

**Abschlussarbeit ÖÄK Diplomlehrgang für Geriatrie**

# **Diabetes und Osteoporose beim geriatrischen Patienten**

**Literaturrecherche**

eingereicht von

**Michael Großpötzl**

Februar 2020

### **Gleichheitsgrundsatz**

Um die Lesbarkeit der vorliegenden Arbeit zu erleichtern, habe ich mich dazu entschlossen, das generische Maskulinum zu verwenden. Jedoch möchte ich ausdrücklich festhalten, dass sowohl männliche als auch weibliche Personen eingeschlossen sind.

## Zusammenfassung

In den westlichen Industrienationen bedingen demographische Trends, wie die zunehmende Lebenserwartung und ein Lebensstil, der geprägt ist von wenig Bewegung und hochkalorischer Nahrungsaufnahme eine Zunahme der Erkrankungen Diabetes Mellitus und Osteoporose. Die Folgen des Diabetes Mellitus und osteoporotischer Frakturen sind zwei der wichtigsten Ursachen für Morbidität und Mortalität bei betagten Personen. Studien belegen eine signifikant höhere Anzahl an osteoporotischen Frakturen bei Patienten mit Diabetes Mellitus Typ 1 (T1DM) und Diabetes Mellitus Typ 2 (T2DM). Wobei die diabetische Stoffwechsellage die Qualität und Dichte des Knochengewebes über verschiedene Mechanismen negativ beeinflusst. Hyperglykämiebedingte Spätkomplikationen (Retinopathie, Periphere Neuropathie, u.a.) tragen zu einer höheren Inzidenz an Stürzen bei. Die Antihyperglykämische Therapeutika beugen dabei nicht nur diesen vaskulären Komplikationen vor, sondern vermitteln auch direkt teils positive, teils negative Effekte auf den Knochenstoffwechsel. Um dem Frakturrisiko und der Erkrankung Osteoporose entgegenzuwirken ist ein adäquates Screening bei gefährdeten Personen essentiell um präventive Maßnahmen ergreifen zu können. Ist es einmal zur manifesten Erkrankung gekommen, so ist in den meisten Fällen nur über eine Behandlung mit Medikamenten eine Besserung zu erreichen.

# Inhaltsverzeichnis

Diabetes und Osteoporose beim geriatrischen Patienten.....	I
Zusammenfassung.....	III
1. Einleitung.....	1
2. Knochenstoffwechsel und Diabetes Mellitus .....	3
3.1. Knochenstoffwechsel und Typ 1 Diabetes Mellitus .....	4
3.2. Knochenstoffwechsel und Typ 2 Diabetes Mellitus .....	8
4. Antihyperglykämische Therapie hinsichtlich des Knochenstoffwechsels.....	13
4.1. Orale Antidiabetika.....	16
4.2. Inkretinmimetika .....	19
4.3. Insulintherapie .....	21
6. Diskussion .....	22
Literaturverzeichnis .....	24
Abbildungsverzeichnis .....	33
Tabellenverzeichnis.....	33
Abkürzungsverzeichnis.....	34

# 1. Einleitung

Die primäre Osteoporose ist eine vorwiegend altersassoziierte Erkrankung, die durch eine niedrige Knochenmasse, mikroarchitektonische Verschlechterung des Knochengewebes und dadurch erhöhte Fragilität gekennzeichnet ist [1]. Die Ursache der verminderten Knochenfestigkeit und Frakturanfälligkeit setzt sich aus vielen verschiedenen Komorbiditäten zusammen, unter anderem wirken sich Diabetes Mellitus Typ 1 und 2 durch eine veränderte Physiologie des Stoffwechsels negativ auf Struktur und Qualität des Knochengewebes aus. Im Zusammenspiel mit diabetischen Spätkomplikationen ergibt sich ein erhöhtes Risiko für Stürze und osteoporotische Frakturen. Eine groß angelegte Studie an postmenopausalen Frauen zeigte bei Frauen mit T1DM ein 12x höheres Risiko eine Hüftfraktur zu erleiden, als Frauen ohne T1DM. Frauen mit T2DM hatten ein 1,7x höheres Risiko [2]. Diabetes Mellitus und osteoporotische Frakturen sind zwei der häufigsten Ursachen für Morbidität und Mortalität bei betagten Patienten [3].

In dieser Arbeit wird daher versucht einen möglichst ganzheitlichen Überblick über diesen Problemkreis hinsichtlich des Knochenstoffwechsels bei geriatrischen Patienten auszuarbeiten. Hierfür muss einerseits das Verständnis für Knochenphysiologie und –pathophysiologie sowie diagnostisches Vorgehen geschaffen werden. Andererseits ist das Wissen um Strategien zur Vorbeugung und Behandlung wichtig um auf die Erkrankung positiv Einfluss zu nehmen.

Der erste Teil dieser Arbeit, der „Hintergrund“ hat das Ziel dem Leser zum einen Informationen über die Vorgänge des Knochenstoffwechsels an sich zu vermitteln und zum anderen eine gute Übersicht über die Erkrankung Osteoporose zu geben. Besonderer Wert wurde hierbei mit Diagnostik, Screening und den Risikofaktoren auf die Relevanz der Informationen im klinischen Alltag gelegt. Bei der Aufarbeitung der Thematik wurde hauptsächlich aus den angegebenen Lehrbüchern zitiert. Zusätzlich wurden verfügbare Reviews zusammengefasst und durch aktuelle Studien und Leitlinien ergänzt. Dies ermöglichte den Einstieg in die Thematik und bildet auch für die zukünftigen Leser das notwendige Wissensfundament.

Der nachfolgende Teil der Arbeit gliedert sich in drei Bereiche: Das Kapitel 3. beschäftigt sich mit den Zusammenhängen zwischen der Osteoporose/Osteopenie und dem Diabetes Mellitus. Hierbei wird separat auf Epidemiologie, Pathophysiologie und Risikofaktoren beim Diabetes Mellitus Typ 1 und Typ 2 eingegangen. Im Kapitel 4. wird Bezug genommen auf die Wirkung von anti-hyperglykämischen Therapieformen hinsichtlich der Auswirkungen auf den Knochenstoffwechsel. Kapitel 5. ist den spezifischen Aspekten und Gefahren der Osteoporosetherapie beim geriatrischen Patienten gewidmet.

Wichtigstes Rechercheinstrument bildete die elektronische Literaturlatenbank PubMed. Verwendete Suchbegriffe waren „Osteoporosis“ und „bone density“ in Kombination mit Begriffen der Diagnostik, Physiologie und Pathophysiologie.

Weiters wurde der Suchbegriff „Diabetes Mellitus“ und „fracture“ einbezogen und in Kombination mit Begriffen zu Wirkstoff und Intervention verwendet. Mit dem Thema zusammenhängende Publikationen wurden hinsichtlich Studienaufbau und Zielgruppe überprüft und fanden je nach Wertigkeit Einfluss in die Arbeit. Zur Ergänzung wurde fachspezifische Literatur herangezogen. Für die meisten gefundenen Studien war die Zugangsberechtigung über die Universitätsbibliothek der Medizinischen Universität Graz gegeben. War dies nicht der Fall, entpuppte sich die direkte Kontaktaufnahme mit den Studienautoren als besonders effektiver Weg. Keine Anfrage wurde abgelehnt, die persönliche Zusendung ließ nie lange auf sich warten.

## 2. Knochenstoffwechsel und Diabetes Mellitus

Die diabetische Stoffwechsellage beeinflusst über komplexe pathophysiologische Mechanismen die Qualität und somit die Frakturanfälligkeit des Knochens. Das Ausmaß der Zusammenhänge dieser beiden Erkrankungen ist großteils noch unbekannt und daher Gegenstand zahlreicher Forschungen und Studien. Veränderungen im Knochenstoffwechsel und Mineralhaushalt bei Diabetes Mellitus werden zurückgeführt auf direkte Effekte des Insulinmangels oder der Insulinresistenz, Auswirkungen der Hyperglykämie auf Knochen und Knochenmark, nicht-enzymatische Glykierung von Proteinstrukturen der Knochenmatrix, Veränderung der Produktion von Zytokinen und Adipokinen und deren schädliches Einwirken auf Knochenzellen sowie einer gestörten neuromuskulären Übertragung [2,35].

Eine prospektive Kohortenstudie mit 32,089 postmenopausalen Frauen in Iowa ergab, dass Frauen mit T1DM ein 12x höheres Risiko hatten eine Hüftfraktur zu erleiden, als Frauen ohne T1DM. Frauen mit T2DM hatten ein 1,7x höheres Risiko [36]. Vestergaard et al. bestätigten diese Zusammenhänge und stellten zusätzlich bei Personen mit Fraktur und T1DM eine Häufung von Wirbelkörperfrakturen (OR=2.5, 95% CI: 1.3-4.6) und bei T2DM eine Häufung von Radiusfrakturen (OR=1.2, 95% CI: 1.0-1.5) fest [37].

Die Mechanismen und Komplikationen beider Diabetesformen betreffend BMD und Frakturhäufigkeit sind teils eigenständig, teils überlappend, teils ident.

### 3.1. Knochenstoffwechsel und Typ 1 Diabetes Mellitus

#### Epidemiologie

Die Prävalenz von Osteopenie und Osteoporose variiert stark bei Personen mit T1DM. Studien gibt es je nach Erkrankungszeitpunkt zu 1.) Kindern, bei denen der T1DM früh, bei noch wachsendem Skelett einsetzt, 2.) jungen Erwachsenen, die bereits ihre peak bone mass erreicht haben und 3.) Erwachsenen mittleren bis hohen Alters, mit langer Diabetesdauer und entsprechenden Spätkomplikationen. Das Hauptaugenmerk dieser Arbeit liegt auf den Studien betreffend dem Patientenkollektiv um Punkt 3.), deren mittleres Durchschnittsalter von 30 – 60 stark variiert. Generell zeigen die beurteilten Studien eine negative Korrelation zwischen T1DM und dem BMD:

Zwei Studien fanden sich, bei denen die 38 und 35 Patienten (mittleres Alter: 43 Jahre) mit einer durchschnittlichen Diabetesdauer von 33 und 20 Jahren keine signifikante Änderung des BMD an Lendenwirbelsäule (LWS) und Femurhals aufzeigten [38].

In den meisten Studien wurde jedoch eine erniedrigte BMD an der LWS und/oder am Femurhals verifiziert [39,40,41,42]. Eine spanische Studie zeigte einen erniedrigten BMD (Z-Score -0,61 an der LWS und -0,38 am Femurhals) bei 32 Personen zwischen 20 und 39 Jahren bei der Erstdiagnose von T1DM (44% davon mit Osteopenie) [40]. Bei einer ähnlichen Studie (Patienten hatten T1DM seit 9 Jahren) aus den Niederlanden stellten Kemink et al. zusätzlich erniedrigte Werte von IGF-1 fest [39].

Bei einer finnischen Studie wurde bei 24 Frauen und 29 Männern um die 60, mit einer mittleren Krankheitsdauer von 18 Jahren, eine erniedrigte BMD festgestellt. Am Femurhals war der BMD bei den Männern um 6,8% und bei Frauen um 7,6% niedriger als bei der nach Alter, Geschlecht und BMI-angepassten Kontrollgruppe (n=498) [42].

Strotmeyer et al. verglichen die Ergebnisse von DXA- (am Femurhals und an der LWS) und QUS-Messungen (am Kalkaneus) von 67 postmenopausalen Frauen mit- und 237 ohne T1DM (Alter 50-55) mit denen vor 20 Jahren. Im Vergleich zu den



gesunden Frauen war der BMD um 3-8% und die Ultraschalldämpfung am Kalkaneus um 15% vermindert. Zusätzlich wurde verifiziert, dass mit einer Odds Ratio von 1.89 mehr Frakturen bei den Patientinnen mit T1DM auftraten [43].

Auf Grundlage einer Meta-Analyse postmenopausaler Frauen von Marshall et al. [44] kann angenommen werden, dass Personen mit T1DM eine erhöhte Frakturanfälligkeit an der LWS um 1,3-2,3 am Schenkelhals um 1,4-2,6 und am distalen Radius um 1,8 haben.

## **Pathophysiologie**

Aufgrund einer Autoimmunreaktion gegen die Beta-Zellen des Pankreas kommt es bei Personen mit Typ 1 Diabetes Mellitus bereits in jungem Alter zu einem absoluten Insulinmangel.

Der Beginn der Erkrankung spielt eine zentrale Rolle, da dieser meist in den Zeitraum fällt, in dem die Knochenmasse noch zunimmt. Die Ursache im Fehlen des anabolen Effekts des Insulins und verminderten Hormons IGF-1 [45] sowie einer dadurch gestörten Osteoblastenfunktion [46] zu suchen, liegt nahe. Obwohl die Höhe der peak bone mass mit späterem Frakturrisiko assoziiert ist, gibt es keine bestätigenden Studien [47].

In Modellen mit diabetischen Mäusen (induziert durch Streptozotocin; eine Substanz, welche selektiv Beta-Zellen des Pankreas zerstört) fand man zum einen eine verminderte Mineralisation der Knochen [48], zum anderen weniger IGF-1, IGF-1 Rezeptoren und Insulin Rezeptoren. Nach Insulintherapie nahmen Insulin Rezeptoren wieder zu, IGF-1 Rezeptoren blieben erniedrigt [49].

Eine große Studie mit über 100 Kindern und jungen Erwachsenen bestätigte, dass IGF-1 (Z-Score -0,8 bei Jungen; -0,6 in Mädchen) und Knochenumbauparameter wie Osteokalzin (Z-Score -0,6 bei Jungen; -0,7 bei Mädchen) im Serum von Patienten mit T1DM geringer waren als bei Gesunden [50]. Weiters wurden erniedrigte IGF-1 Serum Level bei Diabetespatienten mit Osteopenie festgestellt [39,40].

Das Peptidhormon Amylin, welches zusammen mit Insulin aus den Beta-Zellen des Pankreas sezerniert wird, scheint ebenfalls eine Rolle im Knochenstoffwechsel zu

spielen. Im Modell mit diabetischen Mäusen mit Osteopenie (Streptozotocin induziert) trug es, nach Verabreichung über 40 Tage (45mg/kg), durch Binden an den Kalzitoningrezeptor zu einer Stabilisierung der Knochenhomöostase bei, indem es Anbaumarker fördert und Abbaumarker einschränkt [51].

Dacqin et al. konnten nachweisen, dass Amylin in vitro die Zusammenlagerung von einzelligen Osteoklastenvorläuferzellen zum mehrzelligen Osteoklasten inhibiert [52].

An den Auswirkungen auf den Knochen von zwei weiteren Hormonen des postprandialen Glukosestoffwechsels: dem Glukoseabhängigen insulinotropen Peptid (GIP; aus dem Darm) und Glucagon-like Polypeptid 2 (GLP-2; aus dem Pankreas), wird verstärkt geforscht [53].

Die dosisabhängige Gabe von GLP-2, dessen Rezeptoren auf Osteoklasten gefunden wurden, führte zu einer signifikanten Abnahme der Knochenresorption in freiwilligen Probanden [54]. GIP-Rezeptoren befinden sich auf Osteoblasten und bewirken bei Aktivierung eine verstärkte Expression der Alkalischen Phosphatase und Typ-1 Kollagen. Diese beiden Effekte werden als Stimulation der Osteoblastenaktivität gedeutet [55].

Es ist noch unklar, ob der Autoimmunologische Prozess mit aktivierten T-Lymphozyten und vermehrter Zytokinexpression (inklusive vermehrtem RANK-Ligand) in den Prozess des Knochenabbaus involviert ist [56].

## **Risikofaktoren**

Als Hauptprobleme bei Patienten mit T1DM zeigen sich in den Studien, neben dem niedrigen BMD vor allem die diabetischen mikro- und makroangiopathischen Spät komplikationen (vgl.

Tabelle 4). Diese werden aber mehr durch eine schlecht eingestellte antihyperglykämische Therapie verursacht als durch die lange Dauer der Erkrankung.

Beeinträchtigung des Sehens	Beeinträchtigung von Gang und Balance
Diabetische Retinopathie [40,41]	Periphere Neuropathie [59]
Diabetischer Katarakt (Cataracta Diabetica)	Periphere Gefäßerkrankung [60]
Hypoglykämie	Verminderte Reflexe

Tabelle 4: Diabetische Spät komplikationen

Die diabetischen Komplikationen führen durch eine Beeinträchtigung des Sehens und der Koordination zu verminderter Mobilität und Beweglichkeit. Da sich die Muskel- und Knochenmasse des Menschen an mechanische Belastung anpasst und optimiert wird, geht diese durch Immobilität verloren und die BMD sinkt in weiterer Folge [57]. In einer Studie von 57 Patienten mit T1DM (mittleres Alter: 35 Jahre; mittlere Diabetesdauer: 17Jahre) fand man bei 72% der Patienten mit Retinopathie aber nur bei 52% ohne Retinopathie eine Osteopenie oder Osteoporose [58]. Zusätzlich fand sich eine Nephropathie [41], eine Periphere Neuropathie (evaluiert durch Vibrationstest) [59] und periphere Gefäßerkrankung (evaluiert durch Pulsstatus) [60] bei T1DM Patienten mit erniedrigter BMD. Komplikationen wie das diabetische Fuß-Syndrom und die Verschlechterung des Sehens bedingen eine erhöhte Anzahl an Stürzen mit Frakturen [36], welche für betagte Patienten eine stark erhöhte Mortalität mit sich führen.

Hinsichtlich des Geschlechts scheinen vor allem Männer mit T1DM an Osteoporose zu leiden. Bei einer Studie fand sich bei 14% der Männer aber bei keiner Frau eine Osteoporose [39] und bei weiteren Studien zeigte sich eine negative Korrelation zwischen dem BMD und der Diabetesdauer nur bei Männern [38].

Die Einnahme von Kontrazeptiva bei Frauen wirkt sich positiv auf die BMD an der LWS aus [60], wohingegen sich Rauchen bei Männern und Frauen mit T1DM gleichsam negativ auswirkt [41]. Diese Ergebnisse beziehen sich dabei wohl gemerkt auf eine niedrige BMD und nicht auf Frakturen.

## 3.2. Knochenstoffwechsel und Typ 2 Diabetes Mellitus

### Epidemiologie

Lange Zeit wurde angenommen, dass Typ 2 Diabetes Mellitus durch eine gesteigerte BMD einen protektiven Einfluss auf das Skelettsystem hat. Diese Überlegung wurde aber durch neue Studien wie der groß angelegten Rotterdam Studie relativiert, bei der die BMD eines Patientenkollektivs von 792 Personen mit T2DM (483 Frauen und 309 Männer; mittleres Alter: 74 Jahre) durch eine DXA-Messung untersucht wurde. Trotz einer höheren BMDs an LWS und Femurhals als in der Kontrollgruppe von 5863 Personen (Hazard Ratio: 1.33; 95% CI 1.00 – 1.77) ergab sich ein gesteigertes Frakturrisiko. Eine Teilmengenanalyse beschränkte dieses Ergebnis auf die Patienten unter T2DM-Behandlung (HR: 1,69; 95% CI, 1.16 – 2.46), wobei sich bei Patienten mit gestörter Glukosetoleranz ein niedrigeres Frakturrisiko (HR: 0,80; 95% CI, 0,63 – 1,00) fand [61].

Ähnliche Ergebnisse bezüglich der BMDs zeigten sich bei einer Studie mit 566 Patienten (243 Frauen und 323 Männer; mittleres Alter 73 Jahre) mit einer um 5% erhöhten BMD an der Hüfte [62] und einer Studie von Gerdham et al. an 74 Frauen mit T2DM (mittleres Alter: 75 Jahre) mit 11% erhöhter BMD am Femurhals und 8% erhöhter BMD an der LWS [63].

In einer weiteren Studie an 185 Frauen zeigte sich die BMD an der LWS nur leicht gesteigert, korrelierte aber negativ mit den Jahren seit Menopause ( $r = -0.58$ ) und der Krankheitsdauer ( $r = -0.19$ ) [64].

Isaia et al. vermuteten, dass sich T2DM an verschiedenen Stellen des Skeletts unterschiedlich auswirkt, da sie bei 65 Frauen (mittleres Alter: 63 Jahre) am Femurhals einen T-Score von -1.62 gegenüber -2.24 in der Kontrollgruppe fanden, sich aber keine signifikante Änderung der BMD an der LWS ergab [65]. An anderer Stelle behaupten Majima et al., dass an Knochen mit viel Kortikalis (wie z.B. der Radius) die BMD bei T2DM erniedrigt ist [66]. Zu einer anderen Erkenntnis kam eine Studie aus Japan. In dieser war die BMD bei 38 Männern mit T2DM an der LWS um 8% geringer als bei einer 248 Mann starken Kontrollgruppe, wohingegen sich keine solchen Unterschiede bei den 40 T2DM-kranken Frauen und ihrer Kontrollgruppe

916 Frauen ergab [67]. Tuominen et al. wiederum fanden keine solchen geschlechterspezifisch signifikanten Unterschiede am Femurhals [42].

## **Pathophysiologie**

Beim T2DM handelt es sich um eine Störung mit einer unterschiedlich schwer ausgeprägten Störung der Insulinwirkung (Insulinresistenz) und der Insulinsekretion (beginnend mit Hyperinsulinismus bis hin zum Sekretionsversagen). Die daraus resultierende Hyperglykämie hat verschiedene schädliche Effekte auf den Knochenstoffwechsel.

Glukose ist außerdem die primäre Energiequelle von Osteoklasten, weshalb die Hypothese nahe liegt, dass Schwankungen der Serum Glukose Konzentration bedeutenden Einfluss auf die Resorption von Knochengewebe hat [68].

Hyperglykämie führt zur nicht-enzymatischen Glykierung von Proteinen (Bildung von „Advanced Glykosilation Endproducts“ = AGEs), z.B. bei Typ-1-Kollagen, was eine Verschlechterung der Knochenqualität zur Folge hat [69].

In einer japanischen Studie konnte bei 70 spontan-diabetischen WBN/Kob Ratten nachgewiesen werden, dass sich über die Lebens/Krankheitsdauer (18 Monate) der Anteil nicht-enzymatischer Cross-links (Pentosidine; entstanden durch Glykierung) im Knochen erhöht und der Anteil enzymatischer Cross-links (Pyridinoline und Deoxypyridinoline) abnimmt im Gegensatz zur Kontrollgruppe aus 70 normalen Wistar Ratten. Trotz ähnlicher Ergebnisse bei den BMD-Messungen ergab die anschließende 3-Punkte-Biegeprüfung eine signifikante Abnahme der Belastbarkeit der Femura der diabetischen Ratten mit einem hohen Pentosidinanteil, im Gegensatz zur Kontrollgruppe [70]. Dies lässt vermuten, dass die vermehrte Glykierung von Knochenbestandteilen zu einer Abnahme der Qualität von Knochengewebe führt.

Weitere indirekte Folgeschäden der Hyperglykämie sind die Kalziurie, verursacht durch Glukosurie (wenn die Blutglukosekonzentration die Nierenschwelle übersteigt) und der Einfluss in den PTH/Vitamin-D Regelkreis.

Die Interaktion zwischen Blutzuckerspiegel und Kalziumhomöostase konnte in einem Versuch mit 8 gesunden Frauen anschaulich gemacht werden: Die PTH-Sekretion

aus der Nebenschilddrüse wurde, nach einem Glukose-Toleranztest (75g Zucker; oral) unterdrückt, während das Kalzium im Serum ab- und die Kalziumausscheidung über den Harn zunahm [71].

Bei einer anderen Studie wurde untersucht, wie sich eine intensivierete antidiabetische Therapie bei schlecht eingestellten ( $\text{HbA}_{1c}$  über 8%) Patienten mit T2DM auf Parameter des Knochenstoffwechsels auswirkt. Nach drei Wochen unter verbesserter Therapie kam es zu einer Abnahme von Kalzium und Phosphat im Urin und  $1,25(\text{OH})_2$  Vitamin-D im Serum, bei unveränderter Konzentration von Kalzium und PTH im Serum [72].

Weiters wurden erniedrigte Konzentrationen an  $1,25(\text{OH})_2\text{-D}_3$  (=Kalzitriol) bei Personen mit Erstdiagnose T2DM festgestellt [84,85], wobei Baynes et al. eine negative Korrelation zwischen totalem Insulin und der Serum Konzentration von Kalzitriol verifizieren konnten [73].

Neben den Wechselwirkungen mit dem Kohlenhydratstoffwechsel, hat auch Fettgewebe großen Einfluss auf die Knochenhomöostase. Dieser Zusammenhang ist Gegenstand vieler Studien, die größtenteils zu dem Schluss kamen: „Übergewicht schützt vor Knochenmasseverlust“ [74] - Was wiederum bedeutet, dass der BMI positiv mit der BMD korreliert. Dieser protektive Effekt auf das Skelettsystem ist am besten für das Adipokin Leptin erforscht, welches ursprünglich dafür bekannt wurde über den Hypothalamus das Hungergefühl zu steuern [75].

Leptin wirkt auf den Knochenstoffwechsel über einen zentralen und einen peripheren Mechanismus. Zentral steigert Leptin, vermittelt durch das sympathische Nervensystem und moduliert durch den zirkadianen Rythmus (über sogenannte „Clock Genes“ auf Osteoblasten), die Resorption von Knochen durch vermehrte Expression des RANK-Liganden an Osteoblasten (in vivo; Mausmodell) [76].

Peripher bewirkt Leptin wiederum eine gesteigerte Differenzierung der multipotenten Stammzellen zu Gunsten der osteoblastären-, weg von der adipozytären Zellreihe [77] und hemmt die Osteoklastogenese (in vitro) [75].

In diesem Kontext ist auch das Adipokin Adiponektin zu nennen, dessen Rezeptoren sich auf Osteoblasten und Osteoklasten befinden, das auf parakrinem Weg die

Knochenneubildung fördert, als zirkulierendes Hormon im Serum die Neubildung hemmt und auf indirektem, parakrinem Weg die Wirkung von Insulin verstärkt [78].

Osteoblasten und Adipozyten entstehen aus denselben hämatopoetischen, mesenchymalen Stammzellen und die multifunktionellen Osteoblasten kontrollieren wiederum die Differenzierung von Osteoklasten [76].

Weiter unten im Kapitel 4. „Antihyperglykämische Therapie“ wird beschrieben, dass Präparate wie Glitazone zu einer verstärkten Differenzierung in Richtung der adipozytären Zellreihe führen und dadurch zu Komplikationen führen.

Fettgewebe trägt auch durch einen erhöhten, entzündlichen Zytokinspiegel und Bildung von Artherosklerose zu einem erhöhten kardiovaskulären Risiko bei [79]. Das Thema Adipokine wird in Studien widersprüchlich diskutiert und während sich positive Effekte auf Knochengewebe zeigen, sind negative Effekte auf das kardiovaskuläre System ebenfalls apparent (zB. pAVK, Herzinfarkt, u.a.). Diese könnten wiederum zu Stürzen und osteoporotischen Frakturen trotz erhöhter BMD führen.

## **Risikofaktoren**

Viele Studien legen nahe, dass Übergewicht gegen Knochenverlust vorbeugt, da der BMI und die BMD positiv korrelieren [87,91,106] und der BMI bei Patienten mit T2DM negativ assoziiert ist mit dem Auftreten einer Osteoporose [80]. Wie im Kapitel Pathophysiologie beschrieben wirken sich die vom Fettgewebe sezernierten Adipokine wie Leptin und Adiponektin positiv auf die BMD aus.

Trotz einer höheren BMD berichtet die Iowa Women's Health Study aber von einem um das 1.7-fache (95% CI, 1.21 – 2.38) erhöhte Risiko für Hüftfrakturen bei postmenopausalen Frauen mit T2DM (n=1682; mittleres Alter: 62 Jahre) als bei Frauen ohne T2DM (n=30,377) [51].

Die Rotterdam Studie bestätigte ein erhöhtes Frakturrisiko trotz erhöhter BMD [61]. Die Hazard Ratio für Frakturrisiko betrug hier 1.33 (95% CI, 1,00-1,76) für nicht-vertebrale Frakturen, 1,34 (95% CI, 0,79-2,28) für Hüftfrakturen und 1.40 (95% CI, 0,81-2.41) für Handgelenksfrakturen bei Diabetikern verglichen mit Nicht-Diabetikern.

Naheliegend ist, dass die Erkrankung T2DM an sich mit ihren Komplikationen zu einer höheren Inzidenz an Stürzen führt [61].

Schwartz et al. befragten in einer prospektiven Studie 9249 Frauen zum Vorliegen einer T2DM Erkrankung und der Inzidenz von Stürzen [81]. 99 Frauen hatten einen Insulin-pflichtigen Diabetes und diese war auch die Gruppe, die von der häufigsten Inzidenz an Stürzen betroffen war (altersadjustiert OR: 2.78; 95% CI, 1.82-4.24). Am zweithäufigsten gab die Gruppe von 530 Frauen mit nicht Insulin-pflichtigem Diabetes Stürze an (altersadjustiert OR: 1.68; 95% CI, 1.37-2.07) [81]. Die Spätkomplikationen des Diabetes mit verminderter Sehkraft, Koordination und Balance sowie hypoglykämische Episoden tragen hierbei zu vermehrten Stürzen bei.



## 4. Antihyperglykämische Therapie hinsichtlich des Knochenstoffwechsels

Das Ziel einer adäquaten antihyperglykämischen Therapie beim geriatrischen Patienten mit Diabetes Mellitus Typ 1 und 2 ist die Vermeidung von diabetischen Akut- und Spätkomplikationen sowie dem Erhalten der bestmöglichen Lebensqualität. Die Hyperglykämie ist ein entscheidender pathogenetischer Faktor in der Entstehung mikrovaskulärer Komplikationen und trägt zu der Entwicklung makrovaskulärer Erkrankungen bei.

Die Wahl der besten Therapeutika beim geriatrischen Patienten orientiert sich an Komorbiditäten, Verträglichkeit sowie Nebenwirkungen und Kontraindikationen. Der Stufenplan der Behandlung des T2DM (vgl. Tabelle 5) sowie die Auswahl des Präparats (vgl. Tabelle 6) mit den Zielwerten betreffend der Blutglukose ist unten angeführt und entspricht den Leitlinien von 2012 der OEDG (Österreichischen Diabetes Gesellschaft) [82]. Der Zusammenhang, dass erkrankte Personen unter antidiabetischer Therapie aus verschiedenen Gründen vermehrt Frakturen erleiden [61] wurde im vorhergehenden Kapitel dargestellt. Studien belegen, dass bei einer schlecht eingestellten antihyperglykämischen Therapie ( $HbA_{1c}$  von  $<6\%$  und  $>8\%$ ) die Mortalität steigt [83]. Dies wirft die Frage auf, ob und wie sich Antidiabetika auf den Knochenstoffwechsel auswirken.

Besonderes Augenmerk muss bei alten Patienten auf die Umsetzbarkeit im Alltag bei etwaigen funktionellen oder kognitiven Beeinträchtigungen gelegt werden. Zum Beispiel fördern einmal täglich zu verabreichende Präparate und sinnvolle Kombinationspräparate die Compliance und damit die Zuverlässigkeit der Therapie [84].

Die Zielwerte für den HbA<sub>1c</sub> sollten individuell an den Patienten angepasst sein: Bei Patienten mit kurzer Diabetesdauer, langer Lebenserwartung und keiner relevanten kardiovaskulären Komorbidität sollte ein HbA<sub>1c</sub>-Wert zwischen 6,0 und 6,5% angestrebt werden. Bei der Gefahr von Hypoglykämien ist auch ein Wert bis 7,0% zur Vorbeugung von mikrovaskulären Spät komplikationen ausreichend. Bei Personen mit Hypoglykämien, eingeschränkter Lebenserwartung, multiplen Spät komplikationen und anderen Komorbiditäten ist ein Wert im Bereich von bis 8%, nötigenfalls 9% tolerierbar [82].

Lebensstil	<b>HbA<sub>1c</sub> &lt; 6,5%</b>	<b>HbA<sub>1c</sub> &lt; 6,5 – 9,0%</b>	<b>HbA<sub>1c</sub> &gt; 9,0%</b>	<b>Symptomatische Hyperglykämie / Metabolische Dekompensation</b>
	▼	▼	▼	▼
	Keine medikamentöse Intervention	Metformin	Metformin + andere Substanzklasse aus Tabelle 6	Transfer in ein Krankenhaus, bzw. zu einem Spezialisten
	Reevaluierung nach 3-6 Monaten falls HbA <sub>1c</sub> nicht im ▼ Zielbereich ▼			
+ Metformin	+ Wirkstoff aus Tabelle 6	+ weiterer Wirkstoff aus Tabelle 6 u./o. Insulintherapie		

Tabelle 5: Therapie nach Diagnose Diabetes Mellitus 2

Die Therapie sollte unmittelbar nach Diagnosestellung begonnen und so gewählt werden, dass es weder zu schweren hypoglykämischen Episoden, noch zu starker Gewichtszunahme kommt. Metformin ist das Mittel der ersten Wahl (bei Kontraindikation oder Unverträglichkeit gibt es einen alternativen Stufenplan; Anzufordern unter <http://oedg.org>). Wird der Zielwert nach bei der Reevaluierung des HbA<sub>1c</sub> nicht erreicht, kann eine Kombinationstherapie mit den in Tabelle 6 angeführten Präparaten intensiviert werden.

<b>Monotherapie</b>	Metformin				
<b>Duale-Therapie</b>	+ SU	+ Pioglitazon	+ DPP-4-H	+ GLP-1-Ra	+ Insulin
<b>Triple-Therapie</b>	+ Pioglitazon / DPP-4-H / Insulin / GLP-1- RA	+ SU / DPP-4-H / Insulin / GLP-1-RA	+ SU / Pioglitazon / Insulin	+ SU / Pioglitazon / Insulin	+ Pioglitazon / DPP-4-H / GLP-1-Ra / SU

Tabelle 6: Präparate und Kombinationen

SU = Sulfonylharnstoffe

DPP-4-H = Dipeptidylpeptidase-4-Hemmer

## 4.1. Orale Antidiabetika

### Biguanide

Substanzname: Metformin

Wirkung: Metformin hat keine direkte Wirkung auf die Betazellen des Pankreas, setzt daher das Vorhandensein von Insulin voraus. Es senkt den Nüchtern-Blutzucker vor allem über eine Hemmung der Glukoneogenese in der Leber. Nachfolgend tritt eine Verbesserung der hepatischen und peripheren Insulinsensitivität ein.

Vorteile: Keine Hypoglykämien, Gewichtsneutralität, Reduktion makrovaskulärer Ereignisse wirkt positiv bei polyzystischem Ovarialsyndrom (PCOS)

Nachteile: GI-Nebenwirkungen (Übelkeit, Durchfall, Erbrechen), frühere Präparate hatten ein gefährlich hohes Laktatazidoserisiko

Kontraindikation: eingeschränkte Nierenfunktion (Serumkreatinin von  $> 30\text{ml/min}$ ), Lebererkrankungen, Pankreatitis, Malnutrition, dekompensierte Herzerkrankung

Einfluss auf Knochenstoffwechsel: In vitro Studien weisen auf einen osteo- anabolen Effekt von Metformin durch gesteigerte Produktion von Typ-1-Kollagen und Alkalischer Phosphatase (AP) in Osteoblasten, sowie Beeinflussung der Mineralisation des Knochens durch vermehrte extrazelluläre Kalziumeinlagerungen hin [85].

Molinuevo et al. zeigten in einem Modell mit diabetischen (Streptozytokin induziert) Ratten eine gesteigerte Knochenformation und -heilung von induzierten Defekten im parietalen Schädelknochen bei diesen, mit Metformin behandelten Ratten im Vergleich mit der Kontrollgruppe ohne Metformin-Gabe. Auch bei nicht-diabetischen Ratten, die mit Metformin behandelt wurden, wurde dieser positive Effekt beobachtet [86]. Diese in vivo und ex vivo Ergebnisse finden sich im Einklang mit vorangegangenen klinischen Studien, welche Metformin entweder keinen Einfluss [87] oder ein vermindertes Frakturrisiko bei diabetischen Patienten attestieren [37]. Wobei Monami et al. [87] zu bedenken geben, dass der in Studien festgestellte,

protektive Effekt gegenüber Frakturen auf die zahlreichen Kontraindikationen des Präparats zurückzuführen sein könnte. Das heißt, dass diejenigen Patienten, die mit Metformin behandelt werden, eine geringere Inzidenz an Stürzen haben, da sie an weniger Komorbiditäten leiden.

In Kombinationspräparaten konnte Metformin den pro-adipozytischen (PPAR $\gamma$ ) Effekt von Rosiglitazon blockieren [86].

## **Sulfonylharnstoffe**

Substanzname: Gliclazid, Glimepirid

Wirkung: Erhöhte Freisetzung von Insulin durch Blockade von ATP-abhängigen Kaliumkanälen in den Beta-Zellen des Pankreas. Der Sekretionsstimulus kann sich durch nahrungsabhängige, glucoseinduzierte Freisetzung von Insulin verstärken.

Da sich Sulfonylharnstoffe je nach Präparat (60 - 99%) an Plasmaproteine (Albumin, Globuline) binden, kommt es zu unterschiedlichen Wirkstärken und –zeiten.

Vorteile: rascher Wirkungseintritt, gute postprandiale Blutzuckerkontrolle

Nachteile: Gefahr von Hypoglykämien, Gewichtszunahme möglich

Kontraindikation: Diabetes Mellitus 1, schwere Leber- oder Nierenerkrankungen

Einfluss auf Knochenstoffwechsel: In der weiter oben bereits genannten Studie von Vestegaard et al. wurde auch für Sulfonylharnstoffe eine verminderte Inzidenz von Hüftfrakturen nachgewiesen [37].

## **Glitazone**

Substanzname: u.a. Rosiglitazon, Pioglitazon

Wirkung: Glitazone sind sogenannte „Insulinsensitizer“. Sie wirken antihyperglykämisch durch die Senkung der Insulinresistenz in Muskel-, Fett- und Lebergewebe und steigern die Glukoseaufnahme in den Muskel. Sie haben teils unterschiedliche Effekte durch die Bindung an den Peroxisomen-Proliferator-

aktivierten Rezeptor  $\gamma$  (PPAR $\gamma$ ) und über die Regulation der Expression verschiedener insulinempfindlicher Gene. Im Fettgewebe erfolgt eine verstärkte Differenzierung von hämatopoetischen Stammzellen zu Adipozyten und damit eine Beeinflussung der metabolischen und endokrinen Aktivität.

Vorteile: mögliche Betazellprotektion, Reduktion makrovaskulärer Ereignisse

Nachteile: Gewichtszunahme (durch Flüssigkeitsretention), periphere Ödeme, vermehrte Frakturen bei postmenopausalen Frauen

Kontraindikation: Herzinsuffizienz, Leberfunktionsstörungen

Einfluss auf Knochenstoffwechsel: Der Zusammenhang zwischen einer Therapie von Patienten mit Diabetes Mellitus mit Glitazonen und einem erhöhten Risiko für Frakturen wurde in neuen Studien nachgewiesen. Eine britische Studie von Meier et al. untersuchte die antihyperglykämische Therapie von 1020 Patienten (zwischen 30 und 89 Jahren) mit einer „low-trauma“-Fraktur im Gegensatz zu einer Kontrollgruppe von 3728 Personen (gematcht nach Alter, Geschlecht, Therapie, Komorbidität). Rosiglitazon (OR = 2.38; 95% CI, 1.39-4.09) und Pioglitazon (OR = 2.59; 95% CI, 0.96-7.01) wurden von Patienten mit Fraktur häufiger eingenommen (Therapiedauer von 12-18 Monaten) als in der Kontrollgruppe. Dabei kam es zu Hüft- und Handgelenksfrakturen und die Frakturinzidenz nahm mit Dosis der Glitazone zu [88]. Weitere Studien, wie der ProActive-Studie für Pioglitazon [89] sowie der RECORD-[90] und ADOPT-Studie [91] für Rosiglitazon belegen dies.

Kahn et. al zeigten bei 4.511 Patienten auf, dass sich das erhöhte Frakturrisiko vor allem für Frauen ergibt und über einem Alter von 65 Jahren besonders deutlich ausgeprägt ist [92].

Als Mechanismus wird die Beeinflussung der Differenzierung von multipotenten Stammzellen des Knochenmarks weg von der osteoblastären-, hin zur adipozytären Zellreihe (vermittelt durch den den PPAR $\gamma$ -Transkriptionsrezeptor) diskutiert [86].

Die Flüssigkeitsretention und peripheren Ödeme können außerdem Patienten mit Herzinsuffizienz gefährlich werden. Eine erhöhte Anzahl an Harnblasenkarzinomen wurde für Pioglitazn nachgewiesen [89]. Aus diesen Gründen wurden diese Präparate im November 2010 aus dem Handel genommen.

## **Alpha-Glukosidase-Inhibitoren**

Substanzname: Acarbose, Miglitol

Wirkung: Durch Hemmung der  $\alpha$ -Glukosidase im Darm (kompetitiver, reversibler Inhibitor) kommt es nach einer Mahlzeit zu einer verzögerten Aufnahme von Kohlenhydraten und gekappten postprandialen Blutzuckerspitzen.

Vorteile: verbesserte postprandiale Blutzuckerkontrolle, gewichtsneutral

Nachteile: GI-Nebenwirkungen (Flatulenz, Durchfall) entsprechend einem Malabsorptionssyndrom

Kontraindikation: -

Einfluss auf Knochenstoffwechsel: Es konnten keine Studien zur Auswirkung von Alpha-Glukosidase-Inhibitoren auf das Knochengewebe gefunden werden. Acarbose kann in Kombination mit allen Präparaten eingesetzt werden.

## **4.2. Inkretinmimetika**

Inkretinmimetika senken den Blutzucker durch Nachahmung des Inkretin-Effekts der körpereigenen Hormone: Glukoseabhängiges insulintropes Peptid (GIP) und Glucagon-like Peptid 1 (GLP-1). Unter Inkretin-Effekt versteht man die Freisetzung von diesen im Darm gebildeten Hormonen bei oraler Zufuhr von Nährstoffen.

### **GLP1-Analoga**

Substanzname: Exenatid, Liraglutid

Wirkung: Das Dünndarmhormon GLP-1, welches nach Nahrungsaufnahme freigesetzt wird, führt zu einer Steigerung der pankreatischen Insulinsekretion. Außerdem kommt es zu einer Hemmung der Glukagonfreisetzung und Magenentleerung, sowie Auslösung eines Sättigungseffekts. GLP-1 wird innerhalb

weniger Minuten durch das Enzym Dipeptidylpeptidase (DPP-4) metabolisiert. GLP1-Analoga werden subcutan verabreicht.

Vorteile: Gewichtsreduktion, keine Hypoglykämien

Nachteile: GI-Nebenwirkungen (Übelkeit, Erbrechen), Müdigkeit, keine Langzeitstudien

Kontraindikation: -

## **DPP-4 Hemmer**

Substanzname: Sitagliptin, Saxagliptin

Wirkung: Das Enzym DPP-4 (Dipeptidylpeptidase-4) wird im Pankreas, Dünndarm und distalem Ileum gebildet. Durch Inhibierung des Abbaus von GLP-1 durch das Enzym DPP-4 wird die Wirkung von GLP-1 gesteigert. DPP-4 Hemmer werden oral verabreicht.

Vorteile: verbesserte postprandiale BZ-Kontrolle, gewichtsneutral, mögliche Betazellprotektion

Nachteile: unbekannte Langzeitsicherheit (unbekannter Wirkstoff)

Kontraindikation: -

Einfluss auf Knochenstoffwechsel: Auswertung klinischer Studien ergab für Inkretintherapeutika einen neutralen Effekt hinsichtlich der Knochendichte [93,94,95].

Es wurden jedoch multiple Signalwege erforscht, über die Inkretine, neben dem endokrinen Pankreas, rezeptorvermittelt Einfluss auf verschiedene Gewebe inklusive dem des Knochens nehmen [126]. Der GIP-Rezeptor wurde auf Osteoblasten gefunden, wo GIP zu einer gesteigerten Produktion von Typ-1-Kollagen führt, die Aktivität der AP steigert [5] und Osteoblasten vor Apoptose schützt [96].



GLP-1 stimuliert zum einen die Sekretion von Calcitonin aus der Schilddrüse [97], welches die Knochenresorption durch Osteoklasten hemmt und fördert andererseits die Knochenformation über den GLP-1 Rezeptor auf Osteoblasten [94].

Yamada et al. verifizierten in einer Studie mittels QCT einen deutlichen Knochenverlust (vor allem kortikal) bei einem Mausphenotyp ohne GLP-1 Rezeptor [96].

### 4.3. Insulintherapie

Vorteile: Keine Dosisbegrenzungen, viele Arten, flexible Regulation

Nachteile: Gewichtszunahme

Insulin und IGF-1 wirken als osteoanabole Hormone durch Stimulierung der Osteoblastenfunktion [45,46]. Die meisten Studien, welche für diese Arbeit Verwendung fanden, wiesen eine negative Korrelation zwischen dem Fehlen von Insulin/T1DM und der BMD auf [39,40,41,42]. Eine norwegische Studie verifiziert für Männer und Frauen mit T1DM unter Insulintherapie ein erhöhtes Hüft-Fraktur-Risiko [98]. Für Typ 2 Diabetes liegen diskrepante Ergebnisse über den Einfluss einer Insulintherapie auf die Frakturrate vor. In einer Studie von Montagnani et al. zeigte sich aber sehr wohl ein erhöhtes Frakturrisiko [99].

Grundsätzlich ist festzuhalten, dass eine engmaschige metabolische Kontrolle und gut eingestellte antiglykämische Therapie bei Personen mit T1DM und T2DM ein zentraler Baustein zur Vermeidung von Stürzen, Risikofaktoren für Stürze und in weiterer Folge Frakturen sind [72].

Hinsichtlich möglicher Unterschiede zwischen einer Therapie mit Humaninsulin und Insulinanaloga und dem Frakturrisiko liegen bislang keine publizierten Daten vor.

## 6. Diskussion

Es sind viele Risikofaktoren für Osteoporose bekannt. Diabetes Mellitus zählt sich zu diesen und ist mit einer Prävalenz zwischen 18% und 28% in der Altersklasse über 60-jähriger [4] heutzutage ebenfalls vor allem ein Problem der älteren Bevölkerung. Mit seinen gravierenden Begleiterkrankungen trägt Diabetes entscheidend zur Multimorbidität bei älteren Menschen bei. Wie wirkt sich also der Risikofaktor Diabetes und seine Therapie auf die Knochen von erkrankten Personen aus?

Aufgrund einer Autoimmunreaktion gegen die Beta-Zellen des Pankreas kommt es bei Personen mit Typ 1 Diabetes Mellitus bereits in jungem Alter zu einem absoluten Insulinmangel. Patienten mit T1DM leiden möglicherweise aufgrund des Fehlens des anabolen Effekts von Insulin, IGF-1 und Amylin an einer verminderten Knochenformation und damit einer verminderten Knochendichte. In den meisten Studien wurde eine erniedrigte BMD an der LWS und/oder am Femurhals verifiziert [39,40]. Eine erhöhte Frakturanfälligkeit konnte bei postmenopausalen Frauen mit T1DM nachgewiesen werden [44].

Patienten mit T2DM wiederum zeigen eine höhere BMD [61]. Dass es bei diesen Patienten trotzdem zu einer höheren Inzidenz an Frakturen kommt als bei nicht-Diabetikern ist auf eine herabgesetzte Qualität des Knochens durch die hyperglykämiebedingte nicht-enzymatische Glykierung von Proteinstrukturen der Knochenmatrix, Hyperkalziurie und auf die veränderte Produktion von Zytokinen und Adipokinen zurückzuführen [69]. Übergewicht ist eine Hauptursache bei der Entstehung der Insulinresistenz und Fettgewebe wirkt wiederum protektiv auf Knochengewebe [74]. Eine Steigerung der BMD mit dem BMI wurde am besten für die Adipokine Leptin und Adiponektin erforscht [75]. Die negativen Auswirkungen auf das kardiovaskuläre System (pAVK, Herzinfarkt, u.a.) sind jedoch ebenfalls apparent. Zusätzlich bedingen vaskuläre, diabetische Spät komplikationen beim T1DM und T2DM (Retinopathie, Periphere Neuropathie, Periphere Verschlusskrankheit) eine Abnahme der Mobilität und in weiterer Folge der BMD. Die Inzidenz von Stürzen steigt durch verminderte Koordination und Balance [57].

Patienten können von einer optimal eingestellten antihyperglykämischen Therapie profitieren, wobei eine Reduktion der Sturzinzidenz noch nicht festgestellt werden

konnte. Zusätzlich beeinflussen manche Antidiabetika den Knochenstoffwechsel direkt: Metformin vermittelt einen osteo-anabolen Effekt durch Stimulation von Osteoblasten und vermehrte Mineralisation des Knochens [85]. Studien attestierten Metformin und auch Sulfonylharnstoffen ein vermindertes Frakturrisiko bei diabetischen Patienten [37]. Für Glitazone wurde eine erhöhte Frakturrate nachgewiesen [88]. Sie beeinflussen die Differenzierung von hämatopoetischen Stammzellen weg von der osteoblastären Zellreihe, hin zur –adipozytären [86]. Inkretine zeigen einen neutralen Effekt auf den Knochen [92], könnten aber einen direkten Zusammenhang von Nahrungsaufnahme auf den Knochenstoffwechsel herstellen.

Ein besseres Verständnis dafür, wie Diabetes und seine Behandlung Knochengewebe beeinflusst ist nötig um effektive Prävention von Frakturen zu ermöglichen. Neben einer gut angepassten antihyperglykämische Therapie sind: eine aktive, gesunde Lebensweise mit adäquater Kalzium und Vitamin D Aufnahme, Screening von gefährdeten Personen mit niedriger BMD und Vorbeugung von diabetischen Spät komplikationen essentiell um die Osteoporose bei gefährdeten Personen zu handhaben [14]. Ist es einmal zur manifesten Erkrankung gekommen, so ist in den meisten Fällen nur über eine Behandlung mit Medikamenten eine Besserung zu erreichen. Um diese Arbeit abzurunden wurde im letzten Kapitel auf die gängigen Therapieoptionen eingegangen. Dabei gilt es entweder den weiteren Knochenabbau zu bremsen (Bisphosphonate, Selektive Östrogenrezeptor-Modulatoren, Denosumab, Strontiumranelat) oder den Knochenanbau (Parathormon, Strontiumranelat) zu fördern.

## Literaturverzeichnis

- [1] [http://www.dv-osteologie.org/uploads/leitlinien/DVO-Leitlinie%202009%20Langfassung\\_Druck.pdf](http://www.dv-osteologie.org/uploads/leitlinien/DVO-Leitlinie%202009%20Langfassung_Druck.pdf) (Zugriff am 22.11.2012).
- [2] Paula FJA, Horowitz MC, Rosen CJ. Novel insights into the relationship between diabetes and osteoporosis. *Diabetes Metab Res Rev* 2010; 26: 622–630.
- [3] World Health Organisation - Study Group. Assessment of fracture risk and its application to screening for postmenopausal osteoporosis. Geneva 1994.
- [4] Löffler G, Petrides PE, Heinrich PC. *Biochemie und Pathobiochemie*. Hrsg. von Löffler G. Springer Verlag 2002.
- [5] Siegenthaler W, Blum HE. *Klinische Pathophysiologie*. Hrsg. von Siegenthaler W. Thieme Verlag 2006.
- [6] Keikawus A, Baenkler WH, Bieber C. *Duale Reihe - Innere Medizin*. Hrsg. von Bob A. Thieme Verlag 2009.
- [7] Steele DG. *The anatomy and biology of the human skeleton*. Hrsg. von Steele DG. Texas A&M University Press 1988.
- [8] <http://www.uptodate.com> (Zugriff am 5.2.2013).
- [9] Pietschmann P, Rauner M. Osteoporosis. An Age-Related and Gender-Specific Disease – A Mini-Review, *Gerontology* 2009.
- [10] Pschyrembel online (Zugriff am 5.2.2013).
- [11] Dorner T, Weichselbaum E, Lawrence K. Austrian osteoporosis report. Epidemiology, lifestyle factors, public health strategies. *Wien Med Wochenschr* 2009. 159/9–10: 221–229.
- [12] Gullberg B, Johnell O. World-wide projections for hip fracture. *Osteoporos Int* 1997;7:407.
- [13] Herold G. *Innere Medizin*. Hrsg. von Herold G. Gerd Herold Verlag 2010.
- [14] [http://www.sozialversicherung.at/mediaDB/674242\\_Leitlinie\\_Osteoporose\\_Knochenbruch-Krankheit\\_2010.pdf](http://www.sozialversicherung.at/mediaDB/674242_Leitlinie_Osteoporose_Knochenbruch-Krankheit_2010.pdf) (Zugriff am 16.2.2013).

- [15] Erika B, Peters KM. Primäre Osteoporose – leitliniengerechte Diagnostik und Therapie. Dtsch Arztebl. Nr. 105(33), 2008, S. 573-582.
- [16] Dimai HP, Pietschmann P, Resch H. Österreichischer Leitfaden zur medikamentösen Therapie der Osteoporose – Update 2009. Wien Med Wochenschr 2009. 159/0-0: 1-34.
- [17] Kannus P, Niemi S, Parkkari J. Nationwide decline in incidence of hip fracture. J Bone Miner Res 2006; 21:1836.
- [18] Jaglal SB, Weller I, Mamdani M. Population trends in BMD testing, treatment, and hip and wrist fracture rates: are the hip fracture projections wrong? J Bone Miner Res 2005; 20:898.
- [19] Cummings SR, Bates D, Black DM. Clinical use of bone densitometry: scientific review. JAMA 2002; 288:1889.
- [20] <http://de.scribd.com/doc/67469923/NOF-ClinicianGuide2009-v7> (Zugriff 3.2.2013).
- [21] Kanis JA, Johnell O. Requirements for DXA for the management of osteoporosis in Europe. Osteoporos Int 2005; 16:229.
- [22] Unnanuntana A, Gladnick PB, Donnelly E. The Assessment of Fracture Risk. J Bone Joint Surg Am. 2010 March; 92(3): 743–753.
- [23] Furger P. Innere quick. Hrsg. von Furger P. Thieme Verlag 2009.
- [24] Seibel MJ. Biochemical Markers of Bone Turnover Part II: Clinical Applications in the Management of Osteoporosis. Clin Biochem Rev Vol 27 August 2006; 123-31.
- [25] Rosano TG, Peaston RT, Bone HG. Urinary free deoxypyridinoline by chemiluminescence immunoassay: analytical and clinical evaluation. Clinical Chemistry (1998) 44: 2126–2132.
- [26] Marshall D, Johnell O, Wedel H. Meta-analysis of how well measures of bone mineral density predict occurrence of osteoporotic fractures. BMJ 1996; 312:1254.
- [27] Cauley JA, Palermo L, Vogt M. Prevalent Vertebral Fractures in Black Women and White Women. J Bone Miner Res. 2008 September; 23(9): 1458–1467.

- [28]** Siris OS, Chen YT, Abbott TA. Bone mineral density thresholds for pharmacological intervention to prevent fractures. *Arch Intern Med.* 2004 May 24;164(10):1108-12.
- [29]** Langsetmo L, Goltzman D, Kovacs CS. Repeat low-trauma fractures occur frequently among men and women who have osteopenic BMD. *J Bone Miner Res.* 2009 Sep;24(9):1515-22.
- [30]** Lenchik L, Kiebzak GM, Blunt BA. What is the role of serial bone mineral density measurements in patient management? *J Clin Densitom.* 2002;5 Suppl:S29-38.
- [31]** Genant HK, Block JE, Steiger P. Quantitative computed tomography in assessment of osteoporosis. *Semin Nucl Med.* 1987 Oct;17(4):316-33.
- [32]** Hans D, Dargent Molina P, Schott AM. Ultrasonographic heel measurements to predict hip fracture in elderly women: the EPIDOS prospective study. *Lancet.* 1996 Aug 24;348(9026):511-4.
- [33]** Bauer DC, Glüer CC, Cauley AA. Broadband ultrasound attenuation predicts fractures strongly and independently of densitometry in older women. A prospective study. Study of Osteoporotic Fractures Research Group. *Arch Intern Med.* 1997 Mar 24;157(6):629-34.
- [34]** Nayak S, Olkin I, Liu H. Meta-analysis: accuracy of quantitative ultrasound for identifying patients with osteoporosis. *Ann Intern Med.* 2006 Jun 6;144(11):832-41.
- [35]** Leidig-Bruckner G, Ziegler R. Diabetes mellitus a risk for osteoporosis? *Exp Clin Endocrinol Diabetes.* 2001;109 Suppl 2:S493-514.
- [36]** Nicodemus KK, Folsom AR. Type 1 and type 2 diabetes and incident hip fractures in postmenopausal women. *Diabetes Care.* 2001 Jul;24(7):1192-7.
- [37]** 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 Jul;48(7):1292-9. Epub 2005 May 21.
- [38]** Ingberg CM, Palmer M, Aman J. Body composition and bone mineral density in long-standing type 1 diabetes. *J Intern Med.* 2004 Mar;255(3):392-8.
- [39]** Kemink SA, Hermus AR, Swinkels LM. Osteopenia in insulin-dependent diabetes mellitus; prevalence and aspects of pathophysiology. *J Endocrinol Invest.* 2000 May;23(5):295-303.

- [40]** Lopez-Ibarra PJ, Pastor MM, Escobar Jimenez F. Bone mineral density at time of clinical diagnosis of adult-onset type 1 diabetes mellitus. *Endocr Pract.* 2001 Sep-Oct;7(5):346-51.
- [41]** Munoz-Torres M, Jodar E, Escobar-Jimenez F. Bone mineral density measured by dual X-ray absorptiometry in Spanish patients with insulin-dependent diabetes mellitus. *Calcif Tissue Int.* 1996 May;58(5):316-9.
- [42]** Tuominen JT, Impivaara O, Puukka P. Bone mineral density in patients with type 1 and type 2 diabetes. *Diabetes Care.* 1999 Jul;22(7):1196-200.
- [43]** Strotmeyer ES, Cauley JA, Orchard TJ. Middle-aged premenopausal women with type 1 diabetes have lower bone mineral density and calcaneal quantitative ultrasound than nondiabetic women. *Diabetes Care.* 2006 Feb;29(2):306-11.
- [44]** Marshall D, Johnell O, Wedel H. Meta-analysis of how well measures of bone mineral density predict occurrence of osteoporotic fractures. *BMJ.* 1996 May 18; 312(7041): 1254–1259.
- [45]** Thrailkill K, Lumpkin CK Jr, Bunn RC. Is insulin an anabolic agent in bone? Dissecting the diabetic bone for clues. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2005 November; 289(5): E735–E745.
- [46]** Botolin S, McCabe LR. Chronic hyperglycemia modulates osteoblast gene expression through osmotic and non-osmotic pathways. *J Cell Biochem.* 2006 Oct 1;99(2):411-24.
- [47]** Schönau E. The peak bone mass concept: is it still relevant? *Pediatr Nephrol.* 2004 Aug;19(8):825-31. Epub 2004 Jun 9.
- [48]** Einhorn TA, Boskey AL, Gundberg CM. The mineral and mechanical properties of bone in chronic experimental diabetes. *J Orthop Res.* 1988;6(3):317-23.
- [49]** Maor G, Karnieli E. The insulin-sensitive glucose transporter (GLUT4) is involved in early bone growth in control and diabetic mice, but is regulated through the insulin-like growth factor I receptor. *Endocrinology.* 1999 Apr;140(4):1841-51.
- [50]** Bouillon R, Bex M, Van Herck E. Influence of age, sex, and insulin on osteoblast function: osteoblast dysfunction in diabetes mellitus. *J Clin Endocrinol Metab.* 1995 Apr;80(4):1194-202.

- [51]** Horcajada-Molteni MN, Chanteranne B, Lebeque P. Amylin and bone metabolism in streptozotocin-induced diabetic rats. *J Bone Miner Res.* 2001 May;16(5):958-65.
- [52]** Dacquin R, Davey RA, Laplace C. Amylin inhibits bone resorption while the calcitonin receptor controls bone formation in vivo. *J Cell Biol.* 2004 February 16; 164(4): 509–514.
- [53]** Clowe JA, Khosla S, Eastell R. Potential role of pancreatic and enteric hormones in regulating bone turnover. *J Bone Miner Res.* 2005 Sep;20(9):1497-506. Epub 2005 May 31.
- [54]** Henriksen DB, Alexandersen P, Bjarnason NH. Role of gastrointestinal hormones in postprandial reduction of bone resorption. *J Bone Miner Res.* 2003 Dec;18(12):2180-9.
- [55]** Bollag RJ, Zhong Q, Phillips P. Osteoblast-derived cells express functional glucose-dependent insulinotropic peptide receptors. *Endocrinology.* 2000 Mar;141(3):1228-35.
- [56]** Kong YY, Boyle WJ, Penninger JM. The Osteoprotegerin/Osteoprotegerin Ligand Family: Role in Inflammation and Bone Loss. *Immunol Today* 21:495-502.
- [57]** Runge M, Rittweger J, Russo CR. Is muscle power output a key factor in the age-related decline in physical performance? A comparison of muscle cross section, chair-rising test and jumping power. *Clin Physiol Funct Imaging.* 2004 Nov;24(6):335-40.
- [58]** Campos Pastor MM, López-Ibarra PJ, Escobar-Jiménez F. Intensive insulin therapy and bone mineral density in type 1 diabetes mellitus: a prospective study. *Osteoporos Int.* 2000;11(5):455-9.
- [59]** Rix M, Andreassen H, Eskildsen P. Impact of peripheral neuropathy on bone density in patients with type 1 diabetes. *Diabetes Care.* 1999 May;22(5):827-31.
- [60]** Lunt H, Florkowski CM, Cundy T. A population-based study of bone mineral density in women with longstanding type 1 (insulin dependent) diabetes. *Diabetes Res Clin Pract.* 1998 Apr;40(1):31-8.



- [61]** de Liefde II, Van der Klift M, De Laet CE. Bone mineral density and fracture risk in type-2 diabetes mellitus: the Rotterdam Study. *Osteoporos Int.* 2005 Dec;16(12):1713-20. Epub 2005 Jun 7.
- [62]** Strotmeyer ES, Cauley JA, Schwartz AV. Diabetes is associated independently of body composition with BMD and bone volume in older white and black men and women: The Health, Aging, and Body Composition Study. *J Bone Miner Res.* 2004 Jul;19(7):1084-91. Epub 2004 Mar 15.
- [63]** Gerdhem P, Isaksson A, Akesson K. Increased bone density and decreased bone turnover, but no evident alteration of fracture susceptibility in elderly women with diabetes mellitus. *Osteoporos Int.* 2005 Dec;16(12):1506-12. Epub 2005 Apr 12.
- [64]** Kwon DJ, Kim JH, Chung KW. Bone mineral density of the spine using dual energy X-ray absorptiometry in patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus. *J Obstet Gynaecol Res.* 1996 Apr;22(2):157-62.
- [65]** Isaia GC, Ardisson P, Di Stefano M. Bone metabolism in type 2 diabetes mellitus. *Acta Diabetol.* 1999 Jun;36(1-2):35-8.
- [66]** Majima T, Komatsu Y, Yamada T. Decreased bone mineral density at the distal radius, but not at the lumbar spine or the femoral neck, in Japanese type 2 diabetic patients. *Osteoporos Int.* 2005 Aug;16(8):907-13. Epub 2004 Nov 19.
- [67]** Wakasugi M, Wakao R, Tawata M. Bone mineral density measured by dual energy x-ray absorptiometry in patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Bone.* 1993;14(1):29-33.
- [68]** Williams JP, Blair HC, McDonald JM. Regulation of osteoclastic bone resorption by glucose. *Biochem Biophys Res Commun.* 1997 Jun 27;235(3):646-51.
- [69]** Vashishth D, Gibson GJ, Khoury JI. Influence of nonenzymatic glycation on biomechanical properties of cortical bone. *Bone.* 2001 Feb;28(2):195-201.
- [70]** Saito M, Fujii K, Mori Y. Role of collagen enzymatic and glycation induced cross-links as a determinant of bone quality in spontaneously diabetic WBN/Kob rats. *Osteoporos Int.* 2006 Oct;17(10):1514-23. Epub 2006 Jun 13.
- [71]** D'Erasmus E, Pisani D, Ragno A. Calcium homeostasis during oral glucose load in healthy women. *Horm Metab Res.* 1999 Apr;31(4):271-3.

- [72]** Okazaki R, Totsuka Y, Hamano K. Metabolic improvement of poorly controlled noninsulin-dependent diabetes mellitus decreases bone turnover. *J Clin Endocrinol Metab.* 1997 Sep;82(9):2915-20.
- [73]** Scragg R, Holdaway I, Singh V. Serum 25-hydroxyvitamin D3 levels decreased in impaired glucose tolerance and diabetes mellitus. *Diabetes Res Clin Pract.* 1995 Mar;27(3):181-8.
- [74]** Paula FJ, Rosen CJ. Obesity, diabetes mellitus and last but not least, osteoporosis. *Arq Bras Endocrinol Metabol.* 2010 Mar;54(2):150-7.
- [75]** Holloway WR, Collier FM, Aitken CJ. Leptin inhibits osteoclast generation. *J Bone Miner Res.* 2002 Feb;17(2):200-9.
- [76]** Elefteriou F, Ahn JD, Takeda S. Leptin regulation of bone resorption by the sympathetic nervous system and CART. *Nature.* 2005 Mar 24;434(7032):514-20. Epub 2005 Feb 20.
- [77]** Thomas T, Gori F, Khosla S. Leptin acts on human marrow stromal cells to enhance differentiation to osteoblasts and to inhibit differentiation to adipocytes. *Endocrinology.* 1999 Apr;140(4):1630-8.
- [78]** Shinoda Y, Yamaguchi M, Ogata N. Regulation of bone formation by adiponectin through autocrine/paracrine and endocrine pathways. *J Cell Biochem.* 2006 Sep 1;99(1):196-208.
- [79]** Calabro P, Maddaloni V, Malvezzi M. Adipose tissue-mediated inflammation: the missing link between obesity and cardiovascular disease? *Intern Emerg Med.* 2009 Feb;4(1):25-34. doi: 10.1007/s11739-008-0207-2. Epub 2008 Dec 4.
- [80]** [Dobnig H, Piswanger-Sölkner JC, Roth M. Type 2 diabetes mellitus in nursing home patients: effects on bone turnover, bone mass, and fracture risk. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006 Sep;91(9):3355-63. Epub 2006 May 30.
- [81]** Schwartz AV, Sellmeyer DE, Ensrud KE. Older women with diabetes have an increased risk of fracture: a prospective study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2001 Jan;86(1):32-8.
- [82]** [http://www.oedg.org/pdf/1302\\_OEDG\\_Leitlinien.pdf](http://www.oedg.org/pdf/1302_OEDG_Leitlinien.pdf) (Zugriff am 10.4.2013).

- [83]** Huang ES, Liu JY, John PM. Glycemic control, complications, and death in older diabetic patients: the diabetes and aging study. *Diabetes Care*. 2011 Jun;34(6):1329-36. doi: 10.2337/dc10-2377. Epub 2011 Apr 19.
- [84]** Donnan PT, MacDonald TM, Morris AD. Adherence to prescribed oral hypoglycaemic medication in a population of patients with Type 2 diabetes: a retrospective cohort study
- [85]** Cortizo AM, Sedlinsky C, McCarthy AD. Osteogenic actions of the anti-diabetic drug metformin on osteoblasts in culture. *Eur J Pharmacol*. 2006 Apr 24;536(1-2):38-46. Epub 2006 Feb 28.
- [86]** Molinuevo MS, Schurman L, McCarthy AD. Effect of metformin on bone marrow progenitor cell differentiation: in vivo and in vitro studies. *J Bone Miner Res*. 2010 Feb;25(2):211-21
- [87]** Monami M, Cresci B, Colombini A. Bone fractures and hypoglycemic treatment in type 2 diabetic patients: a case-control study. *Diabetes Care*. 2008 Feb;31(2):199-203. Epub 2007 Nov 16.
- [88]** Meier C, Kraenzlin ME, Bodmer. Use of thiazolidinediones and fracture risk. *Arch Intern Med*. 2008 Apr 28;168(8):820-5.
- [89]** Dormandy J, Bhattacharya M, Van Troostenburg de Bruyn AR. Safety and tolerability of pioglitazone in high-risk patients with type 2 diabetes: an overview of data from PROactive. *Drug Saf*. 2009;32(3):187-202.
- [90]** Home PD, Pockock SJ, Beck-Nielsen H. Rosiglitazone evaluated for cardiovascular outcomes in oral agent combination therapy for type 2 diabetes (RECORD): a multicentre, randomised, open-label trial. *Lancet*. 2009 Jun 20;373(9681):2125-35
- [91]** Kahn SE, Haffner SM, Heise MA. Glycemic durability of rosiglitazone, metformin, or glyburide monotherapy. *N Engl J Med*. 2006 Dec 7;355(23):2427-43. Epub 2006 Dec 4.
- [92]** Habib ZA, Havstad SL, Wells K. Thiazolidinedione use and the longitudinal risk of fractures in patients with type 2 diabetes mellitus. *J Clin Endocrinol Metab*. 2010 Feb;95(2):592-600.

- [93]** McIntosh CH, Widenmair S, Kim SJ. Pleiotropic actions of the incretin hormones. *Vitam Horm.* 2010;84:21-79.
- [94]** Nuche-Berenguer B, Lozano D, Gutierrez-Rojas I. GLP-1 and exendin-4 can reverse hyperlipidic-related osteopenia. *J Endocrinol.* 2011 May;209(2):203-10.
- [95]** Bunck MC, Poelma M, Eekhoff DM. Effects of vildagliptin on postprandial markers of bone resorption and calcium homeostasis in recently diagnosed, well-controlled type 2 diabetes patients. *J Diabetes* 4 (2): 181-5.
- [96]** Tsukiyama K, Yamada Y, Yamada C. Gastric inhibitory polypeptide as an endogenous factor. *Mol Endocrinol* 20:1644–1651.
- [97]** Yamada C, Yamada Y, Tsukiyama K. The murine glucagon-like peptide-1 receptor is essential for control of bone resorption. *Endocrinology.* 2008 Feb;149(2):574-9. Epub 2007 Nov 26.
- [98]** Ahmed LA, Joakimsen RM, Berntsen GK. Diabetes mellitus and the risk of non-vertebral fractures: the Tromsø study. *Osteoporos Int.* 2006;17(4):495-500. Epub 2005 Nov 10.
- [99]** Montagnani A, Gonnelli S, Allessandri M. Osteoporosis and risk of fracture in patients with diabetes: an update. *Aging Clin Exp Res.* 2011 Apr;23(2):84-90.
- [100]** <http://www.geriatrie-online.at/dynasite.cfm?dsmid=110486> (Zugriff am 17.4.2013).
- [101]** Tang BM, Eslick GD, Nowson C. Use of calcium or calcium in combination with vitamin D supplementation to prevent fractures and bone loss in people aged 50 years and older: a meta-analysis. *Lancet.* 2007 Aug 25;370(9588):657-66.
- [102]** Zhang R, Naughton DP. Vitamin D in health and disease: Current perspectives. *Nutrition Journal* 2010, 9:65.
- [103]** Gillespie LD, Gillespie WJ, Robertson MC. Interventions for preventing falls in elderly people. *Cochrane Database Syst Rev* 2003.
- [104]** Dietzel R, Begerow B, Bollert G. Leitlinie Physiotherapie und Bewegungstherapie bei Osteoporose. *physioscience* 2009; 5(2): 65-75.
- [105]** Daniel G. Sturzassessment: Indikationen, Instrumente. *Klinik für Geriatrie & Rehabilitation, Stadtspital Waid, Zürich.*

[106] Deeks ED, Dhillon S. Strontium ranelate: a review of its use in the treatment of postmenopausal osteoporosis. *Drugs*. 2010 Apr 16;70(6):733-59.

[107] Whitfield JF, Morley P, Willick GE. Parathyroid hormone, its fragments and their analogs for the treatment of osteoporosis. *Treat Endocrinol*. 2002;1(3):175-90.

[108] Kuijpers G, Schneider B, Stadel B. Recombinant human parathyroid hormone. *BMJ*. 2002 May 18; 324(7347): 1218.

[109] Reid IR, Miller PD, Brown JP. Effects of denosumab on bone histomorphometry: the FREEDOM and STAND studies. *J Bone Miner Res*. 2010 Oct;25(10):2256-65.

## Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Schematischer Knochenaufbau [6]

Abbildung 2: Zyklus des Knochenumbaus [8]

Abbildung 3: Normaler und osteoporotischer Knochen [10]

Abbildung 4: Knochenmasse im Laufe des Lebens [5]

Abbildung 5: Knochendensitometrie einer 60-jährigen Frau [20]

Abbildung 6: Osteoporotische Wirbelkörperfraktur [8]

Abbildung 7: Therapieoption abhängig vom Alter [14]

## Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Verteilungstypen der Primären Osteoporose beim geriatrischen Patienten [13]

Tabelle 2: Risikofaktoren des DVO [1]

Tabelle 3: Klinische Stadien der Osteoporose [14]

Tabelle 4: Diabetische Spät komplikationen [13]

Tabelle 5: Therapie nach Diagnose Diabetes Mellitus 2 [117]

Tabelle 6: Präparate und Kombinationen [117]

## Abkürzungsverzeichnis

T1DM	Typ 1 Diabetes Mellitus
T2DM	Typ 2 Diabetes Mellitus
BMD	Bone Mineral Density
IL-1	Interleukin 1
IL-2	Interleukin 2
TNF- $\alpha$	Tumornekrosefaktor $\alpha$
IGF-1	Insulinähnlicher Wachstumsfaktor 1 = Insulin-like Growth factor 1
BMU	Bone Mineral Unit
DVO	Dachverband Osteologie
WHO	World Health Organisation
USPSTF	United States Preventive Services Task Force
NOF	National Osteoporosis Federation
ISCD	International Society for Clinical Densitometry
BMI	Body Mass Index
AP	Alkalische Phosphatase
QUS	Quantitativer Ultraschall
QCT	Quantitative Computertomographie
GIP	Glucosedependent insulinotropic Peptide
GLP	Glucagon-like Polypeptide

PTH	Parathormon
FRAX	Fracture Risk Assessment Tool
DXA	Dual X-Ray Absorptiometrie
LWS	Lendenwirbelsäule
OR	Odds Ratio
HR	Hazard Ratio
AGE	Advanced Glykosilation Endproducts
ÖGGG	Österreichische Gesellschaft für Geriatrie und Gerontologie
OEDG	Österreichische Diabetes Gesellschaft
pAVK	Periphere arterielle Verschlusskrankheit
SU	Sulfonylharnstoff
DPP-4-H	Dipeptidylpeptidase-4-Hemmer
GLP-1-Ra	Glucagon-like Peptide 1-Rezeptor Inhibitoren