

Journal für
Mineralstoffwechsel

Zeitschrift für Knochen- und Gelenkserkrankungen
Orthopädie • Osteologie • Rheumatologie

**Alkoholinduzierte Reaktion der
Knochenmineraldichte: eine
Übersicht**

Malik P

Journal für Mineralstoffwechsel

2008; 15 (3), 123-128

Offizielles Organ der
Österreichischen Gesellschaft
zur Erforschung des Knochens und
Mineralstoffwechsels



Österreichische Gesellschaft
für Orthopädie und
Orthopädische Chirurgie



Österreichische Gesellschaft
für Rheumatologie



Homepage:

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

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

Krause & Pachernegg GmbH
Verlag für Medizin und Wirtschaft,
A-3003 Gablitz

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

Alkoholinduzierte Reduktion der Knochenmineraldichte: eine Übersicht

P. Malik

Kurzfassung: Diese Arbeit liefert einen Überblick über klinische Studien, die den Einfluss von Alkohol auf die Knochendichte untersuchen. Auch wird auf In-vitro- und Tierversuchstudien Bezug genommen. Alkohol scheint ein Risikofaktor für die Entwicklung einer Osteopenie zu sein. Ferner ist auch die Frakturheilung bei Patienten mit vermehrtem Alkoholkonsum verzögert. Verschiedene Einflussfaktoren, die bei alkoholkranken Patienten in besonderem Maße vorhanden sind, wie mangelnde Bewegung oder Fehlernährung, erschweren den Blick auf die reine Wirkung des Ethanol

auf den Knochen. Weibliche alkoholabhängige Patientinnen sind besonders schlecht untersucht. Bei Patienten mit Alkoholabhängigkeit und Vorliegen anderer Risikofaktoren ist eine Abklärung des Knochendichtestatus indiziert.

Abstract: Alcohol-Induced Reduction of Bone Mineral Density: An Overview. This review focuses on clinical studies examining the influence of alcohol/ethanol on bone mineral density. To a lesser extent, in vitro- and animal model studies are mentioned.

Alcohol seems to be a risk factor for developing osteopenia. Furthermore, fracture healing in patients with increased alcohol intake is protracted. Many other factors, like malnutrition or decreased physical activity, complement the development of alcohol-induced osteopenia and therefore it is difficult to extract the sole skeletal effect of ethanol. Female alcoholic patients are not well-examined. In summary, patients with alcohol dependency and other risk factors should undergo a careful examination of their bone status. **J Miner Stoffwechs 2008; 15 (3): 123–128.**

■ Einleitung

Bereits seit den 60er-Jahren des 20. Jahrhunderts wird Alkohol bzw. übermäßiger Konsum von Alkohol etwa im Rahmen einer Alkoholabhängigkeit als Risikofaktor für die Entwicklung einer Osteoporose genannt [1]. Als Hauptursache für eine verminderte Knochenmineraldichte nach längerem Alkoholkonsum wird eine verminderte Knochenbildung durch Störung der Osteoblastenfunktion angeführt, während die Knochenresorption nur zu einem geringen Maße betroffen scheint [2, 3]. Histomorphometrische Studien haben gezeigt, dass sich alkoholinduzierter Knochenverlust von durch andere Ursachen herbeigeführtem Knochenverlust unterscheidet [4, 5]. Bei alkoholinduzierter Osteopenie sind im Gegensatz zu z. B. postmenopausalen Veränderungen sowohl die Compacta als auch die Spongiosa betroffen. Ausschlaggebend scheint eine Zufuhr von Ethanol über einen längeren Zeitraum zu sein, während kurzzeitiger bzw. einmaliger Alkoholkonsum keinen Einfluss auf die Knochendichte hat [6]. Auf histologischer Ebene wurde eine Reduktion der Osteoblastenzahl, der Osteoidsynthese sowie der Osteoidmineralisationsrate gefunden.

Aufgrund des erhöhten Frakturrisikos [7, 8] sowie der damit verbundenen hohen Rehabilitationskosten sind Osteoporose und Osteopenie bei alkoholkranken Patienten, die *per se* bereits ein erhöhtes Sturz- und Verletzungsrisiko aufweisen [9, 10], von großer Bedeutung. Neben diesen Risikofaktoren trägt die bei Alkoholkranken oft reduzierte Compliance zu einem verzögerten Heilungsverlauf bei [11]. Somit ist eine rechtzeitige Erkennung und Behandlung einer Osteopenie/Osteoporose bei Alkoholabhängigkeit ein wichtiger Schritt, um weitere Schäden zu vermeiden.

In folgender Übersicht sollen einige rezente klinische Studien zum Thema gezeigt werden, in geringerem Umfang möchte ich auf In-vitro-Zellstudien sowie Versuche am Tiermodell einge-

hen. Auf wichtige Einflussfaktoren auf die Knochenmineraldichte, die bei alkoholkranken Patienten vorliegen, soll in besonderem Maße eingegangen werden.

■ Pathophysiologische Mechanismen

Untersuchungen an biochemischen Markern des Knochenbaus (z. B. Osteocalcin im Plasma) und -abbaus (wie Prokollagen-I-Carboxyterminalpeptid) [5, 12] haben gezeigt, dass Knochenverlust vor allem durch eine Reduktion des Knochenbaus und weniger durch eine vermehrte Knochenresorption geschieht. Andere Studien mit alkoholinduzierter verminderter Knochenneubildung und gesteigerter Knochenresorption scheinen zum vorher Erwähnten diskrepant [13, 14], erklären sich aber durch histomorphometrische Befunde: Die aktiven Formations- und Resorptionsoberflächen als Teil der Gesamtformations- und -Resorptionsoberflächen sind bei alkoholinduzierter Osteopenie deutlich vermindert (von 60–80 % auf unter 60 %). Die Imbalance zwischen Knochenneubildung und -resorption resultierte in einer vermehrten totalen Resorptionsoberfläche trotz verminderter aktiver Resorptionsoberfläche [15]. Dies bedeutet also, dass in der allgemein verringerten „aktiven Zone“ die Resorptionsrate so hoch ist, dass der „absolute“ Resorptionswert dennoch erhöht ist.

Hinsichtlich einer ausführlichen Darstellung relevanter In-vitro-Studien soll auf die Übersicht von Chakkalakal [16] verwiesen werden. Die Umwandlung mesenchymaler Stammzellen im Knochenmark in Osteoblasten sowie deren Wachstum scheint im Knochenmark alkoholkranker Patienten mit Osteopenie gestört [17]. Diese Stammzellen werden durch Alkohol auch vermehrt zu Adipozyten umgewandelt [18]. Das Zellwachstum von Osteoblasten in der Zellkultur wird durch Alkohol dosisabhängig gehemmt [19–21]. Dabei scheinen Interleukine (IL-1 und IL-6) [22, 23] sowie TNF eine Rolle zu spielen [21].

Bezüglich einer verzögerten Frakturheilungsrate wurde eine Reduktion der Osteoblastenzahl, der Osteoidsynthese sowie der Osteoidmineralisationsrate gefunden [24–26]. Da die Osteoblastendifferenzierung im Knochenmark durch Alkohol

Korrespondenzadresse: Dr. Peter Malik, Abteilung für Biologische Psychiatrie, Universitätsklinik für Psychiatrie, Medizinische Universität Innsbruck, A-6020 Innsbruck, Anichstraße 35, E-Mail: peter.malik@i-med.ac.at

gehemmt wird, werden vermehrt mesenchymale Stammzellen fehldifferenziert und können so nicht zur Reparatur des Knochens beitragen. Zusätzlich ist die verzögerte Knochenheilung vermutlich durch eine Inhibition der Knochenformation an der Frakturstelle erklärbar [27, 28]. Auch Malnutrition stellt einen zusätzlichen Risikofaktor für eine verzögerte Knochenheilung dar [29]. Dies wurde bisher jedoch noch nicht speziell bei alkoholabhängigen Patienten untersucht.

■ Tiermodelle

Untersuchungen zur alkoholinduzierten Knochendichteminderung wurden in der Literatur vor allem an Ratten und Mäusen durchgeführt. Jedoch wird die Umsetzbarkeit dieser Studien auf den Menschen kontrovers diskutiert [16]. Die verschiedenen Studien sind sehr divergent im Design und deswegen nur schwer vergleichbar. In den meisten Studien zeigt sich, dass wie in den Humanstudien die Knochenformation durch Alkohol inhibiert wird.

Eine Untersuchung von Hefferan et al. [30] legt die Vermutung nahe, dass mangelnde Bewegung bei Ratten (die daran gehindert werden, ihre Hinterbeine zu bewegen, was ein Modell für mangelnde Bewegung beim Menschen darstellt) einen additiven Effekt zum schädlichen Einfluss des Alkohols auf die Knochenformation aufweist. Dies ist beim Menschen bis jetzt noch nicht eindeutig untersucht, wird jedoch im nächsten Abschnitt nochmals diskutiert. Callaci et al. [31] zeigten an Ratten, dass „binge drinking“ ebenso schädlich wie kontinuierlicher Alkoholkonsum für den Knochen ist. Unter „binge drinking“ versteht man den exzessiven Alkoholkonsum innerhalb eines kurzen Zeitraums, um eine Berausung möglichst rasch zu erzielen.

■ Klinische Studien an Patienten

Laitinen et al. [32] fanden keine Reduktion der Knochenmineraldichte bei männlichen Alkoholikern ohne andere Einflussfaktoren wie Leberzirrhose oder Hypogonadismus. Dies könnte darauf zurückzuführen sein, dass die Patienten eine höhere Kalziumzufuhr, welche im Studiendesign durch ein Ernährungsprotokoll festgestellt wurde, aufwiesen.

Dieses Beispiel zeigt nur zu gut häufig auftretende Probleme im Studiendesign: Wichtige Einflüsse, die die Sicht auf die direkte Auswirkung von Alkohol auf den Knochen in vivo behindern, sind bei alkoholabhängigen Patienten in großem Ausmaß vorhanden (Tab. 1). So stellen sich Variablen wie Alter, Geschlecht, Ethnizität, Körpergewicht sowie Dauer und Menge des Alkoholkonsums in großer Divergenz dar. Auch haben schädliche Einflüsse wie Rauchen, ungesunde Ernährung, wenig Sonnenlichtexposition und mangelnde Bewegung, die bei den erwähnten Patienten besonders häufig sind, einen additiven Effekt zu Alkohol. Weiters treten verschiedene Komorbiditäten wie Lebererkrankungen bei Alkoholikern besonders häufig auf. Vor allem in Bezug auf das Alter werden leider oft auch alte Patienten über 60 Jahre eingeschlossen; somit ist es oft schwierig, die senile Osteoporose als Ursache für eine Knochenmineraldichteminderung herauszufiltern. Einzige in einer Studie von Bikle [15] wurden jüngere (26–45 Jahre)

Tabelle 1: Risikofaktoren für die Veränderung der Knochenmineraldichte beim alkoholabhängigen Patienten

- Nikotinkonsum
- Mangelnde UV-Exposition durch sozialen Rückzug
- Mangelnde physische Aktivität
- Niedriges Körpergewicht durch schlechte Ernährung
- Verminderte Protein- und Kalziumaufnahme/Malnutrition
- Leberzirrhose
- Andere Komorbiditäten
- Alkohol/Ethanol direkt toxisch (?)

und ältere (46–68 Jahre) männliche Alkoholiker miteinander verglichen, hier zeigten sich bei den älteren Patienten wie erwartet erniedrigte Raten von Knochenformation und -resorption, während diese bei den jüngeren Patienten im Vergleich zu den alters- und geschlechtsgemachten Normwerten offensichtlich erhöht waren.

Ein erniedrigter Vitamin-D-Spiegel bei Alkoholkrankheit wurde in einigen Studien gefunden [33–35]. Die Versorgung des Körpers mit Vitamin D begründet sich vor allem durch die Synthese von Cholecalciferol in der Haut durch UV-Licht. Nur ein kleiner Anteil wird über die Nahrung aufgenommen. Somit könnte eine verminderte Exposition gegenüber Sonnenlicht, wie es bei Alkoholikern oft der Fall ist, und in geringerem Maße eine Malnutrition für diesen Vitamin-D-Mangel mit konsekutivem sekundären Hyperparathyreoidismus verantwortlich sein.

In den wenigen an weiblichen Patienten durchgeführten Studien zeigt sich, dass die Knochenmineraldichte bei alkoholabhängigen Frauen weniger stark verändert ist als bei Männern. Eine Erklärung hierfür könnte sein, dass die Trinkmenge und -dauer bei den untersuchten Frauen oft geringer ist als bei männlichen Alkoholikern [36, 37]. Hohe Östrogenspiegel im Serum, die z. B. auch im Tierversuch [38] nachgewiesen werden konnten, könnten zusätzlich protektiv wirken. Interessanterweise existieren einige Studien, die mäßigen Alkoholkonsum als protektiven Faktor bei postmenopausalen Frauen zeigen [39–41]. Dem scheint zugrunde zu liegen, dass der beschleunigte Knochenumbau, der normalerweise bei diesen Patientinnen auftritt, durch Alkohol supprimiert wird. In den erwähnten Studien werden erhöhte Östrogenspiegel einerseits sowie erniedrigte Parathormonspiegel andererseits dafür verantwortlich gemacht.

Besonders schwierig ist bei allen Studien im Alkoholbereich die genaue Bestimmung der Alkoholmenge und -dauer sowie Abstinenzzeiten. Konsensus ist hier derzeit der „patient self report“ mittels „time line follow back calendar“ (TLFB) [42]. In vielen älteren Studien ist dieser nicht vorhanden, die genaue Bestimmung der Trinkmenge bleibt oft im Dunkeln. Oft werden auch überwiegend alkoholranke Patienten mit relativ niedriger Trinkmenge pro Tag inkludiert, bei denen sich die negativen Effekte des Alkohols wahrscheinlich weniger zeigen.

Nur in vier bisher durchgeführten Studien wurde ein klarer Zusammenhang des Ausmaßes der reduzierten Knochenmineraldichte mit Dauer der Alkoholabhängigkeit [43, 44] bzw. Alkoholmenge [45, 46] gezeigt.

Laitinen et al. [43] postulierten, dass die erwähnten Veränderungen nach Alkoholabstinenz wieder reversibel seien. In erwähnter Studie an 27 Patienten begründete sich dies auf einer Normalisierung von Knochenanbau- und -abbaumarkern nach zwei Wochen. Auch andere Studien geben an, dass sich der Knochenstoffwechsel nach einer gewissen Abstinenzdauer normalisiert [35]. Peris et al. [47] untersuchten die Knochenmineraldichte bei männlichen Alkoholikern, welche sich signifikant niedriger als in der Kontrollgruppe zeigte, sowie Plasmaspiegel von Osteocalcin und 25-Hydroxyvitamin D₃. Initial niedrige Osteocalcinwerte stiegen nach einer kontrollierten Abstinenzdauer von zwei Jahren wieder an, genauso wie die absoluten Knochendichtewerte.

Diese „Erholung“ des Knochens – respektive der Knochenformation – stellt einen wichtigen Ansatzpunkt für zukünftige longitudinale Studien dar.

Da viele Alkoholiker auch nikotinabhängig sind [48], ist der schädliche Einfluss des Rauchens bei Trinkern von großem Interesse. In der entsprechenden Literatur [49, 50] wurde bereits beschrieben, dass Rauchen eine negative Wirkung auf die Knochenformation ausübt. Genauere Hinweise auf die zugrunde liegenden pathophysiologischen Mechanismen stehen noch aus. Ein Hinweis wurde von Chen [51] geliefert, der zeigte, dass Nikotin die Alkoholkonzentration im Blut reduziert und somit zu einem vermehrten Alkoholkonsum bei diesen Patienten führt, um dieselbe Wirkung zu erzielen.

Ein wichtiger Punkt, der in vielen Studien Berücksichtigung findet, ist das Körpergewicht bzw. der Ernährungsstatus. Es ist bekannt, dass niedriges Körpergewicht, niedrige Protein- und Kalziumaufnahme und niedrige physische Aktivität mit Osteoporose assoziiert sind [52, 53]. Da diese Faktoren bei Alkoholkranken gehäuft auftreten, ist ein besonderer Blick darauf notwendig. Santolaria et al. [54] zeigten eine positive Korrelation des Body-Mass-Index (BMI) mit der Knochendichte sowie einen Zusammenhang zwischen Malnutrition und erniedrigtem BMI. Dies wurde bestätigt durch eine kürzlich an unserer Klinik durchgeführte Untersuchung, wo sich ebenfalls dieser Zusammenhang zwischen BMI und Knochendichte zeigte [55].

Wichtig ist auch die Frage, welche Rolle Lebererkrankungen bei der Entwicklung einer alkoholinduzierten Knochendichtereduktion spielen. Bei Auftreten einer Leberzirrhose kommt es zu einer Störung des Vitamin-D₃-Metabolismus, vor allem durch eine gestörte intestinale Vitaminresorption. Auch Vitamin-K-Mangel [56], IGF-1-Defizienz [57] und Hypogonadismus [58] spielen eine wichtige Rolle. Die meisten publizierten Studien zum Einfluss von Alkohol auf den Knochenstoffwechsel erfolgten an Nichtzirrhotikern, in vielen wurde jedoch in Bezug auf eine Lebererkrankung nicht differenziert. Eine vergleichende Studie zwischen alkoholabhängigen Patienten mit und ohne Zirrhose existiert nach bestem Wissen des Autors nicht.

Die erniedrigte Knochendichte bei alkoholabhängigen Patienten bewirkt, wie eingangs erwähnt, auch ein erhöhtes Frakturrisiko. Peris et al. [59] führten eine Studie bezüglich Wirbelkörperfrakturen bei alkoholkranken Patienten durch. Da die Knochenmineraldichte bei den Patienten mit Frakturen zwar erniedrigt,

jedoch über der festgelegten Frakturschwelle war, machen die Autoren hier auch das erhöhte Auftreten von Traumata (z. B. Stürze) dafür verantwortlich. Dieses erhöhte Sturzrisiko wurde bei älteren männlichen Alkoholikern von Cawthon et al. [10] beschrieben. Clark et al. [60] berichteten über erniedrigte Knochenmineraldichte und Häufung von Frakturen bei einer großen Anzahl von alkoholabhängigen Frauen. Hier ist sicher erwähnenswert, dass auch ältere Patientinnen und solche mit Komorbiditäten nicht ausgeschlossen wurden.

Eine verzögerte Kallusbildung wurde in einer Studie bei alkoholabhängigen Patienten gezeigt [7]. Somit könnte auch erklärt werden, warum Frakturen bei Alkoholkranken schlechter heilen [60, 61]: Es ist also nicht nur eine postulierte schlechte Compliance bezüglich Rehabilitationsmaßnahmen dafür verantwortlich.

■ Schlussfolgerungen

Obwohl gerade in Bezug auf Zellstudien und Tiermodelle in den letzten Jahren zunehmend Studien publiziert wurden, sind viele offene Fragen bezüglich des Einflusses von Alkohol auf die Knochenmineraldichte beim Menschen noch ungeklärt. Wie aus den zitierten Studien ersichtlich, sind in den letzten Jahren wenige klinische Studien publiziert worden, wichtige Longitudinalstudien, die auch die Frage der Erholung des Knochens in der Abstinenz behandeln, fehlen leider. Alkoholassoziierte Variablen wie Trinkdauer und Trinkmenge sowie kumulative Abstinenzdauer müssen zum Großteil aus Patientenberichten abgeleitet werden, in älteren Studien war dies noch nicht mittels spezifischer Fragebögen wie TLFB standardisiert.

Schwierig scheint vor allem, den Einfluss von Komorbiditäten und anderen Faktoren vom Einfluss des Alkohols zu differenzieren. Eine wirkliche negative Korrelation zwischen Dauer der Alkoholabhängigkeit und somit kumulativ konsumierter Alkoholmenge auf der einen sowie der Knochenmineraldichte auf der anderen Seite konnte nur in vier bisherigen Studien gezeigt werden. Bei allen anderen in dieser Übersicht erwähnten Studien werden „Begleitfaktoren“ als Ursache gesehen. In der Literatur angeführte wichtige Einflussfaktoren sind niedriges Körpergewicht, niedrige Protein- und Kalziumaufnahme und niedrige physische Aktivität sowie geringe Exposition gegenüber UV-Licht. Nikotin und Lebererkrankungen werden in manchen Studien getrennt untersucht, in manchen leider jedoch nicht.

Gerade auch die Altersstruktur der untersuchten Patientenkollektive variiert sehr. Oft wurden wahllos Patienten von 20–85 Jahren inkludiert, ohne hier beispielsweise die senile oder postmenopausale Osteoporose mit in Betracht zu ziehen.

Die Knochenmineraldichte bei alkoholabhängigen Frauen ist in der Literatur weniger gut untersucht, in den publizierten Studien scheinen jene weniger von alkoholinduzierter Osteoporose betroffen, geringe Alkoholmengen wirken gegenüber postmenopausaler Osteoporose sogar protektiv.

Interessant wäre auch die Auswirkung verschiedener Alkoholkonsummuster auf den menschlichen Knochen. „Binge

- ethanol in rats. *Toxicol Sci* 2004; 82: 656–60.
24. Bikle DD, Genant HK, Cann C, Recker RR, Halloran BP, Strewler GJ. Bone disease in alcohol abuse. *Ann Intern Med* 1985; 103: 42–8.
25. Chappard D, Plantard B, Petitjean M, Alexandre C, Riffat G. Alcoholic cirrhosis and osteoporosis in men: a light and scanning electron microscopy study. *J Stud Alcohol* 1991; 52: 269–74.
26. Gonzalez-Calvin JL, Garcia-Sanchez A, Mundi JL. Effect of alcohol consumption on adult bone mineral density and bone turnover markers. *Alcohol Clin Exp Res* 1999; 23: 1416–7.
27. Elmali N, Ertem K, Ozen S, Inan M, Baysal T, Guner G, Bora A. Fracture healing and bone mass in rats fed on liquid diet containing ethanol. *Alcohol Clin Exp Res* 2002; 26: 509–13.
28. Brown EC, Perrien DS, Fletscher TW, Irby DJ, Aronson J, Gao GG, Hogue WJ, Skinner RA, Suva LJ, Ronis MJ, Hakkak R, Badger TM, Lumpkin CK Jr. Skeletal toxicity associated with chronic ethanol exposure in a rat model using total enteral nutrition. *J Pharmacol Exp Ther* 2002; 301: 1132–8.
29. Olofsson B, Stenvall M, Lundström M, Svensson O, Gustafson Y. Malnutrition in hip fracture patients: an intervention study. *Clin Nurs* 2007; 16: 2027–38.
30. Hefferan TE, Kennedy AM, Evans GL, Turner RT. Disuse exaggerates the detrimental effects of alcohol on cortical bone. *Alcohol Clin Exp Res* 2003; 27: 111–7.
31. Callaci JJ, Juknelis D, Patwardhan A, Sartori M, Frost N, Wezeman FH. The effects of binge alcohol exposure on bone resorption and biomechanical and structural properties are offset by concurrent bisphosphonate treatment. *Alcohol Clin Exp Res* 2004; 28: 182–91.
32. Laitinen K, Välimäki M, Lamberg-Allardt C, Kivisaari L, Lalla M, Kärkkäinen M, Ylikahri R. Deranged vitamin D metabolism but normal bone mineral density in Finnish noncirrhotic male alcoholics. *Alcohol Clin Exp Res* 1990; 14: 551–6.
33. Bjorneboe GE, Bjorneboe A, Johnsen J, Skylv N, Oftebro H, Gautvik KM, Hoiseth A, Morland J, Drevon CA. Calcium status and calcium-regulating hormones in alcoholics. *Alcohol Clin Exp Res* 1988; 12: 229–32.
34. Hickish T, Colston KW, Bland JM, Maxwell JD. Vitamin D deficiency and muscle strength in male alcoholics. *Clin Sci (Lond)* 1989; 77: 171–6.
35. Lindholm J, Steiniche T, Rasmussen E, Thamsborg G, Nielsen IO, Brockstedt-Rasmussen H, Storm T, Hyldstrup L, Schou C. Bone disorder in men with chronic alcoholism: a reversible disease? *J Clin Endocrinol Metab* 1991; 73: 118–24.
36. Frezza M, di Padova C, Pozzato G, Terpin M, Baraona E, Lieber CS. High blood alcohol levels in women. The role of decreased gastric alcohol dehydrogenase activity and first-pass metabolism. *N Engl J Med* 1990; 322: 95–9.
37. Lieber CS. Alcoholic liver disease: a public health issue in need of a public health approach. *Semin Liver Dis* 1993; 13: 105–7.
38. Chen JR, Haley RL, Hidestrand M, Shankar K, Liu X, Lumpkin CK, Simpson PM, Badger TM, Ronis MJ. Estradiol protects against ethanol-induced bone loss by inhibiting up-regulation of receptor activator of nuclear factor-kappaB ligand in osteoblasts. *J Pharmacol Exp Ther* 2006; 319: 1182–90.
39. Felson DT, Zhang Y, Hannan MT, Kannel WB, Kiel DP. Alcohol intake and bone mineral density in elderly men and women. The Framingham Study. *Am J Epidemiol* 1995; 142: 485–92.
40. Feskanich D, Korrick SA, Greenspan SL, Rosen HN, Colditz GA. Moderate alcohol consumption and bone density among postmenopausal women. *J Womens Health* 1999; 8: 65–73.
41. Rapuri PB, Gallagher JC, Balhorn KE, Ryschon KL. Alcohol intake and bone metabolism in elderly women. *Am J Clin Nutr* 2000; 72: 1206–13.
42. Sobell LC, Brown J, Leo GI, Sobell MB. The reliability of the Alcohol Timeline Followback when administered by telephone and by computer. *Drug Alcohol Depend* 1996; 42: 49–54.
43. Laitinen K, Lamberg-Allardt C, Tunninen R, Härkönen M, Välimäki M. Bone mineral density and abstention-induced changes in bone and mineral metabolism in non-cirrhotic male alcoholics. *Am J Med* 1992; 93: 642–50.
44. Peris P, Pares A, Guanabens N, Pons F, Martinez de Osaba MJ, Caballeria J, Rodes J, Munoz-Gomez J. Reduced spinal and femoral bone mass and deranged bone mineral metabolism in chronic alcoholics. *Alcohol Alcohol* 1992; 27: 619–25.
45. Gonzalez-Calvin JL, Garcia-Sanchez A, Bellot V, Munoz-Torres M, Raya-Alvarez E, Salvatierra-Rios D. Mineral metabolism, osteoblastic function and bone mass in chronic alcoholism. *Alcohol Alcohol* 1993; 28: 571–9.
46. Kim MJ, Shim MS, Kim MK, Lee Y, Shin YG, Chung CH, Kwon SO. Effect of chronic alcohol ingestion on bone mineral density in males without liver cirrhosis. *Korean J Intern Med* 2003; 18: 174–80.
47. Peris P, Pares A, Guanabens N, Del Rio L, Pons F, Martinez de Osaba MJ, Monegal A, Caballeria J, Rodes J, Munoz-Gomez J. Bone mass improves in alcoholics after 2 years of abstinence. *J Bone Miner Res* 1994; 9: 1607–12.
48. Sampson HW. Alcohol and other factors affecting osteoporosis risk in women. *Alcohol Res Health* 2002; 26: 292–8.
49. Hla MM, Davis JW, Ross PD, Yates AJ, Wasnich RD. The relation between lifestyle factors and biochemical markers of bone turnover among early postmenopausal women. *Calcif Tissue Int* 2001; 68: 291–6.
50. Szulc P, Garnero P, Claustrat B, Marchand F, Dubouef F, Delmas PD. Increased bone resorption in moderate smokers with low body weight: the Minos study. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87: 666–74.
51. Parnell SE, West JR, Chen WJ. Nicotine decreases blood alcohol concentrations in adult rats: a phenomenon potentially related to gastric function. *Alcohol Clin Exp Res* 2006; 30: 1408–13.
52. Duppe H, Gardsell P, Johnell O, Nilsson BE, Ringsberg K. Bone mineral density, muscle strength and physical activity. A population-based study of 332 subjects aged 15–42 years. *Acta Orthop Scand* 1997; 68: 97–103.
53. Nguyen TV, Center JR, Eisman JA. Osteoporosis in elderly men and women: effects of dietary calcium, physical activity, and body mass index. *J Bone Miner Res* 2000; 15: 322–31.
54. Santolaria F, Gonzalez-Reimers E, Perez-Manzano JL, Milena A, Gomez-Rodriguez MA, Gonzalez-Diaz A, de la Vega MJ, Martinez-Riera A. Osteopenia assessed by body composition analysis is related to malnutrition in alcoholic patients. *Alcohol* 2000; 22: 147–57.
55. Gasser RW, Malik P, Finkenstedt G, Kemmler G, Moncayo Naveda RC, Fleischacker WW, Kurz M. Low bone mineral density and impaired bone metabolism in young non-cirrhotic men with alcoholism: A cross sectional study. *Bone* 2006; 39: S21.
56. Nishiguchi S, Shimoi S, Kurooka H, Tamori A, Habu D, Takeda T, Kubo S. Randomized pilot trial of vitamin K2 for bone loss in patients with primary biliary cirrhosis. *Hepatology* 2001; 35: 543–5.
57. De Albuquerque Taveira AT, Fernandes MI, Galvao LC, Sawamura R, de Mello Vieira E, de Paula FJ. Impairment of bone mass development in children with chronic cholestatic liver disease. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2007; 66: 518–23.
58. Pignata S, Daniele B, Galati MG, Esposito G, Vallone P, Fiore F, Ricchi P, Pergola M. Oestradiol and testosterone blood levels in patients with viral cirrhosis and hepatocellular carcinoma. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1997; 9: 283–6.
59. Peris P, Guanabens N, Pares A, Pons F, del Rio L, Monegal A, Suris X, Caballeria J, Rodes J, Munoz-Gomez J. Vertebral fractures and osteopenia in chronic alcoholic patients. *Calcif Tissue Int* 1995; 57: 111–4.
60. Clark MK, Sowers MF, Dekordi F, Nichols S. Bone mineral density and fractures among alcohol-dependent women in treatment and in recovery. *Osteoporos Int* 2003; 14: 396–403.
61. Blake RB, Brinker MR, Ursic CM, Clark JM, Cox DD. Alcohol and drug use in adult patients with musculoskeletal injuries. *Am J Orthop* 1997; 26: 704–9; discussion 709–10.

ANTWORTFAX

JOURNAL FÜR MINERALSTOFFWECHSEL

Hiermit bestelle ich

ein Jahresabonnement
(mindestens 4 Ausgaben) zum
Preis von € 36,- (Stand 1.1.2009)
(im Ausland zzgl. Versandkosten)

Name

Anschrift

Datum, Unterschrift

Einsenden oder per Fax an:

Krause & Pachernegg GmbH, Verlag für Medizin und Wirtschaft,
Postfach 21, A-3003 Gablitz, **FAX: +43 (0) 2231 / 612 58-10**

Bücher & CDs
Homepage: www.kup.at/buch_cd.htm
