual cycle, seasonal changes of bone remodeling and also several years persisting diphasic changes of bone remodelling. For clinical

practice, the understanding of the circadian rhythms of biochemical markers of bone remodelling indicates the importance of fasting and of the timing of sample collection (8–10 a. m.) to the interpretation of the results. Further studies of these rhythms are necessary, particularly for more accurate interpretation of the results of antiresorptive drugs clinical trials.

ZUSAMMENFASSUNG

Spezifische biochemische Marker ermöglichen die Beobachtung von periodischen Änderungen der Knochenremodellierung. Zu diesen gehören insbesondere zirkadiane Rhythmen der Knochenresorption und der Knochenneubildung, die Veränderungen während des Menstruationszyklus, die saisonalen Veränderungen der Knochenremodellierung als auch biphasische Veränderungen der Knochenremodellierung über Jahre. Die Kenntnis der Rhythmen der biochemischen Knochenresorptionsmarker hat insofern für die klinische Praxis Bedeutung, als die Einnahme von Medikamenten auf nüchternen Magen und in den Morgenstunden erfolgen soll. Weitere Studien der Rhythmen der Knochenremodellierung sind vor allem für die richtige Interpretation der Ergebnisse klinischer Studien der Wirkungen von Antiresorptiva nötig.

EINLEITUNG

Die Remodellierung des Skeletts ist ein komplexer Prozeß koordinierter Aktivität der Osteoblasten, Osteoklasten und Osteozyten, durch den folgendes sichergestellt wird:

- a) Anpassung des Knochens auf die sich ändernde mechanische Last,

- b) Reparation von geringfügigen mechanischen Schäden,
- c) Ersatz der alten Knochenmasse durch neue.

Die Knochenremodellierung unterliegt ähnlich wie viele andere physiologische Prozesse beim Menschen periodischen Veränderungen, sei es zirkadianen, saisonalen oder Jahresveränderungen. Zu zirkadianen Rhythmen, die ungefähr 24 Stunden dauern, gehören z. B. die rhythmische Sekretion von ACTH und Melatonin, Wechsel von Schlaf- und Wachzustand, Körpertemperatur und weitere. Die Zeitgeber dieser zirkadianen Rhythmen wurden in suprachiasmatischen Kernen des Hypothalamus entdeckt. Dort werden viele dieser Rhythmen mit dem 24-stündigen Tag-Nacht-Rhythmus synchronisiert.

Die physiologische Basis der periodischen Änderungen der Knochenremodellierung wurde bisher nicht erklärt. Allgemein gilt, daß diese Rhythmen eine eigene (endogene) Komponente haben, die durch eine „innere Uhr“, die wiederum durch Einflüsse von außen (exogene Komponente) moduliert wird, gesteuert werden. An der Regulierung der Knochenremodellierung sind weiters das ZNS (neuroendokrine Wirkung), Hormone (endokrine Wirkung) und zahlreiche lokale Wirkungsstoffe (autokrine und parakrine Wirkung) beteiligt. Viele davon ändern sich mit zirkadianer Periodizität.

Der zirkadiane Rhythmus in der Knochenremodellierung wurde zuerst bei Versuchstieren beschrieben. Es wurde festgestellt, daß die Synthese des Knochenkollagens und die Knochenresorption während der nicht-aktiven Tageszeit (Schlaf) im Vergleich mit der aktiven Tageszeit, während der es zur Mineralisierung von Knochen kommt, gesteigert wird. Die Meßmethoden verwendeten die Kinetik des ^{45}Ca , Ausscheidung des markierten ^3H Tetrazyklins oder Messungen des Metabolismus des markierten ^3H Prolins und ^3H Thymidins im Knochengewebe. Spezifische biochemische Marker ermöglichen die Beobachtung von periodischen Veränderungen des Knochenremodellings beim Menschen. Dazu gehören Marker der Knochenneubildung, wie Osteokalzin (OC), C-terminale und N-terminale Propeptide des Prokollagens (PICP und PINP) oder knochenalkalische Phosphatase (ALP). Die Knochenresorption wird mittels osteoklastischer saurer Phosphatase und Degradationsprodukten des Kollagens Typ I, wie Hydroxyprolin, Deoxypyridinolin (DPD), Pyridinolin (PYD) und N- oder C-terminale Telopeptide (NTX, CTX, ICTP), bestimmt. Bei einem überwiegenden Teil davon wurde ein zirkadianer Rhythmus mit der niedrigsten Konzentration am Morgen und mit dem Gipfel in Nachtstunden festgestellt.

ZIRKADIANER RHYTHMUS DER KNOCHENRESORPTION

Die Konzentration der Knochenresorptionsmarker weist einen zirkadianen Rhythmus mit dem Minimum am späten Nachmittag (14–23 Uhr) und mit dem Maximum in den frühen Morgenstunden (2–8 Uhr) auf. Dies konnte für die Serum-ICTP [1] und für andere Degradationsprodukte des Kollagens Typ I, die im Urin gemessen werden, nachgewiesen werden: Hydroxyprolin [2], PYD und

DPD [3–5], NTX [6–8] und CTX [7]. Bei gesunden Frauen vor der Menopause kann die maximale Markerkonzentration das Doppelte im Vergleich zum Minimum der Vormittagsstunden sein [3]. Die Rhythmus-Amplitude der Urin-NTX ist bei älteren Frauen um 15 % höher als bei älteren Männern und das Konzentrationsmaximum wird erst später erreicht (um 6:45 anstatt um 2:00 Uhr) [8]. Während der zirkadiane Rhythmus der Knochenneubildung (OC) bis zu einem gewissen Grad von zirkadianen Änderungen des Cortisols abhängen kann (siehe unten), bleibt die Ätiologie des zirkadianen Rhythmus der Knochenresorption unklar. Es wurde festgestellt, daß dieser Rhythmus nicht von Alter, Menopausestatus, Körperhaltung [4], sowie vom zirkadianen Rhythmus des Cortisols abhängt [9].

Der Einfluß von Kalzium auf die Knochenresorption wurde noch nicht vollkommen erklärt. Die Konzentration von Kalzium im Serum ist der Hauptmodulator der Parathormon-Sekretion (PTH), auch wenn der Einfluß des zirkadianen Rhythmus von Kalzium auf den zirkadianen Rhythmus von PTH nicht eindeutig geklärt wurde [10–12]. Die PTH-Sekretion bei gesunden Menschen zeigt einen zirkadianen Rhythmus mit dem Gipfel am frühen Morgen, eventuell zusätzlich mit einem kleineren am späten Nachmittag [11, 13]. Es ist wahrscheinlich, daß die zyklische PTH-Sekretion mit dem Peak in den frühen Morgenstunden die Knochenremodellierung bedeutsam beeinflusst. Parallele Änderungen der Knochenresorptionsmarker mit einem Gipfel in den frühen Morgenstunden unterstützen diese Hypothese. Ledger et al. [14] stellten jedoch fest, daß die Unterdrückung der PTH-Sekretion während einer 24 Stunden andauernden Kalzium-Infusion zwar die 24stündige Knochenresorption herabsetzt, jedoch nicht ihre Steigerung in der Nacht verhindert (das zirkadiane Profil der Knochenresorption blieb unverändert). In einer in vitro-

Studie verhinderten die spezifischen PTH-Antagonisten die Steigerung der Knochenresorption in den Nachtstunden nicht [15].

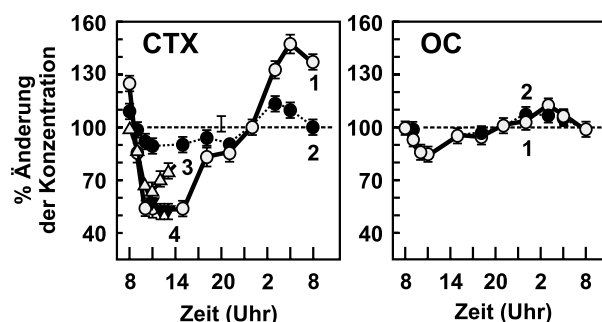
Die Auswirkungen einer Kalzium-Supplementierung auf den zirkadianen Rhythmus der Knochenresorption wurden in einigen Studien beschrieben [16–22]. Schlemmer et al. [16] bestätigten eine wesentlich geringere Senkung der CTX im Urin bei prämenopausalen Frauen mit Nahrungskarenz über 33 Stunden, im Vergleich zu Frauen mit regelmäßiger Nahrungsaufnahme während der Studie. Christgau et al. [17] stellten ähnliche Ergebnisse mit einer Abschwächung der CTX-Amplitude im Serum bei Frauen fest, die 24 Stunden fasteten (Abb. 1). Blumsohn et al. [18] verfolgten den zirkadianen Rhythmus von PTH und Knochenresorptionsmarkern bei prämenopausalen Frauen, die 2 Wochen vor Beginn der Studie 1 x tägl. Kalzium erhielten (1 Gruppe bekam 1000 mg Kalzium am Morgen und die zweite um 23 Uhr abends). Während der zweiwöchigen Studie des zirkadianen Rhythmus wurde kein Einfluß auf die Konzentration der DPD und NTX im Urin durch die morgendliche Kalzium-Gabe bewiesen, auch wenn die PTH-Sekretion unterdrückt wurde. Es wurde jedoch festgestellt, daß die Kalzium-Gabe um 23 Uhr abends den Gipfel von PTH in der Nacht eindeutig unter-

drückt und die Ausscheidung von DPD und NTX im Urin herabsetzt. Beide Gruppen in dieser Studie nahmen regelmäßig Nahrung zu sich; daher ist es möglich, daß die in einem standardmäßigen Frühstück eingenommene Kalziummenge die Knochenresorptionsmarker unterdrückte.

Ergebnisse einer Studie aus unserem Labor bewiesen, daß eine einmalige Einnahme sogar einer niedrigen Dosis von 200 mg CaCO_3 die PTH-Sekretion und die CTX-Konzentration im Serum deutlich unterdrückt (Abb. 1) [19]. Ebeling et al [20] haben festgestellt, daß eine 96 Stunden-Diät mit niedriger Kalzium-Einnahme (weniger als 300 mg/Tag) bei gesunden sowie osteoporotischen postmenopausalen Frauen die Knochenresorption erhöht (DPD im Urin). Ähnliche Ergebnisse wurden auch durch Akesson et al [21] bei jungen gesunden Frauen nach 22 Tagen einer Diät mit niedriger Kalzium-Einnahme festgestellt. Grinspoon et al [22] stellten bei jungen gesunden Frauen keine wesentliche Erhöhung der DPD im Urin nach einer 96 Stunden-Diät mit niedriger Kalzium-Einnahme fest.

Die Phosphatkonzentration im Serum ändert sich im zirkadianen Rhythmus mit dem Konzentrationsminimum um 11 Uhr vormittags, mit einem

Abbildung 1: Zirkadiane Veränderungen von CTX (links) und Osteokalzin im Serum (rechts). 1: reguläre Nahrung, 2: auf nüchternen Magen, 3: nach der Gabe von 0,2 g CaCO_3 , 4: nach der Gabe von 1 g CaCO_3 (Durchschnitt und SE). Nach [17] und [19].



kleineren Gipfel um 16 Uhr nachmittags und mit einem größeren Gipfel um 3 Uhr morgens [23]. Eine Diät über 96 Stunden beeinflusst bedeutsam den zirkadianen Rhythmus von Phosphat und von PTH, so daß sowohl der nächtlichen Gipfel der PTH-Sekretion, als auch der Gipfel der Phosphatkonzentration im Serum fehlen [24]. Die langfristige Einnahme hoher Phosphat-Dosen und niedriger Kalzium-Dosen führt zu einer Steigerung der Phosphat-Konzentration im Serum und der PTH-Sekretion, sowie zu einer erhöhten Ausscheidung von Hydroxyprolin im Urin [25]. Nach peroraler Belastung durch Phosphate (1500 mg) wurde ein wesentlicher Rückgang der PICP und der Knochen-ALP festgestellt, während die Konzentration der OC und der Osteoresorption unverändert blieb [26].

Calcitonin inhibiert Osteoklasten direkt und ruft ähnliche diurnale Änderungen wie PTH, mit einem nächtlichen Anstieg und Gipfel zwischen 24 und 2 Uhr [27], hervor. Bei Ratten wurden diurnale Änderungen der Genexpression für Calcitonin [28] festgestellt. Thamsborg et al [29] hatten nach einer akuten Gabe von 200 IE Calcitonin nasal um 8 Uhr morgens eine allmähliche Senkung der DPD-Ausscheidung im Urin beobachtet. Schlemmer et al [30] konnten beweisen, daß die nasale Verabreichung von Calcitonin morgens und abends die CTX-Ausscheidung im Urin binnen 3–6 Stunden wesentlich herabsetzt.

ZIRKADIANER RHYTHMUS DER KNOCHENNEUBILDUNG

Die Aktivität der Knochen-ALP im Serum weist einen zirkadianen Rhythmus mit zwei Peaks um 14:30 und um 23:30 Uhr, mit einem Minimum um 6:30 Uhr und mit einer Amplitude von 10–30% (bei gesunden Personen) [8, 31] auf. Die OC-

Konzentration im Serum weist einen zirkadianen Rhythmus mit einem Gipfel zwischen 2 und 4 Uhr morgens und mit einem Minimum zwischen 12 und 16 Uhr [8, 17, 32] auf (Abb. 1), auch wenn es nicht in allen Studien gezeigt werden konnte [3]. Die Amplitude des 24-stündigen Rhythmus ist 5–20%. Der Rhythmus wird weder durch Jahreszeit, noch durch Geschlecht oder Alter beeinflusst; physiologische Dosen von Calcitriol schwächen jedoch die morgendliche Absenkung. Der Rhythmus des nicht vollkommen karboxylierten OC ähnelt dem gesamten OC, wird jedoch durch Gabe von Vitamin K abgeschwächt [33]. Nielsen et al [10] haben eine bedeutsame negative Korrelation zwischen dem zirkadianen Rhythmus der OC und ionisiertem Kalzium festgestellt. Akesson et al [21] haben festgestellt, daß 22 Tage einer Diät mit niedriger Kalzium-Einnahme bei jungen Frauen (weniger als 300 mg/Tag) einen Anstieg der DPD im Urin und der OC im Serum zur Folge hat. Im Gegensatz dazu ist die PICP-Konzentration gesunken. Der Grund für die unterschiedliche Reaktion von PICP und OC ist bisher nicht ganz klar; jeder der beiden Marker spiegelt wahrscheinlich einen anderen Grad der Kollagen-Synthese wider. Die PICP weist einen zirkadianen Rhythmus mit einem Gipfel zwischen 2 und 5 Uhr morgens und einem Minimum um 14 Uhr und mit einer Amplitude um 20% [1, 34] auf. Der Nachtgipfel der PICP ist nach der Menopause bei Frauen mit niedriger Knochenmasse, verglichen mit gesunden Frauen, markanter [34].

Die Expression des Gens für die OC wird auf der Systemebene vor allem durch Calcitriol stimuliert. Akute Einreichung von 2 µg Calcitriol p.o. oder i.v. verursacht eine rasche Konzentrationssteigerung des OC im Serum (während 6 Stunden) und reduziert die Konzentrationsenkung des OC im morgendlichen Serum [35]. Die Konzentration von Calcitriol im Serum ändert sich auch zyklisch. Rejnmark et al [36] beschrieben den

diurnalen Rhythmus von Calcitriol: eine Senkung während der Nacht mit minimaler Konzentration früh morgens, nach der eine Konzentrationssteigerung mit einem Gipfel um 16 Uhr nachmittags folgt. Es wurde bisher nicht festgestellt, ob eine endogene Calcitriolproduktion und ihre Änderungen den zirkadianen Rhythmus des OC im Serum beeinflusst.

Die Transkription des Gens für die OC wird durch Cortisol supprimiert. Der zirkadiane Rhythmus von Cortisol im Plasma ist wohlbekannt und hat Bezug zu dem zirkadianen Rhythmus der Knochenremodellierung [10, 37–39]. Die Gabe von 2,5 oder 10 mg Prednison um 20 Uhr unterdrückt den Nachtgipfel der OC-Sekretion [37]. Diese Wirkung von Glukokortikoiden ist jedoch wesentlich durch eine Calcitriolgabe abgeschwächt. Glukokortikoide blockieren also die OC-Synthese nicht vollkommen. Heshmati et al [38] und andere [10] bewiesen, daß zirkadiane Änderungen in der Sekretion des endogenen Cortisols das Tagesprofil der OC-Sekretion, nicht aber das PICP-Profil und die Knochenresorption verändern. Dennison et al [39] haben jedoch in einer vierjährigen prospektiven Studie festgestellt, daß das Profil der endogenen Cortisol-Sekretion bei gesunden älteren Männern einen bedeutsamen Hinweis auf ihre künftige Knochendichte darstellt.

SONSTIGE RHYTHMEN

Der Einfluß des *Menstruationszyklus* auf die Konzentration der biochemischen Marker der Knochenremodellierung ist gering, jedoch in der lutealen Phase wird die Ausscheidung von DPD und PYD (um 32–33%) (Abb. 2) [40], NTX und CTX [41] und wahrscheinlich auch die OC und Knochen-ALP um 10% [40] erhöht.

Jahreszeitliche Schwankungen betreffen die Steigerung einiger Marker der Knochenresorption in den

Wintermonaten [42, 43]. Die OC und die Knochen-ALP weisen ein wenig höhere Werte im Winter und Frühling auf [43, 44]. Saisonale Veränderungen der Marker können durch Saisonschwankungen in der Konzentration des 25-Hydroxyvitamins und PTH im Serum von Personen, die auch für das mitteleuropäische geographische Gebiet dokumentiert wurden [45], erklärt werden.

Außer den angeführten Rhythmen wurden bei Frauen nach Menopause einige Jahre andauernde biphasische Änderungen der biochemischen Marker der Knochenremodellierung festgestellt [46, 47] (Abb. 3). Während der Perimenopause steigt die Aktivität der Knochenremodellierung, und das Gleichgewicht zwischen der Knochenneubildung und -resorption wird negativ, mit einem Maximum während der ersten zwei Jahre nach der Menopause. Während der nächsten zwei Jahre bleiben zwar die absoluten Werte der Marker erhöht, die Jahresänderung der Marker (und insbesondere bei Hydroxyprolin) ist jedoch negativ. Um das 5. Jahr nach

der Menopause wird wieder das Gleichgewicht erreicht; während der folgenden Jahre wechseln wieder Phasen der erhöhten und der niedrigeren Remodellierungsaktivität ab. Diese Änderungen der biochemischen Marker (Hydroxyprolin, ALP) korrelieren mit Änderungen der Knochenmasse. Um das siebente Jahr nach der Menopause ist die Knochenresorption und -neubildung wieder im Gleichgewicht. 10–12 Jahre nach der Menopause wird der Abbau der Knochenmasse wieder beschleunigt [47].

Der Mechanismus der **zentralen Kontrolle der Knochenremodellierung** wurde bisher nicht völlig erklärt. Ducy et al [48] haben vor kurzem bei Versuchsmäusen festgestellt, daß Leptin die Knochenneubildung durch Wirkung auf das ZNS inhibiert. Die Leptin-Konzentration im Serum ändert sich mit zirkadianer Periodizität [49]. Melatonin, der ausgeprägteste Marker der inneren Uhr (der Melatonin-Spiegel ist ungefähr 50mal höher in den Nachtstunden), beeinflusst auch den Knochenmetabolismus [50].

An der Regulation der Knochenremodellierung beteiligen sich auch **lokale Wirkungsstoffe**, wie „insulin-like growth factors“ (IGF 1, IGF 2), „transforming growth factor β “ (TGF- β), Zytokine (Interleukine) und Prostaglandine; bei manchen davon wurden wiederum periodische Änderungen festgestellt. Yosopowitch et al [51] haben im Knochengewebe der Diaphyse bei Versuchsratten einen 24-stündigen Rhythmus der Prostaglandine PGE2 und PGF 2 α festgestellt. Spiegel dieser Prostaglandine waren während der Abend- und Nachtstunden erhöht und in den Morgenstunden erniedrigt. Zirkadiane Änderungen der Prostaglandine deuten auf Existenz der Periodizität bereits auf Basis des basalen Knochenmetabolismus, der von der endokrinen Regulation unabhängig sein kann.

Die Bedeutung periodischer Änderungen in der Aktivität der Knochenzellen für die Erhaltung eines gesunden Knochens bleibt bisher unklar. Für die klinische Praxis hat jedoch die Kenntnis der zirkadianen Rhyth-

Abbildung 2: Konzentrationsänderungen DPD im Urin und PICP im Serum während des Menstruationszyklus (Tag von der Follikelphase, 3 Tage vor und 3 Tage nach der Ovulation, inmitten der Lutealphase, 3. Tag der folgenden Follikelphase) (Durchschnitt und SE). Nach [40].

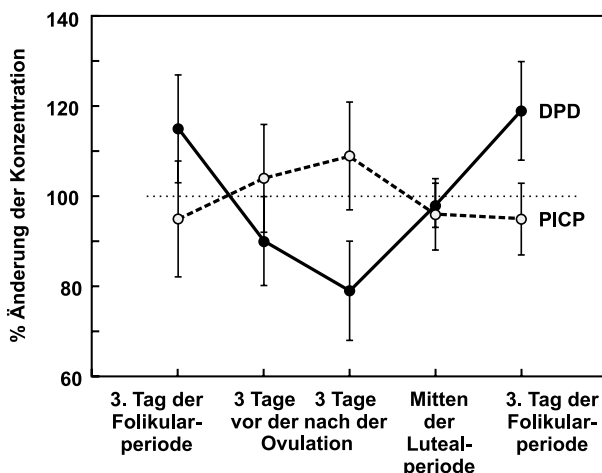
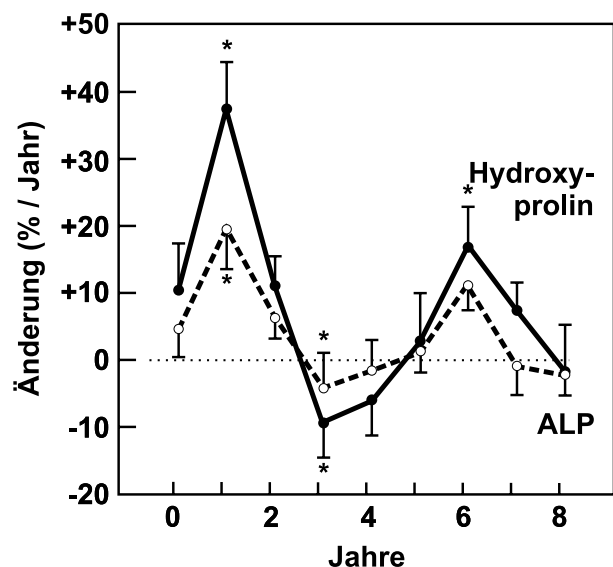


Abbildung 3: Jahresänderungen der Serum ALP (---) und des Urinhydroxyprolins (Vollinie) (Durchschnitt und SE). Nach [47]



men der biochemischen Marker der Knochenremodellierung eine Bedeutung dadurch, daß sie die Notwendigkeit der Entnahme biologischen Materials nüchtern und in den Morgenstunden (7–9 Uhr) erklärt. Die Vernachlässigung dieser Empfehlung kann die Ursache der Wertschwankungen bis um 50 % sein und dadurch auch zu einer unrichtigen Interpretation der Ergebnisse führen. Weitere Studien mehrjähriger Rhythmen der Knochenremodellierung sind vor allem für die richtigere Interpretation der Ergebnisse klinischer Studien der Wirkungen von Antire-sorptiva nötig.

Literatur:

- Hassager C, Risteli J, Risteli L, Jensen SB, Christiansen C. Diurnal variation in serum markers of type I collagen synthesis and degradation in healthy premenopausal women. *J Bone Miner Res* 1992; 7: 1307–11.
- Mautalen CA. Circadian rhythm of urinary total and free hydroxyproline excretion and its relation to creatinine excretion. *J Lab Clin Med* 1970; 75: 11–8.
- Schlemmer A, Hassager C, Jensen SB, Christiansen C. Marked diurnal variation in urinary excretion of pyridinium cross-links in premenopausal women. *J Clin Endocrinol Metab* 1992; 74: 476–80.
- Schlemmer A, Hassager C, Pedersen BJ, Christiansen C. Posture, age, menopause, and osteopenia do not influence the circadian variation in the urinary excretion of pyridinium crosslinks. *J Bone Miner Res* 1994; 9: 1883–8.
- Schlemmer A, Hassager C, Delmas PD, Christiansen C. Urinary excretion of pyridinium cross-links in healthy women; the long-term effects of menopause and oestrogen/progesterone therapy. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1994; 40: 777–82.
- Bollen AM, Martin MD, Leroux BG, Eyre DR. Circadian variation in urinary excretion of bone collagen cross-links. *J Bone Miner Res* 1995; 10: 1885–90.
- Ju HS, Leung S, Brown B, Stringer MA, Leigh S, Scherrer C, Shepard K, Jenkins D, Knudsen J, Cannon R. Comparison of analytical performance and biological variability of three bone resorption assays. *Clin Chem* 1997; 43: 1570–6.
- Greenspan SL, Dresner-Pollak R, Parker RA, London D, Ferguson. Diurnal variation of bone mineral turnover in elderly men and women. *Calcif Tissue Int* 1997; 60: 419–23.
- Schlemmer A, Hassager C, Alexandersen P, Fledelius C, Pedersen BJ, Kristensen IO, Christiansen C. Circadian variation in bone resorption is not related to serum cortisol. *Bone* 1997; 21: 83–8.
- Nielsen HK, Laurberg P, Brixen K, Mosekilde L. Relations between diurnal variations in serum osteocalcin, cortisol, parathyroid hormone, and ionized calcium in normal individuals. *Acta Endocrinol (Copenh)* 1990; 124: 391–8.
- Calvo MS, Eastell R, Offord KP, Bergstralh EJ, Burritt MF. Circadian variation in ionized calcium and intact parathyroid hormone: evidence for sex differences in calcium homeostasis. *J Clin Endocrinol Metab* 1991; 72: 69–76.
- Markowitz ME, Arnaud S, Rosen JF, Thorpy M, Laximinarayan S. Temporal interrelationships between the circadian rhythms of serum parathyroid hormone and calcium concentrations. *J Clin Endocrinol Metab* 1988; 67: 1068–73.
- Nielsen HK, Brixen K, Kassem M, Christensen SE, Mosekilde L. Diurnal rhythm in serum osteocalcin: relation with sleep, growth hormone, and PTH (1–84). *Calcif Tissue Int* 1991; 49: 373–7.
- Ledger GA, Burritt MF, Kao PC, O'Fallon WM, Riggs BL, Khosla S. Role of parathyroid hormone in mediating nocturnal and age-related increases in bone resorption. *J Clin Endocrinol Metab* 1995; 80: 3304–10.
- Lakatos P, Blumsohn A, Eastell R, Tarjan G, Shinoda H, Stern PH. Circadian rhythm of in vitro bone-resorbing activity in human serum. *J Clin Endocrinol Metab* 1995; 80: 3185–90.
- Schlemmer A, Hassager C. Acute fasting diminishes the circadian rhythm of biochemical markers of bone resorption. *Eur J Endocrinol* 1999; 140: 332–7.
- Christgau S, Bitsch-Jensen O, Bjarnson NH, Henriksen EG, Qvist P, Alexandersen P, Henriksen DB. Serum-crosslaps for monitoring the response in individuals undergoing antiresorptive therapy. *Bone* 2000; 26: 505–11.
- Blumsohn A, Herrington K, Hannon RA, Shao P, Eyre DR, Eastell R. The effect of calcium supplementation on the circadian rhythm of bone resorption. *J Clin Endocrinol Metab* 1994; 79: 730–5.
- Zikán V, Haas T, Stepan JJ. Acute effects of calcium carbonate and milk on the calcium parathyroid axis and bone resorption in healthy women. *Nutritional Aspects of Osteoporosis* 2000 (in press).
- Ebeling PR, Jones JD, Burritt MF, Duerson CR, Lane AW, Hassager C, Kumar R, Riggs BL. Skeletal responsiveness to endogenous parathyroid hormone in postmenopausal osteoporosis. *J Clin Endocrinol Metab* 1992; 75: 1033–8.
- Akesson K, Lau KH, Johnston P, Imperio E, Baylink DJ. Effects of short-term calcium depletion and repletion on biochemical markers of bone turnover in young adult women. *J Clin Endocrinol Metab* 1998; 83: 1921–7.
- Grinspoon SK, Baum HB, Kim V, Coggins C, Klibanski A. Decreased bone formation and increased mineral dissolution during acute fasting in young women. *J Clin Endocrinol Metab* 1995; 80: 3628–33.
- Portale AA, Halloran BP, Morris RC Jr. Dietary intake of phosphorus modulates the circadian rhythm in serum-concentration of phosphorus. Implications for the renal production of 1,25-dihydroxyvitamin D. *J Clin Invest* 1987; 80: 1147–54.
- Fraser WD, Logue FC, Christie JP, Cameron DA, O'Reilly DS, Beastall GH. Alteration of the circadian rhythm of intact parathyroid hormone following a 96-hour fast. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1994; 40: 523–8.
- Calvo MS, Kumar R, Heath H 3rd. Elevated secretion and action of serum parathyroid hormone in young adults consuming high phosphorus, low calcium diets assembled from common foods. *J Clin Endocrinol Metab* 1988; 66: 823–9.
- Karkkainen M, Lamberg-Allardt C. An acute intake of phosphate increases parathyroid hormone secretion and inhibits bone formation in young women. *J Bone Miner Res* 1996; 11: 1905–12.
- Radjaipour M, Kindtner E, Rosler H, Eggstein M. Circadian rhythm of parathyroid and calcitonin concentrations in the serum. *J Clin Chem Clin Biochem* 1986; 24: 175–8.
- Lausson S, Segond N, Milhaud G, Staub JF. Circadian rhythms of calcitonin gene expression in the rat. *J Endocrinol* 1989; 122: 527–34.
- Thamsborg G, Skousgaard SG, Dagaard H, Schifter S, Kollerup G, Sorensen OH. Acute effects of nasal salmon calcitonin on calcium and bone metabolism. *Calcif Tissue Int* 1993; 53: 232–6.
- Schlemmer A, Ravn P, Hassager C, Christiansen C. Morning or evening administration of nasal calcitonin? Effects on biochemical markers of bone turnover. *Bone* 1997; 20: 63–7.
- Nielsen HK, Brixen K, Mosekilde L. Diurnal rhythm in serum activity of wheat-germ lectin-precipitable alkaline phosphatase: temporal relationship with diurnal rhythm of serum osteocalcin. *Scand J Clin Lab Invest* 1990; 50: 851–6.
- Pietschmann P, Resch H, Woloszczuk W, Willvonseder R. A circadian rhythm of serum osteocalcin levels in postmenopausal osteoporosis. *Eur J Clin Invest* 1990; 20: 310–2.
- Sokoll LJ, Booth SL, Davidson KW, Dallal GE, Sadowski JA. Diurnal variation in total and undercarboxylated osteocalcin: influence of increased dietary phyloquinone. *Calcif Tissue Int* 1998; 62: 447–52.
- Pedersen BJ, Schlemmer A, Rosenquist C, Hassager C, Christiansen C. Circadian rhythm in type I collagen formation in postmenopausal women with and without osteopenia. *Osteoporos Int* 1995; 5: 472–7.
- Markowitz ME, Gundberg CM, Rosen JF. The circadian rhythm of serum osteocalcin concentrations: effects of 1,25-dihydroxyvitamin D administration. *Calcif Tissue Int* 1987; 40: 179–83.

36. Rejnmark L, Vestergaard P, Heickendorff P, Andreasen F, Mosekilde L. Diurnal rhythm of serum 1,25-dihydroxyvitamin D: relation to serum PTH and calcium-phosphate metabolism. *Calcif Tissue Int* 2000; 66 (Suppl 1): P93.
37. Nielsen HK, Charles P, Mosekilde L. The effect of single oral doses of prednisone on the circadian rhythm of serum osteocalcin in normal subjects. *J Clin Endocrinol Metab* 1988; 67: 1025–30.
38. Heshmati HM, Riggs BL, Burritt MF, McAlister CA, Wollan PC, Khosla S. Effects of the circadian variation in serum cortisol on markers of bone turnover and calcium homeostasis in normal postmenopausal women. *J Clin Endocrinol Metab* 1998; 83: 751–6.
39. Dennison E, Hindmarsh P, Fall C, Kellingray S, Barker D, Phillips D, Cooper C. Profiles of endogenous circulating cortisol and bone mineral density in healthy elderly men. *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 84: 3058–63.
40. Zittermann A, Schwarz I, Scheld K, Sudhop T, Berthold HK, von Bergmann K. Physiologic fluctuations of serum estradiol levels influence biochemical markers of bone resorption in young women. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85: 95–101.
41. Gorai I, Taguchi Y, Chaki O, Kikuchi R, Nakayama M, Yang BC. Serum soluble interleukin-6 receptor and biochemical markers of bone metabolism show significant variations during the menstrual cycle. *J Clin Endocrinol Metab* 1998; 83: 326–32.
42. Vanderschueren D, Gevers G, Dequeker J, Geusens P, Nijs J, Devos P. Seasonal variation in bone metabolism in young healthy subjects. *Calcif Tissue Int* 1991; 49: 84–9.
43. Voigte HW, Knothe A, Witte K, Schmidt-Gayk H, Ziegler R, Lemmer B, Seibel MJ. Circannual rhythms and interactions of vitamin D metabolites, parathyroid hormone, and biochemical markers of skeletal homeostasis: a prospective study. *J Bone Miner Res* 2000; 15: 2443–50.
44. Thomsen K, Eriksen EF, Jorgensen JC, Charles P, Mosekilde L. Seasonal variation of serum bone GLA protein. *Scand J Clin Lab Invest* 1989; 49: 605–11.
45. Scharla SH, Scheidt-Nave C. Reference range of 25-hydroxyvitamin D serum concentrations in Germany. *Clin Lab* 1996; 42: 475–7.
46. Okano H, Mizunuma H, Soda M, Kagami I, Hiayamoto S, Ohsawa M, Ibuki Y, Shiraki M, Suzuki T, Shibata H. The long-term effect of menopause on postmenopausal bone loss in Japanese women: Results from a prospective study. *J Bone Mineral Res* 1998; 4: 249–57.
47. Mazzuoli G, Acca M, Pisani D, Diacinti D, Scarda A, Scarnecchia L, Pacitti MT, D'Erasmo E, Minisola S, Bianchi G, Manfredi G. Annual skeletal balance and metabolic bone marker changes in healthy early postmenopausal women: results of a prospective study. *Bone* 2000; 26: 381–6.
48. Ducy P, Amling M, Takeda S, Priemel M, Schilling AF, Beil FT, Shen J, Vinson C, Rueger JM, Karsenty G. Leptin inhibits bone formation through a hypothalamic relay: a central control of bone mass. *Cell* 2000; 100: 197–207.
49. Gabriel MG, Khan A, Sharma A, Michael R, Jinagouda SD, Boyadjian R, Steil GM. Diurnal and ultradian rhythmicity of plasma leptin: effects of gender and adiposity. *J Clin Endocrinol Metab* 1998; 83: 453–9.
50. Roth JA, Kim BG, Lin WL, Cho MI. Melatonin promotes osteoblast differentiation and bone formation. *J Biol Chem* 1999; 274: 22041–47.
51. Yosipovitch G, Yosipovitch Z, Harell D, Ashkenazi I, Erman A. Diurnal rhythm of prostanoid secretion from bone/marrow organ in the rat. *Bone* 1995; 17: 79–83.

Korrespondenzadresse:

Univ.-Prof. Dr. Jan Stepan
Universitätsklinik für
Innere Medizin III
CZ 128 00 Prag, U nemocnice 1
E-mail: jstepan@mbox.vol.cz

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](#)