

## Diabetes und Knochenstoffwechsel – Ist Diabetes mellitus ein Osteoporoserisiko?

### Einführung

Zuckerkrankheit und Osteoporose weisen eine Anzahl von Gemeinsamkeiten auf: Beide sind chronische Stoffwechselkrankheiten und beide sollten von Ärzten mit metabolisch-endokrinologischer Denkweise und Erfahrung betreut werden. Osteoporose und Typ-II-Diabetes sind Volkskrankheiten, die – auch infolge der eigentlich erfreulichen Zunahme der Lebenserwartung – zunehmen.

Beide Erkrankungen sind gut therapierbar. Da die verfügbaren Therapien aber nicht im erwünschten Umfang eingesetzt werden, ergeben sich einerseits immense Folgekosten für die Gesellschaft, andererseits eine verschlechterte Lebensqualität für die Betroffenen.

Bei Volkskrankheiten mit jeweils Millionen Erkrankter treten automatisch Koinzidenzen beider Entitäten beim gleichen Patienten auf. In dieser Situation stellt sich dann die Frage: Handelt es sich immer um ein zufälliges, statistisch erwartetes Zusammentreffen, oder gibt es pathophysiologische Zusammenhänge, die auch für den Arzt beachtenswert sind?

### Knochenbrüche und Knochen-dichte bei Diabetes mellitus – epidemiologische Daten

Osteoporose ist mittels Osteodensitometrie definiert als ein Messwert unterhalb von minus 2,5 Standardabweichungen unterhalb der Mittellinie gesunder 30-jähriger Frauen (sog. t-Wert) [1]. Klinisch symptomatisch wird die Erkrankung ab der ersten Fraktur nach inadäquatem Trauma. Diese manifeste

Osteoporose ist nicht nur eine theoretische Risikosituation, sondern prädisponiert zu weiteren Frakturen, wenn nicht adäquat therapiert wird. Wie sieht es mit der Bruchhäufigkeit bei den Diabetikern aus?

In älteren Studien wurde leider nicht zwischen Typ-1- und Typ-2-Diabetes differenziert. Dabei zeigte eine Übersicht über 7 Studien von 1991 [2] ein bei Diabetes in etwa verdoppeltes Frakturrisiko (RR zwischen 1,2 und 4,6). Studien aus den USA [3] und Dänemark [4] ließen dagegen keine höheren Bruchraten bei Diabetikern erkennen. In der sorgfältigen Rotterdam-Osteoporosestudie hatten Typ-2-Diabetikerinnen sogar ein leicht reduziertes Frakturrisiko (RR 0,63) [5]. Für Schenkelhalsfrakturen wiederum wurde in Norwegen bei Typ 1 ein 6,9-fach erhöhtes Bruchrisiko mitgeteilt gegenüber einem RR von 1,8 bei Typ 2 [6].

Insgesamt bleibt trotz der widersprüchlichen Daten der Eindruck einer gewissen Erhöhung des Frakturrisikos, ohne dass aber eine klare Zuordnung möglich wäre: Ist eine Osteopenie mitbeteiligt? Welche Rolle spielen diabetische Begleiterscheinungen wie Blutzuckerschwankungen, Kreislaufschwankungen, Visuseinschränkungen durch diabetische Retinopathie, sensorische Störungen durch diabetische Neuropathie u.s.w? Eine Verzögerung der Frakturheilung wurde als ein für die orthopädische Betreuung beachtenswertes Phänomen beschrieben.

Knochendichtedaten sind reichhaltiger vorhanden. Sie erfassen jedoch die Frage der Knochen-dichte-unabhängigen Knochenqualität nicht.

Eine Übersicht über 22 Studien bei Typ-1-Diabetes [7] zeigt wiederum divergierende Resultate: Drei Studien zeigten keinerlei Unterschiede zwischen Diabetikern und

Gesunden, die übrigen 19 berichteten über geringe bis deutlichere «Abnahmen» im Bereich zwischen 5 und 16%. Die meisten Studien zeigten keine Korrelation zwischen der Qualität der Diabeteseinstellung und dem Knochendichteverlust. Interessant ist in zwei Studien ein grösseres Defizit in den ersten Jahren nach Diabetesmanifestation mit Trend zur Besserung in den Folgejahren.

12 Studien widmeten sich dem Diabetes Typ 2 [7]. In 8 von ihnen wurden keine Knochendichteverluste mitgeteilt – mehrfach finden sich sogar leichte Zunahmen im Bereich von 3–5%. Abnahmen im Bereich von 10% registrierte man vor allem in den älteren Studien dieser Serie. Methodische Probleme in der Frühzeit der Osteodensitometrie sind hier nicht ganz auszuschliessen. Einflüsse von Diabeteseinstellung oder -Dauer wurden nicht ersichtlich.

Die Betrachtung der Stoffwechselfparameter des Knochens ist interessant, weil ein beschleunigter Knochenstoffwechsel zu einem rascheren Verlust an Knochenmasse und damit einem erhöhten Frakturrisiko führt. Die Auswertung mehrerer Knochenstoffwechselmarker in 8 Studien bei Patienten mit Typ-1-Diabetes und 9 Studien bei Typ 2 [7] lässt kein auch nur annähernd einheitliches Bild erkennen. Schlussfolgerung dieser Ergebnisse kann nur sein, dass systematische und nicht individuell anamnestisch oder osteologisch befundbegründet veranlasste Markerbestimmungen sinnlos sind.

## **Tierexperimente und theoretische Überlegungen**

Die klinisch-empirischen Betrachtungen von Knochenbefunden bei Zuckerkranken lassen zwei Phänomene aufscheinen: Beim Typ 1 liegt wohl besonders anfänglich eine Tendenz zu einer verminderten Knochendichte vor, die dann nicht mehr zunimmt, sondern teilweise sogar wieder abnimmt. Beim Typ 2 könnten Tendenzen zur Knochendichtevermehrung in Subpopulationen zum Tragen kommen [8].

### **Die Inflammations-medierte Osteopenie**

Der Knochenverlust bei Typ 1 könnte mit der Entwicklung einer „Inflammations-

medierten Osteopenie“ (IMO) in Verbindung stehen, wie sie auch bei anderen entzündlichen Erkrankungen diskutiert wird (z. B. rheumatoide Arthritis oder M. Crohn). Der exakte Nachweis solcher Zusammenhänge ist schwierig, da derartige Erkrankungen auch in andere Stellglieder des Knochenstoffwechsels eingreifen können: Gelenkrheuma bedeutet auch reduzierte Beweglichkeit, M. Crohn Malabsorption. Glukosurie bedeutet auch renaler Kalziumverlust. Bei Ratten mit Streptozotocin-induziertem Diabetes zeigten sich Mineralisationsstörungen oder Störungen der Kollagenbildung – Einflüsse des Streptozotocin waren nicht immer auszuschliessen [8]. Der Spontan-Diabetes bei BB-Ratten ging mit Störungen des Vitamin-D-Stoffwechsels einher, wiederum gekoppelt mit Störungen der Osteoblastenfunktion [9]. Vitamin-D-Mangel scheint ja auch ungünstig für die Betazellen des endokrinen Pankreas zu sein.

### **Bewegungsmangel als pathogener Faktor**

Ein weiterer Faktor mit Bedeutung für den Knochen und seine Qualität ist die körperliche Bewegung. Diabetische Ratten zeigen parallel zum Ansteigen ihres Blutzuckers Muster einer reduzierten Bewegungsaktivität [10]. Bei ihnen findet sich auch eine negative Korrelation zwischen dem Grad der Hyperglykämie und dem Dopamin-Turnover im Striatum. Die verminderte körperliche Aktivität könnte also zentralnervös induziert sein. Übertragen auf den Menschen dürfte sich dann aber kein Unterschied zwischen Typ 1 und Typ 2 bei gleicher Blutzuckersituation ergeben.

### **Die Rolle der Sexualhormone**

Männliche diabetische Ratten präsentierten einen relativen Androgenmangel in Verbindung mit einer gewissen Androgenresistenz [11]. Da die Androgene beim männlichen Geschlecht den durch die Sexualhormone induzierten «Zusatzknochen» unterhalten, könnte hier ein individuelles Osteoporoserisiko auch beim Menschen liegen.

### **Die Rolle der Körpermasse**

Es findet sich eine positive Korrelation zwischen BMI (Body Mass Index) und Knochendichte (BMD). Involviert sind aber vermutlich nicht nur mechanische Faktoren,

## **Übersicht**

### **R. Ziegler: Diabetes und Knochenstoffwechsel – Ist Diabetes mellitus ein Osteoporoserisiko?**

## Übersicht

### R. Ziegler: Diabetes und Knochenstoffwechsel – Ist Diabetes mellitus ein Osteoporoserisiko?

denn der Hyperinsulinismus des Typ-2-Diabetes geht mit Erhöhungen in den IGF-Systemen einher. IGF-1 (Insulin like Growth Factor 1) ist ein wesentliches Zytokin beim Knochenanbau und wird auch von den Osteoblasten selbst produziert. Die schon angesprochenen diabetischen BB-Ratten zeigen eine Korrelation zwischen IGF-1 und dem Knochenaufbau-Marker Osteocalcin [2]. Das Fettgewebe als metabolisches Organ erhöht den Androgenstatus bei der Frau (erinnert sei an andere Phänomene wie Hirsutismus beim Achard-Thiers-Syndrom).

### Hyperostose beim Diabetiker

Typ-2-Diabetiker entwickeln häufiger als die Normalbevölkerung einen M. Forestier, weisen also eine «ossifizierende Diathese» [12] auf. Bei 500 untersuchten Diabetikern wiesen 118 (24%) einen M. Forestier auf gegenüber 11% der Nicht-Diabetiker. Bei über 70 Jahre alten Typ-2-Patienten waren sogar 51% betroffen. Die Überlegung genetischer Faktoren drängt sich auf. Parallelen könnten die Pima-Indianer bieten, die besonders Diabetes-belastet sind: 50% von ihnen hatten eine vertebrale ankylosierende Hyperostose [13]. Diese war nicht mit HLA-B-27 korreliert.

### Die Rolle genetischer Faktoren

Über die Genetik wissen wir sehr wenig. Zu vermuten sind bei Untergruppen von Diabetikern, z. B. beim Morbus Forestier, hyperostotische Faktoren. Negative genetische Einflüsse sind nicht auszuschließen, über welche Faktoren auch immer (z. B. Rezeptoren für Vitamin D oder Sexualhormone, Allele für Zytokine, Kollagenqualität). Die Beschreibung einer beschleunigten Kollagenalterung bei Diabetes [14] lässt keine Unterscheidung zwischen metabolischer oder genetischer Verursachung zu.

### Risikofaktoren der Osteoporose

Bezüglich der drei tragenden Säulen des Knochens – Sexualhormonversorgung, optimale Ernährung/Verdauung und körperliche Bewegung – bestehen keine grundsätzlichen Unterschiede zu den Nicht-Diabetikern. Hypogonadismus bedeutet weniger Knochen bei beiden Geschlechtern. Gleiches gilt für Maldigestion und Malabsorption der wichtigen Bausteine des Knochens, in erster Linie Kalzium und Vitamin D. Bei der körperlichen Belastung des Knochens lässt sich besonders eindrucksvoll Einfluss nehmen: Inaktivität bedeutet Knochenver-

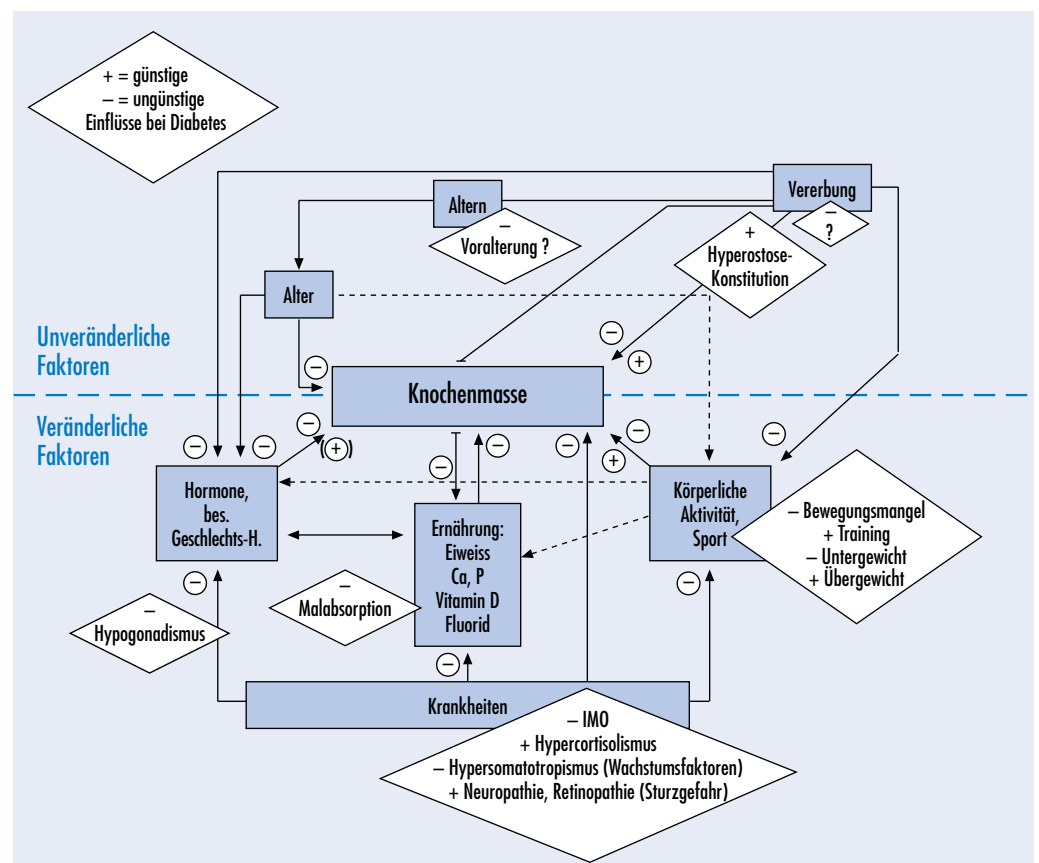


Abb. 1: Osteotrope Faktoren mit günstiger (+) oder ungünstiger (-) Wirkung auf den Aufbau und Erhalt des Knochens: – Modulation bei Diabetes mellitus (<math>\langle \rangle</math>)

lust, rekompensierbar durch Trainingsprogramme.

Es gibt aber auch Diabetes-typische Einflüsse auf den Knochen:

- Die Inflammation bei Typ 1 (IMO) als negativer Faktor.
- Hypoglykämien induzieren einen Hyperkortisolismus mit osteokatabolen Folgen.
- Diabetische Komplikationen wie Retinopathie und Neuropathie erhöhen die Sturzwahrscheinlichkeit.
- Erhöhte Wachstumsfaktoren könnten für den Knochenstoffwechsel günstig sein.

Fasst man die uns bekannten Wissensfragmente beim Diabetes zum Thema Knochen in einem Schema zusammen, so ergibt sich ein komplexes Bild (Abb. 1).

## Schlussfolgerungen

Sicherlich gibt es beim Diabetes mellitus kein grundsätzliches Risiko einer allgemeinen diabetischen Osteopathie – aber für Subgruppen kann eine Knochenbeteiligung zum Krankheits- und Leidensdruck beitragen (sei es in Form einer Osteoporose oder einer Knochenbeteiligung beim diabetischen Fuß). Wegen dieser Zusammenhänge und eines ähnlichen metabolischen Denkens

beim Diabetologen und beim osteologischen Endokrinologen ist ersterer eigentlich prädestiniert, auch die Risiken einer Osteopathie bei seinen ihm anvertrauten Zuckerkranken nicht zu übersehen. Tabelle 1 fasst zusammen, welche Faktoren bei einem Diabetes für den Knochen günstig oder ungünstig sein können. Aus der Erkennung des Risikos ergeben sich die Möglichkeiten zur Intervention. Beim Typ 1 lassen sich Phänomene, die negativ in den Knochenstoffwechsel eingreifen wie IMO oder eine durch Insulinmangel beeinträchtigte Kollagenbildung, kaum direkt beeinflussen. Die Vermeidung von Untergewicht, die Erkennung und Substitution eines Hypogonadismus und die Optimierung der Blutzuckereinstellung zur Vermeidung von Hypoglykämien als Stimulus für einen Hyperkortisolismus sind Qualitätsmerkmale einer guten Krankheitskontrolle. Besonderer Wert ist auf die körperliche Aktivität zu legen: Sie dient der Blutzuckereinstellung mit Insulineinsparung gleichermaßen wie dem Knochenaufbau und seinem Erhalt. Es ist zu vermuten, dass die Osteoporose bei Typ-1-Diabetikern nur deshalb nicht häufiger ist, weil das Prinzip Bewegung bei ihrer Behandlung von jeher eine tragende Rolle spielt.

Beim Typ 2 ist das Osteoporoserisiko zu Beginn der Erkrankung zunächst eher geringer, da Übergewicht ein Mehr an Knochen mit einer anfänglichen Schutzwirkung be-

## Übersicht

### R. Ziegler: Diabetes und Knochenstoffwechsel – Ist Diabetes mellitus ein Osteoporoserisiko?

**Tabelle 1: Günstige und ungünstige osteotrope Faktoren bei Diabetes mellitus – Überlegungen zur Verminderung eines Osteoporoserisikos**

Günstiger Faktor	Ungünstiger Faktor	Therapeutische Konsequenz
• Übergewicht	Untergewicht	Vermeidung von Untergewicht, Begleitendes Training bei Abbau von Übergewicht
• Bewegung	Immobilität	Bewegung als integrales Therapieprinzip bei Diabetes mellitus
• Hyperinsulinismus (?)	Hypoinsulinismus	Optimierung der Insulineinstellung
• Exzess von Wachstumsfaktoren (IGFs)	Mangel an Wachstumsfaktoren	?
	Hypogonadismus	Substitution von Sexualhormonen
	Hyperkortisolismus	Vermeidung von Hypoglykämien
	Diabetische Komplikationen mit Sturzrisiko: -Hypoglykämie -Retinopathie -Neuropathie	Verbesserung der Einstellung
• „Forestier-Faktor“ (?)	Inflammation (?)	nicht bekannt

## Übersicht

### R. Ziegler: Diabetes und Knochenstoffwechsel – Ist Diabetes mellitus ein Osteoporoserisiko?

deutet. Die Gefahr liegt darin, dass z. B. eine gewünschte Gewichtsabnahme nicht von Trainingsprogrammen begleitet wird, die den unerwünschten Knochenverlust bei der Gewichtsabnahme verhindern. In späteren Jahren besteht die Gefahr, dass durch diabetische Komplikationen mehr Stürze erfolgen, die mehr Knochenbrüche mit sich bringen.

Aus den beschriebenen Daten lässt sich keine enge Korrelation zwischen Diabetes mellitus und Osteoporose erschliessen. Für viele Diabetiker kann eine Knochenerkrankung aber zum Leidensdruck beitragen – sei es in Form einer Osteoporose oder einer Knochenbeteiligung beim diabetischen Fuß.

Bei der älter werdenden Bevölkerung, sei sie zuckerkrank oder nicht, ist daran zu denken, dass Alter auch eine Zunahme anderer Alterskrankheiten wie der Osteoporose mit sich bringt.

Diabetiker profitieren von der Qualität ihrer ärztlichen Versorgung: Wenn ein Typ-2-Diabetes nach dem 75. Lebensjahr bei einer Frau diagnostiziert wird, so ist die Lebenserwartung bei ihr sogar besser als bei der sogenannten «gesunden» Altersgenossin [15]. Dies erklärt sich vor allem durch die regelmäßige ärztliche Überwachung von Zuckerkranken, die vermutlich koinzidente andere Erkrankungen rascher der Diagnosestellung und Behandlung zuführt, als es bei Menschen der Fall ist, die keine Dauertherapie benötigen und weniger oft den Arzt aufsuchen. Die Überlegung, ob nicht eine Osteoporose vorliegen könnte, sollte in dieses sozusagen automatische Überwachungsprogramm eingeschlossen sein.

## Literatur

1. World Health Organization: Assessment of fracture risk and its application to screening for postmenopausal osteoporosis. Technical Report Series 843, Genf: WHO 1994.
2. Bouillon R: Diabetic bone disease. *Calcif Tissue Int* 1991;49:155–160.
3. Heath H, Melton LJ, Chu CP: Diabetes mellitus and risk of skeletal fracture. *N Engl J Med* 1980;303:567–570.
4. Melchior TM, Sorensen H, Torp-Pedersen C: Hip and distal arm fracture rates in peri- and postmenopausal insulin-treated diabetic females. *J Intern Med* 1994;236:203–208.
5. Van Daele P, Stolk RP, Burger H, Algra D, Grobee DE, Hofmann A, Birkenhäger JC, Pols HAP: Bone density in non-insulin-dependent diabetes mellitus. The Rotterdam Study. *Ann Intern Med* 1995;122:409–414.
6. Forsén L, Meyer HE, Midthjell K, Edna TH: Diabetes mellitus and the incidence of hip fracture: results from the Nord-Trøndelag Health survey.

*Diabetologia* 1999;42:920–925.

7. Leidig-Bruckner G, Ziegler R: Diabetes mellitus a risk factor for osteoporosis? *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2001;109 Suppl 2:S493–S414.
8. Ziegler R: Diabetes mellitus and bone metabolism. *Horm Metab Res* 1992;24 Suppl 26:90–94.
9. Nyomba BL, Verhaeghe J, Thomasset M, Lissens W, Bouillon R: Bone mineral homeostasis in spontaneously diabetic BB rats. I. Abnormal vitamin D metabolism and impaired active intestinal calcium absorption. *Endocrinology* 1989;124:565–572.
10. Shimomura Y, Shimizu H, Takahashi M, Sato N, Uehara Y, Suwa K, Kobayashi I, Tadokoro S, Kobayashi S: Changes in ambulatory activity and dopamine turnover in Streptozotocin-induced diabetic rats. *Endocrinology* 1988;123:2621–2625.
11. Verhaeghe J, Suiker AMH, Nyomba BL, Visser WJ, Einhorn TA, Dequeker J, Bouillon R: Bone mineral homeostasis in spontaneous diabetic BB rats. II. Impaired bone turnover and decreased osteocalcin synthesis. *Endocrinology* 1989;24:573–582.
12. Resnick D, Shaul SR, Robins JM: Diffuse idiopathic skeletal hyperostosis (DISH): Forestier's disease with extraspinal manifestations. *Radiology* 1975;115:513–524.
13. Spagnola AM, Bennett PH, Terasaki PI: Vertebral ankylosing hyperostosis (Forestier's disease) and HLA antigens in Pima indians. *Arthritis Rheumat* 1978;21:467–472.
14. Hamlin CR, Kohn RR, Luschin JH: Apparent accelerated aging of human collagen in diabetes mellitus. *Diabetes* 1975;26:1052–1055.
15. Bale GS, Entmacher PS: Estimated life expectancy in diabetics. *Diabetes* 1977;26:434–440.

## Verfasser

Prof. Dr. med. Reinhard Ziegler  
Medizinische Universitätsklinik und  
Poliklinik  
Bergheimer Straße 58  
69115 Heidelberg