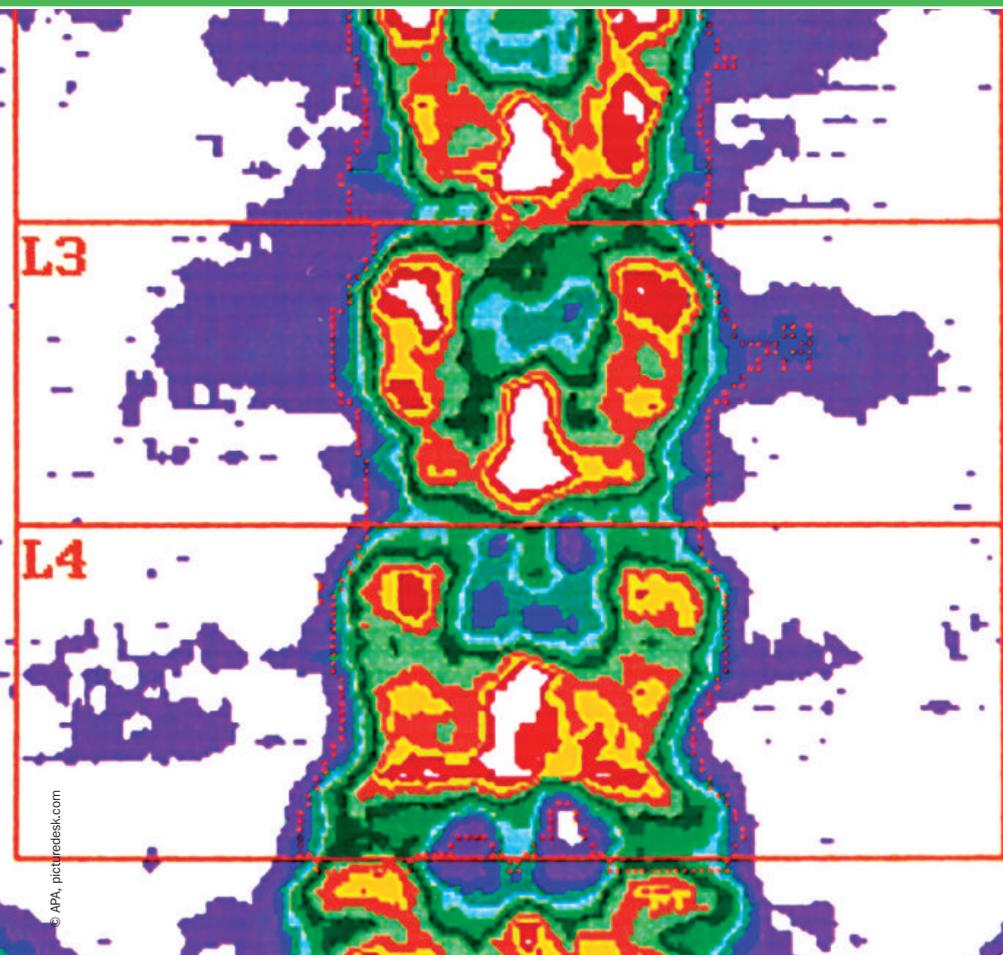


Diabetes und Knochen



modulieren das Frakturrisiko: Adipositas, Insulinmangel, Mangel an knochenanabolen Faktoren wie IGF-1, Entstehung von „advanced glycemc products“, niedriger Knochenumbau, gesteigerte renale Kalziumausscheidung, Vitamin D-Mangel, eingeschränkte Nierenfunktion, eventuell vorhandene diabetische Vaskulopathie, Retinopathie und Neuropathie sowie ein erhöhtes Sturzrisiko. Unklar ist bei vielen dieser Faktoren, wie wichtig jeder einzelne ist beziehungsweise welche Kombinationen besonders deletär sind.

Therapeutisch schauen die Empfehlungen derzeit nicht anders aus als für die Behandlung der „normalen“ postmenopausalen Osteoporose, primär hauptsächlich aufgrund fehlender Studien beziehungsweise fehlender Auswertungen bereits durchgeführter Studien dieses speziellen Patientenkollektivs. In den „DVO Guidelines 2009“ wird das Vorhandensein eines Diabetes mellitus Typ 1 als „mäßiger Risikofaktor“ bewertet; Diabetes mellitus Typ 2 findet dort noch keinen Niederschlag. In der Österreichischen Initiative „Arznei und Vernunft“ aus dem Jahr 2010 werden sowohl der Typ 1-Diabetes als auch der Typ 2-Diabetes als mögliche Ursache einer sekundären Osteoporose aufgelistet. Zu beachten ist, dass sich die Knochendichte frakturierter Typ 2-Diabetiker deutlich besser darstellen kann und auch häufig oberhalb der -2,5 Standardabweichungen im T-Score liegt. Die Einleitung entsprechender Maßnahmen muss dann eventuell auch deutlich früher erfolgen.

Krankheitsbild

In zahlreichen klinischen Studien wurde der Zusammenhang zwischen Diabetes mellitus und Osteoporose untersucht, zumal beide Krankheitsentitäten große Bevölkerungsanteile betreffen, weswegen jede mögliche wechselseitige Beeinflussung von großer Bedeutung ist.

Patienten mit Diabetes mellitus zeigen neben der Osteoporose eine Häufung von verschiedensten muskuloskelettalen

Der niedrige Knochenumbau bei Typ 1- und Typ 2-Diabetikern dürfte zu einer wesentlichen Beeinträchtigung der Knochenqualität und zu einer erhöhten Fraktur neigung führen. Das ist der Grund, wieso die Knochendichtemessung bei Diabetikern nur unzulänglich Auskunft über das Frakturrisiko gibt.

Von Harald Dobnig*

Aktuelle Entwicklungen

Diabetes mellitus beeinflusst den Knochen- und Mineralstoffwechsel in mannigfaltiger Weise. Während eine erniedrigte Knochendichte bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 1 typischerweise vorhanden ist, haben Patienten mit Typ 2-Diabetes mellitus meist eine normale oder erhöhte Knochendichte. Für beide Diabetesformen

scheint die Knochenbrüchigkeit für ein gegebenes Maß an Knochenmasse mäßig bis deutlich erhöht zu sein. Kürzlich publizierte Meta-Analysen bestätigen, dass Typ 1- und Typ 2-Diabetes mellitus mit einer erhöhten Frakturgefährdung einhergehen und wahrscheinlich beide Geschlechter gleichermaßen betroffen sind. Zahlreiche Faktoren führen zu den diabetischen Knochenveränderungen beziehungsweise

Erkrankungen beziehungsweise Komplikationen ihrer Grunderkrankung wie zum Beispiel neuropathische Arthropathien (mit dem Charcot-Fuß als gravierendstem Beispiel), eine allgemein eingeschränkte Gelenkbeweglichkeit, eine übermäßige Neigung zu Osteoarthrosen und Spinalkanalstenosen, Dupuytren'scher Kontraktur und Karpaltunnelsyndrom.

Die Osteoporose ist zugleich die häufigste metabolische Knochenerkrankung bei Patienten mit Diabetes mellitus und es gibt ausreichend Daten dafür, dass die „diabetische Osteopathie“ eine eigenständige pathophysiologische Entität darstellt.

In der „Iowa Women`s Health Study“, im Rahmen derer eine Kohorte von 32.089 postmenopausalen Frauen prospektiv über elf Jahre hindurch untersucht wurde, wurde berichtet, dass Frauen mit Diabetes mellitus Typ 1 zwölfmal häufiger eine hüftgelenksnahe Fraktur erlitten haben als in einer entsprechenden Kontrollgruppe. Auch Frauen mit Typ 2-Diabetes hatten immerhin noch ein 1,7-fach erhöhtes Hüftfrakturrisiko.

Beim Typ 1-Diabetes treffen die Einflüsse des Diabetes auf ein wachsendes Skelett, während bei späterem Auftreten die Epiphysenfugen geschlossen sind

und sich beispielsweise beim Typ 2-Diabetes in der Postmenopause Aspekte eines Geschlechtshormonmangels oder Hyperparathyreoidismus mit denjenigen der Grunderkrankung vermengen. Ganz wesentlich für den Einfluss des Diabetes mellitus auf den Knochenstoffwechsel beziehungsweise die Frakturneigung ist außerdem die Dauer der Erkrankung.

Diskutierte Ursachen

Reduktion des Knochenbaus

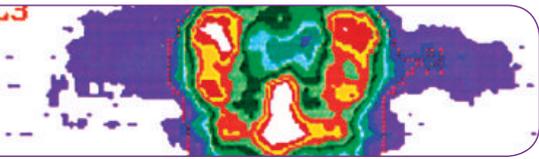
Histomorphometrische Untersuchungen bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 1 haben in der Mehrzahl der Studien ►►

„Diabetische Osteopathie“ beim Typ 1- und Typ 2-Diabetiker*

| | Typ 1 DM | Typ 2 DM |
|--|--|---|
| Pathologie | Insulinmangel Hyperglykämie | Insulinüberschuss bzw. Insulinresistenz Hyperglykämie |
| Beginn des DM | Im jüngeren Alter | Im mittleren/höheren Alter |
| | Kann Entwicklung der maximalen Knochenmassenentwicklung beeinflussen | Beeinflusst Entwicklung der maximalen Knochenmassenentwicklung nicht |
| BMI | Kann niedrig sein | Zumeist hoch |
| Mechanismen, die auf Knochen wirken | Kumulation „advanced glycosylation end products“ | Kumulation „advanced glycosylation end products“ |
| | Hypoparathyreoidismus | Hypoparathyreoidismus |
| | Niedriger Knochenumbau | Niedriger Knochenumbau |
| | Niedrige IGF-1-Produktion | Normale bis erhöhte IGF-1-Produktion durch Insulinüberschuss/-resistenz |
| | | Höhere „load“ durch Gewicht |
| | | Adipositas protektiv bei Sturz |
| | | Erhöhte Östrogen-, Adiponektin- und Leptinproduktion im Fettgewebe |
| Knochendichte | Meist niedrig | Meist erhöht (!) |
| Frakturrisiko | Deutlich erhöht | Erhöht (oft periphere Frakturen) |
| Behandlung | Insulin hat anabolen Effekt | Thiazolidindione erhöhen Frakturrisiko |
| | | Metformin erniedrigt Frakturrisiko |
| | | Insulin hat anabolen Effekt, aber Gebrauch kennzeichnet oft schwereren Verlauf des DM |
| | | Antiresorptive Substanzen dürften ähnlich gut wirken wie bei Nicht-Diabetikern |
| Komplikationen | Mikro- und makrovaskuläre Komplikationen erhöhen Frakturrisiko (z.B. direkte Auswirkungen einer Nephropathie, oder indirekt über Retinopathie, Neuropathie, cerebrovaskuläre Erkrankung) | |

*) Übersicht zu den wichtigsten klinischen Aspekten und pathophysiologischen Veränderungen, die zur „diabetischen Osteopathie“ beim Typ 1- und Typ 2-Diabetiker führen.

Tab. 1



► einen niedrigen Knochenumbau mit Verminderung der Knochenformation und zu einem geringeren Anteil auch der Knochenresorption gezeigt. Diese Ergebnisse spiegeln sich auch wider bei den Serummarkern des Osteoblastenstoffwechsels wie dem Osteocalcin, welches typischerweise bei diesen Patienten deutlich niedriger liegt. Bei einigen Patienten sind Marker der Knochenresorption (wie die Tartrat-resistente saure Phosphatase) erhöht, vermutlich auch aufgrund einer Einschränkung der Nierenfunktion.

Die Reduktion des Knochenbaus ist ein zentrales Thema in vielen Studien und hinsichtlich des auslösenden Mechanismus gibt es zahlreiche Erklärungsansätze. Diskutiert werden ein „funktioneller Hypoparathyreoidismus“, erhöhte Sklerostinspiegel verbunden mit einer Hemmung des WNT-Signaltransduktionsweges, ein Insulin- und IGF-1-

Mangel sowie das Auftreten sogenannter „advanced glycation end products“ (AGE), die bei Patienten mit Diabetes-erkrankung akkumulieren.

Relativer Hypoparathyreoidismus

In einer Studie, in der Patienten mit Diabetes mellitus schon durchschnittlich drei Jahre dialysiert wurden, zeigte sich neben einer nahezu Halbierung der Knochenappositionsrate (diese spiegelt die Matrix-Syntheseleistung der Osteoblasten wider) und einer verminderten Knochenresorptionsoberfläche auch ein deutlich niedrigerer Parathormonspiegel (PTH) sowie eine geringere Neigung, eine Knochenmarksfibrose zu entwickeln. Dieser „Hypoparathyreoidismus“ wurde auch bei Patienten mit Diabetes mellitus in früheren Stadien der CKD (chronic kidney disease) beschrieben. Trotz der Möglichkeit, dass auch ein Magnesiummangel zur Inhibierung der

PTH-Sekretion beigetragen haben mag, gab es in einer multivariaten Berechnung im Rahmen dieser Studie einen wesentlichen, Nicht-erklärbaren Unterschied im PTH/Kalzium-Quotienten zwischen Diabetikern und Nicht-Diabetikern. Obwohl es eine signifikante inverse Korrelation zwischen HbA1c-Werten und PTH-Spiegeln gab, schien doch die Dauer der Diabeteserkrankung ein wichtigerer Faktor für die niedrigeren PTH-Spiegel zu sein als das aktuelle Ausmaß der Hyperglykämie.

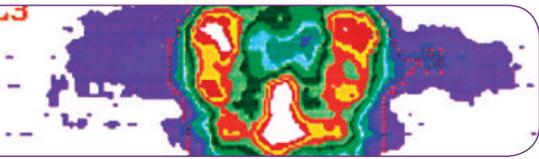
Als Ursachen für diesen „funktionellen Hypoparathyreoidismus“ können in der Literatur Hinweise auf eine eingeschränkte PTH-Sekretion von Nebenschilddrüsenzellen, die in einem hyperglykämischen Milieu gezüchtet werden, sowie eine Überexpression des Kalzium-sensing-Rezeptors (zumindest für zirkulierende Monozyten von Diabetikern konnte dies gezeigt werden) gefunden werden.

Eingeschränkter WNT-Signaltransduktionsweg

Der sogenannte „WNT (sprich: wint)-Signaltransduktionsweg“ ist das leitende Prinzip in der Regulation der Osteoblastogenese. Kurz gefasst steht unter normalen Bedingungen dieser die Osteoblasten-Neubildung regulierende Mechanismus unter einer tonischen Hemmung von „Sklerostin“, einem Peptid, das hauptsächlich von Osteozyten gebildet wird. Wird Knochengewebe von Osteoklasten abgebaut oder mechanisch beschädigt, sinkt die lokale Sklerostinkonzentration ab und diese Hemmung entfällt. Dies führt dazu, dass sich neue Osteoblasten aus Vorläuferzellen differenzieren und sich so zum Beispiel eine Resorptionslakune wieder auffüllt oder Knochengewebe repariert wird. Bei Diabetikern scheint es so zu sein, dass durch den Hypoparathyreoidismus oder eine geringere Bindung von Sklerostin an Knochenzellen die lokale Konzentration dieses Regulators entsprechend erhöht wird und damit die Knochenumbau-maschine relativ „still steht“.



Abb. 1: Eine wichtige Ursache der erhöhten Fraktur­neigung bei Typ 2-Diabetikern ist die Akkumulation von „ver­zuckerten“ langlebigen Proteinen, wie Kollagen in der Knochenmatrix. Wichtige Modulatoren des Sturz- bzw. Frakturrisikos sind im Inneren des Dreiecks abgebildet.



►► **Verminderte IGF-1-Sekretion**

Das pathophysiologische Prinzip des Hypoparathyreoidismus, das beim Typ 2-Diabetiker eine erhöhte Knochendichte begünstigt, ist beim Typ 1-Diabetiker fraglich relevant, da diese Patienten meist eine deutliche Reduktion der Knochenmasse zeigen. Hier wird das Fehlen der Insulinwirkung mit dem Fehlen eines knochenanabolen Wirkmechanismus in Zusammenhang gebracht. Der knochenanabole Effekt von Insulin dürfte über den IGF-1-Signalweg vermittelt werden. Im Gegensatz zum Typ 1-Diabetes dürften beim Typ 2-Diabetes Adipositas-assoziierte Insulinresistenz und erhöhte Insulinspiegel mit einer vermehrten IGF-1-Produktion und möglichen knochenanabolen Effekten einhergehen.

Advanced Glycation End Products (AGE)

Das Ausmaß der „nicht-enzymatischen Glykosylierung“ von langlebigen Geweben wie zum Beispiel Kollagen nimmt mit dem Alter allgemein und beim Diabetes mellitus im Speziellen zu. Diese Glykosylierung geschieht zwischen Zuckermolekül und einer Aminogruppe eines Proteins, und bildet gemeinsam ein reaktives, sogenanntes „Amadori-Produkt“ aus, welches dann mit anderen Proteinen die

AGEs (advanced glycation end products) durch intermolekulare Brückenbildungen („cross-links“) formt. Dieser Vorgang wird bei Diabetikern bedingt durch die chronische Hyperglykämie wesentlich beschleunigt. Diese AGEs nehmen eine zentrale Rolle bei der Ausbildung der diabetischen Komplikationen ein; so wird u.a. auch die Differenzierung des Knochengewebes negativ beeinflusst. Es ändert sich der Vernetzungsgrad der Kollagenfibrillen und damit deren mechanische Eigenschaften. Das bekannteste AGE - Pentosidin - ist schwer abbaubar und kumuliert mit zunehmendem Lebensalter und speziell bei Diabetikern. Frühere Studien zeigten eine positive Korrelation zwischen Pentosidin-Konzentrationen in der Knochenmatrix und entsprechenden Serumkonzentrationen. Unter Umständen könnten zukünftig auch solche Parameter, die mit der Knochenqualität korrelieren in diagnostische oder therapeutische Überlegungen einbezogen werden.

Der niedrige Knochenumbau bei Diabetikern dürfte in Verbindung mit der erhöhten Glykosylierungsrate der Kollagenfibrillen unabhängig von der Knochenmasse zu einer wesentlichen Beeinträchtigung der Knochenqualität und zu einer erhöhten Frakturneigung

führen. Das ist auch der Grund, warum bei Diabetikern die Bestimmung der Knochendichte nur unzulänglich Auskunft über das Frakturrisiko gibt.

Veränderungen der kortikalen Mikroarchitektur

Kürzlich wurde von der österreichischen Forscherin Janina Patsch eine Studie publiziert, wonach im hochauflösenden quantitativen CT des frakturierten Radius von Diabetikern dieser im Vergleich zu diabetischen nicht-frakturierten Kontrollen eine signifikant höhere intrakortikale Porosität aufweist. Da der kortikale Knochen der Hauptträger der Knochenfestigkeit ist, dürfte die erhöhte Porosität in diesem Knochenkompartiment mit großer Wahrscheinlichkeit wesentlich zum erhöhten Frakturrisiko von Patienten mit Diabetes mellitus beitragen.

Andere Mechanismen

Amlylin - es wird zusammen mit Insulin von pankreatischen Zellen co-sezerniert - ist ein weiterer osteotroper Faktor, der Patienten mit Typ 1-Diabetes fehlt.

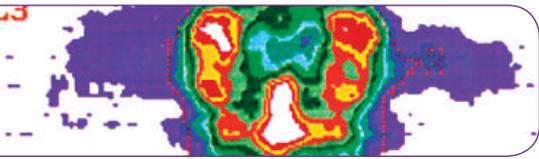
Auch Hyperkalziurie beeinflusst den Knochenmetabolismus von Patienten mit Diabetes mellitus; die genaueren Mechanismen sind nicht restlos geklärt. Der Hypoparathyreoidismus dürfte aber auch hier eine Rolle spielen, da der Kalziumretinierende Effekt durch die verminderte PTH-Sekretion reduziert ist.

Ein intaktes autonomes Nervensystem trägt wesentlich zur Homöostase im Knochenumbau bei. Eine chronische Hyperglykämie führt zu Veränderungen des peripheren, zentralen und autonomen Nervensystems. Patienten mit diabetischer Neuropathie und gestörter Mikrozirkulation zeigen - ähnlich zu den vermuteten Mechanismen, die zum Charcot-Fuß führen - eine erhöhte Knochenresorption und Beeinträchtigung der Knochenmikroarchitektur. Eine schwere periphere Neuropathie kann auch zur Muskelatrophie führen: So ist bei Typ 1-Diabetikern mit einer peripheren Neuro- ►►

Erwägungen zu Therapie der Osteoporose/Osteopenie bei Typ 2 Diabetes mellitus

- Knochendichte oft relativ hoch
- Knochenqualität beeinträchtigt
- FRAX unterschätzt Hüftfrakturrisiko um ca. 6-fach (<65-Jährige) bzw. 2-fach (≥65-Jährige)
- Therapie sollte im Falle von Frakturen bei höheren Knochendichte-Schwellwerten beginnen!
- Bisphosphonate dürften gleich gut wie bei Nicht-Diabetikern wirken
- Kalzium und Vitamin D auch hier wichtige Basistherapie
- Sturzrisiko meist erhöht durch Neuro-/Vaskulopathie und Visusstörung
- Beratung zu allgemeiner Sturzprophylaxe/Physiotherapie
- Einsatz von Psychopharmaka hinterfragen
- Vermeidung von Thiaziddiuretika

Tab. 2



- ▶▶ pathie eine 50-prozentige Reduktion des Muskelvolumens sowie eine hohe Korrelation zwischen Neuropathie-Score und Muskelvolumen beschrieben worden.

Wichtigste Symptome

Knochendichte

Diabetes mellitus Typ 1

Kinder und Jugendliche mit Typ 1-Diabetes zeigen eine reduzierte Knochenmineraldichte am Radius. Weniger klar ist derzeit, ob es auch an der Lendenwirbelsäule ähnliche Verminderungen gibt. Ergebnisse von Studien dazu beschreiben Reduktionen von trabekulärer, nicht jedoch kortikaler Knochenmineraldichte oder keine Verminderungen, wenn die Resultate für das Körpergewicht normalisiert werden. Man geht davon aus, dass eine Reduktion der Knochenmasse hauptsächlich auf ein vermindertes endostales Knochenwachstum während der Wachstumsphase zurückzuführen ist. Bei Erwachsenen mit Typ 1-Diabetes ist die lumbale Knochenmineraldichte für gewöhnlich normal, die femurale jedoch reduziert. In der Mehrzahl der Studien

wurde kein Zusammenhang zwischen der Dauer der Diabeteserkrankung oder der durchschnittlichen glykämischen Einstellung und der Knochenmineraldichte gefunden. Studien mit höheren Patientenanteilen mit Retino- und Neuropathie zeigten jedoch auch an der Lendenwirbelsäule niedrigere Knochenmarksdichte-Werte und sprechen für eine Beeinflussung über mögliche mikrovasculäre Veränderungen.

Diabetes mellitus Typ 2

In großen Studien wird bei Diabetes mellitus Typ 2 eine signifikant höhere Knochendichte sowohl an der Lendenwirbelsäule, der Hüfte und den beiden Radius-Messstellen beschrieben. Diese Veränderungen zeigen sich bei beiden Geschlechtern und sind auch nach Korrektur für ein meist höheres Körpergewicht vorhanden.

In einer longitudinalen Zwölf-Jahres-Studie von 109 Patienten mit Diabetes mellitus Typ 1 und Typ 2 zeigte sich, dass zur Ausgangsuntersuchung die radialen Knochenmineraldichte-Werte in beiden

Diabetiker-Gruppen im Vergleich zu einer Nicht-Diabetes-Kontrollgruppe niedriger lagen und dass der langjährige Abfall an radialer Knochendichte bei Typ 1-Diabetikern ähnlich und bei Typ 2-Diabetikern niedriger als in der Kontrollgruppe ausfiel. Die Studien-Autoren vermuten, dass für die verminderten Ausgangswerte eine Reduktion der Osteoblastentätigkeit verantwortlich sein dürfte, die letztlich bei Typ 2-Diabetikern zu einem späteren Zeitpunkt zu einem Knochenkonservierenden Effekt führt. Es ist gut vorstellbar, dass beim Diabetiker die beschriebenen Faktoren zu einer „Bremsung“ des Knochenstoffwechsels führen, die bedingt durch Östrogenabfall in der Postmenopause beziehungsweise Hyperparathyreoidismus im Alter zu einer Konservierung der Knochenmasse beitragen helfen.

Frakturen

Auch betreffend Frakturneigung zeigt sich in den weitaus meisten Studien eine entsprechende Erhöhung bei Diabetikern. In der Women's Health Initiative-Beobachtungsstudie bei mehr als 5.000 Frauen mit Diabetes mellitus Typ 2 zeigte sich ein erhöhtes Frakturrisiko gegenüber nicht-diabetischen Frauen.

In zwei großen Analysen in einem systematischen Review beziehungsweise in einer Meta-Analyse wurden hinsichtlich des Fraktur-Risikos sehr ähnliche Zahlen gefunden. Das Risiko für Hüftfrakturen war bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 1 merklich (RR zwischen 6,3 und 6,9), bei Typ 2-Diabetikern signifikant (RR zwischen 1,4 und 1,7) erhöht. Die Meta-Analyse zeigte auch, dass die Knochenmineraldichte bei Typ 1-Diabetikern sowohl an der Hüfte wie auch an der Lendenwirbelsäule erniedrigt und bei Typ 2-Diabetikern an beiden Messstellen erhöht war. Bei Patienten mit Diabetes-Spätkomplikationen wurden außerdem niedrigere Knochenmineraldichte-Werte ebenso wie auch höhere Frakturraten ermittelt.

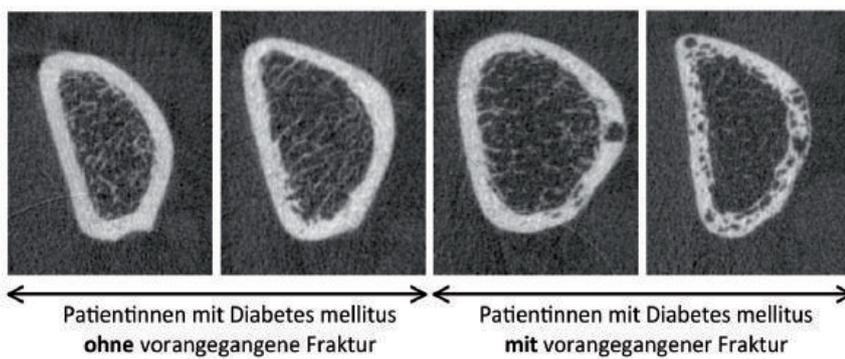
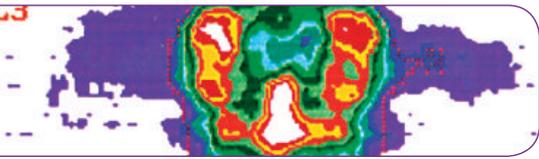


Abb. 2: Hochauflösende periphere quantitative CT am distalen Radius. Die beiden linken Querschnitte zeigen den Kortex von Diabetikerinnen ohne und die beiden rechten Bilder jene von Patientinnen mit Ermüdungsfrakturen. Deutlich zu sehen ist das höhere Ausmaß kortikaler Porosität bei den frakturierten Diabetikerinnen (rechts).

(mit freundlicher Genehmigung von Dr. J. Patsch und Prof. Thomas M. Link, Musculoskeletal Quantitative Imaging Research Group, Department of Radiology and Biomedical Imaging, University of California, San Francisco, San Francisco, CA, USA)



►► In prospektiven Kohortenstudien konnten positive Assoziationen zwischen Frakturrisiko für Wirbelkörper, Hüfte und Radius sowie der Diabetesdauer, dem Vorhandensein einer Retinopathie, einer Neuropathie, fortgeschrittenem Katarakt sowie einer Insulinbehandlung gefunden werden.

Der eigenständige Risikofaktor „Sturzneigung“ ist bei älteren Diabetikerinnen überzeugend nachgewiesen worden. Die Neigung zu Stürzen wird mit eingeschränkter Tiefensensibilität, Retinopathie, Vitamin D-Mangel und vor allem dem Alter in Zusammenhang gebracht.

Frakturrisiko und orale Antidiabetika

In den vergangenen Jahren wurden sehr überzeugende Daten betreffend eine Erhöhung des Knochenbruchrisikos unter einer Thiazolidindion-Therapie publiziert. In Tierversuchen zeigte sich, dass eine Behandlung mit Rosiglitazon zu einem Knochensubstanzverlust führt, bedingt durch eine Suppression der Osteoblastenproliferation und Osteoblastendifferenzierung.

In der RECORD-Studie wie auch in der britischen General Practice Research Database-Studie zeigte sich sowohl Rosiglitazon als auch Pioglitazon mit „low-trauma“-Frakturen assoziiert. Das relative Risiko lag dabei zwischen 1,5 und 2,5 und bezog sich auf Frauen und auf Männer. Die deutlichsten Frakturerhöhungen finden sich für distale Extremitäten (wie beispielsweise Radius-, Handgelenks-, Vorfuß-, Knöchel-, Fibula- und Tibiafrakturen). Auch wenn das relative Frakturrisiko hoch erscheint, so ist die absolute Anzahl an Frakturen doch klein. Dennoch besteht heute Konsens, dass Thiazolidindione bei Frauen und Männern - wenngleich die Datenlage sich bei Letzteren nicht so eindeutig darstellt - bei niedriger Knochendichte beziehungsweise erhöhtem Frakturrisiko nicht verschrieben werden sollten.

Im Gegensatz zu den Thiazolidindionen wurden für Metformin und Sulfonylharnstofftherapeutika protektive Effekte in Bezug auf das Frakturrisiko beschrieben.

Prävention und Therapie

Patienten mit Typ 2-Diabetes stellen eine klinisch komplexe Patientengruppe dar, da bei ihnen

- 1) die Knochendichtemessung nicht mit der gleichen prädiktiven Aussage hinsichtlich Frakturrisiko interpretiert werden kann;
- 2) das Risiko durch eine eingeschränkte Knochenqualität bedingt ist, die wiederum nicht gemessen werden kann und
- 3) das Sturzrisiko erhöht ist.

Eine optimierte glykämische Kontrolle, die das Risiko der Entstehung weiterer AGEs sowie die Entwicklung vaskulärer und neurogener Schädigungen minimiert, erscheint als vorrangiges Therapieziel.

Das weltweit am häufigsten verwendete Frakturrisiko-Modell ist FRAX; Typ 1-Diabetes ist in diesem Algorithmus ein etablierter Risikofaktor, ähnlich dem Modell des Dachverbandes deutschsprachiger Osteologischer Gesellschaften (DVO). Dabei wird durch das Vorhandensein eines Typ 1-Diabetes die Therapieinterventionschwelle um eine halbe SD im T-Score angehoben. Die Auswertung der Manitoba Clinical Database, in der 3.518 Diabetiker mit 26.085 Kontrollen über einen Beobachtungszeitraum von zehn Jahren verglichen wurden, ergab für Diabetiker ein nicht erklärbares, sechsfach erhöhtes Hüftfrakturrisiko für unter 65-Jährige und ein 2,2-fach erhöhtes Risiko für über 65-Jährige.

Bislang gibt es keine evidenzbasierte Richtlinie zur Prävention beziehungsweise Therapie der diabetischen Osteopathie. Einzig eine Subgruppenanalyse

des Fracture Intervention Trials ist verfügbar, bei dem über drei Jahre hindurch eine Alendronattherapie verabreicht wurde. Hier zeigte sich ein vergleichsweise ähnlicher Anstieg der Knochendichte im diabetischen Kollektiv (n=297) gegenüber entsprechenden nicht-diabetischen Kontrollen. Daten hinsichtlich der Frakturraten sind nicht verfügbar.

Die qualitativ besten Daten zur Effizienz von Bisphosphonaten bei Diabetikern finden sich in einer großen dänischen Studie, in der mehr als 100.000 Patienten mit antiresorptiver Therapie über zehn Jahre hindurch beobachtet wurden. Unter einer Alendronattherapie war das Risiko für eine vorangegangene Hüftfraktur bei Diabetikern gleich groß wie bei Nicht-Diabetikern.

Spezielles Augenmerk sollte neben einer guten glykämischen Einstellung gelegt werden auf eine Erhebung der Sturzanamnese und eine mögliche Beeinflussung der Sturz-Risikofaktoren (Bewegungsprogramme zur Erhöhung der Muskelkraft, Verbesserungen der Körperhaltung und Körperbalance, Steigerung der Propriozeption, augenärztliche Abklärung inklusive frühzeitiger Kataraktbehandlung, Erhebung möglicher Sturzfallen und Reduktion beziehungsweise Absetzen von psychotropen Pharmaka). Auch die Verwendung von Hüftprotektoren können beitragen, hüftgelenksnahe Frakturen zu reduzieren. Generelle Empfehlungen zur Kalzium- und Vitamin D-Supplementation halten sich an jene für postmenopausale Frauen. ◀◀

Literatur beim Verfasser

*) **Univ. Prof. Dr. Harald Dobnig**,
 Schilddrüsen-Endokrinologie-Osteoporose
 Institut Dobnig GmbH,
 Jakob-Redtenbachergasse 10, 8010 Graz;
 E-Mail: harald.dobnig@hormoninstitut-dobnig.at