

Persönliche PDF-Datei für

Mit den besten Grüßen vom Georg Thieme Verlag

www.thieme.de

Dieser elektronische Sonderdruck ist nur für die Nutzung zu nicht-kommerziellen, persönlichen Zwecken bestimmt (z. B. im Rahmen des fachlichen Austauschs mit einzelnen Kollegen und zur Verwendung auf der privaten Homepage des Autors). Diese PDF-Datei ist nicht für die Einstellung in Repositorien vorgesehen, dies gilt auch für soziale und wissenschaftliche Netzwerke und Plattformen.

Verlag und Copyright:

Georg Thieme Verlag KG
Rüdigerstraße 14
70469 Stuttgart
ISSN

Nachdruck nur
mit Genehmigung
des Verlags



Labordiagnostik bei metabolischen Knochenerkrankungen – Möglichkeiten und Grenzen

Laboratory Analysis in Metabolic Bone Diseases: Possibilities and Limitations

Autoren

Uwe Lange¹, Monika Reuss-Borst²

Institute

- 1 Rheumatologie, Klinische Immunologie, Physikalische Medizin und Osteologie, Kerckhoff-Klinik, Universität Gießen, Bad Nauheim
- 2 Facharztpraxis für Innere Medizin, Klinikum Bad Bocklet, Bad Bocklet

Schlüsselwörter

Osteoporose, allgemeines Basislabor, Knochenstoffwechselmarker (Knochenbiomarker)

Key words

osteoporosis, general basic laboratory examinations, markers of bone turnover (bone biomarkers)

Bibliografie

DOI <http://dx.doi.org/10.1055/s-0042-114978>

Online-Publikation 2016 |

Akt Rheumatol

© Georg Thieme Verlag KG Stuttgart · New York

ISSN 0341-051X

Korrespondenzadresse

Prof. Uwe Lange

Rheumatologie, Klinische Immunologie

Physikalische Medizin und Osteologie

Kerckhoff-Klinik Universität Gießen

Benekestraße 2–8

61231 Bad Nauheim

Tel.: +49/6032/996 2101, Fax: +49/6032/996 2185

U.Lange@kerckhoff-klinik.de

ZUSAMMENFASSUNG

Ein wichtiges Tool in der Diagnostik und Differenzialdiagnostik osteologischer Erkrankungen stellt die Labormedizin dar. So dient das in der S3-Leitlinie Osteoporose empfohlene Basislabor zur Differenzierung zwischen primärer und sekundärer Osteoporose, was aufgrund der therapeutischen Konsequenzen von elementarer Bedeutung ist. Knochenumbaumarker geben zusätzliche Informationen zur Abschätzung der Dynamik des Knochenstoffwechsels. Die Knochenstoffwechselmarker finden vorwiegend als Orientierungshilfe bei der Therapieentscheidung, der Verlaufsbeobachtung unter einer osteospezifischen Medikation und im Compliance-Monitoring Anwendung. Ziel des vorliegenden Beitrages ist die Darlegung der Bedeutung der etablierten osteologischen Labordiagnostik bei metabolischen Knochenerkrankungen im Praxisalltag.

ABSTRACT

Laboratory tests are an important tool in the diagnostic and differential investigation of osteologic diseases. As recommended in the German S3 guideline for osteoporosis, a basic laboratory examination is essential for the differentiation between primary and secondary osteoporosis, and of prime importance for initiating an appropriate treatment. Markers of bone turnover may provide additional information regarding the dynamics of bone metabolism. They are mainly used to guide the choice of treatment and the monitoring of treatment response and patient compliance after the initiation of an anti-osteoporosis therapy. This paper aims to describe the significance of the established osteologic laboratory tests for metabolic bone diseases in everyday practice.

Labordiagnostik gemäß S3-Leitlinie Osteoporose

Der Knochen als stoffwechselaktives Gewebe unterliegt ständigen An- und Abbauprozessen. Bei der Osteoporose – als systemische Skeletterkrankung – liegt eine Minderung der Knochenmasse und Veränderung der Knochenstruktur mit konsekutiv erhöhter Frakturgefahr vor. Gemäß der S3-Leitlinie Osteoporose des Dachverbandes deutschsprachiger osteologischer Fachgesellschaften (DVO) dient die Labordiagnostik der Differenzierung zwischen primärer und sekundärer Osteoporose. Im ersten Fall imponiert das Labor komplett unauffällig. Bei den sekundären Osteoporoseformen sind hingegen schon im Routinelabor Auffälligkeiten gegeben

[1]. Bezüglich der allgemeinen Laborempfehlungen mit entsprechenden differenzialdiagnostischen Hinweisen sei auf ► **Tab. 1** verwiesen.

Allerdings ist zu beachten, dass im osteologischen Praxisalltag Laborkontrollen auch zur Verlaufskontrolle (je nach Ausgangsbefund und klinischer Risikosituation) angeraten werden. Beispielsweise können hierdurch mögliche Neuerkrankungen oder sich ändernde Laborkonstellationen zum Ausgangsbefund detektiert werden.

Empfehlung für die Praxis: Die Labordiagnostik dient der Abgrenzung primäre/sekundäre Osteoporose und ist hilfreich bei der Therapieentscheidung (beispielsweise stellt eine hochgradige Einschränkung der Nierenfunktion eine Kontraindikation für Bisphosphonate dar). Unter einer osteospezifischen Medikation dient das

► **Tab. 1** Osteologisches Basislabor mit entsprechenden differenzialdiagnostischen Hinweisen [Daten aus 1].

Laborwert	Differenzialdiagnostische Hinweise
Kalzium i.S.	↓ : Vitamin D-Mangel, Osteomalazie, Hypoparathyreoidismus ↑ : primärer Hyperparathyreoidismus, Tumor-Hyperkalzämie
Phosphat i.S.	↓ : primärer Hyperparathyreoidismus, phosphaturische Osteomalazie ↑ : Niereninsuffizienz
Kreatinin-Clearance/Glomeruläre Filtrationsrate	↓ : Niereninsuffizienz
Alkalische Phosphatase	↓ : Hypophosphatasie ↑ : erhöhter Knochenumbau, Osteomalazie, primärer Hyperparathyreoidismus, Knochenfiliae
Gamma-GT	↑ : Leber-/Gallenerkrankungen
Blutbild	hämatologische Erkrankungen, Anämie auch bei Malabsorption
Blutsenkung, CRP	↑ : entzündliche Erkrankung(en), Plasmozytom, Tumorleiden
Eiweißelektrophorese	Abklärung hämatologischer Erkrankungen, Plasmozytom, monoklonale Gammopathie unklarer Signifikanz
Thyroidea stimulierendes Hormon (TSH)	↓ : Hyperthyreose
Kalzium im Urin	↓ : Osteomalazie; bei hohem Serum-Kalzium Hinweis auf familiäre hypokalziurische Hyperkalzämie
Natrium i.S. (fakultativ)	↓ : z. B. bei Herzinsuffizienz
25-OH-Vitamin D3 (Einzelfallentscheidung)	↓ : Malabsorption, Osteomalazie ↑ : Vitamin D-Supplementation, Intoxikation
Testosteron (fakultativ)	↓ : Hypogonadismus
Tryptase (erweitertes Labor)	↑ : Mastozytose
Parathormon* (erweitertes Labor)	Interpretation nur in Kenntnis von Kalzium, Phosphat, Kreatinin

* indiziert bei pathologischen Kalziumwerten i.S. oder Malabsorption

Labor der Erkennung von aufgetretenen Kontraindikationen (Hyperkalzämie unter Vitamin D-Supplementation, Verschlechterung der Nierenfunktion, Hypokalzämie unter parenteraler Therapie mit Zoledronat und Denosumab) [2, 3].

Fallstricke einzelner Laborparameter

Kalzium

Präanalytik: Aufgrund der Eiweißbindung können sich differente Werte zeigen, je nachdem ob in liegender oder sitzender Position die Blutabnahme erfolgte. Empfohlen wird eine Abnahme nach 10 min Liegen. Längerer Venenstau begünstigt Flüssigkeitsaustritt in das Gewebe mit konsekutiver Erhöhung des intravasalen Eiweißanteils und Anstieg vom sCa^{++} .

Analytik: Nur das freie (ionisierte) Kalzium ist relevant, es macht 50 % vom Gesamtserum-Kalzium aus. 40 % vom Kalziumanteil sind an Albumin gebunden. Daher bei pathologischen sCa^{++} -Werten Albumin mitbestimmen bzw. das Gesamtprotein. Berechnung der Ca^{++} -Konzentration nach folgenden Formeln [1, 4]:

$\text{korrigiertes Kalzium} = \text{gemessenes Kalzium (mmol/l)} - 0,025 \times \text{Albumin (g/l)} + 1$

$\text{Korrigiertes Kalzium} = \text{gemessenes Kalzium (mmol/l)}: (0,6 + \text{Gesamteiweiß (g/dl)}): 19,4$

Differenzialdiagnostik bei erhöhtem sCa^{++} : neben den Differenzialdiagnosen in ► **Tab. 1** kommen Medikamente (Lithium, Thiazide) und auch endokrine Störungen (Morbus Addison, Hyperthyreose) in Betracht.

Phosphat

Empfehlenswert ist aufgrund der Beeinflussung durch Nahrungsmittel eine Nüchternblutentnahme [1].

Alkalische Phosphatase

Mittlerweile gibt es an die 15 Isoenzyme (u. a. aus Dünndarm, Plazenta, Nieren, Knochen). Bei erhöhter Gesamtserum-AP empfiehlt sich eine Bestimmung der Knochenspezifischen-AP. Auch die Gamma-GT kann hilfreich bei der Differenzierung (Magen/Darm – Knochen) sein.

25-OH-Vitamin D

Das „Speichervitamin D3“ gibt Auskunft über die aktuelle Versorgung. Allerdings variieren die Messmethoden und Ergebnisse deutlich [5, 6]. Eine Analyse ist zu empfehlen bei v. a. einer Unterversorgung, Osteomalazie und/oder Malabsorption sowie Risikoprofilen (gastrointestinale Erkrankungen, Migranten, Antikonvulsiva). Verlaufskontrollen sind unter einer initiierten Substitutionstherapie und Malabsorption sinnvoll zur entsprechenden Dosisanpassung.

1,25(OH)₂-Vitamin D

Die biologisch und hormonell hochaktive Form von Vitamin D ist das Kalzitriol (1,25-Dihydroxycholecalciferol). Es ist erst spät bei einem Vitamin D-Mangel reduziert, weshalb das 25-OH-Vitamin D den „Körperspeicher“ besser widerspiegelt. Erhöhte 1,25(OH)₂-Vitamin D Spiegel finden sich bei idiopathischer Hyperkalziurie, paraneoplastischen Hyperkalzämien und Sarkoidose. Bei renaler Hy-

droxylierungsstörung (reduzierte 1α -Hydroxylase-Aktivität) des 25-OH-Vitamin D zu $1,25(\text{OH})_2$ -Vitamin D (z. B. bei hochentzündlichen rheumatischen Erkrankungen, eingeschränkter Nierenfunktion) kann eine Messung indiziert sein. Generell wird jedoch für die Abschätzung der Vitamin D Versorgung die Analyse von 25-OH-Vitamin D als sinnvoll erachtet.

Parathormon

Bei pathologischen sCa^{++} -Werten empfiehlt sich eine PTH-Bestimmung.

Präanalytik: Aufgrund einer Anfälligkeit für enzymatischen Abbau sollte eine rasche Zentrifugation (möglichst in Kühlzentrifuge) erfolgen, bei längerer Dauer bis zur Analyse Proben einfrieren. Differenzialdiagnosen je nach Laborkonstellation: PTH \uparrow , sCa^{++} \uparrow – Hinweis für primären Hyperparathyreoidismus; DD: multiple endokrine Neoplasie-MEN, familiäre hypokalziurische Hyperkalziämie-FHH PTH \uparrow , sCa^{++} \downarrow – Hinweis für sekundären Hyperparathyreoidismus; DD: Malabsorption, Vitamin D-Mangel, Niereninsuffizienz PTH \downarrow , sCa^{++} \uparrow – Hinweis für Tumorhyperkalziämie (infolge einer systemischen Sekretion von Parathormon-related Protein)

Testosteron

Fakultative Bestimmung bei Männern mit v. a. Hypogonadismus. Empfohlen wird eine morgendliche Blutentnahme (zirkadiane Rhythmik). Bei vermindertem Wert empfiehlt sich aufgrund von zeitlichen Schwankungen eine 2. Analyse an einem anderen Tag. Einfluss auf den Testosteronspiegel haben u. a. das Sexualhormonbindende Globulin (SHGB) [7], genetische Polymorphismen des SHGB-Gens und des Androgenrezeptors [8].

Tryptase

Eine Bestimmung empfiehlt sich bei v. a. eine Mastozytose, die ohne dermatologische Manifestation auftreten kann, sowie jüngeren Patienten mit unklarer Osteoporose. Es existiert eine Assoziation zwischen dem Tryptasespiegel und dem Ausmaß der Knochen-dichteminderung [9].

Übersicht und klinisch-praktische Bedeutung von Knochenbaumarkern

Der Knochen besteht aus biochemischer Sicht aus 3 Kompartimenten: Zellen (Osteoblasten, Osteoklasten, Osteozyten), organischer Matrix (90% Kollagen Typ I, 10% nichtkollagene Proteine) und kalziumreicher Mineralphase. Die diversen biochemischen Knochenbauparameter geben im Praxisalltag zusätzliche Informationen über die Dynamik des Knochenstoffwechsels und werden in Aufbau- und Abbaumarker gegliedert. Zusätzlich sind sie hilfreich bei der Therapieentscheidung, dem Therapiemonitoring und zur Compliance-Kontrolle, da sie rasch auf Knochenstoffwechselveränderungen reagieren. Unverändert stellen sie keine alleinige Entscheidungsgrundlage zur Einleitung einer osteospezifischen Medikation dar.

Abbau(Resorptions-)marker

Unterschieden wird bei den Knochenabbaumarkern zwischen Abbauprodukten des Kollagens und Osteoklasten-spezifischen Enzymen.

Serum-Crosslaps (NTX, CTX, β -Crosslaps, Crosslinks)

Beim osteoklastären Abbau kommt es zur Abspaltung vom C- oder N-terminalen Ende des Typ-I-Kollagens. Die Serum-Crosslaps umfassen die Spaltprodukte C-terminales Kollagen-Typ I Telopeptid (Crosslinks, CTX oder β -CTX) und N-terminales Kollagen-Typ I Telopeptid (NTX). Beide Marker können im Serum und Urin analysiert werden. Die CTX sind aktuell die am häufigsten verwendeten Serum-Biomarker für den Knochenstoffwechsel, u. a. wegen ihrer sehr guten Stabilität (auch bei Probenversendungen). Ein zirkadianer Rhythmus ist bei den Resorptionsmarkern bekannt (Anstieg zwischen 2:00–8:00 Uhr, Abfall 13:00–23:00 Uhr), weshalb eine standardisierte Abnahme zu empfehlen ist. Bei Nierenfunktionseinschränkung ($\text{GFR} \leq 30 \text{ ml/min}$) und Immobilisation (schon 2 Tage) lassen NTX und CTX ansteigen [10]. Die Resorptionsmarker können nach Fraktur(en) bis zu 6 Monate oder länger um 20–50% erhöht sein [10].

Pyridinolin (PYD), Desoxypyridinolin (DPD)

Die Kollagenmoleküle werden durch die Crosslinks Pyridinolin (PYD) und Desoxypyridinolin (DPD) untereinander verbunden. Bei der Knochenresorption werden die Crosslinks freigesetzt und unmetabolisiert renal eliminiert [11]. DPD findet sich in Knochen und Dentin, PYD kommt außer im Knochen auch in Knorpel, Sehnen und Blutgefäßen vor. Beide Biomarker werden im osteologischen Praxisalltag zunehmend weniger eingesetzt.

Tartrat-resistente saure Phosphatase (TRAP5b)

Sie gehört zu den Osteoklasten-spezifischen Enzymen und spiegelt die osteoklastäre Aktivität wider. Erhöhte Werte sind bei der Osteoporose und Knochenmetastasen beschrieben. Von Interesse ist, dass bei Leber- und Niereninsuffizienz die TRAP5b nicht akkumuliert [12], weshalb sie eine Alternative zu den dabei veränderten Kollagenmarkern darstellt. Aufgrund der reduzierten Stabilität sollten Proben gekühlt werden.

Aufbau(Formations-)marker

Die Gruppe der Knochenformationsmarker umfasst Kollagenmoleküle, Enzyme und Osteokalzin als direkte bzw. indirekte Osteoblastenprodukte.

Serum-Prokollagene (Prokollagen Typ I N-terminales Propeptid – PINP, Prokollagen Typ I C-terminales Propetid – PICP)

Während der Knochenformation wird Prokollagen Typ I als Vorläuferprodukt des Typ-I-Kollagens von Osteoblasten sezerniert. Dabei unterscheidet man nach der enzymatischen Abspaltung die Propeptide Prokollagen Typ I C-terminales Propetid (PICP) und Prokollagen Typ I N-terminales Propetid (PINP). Beide spiegeln die osteoblastäre Aktivität wider. PINP weist präanalytische Stabilität auf, und ist im Serum messbar. Falsch hohe Werte finden sich bei Leberzirrhose [13–15].

Knochenspezifische alkalische Phosphatase (bAP)

Sie wird während der Knochenformation aus der Osteoblastenmembran systemisch freigesetzt. Bei guter präanalytischer Stabilität erfolgt die Bestimmung im Serum. Erhöhte Werte finden sich bei Hyperthyreose, primären Hyperparathyreoidismus, Morbus Paget, Akromegalie, Knochenfiliae und Lebererkrankungen [13–15].

Osteokalzin (OC)

Es ist das häufigste nicht-kollagene knochenspezifische Protein und war einer der ersten Biomarker des Knochenmetabolismus. Sowohl Osteo- und Odontoblasten produzieren OC, wobei die Synthese abhängig ist von Vitamin K und D. OC ist an die Knochenmatrix gebunden, aber 20–30% sind systemisch messbar und daher ein Biomarker für die Osteoblastenentwicklung. Die Bestimmung kann aus EDTA und Serum erfolgen. OC wird überwiegend renal eliminiert und kann somit bei Niereninsuffizienz erhöht sein [13–15].

Empfehlung für die Praxis: Knochenmarker sollten stets zur gleichen Tageszeit evaluiert werden. Bei Lebererkrankungen wird bei den Formationsmarkern die Messung von OC empfohlen, bei Niereninsuffizienz die bAP. Im Rahmen frischer Frakturen oder nach chirurgischen Interventionen am Knochen können die Formationsmarker bis zu 1 Jahr erhöht sein [16].

Knochenbiomarker in der Praxisanwendung

Die Knochenbiomarker dienen aufgrund ihrer raschen Änderungen zur Abschätzung der Dynamik des Knochenmetabolismus vordergründig zum Therapie- und Compliance-Monitoring sowie der Erkennung von Non-Respondern [14, 15].

Frakturprädiktion

Uneinheitlich ist derzeit die Studienlage zur Frage, ob Knochenumbau-marker hilfreich in der Frakturprävention sind. So korrelieren die Marker CTX, DPD, NTX, PYD [17, 18] und OC und TRAP5b bei > 75-Jährigen mit der Knochendichte [18]. Die OFELY- und EPI-DOS-Studien belegen, dass Frauen mit erhöhten CTX- und PYD-Werten ein 2-fach erhöhtes relatives Risiko für Hüftfrakturen unabhängig von der Knochenmineraldichte hatten. Bei den Formationsmarkern traf dies jedoch nicht zu [19, 20]. Die biochemischen Marker erwiesen sich ebenso wenig als Frakturprädiktoren in der Study of Osteoporotic Fractures [17].

Therapie-Monitoring, -Compliance

Inzwischen ist bestens bekannt, dass Antiresorptiva die Resorptionsmarker vermindern und osteoanabole Medikamente die Formationsmarker erhöhen [18, 21]. Dabei sind Änderungen der Knochenbiomarker bei parenteraler Bisphosphonatgabe wesentlich rascher gegeben als unter oraler Applikation [22]. So ist eine signifikante Assoziation zwischen einer Abnahme von Knochenabbau-markern und eine Knochendichtezunahme unter antiresorptiver Behandlung zu beobachten [21, 23]. Vergleichbare Resultate zeigten sich auch unter einer Therapie mit dem RANKL-Hemmer Denosumab: Die Risikoreduktion für extravertebrale Frakturen war begleitet von einem signifikanten Abfall der Knochenbiomarker CTX und P1NP [24]. In der kürzlich publizierten TRIO Studie [25] wurden 172 Frauen mit einer CaD-Supplementation auf 3 verschiedene Bisphosphonate randomisiert. Dabei erreichten über 70% den Zielbereich für PINP und CTX sowie signifikante Unterschiede in der Knochendichte vs. den Non-Respondern. Die Knochenbiomarker können somit hilfreich zur Beurteilung einer Therapie im Praxisalltag sein. Unter Berücksichtigung einer abnehmenden Compliance mit zunehmender Therapiezeit, bieten sich die Knochenbiomarker ebenfalls zur Überprüfung einer osteospezifischen Langzeittherapie an. Problematisch gestaltet sich auch die geringe Resorption von oralen Bisphosphonaten. Zeigt sich daher im Pra-

xisalltag unter einer antiresorptiven Therapie keine Änderung der Resorptionsmarker, könnte dies auf eine verminderte Compliance, Einnahmeprobleme oder auch Resorptionsprobleme hinweisen und eine Umstellung auf parenterale Applikation begünstigen. Hilfreich können sich die Knochenbiomarker auch in einer Therapiepause erweisen. So ist bekannt, dass nach 5-jähriger Bisphosphonatgabe die Knochendichte im Verlauf wieder leicht abnimmt, bei parallel leichtem Anstieg der Knochenumbau-marker [26], die aber meist unter dem Ausgangsniveau vor Therapieinitiierung bleiben. Interessanterweise war das kumulative Risiko für extravertebrale Frakturen zwischen Therapiepause und fortgeführter Therapie gleich [26, 27]. Auch zur Therapieentscheidung können die Knochenbiomarker herangezogen werden, wenn beispielsweise ein erhöhter Knochenumsatz oder ein adynamer Knochenumsatz vorliegt. Beispielsweise zeigte sich bei hohen PINP-Werten unter einer Bisphosphonatgabe (Alendronat) eine größere Reduktion nicht-vertebraler Frakturen [23]. Vice versa könnte ein niedriger Knochenumsatz eher von einer osteoanabolen Medikation profitieren.

Empfehlung für die Praxis: Knochenbiomarker dienen vor allem der Verlaufsbeurteilung nach osteospezifischer Therapieinitiierung und zum Compliance-Monitoring. Sie stellen keineswegs eine alleinige Entscheidungsgrundlage zur Einleitung einer osteospezifischen Therapie dar.

FAZIT

- Die Labordiagnostik ist ein wichtiges osteologisches Hilfsmittel in der Diagnostik und Differenzialdiagnostik von metabolischen Knochenerkrankungen.
- Das osteologische Basislabor dient der Differenzierung zwischen primärer und sekundärer Osteoporose. Ferner kann es zur Therapieentscheidung und Erkennung von Kontraindikationen gegen eine osteospezifische Therapie bzw. zur Sicherstellung, dass nicht unter laufender Therapie Kontraindikationen gegen die Osteoporosemedikation auftreten, hilfreich sein.
- Knochenbiomarker dienen zur Abschätzung der Dynamik des Knochenstoffwechsels. Auch sie können hilfreich zur Therapieeinleitung sein. Die dominierende Rolle der Knochenbiomarker kommt dem Monitoring von Therapien und Compliance zu.

Interessenkonflikt

Nein.

Literatur

- Scharla S. Stellenwert des allgemeinen Labors in der Diagnostik und Verlaufskontrolle der Osteoporose. *Osteologie* 2015; 24: 211–214
- Fachinformation Prolia. www.fachkreise.amgen.de
- Scharla S, Lempert U. Case-Report: Hypercalcemia after Vitamin D supplementation with 20.000 IU every two weeks. *Osteoporos Int* 2013; 24 (Suppl 1): S322

- [4] Scharla S. Tumorhyperkalzämie. Nieren- und Hochdruckkrankheiten 2013; 42: 445–450
- [5] Fuleihan GE, Bouillon R, Clarke B et al. Serum 25-Hydroxyvitamin D Levels: Variability, Knowledge Gaps, and the Concept of a Desirable Range. *J Bone Miner Res* 2015; 30: 1119–1133
- [6] Scharla S, Lampert U. Variabilität der 25-Hydroxyvitamin D-Bestimmung in Abhängigkeit der Methodik. *Osteologie* 2012; 21: A48–A49
- [7] Vanbillemont G, Bogaert V, De Bacquer D et al. Polymorphisms of the SHGB gene contribute to the interindividual variation of sex steroid hormone blood levels in young, middle-aged, and elderly men. *Clin Endocrinol* 2009; 70: 303–310
- [8] Crabbe P, Bogaert V, De Bacquer D et al. Part of the interindividual variation in serum testosterone levels in healthy men reflects differences in androgen sensitivity and feedback set point: contribution of the androgen receptor polyglutamine tract polymorphism. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 92: 3604–3610
- [9] Van der Veer E, van der Goot W, de Monchy JGR et al. High prevalence of fractures and osteoporosis in patients with indolent systemic mastocytosis. *Allergy* 2012; 67: 431–439
- [10] Delmas PD, Eastell R, Garnero P et al. Committee of Scientific Advisors of the International Osteoporosis Foundation. The use of biochemical markers of bone turnover in osteoporosis. *Osteoporosis Int* 2000; 11 (Suppl 6): S2–S17
- [11] Watts NB. Clinical utility of biochemical markers of bone remodeling. *Clin Chem* 1999; 45 (8 Pt 2): 1359–1368
- [12] Halleen JM, Alatalo SL, Janckila AJ et al. Serum tartrate-resistant acid Phosphatase 5b is a specific and sensitive marker of bone resorption. *Clin Chem* 2011; 47: 597–600
- [13] Biegelmayer C, Dimai HP, Gasser RW et al. Biomarkers of bone turnover in diagnosis and therapy of osteoporosis: a consensus advice from an Austrian working group. *Wien Med Wochenschr* 2012; 162: 464–477
- [14] Schwetz V, Obermayer-Pietsch B. Knochenbaumarker. Übersicht und klinische Bedeutung. *Osteologie* 2015; 24: 215–218
- [15] Obermayer-Pietsch B, Schwetz V. Biochemische Marker des Knochenstoffwechsels und ihre Bedeutung. *Z Rheumatol* 2016; 75: 451–458
- [16] Akesson K, Kakonen SM, Josefsson PO et al. Fracture-induced changes in bone turnover: a potential confounder in the use of biochemical markers in osteoporosis. *J Bone Miner Metab* 2005; 23: 30–35
- [17] Bauer DC, Sklarin PM, Stone KL et al. Biochemical markers of bone turnover and prediction of hip bone loss in older women: the study of osteoporotic fractures. *J Bone Miner Res* 1999; 14: 1404–1410
- [18] Lenora J, Ivaska KK, Obrant KJ et al. Prediction of bone loss using biochemical markers of bone turnover. *Osteoporosis Int* 2007; 18: 1297–1305
- [19] Garnero P, Sornay-Rendu E, Claustrat B et al. Biochemical markers of bone turnover, endogenous hormones and the risk of fractures in postmenopausal women: the OFELY study. *J Bone Miner Res* 2000; 15: 1526–1536
- [20] van Daele PL, Seibel MJ, Burger H et al. Case-control analysis of bone resorption markers, disability, and hip fracture risk: the Rotterdam study. *BMJ* 1996; 312: 482–483
- [21] Black DM, Delmas PD, Eastell R. Once-yearly zoledronic acid for treatment of postmenopausal osteoporosis. *N Engl J Med* 2007; 356: 1809–1822
- [22] Saag K, Lindsay R, Kriegman A et al. A single zoledronic acid infusion reduces bone resorption markers more rapidly than weekly oral alendronate in postmenopausal women with low bone mineral density. *Bone* 2007; 40: 1238–1243
- [23] Bauer DC, Garnero P, Hochberg MC et al. Pretreatment levels of bone turnover and the antifracture efficacy of alendronate: the fracture intervention trial. *J Bone Miner Res* 2006; 21: 292–299
- [24] Cummings SR, San Martin J, McClung MR et al. Denosumab for prevention of fractures in postmenopausal women with osteoporosis. *N Engl J Med* 2009; 361: 756–765
- [25] Naylor KE, Jacques RM, Paggiosi M et al. Response of bone turnover markers to three oral Bisphosphonate therapies in postmenopausal osteoporosis: the TRIO study. *Osteoporosis Int* 2015 doi: 10.1007/s00198-015-3145-7
- [26] Black DM, Schwartz AV, Ensrud KE et al. Effects of continuing or stopping alendronate after 5 years of treatment: the Fracture Intervention Trial Longterm Extension (FLEX): a randomized trial. *JAMA* 2006; 296: 2927–2938
- [27] Black DM, Reid IR, Boonen S et al. The effect of 3 versus 6 years of zoledronic acid treatment of osteoporosis: a randomized extension to the HORIZON-Pivotal Fracture Trial (PFT). *J Bone Miner Res* 2012; 27: 243–254