

Diplomarbeit

**Osteoporose –
Wie wird Screening in der Hausarzt-Praxis gehandhabt**

im Rahmen der
dreijährigen Sonderausbildung zum Allgemeinmediziner 2013-2016

an der
Südtiroler Akademie für Allgemeinmedizin – SAKAM

unter der Betreuung von
Dr. Alfred Psailer

eingereicht von
Dr. Sonja Rainer

Unser Frau, am 20.02.2016

Inhaltsverzeichnis

1. Abstract.....	3
2. Einleitung.....	4
3. Ziele.....	9
4. Material und Methoden.....	9
5. Ergebnisse.....	11
6. Diskussion.....	15
7. Schlussfolgerung.....	17
8. Abkürzungsverzeichnis.....	18
9. Abbildungs- und Tabellenverzeichnis.....	19
10. Danksagung.....	19
11. Anhang.....	20
12. Literaturverzeichnis.....	21

1. Abstract

HINTERGRUND: Die Osteoporose ist eine generalisierte Skeletterkrankung und gehört zu den häufigsten Krankheiten des höheren Lebensalters [1]. Sie ist mit einem Anstieg der Knochenfragilität und Neigung zu Frakturen vergesellschaftet [2]. Eine Osteoporose ohne Frakturen ist asymptomatisch und manifestiert sich klinisch erst durch Frakturen (manifeste Osteoporose) [1]. Patienten mit osteoporotischen Frakturen haben eine eingeschränkte Lebensqualität und eine erhöhte Sterblichkeit. Ein Osteoporose-Screening (Durchmustern aller Probanden einer bestimmten Altersgruppe) ohne vorausgegangener osteoporosetypischer Fraktur ist kosteneffektiv und kann schwerwiegende Beeinträchtigungen verhindern.

ZIELE: Stärkung des Bewusstseins des Problems Osteoporose in der Allgemeinmedizin; Erfassung von Osteopenie und Osteoporose, erhöhtem 10-Jahresfrakturrisikos und Indikation für Beginn einer antiresorptiven Therapie bei Frauen ≥ 65 Jahre in einem Hausarztpraxis-Screening; Analyse der Korrelation zwischen dem Auftreten von Osteopenie/Osteoporose und pathologischen Laborproben, Densitometrie und Patienten- und lebensstilbezogenen Daten.

METHODEN: 73 Frauen ≥ 65 Jahre, welche im Untersuchungszeitraum von 6 Monaten zufällig in eine Hausarztpraxis zu einer Visite kamen und bei denen keine Osteoporose-Diagnose bekannt war, wurden für ein Osteoporose-Screening in die Studie eingeschlossen. Nach Einverständniserklärung wurde bei den Probandinnen ein Fragebogen ausgefüllt, das Sturzrisiko erhoben und anschließend eine Blutanalyse und eine DEXA-Messung durchgeführt. Bei pathologischem DEXA-Befund wurde die 10-Jahres-Wahrscheinlichkeit einer Fraktur mittels FRAX[®], dem WHO Rechner zur Bestimmung des Frakturrisikos, errechnet [3]. Ausgeschlossen aus dieser Studie wurden all jene Frauen mit akuten Frakturen oder bei welchen bereits eine Osteoporose im Vorfeld diagnostiziert worden war, und bei welchen aufgrund eingeschränkter kognitiver Fähigkeiten keine Anamneseerhebung möglich war. Der Fragebogen wurde angelehnt an den Diagnosepfad Osteoporose erstellt, welcher von der Rehaambulanz-Abteilung Innere Medizin (KH Bozen) und der SÜGAM im Jahr 2013 erarbeitet wurde. Die Erhebungen der Fragebögen wurden von mir und der Krankenschwester der Arztpraxis durchgeführt.

ERGEBNISSE: Die Studie soll zeigen, wie häufig man bei asymptomatischen Frauen ≥ 65 Jahre im Rahmen eines Screenings in einer Hausarztpraxis eine Osteopenie oder eine Osteoporose findet, und wie viele von diesen nach geltenden Leitlinien einer Therapie bedürfen.

2. Einleitung

Ein Screening nach individuellen Risikokonstellationen für eine Knochenstoffwechselstörung mit dem erhöhten Risiko für das Auftreten des Symptoms Osteoporose ist eine hausärztliche Herausforderung [4].

Eine Osteoporose ohne Frakturen ist asymptomatisch und manifestiert sich klinisch erst durch Frakturen [1]. Zu den häufigsten osteoporotischen Frakturen gehören Wirbelkörperfrakturen (ungefähr 50% aller osteoporotischen Frakturen), Frakturen des distalen Radius und des proximalen Femurs, wobei letztere die folgenschwerste ist. Neben der Bewegungseinschränkung haben Patienten mit Osteoporose im Vergleich zur Normalbevölkerung eine erhöhte Mortalität. Obwohl hochwertige diagnostische und therapeutische Möglichkeiten bestehen, liegt immer noch eine erhebliche Unter- und Fehlversorgung der Erkrankten vor. Ziel muss eine flächendeckende frühzeitige Erkennung und konsequente Behandlung der Osteoporose sein [5].

Die Osteoporose ist weltweit die häufigste generalisierte Skeletterkrankung und hat erhebliche Einflüsse auf die Lebensqualität und –dauer der Erkrankten. Entstehung und Ursache sind selten monokausal, weswegen eine diagnostische Trennung in primäre und sekundäre Osteoporose im Einzelfall schwer möglich ist.

Zahlreiche physiologische und pathophysiologische Faktoren sowie Adaptationsmechanismen beeinflussen die Entwicklung und den Umbau des Skeletts in den einzelnen Lebensabschnitten. Besonders Menschen im höheren Lebensalter und aufgrund deren Krankheiten und Therapien, weisen diese eine niedrige Knochenmasse und eine Verschlechterung der Mikroarchitektur des Knochengewebes auf, woraus eine gesteigerte Knochenbrüchigkeit resultiert.

Die Diagnose einer Osteoporose wird durch den Nachweis einer erniedrigten Knochendichte mittels der Osteodensitometrie (DEXA) gestellt; klinisch jedoch zeigt sich als Endpunkt der Erkrankung die Niedrig-Trauma-Fraktur.

Derzeit leiden weltweit mehr als 200 Millionen Menschen darunter. Die Prognosen weisen auf eine Zunahme der Inzidenz hin. In Italien waren 2005 5,4%, im Jahr 2013 6,8% der Gesamtbevölkerung betroffen [6]. Vergleichsweise stieg der Anteil der betroffenen Südtiroler der Provinz Bozen von 3,2% im Jahr 2005 auf 3,5% im Jahr 2013 an [7].

Tabelle 1) Prävalenz der Osteoporose bei ≥ 65 Jährigen pro 100 Personen in Italien

	Frauen	Männer	gesamt
2005	29,4	5,0	17,5
2013	39,5	8,1	24,2

Bei Frauen ≥ 65 Jahren in Italien ist Osteoporose mit 39,5% nach Arthrose/Arthritis (59,4%) und Bluthochdruck (50,9%) die dritthäufigste chronische Erkrankung im Jahr 2013. Vergleichsweise findet man bei gleichaltrigen Männern die Osteoporose an 9. Stelle [6].

Generell erleidet jede dritte Frau über 50 Jahren eine Osteoporose-assoziierte Fraktur, das Lebenszeitrisko einer 50 Jährigen für eine osteoporotische Fraktur beträgt 46%, jenes eines 50-jährigen Mannes 22% [8]. Männer haben bei vergleichbarem Lebensalter und T-Wert ein um etwa 50% niedrigeres Risiko für osteoporotische Frakturen als Frauen. Bei beiden Geschlechtern wird das Frakturrisiko maßgeblich vom Lebensalter bestimmt; etwa mit jeder Dekade verdoppelt sich das Frakturrisiko [1].

Nach der Definition der WHO aus dem Jahre 1994 liegt eine Osteoporose dann vor, wenn der Knochenmineralgehalt in einer DEXA-Knochendichtemessung an der Lendenwirbelsäule und/oder am proximalen Femur um $\geq -2,5$ Standardabweichungen vom Mittelwert einer 20-29 jährigen Frau abweicht. Bei dieser Definition wird nicht berücksichtigt, dass das Frakturrisiko wesentlich mehr vom Alter des Patienten sowie von den vorliegenden Risikofaktoren abhängt. Aus diesem Grund weicht die deutsche Leitlinie schon seit Langem von der Therapieschwelle T-Score $< -2,5$ ab und definiert die Therapieschwelle über das Alter, die Knochendichte sowie vorliegende Risikofaktoren; hierdurch werden Patienten mit einem hohem Frakturrisiko besser identifiziert [9].

Laut der aktuellen DVO Leitlinie Osteoporose 2014 gilt die Empfehlung für eine Basisdiagnostik (aufgrund eines geschätzten durchschnittlichen 10-Jahresfrakturrisikos für radiographische Wirbelkörperfrakturen und proximale Femurfrakturen von circa $> 20\%$ oder unmittelbarer möglicher therapeutischer oder diagnostischer Konsequenzen) bei Frauen ab dem 60. Lebensjahr und Männern ab dem 70. Lebensjahr bei Vorliegen folgender Risikofaktoren [12]:

- Proximale Femurfraktur bei Vater und /oder Mutter

- Untergewicht
- Rauchen
- Multiple intrinsische Stürze oder erhöhte Sturzneigung
- Immobilität
- Protonenpumpeninhibitoren bei chronischer Einnahme
- Glukokortikoide hochdosiert inhalativ
- Zöliakie
- Glitazone
- Hyperthyreose oder subklinische Hyperthyreose, sofern persistierend
- Aromatasehemmer
- Hormonablative Therapie oder Hypogonadismus beim Mann
- Depression/Antidepressiva

Zu den wichtigsten Änderungen der Neuüberarbeitung der DVO-Leitlinie für Osteoporose gehört die Erweiterung der Leitlinie um folgende Risikofaktoren [12]:

- Monoklonale Gammopathie unklarer Signifikanz
- COPD
- Herzinsuffizienz
- Spondylitis ankylosans
- Diabetes mellitus Typ 2

Eine *monoklonale Gammopathie* unklarer Signifikanz (MGUS) ist mit einem 1,5-2-fach erhöhten Risiko für proximale Femurfrakturen und alle Frakturen verbunden und mit einem mehr als 2-fach erhöhten Risiko für vertebrale Frakturen. Das Risiko scheint teilweise von der Knochendichte abhängig zu sein; dies ist aber nicht ausreichend untersucht.

Die *COPD* ist bei beiden Geschlechtern ein mäßiger Risikofaktor für osteoporotische Frakturen und Hüftfrakturen. Daten der MrOS Studie zeigen, dass die COPD bei Männern ein mäßiger bis starker Risikofaktor für vertebrale Frakturen ist [13]. Die Interaktionen mit anderen hier beschriebenen Risikofaktoren und inhalativen Glukokortikoiden sind unzureichend geklärt, sodass die Leitliniengruppe für die Prognose des Frakturrisikos eine additive Beeinflussung des Frakturrisikos durch eine COPD für nicht ausreichend belegt ansieht.

Eine *Herzinsuffizienz* war in 4 Studien ein mäßiger bis starker Risikofaktor für alle Frakturen und in einer Studie ein starker Risikofaktor (relatives Risiko 4,4) für eine proximale Femurfraktur. Die Leitliniengruppe sieht die Herzinsuffizienz als mäßig additiven Risikofaktor.

Eine *Spondylitis ankylosans* ist mit einer mäßigen Erhöhung (relatives Risiko 1,5) des Frakturrisikos verbunden. In Bezug auf eine Diagnostik wird hier eine Einzelfallentscheidung für Frauen ab der Menopause und für Männer ab dem 60. Lebensjahr und eine generelle Diagnostik für Frauen ab dem 60. Lebensjahr und Männern ab 70 empfohlen.

Ein *Diabetes mellitus Typ 2* ist mit einem 1,5 fachen mäßig erhöhtem Risiko für eine proximale Femurfraktur verbunden; Daten in Bezug auf eine Erhöhung des Risikos für vertebrale Frakturen liegen nicht ausreichend vor. Es gilt die Empfehlung den DM Typ 2 als moderaten Frakturrisikofaktor bei der Diagnostik, aber nicht in die Therapieentscheidung mit einzubeziehen.

Bei der gesamten klinischen Evaluierung des Patienten müssen neben dem densitometrischen Ergebnis auch die Osteoporose- und Bruchrisikofaktoren sowie Patienten- und lebensstilabhängige Daten miteinbezogen werden.

Generell wird bei Frauen ab 65-70 Jahren und bei Männern ab 75-80 Jahren unabhängig von weiteren Risikofaktoren eine Basisdiagnostik empfohlen, soweit künftig geplante therapeutische Maßnahmen dies rechtfertigen [1, 10, 11, 12].

Ein *BMI* < 20 erhöht das relative Risiko einer proximalen Femurfraktur um den Faktor 2 [1]. Eine Metaanalyse zeigte, dass ein niedriger BMI von deutlicher Wichtigkeit für das Auftreten einer Fraktur - unabhängig von Alter und Geschlecht - ist, jedoch abhängig vom Maß der Knochendichte ist. Das Auftreten von Hüftfrakturen steht bei Frauen in signifikantem Zusammenhang mit einem erniedrigten BMI [14].

Nikotinkonsum ist bei beiden Geschlechtern ein unabhängiger mäßiger Risikofaktor für Frakturen, jedoch ist die Abhängigkeit von der Zahl der gerauchten Zigaretten unzureichend untersucht [12].

Diese Vielzahl an Risikofaktoren weist im Allgemeinen jedoch nur eine geringe Sensitivität und Spezifität bezüglich ihrer Prognose für das zukünftige Frakturrisiko auf [15].

Bezüglich der Bedeutung der primären Messung von *Vitamin D* und *Kalzium* als Risikofaktoren für Osteopenie und Osteoporose beziehungsweise bezüglich der Notwendigkeit einer Supplementierung besteht auch eine kontroverse Studienlage. Eine generelle Messung von 25-Hydroxy-Vitamin D und gezielte Vitamin D-Supplementierung als Alternative zu einer pauschalen Vitamin D-Supplementierung ist aufgrund der Kosten und der zu wenig standardisierten Messmethoden mit bis zu 30% Schwankungsbreite kontrovers [16]. Auch wurde Vitamin-D-Mangel nicht in den FRAX-Algorithmus aufgenommen, da dies die Genauigkeit des Verfahrens nicht verbessern würde.

In einer deutschen Studie zeigte sich in der Kontrollgruppe ein nahezu linearer Abfall der trabekulären Knochendichten mit sinkender Ausgangsmasse, während in der Gruppe der mit Kalzium und Vitamin D₃ supplementierten Patientinnen bei hohen (Normalbefund) und mittleren (osteopenischen Patientinnen) trabekulären Ausgangsdichten die Dichtewerte praktisch stabil blieben und vor allem wiederum die Patientinnen der Gruppe mit der niedrigsten Ausgangsdichte (Osteoporotikerinnen) mit Zunahmen der Spongiosadichten um durchschnittlich 2,8 %/Jahr am meisten von der Therapie profitierten. Somit konnte gezeigt werden, dass neben den Patientinnen mit einer senilen Osteoporose auch die Altersgruppe der postmenopausalen Frauen von der Substitution profitieren, da der postmenopausale Knochenmasseverlust vermindert wird [17, 18]. Im Rahmen einer Metaanalyse konnte gezeigt werden, dass eine gleichzeitige Kalzium und Vitamin D Supplementierung zu einer statistisch signifikanten Reduktion der Gesamtfrakturrate um 15% und der Hüftfrakturrate um 30% geführt hat [19].

Bezüglich Kalziumsupplementation und erhöhtem Risiko für kardiovaskuläre Mortalität (Myokardinfarkt, ischämischer oder hämorrhagischer Iktus) ist die Studienlage noch ungenau: In 2 großangelegten Studien konnte gezeigt werden, dass nur Männer betroffen waren; Frauen wiesen keine erhöhte Mortalitätsrate auf [20, 21]. Eine deutsche Studie mit circa 24.000 Teilnehmern wiederum zeigte bei beiden Geschlechtern eine signifikante Erhöhung des Risikos für einen Myokardinfarkt bei Kalziumsupplementation; eine erhöhte Zufuhr mittels der Nahrung führte zu keiner Erhöhung des Risikos [22]. Eine Supplementation von Vitamin D scheint mit keinem erhöhten Risiko für Nebenwirkungen verbunden zu sein. In vielen Studien konnten die Wirkung von Vitamin D und Kalzium nicht getrennt voneinander untersucht werden [23]. Die DVO-Leitliniengruppe empfiehlt eine Supplementierung mit Kalzium bei Osteoporosepatienten nur wenn die empfohlene Kalziumzufuhr (1000 mg) nicht mit der Nahrung erreicht wird; eine Supplementierung mit 800 bis 1000 Einheiten Vitamin D₃ täglich wird empfohlen. Aufgrund der Möglichkeit von Hypokalzämien im Rahmen einer antiresorptiven medikamentösen Osteoporosetherapie ist eine ausreichende Versorgung mit Kalzium und Vitamin D bei diesen Patienten jedoch besonders wichtig [12].

Generell ist für die Prävention von Frakturen die frühe Diagnosestellung der entscheidendste Faktor. Ein Osteoporose-Screening (Durchmustern aller Probanden einer bestimmten Altersgruppe) ohne vorausgegangener osteoporosetypischer Fraktur ist kosteneffektiv und kann schwerwiegende Beeinträchtigungen verhindern. Eine Knochendichtemessung und unter Miteinbeziehung von bekannten Risikofaktoren ermöglichen eine frühzeitige Diagnosestellung und Therapiebeginn.

3. Ziele

Die Ziele dieser Arbeit waren: Stärkung des Bewusstseins des Problems Osteoporose in der Allgemeinmedizin; Erfassung von Osteopenie und Osteoporose, erhöhtem 10-Jahresfrakturrisikos und Indikation für Beginn einer antiresorptiven Therapie bei Frauen ≥ 65 Jahre in einem Hausarztpraxis-Screening, bei welchen bisher noch keine Osteoporose diagnostiziert worden war; Analyse der Korrelation zwischen dem Auftreten von Osteopenie/Osteoporose und pathologischen Laborproben und Patienten- und lebensstilbezogenen Daten.

Mittels Auswertung der anamnestisch und instrumentell erhobenen Daten des Osteoporose-Screenings soll gezeigt werden, wieviele dieser asymptomatischen Frauen in dieser Risikopopulation nach geltenden Leitlinien einer Therapie bedürften.

4. Material und Methoden

73 Frauen ab 65 Jahren, welche im Untersuchungszeitraum von 6 Monaten zufällig in eine Hausarztpraxis mit circa 2000 Patienten in Südtirol im Burggrafenamt zu einer Visite kamen und bei denen keine Osteoporose-Diagnose bekannt war, wurden für dieses Osteoporose-Screening rekrutiert und in die Studie eingeschlossen. Nach Einverständniserklärung wurde mit den Probandinnen ein Fragebogen ausgefüllt, das Sturzrisiko erhoben und anschließend die Durchführung einer Blutanalyse und eine DEXA-Messung veranlasst. Bei pathologischem DEXA-Befund wurde die 10-Jahres-Wahrscheinlichkeit einer Fraktur mittels FRAX[®], dem WHO Rechner zur Bestimmung des Frakturrisikos, errechnet [4].

Ausgeschlossen aus dieser Studie wurden primär all jene Frauen mit akuten Frakturen oder bei welchen bereits eine Osteopenie/Osteoporose im Vorfeld diagnostiziert worden war bzw. bereits in Therapie mittels antiresorptiver Medikamente waren, und bei welchen aufgrund eingeschränkter kognitiver Fähigkeiten keine Anamneseerhebung möglich war. 3 potentielle Probandinnen wurden auch ausgeschlossen, da die DEXA-Messung nicht durchgeführt wurde. Somit konnten 73 Frauen im Alter von 65-88 Jahren in die Studie eingeschlossen werden.

Der Fragebogen wurde angelehnt an den Diagnosepfad Osteoporose erstellt, welcher von der Rehaambulanz-Abteilung Innere Medizin (KH Bozen) und der SÜGAM im Jahr 2013 erarbeitet wurde. Der Fragebogen diente der Erfassung von Risikofaktoren und Hinweisen auf sekundäre

Osteoporoseursachen. Die Erhebungen der Fragebögen wurden von der Krankenschwester der Arztpraxis und mir durchgeführt. Anamnestisch erfasst wurden dabei stattgehabte Frakturen durch nichtentsprechende Traumen, Wirbelkörperfrakturen, nichtvertebrale Frakturen über 50 Jahre, Femurfrakturen bei einem Elternteil, chronische Immobilität, Essstörungen, Alkoholismus, starker Nikotinkonsum, mehr als 2 Stürze pro Jahr, Menopause unter 45 Jahre, Hyperthyreose, BII/Gastrektomie, chronische Darmerkrankungen, Diabetes mellitus Typ I, chronische Krankheiten von Niere, Leber, Blut, Lunge, Pankreas, chronische Einnahme von Antiepileptika, Antidepressiva, Schlafmittel, Aromatasehemmer, Glitazone, Transplantationsmedikamente, Kortison und chronischer Gebrauch von Heparin. Besonders letztere Informationen wurden nach Durchsicht der gespeicherten Informationen im Praxisprogramm, Durchsicht der aktuellen Therapiepläne, Verschreibungen von Dauermedikationen und der bereits im Praxisprogramm vorhandenen pathologischen Laborproben komplettiert.

Zudem wurden Alter, Größe, Gewicht erfasst und der BMI errechnet. Der "Body Mass Index" wurde nach folgender Formel bestimmt: $BMI = \frac{\text{Körpergröße (kg)}}{\text{Körpergröße (m}^2\text{)}}$.

Die Sturzrisikoerhebung erfolgte mittels Timed „Up & Go“ Test. Die Probandinnen wurden aufgefordert sich aus einem Stuhl mit Armlehnen zu erheben, 3 Meter zu gehen und sich dann wiederum hinzusetzen; üblicherweise im Alltag benutzte Gehhilfen durften benutzt werden. Auswertung: unter 10 Sekunden gut, 10-29 Sekunden ausreichend, über 30 Sekunden bedeutet erhöhte Sturzgefahr.

Für das Basislabor wurde die Bestimmung von Blutbild, BSG, Eiweißelektrophorese, alkalische Phosphatase, TSH, Kreatinin, Vitamin D, Serumkalzium und Serumphosphor veranlasst.

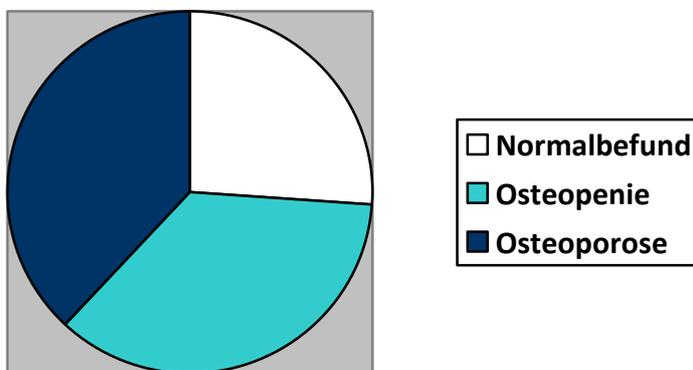
Nach Erhalt der Knochendensitometrie-Befunde wurde bei pathologischem Befund ab T-Score -1 in Zusammenschau mit den erhobenen anamnestischen Daten das 10-Jahres-Fraktur-Risiko für eine Schenkelhalsfraktur und für eine größere osteoporotische Fraktur, worunter eine klinisch manifeste Wirbelkörperfraktur, eine distale Radiusfraktur, eine proximale Oberarmfraktur und eine Schenkelhalsfraktur summiert werden können, mittels FRAX-Kalkulator ermittelt. Als Therapieschwelle für den Beginn einer antiresorptiven Therapie gilt eine Osteopenie und Osteoporose mit FRAX-Risiko > 20% für Frakturen allgemein und > 3% für Oberschenkelfrakturen.

Im Rahmen der Analyse der Ergebnisse wurden die Probandinnen zur besseren Übersicht in Altersgruppen unterteilt: Gruppe 1 (65-69 Jahre), Gruppe 2 (70-79 Jahre) und Gruppe 3 (≥80 Jahre).

5. Ergebnisse

Insgesamt wurden die anamnestisch und instrumentell erhobenen Daten für das Osteoporose-Screening von 73 Frauen im Alter von 65 bis 88 Jahren ausgewertet. Eine statistische Auswertung der Ergebnisse konnte im Rahmen dieser Untersuchung nicht signifikant erfolgen, da eine zu geringe Fallzahl zur Verfügung steht; die Beschreibung der Ergebnisse erfolgt aus diesem Grund rein deskriptiv.

Abbildung 1) Verteilung von Normalbefund, Osteopenie und Osteoporose



Die Knochendichtemessung ergab bei 26% (n= 19) der Frauen einen Normalbefund (T-Score bis -1), bei 36% (n= 26) eine Osteopenie (T-Score -1 bis -2,5) und bei 38% (n= 28) eine Osteoporose ($\geq -2,5$).

Tabelle 2) Verteilung der Knochendichteergebnisse in den Altersgruppen

	Gruppe 1 (65-69 Jahre)	Gruppe 2 (70-79 Jahre)	Gruppe 3 (≥ 80 Jahre)
Anzahl	26	31	16
Normalbefund	10	8	1
Osteopenie	13	9	4
Osteoporose	7	15	6

Das durchschnittliche Alter lag bei Frauen mit Normalbefund der Knochendichtemessung bei 71 Jahren, bei Frauen mit Osteopenie bei 72 Jahren und bei Probandinnen mit Osteoporose bei 75 Jahren.

Insgesamt konnte bei 6 Frauen ein erhöhtes Sturzrisiko festgestellt werden; betroffen waren Frauen aus der Gruppe 2 und 3. Bei 20 Probandinnen ergab der Timed „Up & Go“ Test ein ausreichendes, bei 47 ein gutes Ergebnis.

Insgesamt gaben 9 Frauen an mehr als 2 Stürze/Jahr zu haben, davon waren 3 Frauen aus der Gruppe 2 und 6 der Gruppe 3 betroffen; 1 Probandin gab chronische Immobilität an.

Die ermittelten BMI Werte lagen bei 6 Frauen < 20 (laut DVO Leitlinie definiert als Untergewicht), bei 31 zwischen 20-25 (Normalgewicht), bei 26 zwischen 25-30 (Übergewicht), bei 9 zwischen 30-35 (Adipositas Grad I), bei einer Probandin zwischen 35-40 (Adipositas Grad II) und bei einer Probandin im Bereich für Adipositas Grad III.

Eine Essstörung (totaler Verzicht auf laktosehaltige Lebensmittel) gaben 4 Frauen an; 1 davon zeigte im Labor eine Hypokalzämie.

5 Frauen gaben einen gegenwärtigen regelmäßigen Nikotinkonsum an; 1 einen chronischen Alkoholkonsum.

6 Frauen traten in die Menopause vor dem 45. Lebensjahr ein.

Frakturen durch nichtentsprechende Traumen : 10 Frauen haben eine Wirbelkörperfraktur erlitten (4 Frauen aus Gruppe 1, 3 aus Gruppe 2 und 3 aus Gruppe 3). 17 Frauen gaben eine nichtvertebrale Fraktur nach dem 50. Lebensjahr an (5 Frau aus der Gruppe 1, 6 aus der Gruppe 2, 6 aus der Gruppe 3).

Von 9 Probandinnen war mindestens ein Elternteil von einer Schenkelhalsfraktur betroffen.

Eine regelmäßige Einnahme von Sedativa wurde bei 7 Teilnehmerinnen registriert; 2 davon erleiden >2 Stürze im Jahr; der Sturzrisiko-Test zeigte bei 2 Frauen ein ausreichendes Ergebnis, 1 Frau mit chronischen Sedativakonsum hatte ein erhöhtes Sturzrisiko.

Nur 1 Frau konnte mit Einnahme eines Aromatasehemmers verzeichnet werden; 1 mit einer chronischen Kortikosteroid-Einnahme von > 5mg täglich.

In Bezug auf chronische Krankheiten konnte folgendes ermittelt werden:

1 Probandin mit chronisch entzündlich rheumatischer Erkrankung;

3 mit chronischer Niereninsuffizienz;

1 mit einer chronisch entzündlichen Darmkrankheit;

1 Probandin mit Zustand nach Gastrektomie;

1 mit Hyperthyreose;

2 Patientinnen mit COPD;

Tabelle 3) Verteilung der Risikofaktoren nach Knochendichtebefund

	Normalbefund (n=19)	Osteopenie (n=26)	Osteoporose(n=28)
Sturzrisiko erhöht	-	2	4
BMI < 20	1	-	5
Chron. Nikotin	1	3	1
Chron. Alkohol	1	-	-
>2 Stürze/Jahr	1	2	6
WK-Fraktur	2	5	3
Nichtvertebrale Fraktur	4	5	8
Femur Fraktur Eltern	1	5	3
Sedativa	2	3	2
Menopause < 45 Jahre	1	1	4
Essstörung	1	1	2
Chron. Kortikosteroid	-	-	1
Aromatasehemmer	-	-	1
Chron. Immobilität	-	-	1
Chron. Niereninsuffizienz	-	3	-
Resorptionsstörung GIT	-	-	2
Hyperthyreose	-	-	1
COPD	-	-	2

66 Probandinnen wiesen einen Vitamin D3 Wert < 30ng/ml auf; dies entspricht 90,4% der untersuchten Teilnehmerinnen. Davon waren 21 Frauen der Gruppe 1, 29 Frauen der Gruppe 2 und 16 und somit alle Frauen der Gruppe 3 betroffen. Bei 20% (13 Frauen) lag gleichzeitig eine Hypokalzämie vor.

Bei 29 Frauen konnte ein Vitamin D Wert von 20-30 ng/ml (relativer Mangel), bei 23 ein Wert von 10-20 ng/ml (Mangel), bei 13 Probandinnen 5-10 ng/ml (schwerer Mangel) und bei einer Frau konnte ein Wert von < 5 ng/ml (schwerster Mangel) laborchemisch festgestellt werden.

Tabelle 4) Verteilung der Vitamin D Werte nach Knochendichtebefund

	Normalbefund (n=19)	Osteopenie (n=26)	Osteoporose(n=28)
20-30 ng/ml	2	13	14
10-20 ng/ml	8	5	10
5-10 ng/ml	5	6	2
< 5 ng/ml	-	1	-

Insgesamt konnte bei 17 der gesamt getesteten Frauen eine Hypokalzämie gemessen werden. Zudem konnte 1 Hypophosphatämie und 1 Hyperphosphatämie registriert werden (in beiden Fällen mit DEXA-Befund Osteoporose).

11 hatten eine erhöhte Blutsenkungsgeschwindigkeit; bei einer dieser Probandinnen ist eine chronisch entzündlich rheumatische Erkrankung bekannt.

In 2 Fällen zeigte sich eine erhöhte alkalische Phosphatase, in 1 Fall eine erniedrigte ALP.

3 Frauen hatten erhöhte Kreatininwerte bei bekannter chron. Niereninsuffizienz.

1 Frau hatte einen TSH Wert von 0,1 (bei Substitutionstherapie bei bekannter Hypothyreose).

In keiner Eiweißelektrophorese gab es einen Hinweis auf eine monoklonale Gammopathie.

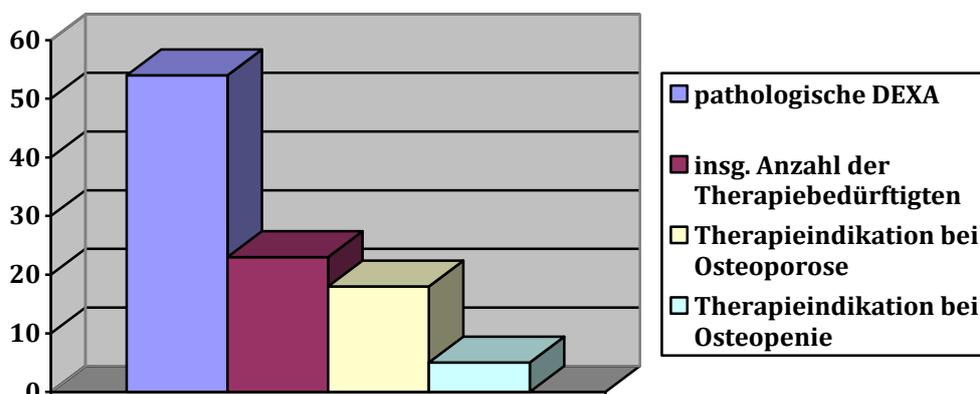
Tabelle 5) Verteilung pathologischer Laborwerte nach Knochendichtebefund

	Normalbefund (n=19)	Osteopenie (n=26)	Osteoporose(n=28)
Hypokalzämie	4	4	9
Erhöhte BSG	-	7	4
Erhöhte ALP	-	2	-
Erniedrigte ALP	-	1	-

Bei Probandinnen mit pathologischem DEXA-Befund (n=54) ergab sich nach Zusammenschau der Risikofaktoren ein FRAX- Risiko > 20% für Frakturen allgemein und > 3% für Oberschenkel-frakturen bei 43% der Frauen (davon 18 (=78%) mit Osteoporose, 5 (= 22%) mit Osteopenie).

Dabei waren 1 Frau der Gruppe 1, 10 der Gruppe 2 und 12 der Gruppe 3 betroffen; das Durchschnittsalter liegt bei 78 Jahren.

Abbildung 3) Indikation für Beginn einer anti-resorptiven Therapie laut FRAX-Risiko



6. Diskussion

Die Teilnahmebereitschaft der Frauen kann als sehr positiv bewertet werden - es waren alle bereit an diesem Osteoporose-Screening teilzunehmen; 3 potentielle Probandinnen konnten dennoch nicht in die Studie eingeschlossen werden, da die DEXA nicht durchgeführt wurde. Sicherlich konnten nicht alle Frauen ab 65 Jahre für dieses Screening erfasst werden, da nur jene Probandinnen rekrutiert wurden, welche im Untersuchungszeitraum von 6 Monaten in der Praxis zufällig zu einer Visite gekommen waren. Somit wurden bettlägerige und Altersheimpatienten nicht erfasst, jedoch wäre bei vielen dieser Frauen das Ausschlusskriterium der bekannten Osteoporose-Diagnose erfüllt gewesen. Gerade die Tatsache, dass diese zufällig im Ambulatorium erschienen asymptotischen Frauen ab 65 Jahren einem Osteoporose-Screening unterzogen wurden, war für diese Arbeit zielführend, da diese bereits aufgrund ihres höheren Alters unabhängig von weiteren Risikofaktoren eine Risikopopulation darstellen [12].

In dieser Arbeit waren nach WHO 26% (n=19) knochengesund, 36% (n= 26) osteopenisch und 38% (n= 28) osteoporotisch. Vergleichend dazu wurden im Jahr 2013 39,5% der Frauen \geq 65 Jahren in Italien mit Osteoporose registriert [6].

In dieser Arbeit ergab sich eine Verminderung der Knochendichte mit steigendem Alter (Durchschnittsalter bei Osteopenie 72 Jahre, bei Osteoporose 75 Jahre). Die zunehmende Verschlechterung der Knochendichte im Alter in Kombination mit dem Auftreten von Risikofaktoren führt bei Frauen ab 65 Jahren zu einer Erhöhung des Risikos eine osteoporosetypische Fraktur zu erleiden [13, 14, 24].

In dieser Studie war ersichtlich, dass besonders bei jenen Probandinnen mit Osteoporose, aber auch bei jenen mit einer Osteopenie, tendenziell mehr Risikofaktoren erfasst werden konnten als bei knochengesunden Probandinnen. Diese Vielzahl an Risikofaktoren weist im Allgemeinen jedoch nur eine geringe Sensitivität und Spezifität bezüglich ihrer Prognose für das zukünftige Frakturrisiko auf [15]. Sinnvoll erscheint jedenfalls die Erfassung jener Risikofaktoren, welche in einem zweiten Moment für die Berechnung des 10-Jahres-Frakturrisikos benötigt werden (BMI, vorausgehende Fraktur, Hüftfraktur eines Elternteils, gegenwärtiges Rauchen, Glukokortikosteroide, rheumatoide Arthritis, sekundäre Osteoporose, Alkohol), falls aus dem Befund der Knochendichtemessung kein eindeutiges Therapieprocedere resultiert.

Bezüglich der anamnestischen Erfassung der Schenkelhalsfrakturen bei einem Elternteil könnte eine Unterdiagnose vorliegen, da einzelne Probandinnen aufgrund unterschiedlicher Gründe nicht über stattgehabte Frakturen der Eltern Bescheid wussten.

Es konnten verhältnismäßig wenig chronische Krankheiten (z.B. chronisch rheumatische Erkrankungen) registriert werden, welche an sich bzw. durch deren Therapie eine Verminderung der Knochendichte verursachen könnten; vermutlich wird bei diesen Frauen frühzeitig die Durchführung einer DEXA- Messung durch die betreuende Spezialambulanz oder den Hausarzt eingeleitet.

Die Prävalenz der Hypovitaminose D in postmenopausalen Frauen ist hoch und es besteht ein signifikanter Zusammenhang zwischen fortgeschrittenem Alter und verminderten Vitamin D Werten [25, 26]. Auch in dieser Arbeit konnte bei insgesamt 90% der getesteten Frauen ein D3 Wert $<30\text{ng/ml}$ festgestellt werden. Bei 44% dieser Probandinnen ergab sich ein relativer Mangel, bei 35% ein Mangel, bei 20% ein schwerer Mangel und bei 1% ein schwerster Mangel. Aufgrund der geringen Patientenzahl können bezüglich verminderter Vitamin D Werte und Auftreten von Normalbefund, Osteopenie und Osteoporose in den DEXA-Messungen keine Aussagen bezüglich der kausalen Zusammenhänge getroffen werden.

Aufgrund der häufig auftretenden Hypovitaminose D auch bei älteren Frauen auch in Italien [27], gehört die Messung der Vitamin D Dosis nicht primär zur Diagnosestellung; bei klinischem Verdacht ist der direkte Beginn einer Substitutionstherapie aus Kosteneffizienzgründen gerechtfertigt. Da ein Vitamin D-Mangel zu den behebbaren Risikofaktoren zählt und die Beziehung zwischen der Frakturinzidenz und Vitamin D3-Serumwerten $< 20\text{ ng/ml}$ nicht eindeutig geklärt ist, sollte ein Vitamin D-Mangel in Bezug auf die Frakturvorhersage nicht als additiver unabhängiger Prognosefaktor berücksichtigt werden [12].

Bei 11 Probandinnen wurde in den Laborproben eine erhöhte Blutsenkungsgeschwindigkeit festgestellt; in einem Fall war eine chronisch rheumatische Erkrankung bekannt, weswegen die Patientin bereits in Behandlung war mit einem Kortikosteroid. In keiner der durchgeführten Eiweißelektrophoresen gab es einen Hinweis für das Auftreten einer monoklonalen Gammopathie. Bei 17 der Probandinnen konnte eine Hypokalzämie gemessen werden (32% der Patientinnen mit Osteoporosebefund); 11 der Frauen wiesen gleichzeitig eine Hypovitaminose D auf, weswegen ursächlich in diesen Fällen eine Malassimilation mit verminderter enteraler Kalziumresorption in Frage kommt. Allenfalls scheint die Messung von Kalzium im Rahmen eines Osteoporose-Screenings von Wichtigkeit zu sein gerade in Anbetracht der Notwendigkeit des Beginns einer Therapie mit Bisphosphonaten, welche an sich bereits eine Hypokalzämie

induzieren können [28, 29]. Insgesamt war die Auswertung der restlichen Laborparameter (TSH, ALP, Phosphat) wenig richtungsweisend aufgrund der geringen Fallzahl.

Eine verminderte Knochendichte ist bei älteren Frauen ein starker Risikofaktor für Frakturen. Bei dieser Studie wiesen 74% der Probandinnen (n= 54) einen pathologischen Knochendichtebefund auf. Dabei ergab sich ein FRAX- Risiko > 20% für Frakturen allgemein und > 3% für Oberschenkelfrakturen bei 43% dieser Frauen (davon 18 (=78%) mit Osteoporose, 5 (= 22%) mit Osteopenie). Hauptsächlich waren Frauen zwischen dem 70.-88. Lebensjahr betroffen. Somit überschritten laut SÜGAM-Leitlinie für Osteoporose 32% (n= 23) der Gesamtzahl der getesteten Probandinnen die Therapieschwelle, womit der Beginn einer antiresorptiven Therapie indiziert ist. In einer vergleichbaren Studie bei präventiver Knochendichtemessung bei postmenopausalen Frauen in Deutschland überschritten 30% die Therapieschwelle [30].

7. Schlussfolgerung

Aufgrund der geringen Patientenzahl lassen die Ergebnisse dieser Arbeit eingeschränkte Schlussfolgerungen zu. Es konnte gezeigt werden, dass bei asymptomatischen Frauen ab 65 Jahren ohne akuter Fraktur und ohne bekannter Osteopenie/-porose durch aktives Screening und präventiver Durchführung einer DEXA jene erkannt werden können, welche durch eine gezielte Therapie Frakturen vorbeugen können. Die Erfassung jener Risikofaktoren, welche für den FRAX-Kalkulator für die Berechnung des 10-Jahres-Frakturrisikos benötigt werden, scheinen allenfalls von Vorteil zu sein. Der FRAX-Algorithmus liefert gerade bei osteopenischen Knochendichtebefunden eine bedeutende Entscheidungshilfe für die Indikation einer antiresorptiven Therapie. Die Durchführung eines Basislabors ermöglicht sekundäre Ursachen auszuschließen bzw. zu erkennen, wobei im höheren Lebensalter häufig von einer primären Osteoporose ausgegangen werden kann; gerade auch in Anbetracht der Tatsache, dass eine antiresorptive Therapie mit Bisphosphonaten indiziert sein könnte, sollte vorweg eine Hypokalzämie erkannt werden.

8. Abkürzungsverzeichnis

ALP:	alkalische Phosphatase
BMI:	Body-Mass-Index
BSG:	Blutsenkungsgeschwindigkeit
BII:	Billroth-II-Magenresektion
COPD:	Chronic Obstructive Lung Disease
DM:	Diabetes mellitus
DXA/DEXA:	Dual-Energy X-Ray-Absorptiometry
FRAX:	Fracture Risk Assessment Tool
GIT:	Gastrointestinaltrakt
TSH:	Thyreoida-stimulierendes Hormon
WHO:	World Health Organisation
WK:	Wirbelkörper

9. Abbildungs- und Tabellenverzeichnis

Abbildung 2) Verteilung von Normalbefund, Osteopenie und Osteoporose.....	11
Abbildung 3) Indikation für Beginn einer antiresorptiven Therapie laut FRAX-Risiko.....	14
Tabelle 1) Prävalenz der Osteoporose bei ≥ 65 Jährigen pro 100 Personen in Italien.....	5
Tabelle 2) Verteilung der Knochendichteergebnisse in den Altersgruppen.....	11
Tabelle 3) Verteilung der Risikofaktoren nach Knochendichtebefund.....	13
Tabelle 4) Verteilung der Vitamin D Werte nach Knochendichtebefund.....	13
Tabelle 5) Verteilung pathologischer Laborwerte nach Knochendichtebefund.....	14

10. Danksagung

Ein großes Dankeschön an meinen Betreuer Dr. Alfred Psailer. Er stand mir mit engagierter Art und Weise schon im Laufe meiner gesamten Ausbildung stets zur Seite, danke Alfred!

Bedanken möchte ich mich auch bei allen anderen, welche zur Verwirklichung dieser Diplomarbeit beigetragen haben.

11. Anhang

Osteoporose - Fragebogen

Name:

Alter:

Datum:

Gewicht:

Größe:

BMI:

Anamnese:

- WK Fraktur
- Femurfrakturen bei einem Elternteil
- Nichtvertebrale Fraktur > 50 Jahre
- Chronische Immobilität
- Essstörung
- Alkoholismus
- Starker Nikotinkonsum
- >2 Stürze / Jahr
- Menopause unter 45 Jahre
- Hyperthyreose
- Chronisch entzündliche rheumatische Erkrankungen
- BII / Gastrektomie
- Chronische Darmerkrankungen
- Chronische Krankheiten von Niere, Leber, Blut, Lunge, Pankreas
- Therapie mit Antiepileptika, Antidepressiva, Schlafmittel, Aromatasehemmer
- Glitazone, Heparin chronisch, Kortison chronisch, Transplantationsmedikamente

Untersuchungen:

- Osteodensitometrie LWS und Femur:
T-Score LWS: _____ T-Score Femur: _____
- FRAX Kalkulator: → Frakturen allgemein: _____% Oberschenkelfrakturen: _____%
- Sturzrisikoerhebung
- Basislabor → pathologische Laborbefunde:

12. Literaturverzeichnis

1. Baum E, Peters KM. The diagnosis and treatment of primary osteoporosis according to Current guidelines. Dtsch Arztebl Int. 2008 Aug;105(33):573-81. Epub 2008 Aug 15
2. Kanis JA, McCloskey EV, Johansson H, Cooper C, Rizzoli R, Reginster JY; Scientific Advisory Board of the European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis and Osteoarthritis (ESCEO) and the Committee of Scientific Advisors of the International Osteoporosis Foundation (IOF). European guidance for the diagnosis and management of Osteoporosis in postmenopausal women. Osteoporos Int. 2013 Jan;24(1):23-57. doi: 10.1007/s00198-012-2074-y. Epub 2012 Oct 19
3. FRAX Kalkulator. Available from: <https://www.shef.ac.uk/FRAX/>
4. Kasperk C. Ist ein Osteoporose-Screening sinnvoll? Der Radiologe. 2008 Jan;1:63-70
5. Peters KM. Osteoporose. Orthopädie und Unfallchirurgie up2date 2013; 8(5): 403-415 doi: 10.1055/s-0033-1346697
6. Tutela della salute e accesso alle cure anno 2013. Available from: http://www.istat.it/it/files/2014/07/salute_9-luglioDEF_14-luglio.pdf?title=Tutela+della+salute+e+accesso+alle+cure+-+10%2Fflug%2F2014+-+Testo+integrale.pdf
7. Persone con presenza di alcune malattie croniche per tipo di malattia e anno (quote percentuali sulla popolazione residente). Available from: http://www.istat.it/it/provincia-autonoma-bolzano-bozen/dati?q=gettable&dataset=DCCV_MALCRON&dim=35,0,20,3,12,0&lang=2&tr=0&te=0
8. Johnell O, Kanis J. Epidemiology of osteoporotic fractures. Osteoporos Int 2000; 16(Suppl2): S3-7
9. Niedhart C. Osteoporosis: Diagnostic and therapy according to the german guidelines. Z Orthop Unfall. 2016 Feb 4
10. Hausärztlicher Pfad -Osteoporose: SÜGAM, Rheumatologische Abteilung BZ; 2012. Available from: http://www.suegam.it/html/osteoporose_diagnose_therapie.html

11. Lim LS, Hoeksema LJ, Sherin K. ACPM Prevention Practice Committee. Screening for osteoporosis in the adult U.S. population: ACPM position statement on preventive practice. *Am J Prev Med.* 2009 Apr;36(4):366-75. doi: 10.1016/j.amepre.2009.01.013
12. http://www.dv-osteologie.org/dvo_leitlinien/osteoporose-leitlinie-2014
13. T.-T. Dam & S. Harrison & H. A. Fink & J. Ramsdell & E. Barrett-Connor & for the Osteoporotic Fractures in Men (MrOS) Research Group; Bone mineral density and fractures in older men with chronic obstructive pulmonary disease or asthma. *Osteoporos Int.* 2010 21:1341–1349
14. De Laet C, Kanis JA, Odén A, Johanson H, Johnell O, Delmas P, Eisman JA, Kroger H, Fujiwara S, Garnero P, McCloskey EV, Mellstrom D, Melton LJ 3rd, Meunier PJ, Pols HA, Reeve J, Silman A, Tenenhouse A. Body mass index as a predictor of fracture risk: a meta-analysis. *Osteoporos Int.* 2005 Nov;16(11):1330-8. Epub 2005 Jun1
15. Kanis JA, Borgstrom F, De Laet C, Johansson H, Johnell O, Jonsson B, Oden A, Zethraeus N, Pflieger B, Khaltaev N. Assessment of fracture risk. *Osteoporos Int.* 2005 Jun;16(6):581-9. Epub 2004 Dec 23
16. Cavalier E, Rozet E, Gadisseur R, Carlisi A, Monge M, Chapelle JP, Hubert P, Souberbielle JC, Delanaye P. Measurement uncertainty of 25-OH vitamin D determination with different commercially available kits: impact on the clinical cut offs. *Osteoporos Int.* 2010 Jun; 21(6):1047-51.doi:10.1007/s00198-009-1052-5. Epub 2009 Sep 9
17. Radspieler H, Neff M, Dambacher MA. Die Kombination Calcium/natives Vitamin D3 bietet eine wirksame und zugleich kostengünstige Möglichkeit sowohl zur Prophylaxe als auch zur Therapie der Osteoporose. *CF Journal* 2001 Mar;60-63
18. Baeksgaards L, Andersen KP, Hyldstrup L. Calcium and vitamin D supplementation increases spinal BMD in healthy postmenopausal women. *Osteoporos Int.* 1998;8(3):255-60
19. C. M. Weaver, D. D. Alexander, C. J. Boushey, B. Dawson-Hughes, J. M. Lappe, M. S. LeBoff, S. Liu, A. C. Looker, T. C. Wallace, D. D. Wang. Calcium plus vitamin D supplementation and risk of fractures: an updated meta-analysis from the National Osteoporosis Foundation. *Osteoporos Int.* 2016; 27: 367–376

20. Xiao Q, Murphy RA, Houston DK, Harris TB, Chow WH, Park Y. Dietary and supplemental calcium intake and cardiovascular disease mortality: the National Institutes of Health-AARP diet and health study. *JAMA Intern Med.* 2013 Apr 22;173(8):639-46
21. Paik JM, Curhan GC, Sun Q, Rexrode KM, Manson JE, Rimm EB, Taylor EN. Calcium supplement intake and risk of cardiovascular disease in women. *Osteoporos Int.* 2014 Aug;25(8):2047-56
22. Li K, Kaaks R, Linseisen J, Rohrmann S. Associations of dietary calcium intake and calcium supplementation with myocardial infarction and stroke risk and overall cardiovascular mortality in the Heidelberg cohort of the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition study (EPIC-Heidelberg). *Heart.* 2012 Jun;98(12):920-5.
23. Cranney A, Horsley T, O'Donnell S, Weiler H, Puil L, Ooi D, Atkinson S, Ward L, Moher D, Hanley D, Fang M, Yazdi F, Garritty C, Sampson M, Barrowman N, Tsertsvadze A, Mamaladze V. Effectiveness and safety of vitamin D in relation to bone health. *Evid Rep Technol Assess (Full Rep).* 2007 Aug;(158):1-235
24. Nevit MC, Cummings SR, Stone KL, Palermo L, Black DM, Bauer DC, Genant HK, Hochberg MC, Ensrud KE, Hillier TA, Cauley JA. Risk factors for a first-incident radiographic vertebral fracture in women \leq 65 years of age: the study of osteoporotic fractures. *J Bone Miner Res.* 2005 Jan;20(1):131-40
25. Bhattoa HP, Bettembuk P, Ganacharya S, Balogh A. Prevalence and seasonal variation of hypovitaminosis D and its relationship to bone metabolism in community dwelling postmenopausal Hungarian women. *Osteopor Int.* 2004 Jun;15(6):447-51
26. Gennari C. Calcium and vitamin D nutrition and bone disease of the elderly. *Public Health Nutr.* 2001 Apr;4(2B):547-59
27. Isaia G, Giorgino R, Rini GB, Bevilacqua M, Maugeri D, Adami S. Prevalence of hypovitaminosis D in elderly women in Italy: clinical consequences and risk factors. *Osteoporos Int.* 2003 Jul;14(7):577-82
28. Maalouf NM, Heller HJ, Odvina CV, Kim PJ, Sakhaee K. Bisphosphonate-induced hypocalcemia: report of 3 cases and review of literature. *Endocr Pract.* 2006 Jan-Feb;12(1):48-53

29. Do WS, Park JK, Park MI, Kim HS, Kim SH, Lee DH. Bisphosphonate-induced severe Hypocalcemia - A case report -. J Bone Metab. 2012 Nov;19(2):139-45
30. Piatek S, Wex T, Adolf D, Klose S, Westphal S, Amthauer H, Halangk W, Jahn O, Riebau C, Winckler S. [Preventive bone mineral density measurement in postmenopausal women. Differentiation of treatment of recommendations Guidelines of the Umbrella Organization for Osteology ("Dachverband Osteologie")]. Unfallchirurg. 2013 Jul;116(7)596-601