

SEMINAR

Knochenbruch-Gefahr

Bei Diabetikern an eine Osteoporose denken!

S. Scharla

Diabetes mellitus Typ 2 – und in noch größerem Maß Typ 1 – führt zu strukturellen Veränderungen des Knochens und zu einem erhöhten Frakturrisiko. Deshalb sollten Sie bei diesen Diabetesformen und zusätzlichen Risikofaktoren wie z. B. höheres Alter eine Osteoporose abklären.

— Sowohl Diabetes mellitus Typ 2 (T2DM) als auch Osteoporose mit erhöhtem Knochenbruchrisiko sind bei älteren Menschen häufig und werden bei steigender Lebenserwartung immer wichtiger. Das gleichzeitige Vorliegen beider Erkrankungen ist in der Praxis nicht selten.

Frakturrisiko bei Diabetes mellitus

Für Patienten mit Diabetes mellitus Typ 1 (T1DM) ist das Risiko für hüftnahe Oberschenkelbrüche (proximale Femurfrakturen), z. B. Oberschenkelhalsbrüche, um das ca. 1,7- bis 12-Fache erhöht, ohne si-

gnifikanten Unterschied zwischen Männern und Frauen [1, 2]. Eine umfangreiche schottische Studie fand ein erhöhtes relatives Risiko für proximale Femurfrakturen von 3,28 (Konfidenzintervall [KI] 2,52–4,26) [3]. Das Risiko für Wirbelbrüche ist ebenfalls erhöht: Berichtet wurde von einem ca. 2- bis 3-fach erhöhten relativen Risiko [4, 5].

Für Patienten mit T2DM ist die relative Steigerung des Frakturrisikos geringer ausgeprägt. Da aber die Patienten meist älter sind, ist das absolute Frakturrisiko dennoch hoch. Für Patienten mit



PD Dr. med. habil.
Stephan Scharla
Internist & Endokrinologe/
Diabetologe, Bad Reichen-
hall



FACHKOMMISSION
DIABETES IN BAYERN E.V.

Diabetologie für den Hausarzt

Regelmäßiger Sonderteil der MMW-Fortschr. Med., herausgegeben von der Fachkommission Diabetes in Bayern – Landesverband der Deutschen Diabetes-Gesellschaft, Dr. med. Arthur Grünerbel (1. Vorsitzender), München

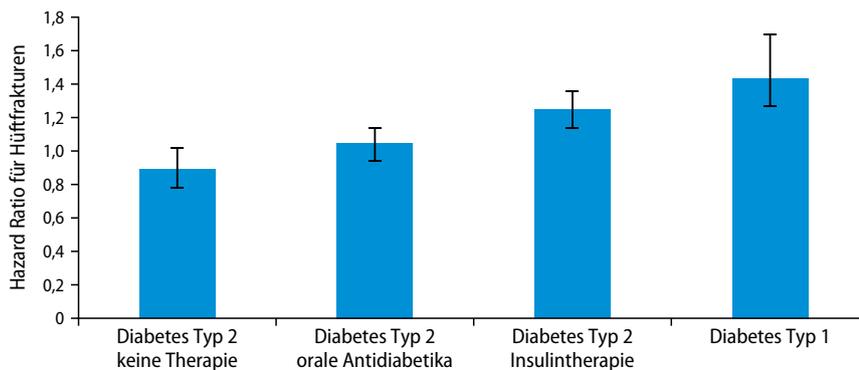
Redaktion: Prof. Dr. M. Hummel, Rosenheim (Koordination); Prof. Dr. L. Schaaf, München (wissenschaftliche Leitung)

proximaler Femurfraktur wurde das Vorliegen eines T2DM in 7,6% der Fälle und bei Patienten mit allgemeinen osteoporose-assoziierten Frakturen in 27,5% gefunden [6]. In den meisten epidemiologischen Studien wurde für T2DM ein erhöhtes Risiko für proximale Femurfrakturen beschrieben [1]. Eine Ausnahme ist die schottische Studie von Hothersall [3]. Eine aktuelle Studie beschreibt bei Patienten mit T2DM und Insulintherapie eine Hazard-Ratio für hüftnahe Oberschenkelbrüche und für alle osteoporotische Frakturen zwischen 1,19 und 1,25 [7] (**Abb. 1**).

Die Datenlage für Wirbelbrüche ist bei T2DM nicht konsistent. Eine aktuelle Studie beschreibt bei Männern mit T2DM ein nicht signifikantes Risiko (odds ratio) von 1,28 für inzidente Wirbelbrüche [8]. Eine Metaanalyse von Beobachtungsstudien ergab eine Risikoerhöhung für Wirbelbrüche bei T2DM (beide Geschlechter) von 1,21 [9]. Die Prävalenz von Wirbelbrüchen bei Männern mit T2DM beträgt aber bis zu 42% [10]! Ob Männer mit T2DM tatsächlich ein höheres Wirbelkörperfraktur-Risiko als Frauen haben (Einfluss von Lebensstil, Sexualhormonen und anderen Faktoren), bleibt aber letztendlich unklar.

Eine Reihe von Studien legen nahe, dass bei T2DM das Frakturrisiko durch

Abb. 1 Gesteigertes Risiko (Hazard Ratio) für proximale Femurfrakturen (Hüftfrakturen) bei T2DM und bei T1DM



Die Daten stammen aus einer schwedischen Registerstudie (mittleres Alter 80 Jahre) [7] und geben das Risiko nach Korrektur für Alter, Geschlecht, Größe und Gewicht an. Bei T2DM ist die Insulintherapie ein Indikator für erhöhtes Frakturrisiko.

die Zeitdauer der Diabeteserkrankung, das Vorliegen von vaskulären Schäden und/oder einer Neuropathie und eine Insulintherapie gesteigert wird [11, 12, 13]. Wahrscheinlich ist die Insulintherapie nur als Indikator für längere Krankheitsdauer und schwerere Erkrankung bei T2DM anzusehen und nicht als Ursache für die Osteoporose.

Komplexe Pathophysiologie

Die Pathophysiologie der sekundären Osteoporose infolge von Diabetes mellitus ist komplex. Hohe Konzentrationen von Plasma-Glukose unterdrücken die Osteoblasten-Differenzierung und führen zu gestörter Knochenneubildung [14, 15]. Die nicht-enzymatische Glykosylierung von Knochenmatrix (u. a. Kollagen) führt zu veränderten biomechanischen Eigenschaften. Die Rolle der Advanced Glycation Endproducts (AGE) wird durch eine Studie unterstrichen, die einen Zusammenhang zwischen Pentosidine (einem AGE-Produkt) und erhöhtem Frakturrisiko bei älteren Patienten mit T2DM zeigte [16].

Eine schlechte Diabeseinstellung mit höheren Blut-Glukosewerten und HbA_{1c} ist bei T2DM mit einem höheren kumulativen Hüftfrakturrisiko assoziiert [17]. Diabetes mellitus führt auch zu endokrinen Effekten auf den Knochen. Insulin kann sowohl Knochen-anabol als auch -katabol wirken, über Kreuzreaktion an den Rezeptoren für Insulin-like-growth Faktor 1 (IGF-1) sowie über eigene Rezeptoren an den Osteoblasten. Bei T2DM ist die Sekretion von Darmhormonen (Inkretinen) wie Glucagon-like-Pepptide (GLP-1, GLP-2) vermindert, die eine antiresorptive Wirkung haben. Ein Mangel an Inkretinen führt dann zu gesteigerter Knochenresorption.

Weitere Einflussfaktoren sind die Fettgewebshormone Leptin (stimulierende Effekte auf Osteoblasten, gleichzeitig aber auch ungünstige zentralnervöse betaadrenerge Wirkungen) und Adiponectin (Stimulation der Osteoblastenbildung). Schließlich weisen Patienten mit Diabetes mellitus häufig einen Vitamin-D-Mangel auf, der sich auch auf den Knochen ungünstig auswirkt [18].

Abb. 2 Biomechanik von Frakturen bei Adipositas



Durch die mit hohen Blut-Glukose spiegeln einhergehende Polyurie kommt es zu renalen Kalziumverlusten. Auch die Folgeerkrankungen des Diabetes mellitus wie Angiopathie und Neuropathie führen zu einer verschlechterten Knochenfestigkeit. Darüber hinaus ist das Sturzrisiko erhöht.

Adipositas: Schutz vor Hüftfraktur?

Die bei T2DM oft vorhandene Adipositas hat unterschiedliche, teils widersprüchliche Effekte auf das Frakturrisiko: Die vermehrte Gewichtsbelastung führt zu einer höheren Knochenmasse [19], andererseits auch zu größeren Kräften bei Stürzen. Die Kräfteinwirkung bei einem Sturz wird aber vor allem an der Hüfte durch die größere Weichteilpolsterung abgemildert, sodass bei Adipositas ein hoher Body-Mass-Index mit einem abnehmenden Hüftfrakturrisiko assoziiert ist [20, 21] (**Abb. 2**). Johansson fand bei Adipositas ein vermindertes Hüftfrakturrisiko, das nach Adjustierung für die Knochendichte jedoch erhöht war. Das Risiko für Humerus-/Ellbogenbrüche war erhöht [22].

Einfluss von Medikamenten

Die zur Therapie des T2DM verwendeten Medikamente beeinflussen das Frakturrisiko ebenfalls.

- Metformin und Sulfonylharnstoffe erscheinen in dieser Hinsicht neutral.
- Glitazone stören die osteoblastäre Differenzierung und Knochenneubildung und sind mit einem erhöhten Frakturrisiko assoziiert [23].

- Inkretine (z. B. Glucagon-like Peptide, GLPs) hemmen dagegen die Knochenresorption und steigern die Knochendichte [18].
- Dipeptidylpeptidase-4-Inhibitoren (DPP4-Inhibitoren), die zu einem Anstieg der Inkretin-Konzentration führen, sind mit einem verringerten Frakturrisiko assoziiert [24, 25].
- SGLT-2-Hemmer können bei eingeschränkter Nierenfunktion theoretisch über eine gesteigerte renale Phosphatrückresorption zu einem sekundären Hyperparathyreoidismus und möglicherweise zu einer erhöhten Frakturrate führen [26]. Dies scheint klinisch aber von geringer Bedeutung zu sein.

Diagnostik

Knochendichtemessung

Bei T1DM ist die mittels DXA-Methode (DXA = 2-Energie-Röntgenabsorptiometrie) gemessene Knochendichte regelhaft vermindert. Eine ausführliche Übersicht über Studien zur verminderten DXA-Knochendichte bei T1DM wurde von einer Arbeitsgruppe der International Osteoporosis Foundation (IOF) veröffentlicht [15]. Die Güte der Stoffwechseleinstellung und die Diabetesdauer haben einen Einfluss auf die Knochendichte. Auch Parameter des quantitativen Ultraschalls (SOS = speed of sound, BUA = broadband ultrasound attenuation) sind bei Patienten mit T1DM verschlechtert, aber schlecht validiert.

Bei T2DM führen hormonelle Veränderungen mit einem oft vorliegenden,

anabol wirksamen Hyperinsulinismus und die Adipositas zu einer erhöhten Knochendichte [27]. Allerdings haben Patientinnen mit T2DM > 70 Jahre und mit zunehmender Diabetesdauer (> 20 Jahre) dann doch eine niedrigere Knochendichte als gleichaltrige Frauen [27].

Bei der DXA-Densitometrie ist zu beachten, dass bei Diabetes mellitus das Frakturrisiko schon bei höherer Knochendichte als bei der primären Osteoporose erhöht ist. Dafür sind Veränderungen der trabekulären Architektur und der Porosität des kortikalen Knochens verantwortlich. Mit einer speziellen Software (trabecular bone score) kann man mit DXA-Geräten die trabekuläre Struktur erfassen und so das Frakturrisiko noch besser erkennen.

Bei der Beurteilung des Frakturrisikos müssen auch klinische Aspekte (Sturzrisikoteste etc.) mit einbezogen werden. Die Messung der Knochendichte mittels DXA-Methode ist bei Indikationsstellung nach DVO-Leitlinie eine Leistung innerhalb der gesetzlichen Krankenversicherung (sofern die Praxis oder Klinik eine Abrechnungsgenehmigung hat). Weitergehende Untersuchungen (trabecular bone score oder hoch auflösende CT) sind privatärztliche Leistungen.

Labor

Wie bei anderen Osteoporoseformen sollte auch bei Patienten mit Diabetes mellitus ein Basislabor zum Ausschluss anderer Ursachen erfolgen: Natrium, Kalzium, Phosphat, Alkalische Phosphatase, Gamma-GT, Kreatinin/GFR, Blutbild, Blutkörperchensenkung/CRP, Eiweißelektrophorese, TSH. Ggf. sind bei klinischem Verdacht weitere Laborparameter sinnvoll (Immundefixationselektrophorese, Testosteron bei V.a. männlichen Hypogonadismus, 25-OH-Vitamin D bei V.a. Osteomalazie etc.). Biochemische Knochenumbau-marker sind bei Diabetes mellitus oft niedrig, zur Diagnosesicherung aber nicht erforderlich.

Wer sollte eine DXA-Knochendichtemessung erhalten?

Die 2017 aktualisierte S3-Leitlinie Osteoporose des Dachverbandes deutschsprachiger osteologischer Fachgesell-



Osteoporosebedingte Fraktur.

schaften (DVO) empfiehlt für Patienten mit Diabetes mellitus eine klinische und apparative Diagnostik (DXA-Knochendichtemessung, bei V.a. Frakturen Röntgen) ab einem Alter von 60 Jahren (Frauen) bzw. 70 Jahren (Männer). Liegen weitere Risikofaktoren vor, kann nach individuellem Ermessen eine Diagnostik auch schon bei Jüngeren erfolgen. Insbesondere bei langer Diabetesdauer und/oder schlechter Stoffwechselkontrolle sollte die Indikation zur Knochendichtemessung mit höherer Dringlichkeit gestellt werden. Bei T2DM ist die Notwendigkeit einer Insulintherapie ein Indikator für ein erhöhtes Frakturrisiko und sollte Anlass zur Diagnostik sein.

Sind bereits osteoporosetypische Wirbelfrakturen und/oder nichtvertebrale Frakturen ohne adäquates Trauma bekannt, ist die Notwendigkeit einer Osteoporose-Diagnostik eindeutig gegeben.

Osteoporose-Prävention

Die Kalziumzufuhr mit der Nahrung sollte möglichst 1.000 mg/Tag betragen, z. B. kalziumreiches Mineralwasser, kalziumreiche Gemüse wie Brokkoli und Milchprodukte (Kohlenhydratgehalt berücksichtigen). Grünes Gemüse verbessert die Vitamin-K-Versorgung. Falls die Sonnenlichtexposition zur Vitamin-D-Bildung nicht ausreicht, ist eine tägliche Vitamin-D3-Supplementierung mit 1.000 IE (= 25 µg) zu empfehlen. Bei erhöhtem Sturzrisiko sind physiotherapeutische Übungen zur Verbesserung des Gleichgewichts sinnvoll. Allgemein

ist krankheitsadaptierte körperliche Bewegung sowohl für den Knochen als auch für den Stoffwechsel gut.

Medikamentöse Therapie

Wie bei anderen Osteoporoseformen auch, wird die Entscheidung zur medikamentösen Therapie anhand einer Frakturrisikoabschätzung getroffen. Hierzu werden Alter, Risikofaktoren und die DXA-Knochendichte mit einbezogen. Die Risikoabschätzung kann mit Hilfe einer Tabelle aus der Kurzfassung der DVO-Osteoporoseleitlinie erfolgen (www.dv-osteologie.org). Es werden die üblichen Osteoporose-Medikamente eingesetzt. ■

→ Literatur: springermedizin.de/mmw

→ Title and Keywords: **Diabetes mellitus and osteoporosis: Who should be addressed and how to confirm the diagnosis**
Diabetes mellitus / osteoporosis / fracture risk

→ Anschrift des Verfassers:

PD Dr. med. habil. Stephan Scharla
Internist & Endokrinologe/Diabetologe
Salinenstraße 8
D-83435 Bad Reichenhall
E-Mail: Dr.Scharla@t-online.de

FAZIT FÜR DIE PRAXIS

1. Die sekundäre Osteoporose mit erhöhtem Frakturrisiko ist als eine Folgeerkrankung des Diabetes mellitus zu betrachten.
2. Während Patienten mit T1DM grundsätzlich ein deutlich erhöhtes Frakturrisiko haben, sind Patienten mit T2DM insbesondere bei hohem Alter, langer Erkrankungsdauer, schlechter Stoffwechseleinstellung und Insulinpflichtigkeit gefährdet.
3. Eine Knochendichtemessung sollte bei allen Diabetespatienten ab einem Alter von 60 Jahren (Frauen) bzw. 70 Jahren (Männer) empfohlen werden, bei individueller Risikokonstellation auch früher.
4. Bei niedriger Knochendichte ist eine medikamentöse Osteoporosetherapie indiziert.

Hier steht eine Anzeige.



Literatur

- Neumann T. Knochenstoffwechsel, Umbau-marker und Diabetes. *Osteologie* 2014;23:91–96
- Janghorbani M, Van Dam RM, Willet WC, et al. Systematic review of type 1 and type 2 diabetes mellitus and risk of fracture. *Am J Epidemiol* 2007;166:495–505
- Hothersall EJ, Livingstone SJ, Looker HC, et al. Contemporary Risk of Hip Fracture in Type 1 and Type 2 Diabetes: A National Registry Study from Scotland. *J Bone Miner Res* 2014;29:1054–1060
- Vestergaard P, Rejnmark L, Mosekilde L. Relative fracture risk in patients with diabetes mellitus, and the impact of insulin and oral antidiabetic medication on relative fracture risk. *Diabetologia* 2005;48:1292–1299
- Zhukouskaya VV, Eller-Vainicher C, Vadzianava VV, Shepelkevich AP, Zhurava IV, Korolenko GG, Salko OB, Cairoli E, Beck-Peccoz P, Chiodini I. Prevalence of morphometric vertebral fractures in patients with type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2013;36:1635–1640
- Wyers CE, Vranken L, van der Velde RY, Geusens PPM, Janzing HMJ, Morrenhof JW, van den Bergh JPW. Cardiovascular Risk Factor Analysis in Patients with a Recent Clinical Fracture at the Fracture Liaison Service. *BioMed Research International* 2014; 2014:710945. doi: 10.1155/2014/710945. Epub 2014 Aug 27.
- Wallander M, Axelsson KF, Nilsson AG, Lundh D, Lorentzon M. Type 2 Diabetes and Risk of Hip Fractures and Non-Skeletal Fall Injuries in the Elderly: A Study From the Fractures and Fall Injuries in the Elderly Cohort (FRAILCO). *J Bone Miner Res* 2017;32:449–460
- Napoli N, Schwartz AV, Schafer A, Vittinghoff E, Cawthon PM, Parimi N, Orwoll E, Strotmeyer ES, Hoffman AR Barrett-Connor E, Black DM, for the Osteoporotic Fractures in Men (MrOS) Study Research Group. Vertebral Fracture Risk in Diabetic Elderly Men: The MrOS Study. *Journal of Bone and Mineral Research* 2018;33:63–69
- Jia P, Bao L, Chen H, Yuan J, Liu W, Feng F, Li J, Tang H. Risk of low-energy fracture in type 2 diabetes patients: a meta-analysis of observational studies. *Osteoporos Int* 2017;28:3113–3121
- Kiyohara N, Yamamoto M, Sugimoto T. Discordance between Prevalent Vertebral Fracture and Vertebral Strength Estimated by the Finite Element Method Based on Quantitative Computed Tomography in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus. *PloS ONE* 2015;10(12):e0144496. doi: 10.1371/journal.pone.0144496. eCollection 2015
- Jung JK, Kim HJ, Lee HK, et al. Fracture Incidence and Risk of Osteoporosis in Female Type 2 Diabetic Patients in Korea. *Diabetes Metab J* 2012;36:144
- Forsen L, Meyer HE, Midthjell K, Edna TH. Diabetes mellitus and the incidence of hip fracture: results from the Nord-Trøndelag Health Survey. *Diabetologia* 1999;42:920
- Napoli N, Strotmeyer ES, Ensrud KE, et al. Fracture risk in diabetic elderly men: the MrOS study. *Diabetologia* 2014;57:2057–65
- Botolin S, McCabe LR. Chronic hyperglycemia modulates osteoblast gene expression through osmotic and non-osmotic pathways. *Journal of Cellular Biochemistry* 2006;99:411–424
- Hough FS, Pierroz DD, Cooper C, Ferrari SL, and the IOF CSA Bone and Diabetes Working Group. *European Journal of Endocrinology* 2016;174:R127–R138
- Schwartz A, Garnero P, Hi Pentosidine and increased fracture risk in older adults with type 2 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab* 94:2380–2386
- Li C-I, Liu C-S, Lin W-Y, Men N-H, Chen C-S, Yang S-Y, Chen H-J, Lin C-C, Li T-C. Glycated hemoglobin level and risk of hip fracture in older people with type 2 diabetes: a competing risk analysis of taiwan diabetes cohort study. *J Bone Miner Res* 2015;30:1338–1346
- Scharla S. Osteoporose bei Typ -1- und Typ-2-Diabetes mellitus. *Arthritis + rheuma* 2017;37:395–400
- Goulding A, Taylor RW. Plasma leptin values in relation to bone mass and density and to dynamic biochemical markers of bone resorption and formation in postmenopausal women. *Calcif Tissue Int* 1998;63:456–458
- Lacombe J, Cairns BJ, Green J, Reeves GK, Beral V, Armstrong MEG, for the Million Women Study collaborators. The effects of age, adiposity, and physical activity on the risk of seven site-specific fractures in postmenopausal women. *J Bone Miner Res* 2016;31:1559–1568
- Ishii S, Cauley JA, Greendale GA, Nielsen C, Karvonen-Gutierrez C, Ruppert K, Karlamangla AS. Pleiotropic Effects of Obesity on Fracture Risk: The Study of Women's Health Across the Nation. *J Bone Miner Res* 2014;29:2561–2570
- Johansson H, Kanis JA, Oden A, McCloskey E, Chapurlat RD, Christiansen C, Cummings SR, Diez-Perez A, Eisman JA, Fujiwara S, Glüer CC, Goltzman D, Hans D, Khaw K-T, Krieg MA, Kröger H, LaCroix AZ, Lau E, Leslie WD, Mellström D, Melton III LJ, O'Neill TW, Pasco JA, Prior JC, Reid DM, Rivadeneira F, van Staa T, Yoshimura N, Zillikens MC. A Meta-Analysis of the association of fracture risk and body mass index in women. *J Bone Miner Res* 2014;29:223–233
- Chandran M. Diabetes Drug Effects on the Skeleton. *Calcif Tissue Int* 2017;100:133–149
- Monami M, Antenore A, Dicembrini I, Mannucci E. Dipeptidyl Peptidase-4 Inhibitors and Bone Fractures. A meta-analysis of randomized clinical trials. *Diab Care* 2011;34:2474–2476
- Dombrowski S, Kostev K, Jacob L. Use of dipeptidyl peptidase-4 inhibitors and risk of bone fracture in patients with type 2 diabetes in Germany – A retrospective analysis of real-world data. *Osteoporos Int* 2017; 28:2421–2428
- Kohan DE, Fioretto P, Tang W, List JF. Long-term study of patients with type 2 diabetes and moderate renal impairment shows that dapagliflozin reduces weight and blood pressure but does not improve glycemic control. *Kidney International* 2014;85:962–971
- Hadjidakis D, Androulakis II, Mylonakis AM, Sfakianakis ME, Raptis AE, Papaefstathiou AG, Economopoulos TC, Raptis SA. Diabetes in postmenopause: different influence on bone mass according to age and disease duration. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2009;117:199