

Journal für

Klinische Endokrinologie und Stoffwechsel

Kardiovaskuläre Endokrinologie • Adipositas • Endokrine Onkologie • Andrologie • Schilddrüse • Neuroendokrinologie • Pädiatrische Endokrinologie • Diabetes • Mineralstoffwechsel & Knochen • Nebenniere • Gynäkologische Endokrinologie

Ein Hormon stellt sich vor: Sklerostin

Amrein K

*Journal für Klinische Endokrinologie und Stoffwechsel - Austrian
Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism 2014; 7 (4), 142-143*

Homepage:

www.kup.at/klinendokrinologie

Online-Datenbank mit Autoren- und Stichwortsuche

Offizielles Organ der



Österreichischen Gesellschaft für
Endokrinologie und Stoffwechsel

Member of the



Indexed in EMBASE/Scopus

Austrian Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism
Krause & Pachernegg GmbH · VERLAG für MEDIZIN und WIRTSCHAFT · A-3003 Gablitz

Ein Hormon stellt sich vor: Sklerostin

K. Amrein

■ Einleitung und Historie

Sklerostin ist ein Glykoprotein, das vom SOST-Gen kodiert und hauptsächlich von Osteozyten produziert wird. Die Bedeutung von Sklerostin für den Knochenstoffwechsel wurde ursprünglich durch autosomal-rezessive genetische Mutationen bei verschiedenen Familien erkannt (Sklerostose und Van-Buchem-Erkrankung). Dabei haben die Betroffenen selbst bei schweren Traumata ein quasi fehlendes Frakturrisiko bei sehr hoher Knochendichte, entwickeln aber häufig mit zunehmendem Alter Hirnnervenschädigungen (z. B. in Form einer Facialisparesis) durch „Ummauerung“ der betroffenen Hirnnerven.

■ Wirkung

Über Sklerostin entfaltet der Osteozyt seine Mechanostat-Funktion entsprechend Änderungen in der mechanischen Beanspruchung des Knochens. Sklerostin hat antianabole Wirkungen auf den Knochenstoffwechsel und ist ein wichtiger Regulator in der Wnt/ β -Catenin-Signalkaskade. Es bindet über Lrp5/6 an Osteoblasten und inhibiert die Knochenneubildung sowie die Osteoblastendifferenzierung.

■ Bedeutung als Biomarker

Im Tierversuch wurde gezeigt, dass die Expression von Sklerostin stark von der mechanischen Beanspruchung abhängt (mehr Belastung, niedrigeres Sklerostin – Immobilisierung, höheres Sklerostin) [1, 2]. Auch bei Menschen wurde im Zusammenhang mit Immobilisierung, etwa nach einem Schlaganfall, über erhöhte Sklerostinspiegel, verglichen mit einem Kontrollkollektiv, berichtet [3]. 90 Tage Bettruhe bei gesunden Männern führten zu einer 40%igen Erhöhung der Werte im Vergleich zur Baseline-Untersuchung [4]. Interessanterweise konnte eine kleine Interventionsstudie an prämenopausalen Frauen zeigen, dass ein mehrwöchiges intensives Bewegungsprogramm die Sklerostinspiegel signifikant senkte [5]. Andererseits korrelieren die Sklerostinspiegel auch mit der Knochenmasse (also z. B. höhere Knochenmasse bei Männern, höhere Sklerostinwerte) [6].

Die bisherigen Resultate zur Bedeutung von Sklerostin als Biomarker hinsichtlich Frakturrisiko sind leider enttäuschend: Wir und andere konnten keine eindeutige Assoziation von Sklerostin mit Frakturen oder Mortalität zeigen, zum Teil widersprechen sich die Resultate sogar klar [7–9].

Es liegt sehr wahrscheinlich keine lineare Beziehung vor, denn paradoxerweise kann ein hoher Sklerostinspiegel eine hohe Knochenmasse, aber auch Immobilisierung bedeuten. Bisher waren die Studien wohl zu klein, um eine definitive Aussage treffen zu können, außerdem sind weitere potenziell beeinflussende Faktoren wie Leber- und Nierenfunktion auch noch zu wenig bekannt, sodass eine abschließende Bewertung

der Bedeutung von Sklerostin als Biomarker noch nicht möglich ist.

Mittlerweile wurden auch bei speziellen Populationen Beobachtungen veröffentlicht: Bei Osteogenesis imperfecta sind Sklerostinspiegel und Knochenumbau niedriger [10], bei Typ-2-Diabetes sind die Sklerostinspiegel bei gleichzeitig niedrigeren Knochenumbaumarkern höher [11].

■ Therapeutische Anwendung

Sklerostin-Antikörper sind hochpotente Knochenanabolika [12]. Verschiedene Sklerostin-Antikörper (Romosozumab, Blosozumab) sind bereits ausführlich im Tierversuch getestet worden und erste klinische Daten an Menschen liegen ebenfalls vor. Die ersten Ergebnisse bezüglich Knochendichte sind sehr vielversprechend (rascher und spektakulärer Zuwachs der Knochendichte). Beispielsweise erreichte subkutanes Romosozumab bei postmenopausalen Frauen in der Höchstdosis einen Anstieg von bis zu 11 % an der Lendenwirbelsäule innerhalb von 12 Monaten, verglichen mit 4 % unter oralem Alendronat und 7 % mit Teriparatid [13]. Blosozumab erzielte in einer ähnlichen Population sogar bis zu 18 % Knochendichtezuwachs an der Wirbelsäule innerhalb eines Jahres. Beide Präparate haben in diesen ersten Studien nur wenige Nebenwirkungen (v. a. Lokalreaktionen), allerdings wird sich erst zeigen müssen, wie es mittel- und langfristig mit dem Nebenwirkungsprofil aussieht. Voraussichtlich werden die ersten Präparate 2017 erhältlich sein.

■ Ausblick

Zusammenfassend betrachtet ist Sklerostin ein wichtiger Spieler im delikaten Gleichgewicht des Knochenstoffwechsels. Obwohl erste interessante Daten bezüglich einer möglichen klinischen Anwendung vorliegen, bleiben viele Details, insbesondere auch der potenzielle Nutzen als Biomarker zur Frakturprädiktion, unklar.

Literatur:

1. Moustafa A, Sugiyama T, Prasad J, et al. Mechanical loading-related changes in osteocyte sclerostin expression in mice are more closely associated with the subsequent osteogenic response than the peak strains engendered. *Osteoporos Int* 2012; 23: 1225–34.
2. Robling AG, Bellido T, Turner CH. Mechanical stimulation in vivo reduces osteocyte expression of sclerostin. *J Musculoskelet Neuronal Interact* 2006; 6: 354.
3. Gaudio A, Pennisi P, Bratengeier C, et al. Increased sclerostin serum levels associated with bone formation and resorption markers in patients with immobilization-induced bone loss. *J Clin Endocrinol Metab* 2010; 95: 2248–53.
4. Spatz JM, Fields EE, Yu EW, et al. Serum sclerostin increases in healthy adult men during bed rest. *J Clin Endocrinol Metab* 2012; 97: E1736–40.
5. Ardawi MS, Rouzi AA, Qari MH. Physical activity in relation to serum sclerostin, insulin-like growth factor-1, and bone turnover markers in healthy premenopausal women: a cross-sectional and a longitudinal study. *J Clin Endocrinol Metab* 2012; 97: 3691–9.
6. Amrein K, Amrein S, Drexler C, et al. Sclerostin and its association with physical activity, age, gender, body composition, and bone mineral content in healthy adults. *J Clin Endocrinol Metab* 2012; 97: 148–54.
7. Garnero P, Sornay-Rendu E, Munoz F, et al. Association of serum sclerostin with bone mineral density, bone turnover, steroid and parathyroid hormones, and fracture risk in postmenopausal women: the OFELY study. *Osteoporos Int* 2013; 24: 489–94.
8. Szulc P, Bertholon C, Borel O, et al. Lower fracture risk in older men with higher sclerostin concentration: a prospective analysis

from the MINOS study. *J Bone Miner Res* 2013; 28: 855–64.

9. Amrein K, Dobnig H, Wagner D, et al. Sclerostin in institutionalized elderly women: associations with quantitative bone ultrasound, bone turnover, fractures, and mortality. *J Am Geriatr Soc* 2014; 62: 1023–9.

10. Kocijan R, Muschitz C, Fahrleitner-Pammer A, et al. Serum sclerostin levels are decreased in adult patients with different types of osteogenesis imperfecta. *J Clin Endocrinol Metab* 2014; 99: E311–9.

11. Gaudio A, Privitera F, Battaglia K, et al. Sclerostin levels associated with inhibition of the Wnt/beta-catenin signaling and reduced bone turnover in type 2 diabetes mellitus. *J Clin Endocrinol Metab* 2012; 97: 3744–50.

12. Rachner TD, Khosla S, Hofbauer LC. Osteoporosis: now and the future. *Lancet* 2011; 377: 1276–87.

13. McClung MR, Grauer A, Boonen S, et al. Romosozumab in postmenopausal women with low bone mineral density. *N Engl J Med* 2014; 370: 412–20.

Korrespondenzadresse:

*Ass.-Prof. PD Dr. Karin Amrein, MSc
Abteilung für Endokrinologie und Stoffwechsel*

*Universitätsklinik für Innere Medizin
Medizinische Universität Graz*

A-8036 Graz

Auenbruggerplatz 15

E-Mail: karin.amrein@medunigraz.at



Mitteilungen aus der Redaktion

Besuchen Sie unsere Rubrik

[Medizintechnik-Produkte](#)



Neues CRTD Implantat
Intica 7 HF-T QP von Biotronik



Artis pheno
Siemens Healthcare Diagnostics GmbH



Philips Azurion:
Innovative Bildgebungslösung

Aspirator 3
Labotect GmbH



InControl 1050
Labotect GmbH

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](#)