

Aus dem Städtischen Klinikum München GmbH
Krankenhaus München Schwabing
Dritte Medizinische Abteilung
der Ludwig-Maximilians-Universität München
Chefarzt: Prof. Dr. E. Standl

**Rationelle Osteoporosediagnostik und Osteoporoserisiko
bei Patienten mit Diabetes mellitus**

Dissertation
zum Erwerb des Doktorgrades der Medizin
an der medizinischen Fakultät der
Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von

Christine Wieshuber

aus

Neuburg a. d. Donau

2006

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter: Prof. Dr. med. Ludwig Schaaf

Mitberichterstatter: Prof. Dr. R. Bartl

Prof. Dr. F. Beuschlein

Dekan: Prof. Dr. med. D. Reinhardt

Tag der mündlichen Prüfung: 16.11.2006

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung und Fragestellung.....	1
2	Einführung.....	2
2.1	Grundlagen des Knochenstoffwechsels.....	2
2.1.1	Morphologie des Knochens.....	2
2.1.2	Zusammensetzung des Knochens.....	4
2.1.3	Knochenwachstum	6
2.1.4	Kalziumhomöostase und endokrine Regulation.....	7
2.2	Krankheitskomplex Osteoporose	8
2.2.1	Definition.....	8
2.2.2	Einteilung von Osteoporose	10
2.2.3	Risikofaktoren	11
2.2.4	Prävalenz der Osteoporose	13
2.2.5	Gesundheitspolitische Bedeutung	14
2.3	Diagnostik osteoporotischer Veränderungen	14
2.3.1	Anamnese und körperliche Untersuchung	15
2.3.2	Bildgebende Verfahren.....	16
2.3.3	Histologie und biochemische Parameter des Knochenumbaus.....	21
2.4	Prävention und Therapie.....	22
2.4.1	Körperliche Aktivität und physikalische Maßnahmen.....	23
2.4.2	Kalzium und Vitamin D	23
2.4.3	Osteoprotektive Medikamente	25
2.5	Diabetes mellitus	29
2.5.1	Definition.....	29
2.5.2	Biochemie und Wirkung des Insulins	31
2.5.3	Pathophysiologische Grundlagen des Typ1-Diabetes mellitus.....	32
2.5.4	Pathophysiologische Grundlagen des Typ2-Diabetes mellitus.....	33
2.5.5	Diabetische Folgeerkrankungen (außer Osteopathie)	34
2.5.6	Osteopathie bei Diabetes mellitus	37
3	Material und Methoden	38
3.1	Patienten	38

3.2	Probanden	39
3.3	Datenerhebung.....	40
3.3.1	Anamnese und körperliche Untersuchung	40
3.3.2	Labor.....	41
3.3.3	Knochendichtemessung.....	41
3.4	Reproduzierbarkeit	44
3.5	Statistische Auswertung	45
4	Ergebnisse.....	46
4.1	Allgemeine statistische Auswertungen	46
4.2	Mittelwert-Vergleiche	50
4.3	Korrelationen.....	53
4.3.1	Diabetesdauer und Knochendichte- und -strukturwerte.....	53
4.3.2	Diabetestherapie und Knochendichte- und -strukturwerte.....	54
4.3.3	Diabeteseinstellung und Knochendichte- und -strukturwerte	55
4.3.4	Diabetesdauer, -therapie, -einstellung und Frakturen, Körpergrößenverlust	55
4.3.5	Diabetische mikroangiopathische Folgeerkrankungen und Knochendichte- und -strukturwerte, Frakturen, Körpergrößenverlust.....	56
4.3.6	Knochendichte- und -strukturwerte und Frakturen, Körpergrößenverlust	58
4.4	Regressionen.....	59
4.4.1	Knochendichte- und -strukturwerte.....	59
4.4.2	Mikroangiopathien	60
5	Diskussion	61
5.1	Methoden.....	62
5.1.1	Studiendesign und Studiendurchführung	62
5.1.2	Anamnese und körperliche Untersuchung	63
5.1.3	Knochendichtemessung.....	64
5.2	Ergebnisse.....	66
5.2.1	Typ1-Diabetes mellitus	70
5.2.2	Typ2-Diabetes mellitus	75

5.2.3	Frakturen bei Patienten mit Typ1- und Typ2-Diabetes mellitus.....	80
5.2.4	Regressionsanalysen.....	83
6	Zusammenfassung	85
7	Literaturverzeichnis	87
8	Anhang	103

1 Einleitung und Fragestellung

In einer Gesellschaft, in der die Lebenserwartung und damit der Anteil der älteren Bevölkerung stetig zunimmt, gewinnen chronische Erkrankungen des Bewegungsapparates zunehmend größere Bedeutung. Die Osteoporose gehört volkswirtschaftlich zu einer der bedeutendsten Krankheiten.

Die WHO hat sie aufgrund ihrer Krankheitsfolgen und der Diagnose- sowie Therapiekosten in die Liste der weltweit zehn bedeutendsten Krankheiten aufgenommen.

In Deutschland leiden ca. vier bis sechs Millionen Menschen an Osteoporose (Deutsche Arbeitsgemeinschaft Osteoporose, 2002).

Die Osteodensitometrie ist das einzige wissenschaftlich anerkannte Verfahren, das frühzeitig eine Verminderung der Knochendichte erkennen lässt bevor die für die Osteoporose charakteristischen Spätkomplikationen, die Knochenbrüche, aufgetreten sind. Heute geht man vermehrt dazu über, zur nichtinvasiven Beurteilung des Knochenbruchrisikos bei Osteoporose die neue Quantitative Knochen-Ultraschallsonometrie (QUS) als Alternative zur Dual-Röntgen-Absorptiometrie (DXA) heranzuziehen. Tatsächlich konnte im Rahmen prospektiver und retrospektiver Studien nachgewiesen werden, dass mit Hilfe von Ultraschallmessungen die Häufigkeit für das Auftreten von Knochenbrüchen bei älteren Frauen in der Postmenopause vorausgesagt werden kann. Die Quantitative Knochen-Ultraschallsonometrie ist eine nichtinvasive Messung, bei der keine Strahlenbelastung entsteht, außerdem ist sie einfach zu bedienen, nicht teuer und mobil. Somit ergibt sich für dieses Verfahren ein breiteres Anwendungsspektrum als für die Standard-Knochendichtemessungen mit Röntgenstrahlen. Dennoch gibt es bis dato keinen etablierten individuellen Ansatz, der eine Diagnose der Osteoporose nur mit der Quantitativen Knochen-Ultraschallsonometrie (QUS) allein ermöglichen würde. Wie in dieser Studie würde QUS praktisch als Screeningverfahren gefährdete Patienten herausfiltern, welche dann einer zusätzlichen DXA zugewiesen werden können, aus

der dann die definitive Diagnose und eine daraus sich ergebende Entscheidung für eine eventuelle Therapie beruhen würde (Hans et al., 2002).

Ziel der vorliegenden Arbeit war es, bei einem an Diabetes mellitus erkrankten Patientenkollektiv ein Osteoporose-Screening mittels Ultraschall durchzuführen. Die erhobenen Daten, unter anderem die Häufigkeit des Auftretens einer Osteoporose bzw. einer Osteopenie bei Diabetikern, wurden mit den Ergebnissen eines gesunden Kontrollkollektivs verglichen. Es sollte ein möglicher Zusammenhang zwischen Diabetes mellitus und Osteoporose diskutiert werden. Weiterhin wurden bei den Diabetikern mögliche Risikofaktoren und Zusammenhänge zu angiopathischen diabetesspezifischen Komplikationen, im Hinblick auf Veränderungen des Knochenstoffwechsels, getrennt nach Diabetes Typ1 und Typ2 analysiert.

Zusätzlich wurde untersucht, ob das Ultraschallgerät Bone Profiler der Firma IGEA bezüglich seiner Handhabung im klinischen Alltag für Screening-Untersuchungen geeignet ist.

2 Einführung

2.1 Grundlagen des Knochenstoffwechsels

Der Knochen ist das am höchsten differenzierte mesenchymale Gewebe und erfüllt, neben seiner Funktion als Stütz- und Halteapparat, auch die wichtige Aufgabe der Speicherung von Kalzium und Phosphat im Mineralhaushalt des Körpers. Die Beanspruchung des Knochens und seine Struktur stehen in einer engen Wechselbeziehung (Adler, 1997).

2.1.1 Morphologie des Knochens

Der Knochen des Erwachsenen gliedert sich in eine äußere Rinde (Kompakta, Kortikalis) und ein inneres Bälkchensystem (Spongiosa, trabekulärer Knochen).

Die Stütz- und Haltefunktion des Knochens wird hauptsächlich durch die Kompakta, die 80% des menschlichen Skeletts ausmacht, übernommen. Sie besteht aus Lamellenknochen, der eine große Widerstandsfähigkeit gegenüber Druck-, Zug- und Scherkräften besitzt. Mehrere bis zu sieben Mikrometer dicke Schichten lagern sich konzentrisch um längsgerichtete Hohlräume (Havers-Kanäle). Die Kanäle führen Blutgefäße und sind untereinander querverbunden (Volkmann-Kanäle).

Da jede Änderung der physiologisch einwirkenden Kräfte innerhalb kurzer Zeit einen Knochenumbau nach sich zieht, spiegelt die unterschiedliche Dicke des Knochens die mechanische Beanspruchung am jeweiligen Ort wider.

Zusätzlich zur stabilisierenden Außenstruktur schützt die Kortikalis den Markraum und die darin befindliche Spongiosa.

Die Spongiosa stellt ein dreidimensional verzweigtes trabekuläres Netzwerk dar, dessen Trabekel entlang der Hauptspannungslinien (Druck und Zug) angeordnet sind. Sie nimmt blutbildendes Knochenmark, Fettgewebe und Gefäße in sich auf und hat daher überwiegend metabolische Funktion.

Aufgrund ihrer Trabekelstruktur bildet sie eine große Oberfläche aus, an der pathologische Veränderungen des Knochens häufig zuerst beobachtet werden können. Das Innere des Knochens enthält keine sensiblen Nervenfasern, daher erzeugen pathologische Prozesse in diesem Bereich (Osteomyelitis, Tumoren) keine Schmerzen. Der Knochenschmerz wird stets durch Reizung des sensibel innervierten Periosts verursacht (Adler, 1998).

Das Periost bildet die Außenseite des Knochens, enthält Blut- und Lymphgefäße, sowie vorwiegend sensible Nervenfasern.

Der strukturelle Aufbau des Knochens mit einem äußeren dichten Gewebe und einem inneren trabekulären Netzwerk ermöglicht eine optimale mechanische Belastbarkeit und metabolische Funktionalität bei minimalem Gewicht. Dieses Bauprinzip wird auch als Leichtbauweise des Knochens bezeichnet (Schnittler und Drenckhahn, 1994).

2.1.2 Zusammensetzung des Knochens

Die Bestandteile des Knochens sind anorganische Matrix, organische Matrix, Zellen und Wasser.

Anorganische Matrix

Die anorganischen Bestandteile machen etwa 65% des Knochengewebes aus und bestehen hauptsächlich aus Kalziumphosphat und einem geringen Teil Kalziumkarbonat. Zusammen bilden sie Hydroxylapatitkristalle $[\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2]$ aus, die entlang der Kollagenfibrillen eingebaut werden. Auf diese Weise sind 99% des Kalziums im Knochen gespeichert.

Daneben finden sich in wesentlichen Anteilen noch Magnesium, Kalium, Chlor, Eisen, Natrium, Fluor und Strontium (Gehorn-Robey, 1995).

Organische Matrix

Die organische Matrix besteht zu 90% aus Kollagenen (überwiegend Typ 1) und zu 10% aus nichtkollagenen Proteinen und Lipiden (z.B. Osteonektin, Osteocalcin, Sialoprotein).

Die hohe Stabilität des Moleküls entsteht durch die Verdrillung der Vorläuferketten zu einer Triplehelix und der Ausbildung von Disulfidbrücken (Drenckhahn und Kugler, 1998) und Quervernetzungen, den Kollagen-Crosslinks. Wird Knochen abgebaut, gelangen diese Kollagen-Komponenten in die Zirkulation und können in Serum und Urin gemessen werden.

Zellen

Im Knochen können fünf Zelltypen unterschieden werden: Präosteoblasten, Osteoblasten, Osteozyten, Osteoklasten und endostale Belegzellen. Die Einteilung erfolgt nach ihrer Herkunft und Funktion.

Präosteoblasten, die Stammzellen der Knochenzellen, entstehen aus undifferenzierten Mesenchymzellen, die stets im Knochen vorhanden sind. Sie teilen sich mitotisch und reifen zu Osteoblasten.

Die Funktion der Osteoblasten besteht im Aufbau von Knochengewebe. Sie sezernieren Kollagen und eine glykoproteinreiche Grundsubstanz. Dieses organische Gerüst des Knochens, das Osteoid, wird anschließend mineralisiert. Hierfür nehmen die Osteoblasten Kalzium auf und geben es an das Osteoid ab. Durch Zellausläufer stehen sie mit den Osteozyten in Verbindung und werden nach Einbau in das Knochengewebe zu Osteozyten umgewandelt.

Osteozyten liegen in kleinen Lakunen, die von mineralisiertem Zwischengewebe umgeben sind. Sie bilden den Hauptbestandteil des vollständig ausgereiften Knochens. Über Anastomosen und Kanalikuli sorgen sie für den Stoffaustausch des Knochengewebes. Jugendliche Osteozyten setzen den Knochenanbau fort. Alte Osteozyten haben vorwiegend osteolytische Aktivität. Eine Schlüsselrolle wird den Osteozyten bei der Umsetzung von mechanischer Belastung in eine veränderte Knochenformation und – resorption zugeschrieben (Adler, 1998).

Die Osteoklasten sind Abkömmlinge des hämatopoetischen Systems, wobei Monozyten als Vorläuferzellen betrachtet werden. Die bis zu 100µm großen, vielkernigen Riesenzellen entstehen durch asynchrone Fusion, sind amöboid beweglich und liegen in den sogenannten Howship'schen Lakunen (Knocheneinbuchtungen) an der Knochenoberfläche und an den Enden von Knochenbälkchen. Dort werden H⁺-Ionen und proteolytische Enzyme wie Kathepsin und Kollagenasen sezerniert, die die anorganische Matrix auflösen bzw. die organische Matrix spalten.

Ein für Osteoklasten charakteristisches Enzym ist die tartratresistente saure Phosphatase (TRAP), die als Marker der Knochenresorption Verwendung findet.

Endostale Belegzellen (lining cells) kleiden als wesentlicher Bestandteil des Endostes den Knocheninnenraum aus und dienen als Ionenbarriere bei der Aufrechterhaltung der Kalziumhomöostase. Außerdem spielen sie eine Rolle bei der Knochenresorption durch Osteoklasten (Everts et al., 2002).

2.1.3 Knochenwachstum

Das Skelettsystem des Menschen ist in der Lage sich im Laufe des Lebens an verschiedene mechanische Belastungen anzupassen. Das Knochengewebe unterliegt einer ausgewogenen Teilresorption von bereits gebildetem Knochen, bei gleichzeitiger Knochenneubildung. Auf diese Weise bleiben Form und Funktion auch während des Wachstums erhalten. Außerdem werden beim Knochenumbau (bone turnover) ständig Ionen in die Blutzirkulation freigesetzt und wieder in den Knochen eingebaut. Dadurch spielt der Knochenumbau eine zentrale Rolle bei der Regulation der Kalziumhomöostase.

Während der Wachstumsphase verändert der Knochen seine Größe und Form, was als modeling bezeichnet wird. Sowohl die Knochenformation als auch –resorption findet parallel im gleichen Knochen statt. Dies ermöglicht eine dynamische Verformung und einen Zuwachs an Knochenmasse bei erhaltener Stabilität und Funktion.

In Anpassung an veränderte mechanische und biologische Anforderungen wird das Knochengewebe zeitlebens erneuert. Dieser als bone remodeling bezeichnete Vorgang, der bereits im ersten Lebensjahr beginnt, läuft kontinuierlich im gesamten Skelett ab und wird durch Umbaueinheiten bewerkstelligt.

Die Faktoren des bone remodeling sind:

- die Knochenresorption durch Osteoklasten,
- die Knochenformation durch Osteoblasten,
- das Gleichgewicht zwischen Knochenabbau und –anbau
- die Zahl der Umbaueinheiten (bone remodeling units)

Der Nettoeffekt des Knochenumsatzes, bone turnover, ist somit eine abgeleitete Größe aus der mittleren Balance von An- und Abbau und der Zahl der Umbaueinheiten (Seibel und Kraenzlin, 1995).

Zur Aufrechterhaltung einer konstanten Knochenmasse beim gesunden Erwachsenen sind die Vorgänge von Knochenformation und –resorption eng aneinander gekoppelt (coupling). Der Knochenumbau findet beim adulten Menschen an allen kortikalen,

trabekulären, periostalen und endostalen Oberflächen statt, während der Knochenaufbau auf periostale und endostale kortikale Oberflächen beschränkt ist (Adler, 1997). Ca. 80% der Umbauvorgänge finden im trabekulären Knochen statt, der nur etwa 20% der gesamten Knochenmasse ausmacht. Dies erklärt warum sich pathologische Veränderungen des Knochenstoffwechsels zuerst am trabekulären Knochen manifestieren.

Innerhalb von 40–50 Jahren wird das Skelett vollständig erneuert, wobei die jährliche Umsatzrate des Knochens etwa 2% beträgt. Gerät dabei das Verhältnis von Knochenformation und –resorption aus dem Gleichgewicht, kann eine Osteoporose resultieren (Dempster, 1995).

2.1.4 Kalziumhomöostase und endokrine Regulation

Kalziumionen sind nicht nur Hauptbestandteil von Knochen und Zähnen, sie spielen auch eine essentielle Rolle bei vielen lebenswichtigen Vorgängen, wie z.B. der Blutgerinnung, der Übertragung neuromuskulärer Impulse, der Funktion von Zellmembranen und der Muskelkontraktion. Aus diesem Grund wird der Serumkalziumspiegel des Menschen möglichst konstant in einem Bereich von 2,20-2,65 mmol/l reguliert. Die durchschnittliche Kalziummenge eines erwachsenen Organismus beträgt etwa 1200g, wobei sich über 99% im Skelett und nur 0,1-0,2% im Extrazellulärraum befinden. Der ständige physiologische Knochenumbau, der in der Spongiosa siebenmal schneller vor sich geht als in der Kompakta, dient durch die Freisetzung von Ionen der Regulation des Mineralhaushaltes.

Die Kalziumhomöostase wird weitgehend durch Parathormon (PTH), Vitamin D und Kalzitinin reguliert. Eng aufeinander abgestimmt, tragen Skelett, Niere und Darm zur Aufrechterhaltung der normalen Kalziumionenkonzentration im Plasma bei.

Die Ausschüttung von Parathormon wird durch eine erniedrigte Kalziumionenkonzentration im Blut stimuliert. Parathormon aktiviert direkt die Osteoklasten und bewirkt dadurch einen Anstieg der Knochenresorption und eine Freisetzung von Kalzium- und Phosphationen ins Blut. In der Niere fördert es die tubuläre Rückresorption von Kalziumionen und die Elimination von Phosphationen. Außerdem werden in der

Niere unter Einfluss von Parathormon Vitamin-D-Metaboliten zu $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ hydroxyliert, das eine indirekte Steigerung der intestinalen Kalziumabsorption bewirkt.

Bei hoher Kalziumionenkonzentration im Blut wird die PTH-Sekretion inhibiert, was den physiologischen Reiz für den PTH-Antagonisten Kalzitinin darstellt. Kalzitinin hemmt die Knochenresorption und fördert den Einbau von Kalzium in den Knochen.

Oberstes Ziel ist dabei die Erhaltung des Kalziumspiegels im Normbereich, wodurch eine Kalzium-defizitäre Situation im Knochen resultieren kann.

2.2 Krankheitskomplex Osteoporose

2.2.1 Definition

Ende des 19. Jahrhunderts führten Pathologen erstmals den Begriff Osteoporose in seiner heutigen Bedeutung in die medizinische Wissenschaft ein, um die Krankheitsbilder der physiologischen Altersosteopenie, der Osteomalazie und der Osteoporose zu unterscheiden (Pommer, 1885).

Die Consensus Development Conference on Osteoporosis einigte sich 1993 in Hongkong auf eine Definition, die die Vielfalt der skelettalen und extraskelettalen Frakturursachen berücksichtigt:

„Die Osteoporose ist eine Skeletterkrankung, die durch eine niedrige Knochenmasse und durch eine Störung der Mikroarchitektur des Knochengewebes mit daraus resultierender erhöhter Knochenbrüchigkeit und steigendem Frakturrisiko charakterisiert ist“ (Consensus Development Conference, 1993).

Die Deutsche Gesellschaft für Endokrinologie fügte dieser Definition noch hinzu, dass zwei Formen der Osteoporose unterschieden werden können, nämlich diejenige mit hohem Knochenumsatz (high turnover, Spongiosaverlust $> 3\%$ pro Jahr) und diejenige mit niedrigem Knochenumsatz (low turnover, Spongiosaverlust $< 3\%$ pro Jahr) (Mehl et al., 2002).

Unter Osteopenie versteht man eine geringe, aber deutlich messbare Abnahme der Knochenmasse. Sie kann als physiologische senile Skelettatrophie, als Vorstufe einer Osteoporose oder aufgrund von renalen und intestinalen Störungen auftreten. Um die Knochendichte eines Individuums zu quantifizieren und einer Diagnose zuordnen zu können, wurde versucht, die Osteoporose über Knochendichtemesswerte zu definieren. Als Vergleichswert kann sowohl die sogenannte peak bone mass, d.h. die durchschnittliche maximale Knochendichte gesunder Erwachsener im Alter zwischen 20 und 30 Jahren (T-Wert), als auch die durchschnittliche Knochendichte einer gleichaltrigen Vergleichspopulation (Z-Wert) herangezogen werden.

Auf dieser Grundlage führte die Weltgesundheitsorganisation (WHO) 1994 folgende Klassifikation ein (Tabelle 1):

- Osteopenie: Erniedrigung des Knochenmineralgehaltes (BMC) oder der Knochendichte von mehr als 1,0 bis 2,5 Standardabweichungen (SD) unter den statistischen Mittelwert für junge gesunde Erwachsene (T-Wert)
- Osteoporose: Knochenmassenverlust von mehr als 2,5 SD unter den statistischen Mittelwert für junge gesunde Erwachsene (T-Wert)

Osteoporosestadium	Knochendichte (SD vom T-Wert)
Normalbefund	Knochenmineralgehalt unverändert (bis -1,0 SD)
Osteopenie	Knochenmineralgehalt vermindert, keine Frakturen (-1,0 bis -2,5 SD)
Osteoporose ohne Fraktur präklinische Osteoporose	Knochenmineralgehalt vermindert, keine Frakturen (<-2,5 SD)
Osteoporose mit Frakturen	Knochenmineralgehalt vermindert, Wirbelfrakturen ohne adäquates Trauma (<-2,5 SD)

Tabelle 1: Osteoporosestadien [definiert nach der Abweichung vom Mittelwert der Knochendichte junger gesunder Erwachsener (20-30 Jahre) (T-Score) – (WHO, 1994)]

Die Problematik dieser Definition besteht darin, dass sie nur für die Dualröntgenabsorptiometrie (DXA) an Femur und Lendenwirbelsäule, für postmenopausale Frauen und Kaukasier aufgestellt wurde. Für alle anderen Bevölkerungsgruppen und Verfah-

ren ist zunächst unklar, ob diese Definition angewendet werden kann. Es wird klar, dass für die Menge an unterschiedlichen Verfahren ein einheitlicher Schwellenwert von $-2,5$ SD für die Klassifizierung einer Osteoporose unzulässig ist (Glüer und Barkmann, 2001).

2.2.2 Einteilung von Osteoporose

Der Krankheitskomplex der Osteoporose kann in generalisierte und lokale Osteoporosen unterteilt werden. Lokale Osteoporosen entstehen z.B. bei rheumatoider Arthritis oder infolge der Immobilisation einer Extremität. Die systemischen Osteoporosen unterteilt man hinsichtlich ihrer Ursachen in primäre und sekundäre Osteoporosen (Tabelle 2).

Osteoporosen, bei denen weder auslösende Erkrankungen noch verursachende Mechanismen vorhanden sind, werden als primär bezeichnet.

Eine Form, die bei Kindern und Erwachsenen beiderlei Geschlechts und normaler Gonadenfunktion auftritt, wird idiopathische Osteoporose genannt.

Die Osteoporose Typ I tritt bei Frauen nach der Menopause oder nach beidseitiger Ovariectomie auf und ist durch ein Östrogendefizit verursacht. Es kommt zu einem beschleunigten und disproportionalen Verlust von trabekulärem Knochen. Frakturen der Wirbelkörper und des distalen Radius sind häufige Komplikationen.

Die Osteoporose Typ II tritt hauptsächlich nach Vollendung des siebenzigsten Lebensjahres auf und stellt den altersabhängigen Knochenmassenverlust der senilen Osteoporose dar. Es kommt zu einer Abnahme von trabekulärem und kortikalem Knochen, was Frakturen des Schenkelhalses, des proximalen Humerus, der proximalen Tibia und des Beckens nach sich ziehen kann.

Bei sekundären Osteoporosen ist die spezifische Ätiologie bekannt. Häufige Ursachen sind endokrinologische Grunderkrankungen, wie Hypogonadismus, Hyperthyreose oder primärer Hyperparathyreoidismus. Im fortgeschrittenen Alter treten jedoch häufig

Kombinationen aus verschiedenen Grunderkrankungen, Risikofaktoren und Medikamenten auf.

Primäre Osteoporosen	<ul style="list-style-type: none">- Idiopathische Osteoporose (juvenil, adult, prämenopausal, präsenil)- Postmenopausale Osteoporose (TypI)- Senile Osteoporose (TypII)
Sekundäre Osteoporosen	<ul style="list-style-type: none">- Endokrin/metabolisch Cushing Syndrom, Hyperthyreose, Hypogonadismus, Hyperparathyreoidismus, Akromegalie, Diabetes mellitus, Homozystinurie- Iatrogen/medikamentös Glucocorticoide, Heparine, Schilddrüsenhormone, LH-RH-Analoga, Tamoxifen, Danazol, Gluthethimid, Laxantien, Colestyramin- Myelogen/onkologisch Multiples Myelom, Mastozytose, lymphoproliferative Erkrankungen, diffuse Knochenmarkkarzinose- Parainfektös/immunogen Chron. Polyarthritis, CROHN Krankheit- Inaktivität/Immobilisation Bettruhe, Paraplegie, Hemiplegie, Raumfahrt- Im Rahmen komplexer Osteopathien Renale Osteopathie, intestinale Osteopathie

Tabelle 2: Übersicht über verschiedene Formen und Ursachen der generalisierten Osteoporose (abgeändert nach: Kraenzlin, 1995; Arbeitsgruppe Osteoporose München, 1996)

2.2.3 Risikofaktoren

Nicht jeder Mensch erkrankt im Alter an Osteoporose. Einer der wichtigsten Faktoren des Krankheitsgeschehens ist die maximale Knochenmasse (peak bone mass), die junge gesunde Erwachsene im Alter zwischen 20 und 30 Jahren erreichen. Sie stellt ein Knochenmasseguthaben dar, das größtenteils genetisch determiniert ist und im Alter mehr oder weniger langsam abgebaut wird. Somit ist die absolute Knochendichte im Alter und damit das Osteoporoserisiko von der maximalen Knochendichte und dem altersentsprechenden Knochenmassenverlust abhängig (Dertina et al., 1998).

Neben der genetischen Disposition, von der die Knochendichte zu ca. 75% bestimmt wird (Heaney et al., 2000), existieren weitere Risikofaktoren, die in Tabelle 3 dargestellt sind.

Gonadeninsuffizienz	<ul style="list-style-type: none">- Angeboren (z.B. Turner-Syndrom)- Nach beidseitiger Gonadenentfernung- Späte Menarche (> 15. Lebensjahr)- Frühe Menopause (< 45. Lebensjahr)- Nach Strahlenbehandlung- Medikamentös (GnRH-, LHRH-Analoga, Chemotherapie)- Bei Hyperprolaktinämie- Bei Anorexia nervosa- Amenorrhoe länger als sechs Monate
bestehende oder vorangegangene Krankheiten	<ul style="list-style-type: none">- Hyperkortisolismus (Morbus Cushing)- Hyperthyreose- Hyperparathyreoidismus- Diabetes mellitus- Akromegalie- Niereninsuffizienz- Chronische Polyarthrit- Bulimie (Anorexia nervosa s. oben)- Malabsorption, Malassimilation- Laktose-Intoleranz- Leberzirrhose- Morbus Crohn/Colitis ulcerosa- Zustand nach Magen-/Dünndarmresektion- Multiples Myelom- Knochenmetastasen
Therapie länger als sechs Monate mit	<ul style="list-style-type: none">- Kortikosteroiden- Heparin/Cumarin- Antikonvulsiva- Lithium- Phosphat-bindenden Antazida- TSH-Suppressiva- Zytostatika
familiäre Osteoporosebelastung	<ul style="list-style-type: none">- Osteoporosefälle in der nahen Verwandtschaft- Weiße und asiatische Rasse

	<ul style="list-style-type: none"> - Genetisch bedingte Vitamin-D-Rezeptor-Mutation
Ernährung	<ul style="list-style-type: none"> - Kalzium-, Eiweiß- und Vitamin-D-arme oder Phosphat-reiche Ernährung - Alkoholabusus
Immobilisation / Inaktivität	<ul style="list-style-type: none"> - Bettlägrigkeit - Para-/Hemiplegie - Schmerzen/Depression - Raumfahrt
andere Faktoren	<ul style="list-style-type: none"> - Niedrige maximale Knochenmasse (peak bone mass) - Zierlicher Körperbau (body mass index <19 kg/m²) - Kinderlosigkeit - Nikotinabusus - Laxantienabusus

Tabelle 3: Risikofaktoren der Osteoporose (nach Kanis et al., 1997)

2.2.4 Prävalenz der Osteoporose

Die Osteoporose ist heute mit Millionen betroffener Patienten ein weltweites Gesundheitsproblem und wurde von der WHO als eine der zehn wichtigsten Volkskrankheiten eingestuft (Kanis, 1994). Neben länderbezogenen Schwankungen und einem deutlichen Nord-Süd-Gefälle in Europa, ist die Prävalenz der Osteoporose auch von der ethnischen Zugehörigkeit abhängig. Die höchste Prävalenz findet man bei der kaukasischen und der asiatischen Rasse, die niedrigste bei Schwarzen. Frauen erkranken vier- bis fünfmal häufiger als Männer (Gallagher et al., 2002).

In vielen westlichen Gesellschaften beträgt das Risiko einer 50jährigen Frau in der verbleibenden Lebensspanne eine Oberschenkelhals-, Wirbelkörper- oder Unterarmfraktur zu erleiden zwischen 15% und 17%. Das kombinierte Risiko einer dieser drei Frakturen summiert sich auf nahezu 40% (Gordon und Strewler, 2004).

Das vergleichbare Frakturrisiko für Männer liegt zwischen einem Drittel und einem Sechstel desjenigen der Frauen. Die Prävalenz zumindest einer osteoporotischen Fraktur steigt bei Frauen im Alter von 70 Jahren auf nahezu 50%.

Die demographische Bevölkerungsentwicklung, der zunehmende Anstieg der durchschnittlichen Lebenserwartung sowie die Veränderung der Lebensgewohnheiten werden in den kommenden Jahren zusätzlich zu einer starken Zunahme der Osteoporose führen (Compston et al., 1998; Cooper, 1999).

2.2.5 Gesundheitspolitische Bedeutung

Die Osteoporose zählt heute mit 4-6 Mio. betroffenen Patienten zu einer der bedeutendsten Volkskrankheiten in der BRD (Pfeifer et al., 2001).

Noch immer ist sie eine unterdiagnostizierte und untertherapierte Erkrankung. Es wird geschätzt, dass von allen Betroffenen nur ein Viertel diagnostiziert und weniger als ein Fünftel behandelt werden (Bartl, 2001).

Auf die Gesamtpopulation der BRD bezogen leiden etwa zwei Millionen Frauen und 800000 Männer unter den Folgen von Wirbelkörperfrakturen (Pfeifer et al., 2001).

Etwa 25% der Patienten werden nach einer osteoporosebedingten Fraktur hilfsbedürftig, ca. 20% pflegebedürftig und ca. 15-20% der Patienten sterben im ersten postoperativen Jahr nach einer Schenkelhalsfraktur (Gallagher et al., 2002).

Die hierdurch entstandenen Kosten liegen inklusive Akutversorgung, Rehabilitation und eventuell notwendig werdender Pflege im ersten auf das Frakturereignis folgenden Jahr bei durchschnittlich 20000 € pro Fall, was sich auf insgesamt 2,5-3 Mrd. € für Deutschland summiert (Pfeilschifter, 2003).

2.3 Diagnostik osteoporotischer Veränderungen

Die Diagnostik der Osteoporose besteht aus einer Kombination von Anamnese, körperlicher Untersuchung, Osteodensitometrie und ggf. konventionellem Röntgen sowie einer Laborwertbestimmung.

Ziel dieser mehrere Schritte umfassenden Diagnostik ist die Erstellung eines individuellen Risikoprofils mit anschließender Therapieentscheidung.

2.3.1 Anamnese und körperliche Untersuchung

Die Anamneseerhebung zielt insbesondere auf die Abklärung von sekundären Ursachen, einer genetischen Disposition sowie Risikofaktoren (siehe Tabelle 3) der Osteoporose und erlaubt bereits differentialdiagnostische Rückschlüsse. In der Praxis hat sich die Verwendung von Fragebögen bewährt, die alle relevanten Risikofaktoren enthalten. Weiterhin sind gerade bei älteren Patienten Fraktur- und Schmerzanamnese von Bedeutung.

Bei der körperlichen Untersuchung, insbesondere bei Patienten mit einer manifesten Osteoporose und entsprechenden Frakturen wie z.B. Wirbelkörperfrakturen, ergeben sich neben akuten und chronischen Schmerzen auch spezifische Befunde, durch die sich der Schweregrad der Osteoporose einschätzen lässt:

- Verringerter Rippen-Becken-Abstand
- Vergrößerung des Finger-Boden-Abstandes
- Klopf- und Stauchungsschmerz über einem oder mehreren Wirbelkörpern
- Körpergrößenverlust durch Höhenminderung der Wirbelkörper
- Baastrup-Syndrom: schmerzhafte Berührung der Dornfortsätze
- Brustkyphose
- Lendenlordose
- Tannenbaumphänomen: tannenbaumartige Hautfalten im dorsalen, distalen Brustwirbelbereich, vom Rücken zu den Flanken
- Schlaffes, nach vorn gewölbtes Abdomen
- Sekundäre Überlastungsbefunde, wie Myotendinosen im Schultergürtel/Nackenbereich
- Gonarthrose durch Fehlbelastung
- Lockerung und Ausfallen von Zähnen

Neben der Erhebung von spezifischen Befunden, dient die körperliche Untersuchung auch der Einschätzung von Vitalität und Selbständigkeit des Patienten.

Liegt jedoch eine Osteopenie bzw. eine klinisch nicht manifeste Osteoporose vor, ergibt die körperliche Untersuchung keine eindeutigen Hinweise (Bartl, 2001).

2.3.2 Bildgebende Verfahren

Die einzige Möglichkeit, die Diagnose einer Osteoporose früh, also vor dem Auftreten von Frakturen zu stellen, ist die Knochendichte direkt zu messen. Knochendichtemessungen bestimmen die Knochendichte in verschiedenen Arealen des Skeletts und erlauben eine Risikoaussage für spätere Frakturen.

Grundprinzip der Osteodensitometrie ist die Messung der Abschwächung eines Photonen- oder Röntgenstrahles, was bei den vorwiegend eingesetzten Zwei-Spektren-Verfahren weitgehend durch den Hydroxylapatitgehalt des Knochens erfolgt (Blake und Fogelman, 1997).

Gemessen wird der Knochenmineralgehalt in Gramm bzw. die Knochenmineraldichte in g/cm^2 oder g/cm^3 .

Schon die Verminderung der Knochendichte um zehn Prozent geht mit einer Verdoppelung des Frakturrisikos im Bereich der Wirbelsäule und mit einer Verdreifachung im Bereich des Oberschenkelhalses einher. Liegt bereits eine Fraktur vor, wird die Messung durchgeführt, um die Diagnose einer Osteoporose zu bestätigen und ihren Schweregrad festzulegen.

Bei Personen ohne Symptome oder klinische Zeichen einer Osteoporose erscheint die Knochendichtemessung sinnvoll, wenn bereits familiäre Belastung, bekannte Erkrankungen mit Begleitosteoporose, eine Langzeittherapie mit Medikamenten, die zur Osteoporose führen können oder andere bestehende Risikofaktoren (siehe Tabelle 3) vorliegen (Gallagher et al., 2002).

Die Knochendichtemessung liefert folgende Informationen:

- Entdeckung einer Osteopenie oder Osteoporose noch vor dem Auftreten von Frakturen
- Risikoabschätzung für das spätere Auftreten einer Osteoporose mit Frakturen
- Darstellung der Progression des Knochenmassenverlustes durch Kontrollmessungen

Konventionelles Skelettröntgen

Die konventionelle Röntgenaufnahme erlaubt die Diagnose einer bereits manifesten Osteoporose durch Darstellung von Wirbelkörperfrakturen, Grund- sowie Deckplatteinbrüchen und Dichterhöhungen bei zusammengesinterten Wirbeln. Zur frühzeitigen Diagnosestellung einer Osteoporose ist das konventionelle Skelettröntgen aber nur unzureichend geeignet, weil ein Knochendichteverlust erst ab einer Erniedrigung des Knochenmineralgehaltes von etwa 30% erkannt werden kann (Andersson et al., 1997).

Digitale Radiogrammetrie (DXR)

Die DXR-Methode ist ein neues Verfahren, das auf einem schon lange bekannten klinischen Phänomen basiert, dem Zusammenhang zwischen Knochenvolumen und kortikaler Knochendichte bei langen Röhrenknochen (Wenzler et al., 2001). Gemessen wird an konventionellen Röntgenbildern von Hand, Unterarm, Metacarpalia, Radius bzw. Ulna und der Wirbelsäule. Nach Einscannen und Ausmessen der kortikalen Dicke lässt sich die Knochendichte errechnen.

Die Methodik besticht besonders durch die Möglichkeit, Osteoporosedagnostik flächendeckend durchzuführen, ohne dass in neue Geräte investiert werden muss. Die Messorte sind prospektiv evaluiert, es werden aber nur kortikale Knochenanteile erfasst (Ross et al., 1996).

Dualröntgenabsorptiometrie (DXA)

Die DXA-Methode ist die weltweit am meisten verbreitete und von der WHO als Standard anerkannte Methode zur Knochendichtemessung (Grampp et al., 1997). Sie stellt eine zweidimensionale Projektion der durchstrahlten Region dar (Knochenflächendichte) und ermöglicht eine integrale Messung von Kortikalis und Spongiosa. Außerdem kann anhand beider Messungen der weichteilbedingte Absorptionsanteil (unterschiedliche Mengen an Fett- und Muskelgewebe) ermittelt und eliminiert werden. Bevorzugte Messregionen sind die Lendenwirbelsäule von vorne oder von der Seite und die Hüfte bzw. der proximale Femur, d.h. die primären Lokalisationen oste-

oporosebedingter Frakturen. Ebenfalls sind Ganzkörperuntersuchungen sowie die Beurteilung von Spezialregionen möglich.

Vorteile der DXA-Methode sind die in einer Vielzahl von Studien belegte Fähigkeit zur Frakturvorhersage, die große Erfahrung in Therapiestudien, die geringe Strahlenbelastung (DXA $10\mu\text{Sv}$, Röntgen LWS seitlich $700\mu\text{Sv}$) und die weite Verbreitung von Geräten. Zusätzlich besteht eine internationale Standardisierung und die Möglichkeit der Kalibrierung der Geräte von verschiedenen Herstellern durch Phantome. Knochendichtewerte von $1,2\text{ g/cm}^2$ an der Wirbelsäule repräsentieren den mittleren Knochendichtewert für junge Erwachsene (peak bone mass = Spitzenknochenmasse). Frauen mit Werten unter $0,9\text{ g/cm}^2$ oder mit mehr als 2,5 SD Abweichung vom mittleren Wert junger Erwachsener, haben laut WHO Richtlinien eine Osteoporose. Knochendichtewerte dazwischen liegen im Bereich der Osteopenie.

Nachteil der DXA-Methode ist die integrale Messung des zu untersuchenden Skelettareals, wodurch es bei degenerativen Veränderungen der Wirbelsäule oder bei Aortenverkalkungen zu falsch hohen Knochendichtewerten kommen kann (Kanis und Glüer, 2000).

Außerdem bestehen sehr hohe Anschaffungskosten und eine nur geringe Flexibilität durch die Immobilität der Geräte.

Quantitative Computertomographie (QCT)

Die quantitative Computertomographie ermöglicht die Messung der Knochendichte an einem der Hauptfrakturorte, der Lendenwirbelsäule. Sie ist ein volumetrisches Verfahren, das zusätzlich zwischen kortikalem und spongiösem Knochen unterscheiden kann.

Als Vorteile werden die hohe Präzision, die Messung der wirklichen physikalischen Dichte, die langjährige Erfahrung sowie die Unterscheidungsmöglichkeit von Spongiosa und Kompakta angesehen.

Nachteile der Methode sind die hohen Anschaffungskosten, die höhere Strahlenbelastung ($60\mu\text{Sv}$ inkl. Übersichtsaufnahme), die Knochenmarksfettfehler, die Artefaktbil-

dung durch degenerative Veränderungen sowie ein schwieriges Wiederfinden der Messstellen in Verlaufskontrollen (Hadjj et al., 2001).

Die periphere Messung der QCT, z.B. am distalen Radius/Ulnar erlaubt ebenfalls eine selektive Bestimmung des Knochenmineralgehaltes spongiösen Knochens. Probleme entstehen jedoch durch Bewegungsartefakte, durch schwierige Positionierung des Unterarmes sowie bei der identischen Festlegung der Schichtebenen. Zusätzlich verfälschen lokale Veränderungen, wie degenerative oder rheumatoide Erkrankungen die Messergebnisse.

Quantitative Ultrasonometrie (QUS)

Mit der quantitativen Ultrasonometrie steht eine röntgenstrahlungsfreie Messmethode der Knochendichte zur Verfügung, deren klinischer Einsatz erstmals 1984 von Langton beschrieben wurde. Die Messung der Knochenqualität mit Hilfe von Ultraschall verschiedener Wellenlängen (zwischen 0,25-1,25 MHz) beruht hauptsächlich auf zwei Parametern: Der Geschwindigkeit der Ultraschallübertragung durch einen Teil des Skeletts, wie z.B. Os calcaneus oder Phalange (Amplitude depending speed of sound „Ad-SoS“) sowie der Dämpfung der Energie des Ultraschallsignals durch das Knochengewebe (Breitbandultraschallabschwächung BUA). Der Knochenprofilindex (UBPI = Ultrasound Bone Profile Index) ist eine Kombination aus 3 Parametern:

- Amplitude des Ultraschallsignals (mV) als Elastizitätsmerkmal
- Dynamik des Signals ($\text{mV}/\mu\text{s}^2$) als Merkmal der strukturellen Homogenität
- Zeit der kortikalen Übertragung (μs).

Er beschreibt Eigenschaften des Knochengewebes, wie Struktur und Elastizität und lässt eine Aussage über die Bruchwahrscheinlichkeit unter Belastung zu (Hadjj et al., 1999; Soballa et al., 1998). Vergleiche mit histologischen und biomechanischen Untersuchungen haben gezeigt, dass die Ultraschallparameter von Knochenstrukturdefekten ebenso wie vom Mineralsalzgehalt des Knochens beeinflusst werden (Bouxein und Radloff, 1997; Glüer, 1997).

In der Zwischenzeit hat eine große Anzahl von Studien die Möglichkeiten und Grenzen der QUS untersucht (Benitez et al., 2000; Glüer et al., 1997; Gregg et al., 1997; Hans et al., 1999; Haugeberg et al., 2003; Mulleman et al., 2002; Rico et al., 2001).

Die am besten validierten Geräte messen am Os calcaneus sowie an den Phalangen und benötigen Wasser einer konstanten Temperatur bzw. Gel als Kopplungsmedium zwischen Sonde und Knochen. Das Os calcaneus wurde ausgewählt, weil es im Rahmen radiologischer Knochendichteverfahren bereits als guter Messort zur prädiktiven Frakturvorhersage validiert war (Cheng et al., 1997; Mulleman, 2002). Zusätzlich ist es einfach zu erreichen, ein gewichtstragender Knochen und besitzt zudem einen hohen Anteil an trabekulärem Knochen (>90%), welcher einen der Wirbelsäule vergleichbaren Knochenstoffwechsel bzw. eine vergleichbare Knochenverlustrate aufweist.

Die Knochendichtemessung an den Phalangen, wie sie auch in dieser Studie durchgeführt wurde, zeichnet sich ebenfalls durch die gute Zugänglichkeit des Messortes aus. Außerdem unterliegen die Finger im Alter ähnlichen morphologischen Veränderungen wie Wirbelkörper und Schenkelhals. Neben einer Ausdünnung der Kortikalis, kommt es zusätzlich zu einer Erweiterung der Markkanäle (Barkmann et al., 2000).

Große Querschnittsstudien sowie prospektive Studien haben zweifelsfrei ergeben, dass mit einigen, nicht aber mit allen Geräten der quantitativen Ultrasonometrie am Os calcaneus sowie an den Phalangen eine ebenso gute Frakturvorhersage möglich ist wie mit der DXA- und der QCT-Methode (Bauer et al., 1997; Hadji et al., 2000; Mele et al., 1997; Thompson et al., 1998; Wüster et al., 1998).

Außerdem ist nach neueren Untersuchungen auch ein Therapiemonitoring mit einigen Gerätetypen der QUS möglich (Hadji et al., 2000).

Vorteile der QUS-Methode sind neben der röntgenstrahlenfreien Untersuchung, die eine große Akzeptanz in der Bevölkerung mit sich bringt, auch die Schnelligkeit der Messung, der flexible Einsatz im ambulanten Bereich sowie die geringen Anschaffungskosten. Als Nachteile werden die zurzeit noch geringe Erfahrung bezüglich des Therapiemonitorings sowie die schwierige Standardisierbarkeit und das Fehlen von internationalen Phantomen angesehen.

2.3.3 Histologie und biochemische Parameter des Knochenbaus

Die histomorphometrische Auswertung von Knochenbiopsien erlaubt eine sehr sichere Aussage über die Knochenarchitektur, den Grad der Knochenmineralisation und die Rate des zellulären Knochenbaus. Das Spongiosavolumen am Beckenkamm bei Normalpersonen beträgt 20-25 Vol%. Von einer Rarefizierung der Spongiosa spricht man bei einem Knochenvolumen von weniger als 16 Vol%. Die Beckenkammbiopsie ist zeit- und kostenaufwendig und deshalb der Diagnostik komplexer Osteopathien sowie der Beurteilung von Therapieeffekten vorbehalten (Bartl, 2001).

Im Rahmen der Osteoporosediagnostik sind laborchemische Untersuchungen nur im Zusammenhang mit Anamnese, klinischer Untersuchung und anderen Befunden wie z.B. Osteodensitometrie oder Röntgen sinnvoll. Der Laborbefund allein kann die Diagnose „Osteoporose“ weder sichern noch entkräften. Trotzdem gilt die laborchemische Untersuchung als fester Bestandteil der Osteoporosediagnostik.

Im Rahmen der Primärdiagnostik wird versucht mit Hilfe eines „kleinen Initiallabors“ eine sekundäre Genese der Knochenerkrankung (z.B. Myelom, Osteomalazie, Hyperparathyreoidismus) nachzuweisen oder unwahrscheinlich zu machen. Die primäre Osteoporose ist immer eine Ausschlussdiagnose, allerdings schließt ein unauffälliges Laborprofil eine sekundäre Osteoporose nicht in jedem Fall aus.

Folgende Parameter zählen zum Initialprogramm:

- Differentialblutbild, Blutkörperchensenkungsgeschwindigkeit (BKS)
- Im Serum: Kalzium, Phosphat, Kreatinin, alkalische Phosphatase, Gamma – GT, Gesamteiweiß
- Serum – Eiweißelektrophorese bei beschleunigter BKS
- Im 24 – Stunden - Sammelurin: Kalzium, Eiweiß

Die Bestimmung der Knochenmarker, d.h. die aktuelle Knochenneubildungs- und Knochenabbaurate ist erst nach erfolgter Primärdiagnostik indiziert.

Aufgrund ihrer Funktion im endokrinen Stoffwechsel des Knochens, unterscheidet man zwischen Knochenmarkern der Knochenformation und der Knochenresorption.

Zu den Markern der Knochenformation zählen die gesamtalkalische und die knochen-spezifische alkalische Phosphatase, sowie das hochspezifische Osteocalcin, das ausschließlich von Osteoblasten während der Phase der Matrixmineralisation synthetisiert wird. Ebenso hochspezifische und hochsensible Marker der Knochenformation sind das carboxyterminale (PICP) und das aminoternale (PINP) Propeptid des Typ1-Kollagen (siehe Tabelle 18, Anhang S. 107) (Delmas et al., 2000).

Kalzium, Hydroxyprolin und die Pyridinium Crosslinks sind im Urin messbare Parameter der Knochenresorption. Crosslink quervernetzte Typ1-Kollagen Telopeptide werden beim Knochenabbau freigesetzt und besitzen eine hohe Spezifität. Hochspezifische Marker für die Knochenresorption sind auch die tartratresistente saure Phosphatase und das Bone Sialoprotein (siehe Tabelle 19, Anhang S. 108) (Delmas et al., 2000).

2.4 Prävention und Therapie

Unter Prävention sind alle Maßnahmen zu verstehen, die geeignet sind, den Aufbau der maximalen Knochendichte zu fördern bzw. bei Personen mit erkennbarem Risiko die Entwicklung einer Osteoporose, infolge eines zu raschen Abbaus der maximalen Knochendichte, zu vermeiden (Bass et al., 1998).

Die maximale Knochenmasse hängt von mehreren Faktoren ab. Dazu gehören neben der genetischen Disposition, eine Kalzium- und Vitamin D-reiche Ernährung, eine ausreichende und regelmäßige körperliche Aktivität, die Ausschaltung von Risikofaktoren und bei Mangel an Sexualhormonen eine entsprechende Substitution (Heaney et al., 2000).

Diese allgemeinen Richtlinien zur Prävention sind auch Bestandteil der Basistherapie und werden ergänzt durch physikalische Maßnahmen (Massage, Wärmeanwendung, Bewegungstherapie), die zum einen der Schmerzlinderung dienen, zum anderen in der Langzeitanwendung zur Erhöhung der Beweglichkeit und Zunahme der Knochenmasse führen können.

2.4.1 Körperliche Aktivität und physikalische Maßnahmen

Als Stimulus für den Knochenumbau gilt eine regelmäßig wiederkehrende mechanische Belastung, die sich sowohl in der Jugend als auch im Erwachsenenalter positiv auf den Knochenstoffwechsel auswirkt. Es gibt deutliche Hinweise darauf, dass ein körperliches Training bereits in der Kindheit zu einer höheren Knochendichte im Erwachsenenalter führt, wobei sich Lauf- und Sprungdisziplinen besonders positiv auswirken (Mackelvie et al., 2001). Bei postmenopausalen Frauen führte sowohl Aerobic als auch achsenbelastendes Krafttraining in einer Intensität von dreimal 30 Minuten pro Woche, zu einer erhöhten Knochendichte an der Lendenwirbelsäule (Kelley, 1998).

Liegt bereits eine Osteopenie bzw. Osteoporose vor, ist es von entscheidender Bedeutung den weiteren Knochenmassenverlust zu vermindern, sowie Koordination und Beweglichkeit aufrechtzuerhalten bzw. zu verbessern.

2.4.2 Kalzium und Vitamin D

Kalzium

Kalzium ist ein wichtiger Nahrungsbestandteil beim Aufbau der maximalen Knochendichte sowie zur Prävention und Behandlung der Osteoporose (Nieves et al., 1998).

Die für den Knochenaufbau zur Verfügung stehende Menge an Kalzium resultiert aus der oralen Kalziumzufuhr und der intestinalen Kalziumabsorption. Die relative Höhe der intestinalen Kalziumabsorption ist bedarfsorientiert, von einer ausreichenden Vitamin-D-Versorgung abhängig und sinkt mit zunehmendem Lebensalter.

Kalzium ist in unterschiedlichen Mengen in fast allen Nahrungsmitteln und dem Wasser vorhanden. Am kalziumreichsten sind Milch und Milchprodukte, gefolgt von frischem grünen Gemüse, Obst und Getreideprodukten. Mit Kalzium angereicherte Mineralwässer und Fruchtsäfte stellen bei Milchunverträglichkeit sowie im Rahmen eines Diätplanes eine sinnvolle Alternative dar.

Zusätzlich sollte auf ein günstiges Kalzium-Phosphor-Verhältnis von etwa 1:1 geachtet werden, da sich zuviel Phosphat in der Nahrung (Cola, Fleisch, Schmelzkäse) negativ auf die Knochenbilanz auswirkt.

Lässt sich über die Nahrung nicht ausreichend Kalzium zuführen, wird eine Substitution empfohlen, die in Verbindung mit einer Mahlzeit am Abend und bei ausreichender Flüssigkeitssubstitution erfolgen sollte.

Der größte Kalziumbedarf besteht in den ersten 20-30 Lebensjahren. In dieser Zeit finden 99% des Skelettwachstums und der Mineralisation statt (Lin et al., 2003). Bei einer Minderversorgung mit Kalzium während dieser Zeit, liegt die maximale Knochendichte unterhalb der Norm, was mit einem steigenden Frakturrisiko schon in der Jugend einhergeht (Goulding et al., 1998). Im späteren Leben ist eine um 5-10% verringerte maximale Knochendichte verantwortlich für 25-50% mehr osteoporotisch bedingter Schenkelhalsfrakturen (Heaney et al., 2000).

Vitamin D

Die Synthese von Vitamin D₃ (Cholecalciferol), die unter dem Einfluss von ultraviolettem Licht in der Haut stattfindet, ist beim Erwachsenen eine der wichtigsten Vitamin-D-Quellen. Aus 7-Dehydrocholesterol entsteht über Vorstufen Cholecalciferol (Hollick, 1999). Zusätzlich müssen Cholecalciferol und Ergocalciferol (Vitamin D₂), um den Bedarf des Körpers zu decken, enteral resorbiert werden (Guillemant et al., 1997).

Vitamin D bzw. sein Metabolit Calcitriol ist der wichtigste Faktor für eine optimale intestinale Kalziumabsorption (Heaney et al., 2000). Zusätzlich hemmt es die Parathormon (PTH)-Sekretion durch direkte Wirkung an Rezeptoren der Nebenschilddrüsen (Thomas et al., 1998).

Ein relativer Vitamin-D-Mangel wird bei älteren Menschen und bei Patienten mit Darmerkrankungen häufig vorgefunden. Neben einem Mangel an Sonnenlicht, stellen eine Minderversorgung mit Kalzium und Vitamin D über die Nahrung, eine verminderte Resorption über die Dünndarmschleimhaut und ein verminderter Umbau des in-

aktiven Vitamin D in die aktive Form die Hauptursachen für eine Vitamin-D-Hypovitaminose dar.

Insbesondere bei Frauen und Männern über 80 Jahren ist eine Kombination aus Kalzium und Vitamin D₃ in der Lage, die Zahl nicht-vertebraler Frakturen im Sinne einer Sekundärprävention zu vermindern. In einer randomisierten plazebokontrollierten Studie (Kalzium 1,2g/d und Vitamin D₃ 800 I.U./d) konnte bei Frauen in höherem Lebensalter (84±6 Jahre) im Laufe von 18 Monaten, die Rate nicht-vertebraler Frakturen von 10,9% (Kontrollen) auf 7,5% gesenkt werden. In einer weiteren Studie wurden Frauen und Männer über 65 Jahre drei Jahre lang mit Kalzium (500mg/d) und Vitamin D₃ (700 I.U./d) behandelt. Die Rate der ersten nicht vertebraalen Fraktur konnte von 12,8% (Kontrollen) auf 5,8% gesenkt werden (Dawson-Hughes et al., 1997).

Fasst man die bisherigen Erkenntnisse zusammen, so müssen im Rahmen der Basistherapie der Osteoporose in jedem Fall und über das ganze Jahr 1000 IE Vitamin D₃ und 1000mg Kalzium pro Tag entweder über die Nahrung oder durch Supplemente zugeführt werden (Bartl, 2001).

2.4.3 Osteoprotektive Medikamente

Sexualhormone und Analoga

Das Östrogendefizit in der Menopause spielt eine entscheidende Rolle für die Pathogenese der Osteoporose. Bereits Jahre vor dem Eintritt in die Menopause führt der zunehmende Östrogenmangel zu einem kontinuierlichen Knochenmassenverlust. Ohne Hormonersatz verliert eine Frau nach der Menopause jährlich ca. 1-4% ihrer Knochenmasse (Fujiwara et al., 1998).

Bei langfristiger Anwendung von Östrogenen kann die Inzidenz für Hüft-, Wirbelkörper- und Unterarmfrakturen um etwa 50% gesenkt werden. Die größten Effekte werden an der Wirbelsäule erzielt: innerhalb von 12-18 Monaten Hormonersatztherapie (HRT) ist ein Zuwachs der Knochendichte von 5-7% an der LWS erreichbar (Margerson et al., 2002).

Der Wirkungsmechanismus des Östrogens am Knochen ist komplex und umfasst mehrere Angriffspunkte. Es hat einen anabolen Effekt auf den Knochen, indem es die Knochendurchblutung verbessert, die gastrointestinale Kalziumresorption positiv beeinflusst, die Aktivität der Osteoblasten steigert und die Kalzitoningekretion stimuliert. Zusätzlich hemmt es die Osteoklasten, beeinflusst die Sekretion des Parathormons und verbessert zentralnervöse Funktionen, wodurch sich die Fallneigung verringert (Manolagas, 2000).

Zum Hormonersatz wurden zuerst nur Östrogene verwendet, später kamen Gestagene und seit einiger Zeit auch andere Steroide mit östrogenartiger Wirkung hinzu. Die Gabe von Östrogen-Gestagen-Kombinationen reduziert die Inzidenz von Endometriumkarzinomen drastisch und ist bei Frauen mit intaktem Uterus das Mittel der Wahl (Bartl, 2001). Insgesamt belegen epidemiologische Daten, dass das Frakturrisiko umso stärker gesenkt wird, je früher die HRT begonnen und je länger sie fortgeführt wird. Aus diesem Grund galt die HRT lange Zeit als Therapie der Wahl bei postmenopausaler Osteoporose.

Selektive Östrogen-Rezeptor-Modulatoren (SERMS) sind Wirkstoffe, die im Knochen- und Fettstoffwechsel Östrogen-agonistisch (antiresorptiv und cholesterinsenkend) und in der Brustdrüse und im Uterus Östrogen-antagonistisch wirksam sind. Durch die erstmals im Rahmen der Osteoporoseprophylaxe zugelassene Substanz Raloxifen konnte in entsprechenden Frakturinterventionsstudien (MORE-Studie) eine Verringerung der Inzidenz von osteoporosebedingten Wirbelkörperfrakturen um 50-80% festgestellt werden (Barrett – Connor et al., 2002).

Phytoöstrogene und Tibolone sind pflanzliche, bzw. synthetische Substanzen mit östrogenen Eigenschaften, die sich unter anderem auch positiv auf die Knochendichte auswirken (Cassidy, 2003; Reginster, 2002).

Bisphosphonate

Bisphosphonate werden durch ihre hohe Bindungsaffinität zum Hydroxylapatit auf der arrodieren Knochenoberfläche unter den Osteoklasten abgelagert. Dies führt zu einer

Hemmung der Osteoklasten mit Verminderung der Knochenresorption, zu einer Reaktivierung der supprimierten Osteoblasten und damit insgesamt zu einer positiven Bilanz der Knochenmasse (Fleisch, 2001).

Für die drei in Deutschland zugelassenen Medikamente zur Osteoporosebehandlung Alendronat, Etidronat und Risedronat liegen eine Reihe von Studien vor, die trotz Unterschieden im Studiendesign zeigen, dass durch eine Bisphosphonat–Therapie sowohl die Knochendichte als auch das Frakturrisiko effektiv beeinflusst werden kann. Schon drei bis sechs Wochen nach Therapiebeginn verändern sich die Werte der biochemischen Knochenmarker und spiegeln den Übergang von Knochenresorption zu Knochenformation wieder (Ravn et al., 2003). Hinsichtlich der Knochendichte ergab sich kein Unterschied zwischen der täglichen und der einmal wöchentlichen Gabe von Alendronat (70mg), sodass Alendronat einmal wöchentlich als äquivalent zur täglichen Gabe betrachtet werden kann (Schnitzer et al., 2000). Im Allgemeinen gelten Bisphosphonate als gut verträgliche Medikamente und sind mittlerweile bei der Therapie der postmenopausalen Osteoporose als Mittel der Wahl etabliert (Hodsman et al., 2002).

Kalzitonin

Kalzitonin wird in den parafollikulären C-Zellen der Schilddrüse gebildet und spielt eine wesentliche Rolle bei der Regulierung der Kalziumhomöostase (Marcus, 2002). Die ossäre Wirkung des Kalzitonins beruht auf einer Osteoklastenhemmung durch Bindung an spezifische Oberflächenrezeptoren (Eastell, 1998).

Außerdem hat Kalzitonin eine ausgeprägte analgetische Wirkung, die derjenigen von NSAR oder sogar höher potenten Analgetika gleichkommt (Silverman und Azria, 2002).

Kalzitonin wird nach oraler Gabe im Gastrointestinaltrakt sofort abgebaut und muss deshalb parenteral (intramuskulär, subcutan) oder als Nasenspray verabreicht werden (Eastell, 1998).

Obwohl in einigen Studien gezeigt werden konnte, dass Kalzitronin das Risiko vertebraler Frakturen senkt (Chesnut et al., 2000), gilt es heute aufgrund seines Wirkungs-/Nebenwirkungsprofils nur noch als Reservemedikament für Patienten, die mit Bisphosphonaten oder Raloxifen nicht zufriedenstellend therapiert werden können (Pientka et al., 2003).

Fluoride

Fluoride stimulieren die Aktivität der Osteoblasten und führen so zu einer Zunahme der Knochenmasse vor allem im Bereich der Wirbelsäule. Lässt man Fluoride isoliert auf den Knochen einwirken, so kann es zu einem Mineralisationsdefekt mit Hyperosteoïdose kommen, d.h. es entsteht mangelhaftes neues Knochengewebe, das leicht frakturieren kann. Aus diesem Grund muss bei einer Therapie mit Fluoriden immer auf eine ausreichende Kalziumversorgung geachtet werden. Bei einer bereits bestehenden postmenopausalen Osteoporose ergaben sich bezüglich der Prävention von Frakturen keine Unterschiede im Vergleich zur Therapie mit Kalzium und Vitamin D (Hague-nauer et al., 2000).

Aufgrund der nicht selten auftretenden Nebenwirkungen unter Fluoridgabe, wie z.B. Übelkeit, Erbrechen, Diarrhoe sowie ein Schmerzsyndrom im Bereich von Hüft-, Knie- und Sprunggelenk und der Verfügbarkeit von potenteren und besser verträglichen Medikamenten zur Osteoporosetherapie, gelten Fluoride ebenso wie Kalzitronin heute nur noch als Reservemedikamente (Pientka et al., 2003).

Parathormon (PTH)

Parathormon wird in den Zellen der Nebenschilddrüse gebildet und trägt maßgeblich zur Aufrechterhaltung der Kalziumhomöostase bei. Nach intermittierender s.c. Gabe lassen sich osteoanabole Effekte besonders am trabekulären Knochen nachweisen.

PTH wird bei Nicht-Ansprechen auf Bisphosphonate bei schwerer Osteoporose als Mittel der Wahl eingesetzt. Ein großer Nachteil gegenüber anderen Osteoporose-Therapeutika ist die subcutane Applikationsform und der hohe Preis (Neer et al., 2001).

2.5 Diabetes mellitus

2.5.1 Definition

Der Diabetes mellitus ist eine chronische Stoffwechselerkrankung, die auf einem absoluten oder relativen Mangel an Insulin beruht und in deren Folge zumeist erst nach längerer Krankheitsdauer Schäden an Blutgefäßen und Nervensystem auftreten können. Es existieren verschiedene Typen des Diabetes mellitus, bedingt durch ein komplexes Zusammenspiel von genetischen Faktoren, Umwelteinflüssen und Lebensumständen (Powers, 2001).

<p>Typ 1-Diabetes Betazelldestruktion führt in der Regel zum absoluten Insulinmangel</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Immunmoduliert - Idiopathisch
<p>Typ 2-Diabetes reicht von überwiegender Insulinresistenz und relativem Insulinmangel bis zu einem überwiegenden Insulinmangel und relativer Insulinresistenz.</p>	
<p>Weitere spezifische Diabetestypen</p>	<p>Genetische Defekte der Betazellfunktion durch Mutationen der folgenden Strukturen:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Hepatozytenukleärer Transkriptionsfaktor (HNF) 4α (MODY 1) - Glukokinase-Gen (MODY 2) - HNF-1α (MODY 3) - Insulinpromoter-Faktor (IPF) 1 (MODY 4) - HNF-1β (MODY 5) - Neuro D1 (MODY 6) - Mitochondriale DNS - Insulinbildung aus Proinsulin <p>Anm.: MODY= maturity-onset diabetes of the young</p> <p>Genetische Defekte der Insulinwirkung: Insulinresistenz vom Typ A, Leprachaunismus, Rabson-Mendenhall-Syndrom, Lipatrophischer Diabetes</p> <p>Erkrankungen des exokrinen Pankreas: Pankreatitis, Pankreatektomie, Pankreasneoplasie, zystische Fibrose, Hämochromatose, fibrokalzifizierende Pankreatopathie.</p> <p>Endokrinopathien: Akromegalie, Cushing-Syndrom, Glukagonom, Phäochromozytom, Hyperthyreose, Somatostatinom, Aldosteronom</p> <p>Medikamentös bzw. durch Chemikalien indizierter Diabetes: durch Vacor, Pentamidin, Nikotinsäure, Glukokortikoide, Schilddrüsenhormone, Diazoxid, Betamimetika, Thiazide, Phenytoin, α-Interferon, Proteaseinhibitoren, Clozapin, Betablocker</p> <p>Infektionen: Kongenitale Rötelninfektion, Zytomegalie, Coxackie</p> <p>Seltene immunologisch bedingte Formen: „Stiff-man-Syndrom“, Anti-insulinrezeptorsyndrom</p> <p>Weitere mit Diabetes assoziierte Syndrome: Down-, Klinefelter-, Turner-, Wolfram-Syndrom, Friedreich-Ataxie, Chorea Huntington, Laurence-Moon-Biedl-Syndrom, Dystrophia myotonica, Porphyrie, Prader-Willi-Syndrom.</p>
<p>Gestationsdiabetes (GDM)</p>	

Tabelle 4: Klassifikation des Diabetes mellitus (American Heart Association, 2004).

2.5.2 Biochemie und Wirkung des Insulins

Insulin, synthetisiert in den β -Zellen der Langerhans'schen Inseln des Pankreas, spielt zur Aufrechterhaltung des metabolischen Gleichgewichtes eine sehr wichtige Rolle (Melloul et al., 2002). Bei der Biosynthese wird Insulin in Form einer einzigen Peptidkette als Proinsulin (83 Aminosäuren) gebildet. Vor der Sekretion wird durch enzymatische Proteolyse ein Peptidstück (connecting peptide, C-Peptid) abgespalten (Löffler, 1997). Das fertige Insulin, bestehend aus zwei Polypeptidketten, welche über Disulfidbrücken miteinander verbunden sind, wird auf bestimmte Reize hin (Glukose, STH, Glukagon, etc.) an das Blut abgegeben (Löffler, 1997; Melloul et al., 2002).

Die Insulinwirkungen betreffen den Energiehaushalt, dabei vor allem die Regulation des Glukose- und Fettsäurestoffwechsels, sowie des Aminosäurestoffwechsels. Insulin wirkt nicht auf alle Zellen des Organismus. Zu den insulinempfindlichen Geweben mit höchster Stoffwechselbedeutung gehören die Muskulatur, das Fettgewebe und die Leber, man findet jedoch Insulinrezeptoren auch im Gehirn, in β -Zellen des Pankreas, in glatten Muskelzellen des Gefäßsystems (Steinberg and Baron, 2002) und, wie unten beschrieben, auch an Knochen- und Knorpelzellen.

Dieses lebensnotwendige anabole Hormon beeinflusst den Kohlenhydratstoffwechsel akut durch Stimulierung des Glukosetransportes in Fettgewebe und Muskulatur sowie durch die Induktion von Enzymen der Glykolyse und Repression der Enzyme der Glukoneogenese. Durch Aktivierung der cAMP-spezifischen Phosphodiesterase kommt es zu erniedrigten zellulären cAMP-Konzentrationen. Damit wird die hemmende Wirkung des Insulins auf den Glykogenabbau und die Lipolyse erklärt. Zusätzlich wird die Glykogen- und Lipidsynthese stimuliert, auch die Proteinsynthese ist unter dem Einfluss von Insulin gesteigert (Löffler, 1997).

Insulinwirkungen auf den Knochenstoffwechsel

Insulin als Wachstumsfaktor beeinflusst auch den Knochenmetabolismus. So konnte bei in vitro und in vivo Untersuchungen gezeigt werden, dass Insulin das Wachstum an

der epiphysealen Wachstumszone fördert. Die Wirkung wird über Rezeptoren für Insulin und Insulin-like growth factor 1 an Osteoblasten und Chondrozyten vermittelt. Es kommt zur vermehrten Osteoblastenteilung und zur erleichterten Glukose- und Aminosäureaufnahme in diese Zellen. Insulin fördert des Weiteren die Kollagensynthese und zeigt in vitro auch eine direkte Wirkung auf die Osteoidsynthese. Allgemein ist Insulin für eine normale Knochenfunktion wichtig.

2.5.3 Pathophysiologische Grundlagen des Typ1-Diabetes mellitus

Das wissenschaftliche Verständnis der Pathogenese des Diabetes mellitus Typ1 begann mit der Entdeckung von Entzündungsreaktionen in Pankreasinseln (Insulinitis) durch von Meyenburg. Beim Typ1- oder juvenilen Diabetes mellitus handelt es sich um einen Insulinmangeldiabetes, der sich oft schon im Kindesalter manifestiert. Dabei zeigen die Kinder durch ihr eigenes Immunsystem, v.a. durch T-Zellen, zerstörte β -Zellen. Die Arbeit von Doniach, Bottazzo und Drexhage hat später gezeigt, dass im Blut von Typ1-Diabetikern Antikörper zirkulieren, die gegen Bestandteile von β -Zellen, sogar gegen Insulin selbst, gerichtet sind (Doniach, Bottazzo, Drexhage, 1982). Mittlerweile weiß man, dass Immunsuppressiva, wie z.B. Cyclosporin, bei Diabeteserstmanifestation eine Remission induzieren können. Die Erkenntnis, dass dem Typ1-Diabetes mellitus ein autoimmunologischer Prozess zugrunde liegt war ein großer Fortschritt, dennoch herrscht bis heute noch manche Unklarheit darüber, wodurch dieser Prozess ausgelöst wird (Rossini, 2004). Eine genetische Disposition wurde angenommen aufgrund der starken Assoziation dieser Stoffwechselerkrankung mit spezifischen Allelen der MHC-Klasse II. Obwohl eine genetische Prädisposition für die Entstehung des Diabetes mellitus Typ1 nötig zu sein scheint, spielen auch Umweltfaktoren (wie Viren, Nahrungsproteine, Toxine und Stress) eine bedeutende Rolle. Dabei können Viren (z.B. Coxsackie-B-Virus, Mumpsvirus, Epstein-Barr-Virus) auf zwei Arten zur Pathogenese beitragen. Erstens können sie β -Zellen direkt infizieren und zerstören oder zweitens durch Triggerung einer β -Zell spezifischen Autoimmunreaktion zu deren Zerstörung beitragen (Jun, Yoon, 2001).

Letztendlich wird beim Typ1-Diabetes mellitus die Masse der Inselzellen und folglich die Insulinsekretion extrem reduziert. Ist der Großteil der β -Zellen (80%) zerstört, kommt es aufgrund des Insulinmangels zu Hyperglykämie mit Polyurie, Polydipsie und azidotischer Stoffwechsellage und durch Verstärkung der Lipolyse zur Ketonkörperbildung. Beim juvenilen Diabetes mellitus sind die Patienten auf eine vollständige Insulinsubstitution angewiesen (Powers, 2001).

2.5.4 Pathophysiologische Grundlagen des Typ2-Diabetes mellitus

Die Pathophysiologie der Glukose-Intoleranz beim Typ2-Diabetes mellitus ist komplex und beinhaltet sowohl genetische wie auch äußere Einflüsse. Einen entscheidenden Beitrag liefern dazu Übergewicht und körperliche Inaktivität (Bays et al., 2004).

Da die Menge der davon betroffenen Bevölkerung weltweit stetig zunimmt, ist mit einer rapide steigenden Prävalenz des Typ2-Diabetes mellitus zu rechnen. Typischerweise entwickelt sich der Typ2-Diabetes mellitus eher nach dem 50. Lebensjahr, kann aber auch bei Kindern, speziell bei übergewichtigen Heranwachsenden auftreten (Powers, 2001). Bei betroffenen Individuen mit messbar erhöhten Blutzuckerwerten trägt einerseits eine inadäquate Insulinsekretion der Pankreasinseln, andererseits eine Insulinresistenz der insulinabhängigen Gewebe (z.B. Muskel, Leber) maßgeblich zur Entwicklung und Progression der Glukose-Intoleranz bei (Bays et al., 2004). Obwohl Kontroversen bestehen, zeigen die meisten Studien, dass die Insulinresistenz als zugrundeliegender Defekt der gestörten Insulinsekretion vorangeht. Der genaue molekulare Mechanismus der Insulinresistenz bleibt noch zu erforschen. Zu Beginn der Erkrankung erkennt man keine Änderung der Glukose-Toleranz trotz Insulinresistenz, da das Pankreas diese Störung durch erhöhte Insulinsekretion auszugleichen versucht. Bei Fortschreiten der Insulinresistenz und der Hyperinsulinämie kommt es zur Verminderung der Sensibilität und der Dichte der Insulinrezeptoren (=Downregulation) an den Zielzellen und somit auch zur Verminderung der Insulinwirkung. Dies erfordert eine weitere Steigerung der Insulinspiegel, was einem „Circulus vitiosus“ gleichkommt. Auf Dauer können die Inselzellen des Pankreas den Zustand der Hyperinsulinämie nicht mehr aufrechterhalten. Es kommt zu einer pathologischen Glukosetole-

ranz, messbar in erhöhten postprandialen Blutzuckerspiegeln. Letztendlich führt die weitere Abnahme der Insulinsekretion und die erhöhte Glucoseproduktion der Leber zu einem manifesten Diabetes (Powers, 2001).

2.5.5 Diabetische Folgeerkrankungen (außer Osteopathie)

Pathologische Gefäßveränderungen sind die Hauptursache für Morbidität und Mortalität bei Diabetikern. Große Studien, wie die Diabetes Control and Complications Trial Research Group (DCCT) und die United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS) haben schon früh und eindeutig bewiesen, dass die Hyperglykämie eine wichtige Rolle bei der Pathogenese der vaskulären Komplikationen spielt (Di Mario, Pugliese, 2001). Während erhöhte Glukosekonzentrationen für die Entstehung und das Fortschreiten der mikrovaskulären Läsionen im Mittelpunkt stehen, sind bei der Pathogenese der makrovaskulären Veränderungen, zusätzlich zur Hyperglykämie, noch einige andere Faktoren beteiligt. Klinische Manifestationsformen der diabetischen Mikroangiopathie umfassen die Retinopathie, Nephropathie und Neuropathie. Die diabetische Makroangiopathie äußert sich in einer rasch progredient verlaufenden Atherosklerose mit den klinischen Folgen einer koronaren Herzkrankheit (KHK), einer peripheren arteriellen Verschlusskrankheit (pAVK) oder einer Verschlusskrankheit der Hirnarterien. Bei hochgradiger Ausprägung können diese Folgeerkrankungen zu Blindheit, Nierenversagen, Herzinfarkt, Schlaganfall und Gliedmaßenamputationen führen. Aufgrund der zugrunde liegenden Gefäßveränderungen zeigen alle Organmanifestationen ähnliche pathologische Charakteristika, aber es gibt auch gewebespezifische Komplikationen, die man hinsichtlich Prävention und Therapie beachten muss. Die erwähnten Diabetesfolgen treten mit unterschiedlicher Häufigkeit auf. So findet man nach 40-jährigem Krankheitsverlauf Nephropathien bei etwa 30% und Retinopathien bei etwa 80% der Typ1-Diabetiker. Ebenfalls zu beachten sind unterschiedliche Prävalenzen hinsichtlich des Diabetes-Typs. Makroangiopathien treten häufiger bei Typ2-Diabetikern als bei Typ1-Diabetikern auf, wobei meist schon bei Diagnosestellung des Diabetes mellitus Typ2 angiosklerotische Veränderungen und Hypertonus im Rahmen eines metabolischen Syndroms (=pathologische Glucosetoleranz bzw.

Typ2-Diabetes mellitus, Hypertonus, Hyperlipoproteinämie und Hyperurikämie) nachweisbar sind. Die Mikroangiopathie entwickelt sich meist erst nach einigen Krankheitsjahren (Di Mario, Pugliese, 2001).

Diabetische Nephropathie

Neuere Untersuchungen zeigen, dass Patienten mit Diabetes mellitus Typ1 und solche, deren Typ2 sich bis zum mittleren Lebensalter zeigt, zu 30–40% nach 40-jährigem Krankheitsverlauf eine diabetische Nephropathie entwickeln.

Das heißt, diese Folgeerkrankung ist die zweithäufigste Ursache für eine Nierenersatztherapie oder anders: mehr als 30% aller Patienten mit Nierenversagen sind Diabetiker. Von diesen gehören ca. 70% dem Typ1 an.

In mehreren Studien wurde gezeigt, dass eine schlechte Blutzuckerkontrolle, das männliche Geschlecht und eine Hypertonie als Risikofaktoren für das Auftreten einer Mikroalbuminurie anzusehen sind. Die Mikroalbuminurie wiederum spielt eine bedeutende Rolle für den kardiovaskulären Tod bei Typ2-Diabetikern (Isomaa et al., 2001).

Diabetische Retinopathie

Diabetische Retinopathie und diabetisches Makulaödem sind übliche mikrovaskuläre Komplikationen bei Diabetikern. Sie können eine plötzlich einsetzende Verschlechterung der Sehkraft hervorrufen und eventuell zur Erblindung führen. In entwickelten Ländern ist die Diabetische Retinopathie als führende Ursache für Erblindungen unter der im berufstätigen Alter befindlichen Bevölkerung (20-74 Jahre alt) bekannt und verantwortlich für 12% der neu auftretenden Erblindungen jedes Jahr (Ciulla et al., 2003).

Diabetische Neuropathie

Diabetes mellitus prädisponiert für eine Vielzahl von neurologischen Störungen, wobei eine distale symmetrische Polyneuropathie (DSP) am häufigsten vorkommt. Diese ist abhängig von der Diabetesdauer und kann sich sensibel und motorisch manifestieren.

Eine autonome diabetische Neuropathie ist ebenfalls nicht selten und kann sowohl Sympathikus wie Parasympathikus betreffen. Es kommt dabei z.B. zu Hypotonie, gastrointestinalen Motilitätsstörungen oder zur erektilen Impotenz (Cameron et al., 2001). Diabetes mellitus ist die Hauptursache für eine periphere Neuropathie in der westlichen Welt. Hinsichtlich der Prävalenz der DSP berichten einige neuere große epidemiologische Studien übereinstimmend über eine Rate von ca. 30%. Die wichtigste klinische Folge des Sensibilitätsverlustes am Fuß ist das schmerzlose neuropathische Ulcus (=Malum perforans). Beim „diabetischen Fußsyndrom“ kommt es zu unbemerkten Verletzungen, aufgrund der Neuropathie, die wegen der schlechten Durchblutung (Angiopathie) nur unzureichend heilen (Cameron et al., 2001).

Charcot Neuroarthropathie

Die Charcot Neuroarthropathie ist eine chronische und progressive Erkrankung der Knochen und Gelenke, charakterisiert durch schmerzhaft oder schmerzlose Knochen- und Gelenkdestruktionen an Gliedmaßen, die ihre sensible Innervation verloren haben (Rajbhandari et al., 2002). Sie tritt also auf bei Patienten, bei denen eine diabetische periphere Neuropathie festgestellt wurde, mit einer Inzidenz von ca. 0,1-5% (Jude et al., 2001). Es werden dabei fast ausschließlich die Füße, vor allem im Bereich des Mittelfußes (Tarsometatarsalgelenke) befallen, es gibt jedoch auch vereinzelt Berichte über Neuroarthropathien am Handgelenk, Knie, Hüfte oder am Rückgrat. Hinsichtlich der Pathogenese gibt es verschiedene Theorien, z.B. die neuro-traumatische oder die neuro-vaskuläre Theorie, insgesamt können viele Faktoren die Pathogenese beeinflussen. Die Entwicklung der CN wird wahrscheinlich bei der Mehrheit der diabetischen Patienten durch ein Trauma, erinnerlich oder unbemerkt, angestoßen. Dieses wiederum löst einen anormalen vaskulären Reflex aus mit Zunahme des Blutflusses aufgrund einer autonomen Dysfunktion. Dieser Prozess verläuft eventuell ähnlich wie bei der sympathischen Reflexdystrophie. Atypische Heilungsprozesse, v.a. von Osteoklasten bestimmt, laufen auf der Basis einer bereits verminderten Knochenstärke ab. Unphysiologische Gewichtsverteilung aufgrund einer Imbalanz zwischen Flexoren und Ex-

tensoren am Fuß, als Folge der sensomotorischen Neuropathie, kann zu einer weiteren Knochendestruktion führen (Rajbhandari et al., 2002).

2.5.6 Osteopathie bei Diabetes mellitus

Die Spätfolgen des Diabetes mellitus können nahezu jedes Gewebe betreffen– so auch das Knochengewebe. Diabetische Knochenerkrankungen sind schon seit Anfang des 20. Jahrhunderts bekannt und wurden erstmals als eine Osteotrophie bei Kindern mit Diabetes mellitus beschrieben. Verringerter Knochenmineralgehalt im Sinne einer Osteopenie wurde sowohl beim Typ1-Diabetes mellitus als auch beim Typ2-Diabetes mellitus festgestellt, wobei es aber hinsichtlich der Knochendichte beim Typ2-Diabetes mellitus einige Widersprüche gibt (Rosenbloom, 2004).

Insulin spielt eine wichtige Rolle bei der mesenchymalen Proliferation und der nachfolgenden Kalzifikation und Ossifikation des Knochens, sowie der Aufrechterhaltung der Knochendichte. Für die Kollagensynthese ist der stimulierende Effekt des Insulins nötig. Mittels DNA-Inhibitoren wurde gezeigt, dass Insulin in nahezu physiologischer Konzentration direkt auf die Osteoblasten wirkt und somit auf die Kollagensynthese (Epstein, 1989). Insulinmangel führt bei Streptozotocin-induziertem Diabetes mellitus zu einer Reduktion der Osteoblasten, was durch eine Insulinersatztherapie wieder rückgängig gemacht werden kann. Insulin fördert direkt die Aminosäureaufnahme und die RNA-Synthese und moduliert die DNA-Synthese in Osteoblasten (Epstein, 1989). Bei Insulinmangel sind folglich Mineralisation, Kollagensynthese und Nukleotidsynthese in den Osteoblasten eingeschränkt.

Die genaue Ätiologie und Pathogenese der diabetischen Osteopathie sind nicht bekannt. Durch Untersuchungen der Knochenhistologie und experimentelle Studien wurde deutlich, dass eine verminderte Knochenformation ein wesentlicher Mechanismus ist, der zu einer reduzierten Knochenmasse bei Diabetikern führt (Leidig-Bruckner, Ziegler, 2001).

Auch Ergebnisse anderer Studien sprechen für Störungen der Osteoblastenaktivität. Beispielsweise ist die Osteoblastenoberfläche bei Diabetikern reduziert, dagegen die

Osteoklastenoberfläche nicht vermindert. Auch für diese Hypothese spricht die Tatsache, dass Osteoblasten im Gegensatz zu Osteoklasten Insulinrezeptoren besitzen und durch deren Stimulation aktiviert werden. Beim Diabetes mellitus wird diese Stimulation jedoch durch Insulinmangel bzw. periphere Insulinresistenz vermindert (Verhaeghe et al., 1990).

Beim Typ1-Diabetes mellitus zeigte sich in vielen Studien eine signifikante Reduktion der Knochendichte und Knochenmasse in den ersten 5 Krankheitsjahren. Im weiteren Verlauf der Stoffwechselerkrankung erfahren Diabetiker keinen weiteren Verlust an Knochensubstanz (Rosenbloom, 2004).

Beim Typ2-Diabetes mellitus scheint übermäßiges Körpergewicht mit einer erhöhten Knochendichte assoziiert zu sein, so fand sich in einigen Studien bei den Typ2-Diabetikern im Vergleich zu einer bevölkerungsbezogenen Kontrollgruppe ein erniedrigtes Osteoporoserisiko (Mathey et al., 2002). Jedoch kann sich eine längerfristig schlechte Stoffwechsellage negativ auf den Knochenstoffwechsel auswirken.

Diabetische Folgeerkrankungen können auch zur Entstehung und Progredienz einer Osteopathie beitragen (Leidig-Bruckner, Ziegler, 2001). Zu fokalen Knochenmassenverlusten kann es kommen, wenn sich Makro- oder Mikroangiopathien an Arterien oder Neuropathien an Nerven manifestieren, die Knochengewebe versorgen (Leidig-Bruckner, Ziegler, 2001). Wenn es sich hingegen um eine generalisierte Osteopenie handelt, führt eher der direkte Einfluss der diabetischen Stoffwechsellage auf den Knochen zum Knochenmassenverlust (Silberberg, 1986).

3 Material und Methoden

3.1 Patienten

Die vorliegende Studie umfasst Daten von 188 Patienten mit Diabetes mellitus, 92 Frauen und 96 Männer, die sich zum Zeitpunkt der Datenerhebung entweder stationär oder ambulant im Krankenhaus München Schwabing befanden. Das Patientenkollektiv

teilt sich auf in 35 Typ1-Diabetiker, 18 Frauen und 17 Männer, und in 153 Patienten mit Typ2-Diabetes mellitus, davon sind 74 Frauen und 79 Männer.

Die Studienteilnehmer wurden auf drei allgemeininternistischen Stationen und in der Tagesklinik für Diabetiker der 3. Medizinischen Abteilung des Krankenhauses München Schwabing rekrutiert.

Einschlusskriterien waren ein diagnostizierter Diabetes mellitus Typ1 oder Typ2 (es war keine Mindest-Diabetesdauer festgelegt), Gehfähigkeit, Alter zwischen 49 und 70 Jahren und außerdem örtliche und zeitliche Orientierung.

Ausschlusskriterien waren primärer Hyperparathyreoidismus, Schenkelhalsfraktur, Bettlägerigkeit, ausgeprägte Demenz und amputierte Finger oder starke Deformitäten der nicht-dominanten Hand.

Alle Patienten und Probanden wurden vor Beginn der Datenerhebung mündlich und schriftlich über Inhalt und Ablauf der Studie aufgeklärt. Ihr Einverständnis wurde schriftlich festgehalten.

Die zuständige Ethikkommission der Ludwig-Maximilians-Universität hat das Studiendesign geprüft und genehmigt.

3.2 Probanden

Als Vergleichskollektiv wurden Daten von 207 gesunden Personen, 151 Frauen und 56 Männern erhoben.

Einschlusskriterien waren Gesundheit, d.h. keine chronischen Erkrankungen oder Medikamenteneinnahme, Alter zwischen 49 und 70 Jahren und bei Probandinnen normaler Zyklus oder physiologisch eingetretene Menopause.

Ausschlusskriterien waren bei beiden Geschlechtern chronische Erkrankungen, dauerhafte Glukokortikoideinnahme und Alkoholkonsum über 40 g/d.

Zusätzlich ausgeschlossen wurden Frauen mit Zustand nach Ovariectomie oder Anorexia nervosa und Männer mit Androgensubstitution.

Das Vergleichskollektiv setzte sich aus Mitarbeitern des Schwabinger Krankenhauses und Personen des Verwandten- und Bekanntenkreises zusammen.

Ein Teil der Probanden wurde von Herrn Dr. Michael Zitzmann, Universität Münster, mit der gleichen Methode und identischen Ein- und Ausschlusskriterien untersucht.

3.3 Datenerhebung

3.3.1 Anamnese und körperliche Untersuchung

Anamnese

Vor der Knochendichtemessung wurde jeder Patient mit Hilfe eines Fragebogens zu seiner Gesundheit und seinen Lebensumständen befragt (siehe Anhang S. 103-106).

Der Fragebogen enthielt Basisinformationen wie Name, Geburtsdatum, Körpergröße und Gewicht.

Daraufhin wurden mögliche Hinweise auf eine vorhandene Osteopenie oder Osteoporose abgefragt wie Rückenschmerzen, Frakturen ohne adäquates Trauma (Wirbelkörper-, Rippen-, Radius-, Schenkelhalsfraktur), Größenabnahme und Familienanamnese.

Weiterhin wurden verschiedene Faktoren, die den Kalzium- und Knochenstoffwechsel beeinflussen können, untersucht wie z.B. Alkohol, Rauchen, Milchunverträglichkeit, Immobilisation, bekannte Vorerkrankungen außer Diabetes mellitus (primärer Hyperparathyreoidismus, Hyperthyreose, Hyper- und Hypocortisolismus, Malignome, rheumatische Polyarthrit, Morbus Crohn, Sprue, Niereninsuffizienz) und Medikamenteneinnahme (Glukokortikoide länger als 6 Monate, Antiepileptika, Schilddrüsenhormone, Heparin, Laxantien, Schlafmittel), die den Kalzium- und Knochenstoffwechsel beeinflussen können, wurden erfasst. Bei Frauen wurde gesondert nach Beginn der Menarche und Beginn der Menopause, sowie nach Ovariectomie oder anderen Gegebenheiten, welche den Östrogeneinfluss beeinträchtigen, gefragt.

Bei Vorliegen eines Diabetes mellitus wurde erfasst, ob es ein Typ1- oder Typ2-Diabetes mellitus ist. Außerdem wurden notiert die Dauer des Diabetes, die Therapie (nur Diät, orale Antidiabetika, Insulin), der HbA1c und diabetische Folgeschäden (Retinopathie, Polyneuropathie, Nephropathie).

Körperliche Untersuchung

Die körperliche Untersuchung umfasste eine Beurteilung des Kräfte- und Ernährungszustandes des Patienten (Exsikkose, Kachexie) sowie eine Einschränkung der motorischen Fähigkeiten, die Ursache für Stürze und Knochenbrüche sein könnten (Vigilanzstörung, Gehbehinderung, Stolpern, neurologische Erkrankungen, Visuseinschränkung).

Zusätzlich wurde der Körperbau im Hinblick auf beginnenden Rundrücken, Tannenbaumphänomen und Klopfschmerz über der Wirbelsäule beurteilt.

3.3.2 Labor

Die laborchemischen Untersuchungen umfassten ein Blutbild (Erythrozyten, Leukozyten, Thrombozyten), Kalzium im Serum, Phosphat im Serum, alkalische Phosphatase, Gamma-GT und Kreatinin; außerdem einen Nüchtern-Blutzuckerwert und HbA1c.

3.3.3 Knochendichtemessung

Die Messung der Knochendichte wurde mit quantitativer Knochenultrasonometrie und -graphie (QUS) an den Fingern II bis V, der nicht-dominanten Hand, durchgeführt (DBM Sonic Bone Profiler, Firma I.G.E.A. Idar – Oberstein).

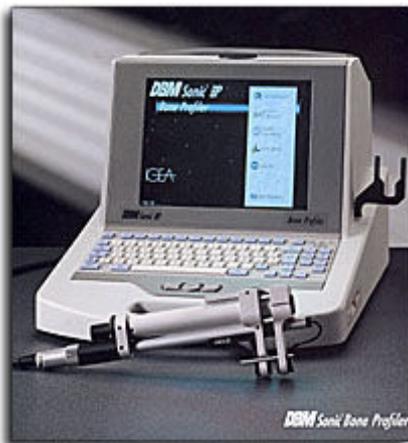


Abbildung 1: Bone Profiler links und Position der Messsonde am Finger rechts

Mit zwei Ultraschallsonden, einem Sender und einem Empfänger, aufgesetzt auf die distale Metaphyse der proximalen Phalangen, werden Ultraschallsignale mit einer Energie von $1,8 \text{ mW/cm}^2$ und einer Frequenz von $1,25 \text{ MHz}$ durch die Fingerknochen gesandt (Drozdowska et al., 2002). Die Sonden sind auf einem hochpräzisen Messgerät montiert, mit dem die Distanz, die der Ultraschall zurückzulegen hat, auf $1/100 \text{ mm}$ genau gemessen wird.

Der Kontakt zwischen Sonde und Finger wird durch wasserlösliches Ultraschall Gel hergestellt. Bewegt man die Sonden mehrmals am zu messenden Finger, wird osteosonometrisch die amplitudenabhängige Ultraschallgeschwindigkeit (AD-SoS), und osteosonographisch der Ultraschall Knochen Profil Index (UBPI) ermittelt.

Der Messvorgang ist komplett automatisiert, eine Untersuchung dauert ca. fünf Minuten. Mit Hilfe der Digitaltechnologie wird das empfangene Ultraschallsignal graphisch rekonstruiert, wobei die Veränderungen des Signals die strukturellen Eigenschaften des Knochens repräsentieren.

Dieser Vorgang wird an allen Fingern der nicht-dominanten Hand, mit Ausnahme des Daumens wiederholt. Nachdem die Messung beendet ist, zeigt das System die Ergebnisse und Auswertungen an:

Das empfangene Signal wird nur über einer festgelegten Schwelle der Amplitude ausgewertet, weshalb der gemessene Parameter als amplitudenabhängige Ultraschallge-

schwindigkeit (Amplitude-depend Speed of Sound, AD-SoS) bezeichnet wird. Das Ergebnis wird in Meter pro Sekunde angegeben.

Die Geschwindigkeit, mit der sich der Ultraschall im Knochen ausbreitet, ist abhängig von der Dichte und der Struktur des Knochengewebes. Intaktes Knochengewebe leitet Schallwellen schneller als osteoporotisch verändertes Gewebe. Abnahme der Dichte und Reduktion der Knochenmasse bewirken somit eine Zunahme der Zeit, die der Ultraschall braucht, um das veränderte Knochengewebe zu durchqueren. Je niedriger die Geschwindigkeit, desto schlechter ist die Knochenstruktur. Der Normalbereich für erwachsene Frauen liegt zwischen 2050 und 2200 m/s. Werte unter 1800 m/s sind ein eindeutiger Hinweis auf das Vorliegen einer Osteoporose (Reginster et al., 1998; Scavalli et al., 1997).

Der T-Score beschreibt die Abweichung des Messwertes vom Mittelwert des Referenzkollektives, also von jungen geschlechtsgleichen gesunden Personen um das dreißigste Lebensjahr, d.h. zur Zeit des „peak bone mass“, der maximalen Knochendichte.

Dieser Wert wird als Hauptindikator für die Einteilung in die jeweilige Diagnosegruppe herangezogen. Im Gegensatz zu den standardisierten T-Score Grenzwerten bei der DXA-Messmethode, gelten für die Ultraschallmessung an der Hand folgende Grenzwerte:

- Gesunder Knochen: T-Score $> -1,0$ SD
- Osteopenie: T-Score $< -1,0$ SD $> -3,2$ SD
- Osteoporose: T-Score $< -3,2$ SD

Der Ultraschall Knochen Profil Index (Ultrasound Bone Profile Index, UBPI) ist das Ergebnis einer weiterführenden, integrierten computergesteuerten Analyse der Knochenstruktur und repräsentiert das Frakturrisiko (I.G.E.A. GmbH). Zusätzlich zum T-Score fließt er in die Gesamtbewertung des Knochens mit ein. Je höher der UBPI Wert, desto besser sind die Knochengewebeeigenschaften wie Struktur und Elastizität. Werte über 0,7 entsprechen normalen Knochenstrukturen, Werte zwischen 0,4 und 0,7 weisen auf einen negativen Knochenumbau und Werte von 0 bis 0,4 auf weitestgehend zerstörte innere Bälkchenstrukturen und ein hohes Frakturrisiko hin.

Der Z-Wert ist die Abweichung des Messwertes vom Mittelwert des Referenzkollektives von alters- und geschlechtsangepassten gesunden Personen (Wüster et al., 2000). Er wird wie der T-Score in Standardabweichungen angegeben.

Die Rohdaten der Messung werden in einer Datenbank gespeichert und die Ergebnisse können in einem farbigen Testbericht ausgedruckt werden.

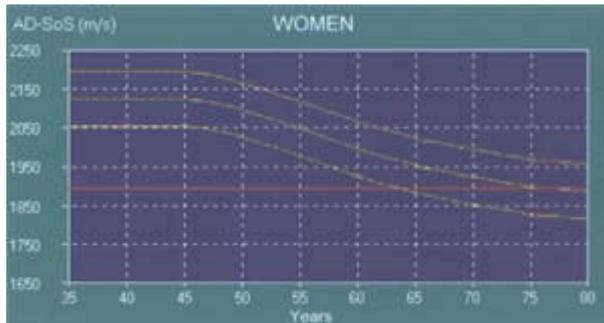


Abbildung 2: Das Referenzdiagramm mit Normalwerten für Frauen von 35 bis 80 Jahren zeigt die amplitudenabhängige Ultraschallgeschwindigkeit (AD-SoS) für jedes Alter. Das abgebildete Diagramm zeigt den Durchschnitt ± 1 Standardabweichung.

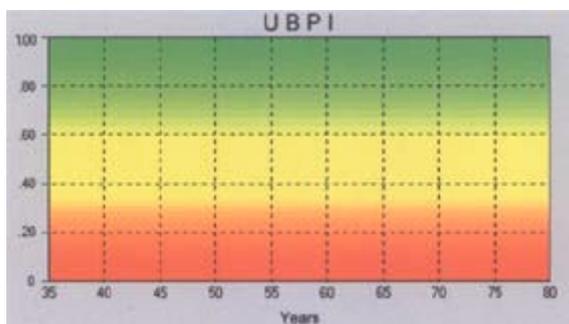


Abbildung 3: Das Referenzdiagramm für den Ultraschall-Knochen-Profilindex (UBPI). Normalwerte liegen im grünen Bereich.

3.4 Reproduzierbarkeit

Zur Überprüfung der Reproduzierbarkeit der Messergebnisse wurden bei sechs Versuchspersonen jeweils 5 unabhängige Messungen nacheinander durchgeführt. Dabei wurden diese 5 Messungen abwechselnd von 2 Untersucherinnen vollzogen. Es zeigten sich zwischen den 5 Messzeitpunkten keine signifikanten Unterschiede, weder beim AD-SoS, T-Score, Z-Score noch beim UBPI. Um eventuelle Ergebnisabweichungen bei unterschiedlichen Untersuchern auszuschließen, wurde eine messwieder-

holte Varianzanalyse durchgeführt. In dieser Studie gab es für AD-SoS, T-Score, Z-Score und UBPI keine signifikanten Unterschiede zwischen den 2 Untersucherinnen.

3.5 Statistische Auswertung

Die Auswertung der Daten erfolgte mit Hilfe des Statistikprogramms SPSS for Windows, Version 7.5.2. (SPSS Inc., Chicago, IL, USA).

Die Gauß'sche Verteilung der Werte innerhalb eines Parameters wurde mit dem Kolmogorov-Smirnov-Test mit Lilliefors-Korrektur geprüft.

Zu Beginn der Querschnittanalyse wurden Mittelwertvergleiche zwischen den drei Teilnehmergruppen (gesunde Kontrollgruppe, Typ1-Diabetiker, Typ2-Diabetiker) durchgeführt. Dabei wurde für Mehrfachvergleiche der Tukey-HSD-Test verwendet. Bivariate Korrelationen wurden mit dem Pearson'schen Korrelationskoeffizienten r ausgedrückt. Die Werte der Irrtumswahrscheinlichkeit p sind zweiseitig angegeben.

Soweit nichts anderes vermerkt, sind Signifikanzniveaus von $p < 0,05$ mit *, $p < 0,01$ mit ** und $p < 0,001$ mit *** gekennzeichnet. Nicht signifikante Unterschiede wurden mit n.s. gekennzeichnet.

Zusätzlich wurden mehrere multivariate Varianzanalysen (MANOVA) bzw. Kovarianzanalysen (MANCOVA) durchgeführt und mit Wilks-Lambda dargestellt. Die dazugehörigen F-Werte (Hypothese df [degrees of freedom=Freiheitsgrade]; Fehler df) und p-Werte wurden jeweils mit angegeben. Bei einer multivariaten Varianzanalyse variieren die Personen mit ihren Daten innerhalb einer Gruppe (Alter, Geschlecht oder Diabetestherapie). Diese Variation schätzt den reinen Zufall und wird Fehler genannt. Zusätzlich variieren die Gruppen untereinander. Falls ein Unterschied zwischen den Gruppen besteht, müsste dieser in der Variation zu finden sein. Die Variation schätzt demnach sowohl einen Unterschied als auch den zufälligen Fehler. Dies wird Effekt oder Hypothese genannt. Wenn man die Variation mit dem Unterschied und dem Fehler durch die Variation mit nur dem Fehler teilt, entsteht der F-Wert als ein Quotient. Je größer der F-Wert wird, desto wahrscheinlicher ist ein signifikanter Unterschied. Umso unwahrscheinlicher ist zugleich, dass beide Variationen nur zufällig einen Feh-

ler schätzen. Für die Berechnung des F-Wertes wurden Freiheitsgrade (degrees of freedom; df) festgelegt. Partielles Eta² ist ein Maß für die durch die unabhängige Variable erklärte Varianz in der abhängigen Variablen in der untersuchten Stichprobe (siehe Tabelle 22Tabelle 23Tabelle 24, Anhang S.110-112). Anhand dieser Varianzanalysen wurden Simultanvergleiche der Mittelwerte verschiedener Gruppen auf mehreren abhängigen Variablen durchgeführt. Auf eine ausführliche Darstellung der statistischen Verfahren, wie MANOVA und MANCOVA soll an dieser Stelle verzichtet werden. Hierzu wird auf Backhaus sowie Tabachnick und Fidell verwiesen, die die oben genannten und in der vorliegenden Arbeit eingesetzten Verfahren detailliert beschrieben haben (Backhaus et al., 1994; Tabachnick & Fidell, 2001).

Zum Abschluss wurden noch binär logistische Regressionsanalysen durchgeführt, deren Ergebnisse durch Cox Snell R² und den Regressionskoeffizient Beta ausgedrückt wurden.

4 Ergebnisse

4.1 Allgemeine statistische Auswertungen

An der Studie waren insgesamt 395 Personen beteiligt. Das Vergleichskollektiv umfasste 207 Probanden, darunter 56 Männer und 151 Frauen. Bei den 188 Patienten bestand die Gruppe der Typ1-Diabetiker aus 17 Männern und 18 Frauen, die der Typ2-Diabetiker aus 79 Männern und 74 Frauen. Die in die Studie aufgenommenen Teilnehmer/-innen waren zu Studienbeginn im Mittel 58±6 Jahre alt (siehe Tabelle 20, Anhang S. 109).

Der ermittelte Body Mass Index (BMI) betrug im Durchschnitt 27,3 kg/m². Wie aus der Tabelle 20 ersichtlich, waren die Frauen mit Typ2-Diabetes mellitus durchschnittlich am schwersten, das BMI-Maximum lag bei 47,6 kg/m². Die Typ1-Diabetikerinnen waren hingegen durchschnittlich am leichtesten. Der BMI der 52 Männer des Vergleichskollektivs von Dr. Zitzmann wurde nicht erhoben. Unten stehender BMI ist der Mittelwert von den 4 restlichen Männern und war somit kaum aussagekräftig. Typ1-

und Typ2-Diabetikerinnen waren durchschnittlich in etwa gleich lang fertil (Zeit von Menarche bis Menopause).

Die durchschnittliche Diabetesdauer betrug bei männlichen Typ1-Diabetikern 23 ± 12 Jahre, bei den weiblichen 24 ± 11 Jahre. Unter den Typ2-Diabetikern betrug die Dauer bei Männern und Frauen im Durchschnitt 10 ± 8 Jahre.

Aufgeteilt auf 2 Gruppen: Diabetesdauer ≤ 5 Jahre und > 5 Jahre, kann man erkennen, dass (bis auf 2 Patienten) alle Typ1-Diabetiker länger als 5 Jahre an ihrer Krankheit litten. Bei den Typ2-Diabetikern lag die Diagnosestellung der Stoffwechselerkrankung ebenfalls bei der Mehrheit über 5 Jahre zurück.

Diabetes		Diabetesdauergruppen		Gesamt
		≤ 5 Jahre	> 5 Jahre	
Typ1-Diabetes	männlich	1	16	17
	Weiblich	1	16	17
Gesamt		2	32	34
Typ2-Diabetes	männlich	26	52	78
	weiblich	29	43	72
Gesamt		55	95	150

Tabelle 5: Diabetesdauergruppen

Um die Güte der Stoffwechseleinstellung (der letzten 4-6 Wochen) überblicken zu können, wurden die HbA1c-Werte in 3 Bereiche unterteilt: $< 6,5\%$ = optimale Diabeseinstellung, $6,6-8,5\%$ = mangelhafte Diabeseinstellung und $> 8,5\%$ = schlechte Diabeseinstellung. Demzufolge waren nur 19 Patienten in dieser Studie hinsichtlich ihres Diabetes gut eingestellt, die meisten Typ1- wie Typ2-Diabetiker jedoch mangelhaft bis schlecht.

Diabetes		HbA1c-Gruppen			Gesamt
		bis 6,5%	6,6 - 8,5%	über 8,5%	
Typ1-Diabetes	männlich	1	9	6	16
	weiblich	1	12	5	18
Gesamt		2	21	11	34
Typ2-Diabetes	männlich	8	30	30	68
	weiblich	9	25	31	65
Gesamt		17	55	61	133

Tabelle 6: Diabeteseinstellung HbA1c- Gruppen.

Bei der Diabetestherapie wurde unterschieden: Diät, orale Antidiabetika und Insulintherapie. Es zeigte sich, dass bei den Typ2-Diabetikern der Großteil (60%) der Patienten mit Insulin behandelt wurde. Eine Diät war bei nur 4 Patienten ausreichend.

Die Typ1-Diabetiker wurden mit Insulin therapiert.

Diabetes		Diabetestherapie			Gesamt
		Diät	orale Antidiabetika	Insulin	
Typ1-Diabetes	männlich			10	10
	weiblich			17	17
Gesamt				27	27
Typ2-Diabetes	männlich	2	22	39	63
	weiblich	2	26	40	68
Gesamt		4	48	79	131

Tabelle 7: Diabetestherapiegruppen

Die Verteilung der einzelnen mikroangiopathischen Folgeerkrankungen auf die Diabetesgruppen zeigt folgende Tabelle:

Diabetes		Retinopathie		Polyneuro- Pathie		Nephropathie		Gesamt
		Nein	ja	nein	Ja	nein	ja	
Typ1-Diabetes	männlich	8	9	6	11	11	6	17
	weiblich	11	7	11	7	16	2	18
Gesamt		19	16	17	18	27	8	35
Typ2-Diabetes	männlich	49	30	40	39	67	12	79
	weiblich	43	31	43	31	61	13	74
Gesamt		92	61	83	70	128	25	153

Tabelle 8: Verteilung der diabetischen Mikroangiopathien

Von den 35 Typ1-Diabetikern hatten 4 Patienten eine oder mehr Frakturen hinter sich. Bei den Typ2-Diabetikern hatten 9 Patienten einen Knochenbruch erlitten, ein Patient hatte 2 Frakturen.

Drei Viertel aller Typ1-Diabetiker berichteten über einen Körpergrößenverlust (Frauen und Männer in etwa gleichermaßen). Von 153 Typ2-Diabetikern waren 29 Männer und 35 Frauen von einer Abnahme der Körpergröße betroffen.

In etwa 25% des Vergleichskollektivs waren Raucher, wobei die Männer von Dr. Zitzmann nicht nach Nikotinkonsum befragt wurden. Somit bezieht sich dieser Prozentsatz hauptsächlich auf die Frauen und ist eigentlich nicht vergleichbar.

Bei Typ1-Diabetikern waren insgesamt ca. 23% Raucher, darunter genauso viel Männer wie Frauen. Bei Typ2-Diabetikern war der Anteil der Raucher genauso groß (23%), jedoch übertraf hier der Anteil der männlichen Raucher den der weiblichen um fast das Doppelte.

Bei den Typ1-Diabetikern waren 6 von 17 Männern regelmäßige Alkoholkonsumenten, von 18 Frauen keine einzige. Bei den Typ2-Diabetikern waren 17 von 79 Männern regelmäßige Alkoholtrinker und nur 2 von 74 Frauen.

Bei den Typ1-Diabetikern berichteten ca. 20% über eine familiäre Osteoporosehäufigkeit, während unter den Typ2-Diabetikern nur 8% familiär vorbelastet waren.

4.2 Mittelwert-Vergleiche

Die Mittelwert-Vergleiche der gemessenen Knochenwerte T-Score, AD-SoS und UB-PI erbrachten folgende Ergebnisse:

T-Score (siehe 3.3.3):

Es gab einen signifikanten Unterschied zwischen den 3 untersuchten Gruppen (Vergleichskollektiv, Typ1- und Typ2-Diabetiker) bezüglich des T-Scores von 15,3% Eta².

Die T-Score-Mittelwerte betragen beim Vergleichskollektiv -1,091, bei Typ1-Diabetiker -1,428 und bei Typ2-Diabetiker -2,205. Also bei Typ2-Diabetiker deutlich im osteopenischen Bereich. Der Unterschied zwischen den T-Score Mittelwerten von Typ1-Diabetikern und dem Vergleichskollektiv war dabei nicht signifikant, aber die Typ2-Diabetiker zeigten bzgl. des T-Scores sowohl im Vergleich mit dem Vergleichskollektiv (p=0,000) als auch mit den Typ1-Diabetikern (p=0,003) signifikante Unterschiede.

Mehrfachvergleiche:

Abhängige Variable: T-Score

Tukey-HSD

(I)Diabetes	(J)Diabetes	Mittlere Differenz (I-J)	Standardfehler	Signifikanz	95%Konfidenzintervall	
					Untergrenze	Obergrenze
kein Diabetes	Typ1-Diab.	,3372	,22720	,300	-,1973	,8717
	Typ2-Diab.	1,1142*	,13254	,000	,8024	1,4261
Typ1-Diabetes	kein Diab.	-,3372	,22720	,300	-,8717	,1973
	Typ2-Diab.	,7771*	,23293	,003	,2291	1,3250
Typ2-Diabetes	kein Diab.	-1,1142*	,13254	,000	-1,4261	-,8024
	Typ1-Diab.	-,7771*	,23293	,003	-1,3250	-,2291

Tabelle 9: Mehrfachvergleiche T-Score; Basiert auf beobachteten Mittelwerten. *. Die mittlere Differenz ist auf der Stufe ,05 signifikant.

Wenn man bei diesem T-Score Mittelwertvergleich die Variablen Alter und Geschlecht als Covariaten miteinbezog, d.h. diese Effekte entfernte, blieb trotzdem noch

ein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen, jedoch mit einem leicht verringerten η^2 von 10,8%.

Amplitudenabhängige Ultraschallgeschwindigkeit (Amplitude-dependent Speed of Sound, AD-SoS) (siehe 3.3.3):

Beim AD-SoS gab es auch einen signifikanten Unterschied zwischen den 3 Gruppen von 13,9 η^2 .

Dabei waren die Mittelwerte beim Vergleichskollektiv 2052 m/s, bei Typ1-Diabetiker 2022 m/s und bei Typ2-Diabetiker 1969 m/s.

Genau wie beim T-Score gab es beim AD-SoS signifikante Unterschiede zwischen Typ2-Diabetikern und dem Vergleichskollektiv ($p=0,000$), wie zwischen Typ2- und Typ1-Diabetikern ($p=0,012$), jedoch nicht zwischen Typ1-Diabetikern und dem Vergleichskollektiv.

Mehrfachvergleiche:

Abhängige Variable: AD-SoS

Tukey-HSD:

(I)Diabetes	(J)Diabetes	Mittlere Differenz (I-J)	Standardfehler	Signifikanz	95%Konfidenzintervall	
					Untergrenze	Obergrenze
kein Diabetes	Typ1-Diab.	30,23	17,993	,214	-12,10	72,56
	Typ2-Diab.	83,31*	10,497	,000	58,62	108,01
Typ1-Diabetes	kein Diab.	-30,23	17,993	,214	-72,56	12,10
	Typ2-Diab.	53,09*	18,447	,012	9,69	96,49
Typ2-Diabetes	kein Diab.	-83,31*	10,497	,000	-108,01	-58,62
	Typ1-Diab.	-53,09*	18,447	,012	-96,49	-9,69

Tabelle 10: Mehrfachvergleiche AD-SoS; Basiert auf beobachteten Mittelwerten. *. Die mittlere Differenz ist auf der Stufe ,05 signifikant.

Alter und Geschlecht haben bekanntermaßen Einfluss auf AD-SoS. Wenn man diese Effekte entfernte, fiel der Unterschied zwischen den Gruppen von η^2 13,9 auf 9,2%, blieb aber signifikant.

Ultraschall Knochen Profil Index (Ultrasound Bone Profile Index, UBPI) (siehe 3.3.3):

Die UBPI Mittelwerte betragen für das Vergleichskollektiv 0,791, bei Typ1-Diabetikern 0,573 und bei Typ2-Diabetikern 0,508.

Der Unterschied beim UBPI zwischen den verschiedenen Gruppen war nicht signifikant.

Mehrfachvergleiche:

Abhängige Variable: UBPI

Tukey-HSD

(I)Diabetes	(J)Diabetes	Mittlere Differenz (I-J)	Standardfehler	Signifikanz	95%Konfidenzintervall	
					Untergrenze	Obergrenze
kein Diabetes	Typ1-Diab.	,2183	,22904	,607	-,3208	,7575
	Typ2-Diab.	,2833	,13948	,106	-,0451	,6116
Typ1-Diabetes	kein Diab.	-,2183	,22904	,607	-,7575	,3208
	Typ2-Diab.	,0649	,22932	,957	-,4749	,6047
Typ2-Diabetes	kein Diab.	-,2833	,13948	,106	-,6116	,0451
	Typ1-Diab.	-,0649	,22932	,957	-,6047	,4749

Tabelle 11: Mehrfachvergleiche UBPI. Basiert auf beobachteten Mittelwerten.

Laborwerte:

Laborwerte wie Ca^{2+} , aP, Kreatinin, γ -GT und Phosphat wurden bei den Patienten, nicht aber beim Vergleichskollektiv erhoben. Zwischen Typ1- und Typ2-Diabetikern gab es keine signifikanten Unterschiede bzgl. der Laborwerte.

4.3 Korrelationen

4.3.1 Diabetesdauer und Knochendichte- und -strukturwerte

Untersucht wurde der Zusammenhang zwischen dem diabetesspezifischen Einflussfaktor Diabetesdauer und dem Osteoporoserisiko bzw. den Knochendichte- und Knochenstrukturwerten. Hierzu wurde auch die Verteilung von normalem, osteopenischem und osteoporotischem Knochen nach einer Diabetesdauer von unter 5 Jahren und über 5 Jahren untersucht (siehe Tabelle 21, Anhang S. 110).

Die gesamte Diabetesgruppe betrachtend, fand sich kein signifikanter Zusammenhang zwischen der Dauer und den drei erhobenen Knochenwerten.

Korrelation gesamte Diabetikergruppe

	Diabetes- dauer	T-Score	UBPI	AD-SOS
Diabetesdauer Korrelation nach Pearson	1	,074	,033	,078
N	184	184	184	184
T-Score Korrelation nach Pearson		1	,222**	,902**
N		395	343	395
UBPI Korrelation nach Pearson			1	,195**
N			343	343
AD-SoS Korrelation nach Pearson				1
N				395

Tabelle 12: Korrelation zwischen Diabetesdauer und Knochenwerten bei der gesamten Diabetesgruppe; ** Die Korrelation ist auf dem Niveau von 0,01 (2-seitig) signifikant.

Bei den Typ1-Diabetikern gab es einen nicht signifikanten Trend zu einer negativen Korrelation zwischen Diabetesdauer und T-Score, AD-SoS sowie UBPI.

Korrelation (Typ1-D.m.)

	Diabetes-Dauer	T-Score	UBPI	AD-SOS
Diabetesdauer Korrelation nach Pearson	1	-,117	-,066	-,113
N	34	34	34	34
T-Score Korrelation nach Pearson		1	,195**	,812**
N		242	190	242
UBPI Korrelation nach Pearson			1	,148*
N			190	190
AD-SoS Korrelation nach Pearson				1
N				242

Tabelle 13: Korrelation zwischen Diabetesdauer und den Knochenwerten bei Typ1-Diabetikern; ** Die Korrelation ist auf dem Niveau von 0,01 (2-seitig) signifikant. * Die Korrelation ist auf dem Niveau von 0,05 (2-seitig) signifikant.

Bei den Typ2-Diabetikern gab es keine Korrelation zwischen der Diabetesdauer und den Knochendichte- und Knochenstrukturwerten.

Korrelation (Typ2-D.m.)

	Diabetes-Dauer	T-Score	UBPI	AD-SOS
Diabetesdauer Korrelation nach Pearson	1	-,020	-,024	-,014
N	150	150	150	150
T-Score Korrelation nach Pearson		1	,811**	,998**
N		153	153	153
UBPI Korrelation nach Pearson			1	,804**
N			153	153
AD-SoS Korrelation nach Pearson				1
N				153

Tabelle 14: Korrelation zwischen Diabetesdauer und den Knochenwerten bei Typ2-Diabetikern; ** Die Korrelation ist auf dem Niveau von 0,01 (2-seitig) signifikant.

4.3.2 Diabetestherapie und Knochendichte- und -strukturwerte

Bei der durchgeführten multivariaten Kovarianzanalyse, betreffend die Diabetestherapie, erwiesen sich bei den Typ2-Diabetikern keine signifikanten Unterschiede. Es

wurden Patienten unter den Therapieformen Diät, orale Antidiabetika und Insulin im Bezug auf die Knochenwerte T-Score, AD-SoS und UBPI verglichen.

Dabei ergab sich:

Wilks-Lambda= 0,942; $F(6;248)= 1,242$; $p= 0,285$ (siehe Tabelle 22Tabelle 23, Anhang S. 110-111)

Die Knochenwerte zeigten keine Korrelation mit der Therapieform.

Da Typ1-Diabetiker nur mit Insulin behandelt wurden, war ein Vergleich nicht möglich.

4.3.3 Diabeteseinstellung und Knochendichte- und -strukturwerte

Mittels des gleichen multivariaten Testverfahrens erwies sich auch die Qualität der Diabeteseinstellung, ausgedrückt als HbA1c-Wert, als prognostisch nicht signifikanter Faktor für die Entwicklung einer Osteoporose bei Diabetikern.

Also, es gab keinen Zusammenhang zwischen der Güte der Diabeteseinstellung und den Knochenwerten.

Wilks-Lambda= 0,986; $F(6,252)= 0,289$; $p= 0,942$ (siehe Tabelle 24, Anhang S. 112).

4.3.4 Diabetesdauer, -therapie, -einstellung und Frakturen, Körpergrößenverlust

Zusätzlich wurde ein Zusammenhang zwischen Diabetesdauer, -therapie und -einstellung und dem Vorhandensein von Frakturen oder einem Körpergrößenverlust untersucht.

Dabei zeigte sich für die gesamte Diabetikergruppe ein knapp signifikanter Zusammenhang zwischen der Diabetesdauer und dem Auftreten von Frakturen, die Abnahme der Körpergröße korrelierte knapp nicht signifikant. Als man hier die Diabetiker getrennt nach Typ1 und Typ2 untersuchte, ging genannter Zusammenhang verloren.

Bei der Diabetestherapie und -einstellung fanden sich keinerlei Korrelationen mit Frakturen oder einem Körpergrößenverlust.

4.3.5 Diabetische mikroangiopathische Folgeerkrankungen und Knochendichte- und –strukturwerte, Frakturen, Körpergrößenverlust

Einen Zusammenhang zwischen diabetischen mikroangiopathischen Folgeerkrankungen wie Retinopathie, Polyneuropathie, Nephropathie und den Knochenwerten T-Score, AD-SoS, UBPI, Frakturen und Körpergrößenverlust, als Hinweis auf eine diabetische Osteopathie, sollte folgende Analyse aufklären.

Dabei zeigte sich für Diabetiker insgesamt:

Korrelationen (N= 188)

	T-Score	UBPI	AD-SoS	Fraktur	Größenabnahme	Retinopathie	Polyneuropathie
Retinopathie Korrel. nach Pearson	-,078	-,099	-,086	,006	-,008		
Polyneuropathie Korrel. nach Pearson	-,095	-,181*	-,102	0,84	,130(*)	,411***	
Nephropathie Korrel. nach Pearson	-,075	-,097	-,081	0,24	,174*	,270***	,212**

Tabelle 15: Korrelation zwischen den diabetischen mikroangiopathischen Folgeerkrankungen und den Knochenwerten bei der gesamten Diabetikergruppe.** Die Korrelation ist auf dem Niveau von 0,01 (2-seitig) signifikant.* Die Korrelation ist auf dem Niveau von 0,05 (2-seitig) signifikant.

Eine Retinopathie korrelierte weder mit T-Score, AD-SoS oder UBPI, noch mit aufgetretenen Frakturen oder einer Abnahme der Körpergröße. Die Retinopathie hing aber stark mit der Polyneuropathie und Nephropathie zusammen, was auf ein häufig gemeinsames Auftreten dieser Komplikationen schließen ließ.

Es gab einen signifikanten Zusammenhang zwischen Polyneuropathie und dem UBPI. Das heißt, bei einer ausgeprägten Polyneuropathie zeigten sich gleichzeitig schlechte Werte für die Knochenqualität und Bälkchenstruktur.

Die Nephropathie zeigte eine positive Korrelation mit der Abnahme der Körpergröße, was ein zufällig häufig gemeinsames Auftreten oder einen kausalen Zusammenhang widerspiegelt. Die übrigen Knochenparameter korrelierten nicht mit der Nephropathie.

Bei den Typ1-Diabetikern sah man keinerlei Zusammenhänge zwischen den Mikroangiopathien und den Knochenparametern. Sogar die signifikanten Korrelationen zwischen Retinopathie, Polyneuropathie und Nephropathie untereinander gingen teilweise verloren. Zwischen der Polyneuropathie und der Retinopathie blieb ein knapp signifikanter Zusammenhang. Nur die Nephropathie trat gehäuft zusammen mit der Polyneuropathie auf.

Korrelationen Typ1 (N= 35)

	T-Score	UBPI	AD-SoS	Fraktur	Größenabnahme	Retinopathie	Polyneuropathie
Retinopathie Korrel. nach Pearson	,089	,046	,065	,029	,132		
Polyneuropathie Korrel. nach Pearson	,058	-,005	,037	,159	,033	,318(*)	
Nephropathie Korrel. nach Pearson	,063	,113	,021	,117	-,059	,183	,393*

Tabelle 16: Korrelation zwischen den diabetischen mikroangiopathischen Folgeerkrankungen und den Knochenwerten bei den Typ1-Diabetikern. ** Die Korrelation ist auf dem Niveau von 0,01 (2-seitig) signifikant. * Die Korrelation ist auf dem Niveau von 0,05 (2-seitig) signifikant.

Im Gegensatz dazu herrschten bei den Typ2-Diabetikern unter den drei Folgeerkrankungen hohe Korrelationen, was bedeutet, dass bei den Typ2-Diabetikern oft mehrere oder alle Krankheiten (Augen-, Nieren-, Nervenstörungen) zusammen auftraten. Die Retinopathie zeigte wieder keinen Zusammenhang mit irgendeinem Knochenparameter.

Bei der Polyneuropathie verstärkte sich der signifikante Zusammenhang mit dem UBPI noch, mit dem T-Score und AD-SoS gab es hier knapp keinen signifikanten Zusammenhang. Eine Polyneuropathie beeinträchtigte also neben der Knochenstruktur im gewissen Grad auch die Knochenmasse.

Wie bei dem Ergebnis für die gesamte Diabetikergruppe zeigte sich auch bei den Typ2-Diabetikern zwischen der Nephropathie und dem Körpergrößenverlust ein hoch signifikanter Zusammenhang. Ein knapp signifikanter Zusammenhang fand sich zusätzlich zwischen der Nephropathie und dem UBPI.

Korrelationen Typ2 (N= 153)

	T-Score	UBPI	AD-SoS	Fraktur	Größenabn.	Retinopathie	Polyneurop.
Retinopathie Korrel. n. Pearson	-,129	-,137	-,132	-,018	-,041		
Polyneuropathie Korrel. n. Pearson	-,142(*)	-,226**	-,145(*)	,045	,152	,431	
Nephropathie Korrel. n. Pearson	-,129	-,158(*)	-,126	-,050	,234**	,290***	,162*

Tabelle 17: Korrelation zwischen den diabetischen mikroangiopathischen Folgeerkrankungen und den Knochenwerten bei den Typ2-Diabetikern. ** Die Korrelation ist auf dem Niveau von 0,01 (2-seitig) signifikant. * Die Korrelation ist auf dem Niveau von 0,05 (2-seitig) signifikant.

4.3.6 Knochendichte- und –strukturwerte und Frakturen, Körpergrößenverlust

Unter der Patientengruppe mit Diabetes mellitus sollte der Zusammenhang zwischen den Knochenwerten T-Score, AD-SoS und UBPI und dem Vorhandensein stattgehabter osteoporotischer Frakturen oder einer Abnahme der Körpergröße dargestellt werden. Die Korrelation innerhalb der Knochenwerte war logischerweise sehr hoch, da die Werte sich auch teilweise voneinander herleiten.

In der Tabelle 25 (siehe Anhang S. 113) mit der gesamten Diabetikergruppe sieht man, dass das anamnestisch erfragte Vorhandensein von Insuffizienzfrakturen gar nicht mit den Knochenwerten zusammenhing. Der Körpergrößenverlust korrelierte jedoch sehr wohl signifikant mit allen drei Werten. Dabei war die Abnahme der Körpergröße umso stärker präsent, je geringer die Werte für T-Score, AD-SoS und UBPI. Auch zwischen Frakturen und Körpergrößenverlust gab es einen signifikanten Zusammenhang im Sinne eines häufig kombinierten Auftretens dieser beiden klinischen Osteoporosezeichen.

Wenn man die Typ1-Diabetiker getrennt betrachtete (siehe Tabelle 26, Anhang S. 113), fanden sich, bis auf den Zusammenhang zwischen den Knochenwerten untereinander, keine signifikanten Korrelationen zwischen Frakturen, Körpergrößenverlust und dem T-Score, AD-SoS oder UBPI. Es könnte sein, dass hier ein inhaltlicher Zusammenhang verschwand aufgrund der niedrigen Personenzahl mit Frakturen in dieser Diabetesgruppe.

Für die Diabetes Typ2-Gruppe (siehe Tabelle 27, Anhang S. 113) hingegen verstärkten sich die oben genannten Zusammenhänge zwischen Körpergrößenverlust und Knochenwerten, sowie zwischen Frakturen und Körpergrößenverlust.

4.4 Regressionen

4.4.1 Knochendichte- und -strukturwerte

Folgender Test sollte untersuchen, welche Faktoren (Alter, BMI, Geschlecht, Nikotin, Alkohol, Milch, Bewegung, Familienanamnese, Diabetes-Typ, Diabetesdauer, Diabetestherapie und Diabeteseinstellung) einen signifikanten Einfluss auf die Knochenwerte hatten.

Beim AD-SoS zeigte sich, dass nur das Alter, der BMI und das Geschlecht einen signifikanten Einfluss auf den Wert hatten.

Man konnte also 39,3% der Varianz des AD-SoS durch diese 3 Faktoren aufklären. ($R^2 = 0,393^{**}$).

3. Modell: Beta-Alter= -0,364**

 Beta-BMI= -0,303**

 Beta-Geschlecht= -0,290**

Beim UBPI hatten sogar nur das Alter und das Geschlecht einen signifikanten Einfluss. Hier ließ sich 34,4% der Varianz des UBPI durch diese zwei Faktoren aufklären.

($R^2 = 0,344^{**}$)

2. Modell: Beta-Alter= -0,518**

Beta-Geschlecht= -0,217**

Die Ergebnisse beim T-Score lagen nahe an denen des AD-SoS. So konnte man hier 39,2% der Varianz des T-Scores durch die Faktoren Alter, Geschlecht und BMI aufklären.

($R^2 = 0,392^{**}$)

3. Modell: Beta-Alter= -0,374**

Beta-BMI= -0,291**

Beta-Geschlecht= -0,290**

Alle anderen Faktoren, insbesondere alle diabetesspezifischen Einflussgrößen, hatten keinen signifikanten Einfluss auf diese drei Knochenwerte.

Die Effekte des Alters und des Geschlechts waren unabhängig.

4.4.2 Mikroangiopathien

Mittels einer binär logistischen Regression ließ sich untersuchen, welche Faktoren einen Einfluss hatten auf das Vorhandensein von Mikroangiopathien.

Untersuchte Variablen waren dabei die diabetesspezifischen Einflussgrößen (Diabetes-Typ, Diabetesdauer, Diabetestherapie und Diabeteseinstellung), das Alter und das Geschlecht.

Es stellte sich heraus, dass man die Entwicklung einer Retinopathie zu 15,4% (Cox Snell $R^2 = 0,154$) aufklären konnte durch die Diabetesdauer und den Diabetes-Typ1.

Regressionskoeffizient B-Diabetesdauer= 0,082**

Regressionskoeffizient B-Diabetestyp= -1,352*

Das Vorhandensein einer Polyneuropathie konnte man zu 18% aufklären durch die Faktoren Alter und Diabetesdauer (Cox Snell $R^2= 0,180$).

Also wenn jemand ein fortgeschrittenes Alter hatte und entsprechend lange an Diabetes mellitus (egal welchen Typs) litt, war das Vorhandensein einer Polyneuropathie zu 18 % wahrscheinlich.

Regressionskoeffizient B-Alter= 0,076*

Regressionskoeffizient B-Diabetesdauer= 0,068**

Die Entwicklung einer Nephropathie konnte man zu 14% aufklären durch den Faktor Diabetesdauer (Cox Snell $R^2= 0,140$).

Regressionskoeffizient B-Diabetesdauer= 0,085**

5 Diskussion

Schon vor einigen Jahrzehnten wurde bei vereinzelt Patienten mit Diabetes mellitus eine Beteiligung des Skeletts bzw. eine Beeinträchtigung des Knochenmetabolismus erkannt (Albright and Reifenstein, 1948).

Lokale ossäre Veränderungen, insbesondere am Fußskelett, gelten als klinisch relevante Diabeteskomplikation bei Typ1- wie Typ2-Diabetes mellitus, bedingt durch angiopathische und neuropathische Störungen (Leidig-Bruckner, Ziegler, 2001). Dem hingegen herrscht jedoch immer noch Unklarheit, ob eine generalisierte Knochenbeteiligung, bezeichnet als diabetische Osteopathie, existiert und welche klinische Relevanz diese Erkrankung hat. Vor allem die Annahme eines kausalen Zusammenhangs zwischen einem Diabetes mellitus und einer generalisierten Osteopenie oder Osteoporose ist noch nicht endgültig gesichert. Es gibt auch Unstimmigkeiten bezüglich der Prävalenz und Inzidenz einer Osteopathie bei Diabetikern (Leidig-Bruckner, Ziegler, 2001). Um eine Knochenbeteiligung bei Diabetes mellitus nachweisen zu können, wurde in

dieser Studie die Frage gestellt, ob mittels Ultrasonometrie an den Phalangen bei Diabetikern andere Knochendichte- und Knochenstrukturwerte, im Sinne einer Osteopenie oder Osteoporose, gemessen werden als bei gesunden Personen. Insbesondere sollte anhand dieser Studie geklärt werden, ob ein generelles Osteopenie- oder Osteoporosescreening bei Diabetikern, sowohl Typ1 als auch Typ2, nötig und sinnvoll ist.

5.1 Methoden

5.1.1 Studiendesign und Studiendurchführung

Ziel der vorliegenden Studie war es, mit Hilfe der sonographischen Knochendichtemessung herauszufinden, wie viele Patienten mit Diabetes mellitus, verglichen mit einer gesunden Kontrollgruppe, eine verminderte Knochendichte aufweisen. Dabei wurden die Häufigkeiten einer Osteopenie und Osteoporose als auch mögliche Risikofaktoren und Zusammenhänge zu diabetesspezifischen Faktoren oder diabetischen angiopathischen Komplikationen getrennt nach Typ1- und Typ2-Diabetes mellitus untersucht. Gleichzeitig wurde das für die Messungen verwendete Gerät, der I.G.E.A. Bone Profiler bezüglich seiner Eignung zur Screening-Untersuchung im klinischen Alltag getestet.

Die Diabetiker waren auf 3 allgemeininternistischen Stationen sowie der Tagklinik für Diabetiker der 3. Medizinischen Abteilung verteilt und wurden, soweit sie die Screening-Voraussetzungen erfüllten, zufällig ausgewählt.

Zu Studienbeginn erhielten die Teilnehmer beider Gruppen ausführliche Informationen zum Studiendesign und zur Durchführung der Knochendichtemessung. Da die Knochendichtemessung bei Patienten, die noch keine osteoporosebedingte Fraktur erlitten haben zur Zeit von den Krankenkassen nicht übernommen wird, scheint es möglich, dass sich speziell Personen für die Teilnahme entschieden, die sich selbst als gefährdet betrachten.

Patienten- und Kontrollgruppe erhielten aber zu Studienbeginn die gleiche Aufklärung, so dass sich der genannte Einfluss auf beide Gruppen in gleichem Maß auswirken müsste.

5.1.2 Anamnese und körperliche Untersuchung

Die Aufnahme in die Patientengruppe setzte eine Anamneseerhebung mit Hilfe eines Fragebogens, eine körperliche Untersuchung und eine Knochendichtemessung voraus.

Anamneseerhebung, körperliche Untersuchung und Knochendichtemessung wurden bei jedem Patienten entweder von der Verfasserin selbst oder der Mitdotorandin durchgeführt.

Die Anamnese wurde mit Hilfe eines Fragebogens (siehe Anhang S. 103-106) erhoben, der gemeinsam mit den Patienten besprochen und ausgefüllt wurde. Dadurch sind Verständnisschwierigkeiten und sprachliche Probleme weitgehend auszuschließen.

Der Fragebogen ist so konzipiert, dass er leicht abgewandelt, problemlos auch im Rahmen der klinischen Erstanamnese verwendet werden kann. Inhaltlich handelt es sich, bis auf wenige Ausnahmen, um Ja-Nein-Fragen. Auf speziellere Einteilungen wurde im Hinblick auf die Praktikabilität im klinischen Alltag verzichtet.

Bei der körperlichen Untersuchung wurde ein besonderes Augenmerk auf die ersten Anzeichen einer Osteoporose, wie z.B. Rundrücken, Körpergrößenverlust, Tannenbaumphänomen sowie Schmerz bzw. Klopfschmerz im Bereich der Wirbelsäule gelegt. Auch die körperliche Untersuchung ist Teil der Aufnahmeuntersuchung und bedarf keines zusätzlichen Zeitaufwandes.

Betrachtet man nur die Anamnese und die körperliche Untersuchung, stellt man fest, dass sich bei einem Großteil der Patienten schon anhand dieser, im Rahmen der klinischen Erstuntersuchung durchführbaren Screening-Maßnahmen, ein Verdacht für das Vorliegen einer Knochendichteabnahme stellen oder verwerfen lässt.

5.1.3 Knochendichtemessung

Die Knochendichtemessung wurde an den proximalen Phalangen II-V der nicht-dominanten Hand durchgeführt. Die Untersuchung dauert ca. fünf Minuten pro Patient, ist einfach durchführbar und wird im Allgemeinen vom Patienten gut toleriert. Vereinzelt gaben besonders schlanke Patientinnen Schmerzen an, die durch den Sondendruck an den Fingerseiten verursacht wurden. Trotz dieser manchmal auftretenden Unannehmlichkeit wird die Messung der Knochendichte mittels Ultraschall vom Patienten als unkompliziert und empfehlenswert beurteilt. Aus der Sicht der Untersucher liegt damit eine komfortable, einfach durchführbare, transportable und nicht sehr zeitaufwendige Messmöglichkeit vor, die aufgrund der fehlenden Strahlenbelastung vom Patienten gerne in Anspruch genommen wird.

Die immer wieder gestellte Frage, ob die Knochendichtemessung mittels Ultraschall mit dem Goldstandard der DXA-Messung oder der QCT-Messung vergleichbar sei, wurde nicht geprüft. Alle Technologien der Knochendichtemessung sind von verschiedenen Arbeitsgruppen ausführlich untersucht und in vielen Studien als vergleichbar bewertet worden (Alenfeld et al., 1998; Benitez et al., 2000; Guglielmi et al., 1999; Hadji et al., 2000; Mulleman et al., 2002; Reginster et al., 1998; Soballa et al., 1998). Zusätzlich ist bereits bekannt, dass mit DXA, QCT und QUS das Frakturrisiko von Wirbelkörper-, Radius- und/oder Schenkelhalsfrakturen unabhängig voneinander prospektiv vorhergesagt werden kann (Bauer et al., 1997; Turner et al., 1995). Dabei ist es nahezu unerheblich, ob zentral an Wirbelsäule oder Schenkelhals bzw. peripher am Fersenbein oder den Phalangen gemessen wurde. Mit der Abnahme der Messergebnisse um eine Standardabweichung steigt das Risiko für zukünftige Frakturen um das 1,5- bis 2,5 fache. Die höchste Wertigkeit besteht in der Vorhersagekraft der Frakturen, die sich am Ort der Messung ereignen (Marshall et al., 1996). Allerdings sind die Unterschiede zwischen verschiedenen Messorten nur in vereinzelt Studien signifikant unterschiedlich (Blake und Fogelman, 2001). Werden mehrere unterschiedliche Verfahren zur Messung der Knochendichte miteinander kombiniert, wird ebenfalls eine Risikoerhöhung, vergleichbar mit der zusätzlichen Bewertung anamnestischer Risikofakto-

ren oder Knochenmarkern festgestellt. Ein wichtiger Anstoß zur Weiterentwicklung und Durchsetzung des Ultraschallverfahrens bei der Beurteilung der Knochen war die Vermutung, hiermit mehr und andere Informationen über die physikalischen Eigenschaften des Knochengewebes in Erfahrung bringen zu können als mit den DXA-Methoden. Die Interaktion der Ultraschallenergie mit lebendem Knochengewebe ist sehr komplex. Sowohl die Dichte, die Struktur und die Elastizität des Knochens beeinflussen das Ultraschallsignal, was durch die Ultraschallgeschwindigkeit (AD-SoS), die Absorption, die Streuung und weitere Charakteristiken des Signals ausgedrückt wird. Gerade weil das Ultraschallverfahren auch strukturelle Eigenschaften des Knochens reflektiert, liefert es damit zusätzliche, unabhängige Informationen im Vergleich zu denen der gebräuchlichen, auf Röntgenstrahlen basierenden, Knochendichtemessungen. Ein Vergleich mit den BMD-Messverfahren zeigt, dass sowohl BMD- als auch QUS-Messungen zwischen gesunden und osteoporotischen Knochen auf höchst signifikantem Niveau unterscheiden können (Guglielmi et al., 1999).

Die Korrelation zwischen DXA, QCT und QUS ist für den einzelnen Patienten unerheblich, sie erklärt lediglich, wieviel Prozent einer Methode durch die andere erklärbar sind (Faulkner et al., 1999). Ein pathologischer Messwert ist also nicht erst von klinischer Bedeutung, wenn er sich mit allen zur Verfügung stehenden Messmethoden reproduzieren lässt, sondern stellt für sich allein schon einen Risikofaktor dar (Hawker et al., 2002).

Aus diesem Grund wurde die diagnostische Präzision des I.G.E.A. Bone Profilers als gegeben vorausgesetzt.

Neben der von uns durchgeführten Phalangenmessung existieren außerdem Ultraschallgeräte zur Messung an Calcaneus und Unterarm.

Die Messung der Knochendichte an den Phalangen ist komfortabler als am Calcaneus, weil sowohl auf das Ausziehen der Schuhe und Socken, als auch auf die Bereitstellung und Entsorgung von Wasser als Kopplungsmedium verzichtet werden kann.

Misst man die Knochendichte am Unterarm, kann auf Wasser als Kopplungsmedium ebenfalls verzichtet werden, und der Messort ist vergleichbar leicht zugänglich wie die

Phalangen. Als problematisch kann sich jedoch die Definition des Messortes gestalten. Messen verschiedene Untersucher, wie in der vorliegenden Studie geschehen, besteht die Gefahr, dass nicht immer an identischer Stelle des Unterarmes gemessen wird, und somit keine vergleichbaren Ergebnisse entstehen. Betrachtet man dagegen das Größenverhältnis von Grundphalanx und Messsonde des I.G.E.A. Bone Profilers, ergibt sich nahezu nur eine Position am zu messenden Finger, die zusätzlich durch das proximale Interphalangealgelenk begrenzt wird. Daraus ergibt sich eine bessere Reproduzierbarkeit der Messwerte, was durch die Vorstudie gezeigt werden konnte. Betrachtet man AD-SoS-, T-Score- und UBPI-Werte im interpersonellen Vergleich beider Versuchsleiterinnen und zu unterschiedlichen Messzeitpunkten, ergaben sich keine signifikanten Unterschiede. Damit wurde gezeigt, dass die Knochendichtewerte korrekt erhoben wurden und deren Interpretation erlaubt ist.

Ein weiterer Vorteil der Fingermessung ergibt sich aus der Zusammensetzung der Fingerknochen. Die Metaphyse der Fingerknochen besteht mindestens zu 40% aus spongiosen Knochen und ähnelt somit mehr dem Aufbau der Wirbelkörper junger Erwachsener als dem des Schenkelhalses (Alenfeld et al., 1998). Da der Knochenmassenverlust im Rahmen der primären Osteoporose an der Spongiosa beginnt und zu Wirbelkörperfrakturen führt, besteht mit der Phalangenmessung die Möglichkeit, ein an einem peripheren Messort erhobenes Ergebnis auf einen schwerer zugänglichen Messort, die Wirbelsäule, zu übertragen (Benitez et al., 2000).

Außerdem gehören die Fingerknochen nicht zu den gewichtstragenden Knochen des Skeletts, wie Wirbelkörper und Schenkelhals, womit der frühe Knochenmassenverlust weniger durch Umbauprozesse kaschiert wird (Kleerekoper et al., 1994).

5.2 Ergebnisse

Inwieweit zwischen den beiden Erkrankungen Diabetes mellitus und Osteoporose ein Zusammenhang besteht, ist unzureichend geklärt. Das Ziel dieser Studie bestand darin, die Häufigkeit einer Osteopenie und einer Osteoporose, mögliche Risikofaktoren und

Zusammenhänge zu diabetesspezifischen Faktoren oder diabetischen angiopathischen Komplikationen zu untersuchen. Die Einteilung der Knochendichte anhand des T-Scores in: gesunder Knochen, Osteopenie, Osteoporose und schwere Osteoporose, basierte nicht auf den WHO-Kriterien, sondern auf speziell für das Gerät DBM Sonic Bone Profiler angepassten Kriterien. Dabei lag ein gesunder Knochen bei T-Score 0-(-1) SD vor, Osteopenie bei T-Score (-1)-(-3,2) SD, Osteoporose bei T-Score <(-3,2) SD und bei einer schweren Osteoporose hatte zusätzlich schon eine Fraktur stattgefunden. Anhand dieser Einteilung hatten in der Vergleichsgruppe, Männer und Frauen zusammen betrachtet, 3,4% eine Osteoporose, 47,8% eine Osteopenie und 48,8% eine normale Knochendichte. Bei Typ1-Diabetikern und -Diabetikerinnen hatten 11,4% eine Osteoporose, 54,3% eine Osteopenie und 34,3% einen normalen Knochen. Unter den männlichen und weiblichen Typ2-Diabetikern war die Verteilung am ungünstigsten mit 20,9% Osteoporose, 62,7% Osteopenie und nur 16,3% normaler Knochendichte. Es gab einen signifikanten Unterschied zwischen den 3 untersuchten Gruppen bezüglich des T-Scores und auch des AD-SoS, jedoch nicht bezüglich des UBPI. Der T-Score und AD-SoS Mittelwertvergleich zeigte signifikante Unterschiede sowohl zwischen den Typ2-Diabetikern und dem Vergleichskollektiv, als auch zwischen den Typ1- und Typ2-Diabetikern. Die Unterschiede zwischen den Typ1-Diabetikern und dem Vergleichskollektiv waren nicht signifikant.

Bezüglich des Osteoporoserisikos bei Patienten mit Typ1- und Typ2-Diabetes mellitus gibt es unterschiedliche Studienergebnisse. Obwohl ein Grund dafür in zu heterogenen und zu kleinen Studienpopulationen zu sehen ist, wurden daneben auch verschiedene Pathomechanismen offensichtlich, die dafür verantwortlich sein könnten (Leidig-Bruckner, Ziegler, 2001). Mit dem zunehmenden Wissen um die Pathogenese des Diabetes mellitus, speziell der unterschiedlichen Mechanismen, die zum Typ1- und Typ2-Diabetes mellitus führen, wurde verständlich, dass Störungen des Knochenstoffwechsels nicht das Ergebnis eines einheitlichen pathogenetischen Vorgangs, welches sich in einem charakteristischen Phänotyp äußert, sein können. Vielmehr handelt es sich um multifaktorielle Störungen, die sich in unterschiedlichen klinischen Ausprägungen zeigen können (Leidig-Bruckner, Ziegler, 2001).

Auf biochemische Parameter des Kalzium- und Knochenstoffwechsels wurde in dieser Studie nur kurz eingegangen, unter anderem da sich diese in vielen Studien ohne logischen Bezug zu Knochendichtemessungen befanden (Leidig-Bruckner, Ziegler, 2001). In vorliegender Studie wurden aus Zeit- und Kostengründen nur die Laborwerte (Ca⁺, Phosphat, aP, Kreatinin, γ GT) miteinbezogen, welche durch die allgemeine Routine in den Krankenakten vorhanden waren. Spezielle und aussagekräftigere Knochenstoffwechselfparameter wie z.B. Osteocalcin und knochenspezifische aP für die Knochenformation oder Desoxypyridinolin und Pyridinolin (Crosslinks) für die Knochenresorption wurden nicht erhoben.

Es gibt unterschiedliche Studienergebnisse hinsichtlich der Serum-Kalziumkonzentration bei Diabetikern. So wurden erhöhte Serum-Kalziumkonzentrationen bei nicht insulinabhängigen Diabetikern und männlichen insulinabhängigen Diabetikern gefunden (Pedrazzoni et al., 1989). Andere Studien fanden entweder signifikant erniedrigte Serum-Kalziumkonzentrationen bei erwachsenen Diabetikern (Auwerx et al., 1988) oder auch unveränderte Kalziumkonzentrationen bei diabetischen Kindern (Leon et al., 1989).

Auch Serum-Phosphat war bei diabetischen Kindern im Normbereich (Leon et al., 1989), dagegen erniedrigt bei männlichen Typ2-Diabetikern (Pedrazzoni et al., 1989).

Die Gesamt-alkalische Phosphatase war bei männlichen Typ1- und Typ2-Diabetikern signifikant erhöht (Pedrazzoni et al., 1989). Ebenso wurden unveränderte Gesamt-aP Konzentrationen bei diabetischen Kindern beschrieben (Leon et al., 1989) und erniedrigte Gesamt-aP Konzentrationen bei Typ2-Diabetikerinnen (Pedrazzoni et al., 1989).

In vorliegender Studie lagen die Serum-Kalziumkonzentrationen durchschnittlich im Normbereich, wie auch das Serum-Phosphat und die alkalische Phosphatase. Weiterhin unterschieden sich die Laborwerte nicht signifikant bei Typ1- und Typ2-Diabetikern. Unsere laborchemischen Analysen ergaben also keinen eindeutigen Hinweis auf einen reduzierten oder gesteigerten Knochenstoffwechsel bei Diabetikern. Da die Kalzium- und Phosphatkonzentrationen im Serum von vielen Faktoren neben dem Knochenstoffwechsel abhängen, sind die unterschiedlichen Ergebnisse in den Studien

verständlich und Korrelationen nicht unbedingt zu erwarten. Auch die Gesamtalkalische Phosphatase ist nicht knochenspezifisch. Aus diesen Gründen wurde auf weitere Interpretationen der biochemischen Parameter in dieser Studie verzichtet.

Anhand einiger Untersuchungen der Knochenhistologie bei Menschen sowie einiger experimenteller Studien wurde offensichtlich, dass eine verringerte Knochenformation der zugrunde liegende Mechanismus sein könnte, der zur reduzierten Knochenmasse bei Diabetikern führt (Leidig-Bruckner, Ziegler, 2001). Aber auch eine, das Knochengewebe betreffende, Mikroangiopathie wurde als mögliche Ursache einer diabetischen Osteopenie und Osteoporose diskutiert (Leidig-Bruckner, Ziegler, 2001). Unter diesem Aspekt wurde in einigen Studien ein Zusammenhang zwischen dem Auftreten einer Osteopathie und einer Mikroangiopathie (Retinopathie, Polyneuropathie und Nephropathie) untersucht. In einer Photonenabsorptiometriestudie, in der man die Knochendichte bei Diabetikern mit und ohne mikroangiopathischen Komplikationen untersuchte, hatten die Patienten mit Mikroangiopathien niedrigere Knochendichtewerte als Diabetiker ohne diese Folgeerkrankungen (Mathiasen et al., 1990).

In der vorliegenden Studie wurde ein Zusammenhang zwischen den diabetischen mikroangiopathischen Folgeerkrankungen Retinopathie, Polyneuropathie, Nephropathie und den Knochenwerten T-Score, AD-SoS, UBPI, Frakturen und Abnahme der Körpergröße untersucht. Dabei zeigte sich für alle Diabetiker, dass eine Retinopathie weder mit T-Score, AD-SoS oder UBPI noch mit Frakturen und einer Abnahme der Körpergröße korrelierte. Es gab jedoch einen signifikanten Zusammenhang zwischen Polyneuropathie und dem UBPI. Dies könnte bedeuten, dass eine vorhandene Polyneuropathie einen negativen Effekt auf die Knochenqualität und Bälkchenstruktur hat. Es ist bekannt, dass knochenversorgendes Nervengewebe, wenn es von einer diabetischen Neuropathie betroffen ist, in diesem Bereich zu trophischen Störungen mit vermehrter Knochenresorption führen kann (Cameron et al., 2001). Neuropathische Störungen von Fasern des autonomen Systems bedingen eine gesteigerte periphere Blutzirkulation, die zu vermehrter Knochenresorption mit Beeinträchtigung der Stabilität, so auch zu Frakturen bzw. Knochensinterungen führen kann (Rajbhandari et al., 2002). Zusätzlich kann eine Neuropathie, je nach Schweregrad, zu einer Immobilisation führen. Bewe-

gungsarmut wiederum schwächt den Knochen, fördert also eine Osteopathie (Rajbhandari et al., 2002). Wenn das vegetative Nervensystem von einer diabetischen Neuropathie betroffen ist, kann es durch Motilitätsstörung im Gastrointestinaltrakt zur verminderten Vit-D Resorption kommen und so kann die Entstehung einer diabetischen Osteopathie gefördert werden (Pietschmann et al., 1988).

Zwischen dem Vorhandensein einer Nephropathie und einer Abnahme der Körpergröße fand sich eine positive Korrelation, die entweder durch ein zufällig gehäuft gleichzeitiges Auftreten zustande kam oder einen kausalen Zusammenhang widerspiegeln könnte. Dabei kann man sich gut vorstellen, dass sich eine Nierenerkrankung auf die Entwicklung einer Osteopathie auswirken kann. Durch eine Nephropathie kann es zu renalen Kalziumverlusten kommen und demzufolge zu einem sekundären Hyperparathyreoidismus. Dieser wiederum kann zu einer verstärkten Knochenresorption, zu einer verminderten Knochenstabilität und so auch schließlich zu Knochensinterungen bzw. -einbrüchen mit Abnahme der Körpergröße führen (Okazaki et al., 1997). Laut Smets tritt ein sekundärer Hyperparathyreoidismus fast regelmäßig bei Patienten mit fortgeschrittener Niereninsuffizienz und drohender Dialysepflichtigkeit auf und ist wahrscheinlich mitverantwortlich für die Osteopenie und Osteoporose bei Diabetikern mit Nephropathie (Smets, 1998).

Die drei untersuchten mikroangiopathischen Folgeerkrankungen korrelieren untereinander stark, was wahrscheinlich ein häufig gemeinsames Auftreten von Retinopathie, Polyneuropathie und Nephropathie widerspiegelt.

5.2.1 Typ1-Diabetes mellitus

Albright und Reifenstein beschrieben, noch bevor die Technik der Knochendichtemessung etabliert war, eine Osteopenie bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ1 (Albright und Reifenstein, 1948). Die Beurteilung des Skeletts erfolgte dabei mittels Röntgenstrahlen.

Dieses subjektive Verfahren wurde durch Einführung der objektiveren Knochendichtemessungen abgelöst.

Bei Patienten mit Typ1-Diabetes mellitus ist die Stoffwechselstörung über einen sehr großen Lebenszeitraum präsent und beginnt häufig schon bevor die „peak bone mass“ erreicht wurde. Daher erscheint eine reduzierte Knochenmasse mit folglich erhöhtem Risiko für eine Osteopenie und eine Osteoporose nachvollziehbar (Leidig-Bruckner, Ziegler, 2001).

Der Manifestationszeitpunkt des Diabetes mellitus Typ1 spielt also auch eine Rolle bei der Entwicklung einer Osteopathie. Wenn die Stoffwechselerkrankung schon im Wachstumsalter beginnt, kann die Wachstumsgeschwindigkeit reduziert sein und die Patienten bleiben im Durchschnitt kleiner als gleichaltrige Gesunde (Harangi et al., 1989).

Es wurden viele Knochendichtemessungen mit verschiedenen Verfahren bei Typ1-Diabetikern durchgeführt. Levin fand in einer Photonenabsorptiometrie-Studie am Unterarm mit 35 Typ1-Diabetikern bei mehr als der Hälfte eine Osteopenie, definiert als ein Knochenmassenverlust über 10% vom Mittelwert der Knochenmasse einer altersangepassten Kontrollgruppe (Levin et al., 1976). Diese Patienten mit Osteopenie unterschieden sich von der Gruppe mit höheren Knochendichtewerten weder in Bezug auf die Geschlechterverteilung noch in Bezug auf die Diabetesdauer. Mittels der moderneren Knochendichtemessverfahren (DXA oder QCT) wurden nur einige wenige Studien durchgeführt. Es wurde eine reduzierte Knochendichte an der Wirbelsäule bei Typ1-Diabetikern im Vergleich zu einer gesunden Kontrollgruppe beschrieben (Auerx et al., 1988; Munoz-Torres et al., 1996). Die Knochendichte am Femurhals bei Typ1-Diabetikern war entweder reduziert (Munoz-Torres et al., 1996) oder sie unterschied sich nicht signifikant von der Kontrollgruppe (Tuominen et al., 1999).

In der vorliegenden Studie mit Osteosonometrie an den Phalangen zeigten sich hinsichtlich der Knochenmasse (AD-SoS, T-Score) keine signifikanten Unterschiede zwischen Typ1-Diabetikern und dem gesunden Vergleichskollektiv. Dabei lagen die Typ1-Diabetiker aber im osteopenischen Bereich, das Vergleichskollektiv lag gerade an der Grenze zwischen knochengesund und Osteopenie. Die Ursache für den vorhandenen Knochenmassenverlust beim gesunden Vergleichskollektiv kann man wahr-

scheinlich auf das bereits fortgeschrittene Alter der Personen zurückführen. Das Alter stellt eines der Hauptrisikofaktoren für die Entstehung einer Osteoporose dar und in dieser Studie galt ein Alter zwischen 49 und 70 Jahre als Einschlusskriterium. Der Effekt des Alters zeigte sich auch in früher durchgeführten Studien, die alle eine verstärkte Knochendichteabnahme um das 50. Lebensjahr feststellen konnten (Gallagher et al., 2002; Looker et al., 1997; Marcus, 2002; Melton et al., 1998; Ray et al., 1997; Rizzoli et al., 2001; Selby et al., 2000; Warming et al., 2002).

Der Knochenstrukturwert (UBPI) unterschied sich ebenfalls nicht signifikant bei Typ1-Diabetikern und dem Vergleichskollektiv.

Möglicherweise hätte sich ein signifikanter Knochendichte- und Knochenstrukturverlust bei Typ1-Diabetikern gezeigt, wenn die Untersuchungsgruppen in etwa gleich groß gewesen wären.

Der Zusammenhang zwischen der Diabetesdauer und dem Auftreten einer Osteopenie wurde in den Studien sehr uneinheitlich beschrieben. Wiske fand eine negative Korrelation zwischen der Knochenmasse und der Diabetesdauer, was bedeutet, dass mit längerer Diabetesdauer die Knochenmasse abnahm (Wiske et al., 1982). Hingegen fanden sich auch Studien, die entweder keinen Effekt der Diabetesdauer auf die Knochenmasse feststellten (Hough et al., 1987) oder sogar über eine Zunahme der Knochenmasse mit längerer Dauer des Diabetes mellitus berichteten (Levin et al., 1976). Eine andere Studie fand ein Plateau der Knochenmasse nach 3-5 Jahren Diabetesdauer (Mc Nair et al., 1978).

Es zeigte sich, dass bei Frauen mit einer Dauer ihres Diabetes mellitus Typ1 von weniger als 5 Jahren mit größerer Sicherheit ein Verlust des Knochenmineralgehaltes vorhanden ist als bei Frauen mit längerer Diabetesdauer (Rosenbloom, 2004). Mc Nair fand die deutlichste Abnahme an Knochenmineraldichte innerhalb der ersten 5 Jahre nach Beginn der Insulintherapie (Mc Nair et al., 1978). Diese Ergebnisse eines deutlich vermehrten Knochenmassenverlustes zur Zeit der Diagnosestellung des Diabetes mellitus Typ1 und weniger bedeutend nach längerer Diabetesdauer, ließ die Vermutung aufkommen, dass die immunopathologischen Vorgänge, welche zur Zerstörung

der Pankreaszellen führen, ebenso den Knochenmetabolismus betreffen könnten. Diese Hypothese bleibt aber spekulativ, da entsprechende Langzeitstudien fehlen (Leidig-Bruckner, Ziegler, 2001).

In vorliegender Studie gab es bei den Typ1-Diabetikern einen Trend zu einer negativen Korrelation zwischen Diabetesdauer und dem T-Score, AD-SoS sowie dem UBPI. Das bedeutet, je länger der Diabetes bestand, umso schlechter und geringer waren die Knochenwerte und umso höher das Risiko einer Osteopenie und Osteoporose. Dieser Zusammenhang könnte allerdings stark durch den Effekt des Alters, welches bei einer entsprechend langen Diabetesdauer fortgeschritten war, mitbeeinflusst worden sein.

Ein Zusammenhang zwischen der Diabetesdauer bei Patienten mit Typ1-Diabetes mellitus und dem Vorhandensein von Frakturen oder einem Körpergrößenverlust konnte in dieser Studie nicht nachgewiesen werden.

In den meisten Studien wurde kein Zusammenhang zwischen der Stoffwechseleinstellung (HbA1c) des Diabetes mellitus und der Knochenmineraldichte gefunden (Leidig-Bruckner, Ziegler, 2001). Mc Nair fand in einer Studie eine Korrelation zwischen Osteopenie einerseits und Nüchternblutzuckerkonzentrationen, einem hohen Insulinbedarf, Glucosurie und sinkenden C-Peptid-Spiegeln andererseits (Mc Nair et al., 1978). Daraufhin wurde angenommen, dass zusammen mit Hyperglykämie und Glukosurie auch ein Kalziumverlust einhergeht.

Auch in dieser Studie zeigte die Diabeteseinstellung, ausgedrückt über den HbA1c-Wert, bei Typ1-Diabetes mellitus keine Korrelation mit den Knochenwerten AD-SoS, T-Score und UBPI. Es bestand auch kein Zusammenhang zwischen dem HbA1c-Wert und dem Vorhandensein von Frakturen oder einer Abnahme der Körpergröße. Das bedeutet, dass die Güte der Stoffwechseleinstellung nicht als ein prognostisch signifikanter Faktor für die Entwicklung einer Osteopenie und einer Osteoporose eingeschätzt werden kann.

Der HbA1c-Wert reflektiert die durchschnittliche Blutglucosekonzentration der letzten 4-6 Wochen. Der nur einmalig gemessene HbA1c-Wert in dieser Studie ist für die Diabeteseinstellung während der Zeit vor den 6 Wochen vor der Bestimmung nicht re-

präsentativ. Die Diabetesdauer bei Typ1-Diabetikern in dieser Studie betrug im Schnitt 23 Jahre. Die Qualität der Diabeteseinstellung in den ersten Krankheitsjahren, in denen sich bereits Stoffwechselstörungen, wie z.B. ein Insulinmangel auf den Knochen und auf das Erreichen der „peak bone mass“ auswirken können (Leidig-Bruckner, Ziegler, 2001), konnte nicht erhoben werden. Allerdings gibt es Studien mit einigen tausend Diabetikern, in denen der HbA1c-Wert kontinuierlich über 6-9 Jahre notiert und auf die Entstehung und Progression diabetischer mikroangiopathischer Komplikationen bezogen wurde. Es konnte gezeigt werden, dass bei schlechter Diabeteseinstellung mit einem Durchschnitts-HbA1c-Wert, der 1 bis 2 Prozentpunkte über der Normwertgrenze (in diesen Studien 7%) lag, insbesondere Retinopathien und Nephropathien gehäuft auftraten (Mayer, Davidson, 2001). Möglicherweise wäre in der vorliegenden Studie doch ein Zusammenhang zwischen der Stoffwechseleinstellung und dem Auftreten einer Osteopathie beobachtet worden, wenn man einen Durchschnitts-HbA1c-Wert über mehrere Jahre berücksichtigt hätte. Dies war aber in der vorliegenden Studie nicht möglich. Diese Faktoren sollten bei der Beurteilung eines möglichen Zusammenhangs zwischen der Qualität der Diabeteseinstellung und einer diabetischen Osteopathie berücksichtigt werden.

Patienten mit Diabetes mellitus Typ1 waren in dieser Studie auf eine Insulintherapie eingestellt. Typ1-Diabetiker leiden an einem Insulinmangel, somit fehlt der natürliche anabole Effekt des Insulins auf den Knochen. Vor allem zu Beginn der Erkrankung kommt es zu Knochenmassenverlusten und zu einer gesteigerten Osteoklastenaktivität. Wenn exogen Insulin zugeführt wird, kommt es wieder zu einer Förderung der Osteoblastenfunktion, sogar zu einer reaktiven Überfunktion der Osteoblasten. Ein neues Gleichgewicht stellt sich ein, wobei sowohl die Osteoklasten als auch die Osteoblasten vermehrt tätig sind (Epstein, 1989). Entsprechend zu diesen Vorgängen, bei denen sich ein neues Knochengleichgewicht einstellt, dürfte also ein Knochendichteverlust keine unbedingte Folge eines Typ1-Diabetes sein. Wichtig ist aber eine ausreichende Insulinzufuhr.

In den zahlreichen Studien über Typ1-Diabetes mellitus wurde eine Koinzidenz zwischen reduziertem Knochenmineralgehalt und der Anwesenheit mikroangiopathischer

Komplikationen wie Retinopathie und Neuropathie beobachtet. Diese Beobachtung wies darauf hin, dass der diabetische Knochenmassenverlust ebenfalls als eine mögliche Spät komplikation des Diabetes mellitus angesehen werden sollte (Leidig-Bruckner, Ziegler, 2001). Auch in der vorliegenden Studie wurde ein Zusammenhang zwischen reduzierter Knochenmasse (T-Score, AD-SoS), reduzierter Knochenqualität (UBPI), vorhandenen Frakturen oder einer Abnahme der Körpergröße und den mikroangiopathischen Komplikationen untersucht. Bei den Typ1-Diabetikern in dieser Studie zeigte weder die Retinopathie noch die Polyneuropathie oder Nephropathie einen Zusammenhang mit den Knochenparametern T-Score, AD-SoS, UBPI, noch mit aufgetretenen Frakturen oder einer Abnahme der Körpergröße. Da aber bei den Typ1-Diabetikern die Anzahl der an den jeweiligen Mikroangiopathien Erkrankten sehr gering ausfiel, liegt der Verdacht nahe, dass für diese Untersuchung die Patientengruppe der Typ1-Diabetiker zu gering war.

5.2.2 Typ2-Diabetes mellitus

Beim Typ2-Diabetes mellitus sind die Daten über Veränderungen der Knochenmineraldichte viel heterogener als beim Typ1-Diabetes mellitus. Knochendichtemessungen am Wirbelkörper bzw. am Femurhals mittels des DXA-Verfahrens zeigten größtenteils entweder keine signifikanten Unterschiede zwischen Typ2-Diabetikern und einer gesunden Kontrollgruppe (Isaia et al., 1999; Tuominen et al., 1999) oder erhöhte BMD-Werte bei Typ2-Diabetikern (Christensen and Svendsen, 1999). Erniedrigte Knochendichtewerte im Vergleich zu einer gesunden Kontrollgruppe wurden nur selten gefunden (Wakasugi et al., 1989). Es wurde ein möglicher direkter Einfluss des Insulins auf den Knochenmetabolismus vermutet, wobei die noch vorhandene Restinsulinsekretion beim Typ2-Diabetes mellitus einen Knochenmassenverlust verhindern würde (Leidig-Bruckner, Ziegler, 2001). In einer aktuellen Studie mit Typ2-Diabetikern wurden bei beiden Geschlechtern positive Korrelationen zwischen der Knochendichte und der Insulinresistenz beobachtet. Es wurde die Vermutung geäußert, dass die Hyperinsulinämie die Knochendichte sowohl direkt wie auch indirekt (über den BMI) beeinflussen könnte (Dennison et al., 2004).

Andere Studien vermuteten zusätzlich, dass die Hyperinsulinämie einen negativen Effekt auf das Sexual-Hormon bindende Globulin (SHBG) haben könnte, wodurch der Anteil an freien Geschlechtshormonen ansteigen und sich positiv auf die Knochendichte auswirken könnte (El Miedany, 1999).

Neben den verschiedenen Pathomechanismen, die zu einer Veränderung der Knochenmasse geführt haben könnten, könnten genauso gut verschiedene Stadien der Krankheit zum Zeitpunkt der klinischen Untersuchung zu diesen gegensätzlichen Ergebnissen der Knochendichtemessungen bei Typ2-Diabetikern beigetragen haben (Leidig-Bruckner, Ziegler, 2001). In einer weiteren Studie wurde der Grund, warum die meist adipöseren Typ2-Diabetiker weniger an einer Osteopenie oder Osteoporose leiden, darin gesehen, dass Übergewicht mit einer Zunahme an Knochenmasse und einer reduzierten Osteoporoseinzidenz vergesellschaftet ist (Mathey et al., 2002). Eine japanische Studiengruppe untersuchte 168 Patienten mit nicht-insulinabhängigem Diabetes mellitus mittels einer Knochendichtemessung an den Händen und fand bei 26% eine verringerte Knochenmasse, bei 12% sogar eine extrem verringerte. Dabei stellten sie fest, dass die Breite des kortikalen Knochens und das Knochenvolumen beim Diabetes relativ gut erhalten war, hingegen der Knochenmineralgehalt verringert, was sich von den Befunden bei einer typischen Osteoporose unterscheidet. Das relativ gut erhaltene Knochenvolumen könnte auch erklären, warum bei dieser Art der Osteopathie kein erhöhtes Frakturrisiko vorlag (Ishide et al., 1985).

In der vorliegenden Studie zeigten sich hinsichtlich der Knochenmasse (AD-SoS, T-Score) signifikante Unterschiede zwischen den Typ2-Diabetikern und dem Vergleichskollektiv und auch zwischen Typ2- und Typ1-Diabetikern. Die Typ2-Diabetiker hatten dabei durchschnittlich die niedrigste Knochenmasse und lagen deutlich im osteopenischen Bereich. Beim UBPI, dem Knochenstrukturwert, gab es keine signifikanten Unterschiede.

Die BMI-Mittelwerte für Typ2-Diabetiker/–innen lagen in dieser Studie im Durchschnitt höher als beim Vergleichskollektiv und bei den Typ1-Diabetikern. Nach der Aussage von Mathey müssten also die schwereren Typ2-Diabetiker auch eine höhere

Knochendichte im Vergleich aufweisen (Mathey et al., 2002), dies war hier aber nicht der Fall.

Ganz im Widerspruch zu der sonst immer wieder bestätigten Annahme, dass ein hoher BMI eine hohe Knochendichte zur Folge hat, zeigte sich in der vorliegenden Studie, wie auch schon von Benitez und Rico beschrieben, ein negativer Zusammenhang zwischen dem BMI und der Knochendichte (Benitez et al., 2000; Rico et al., 2001).

Patienten mit sehr hohen BMI-Werten haben oft auch sehr adipöse Finger. Der überdurchschnittlich starke Weichteil- bzw. Fettgewebsmantel oder Ödeme zwischen Haut und Knochen verlangsamen die Transmission der Ultraschallwelle und liefern Knochendichtewerte, die nur eingeschränkt glaubhaft erscheinen (Johansen et al., 1997). Möglicherweise wurden hierdurch Knochendichtewerte falsch niedriger gemessen.

Auch die erhaltene Insulinsekretion beim Typ2-Diabetiker, welche einen Knochenmassenverlust verhindern sollte (Leidig-Bruckner, Ziegler, 2001), hatte in dieser Studie offensichtlich keine positive Wirkung auf den Knochen. Allerdings wurden ca. $\frac{2}{3}$ der Typ2-Diabetiker schon mit Insulin therapiert, was indiziert ist, wenn die Insulinproduktion des eigenen Pankreas abnimmt und durch keine andere Therapieoption ein normaler Glucosstoffwechsel mehr gewährleistet ist. Die meisten Typ2-Diabetiker waren somit, ähnlich wie die Typ1-Diabetiker, von einem zumindest relativen Insulinmangel betroffen, welcher durch exogen zugeführtes Insulin ausgeglichen werden musste. Dabei ist es zweifelhaft, ob durch exogen zugeführtes Insulin der anabole Insulineffekt auf den Knochen gleichwertig und ausreichend ersetzt werden kann. Interessant wäre es zu untersuchen, ob es hinsichtlich der Knochendichte einen Unterschied gibt zwischen kontinuierlicher Insulinzufuhr mit einer Insulinpumpentherapie oder einer intensivierten konventionellen Insulintherapie (ICT) einerseits und einer konventionellen Insulintherapie mit vorgegebenen Insulindosen und starrem Mahlzeitenregime andererseits. In dieser Studie war ein solcher Vergleich aufgrund einer zu geringen Anzahl an Personen mit den verschiedenen Insulintherapien nicht möglich.

Von 131 Typ2-Diabetikern wurden 4 mit einer Diät behandelt, 48 mit oralen Antidiabetika und 79 benötigten Insulin.

Es zeigten sich keine signifikanten Unterschiede bei Patienten unter den Therapieformen Diät, orale Antidiabetika und Insulin in Bezug auf die Knochenwerte: T-Score, AD-SoS, UBPI oder Frakturen und Körpergrößenverlust. Die Theorie, dass Typ2-Diabetiker mit noch ausreichender eigener Insulinproduktion, die nur diätetisch oder mit oralen Antidiabetika behandelt werden, höhere Knochendichtewerte haben als Typ2-Diabetiker, die Insulin exogen zuführen müssen, scheint in der vorliegenden Studie widerlegt. Typ2-Diabetiker in dieser Studie, welche diätetisch oder mit oralen Antidiabetika therapiert wurden, zeigten keine höheren Knochendichtewerte als Typ2-Diabetiker unter Insulintherapie. Im Umkehrschluss konnte allerdings auch kein Vorteil einer Insulintherapie für die Knochenmasse nachgewiesen werden. Dabei kann man jedoch nicht sicher sein, dass bei allen Patienten mit ihrer jeweiligen Therapie der Glukosestoffwechsel optimal eingestellt war. Im Gegensatz zu dieser Studie fand eine Untersuchung belgischer Patienten bei ca. 40% der Typ2-Diabetiker erhöhte Knochendichtewerte, wobei die höchsten Knochendichtewerte bei Patienten mit oraler antidiabetischer Therapie gefunden wurden. Gleichzeitig waren diese Patienten auch die mit dem höchsten Körpergewicht (Rosenbloom, 2004). Wiederum eine andere Studie fand eine deutlich verringerte Knochenmasse bei Patienten, die mit oralen Antidiabetika behandelt wurden verglichen mit denen, die Insulin injizierten. Dabei vermutete diese Studiengruppe einen direkt anabolen Effekt der Insulintherapie auf den Knochen durch Stimulation der Aminosäureaufnahme in den Knochen, der Kollagensynthese und der intestinalen Kalziumabsorption (Levin et al., 1976).

Oben genannte Studien fanden also sehr unterschiedliche Ergebnisse zu diesem Thema. Eine klare Aussage darüber, welche Therapie am besten osteoprotektiv wirkt, fehlt.

In den meisten Studien konnte kein Zusammenhang zwischen der Diabeteseinstellung (HbA1c) und dem Risiko einer Osteoporose gezeigt werden (Leidig-Bruckner, Ziegler, 2001).

Auch in vorliegender Studie erwies sich bei den Typ2-Diabetikern, genau wie bei den Typ1-Diabetikern, die Qualität der Diabeteseinstellung als ein prognostisch nicht sig-

nifikanter Faktor für das Vorhandensein einer verminderten Knochendichte. Die Probleme und Einschränkungen bei der einmaligen Bestimmung des HbA1c-Wertes wurden im Abschnitt über die Typ1-Diabetiker schon ausführlich beschrieben und gelten in gleicher Weise für den Typ2-Diabetes mellitus.

Auch bei den Typ2-Diabetikern wurde eine Korrelation zwischen Diabetesdauer und Knochendichte untersucht.

In einer Studie zeigte sich bei Typ1-Diabetikern eine Zunahme der Knochendichte mit längerer Dauer des Diabetes, bei Typ2-Diabetikern jedoch hatte die Diabetesdauer auf die Knochendichte keinen Effekt (Levin et al. 1976).

Auch in der vorliegenden Studie ergab sich keine Korrelation zwischen der Diabetesdauer bei Typ2-Diabetikern und den Knochenwerten T-Score, AD-SoS, UBPI oder Frakturen und einer Abnahme der Körpergröße. Eine Tendenz wie bei den Typ1-Diabetikern, bei denen mit längerer Diabetesdauer schlechtere Knochenwerte gefunden wurden, war nicht ersichtlich.

In der oben genannten Studie von Levin mit 101 Typ2-Diabetikern, in der 60% von einem über 10%igen Knochenmassenverlust betroffen waren, wobei kein Zusammenhang dieser verminderten Knochendichte zur Diabeseinstellung oder -dauer gefunden wurde, kamen als Ursache für diesen Knochenverlust eher konstitutionelle als metabolische Faktoren in Betracht (Levin et al., 1976).

Es wurde auch bei den Typ2-Diabetikern ein möglicher Zusammenhang zwischen den diabetischen mikroangiopathischen Folgeerkrankungen Retinopathie, Polyneuropathie und Nephropathie und den Knochenwerten AD-SoS, T-Score, UBPI, Frakturen und einer Abnahme der Körpergröße untersucht. Hier fanden sich sehr ähnliche Korrelationen wie für die gesamte Diabetikergruppe.

Bei der Polyneuropathie verstärkte sich der signifikante Zusammenhang mit dem UBPI noch. Zusätzlich zeigte sich eine, nur knapp nicht signifikante, Korrelation mit dem T-Score und AD-SoS. Wie schon besprochen, sagt dieses Ergebnis aus, dass eine Neuropathie gehäuft mit einer reduzierten Knochenqualität und auch in gewissen Ausmaß

mit einer reduzierten Knochenmasse auftrat. Die Erkrankung des Nervensystems wurde als die zugrundeliegende Ursache für den Knochenabbau angesehen.

Die Nephropathie korrelierte, wie bei der gesamten Diabetikergruppe, mit einer Abnahme der Körpergröße. Bei den Typ2-Diabetikern kam ein knapp signifikanter Zusammenhang zwischen der Nephropathie und dem UBPI hinzu. Wie oben bereits diskutiert, kann eine Nephropathie zur verstärkten Knochenresorption führen. Demzufolge kann es zu einer verminderten Knochenstruktur (UBPI) und auch zu Wirbelkörperfrakturen mit Abnahme der Körpergröße kommen.

5.2.3 Frakturen bei Patienten mit Typ1- und Typ2-Diabetes mellitus

Die klinische Bedeutung der Osteopenie und Osteoporose wird durch das erhöhte Risiko für Frakturen unterstrichen. Eine Studie fand ein in etwa zweifach erhöhtes Frakturrisiko bei Diabetikern im Vergleich zu Nicht-Diabetikern (Bouillon, 1991). Hingegen konnte eine andere Studiengruppe unter 986 Diabetikern, verglichen mit einer alters- und geschlechtsangepassten Kontrollgruppe, kein erhöhtes Risiko für osteoporotische Frakturen feststellen. Das Frakturrisiko lag sogar in einigen Fällen bei Diabetikern unter dem von Gesunden (Heath et al., 1980). Das führte zur Schlussfolgerung, dass die beobachtete Osteopathie bei Diabetikern klinisch irrelevant sei und keiner medizinischen Konsequenzen bedarf (Leidig-Bruckner, Ziegler, 2001). Eine weitere Studie berichtete jedoch über ein signifikant häufigeres Auftreten von Hüftfrakturen bei Patientinnen mit Diabetes mellitus Typ1 verglichen mit Nicht-Diabetikerinnen. Bei Männern mit Typ1-Diabetes mellitus war das Risiko für Hüftfrakturen nicht signifikant erhöht. Bei Typ2-Diabetikerinnen in dieser Studie zeigte sich ein minimal erhöhtes Frakturrisiko nur bei den Frauen mit einer Diabetesdauer länger als 5 Jahre. Bei den übrigen Frauen und bei Männern mit Typ2-Diabetes mellitus fand sich kein erhöhtes Risiko (Forse'n et al., 1999). Wie schon erwähnt, fand eine japanische Studiengruppe bei Typ2-Diabetikern relativ gut erhaltene Knochendicken und -volumina, jedoch einen im Durchschnitt verminderten Knochenmineralgehalt. In dem relativ gut erhaltenen Knochenvolumen sahen sie den Grund für das nicht erhöhte Frakturrisiko bei Diabetikern (Ishide et al., 1985).

In der vorliegenden Studie waren hingegen bei den Typ1-Diabetikern 11%, bei den Typ2-Diabetikern 6,5% von Insuffizienzfrakturen betroffen. Als Insuffizienzfraktur bezeichnet man eine Stressfraktur, also eine partielle oder komplette Fraktur, die durch nicht gewaltsame Belastung in rhythmischer, wiederholter und unterschwelliger Weise entsteht, wenn diese in einem Knochen mit veränderter Struktur und verminderter Belastbarkeit auftritt (Adler, 1989). Im Vergleichskollektiv hatte niemand eine Insuffizienzfraktur, da dies als Ausschlusskriterium galt. Der Anteil der von einem Körpergrößenverlust betroffenen Patienten lag in beiden Diabetikergruppen etwa gleich hoch bei ca. 41%.

Ein erhöhtes Frakturrisiko schien in mehreren Studien unabhängig von Knochendichte und Knochenqualität zu sein. So konnte trotz erhöhter BMD-Werte bei Typ2-Diabetikern ein keinesfalls vermindertes Frakturrisiko beobachtet werden (Dennison et al., 2004). Eine andere Studie berichtete über ein zweifach erhöhtes Auftreten distaler Radiusfrakturen bei Diabetikerinnen (Vogt et al., 2002).

In einer weiteren Studie mit Typ2-Diabetikerinnen war wiederum das Frakturrisiko erhöht, obwohl die Diabetikerinnen höhere BMD-Werte hatten als Frauen ohne Diabetes mellitus. Eine Erklärung dafür sah man in den diabetischen Folgeerkrankungen (Retinopathie, Neuropathie, Diabetisches Fußsyndrom), welche mit einem erhöhten Frakturrisiko einhergehen können (Schwartz et al. 2001). Auch andere Untersuchungen ergaben, dass die Entwicklung osteoporotischer Frakturen nicht nur auf direkt knochenbezogenen Faktoren wie verringerter Knochenmasse und verschlechterter Knochenqualität infolge des Diabetes mellitus beruht. Sie wird hingegen auch durch diabetesbezogene Risikofaktoren für Stürze wie verschlechterte Sehkraft, Neuropathie oder Muskelinsuffizienz beeinflusst (Leidig-Bruckner, Ziegler, 2001).

Eine andere Überlegung war, dass ein Diabetes mellitus eine Abnahme der Knochenstabilität verursachen könnte, die durch die Messung der BMD nicht erfasst werden kann (Schwartz et al., 2001).

In der vorliegenden Studie wurde nach Korrelationen zwischen dem anamnestisch erfragten Vorhandensein von Insuffizienzfrakturen oder einer Abnahme der Körpergröße

und den Knochenwerten T-Score, AD-SoS und UBPI gesucht. Sowohl für die gesamte Diabetikergruppe, als auch für Typ1- und Typ2-Diabetiker getrennt, zeigte sich kein Zusammenhang zwischen Insuffizienzfrakturen und T-Score-, AD-SoS- oder UBPI-Werten. Frakturen traten scheinbar unabhängig von der Höhe der Knochenmasse und der Qualität des Knochens auf. Interessant jedoch war, dass eine Abnahme der Körpergröße sehr wohl mit T-Score, AD-SoS und UBPI korrelierte. Das Ergebnis besagt also, dass eine Abnahme der Körpergröße umso häufiger auftrat, je geringer die Werte für Knochendichte und Knochenqualität waren. Wenn man die Typ1-Diabetiker getrennt betrachtet, findet man bis auf die untereinander korrelierenden Knochenwerte T-Score, AD-SoS und UBPI, keine signifikanten Zusammenhänge mehr. Es könnte sein, dass bei Typ1-Diabetes mellitus ein inhaltlicher Zusammenhang aufgrund der niedrigen Patientenzahl mit Frakturen (nur 4 Patienten) verschwindet.

Der schon erwähnten Überlegung folgend, dass nicht nur verminderte Knochendichte- und -strukturwerte für Frakturen verantwortlich sein können, sondern auch diabetische Spätkomplikationen wie Retinopathie oder Polyneuropathie möglicherweise gehäuft Stürze und Frakturen zur Folge haben können, wurde dieser möglichen Korrelation nachgegangen. Es ließ sich jedoch kein Zusammenhang zwischen einer Visusabnahme oder einer Erkrankung des Nervensystems und dem Vorhandensein von Frakturen nachweisen. Man sollte jedoch berücksichtigen, dass die Daten über eine Retinopathie, Neuropathie und über Frakturen nur anamnestisch erhoben wurden. Es wäre gut vorstellbar, dass doch mehr Patienten von unbemerkt gebliebenen, nicht diagnostizierten oder inkorrekt bezeichneten Insuffizienzfrakturen betroffen waren. Auch war in dieser Studie eine objektive Diagnostik an Augen oder Nervensystem zur Überprüfung der anamnestischen Angaben nicht möglich. Laut Schwartz sollte ein Diabetes mellitus als Risikofaktor für bestimmte Frakturen angesehen werden (Schwartz et al., 2001). So war in der oben genannten Studie das Risiko für Hüft- und proximale Humerusfrakturen erhöht. Eine Insulintherapie war mit einem erhöhten Risiko für Metatarsal- und Calcaneusfrakturen assoziiert (Schwartz et al., 2001). Diese Studie unterstreicht die Notwendigkeit einer aggressiveren Suche nach den Risikofaktoren für Frakturen bei Diabetikern. Auch sollte weiter untersucht werden, welche Bedeutung Diabetesfolge-

erkrankungen und eine erhöhte Sturzgefahr für die Korrelation zwischen Diabetes mellitus und Frakturrisiko haben. Das wäre vor allem für die Prävention von Knochenbrüchen bei Diabetikern wichtig.

5.2.4 Regressionsanalysen

Mittels einer Regressionsanalyse sollte diese Studie ermitteln, welche Faktoren unter Alter, BMI, Geschlecht, Nikotin, Alkohol, Milch, Bewegung, Familienanamnese, Diabetestyp, -dauer, -therapie und -einstellung für die Entwicklung einer Osteopenie und Osteoporose von Bedeutung sind. Dabei zeigte sich, dass nur das Alter, das Geschlecht und der BMI einen signifikanten Einfluss auf die Knochendichtewerte AD-SoS und T-Score hatten, für den Knochenstrukturwert UBPI waren sogar nur Alter und Geschlecht relevant. Der Einfluss aller anderen Faktoren blieb unter dem Signifikanzniveau. In Bezug auf Alter und Geschlecht bestätigte diese Studie somit Tatsachen, die schon lange als gesichert galten. Früher durchgeführte Studien konnten alle eine verstärkte Knochendichteabnahme um das 50. Lebensjahr feststellen (Gallagher et al., 2002; Marcus, 2002; Melton et al., 1998; Ray et al., 1997; Rizzoli et al., 2001; Selby et al., 2000; Warming et al., 2002). Bei Frauen entspricht dieser Zeitraum der Peri- bzw. Postmenopause. Obwohl bei Männern kein der Menopause vergleichbares Ereignis existiert, ist bekannt, dass auch in der männlichen Bevölkerung um das 50. Lebensjahr ein Knochenmassenverlust einsetzt, der zu einer deutlichen Zunahme von Wirbelkörper- und Schenkelhalsfrakturen führt (Melton et al., 1998; Ray et al., 1997; Rizzoli et al., 2001; Selby et al., 2000; Warming et al., 2002). Wie schon vielfach gezeigt (Cumings & Melton, 2002; Selby et al., 2000; Warming et al., 2002), wiesen auch in der vorliegenden Studie die Frauen signifikant niedrigere Knochendichtewerte als gleichaltrige Männer auf. Bei adipösen Personen produziert das im Vergleich zu Normalgewichtigen zusätzlich vorhandene Fettgewebe aus Androgenen Östrogene. Der erhöhte Spiegel an freiem Östrogen wirkt sich dann positiv auf den Knochenstoffwechsel aus (Heshmati et al., 1997; Khoslar et al., 1998). Deshalb besteht normalerweise ein positiver Zusammenhang zwischen dem Körpergewicht und der Knochendichte. Hawker deklarierte folgende Größen als für eine niedrige Knochenmasse so-

wohl bei DXA- als auch QUS-Messungen unabhängige Einflussfaktoren: niedriger BMI, Menarche vor dem 15. Lebensjahr und Bewegungsmangel im Erwachsenenalter (Hawker et al., 2002). Im Gegensatz dazu zeigten sich in der vorliegenden Studie bei hohem BMI die niedrigsten AD-SoS und T-Score Werte in allen untersuchten Gruppen. Man könnte theoretisch vermuten, dass die schwereren Personen sich auch weniger sportlich betätigen und so Muskel- und Knochenmasse mit der Zeit abgebaut werden. Kurz gefasst, könnte der Bewegungsmangel den positiven Effekt eines hohen BMI auf den Knochen negativieren.

Analog zu oben stehender Analyse wurde ergänzend untersucht, welche von den folgenden Faktoren Diabetestyp, -dauer, -therapie und -einstellung, Alter und Geschlecht auf das Vorhandensein von Retinopathie, Polyneuropathie und Nephropathie einen Einfluss hatten. Erwartungsgemäß zeigte sich, dass bei allen drei diabetischen Folgeerkrankungen der nicht beeinflussbare Faktor Diabetesdauer eine signifikante Rolle für das Auftreten der Mikroangiopathien spielte. Je länger die Patienten an einem Diabetes mellitus litten, umso größer war demzufolge die Wahrscheinlichkeit für das Vorhandensein eines oder mehrerer Diabeteskomplikationen.

Für das Auftreten einer Retinopathie war in vorliegender Studie auch der Diabetes-Typ entscheidend, wobei der Typ1-Diabetes signifikant häufiger mit einer Retinopathie vergesellschaftet war. Die durchschnittlich längere Diabetesdauer bei Typ1-Diabetikern war wahrscheinlich mit für diesen Effekt verantwortlich.

6 Zusammenfassung

Die Frage der hier vorliegenden Studie war die Beeinflussung des Knochens bzw. des Knochenmetabolismus durch eine diabetische Stoffwechsellage. Es sollte untersucht werden, ob Diabetiker getrennt nach Typ1- und Typ2–Diabetes mellitus häufiger eine Osteopenie oder Osteoporose entwickeln als eine gesunde Kontrollgruppe. Bei der Durchführung der Studie war also der Diabetestyp sowie die Diabetesdauer, die Diabetestherapie und die Diabeteseinstellung (HbA1c) zu berücksichtigen. Auch ein möglicher Zusammenhang zwischen diabetischen mikroangiopathischen Folgeerkrankungen und dem Osteoporoserisiko wurde untersucht.

Der Diabetes-Typ war für die Ergebnisse entscheidend. Während bei Typ1-Diabetikern (n=35) die Knochenmasse (AD-SoS, T-Score) und die Knochenstruktur (UBPI) ähnlich der des Vergleichskollektivs war, war bei den Typ2-Diabetikern (n=153) die Knochenmasse sowohl im Vergleich zu der von Typ1-Diabetikern als auch zu der des Vergleichskollektivs signifikant erniedrigt ($p < 0,05$) und deutlich im osteopenischen Bereich. Die Knochenstruktur (UBPI) zeigte keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen.

Beim Typ1-Diabetes mellitus gab es einen Trend zu einer negativen Korrelation zwischen Diabetesdauer und dem T-Score, AD-SoS und UBPI, was ein erhöhtes Risiko für Osteopenie und Osteoporose mit längerer Diabetesdauer bedeuten würde.

Ansonsten konnte weder bei Typ1- noch bei Typ2-Diabetikern ein Zusammenhang zwischen den Einflussfaktoren Diabetestherapie oder Stoffwechseleinstellung (HbA1c) und dem Risiko einer Osteoporose (T-Score $< -3,2$ SD) gezeigt werden.

Bei den Typ2-Diabetikern korrelierte eine vorhandene Polyneuropathie signifikant negativ ($p=0,005$) mit dem UBPI und knapp nicht signifikant negativ mit T-Score ($p=0,079$) und AD-SoS ($p=0,073$). Demnach war in dieser Studie eine Erkrankung des Nervensystems mit einer Verschlechterung der Knochenstruktur und auch in geringem

Maße mit einer Verringerung der Knochenmasse vergesellschaftet. Eine vorhandene Nephropathie bei Typ2-Diabetikern korrelierte positiv ($p=0,004$) mit einer Abnahme der Körpergröße und knapp negativ ($p=0,051$) mit dem UBPI.

Bei Diabetikern sollten in Bezug auf eine generalisierte diabetische Osteopathie das diagnostische und therapeutische Ausmaß dem individuellen Risikoprofil und den Gegebenheiten angepasst werden. Allerdings ist ein generelles Screening auf Osteoporose bei allen Patienten mit Diabetes mellitus Typ1 oder 2 nicht zu vertreten. Dazu sind die Ergebnisse der bisherigen Studien über das Osteoporoserisiko bei Diabetikern zu unterschiedlich. Wie auch bei Patienten ohne Diabetes mellitus, sollte bei Diabetikern auf ein knochenprotektives Verhalten geachtet werden (ausreichende Kalzium- und Vitamin-D-Zufuhr, Bewegung, Vermeidung potentieller Osteoporoserisikofaktoren). Bei osteoporosegefährdeten Patienten (positive Familienanamnese, Hormondefizienz, Medikamenteneinnahme, Immobilität und fortgeschrittenes Alter, weibliches Geschlecht) sollte in Zukunft vermehrt der Knochenstatus anhand einer Knochendichtemessung untersucht werden, um frühzeitig therapeutisch intervenieren zu können und Komplikationen wie Insuffizienzfrakturen zu vermeiden. Die Quantitative Ultrasonometrie ist als geeignete Methode zur Osteoporosefrüherkennung anzusehen und für ein breites Screening einsetzbar. In der vorliegenden Studie hat sich der I.G.E.A. Bone Profiler als praktikables und einfach anzuwendendes Gerät bewährt, welches gut reproduzierbare Ergebnisse liefert.

7 Literaturverzeichnis

Adler CP (1997)

Knochenkrankheiten: Diagnostik mikroskopischer, histologischer und radiologischer Strukturveränderungen des Skeletts.

2. Auflage; Springer, Berlin.

Adler CP (1989)

Pathologic bone fractures: definition and classification.

Langenbecks Arch Chir Suppl.II .Verh Dtsch Ges Chir: 479-486.

Adler CP (1998)

Normale Histologie des Knochens.

In: Histopathologie: Lehrbuch und Atlas zur allgemeinen und speziellen Pathologie, 12. Auflage, (Hrsg: Thomas C), Schattauer, Stuttgart: 367-369.

Albright F, Reifenstein EC (1948)

Bone development in diabetic children: a roentgen study.

Am J Med Sci 174: 313-319.

Alenfeld FE, Wüster C, Funck C, Pereira-Lima JF, Fritz T, Meeder PJ, Ziegler R (1998)

Ultrasound measurements at the proximal phalanges in healthy women and patients with hip fractures.

Osteoporosis Int 8: 393-398.

Andersson GB, Bostrom MP, Eyre DR, Glaser DL, Hu SS, Lane JM, Melton LJ 3rd, Myers ER, Seeger LL and Weinstein JN (1997)

Consensus summary on the diagnosis and treatment of osteoporosis.

Spine 22: 63-65.

Arbeitsgruppe Osteoporose LMU-München (1996)

Empfehlungen zu Prävention, Diagnostik und Therapie der Osteoporose.

Ludwig Maximilian Universität München.

Auwerx J, Dequeker J, Bouillon R, Geusens P, Nijs J (1988)

Mineral metabolism and bone mass at peripheral and axial skeleton in diabetes mellitus.

Diabetes 37: 8-12.

Backhaus K, Erichson B, Plinke W, Weiber R (1994)

Multivariate Analysemethoden.

7. Auflage, Springer-Berlin.

Barkmann R, Lüsse S, Stampa B, Sakata S, Heller M, Glüer CC (2000)
Assessment of the geometry of human finger phalanges using quantitative ultrasound
in vivo.
Osteoporosis Int 11: 745-755.

Barrett-Connor E, Grady D, Sashegyi A, Anderson PW, Cox DA, Hozowski K, Rautaharju P, Harper KD (2002)
Raloxifene and cardiovascular events in osteoporotic postmenopausal women: four-
year results from the MORE (Multiple Outcomes of Raloxifene Evaluation) random-
ized trial.
JAMA 287: 847 – 857.

Bartl R (2001)
Osteoporose: Prävention – Diagnostik – Therapie
Thieme Verlag Stuttgart – New York: V-IV.

Bass S, Pearce G, Bradney M et al. (1998)
Exercise before puberty may confer residual benefits in bone density in adulthood:
studies in active prepubertal and retired female gymnasts.
J Bone Miner Res 13: 500-507.

Bauer D, Glüer C, Cauley J (1997)
Bone ultrasound attenuation predicts fractures strongly and independently of densi-
tometry in older women: a prospective study.
Arch Intern Med 157: 629-634.

Bays H, Mandarino L, DeFronzo RA (2004)
Mechanisms of endocrine disease
Role of the adipocyte, free fatty acids, and ectopic fat in pathogenesis of type2 diabe-
tes mellitus: peroxisomal proliferator-activated receptor agonists provide a rational
therapeutic approach.
JCE & M 89(2): 463-464.

Benitez CL, Schneider DL, Barrett-Connor E, Sartoris DJ (2000)
Hand ultrasound for osteoporosis screening in postmenopausal women.
Osteoporosis Int 11: 203-210.

Blake GM, Fogelman I (1997)
Technical principles of dual energy x-ray absorptiometry.
Semin Nucl Med 27: 210-228.

Blake GM, Fogelman I (2001)
Peripheral or central densitometry: does it matter which technique we use?
J Clin Densitometry 4: 83-96.

Bouillon R (1991)

Diabetic bone disease.

Calcif Tissue Int 49: 155-160.

Bouxein M, Radloff S (1997)

Quantitative ultrasound of the calcaneus reflects the material properties of the calcaneal trabecular bone.

J Bone Miner Res 12: 839-846.

Cameron NE, Eaton SEM, Cotter MA, Tesfaye S (2001)

Vascular factors and metabolic interactions in the pathogenesis of diabetic neuropathy.

Diabetologia 44: 1973-1988.

Cassidy A (2003)

Dietary phytoestrogens and bone health.

J Br Menopause Soc 9: 17-21.

Cheng S, Suominen H, Sakari-Rantala R et al. (1997)

Calcaneal bone mineral density predicts fracture occurrence: a five-year Follow-up study in elderly people.

J Bone Miner Res 12: 1075-1082.

Chesnut CH III, Silverman S, Andriano K et al. For the PROOF Study Group (2000)

A randomized trial of nasal spray salmon calcitonin in postmenopausal women with established osteoporosis: The Prevent Recurrence of Osteoporotic Fractures Study.

N Engl J Med 109: 267-276.

Christensen JO, Svendsen OL (1999)

Bone mineral in pre- and postmenopausal women with insulin-dependent and non-insulin-dependent diabetes mellitus.

Osteoporosis Int 10: 307-311.

Ciulla TA, Amador AG, Zinman B, MDCM, FRCP(C), FACP, (2003)

Diabetic retinopathy and diabetic macular edema.

Pathophysiology, screening, and novel therapies.

Diabetes Care 26: 2653-2664.

Compston JE, Papapoulos SE, Blanchard F (1998)

On behalf of working party from european union member states.

Osteoporosis Int 8: 531-534.

Cooper C (1999)

Epidemiology of osteoporosis.

Osteoporosis Int 2: 2-8.

Cummings SR, Melton LJ (2002)

Epidemiology and outcomes of osteoporotic fractures.
Lancet 18:359: 1761-1767.

Dawson-Hughes B, Harris SS, Krall EA, Dallal GE (1997)

Effect of calcium and vitamin D supplementation on bone density in men and women 65 years of age or older.
N Engl J Med 337: 1437-1443.

Delmas PD, Eastell R, Garnero P, Seibel MJ and Stepan J for the Committee of Scientific Advisors of the International Osteoporosis Foundation (2000)

The use of biochemical markers of bone turnover in osteoporosis.
In: Osteoporosis Int. (2000) Suppl. 6: 2-17.

Dempster DW (1995)

Bone remodeling.

In: Osteoporosis: etiology, diagnosis and management, 2nd edition (eds: Riggs L.; Melton L.J. III).
Lippincott-Raven, Philadelphia: 67-92.

Dertina D, Loro ML, Sayre J, Kaufman F, Gilsanz V (1998)

Childhood bone measurements predict values at young adulthood.
Bone 23: 288.

Dennison EM, Syddall HE, Sayer AA, Craighead S, Phillips DIW, Cooper C (2004)

Type 2 diabetes mellitus is associated with increased axial bone density in men and women from the Hertfordshire cohort study: evidence for an indirect effect of insulin resistance?
Diabetologia 47: 1963-1968.

Deutsche Arbeitsgemeinschaft Osteoporose (2002)

Die Leitlinien des Dachverbandes Osteologie zur Osteoporose.
Hrsg: Deutsches Grünes Kreuz Kilian Verlag, Marburg.

Di Mario U, Pugliese G (2001)

15th Golgi lecture: from hyperglycaemia to the dysregulation of vascular remodelling in diabetes.
Diabetologia 44: 676-692.

Doniach D, Bottazzo GF, Drexhage HA (1982)

The autoimmune endocrinopathies.

Clinical Aspects of Immunology. Lachmann PJ, Peter K, Eds.
Oxford, U.K. Blackwell: 903-937.

Drenckhahn D, Kugler P (1998)

Bindegewebe.

In: Benninghoff: Makroskopische Anatomie, Embryologie und Histologie des Menschen, 15. Auflage, (Hrsg. Drenckhahn D, Zenker W), Urban & Schwarzenberg, München: 125-141.

Drozdowska B, Pluskiewicz W (2002)

Longitudinal changes in mandibular bone mineral density compared with hip bone mineral density and quantitative ultrasound at calcaneus and hand phalanges. *The British Journal of Radiology* 75: 743-747.

Eastell R (1998)

Treatment of postmenopausal osteoporosis. *N Engl J Med* 338: 736-746.

El Miedany YM, el Gaafary S, el Baddini MA (1999)

Osteoporosis in older adults with non-insulin dependent diabetes mellitus: is it sex related? *Clin Exp Rheumatol* 17: 561-567.

Epstein S (1989)

Diabetes mellitus and abnormalities of bone and collagen metabolism. *Complications of Diabetes mellitus*: 115-124.

Everts V, Delaissé JM, Korper W, Jansen DC, Tigchelaar-Gutter W, Saftig P, Beertsen W (2002)

The bones lining cell: Its role in cleaning howship`s lacunae and initiating bone formation. *J Bone Miner Res* 17: 77-89.

Faulkner KG, von Stetten E, Miller P (1999)

Discordance in patient classification using T-Scores. *J Clin Densitometry* 2: 343-350.

Fleisch H (2001)

Bisphosphonates.

In: *Osteoporosis* (eds: Marcus R, Feldman D, Kelsey J), 2nd edn, Academic Press, San Diego: 449-467.

Forse'n L, Meyer HE, Midthjell K, Edna T-H (1999)

Diabetes mellitus and the incidence of hip fracture: results from the Nord-Trondelag Health survey. *Diabetologia* 42: 920-925.

Fujiwara S, Fukunaga M, Nakamaura T et al. (1998)

Rates of change in spinal bone density among Japanese women. *Calcif Tissue Int* 63: 202-207.

Gallagher JC, Ettinger B, Gass M, Kagan R, McClung B, McClung M, Simon J (2002)
Management of postmenopausal osteoporosis: Position statement of the North American Menopause Society.

Menopause: The Journal of The North American Menopause Society 9: 84-101.

Gehorn-Robey P (1995)

Biochemistry of bone.

In: Osteoporosis: etiology, diagnosis and management, 2nd edition (eds: Riggs L.; Melton L.J., III), Lippincott-Raven, Philadelphia: 41-66.

Glüer CC (1997)

For the International Quantitative Ultrasound Consensus Group.

Quantitative ultrasound techniques for the assessment of osteoporosis: expert agreement on current status.

J Bone Miner Res 12: 1280-1288.

Glüer C, Jergas M, Hans D (1997)

Peripheral measurement techniques for the assessment of osteoporosis.

Semin Nucl Med 27: 229-247.

Glüer CC, Barkmann R (2001)

Aktuelle Kontroversen in der Osteoporosediagnostik.

In: Osteoporose 2001: Gesellschaftliche Bedeutung, Diagnostik, Therapeutische Maßnahmen, (ed: Minne HW), Springer, Berlin: 6-10.

Gordon J, Stewler MD (2004)

Decimal points – Osteoporosis therapy at the 10-year mark.

N Eng J Med 350: 1172-1174.

Goulding A, Cannan R, Williams SM, Gold EJ, Taylor RW, Lewis-Barned NJ (1998)

Bone mineral density in girls with forearm fractures.

J Bone Miner Res 13: 143-148.

Grampp S, Genant H, Mathur A et al. (1997)

Comparison of noninvasive bone mineral measurements in assessing age-related loss, fracture discrimination and diagnostic classification.

J Bone Miner Res 12: 697-711.

Gregg EW, Kriska AM, Salamone LM et al. (1997)

The epidemiology of quantitative ultrasound: a review of the relationships with bone mass, osteoporosis and fracture risk.

Osteoporosis Int 7: 89-99.

Guglielmi G, Cammisa M, De Serio A, Scillitani A, Chiodini I, Carnevale V, Fusili S (1999)

Phalangeal US velocity discriminates between normal and vertebrally fractured subjects. *Musculoskeletal radiology*.
Eur. Radiol. 9: 1632-1637.

Guillemant J, Le HT, Allemandou A, Cabrol S, Peres G, Guillemant S (1997)
Wintertime vitamin D deficiency in male adolescents.
In: *Vitamin D: chemistry, biology and clinical applications of the steroid hormone: proceedings of the tenth workshop on Vitamin D*, Strasbourg, France, May 1997
(eds: Norman AW, Bouillon R, Thomasset M), Riverside (Calif): University of California: 715-716.

Hadji P, Bock K, Hars O, Albert US, Emons G, Schulz KD (2000)
Quantitative ultrasound of the calcaneus in postmenopausal women with spine and hip fracture.
J Clin Densitometry 3: 233-239.

Hadji P, Bock K, Wüster C, Emons G, Gottschalk M, Schulz KD (2001)
Osteodensitometrie: Quo vadis? Möglichkeiten und Grenzen der modernen Osteoporosediagnostik.
Reproduktionsmedizin 17: 261-270.

Hadji P, Hars O, Wüster C, Bock K, Alberts US, Bohnet HG, Emons G, Schulz KD (1999)
Stiffness identifies patients with osteoporotic fractures better than ultrasound velocity or attenuation alone.
Maturitas 31: 221-226.

Haugenauer D, Welch V, Shea B (2000)
Fluoride for the treatment of postmenopausal osteoporotic fractures: A meta-analysis.
Osteoporosis Int. 11: 727-738.

Hans D, Hartl F, Krieg MA, Tahintzi-Zawadynski S (2002)
Knochendichtemessung mit Ultraschall und Screening bei Osteoporose.
Journal für Menopause 9 (4): 20-24, Ausgabe für Deutschland.

Hans D, Srivastav S, Singal C, Barkmann R, Njeh C, Kantorovich E (1999)
Does combining the results from multiple bone sites measured by a new quantitative ultrasound device improve discrimination of hip fracture?
J Bone Miner Res 14: 644-651.

Harangi F, Soltesz G, Mehes K (1989)
Hypercalciuria in children with diabetes mellitus.
Helv paediatr acta 43 (4): 267-271.

Haugeberg G, Orstavik RE, Uhlig T, Falch JA, Halse JI, Kvien TK (2003)

Comparison of ultrasound and X-ray absorptiometry bone measurements in a case control study of female rheumatoid arthritis patients and randomly selected subjects in the population.

Osteoporosis Int 14: 312-319.

Hawker GA, Jamal SA, Ridout R, Chase C (2002)

A clinical prediction rule to identify premenopausal women with low bone mass.

Osteoporosis Int 13: 400-406.

Heaney RP, Abrams S, Dawson-Hughes B, Looker A, Marcus R, Matkovic V, Weaver C (2000)

Peak bone mass.

Osteoporosis Int 11: 985-1009.

Heath H, Melton LJ, Chu CP (1980)

Diabetes mellitus and risk of skeletal fracture.

N Engl J Med 303: 567-570.

Heshmati HM, Khoslar S, Robins SP, Geller N, McAlister CA, Riggs BL (1997)

Endogenous residual estrogen levels determine bone resorption even in late postmenopausal women.

J Bone Mineral Res 12: 121.

Hodsman AB, Hanley DA, Josse R (2002)

Do bisphosphonates reduce the risk of osteoporotic fractures? An evaluation of the evidence to date.

CMAJ 166: 1426-1430.

Holick MF (1999)

Vitamin D: photobiology, metabolism, mechanism of action and clinical applications.

In: Favus MJ, editor. Primer on the metabolic bone disease and disorders of mineral metabolism. 4th ed. Philadelphia: Lippincot Williams & Wilkins: 92-98.

Hough FS (1987)

Alterations of bone and mineral metabolism in diabetes mellitus. II. Clinical studies in 206 patients with type 1 diabetes mellitus.

South African Med J 72: 120-126.

I.G.E.A. GmbH (2001)

DMB Sonic Bone Profiler, Technische Daten.

Isaia GC, Ardisson P, Di Stefano M, Ferrari D, Martina V, Porta M, Tagliabue M, Molinatti GM (1999)

Bone metabolism in type 2 diabetes mellitus.

Acta Diabetol 36: 35-38.

Ishide H, Seino Y, Matsukura S et al. (1985)
Diabetic osteopenia and circulating levels of vitamin D metabolites in type 2 (non-insulin-dependent) diabetes.
Metabolism 34: 797-801.

Isomaa B, Henricsson M, Almgren P, Tuomi T, Taskinen MR, Groop L (2001)
The metabolic syndrome influence the risk of chronic complications in patients with Typ II diabetes.
Diabetologia 44: 1148-1154.

Johansen A, Stone MD (1997)
The effect of ankle oedema on bone ultrasound assessment at the heel.
Osteoporosis Int 7: 44-47.

Jude EB, Selby PL, Burgess J, Lilleystone P, Mawer EB, Page SR, Donohoe M, Foster AVM, Edmonds ME, Boulton AJM (2001)
Bisphosphonates in the treatment of Charcot neuroarthropathy a double-blind randomised controlled trial.
Diabetologia 44: 2032-2037.

Jun HS and Yoon JW (2001)
The role of viruses in Type I diabetes: two distinct cellular and molecular pathogenic mechanisms of virus-induced diabetes in animals.
Diabetologia 44: 271-285.

Kanis JA (1994)
Osteoporosis.
Blackwell Science, Oxford.

Kanis JA, Delmas P, Burckhardt P, Cooper C and Torgerson D (1997)
Guidelines for diagnosis and management of osteoporosis. The European Foundation for Osteoporosis and Bone Disease.
Osteoporosis Int 7: 390-406.

Kanis JA, Glüer CC (2000)
An update on the diagnosis and assessment of osteoporosis with densitometry.
Osteoporosis Int 11: 192-202.

Kelley G (1998)
Aerobic exercise lumbar spine bone mineral density in postmenopausal women: a meta-analysis.
J Am Geriatr Soc 46: 143-152.

Khoslar S, Melton LJ, Atkinson EJ, O'Fallon WM, Klee GG, Riggs BL (1998)
Relationship of serum sex steroid levels and bone turnover markers with bone mineral density in men and women: A key role for bioavailable estrogen.

J Clin Endocrinol Metab 83: 2266-2274.

Kleerekoper M, Nelson DA, Flynn MJ (1994)

Comparison of radiographic absorptiometry with dual-energy X-ray absorptiometry and quantitative computed tomography in normal older white and black women.

J Bone Miner Res 9: 1745-1749.

Leidig-Bruckner G, Ziegler R (2001)

Diabetes mellitus a risk for osteoporosis?

Exp Clin Endocrinol Diabetes 109. Suppl 2: 493-514 .

Leon M, Larrodera L, Lledo G, Hawkins F (1989)

Study of bone loss in diabetes mellitus type 1.

Diabetes research and clinical practice 6: 237-242.

Levin ME, Boisseau VC, Avioli LV (1976)

Effects of diabetes mellitus on bone mass in juvenile and adult-onset diabetes.

N Engl J Med 294: 241-245.

Lin YC, Lyle RM, Weaver CM, McCabe LD, McCabe GP, Johnston CC, Teegarden D (2003)

Peak spine and femoral neck bone mass in young women.

Bone 32: 546-553.

Löffler G. (1997)

(1.) Aminosäuren und Polyaminosäuren (Proteine); (2.) Endokrine Gewebe II: Die schnelle Stoffwechselregulation;(3.) Endokrine Gewebe IV: Regulation des Elektrolyt- und Wasserhaushaltes.

Biochemie und Pathobiochemie, 5. Auflage, Springer-Verlag, Berlin, Heidelberg, New York: (1.) 76-77; (2.) 791-809; (3.) 858-863.

Mackelvie KJ, McKay HA, Khan KM, Crocker PR (2001)

A school-based exercise intervention augments bone mineral accrual in pubertal girls.

J Pediatr 139: 501-508.

Manolagas SC (2000)

Birth and death of bone cells: basic regulatory mechanisms and implications for the pathogenesis and treatment of osteoporosis.

Endocr Rev 21: 115-37.

Marcus Robert (2002)

Postmenopausal osteoporosis.

Best Pract Res Clin Obstet Gynaecology 16: 309-327.

Margerison C, Paton LM, Nowson CA, Ferdous HS, Kaymakci B, Wark JD (2002)

Hormone replacement therapy and bone mineral density: a co-twin approach.

Menopause 9: 436-442.

Marshall D (1996)

Meta-analysis of how well measures of bone mineral density predict occurrence of osteoporotic fractures.

Br Med J 312: 1254-1259.

Mathey J, Horcajada-Molteni M-N, Chanteranne B, Picherit C, Puel C, Lebecque P, Cubizoles C, Davicco M-J, Coxam V, Barlet J-P (2002)

Bone mass in obese diabetic Zucker rats: Influence of treadmill running.

Calcified Tissue Int. 70: 305-311.

Mathiassen B, Nielsen S, Johansen JS, Hartwell D, Ditzel J, Rödbro P, Christiansen C (1990)

Long-term bone loss in insulin-dependent diabetic patients with microvascular complications.

J Diabetic Complications 4: 145-149.

Mayer B, Davidson MD (2001)

How do we diagnose diabetes and measure blood glucose control?

Diabetes Spectrum 14: 67-71.

McNair P, Madsbad S, Christiansen C, Faber OK, Transbol I, Binder C (1978)

Osteopenia in insulin-treated diabetes mellitus. Its relation to age at onset, sex and duration of disease.

Diabetologia 15: 87-90.

Mehl B, Delling G, Schlindwein I (2002)

Do markers of bone metabolism reflect the presence of a high-or-low-turnover state of bone metabolism.

Med. Klin. 97: 588-594.

Mele R, Masci G, Ventura V, Biccichi M, Cadossi R (1997)

Three year longitudinal study with quantitative ultrasound at the hand phalanx in a female population.

Osteoporosis Int 7: 550-557.

Melloul D, Marshak S, Cerasi E (2002)

Regulation of insulin gene transcription.

Diabetologia 45: 309.

Melton LJ III., Atkinson EJ, O'Connor MK, O'Fallon WM, Riggs BL (1998)

Bone density and fracture risk in men.

J Bone Miner Res 13 :1915-1923.

Mulleman D, Legroux-Gernot I, Duquesnoy B, Marchandise X, Delcambre B, Cortet B (2002)

Quantitative ultrasound of bone in male osteoporosis.
Osteoporosis Int 13: 388-393.

Munoz-Torres M, Jodar E, Escobar-Jimenez, Lopez-Ibarra PJ, Luna JD (1996)

Bone mineral density measured by dual X-ray absorptiometry in Spanish patients with insulin-dependent diabetes mellitus.
Calcif Tissue Int 58: 316-319.

Neer RM, Arnaud CD, Zanchetta JR, Prince R, Gaich GA, Reginster JY, Hodsmann AB, Eriksen EF, Ish – Shalom S, Genant HK, Wang O, Mitlak BH, Mellstrom D, Oefjord ES, Marcinowska – Suchowierska E, Salmi J, Mulder H, Halse J, Sawicki AZ (2001)

Effect of parathyroid hormone (1-34) on fractures and bone mineral density in postmenopausal women with osteoporosis.
N Engl J Med 344: 1434 – 1441.

Nieves JW, Komar L, Cosman F, Lindsay R (1998)

Calcium potentiates the effect of estrogen and calcitonin on bone mass: review and analysis.
Am J Clin Nutr 67: 18-24.

Okazaki R, Totsuka Y, Hamano K, Ajima M, Miura M, Hirota Y, Hata K, Fukumoto S, Matsumoto T (1997)

Metabolic improvement of poorly controlled noninsulin-dependent diabetes mellitus decreases bone turnover.
JCE & M Vol. 82, No9: 2915-2920.

Pedrazzoni M, Ciotti G, Pioli G, Girasole G, Davoli L, Palummeri E, Passeri M (1989)

Osteocalcin levels in diabetic subjects.
Calcif Tissue Int 45: 331-336.

Pfeifer M, Lehmann R, Minne HW (2001)

Die Therapie der Osteoporose aus dem Blickwinkel einer auf Evidenz basierenden Medizin.

In: Medizinische Klinik 96: 270-276.

Pfeilschifter J (2003)

Die Leitlinien des Dachverbandes Osteologie zur Osteoporose. Einführung und Entwicklungsprozess: Warum Osteoporoseleitlinien?

DVO-Leitlinien zur Osteoporose: 4-11.

Pientka L, Baum E, Götte S, Kruse HP, Lüttje D, Pfeilschifter J, Ringe JD (2003)

Osteoporose des älteren Menschen.

DVO-Leitlinien zur Osteoporose: 41-54.

Pietschmann P, Schernthaner G, Woloszczuk W (1988)
Serum osteocalcin levels in diabetes mellitus: analysis of the type of diabetes and microvascular complications.
Diabetologia 31: 892-895.

Pommer G (1885)
Untersuchung über Osteomalazie und Rachitis.
F.C.W. Vogel, Leipzig.

Powers AC (2001)
Diabetes mellitus, Endocrinology and metabolism, section 1
Principles of internal medicine, Harrison's 15th edition.
Mc Graw Hill Professional: 2109-2115.

Rajbhandari SM, Jenkins RC, Davies C, Tesfaye S (2002)
Charcot neuroarthropathy in diabetes mellitus.
Diabetologia 45: 1085-1096.

Ravn P, Thompson DE, Ross PD, Christiansen C (2003)
Biochemical markers for prediction of 4-year response in bone mass during bisphosphonate treatment for prevention of postmenopausal osteoporosis.
Bone 33: 150-158.

Ray NF, Chan JK, Thamer M, Melton LJ III. (1997)
Medical expenditures for the treatment of osteoporotic fractures in the United States in 1995: report from the National Osteoporosis Foundation.
J Bone Miner Res 12: 24-35.

Reginster JY (2002)
Postmenopausal hormonal treatment: conventional hormone replacement therapy or tibolone? Effects on bone.
J Gynecol Obstet Biol Reprod 31: 541-549.

Reginster JY, Dethor M, Pirenne H, Dewe W, Albert A (1998)
Reproducibility and diagnosis sensitivity of ultrasonometry of the phalanges to assess osteoporosis.
Int Gynecol Obstet 63: 21-28.

Rico H, Aguado F, Arribas I, Hernández ER, Villa LF, Seco C, Gervas JJ (2001)
Behaviour of phalangeal bone ultrasound in normal women with relation to gonadal status and body mass index.
Osteoporosis Int 12: 450-455.

Rizzoli R, Schaad MA, Uebelhart B (2001)
Osteoporosis in men.

Nurs Clin North Am 36: 467-479.

Rosenbloom AL (2004)

Connective tissue disorders in diabetes.

International Textbook of Diabetes mellitus, third Edition: 1545-1558.

Ross P, Huang C, Davis J (1996)

Predicting vertebral deformity using bone densitometry at various skeletal sites and calcaneus ultrasound.

Bone 16: 325-332.

Rossini AA (2004)

Autoimmune diabetes and the circle of tolerance.

Banting lecture 2003

Diabetes Vol. 53: 267-268.

Scavalli AS, Martini M, Spadaro A, Messinea D, Cremona A, Sensi F (1997)

Ultrasound transmission velocity of the proximal phalanxes of the non-dominant hand in the study of osteoporosis.

Clin Rheumatol 16: 396-403.

Schnittler HJ, Drenckhahn D (1994)

Grundlagen der Biomechanik des Knochens.

In: Benninghoff: : Makroskopische Anatomie, Embryologie und Histologie des Menschen, 15. Auflage, (Hrsg. Drenckhahn D, Zenker W), Urban & Schwarzenberg, München: 229-243.

Schnitzer T, Bone HG, Crepaldi G, Adami S, McClung M, Kiel D, Felsenberg D, Recker RR, Tonino RP, Roux C, Pinchiera A, Foldes AJ, Greenspan SL, Levine MA, Emkey R, Santora II AC, Kaur A, Thompson DE, Yates J und Orloff JJ für die „A-lendronat Once-Weekly Study Group“ (2000)

In: Aging Clin.Exp. Res. 12: 1-12.

Schwartz v. A, Sellmeyer DE, Ensrud KE, Cauley JA, Tabor HK, Schreiner PJ, Jamal SA, Black DM, Cummings S (2001)

Older women with diabetes have an increased risk of fracture: A prospective study.

JCE & M, Vol 86, No1: 31-38.

Seibel MJ und Kraenzlin ME (1995)

Osteoporose: Moderne Diagnostik – therapeutische Konsequenzen für Klinik und Praxis, Karger, Freiburg.

Selby PL, Davies M, Adams JE (2000)

Do men and women fracture bones at similar bone densities?

Osteoporosis Int 11: 153-157.

Silberberg R (1986)

The skeleton in diabetes mellitus: a review of the literature.
Diabetes res 3: 329-338.

Silverman SL, Azria M (2002)

The analgesic role of calcitonin following osteoporotic fracture.
Osteoporosis Int 13: 858-867.

Smets YFC, van der Pijl JW, de Fijter JW, Ringers J, Lemkes HHPJ, Hamdy NAT (1998)

Low bone mass and high incidence of fractures after successful simultaneous pancreas-kidney transplantation.
Nephrol Dial Transplant 13: 1250-1255.

Soballa T, Wüster C, Schlegel J, Cadossi R, Isani R, Battista S, Heilmann P, Ziegler R (1998)

Ultrasound transmission speed and ultrasound bone profile score (UBPS) of the phalanges in normal women and women with osteoporosis.
Horm Metab Res; 30: 536-541.

Steinberg HO, Baron AD (2002)

Vascular function, insulin resistance and fatty acids.
Diabetologia 45: 623.

Tabachnick BG, Fidell LS (2001)

Using multivariate statistics.
Syllabus 4th edition. Boston, Allyn and Bacon.

Thomas MK, Lloyd-Jones DM, Thadhani RI, Shaw AC, Debraska DJ, Kitch BT, et al. (1998)

Hypovitaminosis D in medical inpatients.
N Engl J Med 338: 777-783.

Thompson PW, Taylor J, Oliver R, Fisher A (1998)

Quantitative ultrasound (QUS) of the heel predicts wrist and osteoporosis-related fractures in women age 45-75 years.
J Clin Densitometry 1: 219-225.

Tuominen JT, Impivaara O, Puukka P, Ronnema T (1999)

Bone mineral density in patients with type 1 and type 2 diabetes.
Diabetes Care 22: 1196-1200.

Turner CH, Peacock M, Timmerman L (1995)

Calcaneal ultrasonic measurements discriminate hip fracture independently of bone mass.
Osteoporosis Int 5: 130-135.

Verhaeghe J, Herck E van, Visser WJ, Suiker AMH, Thomasset M, Einhorn TA, Taierman E, Bouillon R (1990)

Bone and mineral metabolism in BB rats with long-term diabetes.

In: Diabetes 39: 477-482.

Vogt MT, Cauley JA, Tomaino MM, Stone K, Williams JR, Herndon JH (2002)

Distal radius fractures in older women: a 10 year follow-up study of descriptive characteristics and risk factors. The study of osteoporotic fractures.

Jam Geriatr Soc 50: 97-103.

Wakasugi M, Wakao R, Tawata M, Gan N, Koizumi K, Onaya T (1989)

Bone mineral density measured by dual energy X-ray absorptiometry in patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus.

Bone 14: 29-33.

Warming L, Hassager C, Christiansen C (2002)

Changes in bone mineral density with age in men and women: A longitudinal study.

Osteoporosis Int 13: 105-112.

Wenzler M, Arnbjerg D, Rehm C, Mende U, Gühring T, Kappes J, Wüster C (2001)

Digital X-ray radiogrammetry in evaluating bone mineral density and porosity and the risk of osteoporotic fracture: establishing a reference range in German women.

Wiske PS, Wentworth SM, Norton JA, Epstein S, Johnston C (1982)

Evaluation of bone mass and growth in young diabetics.

Metabolism 31: 848-54.

Wüster C, Albanese C, De Aloysio D, Duboeuf F, Gambacciani M, Gonnelli S, Glüer CC, Hans D, Joly J, Reginster JY, De Terlizzi F, Cadossi R and the Phalangeal Osteosonogrammetry Study Group (2000)

Phalangeal osteosonogrammetry study: age-related changes, diagnostic sensitivity and discrimination power.

Journal of Bone and Mineral Research, Volume 15, Number 8: 1603.

Wüster C, Heilmann P, Pereira-Lima J, Schlegel J, Anstatt K, Sobala T (1998)

Quantitative ultrasonometry (QUS) for the evaluation of osteoporosis risk: reference data for various measurement sites, limitations and application possibilities.

Exp Clin Endocrinol Diabetes 106(4): 277-88.

Zitzmann M, Brune M, Vieth V, Nieschlag E (2002)

Monitoring bone density in hypogonadal men by quantitative phalangeal ultrasound.

Bone 31: 422-429.

8 Anhang

Fragebogen

Zu 3.3.1. Anamnese und körperliche Untersuchung

ANAMNESE

Name:

Geb. Datum:

Körpergröße:

Gewicht:

1. Beschwerden und Schmerzen:

Art:

Intensität:

leicht:

mittel:

stark:

Schmerzmittel:

täglich:

nach Bedarf:

Lokalisation:

Zeitl. Verlauf:

Bewegungseinschränkung:

Hilfe- oder Pflegebedürftigkeit:

2. Frakturen:

	ja	nein
Wirbel:	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Rippen:	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Radius:	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Oberschenkel:	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
TEP-Versorgung:	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Adäquates Trauma:	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

3. Körperstatur:

	ja	nein
Größenabnahme:	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Deformitäten:	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Zeitl. Verlauf:	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

4. Familie:

	ja	nein
Bekannte Osteoporose:	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Vater:	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Mutter:	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Kinder:	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Gehäufte Frakturen:	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Rundrücken im Alter:	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

5. Risikofaktoren:

a.) Umwelt und Lebensführung:

	ja	nein
Körperliche Aktivität:	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Sport:	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Immobilisation:	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Alkohol:	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Nikotin:	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Diät:	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Milch, Milchprodukte:	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

b.) Sexualhormone:

	ja	nein
Menstruation:	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Menarche:	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Menopause:	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Gravidität:	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Amenorrhoe:	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Oligomenorrhoe:	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Ovarektomie:	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

6. Bekannte Vorerkrankungen:

	ja	nein
Diabetes mellitus:	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Prim. Hyperparathyreoidismus:	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Hyperthyreose:	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Hyper- Hypocortisolismus:	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Malignome:	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Rheum. Arthritis:	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Morbus Crohn:	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Sprue:	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Magen-Darm-OP:	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Niereninsuffizienz:	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

7. Medikamente:

	ja	nein
Kortikoide > 6 Mon.:	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Antiepileptika:	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Schilddrüsenhormone:	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Heparin:	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Laxantien:	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Schlafmittel:	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

8. Hinweise auf okkulte Grunderkrankungen:

	ja	nein
Polyurie:	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Chron. Diarrhoe:	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Gewichtsverhalten:	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Tachykardie:	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Schwitzen:	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

9. Diabetes mellitus:

	ja	nein
Jahr der Diagnose:		
Typ1:	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Typ2:	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Therapie:		
nur Diät:	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
orale Antidiabetika:	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Insulin:	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
HbA1c:		
Diabet. Folgeschäden:	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Sehstörungen:	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Polyneuropathie:	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Nephropathie:	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

B) KÖRPERLICHE UNTERSUCHUNG

1. Rücken:

	ja	nein
Rundrücken:	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Gibbus:	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Klopfschmerz:	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Tannenbaumphänomen:	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

2. Allgemeinzustand:

	ja	nein
Kräfte- und Ernährungszustand:		
Haut:		
Exsikkose:	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Ödeme:	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Kachexie:	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Vigilanz:	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Motor. Kompetenz:		
Gehbehinderung:	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Stolpern:	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Neurol. Erkrankung:	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Visuseinschränkung:	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

LABORCHEMISCHES SCREENING BEI OSTEOPOROSEVERDACHT

Blutbild

~ Erythrozyten

~Leukozyten

~Thrombozyten

BSG

Kalzium i.S.

Phosphat i.S.

Alkalische Phosphatase

Gamma-GT

Kreatinin

Bei Diabetikern:

Glucose

HbA1c

Zu 2.3.3 Histologie und biochemische Parameter des Knochenumbaus

Knochenmarker	Ursprungsgewebe	Probenmaterial	Spezifität
Alkalische Phosphatase	Knochen, Leber, Intestinum, Niere, Plazenta, Tumoren	Serum	Mittlere Spezifität
Knochenspezifische alkalische Phosphatase	Knochen (Osteoblasten)	Serum	Hohe Spezifität
Osteocalcin	Knochen (Osteoblasten) Thrombozyten	Serum	Hohe Spezifität
Carboxyterminales Propeptid des Typ 1 Prokollagen (PICP)	Knochen (Osteoblasten)	Serum	Hohe Spezifität und Sensibilität.
Aminoternales Propeptid des Typ 1 Prokollagen (PINP)	Bindegewebe, Haut, Narben		Marker der frühen Osteoblastenaktivierung

Tabelle 18: Marker der Knochenformation (nach Seibel, 2001)

Zu 2.3.3 Histologie und biochemische Parameter des Knochenumbaus

Knochenmarker	Ursprungsgewebe	Probenmaterial	Spezifität
Calcium	Knochen	Urin	Gering
Hydroxyprolin	Knochen, Knorpel, Bindegewebe, Haut, Blutbestandteile	Urin	Gering, da in allen fibrillären Kollagenen
Pyridinium Cross-links: - Gesamt-Pyridinolin (t-DYD) - Gesamt-Desoxypyrid (t-DPD) - freies Pyridinolin (f-PYD) - freies Desoxypyrid (f-DPD)	PYD: Knochen, Knorpel, Sehnen, Gefäße DPD: Knochen, Dentin	Urin (Serum)	Hohe Spezifität und Sensibilität, besonders für DPD
Carboxyterminales quervernetztes Typ 1 Kollagen Telopeptid	Knochen (Haut)	Serum	Hoch
Carboxyterminales Octapeptid	Knochen, Haut	Urin, Serum	Hoch
Aminoterninales Kollagen Typ 1 Telopeptid	Knochen, Haut	Urin, Serum	Hoch
Tartrat-resistente saure Phosphatase	Knochen (Osteoklasten), Thrombozyten, Erythrozyten	Serum, Plasma	Hoch
Bone Sialoprotein	Knochen (Osteoblasten, Matrix), maligne Tumoren	Serum	Hoch

Tabelle 19: Marker der Knochenresorption (modifiziert nach Seibel, 2001)

Zu 4.1 Allgemeine statistische Auswertungen

Variable	Vergleichs- kollektiv Männer	Vergleichs- kollektiv Frauen	Typ-1 Diabeti- ker	Typ-1 Diabeti- kerinnen	Typ-2 Diabeti- ker	Typ-2 Diabeti- kerinnen	Norm bereich
Anzahl	56	151	17	18	79	74	
Alter (Jahren)	60±6	54±3	57±6	58±6	60±6	61±6	
BMI (kg/m ²)	26,5±2,4	25±4,3	26,3±5,3	24±3,6	28,2±3,6	31,8±6,4	<25
Fertilität				36±8		35±8	
HbA1c (%)			8,1±1	8,0±1,1	8,7±2,3	8,9±2,3	<8
T-Score (SD)	-0,89±0,84	-1,17±1,19	-1,09±1,18	-1,74±1,34	-1,73±1,33	-2,71±1,29	>-1
AD-SoS (m/s)	2063±59	2048±113	2043±78	2002±94	2002±93	1934±90	1800- 2200
UBPI	0,67±0,22	0,79±1,83	0,63±0,15	0,52±0,21	0,56±0,2	0,45±0,2	
Diabetes dauer			23±12	24±11	10±8	10±8	
S- Kalzium (mmol/l)			2,3±0,2	2,4±0,1	2,4±0,3	2,4±0,2	2,2-2,6
S- Phosphat (mg/dl)			2,7±0,9		3,4±0,6	3,9±1,1	2,6-4,5
aP (U/l)			78±28	67±20	79±32	83±30	60-170
γ-GT (U/l)			34±44	12±7	46±109	32±50	6-28
Kreatinin (mg/dl)			1,1±0,2	0,9±0,1	1,1±0,3	0,9±0,2	0,5-1,1

Tabelle 20: Übersicht über die erhobenen Daten (Mittelwert±Standardabweichung)

Zu 4.3 Korrelationen

Zu 4.3.1. Diabetesdauer

Diabetes-Typ	Diabetesdauer		T-SCORE			Gesamt
			normal (T-Score >-1)	Osteopenie (T-Score -1 bis -3,2)	Osteoporose (T-Score <-3,2)	
Typ1-D.m.	≤ 5 Jahre	männlich		1		1
		weiblich		1		1
		Gesamt		2		2
	>5 Jahre	männlich	6	8	1	15
		weiblich	5	8	3	16
		Gesamt	11	16	4	31
Typ2-D.m.	≤ 5 Jahre	männlich	6	18	2	26
		weiblich	2	21	6	29
		Gesamt	8	39	8	55
	>5 Jahre	männlich	14	31	6	51
		weiblich	2	24	16	42
		Gesamt	16	55	22	93

Tabelle 21: Verteilung von normalem, osteopenischem und osteoporotischem Knochen nach einer Diabetesdauer von unter 5 Jahren und über 5 Jahren.

Zu 4.3.2 Diabetestherapie

Multivariate Tests

Effekt		Wert	F	Hypothese df	Fehler df	Signifikanz	Partielle Eta-Quadrat
Intercept	Pillai-Spur	,999	30653,187	3,000	124,000	,000	,999
	Wilks-Lambda	,001	30653,187	3,000	124,000	,000	,999
Geschlecht	Pillai-Spur	,104	4,809	3,000	124,000	,003	,104
	Wilks-Lambda	,896	4,809	3,000	124,000	,003	,104
Alter	Pillai-Spur	,277	15,844	3,000	124,000	,000	,277
	Wilks-Lambda	,723	15,844	3,000	124,000	,000	,277
D-Therapie	Pillai-Spur	,058	1,247	6,000	250,000	,283	,029
	Wilks-Lambda	,942	1,242	6,000	248,000	,285	,029

Tabelle 22: Korrelation zwischen Diabetestherapie und Knochenwerten bei Typ2-Diabetikern. a Exakte Statistik. b Die Statistik ist eine Obergrenze auf F, die eine Untergrenze auf dem Signifikanzniveau ergibt. c Design: Intercept + Geschlecht + Alter + D-Therapie

Zu 4.3.2. Diabetestherapie

Tests der Zwischensubjekteffekte

Quelle	Abhängige Variable	Quadratsumme vom Typ III	df	Mittel der Quadrate	F	Signifikanz	Partielles Eta-Quadrat
Korrigiertes Modell	T-Score	80,881	4	20,220	13,091	,000	,294
	UBPI	1,855	4	,464	15,653	,000	,332
	AD-SoS	386618,061	4	96654,515	12,879	,000	,290
Intercept	T-Score	34,310	1	34,310	22,213	,000	,150
	UBPI	3,390	1	3,390	114,433	,000	,476
	AD-SoS	6796062,983	1	6796062,983	905,586	,000	,878
Geschlecht	T-Score	22,077	1	22,077	14,293	,000	,102
	UBPI	,232	1	,232	7,830	,006	,059
	AD-SoS	109363,319	1	109363,319	14,573	,000	,104
Alter	T-Score	46,175	1	46,175	29,894	,000	,192
	UBPI	1,430	1	1,430	48,269	,000	,277
	AD-SoS	218740,859	1	218740,859	29,148	,000	,188
D-Therapie	T-Score	6,934	2	3,467	2,245	,110	,034
	UBPI	8,464E-02	2	4,232E-02	1,428	,244	,022
	AD-SoS	31105,285	2	15552,642	2,072	,130	,032
Fehler	T-Score	194,621	126	1,545			
	UBPI	3,733	126	2,963E-02			
	AD-SoS	945579,954	126	7504,603			
Gesamt	T-Score	925,525	131				
	UBPI	38,238	131				
	AD-SoS	508293015,0	131				
Korrigierte Gesamt-Variation	T-Score	275,501	130				
	UBPI	5,588	130				
	AD-SoS	1332198,015	130				

Tabelle 23: Korrelation zwischen Diabetestherapie und Knochenwerten bei Typ2-Diabetikern. a R-Quadrat = ,294 (korrigiertes R-Quadrat = ,271). b R-Quadrat = ,332 (korrigiertes R-Quadrat = ,311). c R-Quadrat = ,290 (korrigiertes R-Quadrat = ,268)

Zu 4.3.3 Diabeteseinstellung HbA1c

Multivariate Tests

Effekt		Wert	F	Hypo- these df	Fehler df	Signi- fi-kanz	Partielle- sEta- Quadrat
Intercept	Pillai-Spur	,999	30735,798a	3,000	126,000	,000	,999
	Wilks-Lambda	,001	30735,798a	3,000	126,000	,000	,999
	Hotelling-Spur	731,805	30735,798a	3,000	126,000	,000	,999
	Größte charakteristische Wurzel nach Roy	731,805	30735,798a	3,000	126,000	,000	,999
Geschlecht	Pillai-Spur	,203	10,678a	3,000	126,000	,000	,203
	Wilks-Lambda	,797	10,678a	3,000	126,000	,000	,203
	Hotelling-Spur	,254	10,678a	3,000	126,000	,000	,203
	Größte charakteristische Wurzel nach Roy	,254	10,678a	3,000	126,000	,000	,203
Alter	Pillai-Spur	,254	14,330a	3,000	126,000	,000	,254
	Wilks-Lambda	,746	14,330a	3,000	126,000	,000	,254
	Hotelling-Spur	,341	14,330a	3,000	126,000	,000	,254
	Größte charakteristische Wurzel nach Roy	,341	14,330a	3,000	126,000	,000	,254
HbA1c- Gruppen	Pillai-Spur	,014	,290	6,000	254,000	,941	,007
	Wilks-Lambda	,986	,289a	6,000	252,000	,942	,007
	Hotelling-Spur	,014	,287	6,000	250,000	,943	,007
	Größte charakteristische Wurzel nach Roy	,011	,472b	3,000	127,000	,702	,011

Tabelle 24: Korrelation zwischen Diabeteseinstellung und den Knochenwerten bei Typ2-Diabetikern. a Exakte Statistik. b Die Statistik ist eine Obergrenze auf F, die eine Untergrenze auf dem Signifikanzniveau ergibt. c Design: Intercept + Geschlecht + Alter + HbA1c

Zu 4.3.6 Knochendichte- und –strukturwerte und Frakturen, Größenabnahme

Korrelation Diabetiker gesamt

	T-Score	UBPI	AD-SoS	Fraktur
Fraktur Korrelation nach Pearson	-,008	,004	-,006	
Größenabnahme Korrelation nach Pearson	-,194**	-,173**	-,187**	,165*

Tabelle 25: Korrelation der Knochenwerte untereinander bei gesamter Diabetikergruppe.

Korrelation Typ1

	T-Score	UBPI	AD-SoS	Fraktur
Fraktur Korrelation nach Pearson	,107	,050	,118	
Größenabnahme Korrelation nach Pearson	-,070	,118	-,051	,133

Tabelle 26: Korrelation der Knochenwerte untereinander bei Typ1-Diabetikern.

Korrelation Typ2

	T-Score	UBPI	AD-SoS	Fraktur
Fraktur Korrelation nach Pearson	-,126	-,049	-,125	
Größenabnahme Korrelation nach Pearson	-,228**	-,235**	-,222**	,206**

Tabelle 27: Korrelation der Knochenwerte untereinander bei Typ2- Daibetikern.

* Die Korrelation ist auf dem Niveau von 0,05 (2-seitig) signifikant.

** Die Korrelation ist auf dem Niveau von 0,01 (2-seitig) signifikant.

Lebenslauf

Persönliche Angaben:

Name: Christine Wieshuber
Geburtsort: Neuburg a. d. Donau
Geburtsdatum: 21.11.1977
Familienstand: ledig, keine Kinder
Anschrift: Franziskanerstraße 8, 88662 Überlingen
Telefon: 07551/301903, 0160/98040980
Email: tinewieshuber@gmx.de
Eltern: Johanna Wieshuber, Lehrerin
Alfons Wieshuber, Soldat a.D.

Schulausbildung:

1984 – 1988 Grundschole Palling
1988 – 1997 Neusprachliches und Mathematisch – naturwissenschaftliches
Gymnasium Traunreut
1997 Allgemeine Hochschulreife, Note 1,3

Studium:

Okt. 1997 – Sept.1999 Vorklinischer Studienabschnitt Humanmedizin, Ludwig – Ma-
ximilians – Universität München
Sept.1999 Ärztliche Vorprüfung, Note 4
April 2000 – März 2003 Klinischer Studienabschnitt, Technische Universität München
März 2001 Erster Abschnitt der ärztlichen Prüfung, Note 3
April 2003 Zweiter Abschnitt der ärztlichen Prüfung, Note 2,00

Praktisches Jahr: Wechsel an die Ludwig – Maximilians – Universität München

April 2003 – Aug. 2003 Innere Medizin, Klinikum Traunstein
Aug. 2003 – Nov. 2003 Dermatologie, Klinik und Poliklinik für Dermatologie und Al-
lergologie der Ludwig-Maximilians-Universität München
Dez. 2003 – März 2004 Chirurgie, Sanitätsbetrieb Bozen

April 2004 Dritter Abschnitt der ärztlichen Prüfung, Note 2
Gesamtnote 2,16

Beruflicher Werdegang:

August – Oktober 2004 Ärztin im Praktikum, Bodensee Laserklinik Dr. Braun GmbH ,
Überlingen
Seit Oktober 2004 Assistenzärztin Bodensee Laserklinik Dr. Braun GmbH, Über-
lingen

Sonstige Kenntnisse:

Sprachen: Englisch und Französisch: sehr gute Kenntnisse in Wort und
Schrift
EDV: Gute Kenntnisse im Umgang mit den gängigen Text -und Bild-
bearbeitungsprogrammen sowie Internet.

Danksagung

Zu Dank bin ich Herrn Prof. Dr. Ludwig Schaaf für die Überlassung des Themas und die zahlreichen wertvollen Hinweise, Ratschläge und Anregungen sowie die engagierte Betreuung bei der Entstehung dieser Arbeit verpflichtet.

Ganz besonders bedanken möchte ich mich bei meiner Mitdotorandin Frau Nicolle Windhager für ihre zuverlässige, tatkräftige und motivierte Unterstützung während der gemeinsamen Knochendichtemessungen an über 500 Patienten und Probanden und dem schriftlichen Verfassen dieser Arbeit.

Bedanken möchte ich mich auch bei allen Patienten und Probanden, die durch ihre Teilnahme diese Studie erst ermöglicht haben.

Für die Unterstützung bei der praktischen Durchführung und der Patientenrekrutierung gilt mein Dank allen Beteiligten des Schwabinger Krankenhauses, besonders der Dritten Medizinischen Abteilung.

Zudem danke ich Frau Dr. Annegret Burger-Schüler von der Abteilung für Betriebsmedizin, ohne deren Engagement die Rekrutierung der Probanden der Kontrollgruppe deutlich schwieriger gewesen wäre.

Danke auch an Herrn Robert Rose für die freundliche Hilfe bei der Erstellung der Statistik und an Herrn Dr. Michael Zitzmann für die Überlassung zusätzlicher Daten zur Vervollständigung der Kontrollgruppe.