

Journal für  
**Mineralstoffwechsel**

Zeitschrift für Knochen- und Gelenkerkrankungen  
Orthopädie • Osteologie • Rheumatologie

**Können Statine den  
Knochenstoffwechsel positiv  
beeinflussen?**

Vock L

*Journal für Mineralstoffwechsel &  
Muskuloskelettale Erkrankungen*

*2005; 12 (1), 10-16*

**Homepage:**

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

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

Member of the  **DOAJ**  
DIRECTORY OF  
OPEN ACCESS  
JOURNALS

Indexed in SCOPUS/EMBASE/Excerpta Medica  
[www.kup.at/mineralstoffwechsel](http://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

# Können Statine den Knochenstoffwechsel positiv beeinflussen?

L. Vock

Statine, potente Inhibitoren der HMG-CoA-Reduktase, werden erfolgreich zur Senkung der Cholesterinblutspiegel eingesetzt. In den letzten Jahren sind jedoch zahlreiche andere Wirkungen der Statine aufgedeckt worden, die möglicherweise für den Knochenstoffwechsel von Bedeutung sind: In vitro konnten faszinierende knochenanabole Wirkungen der Statine bewiesen werden. Welche molekularen Mechanismen für diese Beobachtungen genau verantwortlich sind, ist nach wie vor unklar. Auch konnten in anderen In-vitro-Studien, Tiermodellen und klinischen Studien diese eindrucksvollen Resultate nicht immer bestätigt werden. Das vorliegende Bild der Statine im Knochenstoffwechsel ist uneinheitlich. Viele Fragen bleiben offen. Es fehlen neben genaueren Erkenntnissen über die Eigenschaften der einzelnen Statine auch Resultate besser auf diese Fragestellung zugeschnittener Studien.

Statins, potent inhibitors of the HMG-CoA reductase are successfully used for lowering blood-cholesterol levels. In recent years, many other effects of statins have been discovered that may be of importance for bone-metabolism: In vitro, fascinating bone anabolic effects of statins could be proven. Which molecular mechanisms are exactly responsible for these observations remains unclear. Furthermore, in other in-vitro studies, animal models and clinical studies these impressive results could not be approved in every case. The current image of statins in bone-metabolism is rather inconsistent. Many questions remain unanswered. Exact findings about the properties of the different statins are still missing as well as results of studies better designed for this question. *J Miner Stoffwechs* 2005; 12 (1): 10–16.

Statine dienen vor allem der Senkung der LDL-Cholesterinspiegel im Serum. Diese Wirkung wird durch die Hemmung der 3-Hydroxymethyl-3-glutaryl-Coenzym A-(HMG-CoA-) Reduktase in den Hepatozyten vermittelt sowie durch die darauf basierende gegenregulatorische Expression von LDL-Rezeptoren an der Zelloberfläche der Hepatozyten. Die ersten Statine wurden aus *Penicillium* (Mevastatin) und *Aspergillus* (Lovastatin) isoliert. Modifikationen an den Seitenketten von Lovastatin führten zu Simvastatin, die Modifikation von Mevastatin führte zu Pravastatin. Mittlerweile sind bereits voll synthetische Statine (Fluvastatin, Atorvastatin, Cerivastatin) verfügbar. Hierbei handelt es sich um chemisch unterschiedliche Substanzen, deren Gemeinsamkeit die kompetitive Hemmung der HMG-CoA-Reduktase ist (Abb. 1).

Als 1999 in vitro knochenanabole Effekte von Statinen postuliert wurden, begann eine intensive Forschung an möglichen Anwendungen der Statine in der Osteologie, zumal den bislang verfügbaren Substanzen (mit Ausnahme von PTH) eine solche Wirkung fehlt und lediglich ein Fortschreiten eines pathologischen bzw. altersbedingten Knochenabbaus verlangsamt werden kann.

Neuere Studien belegen die gefundenen Resultate für Maus-Osteoblasten [2], aber auch für menschliche Osteosarkomzellen, die in vitro mit Simvastatin bzw. Compactin inkubiert wurden [3]. Pravastatin zeigte keinerlei Effekte. Lovastatin löste die Expression von BMP-2 sogar in humanen glatten Gefäßmuskelzellen aus, wobei BMP-2 (und BMP-7) in vitro die Eigenschaft zeigen, die LDL-induzierte Proliferation von Basalzellen zu inhibieren [4]. Ähnliche Resultate liegen für Pitvastatin vor [5]. Die beschriebenen Studien legen einen Einfluß von bestimmten Statinen auf den Promotor des BMP-2-Gens nahe, wobei die genaue molekulare Wirkung noch unbekannt ist.

Parhami et al. [6] berichteten jedoch, daß die Differenzierung und Reifung von pluripotenten stromalen Knochenmarkstammzellen der Maus in vitro in funktionelle Osteoblasten bei Inkubation mit Mevastatin unterblieb. Aktivität und Expression der alkalischen Phosphatase (AP) und Mineralisation nahm in den Kulturen ab. Mevastatin konnte nicht die Expression von Osteokalzin (OC) beeinflussen. Diese Effekte waren nicht durch Zugabe von Farnesyl-PP und Geranylgeraniol-PP umkehrbar, sondern nur durch die Zugabe von Mevalonat.

## In-vitro-Studien

### „Induktion der BMP-2-Expression“

Mundy et al. [1] konnten 1999 erstmals zeigen, daß Lovastatin, aber auch Simvastatin, Mevastatin und Fluvastatin, die Expression von Bone-morphogenetic-Protein-2 (BMP-2) in einer Kultur immortalisierter Maus-Osteoblasten induzieren. Dies konnte durch Zugabe von Mevalonat, dem „down-stream“-Metaboliten der HMG-CoA-Reduktase, gestoppt werden. Die Induktion von BMP-2 gelang auch in einer humanen Osteozytenlinie (MG-63) und in Maus-Calvaria-Präparaten. Neben der Knochenneubildung konnte auch eine erhöhte Anzahl von Osteoblasten in allen Reifestadien festgestellt werden. Ein Anstieg der trabekulären Knochenneubildung konnte sowohl bei subkutaner Injektion der Statine in lebende Mäusen als auch bei oraler Administration gezeigt werden.

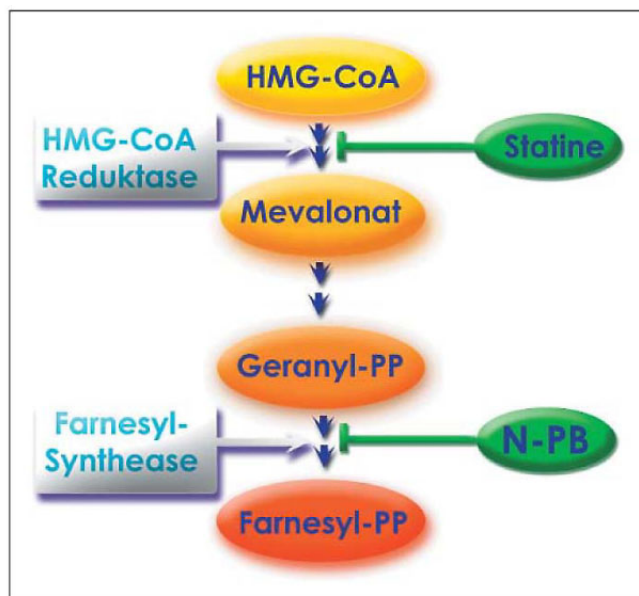


Abbildung 1: Mevalonat-Pathway

Korrespondenzadresse: cand. med. Lorenz Vock, A-1080 Wien, Laudongasse 51, E-Mail: a8700093@unet.univie.ac.at

### Inhibition der Osteoklastogenese

Sato et al. [7] untersuchten *in vitro* die Rolle von Statinen und Cholesterin bei der Fusion von Vorläuferzellen zu Osteoklasten durch Co-Kultivierung von Maus-Monozyten (aus der Milz) und Stromazellen (TMS-14). Die Bildung von vielkernigen Zellen, die typische Osteoklastenmarker zeigen, i. e. „tartrat-resistent acid phosphatase- (TRAP) positive multinucleated cells (MNCs) bzw. „osteoclast like cells“, konnte entweder durch Kultur mit LDL-defizientem Serum oder durch Zugabe von Simvastatin verhindert werden. Die Funktionalität der Zellen (TRAP) wurde nicht beeinträchtigt. Der Effekt war durch Zugabe von LDL umkehrbar. Pravastatin hatte keinerlei Wirkung auf die Fusionsprozesse oder die TRAP-Aktivität. Durch Statine entleerte LDL-Speicher können sich daher negativ auf Zellfusionen auswirken. Hierbei könnte verringertes Cholesterin in den Zellmembranen von Bedeutung sein.

Woo et al. [8] konnten diese Resultate bestätigen und fanden überdies, daß Compactin den Aktin-Ring der Osteoklasten zerstört und reversibel die IL-1 $\beta$ , VitD3 und Parathormon (PTH) vermittelte Kalziumfreisetzung in Knochenkulturen inhibierte. Staal et al. [9] kamen in PTH-Kultur von fetalen Rattenknochen bei über vierzig verschiedenen Statinen zu demselben Ergebnis, das stark von der inhibitorischen Potenz des jeweils verwendeten Statins abhängig war. Andererseits hatte in einem Thyro-Parathyroid-ektomie- (TPTX-) Rattenmodell mit kontinuierlicher hoher Zufuhr von PTH und entweder Cerivastatin oder Lachs-Kalzitonin als Gegenspieler Cerivastatin keinen Einfluß auf den PTH-induzierten erhöhten Knochenabbau.

### Statine könnten zytotoxisch sein

Die Studien von Parhami, Woo und Staal lassen den Schluß zu, daß Statine neben anderen Wirkungen zytotoxische Wirkung besitzen und auf diese Weise die Knochenresorption beeinflussen. Die statinassoziierte Apoptose könnte durch Mangel an Prenylresten bedingt sein, wichtige Metaboliten-„Down-Stream“ der HMG-CoA-Reduktase [10].

### Mögliche molekulare Wirkungen von Statinen

Obwohl Statine zu den am besten untersuchten Substanzen in der modernen Medizin gehören, werden laufend neue Eigenschaften entdeckt. Die molekularbiologischen Mechanismen, über welche Statine in den Knochenstoffwechsel eingreifen, sind nicht bekannt. Es steht vielmehr zu vermuten, daß eine Vielzahl von molekularen Wirkungen und somit ein kompliziertes Gleichgewicht besteht.

### N-Bisphosphonate und Prenylierung

Interessanterweise ähneln Statine in gewisser Weise N-Bisphosphonaten (N-BP), die in den Mevalonat-Stoffwechsel weiter distal als Statine eingreifen [11–14]. N-BPs werden als Pyrophosphatanaloga in Osteoklasten aufgenommen und inhibieren dort offensichtlich die Farnesyl-Diphosphat-Synthase, nach neueren Erkenntnissen die Geranylgeraniol-Pyrophosphat-Synthase [15]. Farnesylpyrophosphat (FPP) und Geranylgeraniolpyrophosphat (GGPP) fungieren als wichtige Lipidreste bei der posttranslationalen Modifikation einer Reihe von signaltransduzierenden Proteinen [16]. Insbesondere GTP-bindende Proteinkinasen, wie Rho, Ras, Rac oder Rap1A, benötigen Prenylierung [17] für die intrazelluläre Positionierung und Verankerung in Membranen. N-BPs könnten über diesen Weg für die Apoptose von Osteoklasten verantwortlich sein. Mangel an prenylierten Proteinen führte bei Makrophagen

(J774) zur Apoptose [10]. Der Effekt dürfte auch *in vivo* von Bedeutung sein [14].

Ähnliches könnten daher Statine für den Knochenstoffwechsel über die verminderte Bildung von intermediären Stoffwechselprodukten „down-stream“ der HMG-CoA leisten. Wie erwähnt, konnten Woo et al. [8] bzw. Sato et al. [7] einen solchen Mechanismus *in vitro* nachweisen. Im Rattenmodell konnte Cerivastatin die Prenylierung kleiner Kinasen wie Rap1A unspezifisch in verschiedenen Knochenmarkszellen hemmen, ähnlich wie Bisphosphonate dies spezifisch für TRAP-positive Zellen tun. Pravastatin zeigte keine solchen Effekte [9]. Ohnaka et al. [5] konnten kürzlich einen kausalen Zusammenhang zwischen der statinunterdrückten Geranylgeranylierung der Rho-Kinase und der vermehrten Expression von OC und BMP-2 darstellen (Abb. 2).

### Anti-inflammatorische Wirkungen von Statinen

Maeda et al. [18] konnten überdies nachweisen, daß lipophile, nicht aber hydrophile Statine, *in vitro* die mRNA für Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF) steigern und überdies Mineralisation der Kulturen bewirken. Dieser Effekt soll über die Inhibition der Proteinprenylierung vermittelt sein. Weniger beachtet ist in der bisherigen Diskussion die Tatsache, daß Statine offensichtlich einen antiinflammatorischen Effekt besitzen. Gesichert ist jedenfalls, daß Fluvastatin und Simvastatin instabile atheromatöse Plaques stabilisieren, indem sie die Bildung von Metalloproteinase 9 (MMP-9 = Gelatinase B) in Makrophagen hemmen [19]. Fluvastatin hemmt „interstitial collagenase“ (MMP-1) in vaskulären Endothelzellen [20] und Simvastatin die Bildung von Superoxiden in Makrophagen [21], während Pravastatin (bei Affen) nicht nur die Zusammensetzung atheromatöser Plaques verändert, sondern auch die Anzahl der Gewebsmakrophagen vermindert [22]. Neben der Induktion von „endothelial nitric-oxide“ (eNO) [23], verminderter Leukozytenadhärenz, Antworten auf „platelet activation factor“ (PAF) und Leukotrien B4 (LTB4) [24], verminderter Expression von CD11b auf Makrophagen [25] sowie Senkung von CRP im Serum [26], sind noch zahlreiche antiinflammatorische und somit möglicherweise anti-resorptive Eigenschaften der Statine be-

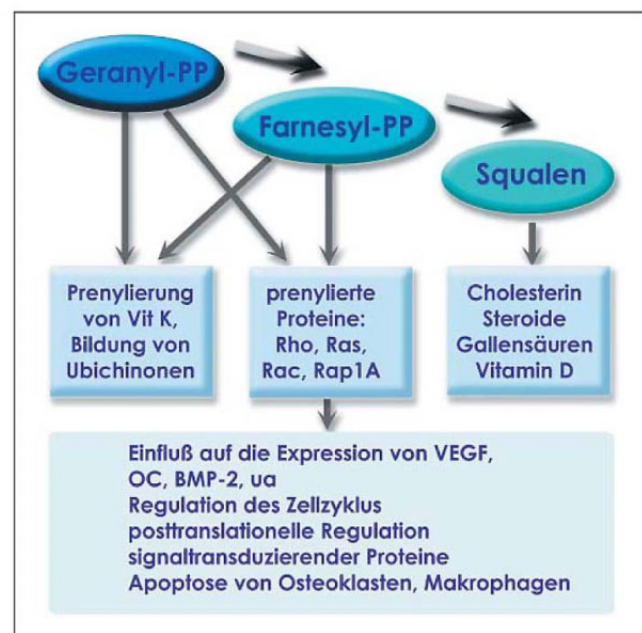


Abbildung 2: Prenylierung wichtiger biologischer Moleküle

schrieben worden [27]. So kann Atorvastatin den Spiegel von „monocyte-chemoattractant protein-1“ in Intima und Media hypercholesterinämischer Hasen senken [28]. Damit korreliert ist eine Reduktion von „nuclear factor kappa B“ (NFκB), ein Transkriptionsfaktor, der für die Induktion proinflammatorischer Zytokine von Bedeutung ist, wie etwa Interleukin-1beta (IL-1β) und „tumor-necrosis-factor-α“ (TNF-α). NFκB hat darüber hinaus als Ligand des „receptor for nuclear factor kappa B“ (RANK) am Osteoklasten induktorische Wirkung auf die Osteoklastogenese.

Hak et al. [29], die klinisch einen Zusammenhang zwischen Aortenkalzifizierung und Knochenschwund im Metakarpus feststellen konnten, spekulieren über einen biologischen Zusammenhang beider Phänomene, über inflammatorische Mechanismen, die auch bei der Arteriosklerose eine Rolle spielen: In gewisser Weise verhielten sich Osteoblasten und kalzifizierende vasculäre Zellen ähnlich, zeigten beide Estrogenrezeptoren. Estrogendefizit zeigt sich als gemeinsamer Risikofaktor für Osteoporose und kardiovaskuläre Erkrankungen. Neben einem im Alter (auch durch Estrogendefizit) gestörten PTH-Haushalt, läßt sich vermuten, daß der zugrundeliegende Prozeß für Osteoporose und Kalzifizierung von „soft tissue“ über IL-1, IL-6 und TNF-α zusammenhängen könnte. Diesbezüglich ist bemerkenswert, daß oxidierte Lipide, welche Atherogenese induzieren, auch die Differenzierung von Knochenzellen und Mineralisierung beeinflussen [30].

#### **Weitere Statinwirkungen**

In der Literatur wenig beachtet scheint derzeit die Möglichkeit, daß Statine über die Beeinflussung der Isoprenoidsynthese auch den Vitamin-K-Stoffwechsel beeinflussen könnten. Vitamin K (Phyllochinon) wird nach der Resorption im Darm durch Ersetzung einer gesättigten Seitenkette durch Geranylgeraniol modifiziert [31]. Einige Proteine, die die Mineralisation regulieren, sind von der Vitamin-K-abhängigen γ-Carboxylierung abhängig (z. B. Osteocalcin, Matrix-gla-Protein, Protein S, GaS 9).

Wang et al. [32] konnten zeigen, daß Simvastatin, aber auch Lovastatin, in Zellkulturen von MC3T3-E1 die Expression von Heat-Schock-Protein-27 (HSP-27) erhöhte, nicht aber die Expression anderer HSPs wie HSP-70 oder HSP-90. HSPs haben unter anderem die Aufgabe, streß-assoziiert den Zellmetabolismus, aber auch die Zellproliferation zu modulieren. Dies könnte auch bei Osteoblasten der Fall sein. Zu wenig ist jedoch über die Funktionen der HSP bekannt, um eindeutige Aussagen tätigen zu können. Darüber hinaus sind weitere Mechanismen der Wirkung von Statinen denkbar. Statine zeigen strukturelle Ähnlichkeiten mit dem Proteasom-Inhibitor Laktostatin. Proteasom-Inhibitoren könnten, wie auch Simvastatin, zum Teil über die Unterdrückung der Proteasom-kontrollierten Translokation des NF-κB in den Zellkern den Knochenabbau kontrollieren. Andererseits könnten Proteasom-Inhibitoren auch die BMP-2 Expression über den (truncated) GLI3-pathway stimulieren, einem transkriptionellen Repressor der BMP-2-Gene [33].

Hohe Statindosen inhibieren die chymotryptische Aktivität von Proteasomen. Eine nicht unbestrittene Hypothese mutmaßt, daß Statine zum Teil hierüber Kontrolle auf den Knochenstoffwechsel ausüben. Dies ist mit anderen Aussagen über Statine, etwa, daß diese über eine Erhöhung der Proteasomen-Aktivität für den Abbau spezifischer inhibitorischer Proteine der Zellproliferation und Differenzierung verantwortlich seien, nicht vereinbar. Murray et al.

[34] konnten hierfür zuletzt für Lovastatin eine dosisabhängige Wirkung von Statinen feststellen. Auch der Reifegrad der Osteoblasten bzw. Vorläuferzellen hatte Einfluß auf die Statinwirkung.

## **Nagetiermodelle**

### **Keine klaren Ergebnisse der Nagermodelle**

In-vitro-Studien weisen größtenteils darauf hin, daß Statine Einfluß auf den Knochenstoffwechsel nehmen können. Die Chance, eventuell sogar einen knochenanabolen Wirkstoff zu erhalten, ließ aufhorchen. In Nagerstudien konnten diese aufregenden Resultate jedoch schon nur noch zum Teil bestätigt werden. Es steht zu vermuten, daß mehrere der oben beschriebenen Statinwirkungen in einem komplexen Zusammenspiel wirksam sind.

Oxlund et al. [35] fütterten weibliche Ratten drei Monate mit Simvastatin und konnten am Ende des Beobachtungszeitraumes höhere Spongiosa-Knochenmasse und erhöhte Druckbelastbarkeit der Lendenwirbelkörper, nicht aber der Femora, feststellen. Von Stechow et al. [36] untersuchten in einer Studie mit ovariectomierten (OVX-) Mäusen die Auswirkungen von PTH im Vergleich zu Simvastatin auf den Knochenstoffwechsel. Nach dreizehnwöchiger Applikation von PTH zeigten sich eine erhöhte „trabecular bone volume density“ (BV/TV), ein signifikanter Anstieg der „trabecular thickness“ (Tb.Th) und „trabecular number“ (Tb.N), sowie ein Abfall des Zwischenraumes „trabecular spacing“ (Tb.Sp). Gleichartige signifikante Veränderungen zeigte auch der kortikale Knochen. Im Vergleich dazu stieg die BV/TV bei systemisch mit Simvastatin behandelten Mäusen nicht signifikant an, ebenso nicht Tb.Th, Tb.Sp oder Tb.N.

Auch Maritz et al. [37] konnten in einem Versuch mit OVX-Ratten keinen positiven Effekt von Simvastatin, Atorvastatin oder Pravastatin auf die Knochendichte feststellen. Nach 12wöchiger Fütterung mit Statinen konnten weder in der Gruppe der OVX-Ratten noch in der Kontrollgruppe signifikante Zuwächse an BMD gemessen werden. Mehr noch konnte bei geringen Dosen ein Überhang der Knochenresorption, bei hohen Dosen eine Steigerung sowohl der Knochenneubildung (in Übereinstimmung mit den Daten von Mundy et al.), aber auch der Knochenresorption festgestellt werden. Andere Gruppen konnten die anfänglichen Berichte über anabole Effekte von systemisch applizierten Statinen in vivo ebenfalls nicht bestätigen [38–40], hatten teilweise jedoch bei lokaler Anwendung anabole Effekte. So fanden Gutierrez et al. [41], daß die dermale Applikation von Lovastatin bei OVX-Ratten die Knochenneubildung innerhalb von fünf Tagen um 160 % ansteigen ließ (vgl. auch die Daten von Mundy et al. [42]). Die Studien an Nagetiermodellen konnten die vielversprechenden Resultate der In-vitro-Studien nicht eindeutig bestätigen. Es steht daher zu vermuten, daß die bisher bekannten biochemischen Abläufe im Knochenstoffwechsel unter Statinen in vivo weiteren Modifikationen unterliegt.

## **Klinische Studien**

### **Uneinheitliche Veränderung der Knochenbauparameter und BMD**

Uneinheitliche Ergebnisse zeigen sich auch bei klinischen Studien über den Statinegebrauch und dessen Einfluß auf den Knochenstoffwechsel.

Montagnani et al. [43] untersuchten in einer einjährigen Studie die Wirkung von 40 mg/d Simvastatin/die auf die BMD an postmenopausalen hypercholesterinämischen Frauen. Es zeigte sich gegenüber der Kontrollgruppe ein signifikanter Anstieg der alkalischen Phosphatase (AP) nach dem sechsten Monat, während „carboxyterminal telopeptide of collagen I“ (CTx) selbst nach einem Jahr nur einen moderaten, nicht-signifikanten Anstieg zeigte. Die behandelten Frauen konnten sich über einen leichten Anstieg der BMD bereits nach dem sechsten Monat erfreuen, während die Kontrollgruppe in der BMD leicht abnahm. Der Unterschied zwischen beiden Gruppen war für Lendenwirbel und Schenkelhals erst nach dem zwölften Monat signifikant. CTx-Veränderungen konnten nicht gemessen werden.

Hsia et al. [44] konnten in einer kleinen prospektiven Studie über zwölf Wochen mit osteopenischen Frauen (T-Score: -1 bis -2,5) keine signifikanten Veränderungen der AP, „N-telopeptide of collagen I“ (N-TP), „Carboxy-telopeptide of collagen I“ (C-TP) bei Applikation von 20 mg bzw. 40 mg Simvastatin/die im Vergleich mit einer Placebogruppe feststellen. Die Studie wurde primär für den Vergleich der Lipidprofile erstellt, sodaß verschiedene systemische Mängel vorliegen könnten. Ein zeitlicher Effekt könnte ebenfalls eine Rolle spielen.

Chung et al. [45] untersuchten retrospektiv in einem Kollektiv von 96 koreanischen Typ-2-Diabetikern den Einfluß von Statinen auf die Knochendichte. Angewandt wurden Lovastatin, Pravastatin oder Simvastatin. Die Wirkung der einzelnen Statine wurde nicht aufgeschlüsselt, jedoch konnte sowohl bei Männern als auch bei Frauen ein Anstieg der BMD am Schenkelhals gegenüber einer Kontrollgruppe festgestellt werden, bei Männern auch an anderen gemessenen Stellen. Wada et al. [46] kamen im Gegensatz hierzu bei japanischen Diabetikern zu dem Ergebnis, daß keine Korrelation zwischen Statingebrauch und Knochendichte besteht, wobei jedoch nur Pravastatin angewandt wurde, dessen Wirkung auf das Knochengewebe wegen seiner pharmakologischen Eigenschaften gering sein dürfte.

Chan et al. [47] beobachteten in einer prospektiven Studie an 17 hypercholesterinämischen, nicht-osteoporotischen Individuen (sechs Männer und 11 Frauen im Alter von 40–79 Jahren) unter Applikation von 20 mg Simvastatin/die über 4 Wochen einen Anstieg der Serum-Osteocalcin-Konzentration. Marker des Knochenaufbaus wie AP, aber auch des Knochenabbaus, wie „urine deoxypyridine, urine cross-linked N-telopeptide of collagen I type“ zeigten hingegen keinerlei signifikante Veränderung.

Sirola et al. [48] fanden im Rahmen der OSTPRE (Kuopio Osteoporosis Risk Factor and Prevention)-Studie, daß die jährlichen Veränderungen der BMD bei Statingebrauch in einem etwa 4,4-jährigen Follow-up nicht signifikant von den Kontrollgruppen abwichen. Unterschiedliche Wirkung der verschiedenen Statine konnte ebenfalls nicht festgestellt werden.

Bjarnason et al. [49] führten einen Versuch mit 68 postmenopausalen Frauen durch, die einerseits an Osteoporose und andererseits an leichter Hypercholesterinämie litten. Diese wurden zufällig einer 12wöchigen Fluvastatin- und Vitamin-C-Therapie zugewiesen oder einer alleinigen Vitamin-C-Therapie. Dabei hatte Fluvastatin keinen signifikanten Einfluß auf die Parameter des Knochenumbaus.

Stein et al. [50] fanden im Vergleich der Wirkungen von Simvastatin und Atorvastatin auf AP und CTx signifikante Reduktionen der AP-Spiegel bei 40 und 80 mg Simvastatin/die, nicht aber bei Atorvastatin. Der Effekt war nicht geschlechtsspezifisch, jedoch dosisabhängig. Atorvastatindosen hatten keinen Effekt. Der Einfluß dieser Statine auf CTx war in keiner Gruppe signifikant, jedoch tendenziell dosisabhängig senkend in der Simvastatingruppe.

Rejnmark et al. [51] untersuchten in einer Querschnittstudie 140 postmenopausale Frauen, die Statine mehr als zwei Jahre benutzt hatten. In der Statingruppe waren OC, AP und CTx signifikant geringer als in der Kontrollgruppe, aber auch PTH signifikant höher. Dies wurde auch schon im Zusammenhang mit Bisphosphonatbehandlung gefunden und könnte einen regulatorischen Gegeneffekt darstellen, der durch verminderte Kalziumplasmaspiegel bei der Behandlung mit diesen Pharmaka auftritt. Zusammenhänge konnten weder mit der verwendeten Dosis noch mit der Länge des Gebrauchs der Statine gefunden werden. Der BMC/BMD war aber in der Statingruppe nicht erhöht. Statine könnten demnach den gesamten Turnover des Knochens verlangsamen.

In einer anderen Querschnittstudie, der Geelong Osteoporosis Studie, fanden Pasco et al. [52] entgegen den Ergebnissen von Rejnmark et al. um 3 % signifikant erhöhte BMD am Schenkelhals in der Statingruppe bei tendenziell aber nicht signifikant erhöhter BMD an anderen Stellen. Es zeigte sich kein zeitabhängiger Effekt. Das Frakturrisiko war aber in der Statingruppe um 60 % geringer, wobei die Patientinnen in dieser Gruppe jünger und schwerer waren. In einer Metaanalyse über vier eigene prospektive Studien, der „Study of Osteoporotic Fractures“ (SOF), des „Fracture Intervention Trial“ (FIT), der „Heart and Estrogen Replacement

**Tabelle 1:** Statinanwendung und Veränderungen von BMD und Knochenumbau-marker

Autor	Population	Statin	Dauer / Setting	Signifikante Veränderungen
Montagnani	30 w, p, h	Simvastatin 40 mg/d	prospektiv 1 J	AP↑, BMD-LS+FN↑
Hsia	24 w, osteopenisch	Simvastatin 20/40 mg/d	prospektiv 12 Wo	Keine
Chung	69 m, w, koreanische Diabetiker	Lovastatin, Pravastatin, Simvastatin	Fall/Kontrolle	BMD-FN↑
Wada	440 m, w, japanische Diabetiker	Pravastatin		Keine
Chan	17 m, w, h	Simvastatin 20 mg/d	prospektiv 4 Wo	OC↑
Sirola	OSTPRE 622 w, p	Lovastatin, Atorvastatin, Simvastatin	prospektiv 4,4 J	Keine
Bjarnason	68 w, p, o, h	Fluvastatin	prospektiv 12 Wo	Keine
Stein	846, h	Simvastatin 40/80 mg/d, Atorvastatin	prospektiv 12 Wo	AP↓ nur bei Simvastatin
Rejnmark	140 w, p	n/a	Querschnitt	OC↑ AP↑ CTx↑ PTH↑
Pasco	Geelong, 1375 w	n/a	Querschnitt	BMD-FN↑
Bauer	SOF, FIT, HERS, w	Lovastatin, Simvastatin u. a.	prospektiv	BMD th

w – weiblich, m – männlich, p – postmenopausal, h – hypercholesterinämisch, mg – Milligramm, d – die, J – Jahr(e), Wo – Woche(n), AP – Alkalische Phosphatase, BMD – Bone Mineral Density, LS – Lumbar Spine, FN – Femoral Neck, th – total hip, OC – Osteocalcin, CTx – Carboxyterminales Telopeptid Kollagen I, PTH – Parathormon, SOF – Study of Osteoporotic Fractures, FIT – Fracture Intervention Trial, HERS – Heart and Estrogen Replacement Study, n/a – nicht angegeben, o – osteoporotisch

ment Study“ (HERS) sowie der „Rotterdam Study“ konnten Bauer et al. [53] zusammenfassend über höhere BMD in der Hüfte bei Statineinnahme berichten, die jedoch nach Korrektur bestimmter Faktoren, wie Alter und Rauchen, nur in HERS signifikant blieben.

Die Daten, dargestellt in Tabelle 1, stehen teilweise im Widerspruch. Sowohl erhöhte als auch erniedrigte Werte für bestimmte Knochenumbaumarker wurden berichtet. Dies spiegelt die verschiedenen vermuteten und nachgewiesenen Wirkungen von Statinen in vitro wider, die sowohl die Induktion von BMP-2 als auch die Inhibition der Osteoklastogenese umfassen, ebenso eine gewisse zytotoxische und antiinflammatorische Wirkung sowie die zahlreichen Wirkungen über die Prenylierung biologischer Moleküle, die teils unerforscht sind.

### Uneinheitliche Daten beim Frakturrisiko

In einer retrospektiven Studie, die auf den Daten der UK General Practice Research Database (GPRD) basiert, konnten Meier et al. [54] ein signifikant geringeres Frakturrisiko durch Statine ausmachen, die unabhängig von den betroffenen Knochen war. Fibrate oder andere Lipidsenker hatten im Vergleich keine Wirkung. Die GPRD ist eine Datenbank, die Gesundheitsdaten von etwa drei Millionen Menschen enthält, die seit den späten 1980er Jahren in ausgewählten Allgemeinpraxen in Großbritannien gesammelt werden [55, 56]. Wang et al. [57] konnten in einer anderen retrospektiven Studie mit Fokus auf hüftnahe Frakturen bei älteren Patienten diese Resultate bestätigen. Ein signifikanter Zusammenhang konnte auch zwischen Ausmaß der Reduktion des Frakturrisikos und Ausmaß des Statingebrauchs festgestellt werden. Van Staa et al. [58] führten eine weitere retrospektive Studie anhand der GPRD durch. Das Frakturrisiko war nicht mit – auch langem (>12 Monate) – Gebrauch von Statinen korreliert, auch nicht mit der Dosis. Eine Aufschlüsselung der Wirkung einzelner Statine erfolgte nicht. In der „Scandinavian Simvastatin Survival Study“ (4S) konnten Pedersen et al. [59] keine signifikanten Unterschiede im Frakturrisiko (non-spine und hip-fracture) zwischen der Simvastatin und der Placebogruppe feststellen.

Reid et al. [60] werteten Daten von Patienten (17% Frauen mit Altersdurchschnitt von 62 Jahren) mit ischämischen Herzerkrankungen aus, die randomisiert im Rahmen der LIPID-Studie 40 mg Pravastatin/die erhielten, über 6 Jahre aus. Dabei konnte kein signifikanter Unterschied im Frakturrisiko zwischen der Pravastatin- und der Placebogruppe festgestellt werden. Ebenso verhielt es sich bei separater Analyse der Daten von Patienten über 65 Jahren und läßt zumindest für Pravastatin keine bedeutenden

Effekte auf das Frakturrisiko vermuten. Dieselben Daten der LIPID-Studie wurden auch von Bauer et al. [61] ausgewertet, die jedoch zu einem anderen Ergebnis kamen.

In einer weiteren retrospektiven Studie von Chan et al. [62] mit älteren Patientinnen (60a oder älter) konnte ein signifikanter Unterschied im Frakturrisiko zwischen Gruppen mit und ohne Statingebrauch nur dann festgestellt werden, wenn 13 oder mehr Verschreibungen innerhalb zweier Jahre vor der Fraktur bzw. vor einem Index-Datum erfolgten.

Ray et al. [63] führten eine weitere retrospektive Kohortenstudie aufgrund des Tennessee-MEDICAID-Programms [64], einer Gesundheitsdatenbank, durch. Betrachtet wurden nur hüftnahe Frakturen. Ein signifikanter Effekt von Statinen auf das Frakturrisiko konnte nicht erhoben werden.

LaCroix et al. [65] fanden in einer großen Multicenter-Studie (Women’s Health Initiative Observational Study- WHI) kürzlich keine Unterschiede im Frakturrisiko für Unterarm, Hüfte, WS zwischen Probandinnen, die Statine einnahmen und solchen, die dies nicht taten. Die BMD unterschied sich ebenfalls nicht zwischen den verschiedenen Gruppen innerhalb des Beobachtungszeitraumes von 3,9 Jahren.

Bauer et al. [53] konnten in ihrer Analyse mehrerer, unter eigener Ägide entstandener Studien einen Trend zur Verminderung hüftnaher Frakturen bei Statineinnahme feststellen. Die Autoren halten diesen Trend auch durch die Meta-Analyse weiterer fremder Studien gestützt, abweichende Ergebnisse zeigen jedoch klinische Versuche (Tab. 2).

Zusammenfassend geben auch die bisher verfügbaren Studien über die Veränderungen des Frakturrisikos bei Statineinnahme ein uneinheitliches Bild. Die bisher umfangreichste Meta-Analyse von Bauer et al. suggeriert wohl einen positiven Effekt auf das Risiko, eine osteoporotische Fraktur zu erleiden. Andere Studien zeigen jedoch weniger positive Resultate. Entgegengesetzte Resultate scheinen jedoch kaum auf, sodaß vorsichtig mit Bauer ein Trend zur positiven Wirkung von Statinen auf das Frakturrisiko vermutet werden könnte.

## Diskussion

Knochenanabole Pharmaka sind rar. Der einzige Wirkstoff bisher, der eine knochenanabole Wirkung zeigt, das PTH, wurde erst kürzlich von der FDA zur Behandlung von Patienten mit fortgeschrittener Osteoporose zugelassen. Alter-

Tabelle 2: Einnahme von Statinen und relatives Frakturrisiko

Autor	Population	Statin	Dauer / Setting	Fraktur Typ	Verändertes RR
Meier	91 611 > 50 GPRD	verschiedene	Fall-Kontrolle	verschiedene	↓
Wang	6110 > 65 J, m, w	verschiedene	Fall-Kontrolle	hüftnahe	↓
Van Staa	GPRD	verschiedene		verschiedene	↓↑
Pedersen	4S	Simvastatin	5,5 J		↓↑
Reid	LIPID 9014 m, w, KHK	Pravastatin 40 mg/d	prospektiv 6 J	verschiedene	↓↑
Pasco	Geelong, 1375 w	n/a	Querschnitt	verschiedene	↓
Bauer	SOF, FIT, HERS, Rotterdam	verschiedene	prospektiv 3,6–5,3 J	verschiedene	↓
Chan	928/2747 w > 60	verschiedene	Fall-Kontrolle 2 J	verschiedene	(↑)
Ray	Medicaid	verschiedene	retrospektiv	hüftnahe	↓↑
LaCroix	WHI, 93 716 w, p	verschiedene	prospektiv 3,9 J	verschiedene	↓↑

RR – Relatives Risiko, w – weiblich, m – männlich, p – postmenopausal, h – hypercholesterinämisch, mg – Milligramm, d – die, J – Jahr(e), Wo – Woche(n), GPRD – General Practice Research Database, Rau – Rauchen, K – Kortikosteroide, ERT – Estrogen Replacement Therapy, KHK – Koronare Herzkrankheit, DM – Diabetes mellitus, SOF – Study of Osteoporotic Fractures, FIT – Fracture Intervention Trial, HERS – Heart and Estrogen Replacement Study

nativen zu herkömmlichen Wirkstoffen wie SERMS oder Bisphosphonate, die allesamt durch bloße antiresorptive Eigenschaften gekennzeichnet sind, wären von großer Bedeutung für alle Patienten und Patientinnen mit bereits eingetretener Minderung der Knochendichte.

Ob Statine dies leisten können, ist trotz vielversprechender Resultate *in vitro* unklar. Bereits im Nagermodell brachten verschiedene Studien unterschiedliche Ergebnisse hervor. Studien am Rattenmodell könnten überdies wegen der im Vergleich zum Menschen niedrigeren Lipidspiegel der Ratten nur bedingt brauchbar sein [68]. Unklare Befunde ergaben sich auch aus den bisher getätigten klinischen Studien. In einigen Studien ließen sich positive Einflüsse auf die Knochendichte und das Frakturrisiko finden, zumeist für Atorvastatin und Simvastatin. Obwohl auch für diese Statine klinisch unterschiedliche bzw. teilweise widersprüchliche Ergebnisse gefunden wurden, könnten sie eher als Pravastatin und Lovastatin klinisch relevante Wirkungen auf den Knochen zeigen.

Verschiedene Co-Faktoren und das Design von Studien könnten für die unterschiedlichen Ergebnisse eine Rolle spielen, wie etwa bei der LIPID-Studie, die für andere Zwecke entworfen wurde. Obwohl in Kohortenstudien versucht wurde, die Korrelation Cholesterin, BMI und Knochendichte statistisch zu berücksichtigen, läßt sich nicht eindeutig sagen, ob in Studien, die positive Resultate zeigen, gerade der tendentiell höhere BMI von statinbehandelten Patienten eine Rolle gespielt hatte. Letztendlich könnte neben dem BMI als Störgröße auch der „healthy drug user“ oder eine höhere Drop-out-Rate einer bestimmten Gruppe Bedeutung haben, etwa infolge einer erhöhten Mortalität hypercholesterinämischer Probanden.

Wenig ist auch über die erforderliche Dosis und die Bioverfügbarkeit der Statine im Knochengewebe bekannt, darüber hinaus sind wenige verlässliche Daten über die erforderliche Dauer der Einnahme verfügbar, zumal einige Studien einen dosis- und zeitabhängigen Effekt nahelegen. Statine sollen gerade in der Leber wirken und unterliegen nach ihrem Design meist einem hohen First-pass-Effekt. Dazu kommen die schon *in vitro* auffälligen unterschiedlichen Eigenschaften der Statine. Etwa zeichnet sich Atorvastatin durch eine lange Halbwertszeit und hohe Plasmaspiegel aus. Pravastatin hat wahrscheinlich keine induktive Wirkung auf BMP-2 im Gegensatz zu Simvastatin oder Compactin, welche hydrophil sind und einem geringeren First-pass-Mechanismus in der Leber unterliegen als andere Statine.

Leider ist aus den klinischen Studien, die bisher verfügbar sind, nicht ersichtlich, ob Statine eher Wirkung auf die Osteoblasten oder Osteoklasten zeigen, oder ob überhaupt eine unspezifische Zytotoxizität angenommen werden muß. Viele Autoren verlangen nach weiteren großen prospektiven Studien, um die tatsächliche Nützlichkeit der Statine zu klären. Letztendlich dürfte nach Meinung des Verfassers aus der großen Streuung der Ergebnisse der bisherigen Studien ebenfalls herauszulesen sein, daß die derzeit verfügbaren Statine keineswegs ideal für den Einsatz in der Osteoporosetherapie sind. Zu viele biologische Wirkungen dürften sich *in vivo* überlagern und den Erfolg der Therapie in Frage stellen. Ungeklärt ist auch die Frage der Bioverfügbarkeit im Knochengewebe. Die *in vitro* nachgewiesenen Effekte etwa auf die BMP-2-Induktion sollten aber Anlaß geben, Statine zu entwerfen, deren Eigenschaften auf die Zwecke der Osteoporosetherapie zugeschnitten sind.

## Literatur:

1. Mundy G, Garrett R, Harris S, Chan J, Chen D, Rossini G, Boyce B, Zhao M, Gutierrez G. Stimulation of bone formation *in vitro* and in rodents by statins. *Science* 1999; 286: 1946–9.
2. Maeda T, Matsunuma A, Kawane T, Horiuchi N. Simvastatin promotes osteoblast differentiation and mineralisation in MC3T3-E1 cells. *Biochem Biophys Res Comm* 2001; 280: 874–7.
3. Sugiyama M, Kodama T, Konishi K, Abe K, Asami S, Oikawa S. Compactin and simvastatin, but not pravastatin induce bone morphogenetic protein-2 in human osteosarcoma cells. *Biochem Biophys Res Comm* 2000; 271: 668–92.
4. Emmanuele L, Ortmann J, Doerflinger T, Traupe T, Barton M. Lovastatin stimulates human smooth muscle cell expression of bone morphogenetic protein-2, a potent inhibitor of low-density lipoprotein-stimulated cell growth. *Biochem Biophys Res Comm* 2003; 302: 67–72.
5. Ohnaka K, Shimoda S, Nawata H, Shimokawa H, Kaibuchi K, Iwamoto Y, Takayanagi R. Pitavastatin enhanced BMP-2 and osteocalcin expressed by inhibition of rho-associated kinase in human osteoblasts. *Biochem Biophys Res Comm* 2001; 287: 337–42.
6. Parhami F, Mody N, Gharavi N, Ballard AJ, Tintut Y, Demer LL. Role of the cholesterol biosynthetic pathway in osteoblastic differentiation of marrow stromal cells. *J Bone Miner Res* 2002; 17: 1997–2003.
7. Sato T, Morita I, Murota S. Involvement of cholesterol in osteoclast-like cell formation via cellular fusion. *Bone* 1998; 23: 135–40.
8. Woo JT, Kasai S, Stern Paula H, Nagai K. Compactin suppresses bone resorption by inhibiting the fusion of prefusion osteoclasts and disrupting the acting ring in osteoclasts. *J Bone Miner Res* 2000; 15: 650–62.
9. Staal A, Frith JC, French MH, Swartz J, Güngör T, Harrity TW, Tamasi J, Rogers MJ, Feyen JHM. The ability of statins to inhibit bone resorption is directly related to their inhibitory effect on HMG-CoA reductase activity. *J Bone Miner Res* 2003; 18: 88–96.
10. Coxon FP, Benford HL, Graham R, Russell G, Rogers JM. Protein synthesis is required for caspase activation and induction of apoptosis by bisphosphonate drugs. *Mol Pharm* 1998; 54: 631–8.
11. Luckmann SP, Huges DE, Coxon FP, Russel RGG, Rogers MJ. Nitrogen-containing bisphosphonates inhibit the mevalonate pathway and prevent post-translational prenylation of GTP-binding proteins including ras. *J Bone Miner Res* 1998; 13: 581–9.
12. Rogers MJ, Xiang X, Brown RJ, Watts DJ, Russell RG, Bayless AV, Ebetino FH. Structure-activity relationships of new heterocycle-containing bisphosphonates as inhibitors of bone resorption and as inhibitors of growth of *Dictyostelium discoideum* amoebae. *Mol Pharmacol* 1995; 47: 398–402.
13. Fisher JE, Rogers MJ, Halasy JM, Luckmann SP, Huges DE, Masaracha PJ, Wesolowski G, Russell RG, Rodan GA, Reszka AA. Alendronate mechanism of action: geranyl-geraniol, an intermediate in the mevalonate pathway, prevents inhibition of osteoclast formation, bone resorption, and kinase activation *in vitro*. *Proc Natl Acad Sci USA* 1999; 96: 133–8.
14. Fisher JE, Rodan GA, Reszka AA. *In vivo* effects of bisphosphonates on the osteoclast mevalonate pathway. *Endocrinology* 2000; 141: 4794–6.
15. Van Beek E, Löwik C, Van der Pluijm G, Papapoulos S. The role of geranylgeranylation in bone resorption and its suppression by bisphosphonates in fetal bone explants *in vitro*: a clue to the mechanism of action of nitrogen-containing bisphosphonates. *J Bone Miner Res* 1999; 14: 722–9.
16. Goldstein JL, Brown MS. Regulation of the mevalonate pathway. *Nature* 1990; 343: 425–30.
17. Hall A. The cellular functions of small GTP-binding proteins. *Science* 1990; 249: 635–40.
18. Maeda T, Kawane T, Horiuchi N. Statins augment vascular endothelial growth factor expression in osteoblastic cells via inhibition of protein prenylation. *Endocrinology* 2003; 144: 681–92.
19. Bellosta S, Via D, Canavesi M, Pfister P, Fumagalli R, Paoletti R, Bernini F. HMG-CoA reductase inhibitors reduce MMP-9 secretion by macrophages. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1998; 18: 1671–8.
20. Ikeda U, Shimpō M, Ohki R, Inaba H, Takahashi M, Yamamoto K, Shimada K. Fluvastatin inhibits matrix metalloproteinase-1 expression in human vascular endothelial cells. *Hypertension* 2000; 36: 325–9.
21. Giroux LM, Davignon J, Naruszewicz M. Simvastatin inhibits the oxidation of low-density lipoproteins by activated human monocyte-derived macrophages. *Biochem Biophys Acta* 1993; 1165: 335–8.
22. Williams JK, Sukhova GK, Herrington DM, Libby P. Pravastatin has cholesterol-lowering independent effects on artery wall of atherosclerotic monkeys. *J Am Coll Cardiol* 1998; 31: 684–9.
23. Endres M, Laufs U, Huang Z, Nakamura T, Huang P, Moskowitz MA, Liao JK. Stroke Protection by 3-hydroxy-3-methylglutaryl (HMG)-CoA reductase inhibitors mediated by endothelial nitric oxide synthase. *Proc Natl Acad Sci USA* 1998; 95: 8880–5.
24. Kimura M, Kurose I, Russell J, Granger DN. Effects of fluvastatin on leukocyte-endothelial cell adhesion in hypercholesterolemic rats. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1997; 17: 1521–6.
25. Weber C, Erl W, Weber KS, Weber PC. HMG-CoA reductase inhibitors decrease CD11b expression and CD11b dependent adhesion of monocytes to endothelium and reduce increased adhesiveness of monocytes isolated from patients with hypercholesterolemia. *J Am Coll Cardiol* 1997; 30: 1212–7.
26. Davignon J, Laakonen R. Low-density lipoprotein-independent effects of statins. *Curr Opin Lipidol* 1999; 10: 543–59.

27. Blake GJ, Ridker PM. Are Statins anti-inflammatory? (Review). *Curr Control Trials Cardiovasc Med* 2000; 1: 161–5.
28. Bustos C, Hernandez-Presa MA, Ortego M, Tunon J, Ortega L, Perez F, Eiaz C, Hernandez G, Egido J. HMG-CoA reductase inhibition by atorvastatin reduces neointimal inflammation in a rabbit model of atherosclerosis. *J Am Coll Cardiol* 1998; 32: 2057–64.
29. Hak AE, Pols HAP, van Hemert AM, Hofman A, Witteman JCA. Progression of aortic calcification is associated with metacarpal bone loss during menopause. A population-based longitudinal study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2001; 21: 115–21.
30. Parhami F, Morrow AD, Balucan J, Leitinger N, Watson AD, Tintut Y, Berliner JA, Demer LL. Lipid oxidation products have opposite effects on calcifying vascular cell and bone cell differentiation: a possible explanation of the paradox of arterial calcification in osteoporotic patients. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1997; 17: 680–7.
31. Thijssen HH, Drijtj-Reinders MJ, Fischer MA. Phyllochinone and menaquinone-4 distribution in rats: synthesis rather than uptake determines menaquinone organ concentrations. *J Nutr* 1996; 126: 537–43.
32. Wang X, Tokuda H, Hatakeyama D, Hirade K, Niwa M, Ito H, Kato K, Kozawa O. Mechanism of simvastatin on induction of heat shock protein in osteoblasts. *Arch Biochem Biophys* 2003; 415: 6–13.
33. Garrett IR, Chen D, Gutierrez G, Zhao M, Escobedo A, Rossini G, Harris SE, Gallwitz W, Kim KB, Hu S, Crews CM, Mundy GR. Selective inhibitors of the osteoblast proteasome stimulate bone formation in vivo and in vitro. *J Clin Invest* 2003; 111: 1771–82.
34. Murray SS, Tu KN, Young KL, Murray EJ. The effects of lovastatin on proteasome activities in highly purified rabbit S proteasome preparations and mouse MC3T3 osteoblastic cells. *Metab* 2002; 51: 1153–60.
35. Oxlund H, Dalstra M, Andreassen TT. Statin given perorally to adult rats increases cancellous bone mass and compressive strength. *Calcif Tissue Int* 2001; 69: 299–304.
36. Von Stechow D, Fish S, Yahalom D, Bab I, Chorev M, Müller R, Alexander JM. Does simvastatin stimulate bone formation in vivo? *BMC Musculoskeletal Disorders* 2003; 4: 8.
37. Maritz FJ, Conradie MM, Hulley PA, Gopal R, Hough S. Effect of statins on bone mineral density and bone histomorphometry in rodents. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2001; 21: 1636–41.
38. Yao W, Li CY, Farmer RW, Chen JL, MO A, Cooper R, Chmielewski P, Setterberg RB, Jee WSS, Lundy MW. Simvastatin did not prevent bone loss in ovariectomized rats. *J Bone Miner Res* 2001; 16: 294.
39. Gasser JA. Fluvastatin and cerivastatin are not anabolic for bone after local and systemic administration of non-toxic doses in mice and rats. *J Bone Miner Res* 2001; 16: 295.
40. Crawford DT, Qi H, Chidesy-Frink KL, Thompson DD, Ke HZ. Statin increases cortical bone in young male rats by single, local administration but fails to restore bone in ovariectomized (OVX) rats by daily systemic administration. *J Bone Miner Res* 2001; 16: 295.
41. Gutierrez G, Garrett I, Rossini G, Escobedo A, Horn D, Mundy G. Dermal application of lovastatin for 5 days stimulates bone formation in ovariectomized rats by 160%. *J Bone Miner Res* 2001; 16 (Suppl 1): 222.
42. Mundy G, Garrett R, Harris S, Chan J, Chen D, Rossini G, Boyce B, Zhao M, Gutierrez G. Stimulation of bone formation in vitro and in rodents by statins. *Science* 1999; 286: 1946–9.
43. Montagnani A, Gonelli S, Cepollaro C, Pacini S, Campagna MS, Franci MB, Lucani B, Gennari C. Effect of simvastatin treatment on bone mineral density and bone turnover in hypercholesterolemic postmenopausal women: a 1-year longitudinal study. *Bone* 2003; 32: 427–33.
44. Hsia J, Morse M, Levin V. Effect of Simvastatin on bone markers in osteopenic women: a placebo-controlled, dose ranging trial. *BMC Musculoskeletal Disorders* 2002; 3: 7.
45. Chung YS, Lee MD, Lee SK, Kim HM, Fitzpatrick LA. HMG-CoA Reductase inhibitors increase BMD in type 2 Diabetes mellitus patients. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85: 1137–42.
46. Wada Y, Nakamura Y, Koshiyama H. Lack of positive correlation between statin use and bone mineral density in Japanese subjects with type 2 diabetes. *Arch Intern Med* 2000; 160: 2865.
47. Chan MHM, Mak TWL, Chiu RWK, Chow CC, Chan HIS, Lam CWK. Simvastatin increases serum osteocalcin concentration in patients treated for hypercholesterolaemia. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86: 4556–9.
48. Sirola J, Honkanen R, Kröger H, Jurvelin JS, Mäenpää P, Saarikoski S. Relation of statin use and bone loss: a prospective cohort study in early postmenopausal women. *Osteoporos Int* 2002; 13: 537–41.
49. Bjarnason NH, Riis BJ, Christiansen C. The effect of fluvastatin on parameters of bone remodeling. *Osteoporos Int* 2001; 12: 380–4.
50. Stein EA, Farnier M, Waldstreicher J, Mercuri M. Simvastatin/Atorvastatin Study Group. Effects of statins on biomarkers of bone metabolism: a randomised trial. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2001; 11: 84–7.
51. Rejnmark L, Buus NH, Vestergaard P, Andreassen F, Larsen ML, Mosekilde L. Statins decrease bone turnover in postmenopausal women: a cross-sectional study. *Eur J Clin Invest* 2002; 32: 581–9.
52. Pasco JA, Kotowicz MA, Henry MJ, Sanders KM, Nicholson GC. Statin use, bone mineral density and fracture risk. *Arch Intern Med* 2002; 162: 537–40.
53. Bauer DC, Mundy GR, Jamal SA, Black DM, Cauley JA, Ensrud KE, van der Klift M, Pols HAP. Use of statins and fracture: results of 4 prospective and cumulative meta-analysis of observational studies and controlled trials. *Arch Intern Med* 2004; 164: 146–52.
54. Meier CR, Schlienger RG, Kraenzlin ME, Schlegel B, Jick H. HMG-CoA reductase inhibitors and the risk of fractures. *JAMA* 2000; 283: 3205–10.
55. Jick H. A database worth saving. *Lancet* 1997; 350: 1045–6.
56. Walley T, Mantagni A. The UK General Practice Research Database. *Lancet* 1997; 350: 1097–9.
57. Wang PS, Solomon DH, Mogun H, Avorn J. HMG-CoA Reductase inhibitors and the risk of hip fractures in elderly patients. *JAMA* 2000; 283: 3211–6.
58. Van Staa T-P, Wegman S, De Vries F, Leufkens B, Cooper C. Use of statins and risk of fractures. *JAMA* 2001; 285: 1850–5.
59. Pedersen T, Berg K, Cook T, et al. Safety and tolerability of cholesterol lowering with simvastatin during 5 years in the Scandinavian Simvastatin Survival Study. *Arch Intern Med* 1996; 156: 2085–92.
60. Reid IR, Hague W, Emberson J, Baker J, Tonkin A, Hunt D, MacMahon S, Sharpe N. Effect of pravastatin on frequency of fracture in the LIPID study: secondary analysis of a randomised controlled trial. *Lancet* 2001; 357: 509–12.
61. Bauer DC, Mundy GR, Jamal SA et al. Statin use. Bone mass and fracture: an analysis of two prospective studies. *J Bone Miner Res* 1999; 14 (Suppl 1): 179.
62. Chan KA, Andrade SE, Boles M, Buist DSM, Chase GA, Donahue JG, Goodman MJ, Gurwitz JH, LaCroix AZ, Platt R. Inhibitors of hydroxymethylglutaryl-coenzyme A reductase and risk of fracture among older women. *Lancet* 2000; 355: 2185–8.
63. Ray WA, Daugherty JR, Griffin MR. Lipid-lowering agents and the risk of hip fracture in a Medicaid population. *Injury Prevention* 2002; 8: 276–9.
64. Ray WA, Griffin MR. Use of Medicaid data for pharmacoepidemiology. *Am J Epidemiol* 1989; 129: 837–49.
65. LaCroix AZ, Cauley JA, Pettinger M, Hsia J, Bauer DC, McGowan J, Chen Z, Lewis CE, McNeeley SG, Passaro MD, Jackson RD. Statin use, clinical fracture, and bone density in postmenopausal women: results from the Woman's Health initiative Observational Study. *Ann Intern Med* 1993; 139: 97–104.
66. Clark DO, Von Korff M, Saunders K et al. A chronic disease score with empirically derived weights. *Med Care* 1995; 33: 783–95.
67. Fishmann P, Goodman M, Hornbrook M, Meenan R, Bachmann D, O'Keefe-Rosetti M. Risk adjustment using automated pharmacy data: a global chronic disease score. Presented at the 2nd International Health Economic Conference, Rotterdam, The Netherlands, June 4–6, 1999.
68. Demer LL. Boning Up (or Down) on Statins. *Osteoporos Int* 2003; 12: 273–82.



# 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](#)