

Aus der Kinderklinik und Poliklinik im Dr. von Haunerschen Kinderspital  
Klinikum Innenstadt der Ludwig-Maximilians-Universität München  
Direktor: Prof. Dr. med. Dietrich Reinhardt

**JUVENILER DIABETES:  
EINE CHRONISCHE  
STOFFWECHSELERKRANKUNG UND  
IHRE AUSWIRKUNG AUF DAS  
MUSKULOSKELETTALE SYSTEM**

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

vorgelegt von  
Isa Ev Dirlenbach  
aus Niskayuna  
2007

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät  
der Universität München

Berichterstatter:	Prof. Dr. med. H.P. Schwarz
Mitberichterstatter:	Prof. Dr. med. K.-S. Boos Prof. Dr. med. H. Lochmüller
Mitbetreuung durch die promovierte Mitarbeiterin:	Dr. med. S. Bechtold-Dalla Pozza
Dekan:	Prof. Dr. med. D. Reinhardt
Tag der mündlichen Prüfung:	14.06.2007

## **Danksagung**

Herrn Prof. Dr. Schwarz möchte ich für die Überlassung des Themas danken, des weiteren für zahlreiche Anregungen bei der Bewältigung der Aufgabenstellungen und für die Gewährung ständiger Unterstützung.

Ganz besonders möchte ich Frau Dr. Bechtold-Dalla Pozza danken, die mir während der gesamten Zeit stets hilfreich und unterstützend zur Seite stand.

In diabetischen Fragen danke ich Herrn Dr. K. Raile und Frau Dr. Noelle sowie Herrn Mayer und Frau Dr. Busse-Widman.

Herrn Dr. Wiseman danke ich für die computergestützte Auswertung der Daten sowie die statistische Aufarbeitung.

Mein besonderer Dank gilt meiner Familie, meinem Verlobten und den engen Freunden und Freundinnen für deren Verständnis und Unterstützung sowie für das Korrekturlesen dieser Dissertation.



Meiner Familie  
und meinem Verlobten



# Inhaltsverzeichnis

<b>INHALTSVERZEICHNIS .....</b>	<b>VII</b>
<b>0. ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS .....</b>	<b>IX</b>
<b>1. EINLEITUNG.....</b>	<b>1</b>
1.1. ALLGEMEINE EINFÜHRUNG IN DIE PROBLEMATIK .....	1
<b>2. ALLGEMEINER TEIL.....</b>	<b>2</b>
2.1. DIABETES MELLITUS.....	2
2.1.1. <i>Allgemeines</i> .....	2
2.1.2. <i>Typ 1 Diabetes mellitus und prädiabetische Phase</i> .....	2
2.1.3. <i>Insulin und Insulin-like Growth Factor I (IGF-I)</i> .....	4
2.1.4. <i>Diabetische Osteopenie</i> .....	5
2.1.5. <i>Diabetische Myopathie</i> .....	6
2.2. KNOCHENPHYSIOLOGIE .....	7
2.2.1. <i>Grundlagen des Knochens</i> .....	7
2.2.2. <i>Knochenbildung und Knochenwachstum</i> .....	9
2.2.3. <i>Knochenumbau (Bone Modelling und Remodelling)</i> .....	10
2.2.4. <i>Auf den Knochenstoffwechsel einflussnehmende Faktoren</i> .....	11
2.2.4.1. <i>Ostetrophe Hormone</i> .....	12
2.2.4.2. <i>Schilddrüsenhormone und Sexualhormone</i> .....	13
2.2.4.3. <i>Azidose</i> .....	13
2.2.5. <i>Mechanostat und Muscle Bone Unit (MBU)</i> .....	14
2.3. OSTEOPOROSE .....	15
2.3.1. <i>Definition, Pathogenese und Risikofaktoren der Osteoporose</i> .....	15
2.3.2. <i>Probleme der Osteoporose-Klassifikation in der Pädiatrie</i> .....	16
2.3.3. <i>Therapie und Prävention der Osteoporose</i> .....	18
2.4. OSTEODENSITOMETRIE.....	19
2.4.1. <i>Allgemeines zur Bestimmung der Knochendichte</i> .....	19
2.4.2. <i>Densitometrische Untersuchungsverfahren</i> .....	19
2.4.2.1. <i>Single Photon Absorptiometry</i> .....	20
2.4.2.2. <i>Dual Photon Absorptiometry und Dual-Energy X-ray Absorptiometry</i> .....	21
2.4.2.3. <i>Quantitative Computertomographie</i> .....	21
2.4.2.4. <i>Quantitative Ultraschalldensitometry</i> .....	22
2.5. DARSTELLUNG DER ZIELE DES GESAMTPROJEKTS .....	23
2.6. SPEZIELLE FRAGESTELLUNG DIESER ARBEIT.....	24
<b>3. METHODIK.....</b>	<b>25</b>
3.1. EIN- UND AUSSCHLUSSKRITERIEN.....	25
3.2. PATIENTENKOLLEKTIV .....	25
3.2.1. <i>Patientenrekrutierung</i> .....	25
3.2.2. <i>Allgemeine Datenerhebung</i> .....	26
3.2.2.1. <i>Anthropometrische Daten des Patientenkollektivs</i> .....	26
3.2.2.2. <i>Diabetesspezifische Daten des Patientenkollektivs</i> .....	29
3.2.3. <i>Fragebogen</i> .....	31
3.3. VERGLEICH MIT DEM REFERENZKOLLEKTIV .....	33
3.3.1. <i>Gruppeneinteilung</i> .....	34
3.4. DIE MESSMETHODE DER KNOCHENDICHTE .....	35
3.4.1. <i>Periphere Quantitative Computertomographie (pQCT)</i> .....	35
3.4.2. <i>Technischer Ablauf der pQCT-Messung</i> .....	35
3.4.3. <i>Erhobene Messwerte</i> .....	38
3.5. WEITERE UNTERSUCHUNGEN .....	39
3.5.1. <i>Allgemeine und spezielle Labormessungen</i> .....	39
3.5.1.1. <i>Knochenspezifische Serum- und Urinparameter sowie IGF-I</i> .....	39
3.5.2. <i>Griffstärkemessung</i> .....	41
3.5.3. <i>Bioelektrische Impedanzanalyse (BLA)</i> .....	41
3.6. STATISTISCHE METHODEN .....	43
<b>4. ERGEBNISSE.....</b>	<b>44</b>

---

4.1.	ÜBERSICHT DER ALLGEMEINEN ERGEBNISSE DES GESAMTKOLLEKTIVS.....	44
4.1.1.	<i>Besonderheiten der Anthropometrie.....</i>	<i>44</i>
4.1.2.	<i>Besonderheiten der diabetespezifischen Daten.....</i>	<i>46</i>
4.1.3.	<i>Laborchemische Daten.....</i>	<i>46</i>
4.2.	ERGEBNISSE DES FRAGEBOGENS.....	47
4.3.	ERGEBNISSE DER OSTEODENSITOMETRIE.....	49
4.3.1.	<i>Allgemeines.....</i>	<i>49</i>
4.3.2.	<i>Distale Parameter.....</i>	<i>49</i>
4.3.3.	<i>Proximale Parameter.....</i>	<i>52</i>
4.3.4.	<i>Einteilung in die Pubertätsstadien.....</i>	<i>58</i>
4.3.5.	<i>Differenz zum Referenzkollektiv.....</i>	<i>61</i>
4.3.6.	<i>Subgruppenanalyse.....</i>	<i>64</i>
4.4.	BIA-MESSDATEN UND KÖRPERZUSAMMENSETZUNG.....	70
4.5.	ERGEBNISSE DER GRIFFSTÄRKE.....	72
4.6.	BESONDERE FÄLLE.....	75
<b>5.</b>	<b>DISKUSSION.....</b>	<b>79</b>
5.1.	EINFLUSS DER ANTHROPOMETRISCHEN UND DIABETESSPEZIFISCHEN DATEN.....	79
5.2.	EINFLUSS DER SERUM- UND URINPARAMETER.....	90
5.3.	EINFLUSS DER KÖRPERKOMPOSITION, GRIFFSTÄRKE UND KÖRPERLICHEN AKTIVITÄT.....	95
<b>6.</b>	<b>ZUSAMMENFASSUNG.....</b>	<b>98</b>
<b>7.</b>	<b>LITERATURVERZEICHNIS.....</b>	<b>100</b>
<b>8.</b>	<b>ANHANG.....</b>	<b>109</b>
8.1.	VERZEICHNIS DER ABBILDUNGEN.....	109
8.2.	VERZEICHNIS DER TABELLEN.....	109
	<b>LEBENS LAUF.....</b>	<b>111</b>

## 0. Abkürzungsverzeichnis

### A

Abb.	Abbildung
A-Gr.	Altersgruppe (in Jahren)
AP	Alkalische Phosphatase

### B

BIA	Bioelektrische Impedanzanalyse, syn. Bioimpedanzanalyse
BMC	Bone mineral Content, Knochenmineralgehalt
BMD	Bone Mineral Density, Knochendichte
BMD <sub>cort-65</sub>	Cortikale Knochendichte am 65% Messpunkt
BMD <sub>tot-4</sub>	Gesamtknochendichte am 4% Messpunkt
BMD <sub>trab-4</sub>	Trabekuläre Knochendichte am 4% Messpunkt
BMI	Body Mass Index
BUA	Broadband Ultrasound Attenuation, Schalldämpfung
BZ	Blutzucker
bzw.	beziehungsweise

### C

ca.	circa, syn. ungefähr
CA-65	Cortikalisfläche am 65% Messpunkt
CICP	C-terminales-Propeptid des Typ-I-Kollagen
CSI	Continuous Subcutaneous Injection, Insulinpumpentherapie
CT	Computertomographie
CTN	Calcitonin

### D

DD	Diabetesdauer
DEXA	Dual-Energy X-ray Absorptiometry, syn. DXA
d.h.	das heißt
DPA	Dual Photon Absorptiometry
DpD	Desoxypyridinolin
DXA	Dual X-ray Absorptiometry, syn. DEXA

### E/ F

EMA	Erstmanifestationsalter
et al.	et alia, und andere
FBM	Fat body mass, Fettmasse
Fett-CT	Fettmasse gemessen mittels peripherer quantitativer CT
FFM	Fat free mass, fettfreie Masse
FG	Frühgeborenes
FN	femoral neck, Schenkelhals
Forts.	Fortsetzung
ft <sub>3</sub>	freies Trijodthyronin
ft <sub>4</sub>	freies Thyroxin

**G/ H**

GH	Growth hormone, Wachstumshormon
Gr.	Gruppe
h	Stunden
HbA1c	Glykolisiertes Hämoglobin A1
HbA1cA	Aktueller HbA1c
HbA1cD	Durchschnittlicher (gemittelter) HbA1c

**I/ J**

IGF-I	Insulin-like Growth Factor I
IND	Insulindosis, Insulinmenge pro Kilogramm Körpergewicht/die
iPTH	intaktes Parathormon
i.S.	im Serum
i.U.	im Urin
J.	Jahre

**K/ L**

Kap.	Kapitel
KG	Körpergewicht
KL	Körperlänge, syn. Körpergröße
KN #	Knochenauffälligkeiten ( $\leq - 1.5$ SD)
LBM	Lean body mass, Magermasse, Muskelmasse
LWS	Lendenwirbelsäule

**M**

(m)	männlich
MA-65	Muskelfläche am 65% Messpunkt
MA #	Auffälligkeiten in der Muskelfläche ( $\leq - 1.5$ SD)
Max.	Maximum
MBU	Muscle Bone Unit, Muskel-Knochen-Einheit
Min.	Minimum
MRT	Magnetresonanztomographie
MW	Mittelwert

**N/ O**

n	Anzahl der Patienten
n.	nach
Nr.	Nummer
OBL	Osteoblasten
OKL	Osteoklasten

**P**

P.	Perzentile
p	Irrtumswahrscheinlichkeit (Signifikanzniveau)
Pat.-Code	Patientencode
PBM	Peak bone mass, Knochenspitzenmasse
PINP	Procollagen Typ I N-Propeptid

**P (Forts.)**

pQCT	periphere quantitative Computer Tomographie
PTH	Parathormon
PYD	Pyridinolin

**Q/ R**

QCT	Quantitative Computer Tomographie
QUS	Quantitative Ultraschalldensitometrie
r	Korrelationskoeffizient
Range	Streubereich
ROI	region of interest, die zu messende Region

**S**

SD	Standardabweichung
SEQCT	Single-Energy QCT
SGA	Small for gestational Age, Mangelgeburt
sog.	so genannte
SOS	Speed of sound, Schallgeschwindigkeit
SPA	Single Photon Absorptiometry
SSW	Schwangerschaftswoche

**T**

T1DM	Typ 1 Diabetes mellitus
T1DM-Patienten	Typ 1 Diabetes mellitus Patienten und Patientinnen
TA-65	Gesamtknochenquerschnittsfläche am 65% Messpunkt
Tab.	Tabelle
TBW	Total body water, Gesamtkörperwasser
TSH	Thyroidea stimulierendes Hormon
T-Wert	syn. t-score, Standardabweichungswert von der mittleren geschlechtsspezifischen Norm junger Erwachsener

**U/ V**

u.	und
u.a.	unter anderem
vs.	versus

**W/ X**

(w)	weiblich
WHO	World Health Organization, Weltgesundheitsorganisation
Wo	Woche
WS	Wirbelsäule

**Y/ Z**

z.B.	zum Beispiel
zw.	zwischen
z.T.	zum Teil
Z-Wert	syn. z-score, Standardabweichungswert von der mittleren alters- und geschlechtsspezifischen Norm



# 1. Einleitung

## 1.1. Allgemeine Einführung in die Problematik

Normales Wachstum und Entwicklung setzen eine richtige Ernährung und deren Resorption voraus. Sie unterliegen unter anderem der Umwelt und genetischen, also individuellen Faktoren, sind abhängig von physischem und psychischem Wohlbefinden und sind nicht zuletzt auf ein intaktes endokrines System angewiesen (52, 88). Ist einer oder sogar mehrere dieser Faktoren gestört, so können Längenwachstum, Gewichtsverlauf und Skelettreifung nicht normal voranschreiten. Das Erreichen der Knochenspitzenmasse (PBM) hängt entscheidend vom Wachstum bzw. vom Knochenzuwachs vor und während des Pubertätswachstumsschubes ab (102). Genau in diese sensible Phase fällt allerdings meist der Erkrankungsbeginn des Typ 1 Diabetes mellitus (T1DM) und kann die muskuloskeletale Entwicklung in unterschiedlicher Hinsicht beeinflussen (44). Mögliche pathogenetische Mechanismen sind neben der Ernährung die Veränderungen des Körpergewichts (103), eine mangelnde sportliche Betätigung (98), die Insulinopenie incl. daraus resultierender Störungen der Insulin-like Growth Factor I-Konzentrationen (8), schwere Hyper- und Hypoglykämien (65, 44), die Neigung zur metabolischen Azidose bzw. zur renalen Tubulopathie mit Alterationen des Mineralstoffwechsels und Verlust an Mineralien (68, 65) sowie Störungen der osteotropen Hormone (103, 8, 74).

Die T1DM-Erkrankung selbst wird bei Erwachsenen zu den Hochrisikofaktoren für Knochenverlust gezählt (23). Wenn Kinder- und Jugendliche mit T1DM untersucht werden, lassen sich sowohl eine verminderte als auch normale Knochenmasse finden (82, 76, 74, 47, 61, 89). Nicht nur die Frage, ob eine spezifische generalisierte diabetische Knochenerkrankung, häufig diabetische Osteopathie oder Osteopenie genannt, wirklich existiert, ist anhaltend Gegenstand der Diskussion, sondern auch welches Knochenkompartiment also trabekulärer oder kortikaler Knochen, bevorzugt betroffen ist. Welche klinische Relevanz diese Störung hätte ist weiterhin umstritten (82). Es herrscht keine einheitliche Meinung über die relative Bedeutung einiger diabetesspezifischer Eigenschaften auf die Knochengesundheit wie z.B. das Erstmanifestationsalter, die Diabetesdauer und die Blutzuckerkontrolle oder das Insulinregime (59, 22, 19).

Einige Autoren sehen insbesondere in den ersten Jahren der diabetischen Erkrankung den Knochenverlust als am stärksten ausgeprägt an (97, 46). Andere Studien erbrachten Ergebnisse, die auf eine Stabilisierung des Knochenverlusts im Verlauf der Erkrankung (64) bzw. durch ein sog. Aufholwachstum auf eine Normalisierung der Parameter schließen lassen konnten (60, 83). Hingegen gehen wiederum andere Autoren von einer Progredienz des Knochenverlustes aus (107, 38, 37) und postulieren aufgrund der verminderten Knochendichte (BMD) das Erreichen einer geringeren PBM und daraus resultierend ein erhöhtes Osteoporoserisiko sowie verwandte Komplikationen in höherem Lebensalter (105, 42, 87, 59, 22, 101, 40, 70).

Die überwiegende Anzahl der Studien (Tab. 31) haben die Knochenmasse bzw. BMD bei juvenilen Diabetikern mit einem Dual-Energy X-ray-Absorptiometry-Gerät (DEXA) gemessen. Diese Methode misst den Knochenmineralgehalt und die Knochenfläche, nicht aber die BMD im physikalischen Sinne. Man erhält eine „scheinbare“ BMD, die aus Knochenmineralgehalt (BMC) und Knochenfläche errechnet wird. Insbesondere bei einem pädiatrischen Patientenkollektiv hat diese Methode Limitierungen bezüglich ihrer zweidimensionalen Messung und die dadurch bedingte Größenabhängigkeit (96, 93). Zusätzliche Informationen über die Knochengometrie bzw. die Muskel-Knochen-Einheit können nicht gewonnen werden. Da die Interpretation der Knochendichteergebnisse unvollständig ist, sofern der Zusammengehörigkeit mit der Muskelmasse nicht Rechnung getragen wird (93, 96), sollten in der hier vorgestellten Studie die BMD, Parameter der

Knochengeometrie sowie die Muskelmasse bei T1DM-Patienten mittels peripherer quantitativer Computertomographie (pQCT) evaluiert werden.

Ziel dieser Studie sollte sein, Aussagen über die Prävalenz und Pathogenese der diabetischen Osteopenie und mögliche präventive Modalitäten machen zu können.

## **2. Allgemeiner Teil**

### **2.1. Diabetes mellitus**

#### **2.1.1. Allgemeines**

Diabetes mellitus, auch „Zuckerkrankheit“ genannt, ist mit einer Prävalenz von 3-5% die häufigste endokrinologische Erkrankung in Deutschland. Sie umfasst mehrere Syndrome eines abnormalen Kohlenhydratstoffwechsels und ist durch das Leitsymptom Hyperglykämie charakterisiert. Diesen Syndromen gemeinsam ist ein absoluter oder relativer Mangel an Insulin und eine gegenüber der Insulinwirkung bestehende periphere Resistenz unterschiedlichen Grades (51).

Die komplexen metabolischen Veränderungen bei Diabetes mellitus können zumeist erst nach längerer Krankheitsdauer Schäden in fast jedem Organ oder Organsystem verursachen und somit auch den Knochen betreffen (1). Seit der Entdeckung des Insulins im Jahre 1921 durch Banting und Best, hat sich die Lebenserwartung aller Diabetespatienten zwar deutlich verbessert, dennoch bleibt die Überlebenszeit insbesondere solcher Patienten mit Manifestation des Diabetes mellitus vor dem 20. Lebensjahr weiterhin verkürzt (44).

Im Wesentlichen werden heute aufgrund der Ätiologie 4 Formen des Diabetes mellitus unterschieden. Zum einen der Typ 1 Diabetes mellitus (T1DM), desweiteren der Typ 2 Diabetes mellitus (T2DM), andere spezifische Diabetestypen und der Gestationsdiabetes (90). Im Rahmen dieser Arbeit wird lediglich auf die zuerst genannte Diabetesform näher eingegangen. Für die Manifestation des T1DM spielen ätiologisch genetische Veranlagung aber auch die Einflussnahme von Umweltfaktoren wichtige Rollen (44).

#### **2.1.2. Typ 1 Diabetes mellitus und prädiabetische Phase**

Bei Auftreten einer Hyperglykämie im Kindes- und Jugendalter handelt es sich in den meisten Fällen um die immunologische Form des Typ 1 Diabetes mellitus (T1DM).

Ursächlich liegt in diesen Fällen eine Autoimmunerkrankung zugrunde, die in der Regel zur kompletten Zerstörung der  $\beta$ -Inselzellen führt (44). Über 90% der Patienten tragen die HLA-Merkmale DR 3, DR 4 oder beide (90). Dies erklärt auch die häufige Assoziation mit anderen Autoimmunerkrankungen wie Hashimoto-Thyreoiditis oder Zöliakie, welche beide ähnliche HLA-Merkmale aufweisen (44). In solchen Fällen, in denen sich keine Autoimmunität nachweisen lässt bzw. keine andere Ursache für eine  $\beta$ -Zell-Destruktion zu finden ist, spricht man vom idiopathischen Typ oder auch Typ 1B genannt (90).

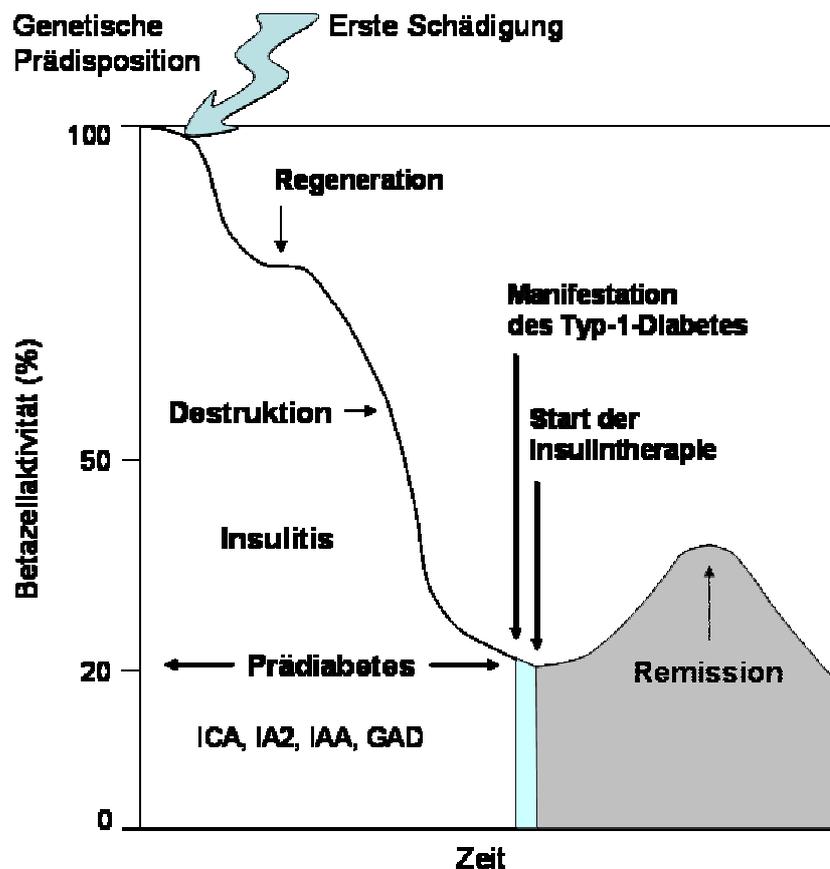
Nach der heutigen Auffassung müssen bei der Entstehung des T1DM im Wesentlichen zwei Phasen unterschieden werden. Zum einen die prädiabetische Phase, bei der es nach einer ersten Schädigung zu einer Infiltration der Inselzellen durch Leukozyten im Sinne einer Insulinitis kommt, die wiederum zu einer Destruktion der  $\beta$ -Zellen führt. Zum anderen der manifeste Diabetes. In dieser Phase ist der überwiegende Teil der  $\beta$ -Zellen bereits zerstört und die Insulinproduktion reicht nicht mehr aus die Blutzuckerkonzentrationen zu regulie-

ren. Eine Hyperglykämie ist die Folge (44). Bevor der T1DM klinisch manifest wird, kann eine unterschiedlich lange prädiabetische Phase vorausgegangen sein (34).

In dieser Zeit lassen sich in den meisten Fällen verschiedene Antikörper nachweisen. Dabei handelt es sich um Antikörper, die gegen Glutamat-Decarboxylase der  $\beta$ -Zelle (=GAD), Tyrosinphosphatase (= IA-2) sowie die Inselzellen (= ICA, Inselzellantikörper) und solche die gegen das Insulin selbst gerichtet sind (= IAA, Insulinautoantikörper). Eine Manifestation des T1DM ist umso wahrscheinlicher, je mehr der 4 Antikörper nachweisbar und je höher die Antikörperspiegel im Serum sind (90).

Typischerweise fallen Patienten mit einer T1DM-Erkrankung durch Polydipsie, Polyurie und Gewichtsverlust trotz Polyphagie auf. Ohne Insulintherapie befinden sich die Patienten in einem katabolen Zustand, der zu einer diabetischen Ketoazidose bzw. zu einer akuten Lebensbedrohung führen kann (44). Lediglich während einer sog. Remissionsphase, meist einige Wochen nach Erstmanifestation, kann ein deutlicher Abfall des exogen zugeführten Insulinbedarfs auftreten. Durch das Vorhandensein von noch intakten Inselzellen und die partielle Erholung des endokrinen Pankreas durch die initiale Insulintherapie benötigen manche Kinder sogar vorübergehend kein Insulin, bevor erneut der Insulinbedarf ansteigt und lebenslang die Insulinsubstitutionstherapie unumgänglich ist (44). Die unterschiedlichen Phasen werden anhand der nachfolgenden Abb. 1 verdeutlicht.

Abb. 1: Natürlicher Verlauf des Typ I Diabetes mellitus modifiziert n. Scherbaum (90)



Legende: ICA = Inselzellantikörper, IA-2 = Tyrosinphosphatase, IAA = Insulinautoantikörper, GAD = Glutamat-Decarboxylase der  $\beta$ -Zelle

In gleichem Maße ist das männliche wie auch das weibliche Geschlecht betroffen. Es zeigt sich in den letzten Jahren weltweit ein Anstieg der Inzidenz des T1DM im Kindes- und Jugendalter (24).

Um das Auftreten von Folgeerkrankungen so gering wie möglich zu halten, sollte es das Ziel sein, von Beginn der Erkrankung an eine stabile Stoffwechselsituation mit möglichst normalen Blutzuckerwerten zu erreichen (44).

### **2.1.3. Insulin und Insulin-like Growth Factor I (IGF-I)**

Insulin und Insulin-like Growth Factor I (IGF-I) sowie Insulin-like Growth Factor II (IGF-II) sind menschliche Polypeptide, die in den  $\beta$ -Zellen des Pankreas bzw. IGF-I und IGF-II insbesondere in Leber, Niere sowie in Gewebsfibroblasten gebildet werden (52). Nicht nur die funktionellen auch die strukturellen Ähnlichkeiten lassen sich bereits aus der Namensgebung ableiten. Zwischen den Somatomedinen, wie IGF-I und II auch genannt werden, und dem Vorläufermolekül des Insulin, dem Proinsulin, bestehen Strukturhomologien von ca. 40% (52). Insbesondere Insulin und IGF-I sind vielzählige biologische Aktivitäten gemeinsam und alle zusammen unterstützen sie den Wachstumsprozess (98).

Insulin übt eine Reihe von anabolen Stoffwechselwirkungen aus. In seiner biologisch aktiven Form besteht Insulin aus einer A- und B-Kette. Beide Ketten sind über Disulfidbrücken miteinander verbunden. Insbesondere stimuliert Insulin die Glukoseutilisierung, die Proteinbiosynthese sowie die Lipid- und Glykogensynthese, während es die Lipolyse in Adipozyten hemmt (44). Dadurch wirkt es einerseits blutzuckersenkend und ist entscheidend an der Einstellung der normalen Nüchternblutzuckerkonzentration von 70 - 115 mg/dl (3,9 - 6,4 mmol/l) beteiligt. Andererseits ist Insulin entscheidend am Muskelaufbau beteiligt, als es die Proteolyse inhibiert (13).

IGF-I hat nicht nur insulinähnliche metabolische Effekte, sondern es unterstützt die Insulinwirkung auf den Protein- und den Kohlenhydratstoffwechsel entscheidend, indem es die Insulinsensitivität erhöht (10). Beide Hormone gemeinsam spielen somit eine entscheidende Rolle in der Protein- und Kohlenhydrathomöostase.

In einer Vielzahl der Fälle gilt IGF-I als Vermittler insbesondere der wachstumssteigernden Wirkungen des Wachstumshormons (GH). Neben der GH- und Insulinsekretion, ist der IGF-I-Plasmaspiegel von dem Ernährungszustand, der Körperkomposition und auch vom Alter abhängig (51, 52). Normbereiche der IGF-I-Konzentrationen existieren für das jeweilige Alter und Geschlecht.

Zunehmend können Hinweise gefunden werden, dass IGF-I auch wachstumshormonunabhängige Wirkungen aufweist (57). IGF-I funktioniert in einer endo-, auto- und parakrinen Art und Weise als knochentrophisches Hormon, welches das Knochenwachstum und den Knochenumbau positiv beeinflusst (98). Die knochenaufbauenden Zellen, die sog. Osteoblasten (OBL), verfügen nicht nur über Rezeptoren für Insulin und IGF-I (8), sondern sie können IGF-I auch lokal eigenständig generieren (111). Über eine Stimulation der OBL können somit beide Moleküle die OBL-Replikation erhöhen und ihre Funktion beeinflussen. Dadurch werden die Kollagensynthese und auch das longitudinale Knochenwachstum gefördert (57).

Bei Vorliegen eines relativen oder absoluten Insulinmangels, können neben einer verminderten IGF-I-Konzentration im Serum eine Abnahme der OBL-Funktion bzw. der OBL-Anzahl, eine verminderte Wachstumsfugendicke sowie ein geringeres longitudinales Wachstum nachgewiesen werden (8, 57).

Neben der direkten Wirkung auf die knochenaufbauenden Zellen weisen Insulin und IGF-I auch eine anabole Wirkung auf die Muskelmasse auf. Dadurch beeinflussen sie den Knochen

auch indirekt. Mehr Muskelmasse führt zu vermehrtem Muskelzug auf den Knochen, was wiederum zu einer Zunahme der Knochengröße und des Knochenmineralgehalts führt (16). Auf diese sog. Muskel-Knochen-Einheit (MBU) wird im Kap. 2.2.5 näher eingegangen.

Beide Hormone können durch die Steigerung der Aktivität der renalen 1 $\alpha$ -Hydroxylase-Aktivität eine vermehrte Synthese des osteotropen Hormones, Vitamin D<sub>3</sub>, induzieren (8).

Aktuelle Ergebnisse lassen erkennen, dass zusätzlich zu einer normalen Insulinkonzentration, ein bestimmter Schwellenwert des zirkulierenden IGF-I im Serum, essentiell für ein normales Knochenwachstum ist (109).

#### 2.1.4. Diabetische Osteopenie

Veränderungen des Knochen bzw. des Knochenstoffwechsels bei Diabetes mellitus sind seit Anfang des 20. Jahrhunderts bekannt. In einer radiologischen Studie aus dem Jahre 1927, wurden die nachgewiesenen knöchernen Veränderungen bei Kindern und Jugendlichen mit Typ I Diabetes mellitus (T1DM) erstmals als sog. diabetische Osteopenie beschrieben (69).

Seither ist der Zusammenhang zwischen der Diabetes mellitus Erkrankung und dem Knochenstoffwechsel sowohl bei Menschen als auch bei Tieren häufig untersucht worden (8, 57). Viele verschiedene Erklärungsansätze bezüglich der pathogenetische Mechanismen, welche zu einer diabetischen Osteopenie führen, wurden seither diskutiert.

Zwei mögliche Ursachen auf die eine diabetische Osteopenie zurückgeführt werden kann, sind die Effekte der chronischen Hyperglykämie sowie der Insulinopenie (65).

Insulin zählt zu den potenten Wachstumsfaktoren, die auf den Knochenstoffwechsel wichtigen Einfluss nehmen. Unter anderem fördert Insulin die Replikationsrate der Osteoblasten (OBL), der knochenaufbauenden Zellen. Entsprechend konnten Studien zeigen, dass eine Insulinopenie in einer Abnahme der OBL-Anzahl resultiert (8, 57).

Des Weiteren konnte durch in-vitro Studien der Nachweis erbracht werden, dass die chronische Hyperglykämie zu einer verminderten Calziumaufnahme und daraus resultierend zu einer Inhibition der Knochenmineralisation führt (4). Auch eine Glukose-induzierte Störung der Differenzierung bzw. Reifung der OBL wird im Rahmen einer diabetischen Stoffwechsellaage beschrieben (33, 103).

Wiederholt wird auch eine geringe Knochenumbaurate (low bone turnover) diskutiert. Verschiedene Untersucher konnten sowohl bei juvenilen T1DM-Patienten (37, 38, 22, 70) als auch in tierexperimentellen Studien bei Streptozocin-induziertem Diabetes bei Ratten (33, 103) eine veränderte Knochenumbaurate mit verminderter Knochenformation bzw. geringerer Knochenappositionsrate demonstrieren. Ebenso wird ein vermehrter Knochenabbau (high turnover) mit Hypercalziurie und/oder Hyperphosphaturie diskutiert (65, 101).

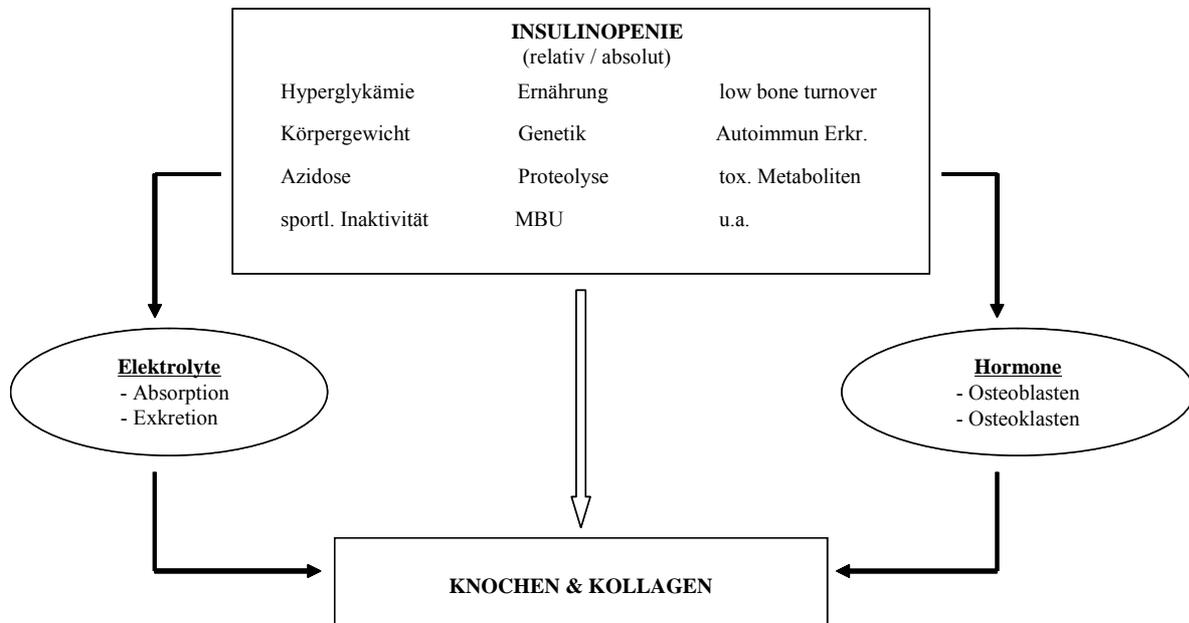
Weitere Möglichkeiten, die als Ursachen in Frage kommen, sind u.a. eine Kollagensynthesestörung bzw. eine vermehrte Proteolyse. Auch Veränderungen der osteotropen Hormone PTH und/oder Vitamin D<sub>3</sub> (8, 57), eine Beeinträchtigung anderer hormoneller Regelkreise insbesondere der Wachstumshormon-/Insulin-like Growth Factor I-Achse (10, 101) sowie eine genetische Disposition (16) wurden studiert.

Neuere Erkenntnisse ließen ein eventuell vorhandenes Ungleichgewicht in der Einheit von Knochen und Muskulatur (MBU) in den Vordergrund rücken (70).

Auch eine Störung in der Akquisition einer adäquaten Knochenspitzenmasse (PBM) wird als Ursache für eine Osteopenie bei Langzeit-Diabetikern diskutiert (98, 88). Dem Körpergewicht, der regelmäßigen körperlichen Aktivität und selbstverständlich der Ernährung werden außerdem wichtige Rollen im Erreichen der PBM eingeräumt (98, 57).

Eine autoimmunologische Reaktion im Sinne einer „entzündungsbedingten Osteopenie“ (57) bzw. das Vorhandensein toxischer Metabolite, welche z.B. im Rahmen einer diabetischen Ketoazidose entstehen (101), werden zudem überlegt. In Abb. 2 werden die zuvor beschriebenen Erklärungsansätze optisch dargestellt.

**Abb. 2:** Auswirkungen des Insulinmangels auf den Knochen



Legende: MBU = Muscle Bone Unit, sportl. Inaktivität = sportliche Inaktivität, Autoimmun Erkr. = Autoimmunerkrankung, u.a. = unter anderem

Die grundlegende Frage, ob eine Knochenalteration, die ausnahmslos auf eine Diabetes mellitus Erkrankung zurückzuführen ist, überhaupt existiert, konnte bisher nicht beantwortet werden. Ebenso ist weiterhin ungeklärt in wie weit sich die Dauer und der Schweregrad der Erkrankung auf den Knochen auswirken, so dass ihre Bedeutung für den therapeutischen Alltag heute noch begrenzt sind (57, 82).

### 2.1.5. Diabetische Myopathie

Im Vergleich zur sog. diabetischen Osteopenie bzw. Osteopathie sind Informationen über den Einfluss der diabetischen Stoffwechsellage auf den Proteinstoffwechsel im Sinne einer diabetischen Myopathie sehr spärlich.

Nachgewiesenermaßen waren junge T1DM-Patienten in der Präinsulinära durch ein gestörtes Wachstum, eine Verminderung des Körpergewichts und durch eine massive Muskelatrophie charakterisiert (36, 13). Erklärungsansätze für diese sog. diabetes-assoziierte Muskelatrophie ergeben sich insbesondere durch die Insulinwirkung (36). Insulin stimuliert neben der Glukoseutilisation u.a. die Proteinbiosynthese und hemmt die Proteolyse (44). Bei einem absoluten Insulinmangel, wie dieser bei Typ 1 Diabetes mellitus (T1DM) besteht, wird somit weniger Protein aufgebaut und zudem noch verstärkt durch Gegenspieler des Insulins, der Protein-

abbau im Sinne einer Proteolyse stark forciert. Ein Proteinverlust bzw. eine Muskelatrophie ist die Folge.

Als einen möglichen Mechanismus für diesen Verlust an Muskelmasse konnte in einer tierexperimentellen Studie bei insulinopenischen Ratten die Aktivierung einer ATP-abhängigen Ubiquitin-Protease gefunden werden (77). Auch bei schlecht eingestellten T1DM-Patienten lassen sich im Vergleich zu gut eingestellten Diabetikern bzw. gesunden Kontrollpersonen eine um insgesamt 20-30% erhöhte Rate des Proteinumbaus aufzeigen (13). Nach Meinung der zuvor genannten Autoren resultiert der Proteinverlust bzw. der „Muskelschwund“ vielmehr durch das Ausbleiben der Inhibition der Proteolyse als durch eine Störung der Proteinsynthese.

Ähnliche Ergebnisse wurden ein Jahr später im Rahmen einer tierexperimentellen Studie bei Streptozocin behandelten diabetischen Ratten veröffentlicht (36). Diese Autoren sahen zusätzlich zum Insulinmangel und die dadurch bedingte vermehrte Proteolyse, eine Resistenz gegenüber der anabolen Wirkung des Insulins als Ursache für eine deutlich verminderte Proteinsynthese und für den Verlust an Muskelmasse an. Diese Stoffwechselalterationen waren durch eine intensive Insulintherapie rasch und vollständig reversibel. Entsprechend ließ sich in einer Studie aus dem Jahr 2004 bei juvenilen Diabetikern eine normale Muskelmasse bei verminderter Knochenmasse nachweisen (70). Die Autoren sahen eine schnelle Erholung des Muskelgewebes nach Einführung der intensivierten Insulintherapie als mögliche Erklärung an.

## 2.2. Knochenphysiologie

### 2.2.1. Grundlagen des Knochens

Knochen ist ein bemerkenswertes, raffiniertes und komplexes Gewebe, welches große strukturelle Stabilität aufweist. Neben den Zähnen ist der Knochen der festeste Bauelement des Körpers (29, 48).

Makroskopisch betrachtet stellt Knochen eine heterogene Substanz dar, die sich aus drei Bauelementen zusammensetzt. Dies sind zum einen die Knochenhaut (Periost), zum anderen eine feste mineralisierte Außenzone, der sog. cortikale Knochen oder auch äußere Substantia corticalis oder Substantia compacta genannt (70-80%) und die innere Substantia spongiosa (20-30%) sog. trabekulärer Knochen. Das Knochenmark (Medulla ossium) füllt die Räume zwischen den Knochenbälkchen und ist Ort der Blutbildung (48). Der Synergismus zwischen trabekulärem und cortikalem Knochen ermöglicht eine hohe mechanische Belastbarkeit bei gleichzeitig geringem Gewicht (29).

Auch mikroskopisch gesehen ist die Knochengrundsubstanz, oder auch Interzellulärsubstanz genannt, kein homogenes Material. Die Interzellulärsubstanz setzt sich aus drei Bestandteilen zusammen, wobei anorganische Elemente (Mineralphase) mit 65% den Hauptanteil ausmachen. Zu ca. 25% besteht die Interzellulärsubstanz aus organischen Verbindungen (organische Matrix) und zu ca. 25% aus Hydratationswasser. Knochenzellen machen lediglich ca. 2% des Knochengewichts aus.

Die Mineralphase, welche das vorrangige Baumaterial des Knochens ausmacht, liegt im Knochen in Form von Apatitkristallen vor. Es überwiegt Calciumhydroxyapatit  $[\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2]$ . Unter einem Apatit werden Kalziumphosphatverbindungen verstanden, welche hexagonale, nach dem Prinzip eines Raumgitters, gebaute Kristalle bilden. Diese sind von einem Hydratmantel umgeben, welcher dem Wasseranteil der Interzellulärsubstanz entspricht (48).

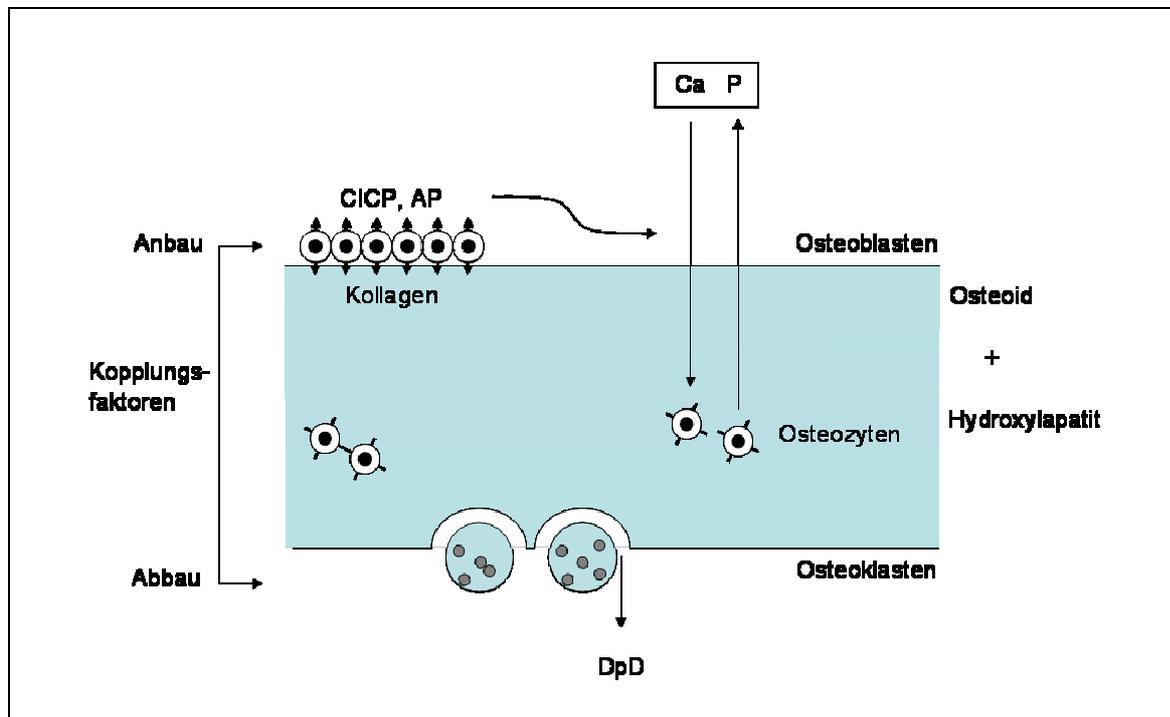
Unter dem organischen Material überwiegen neben anderen Matrixproteinen die Kollagene (90-95%) und hier insbesondere das Typ-I-Kollagen. Dieses Typ-I-Kollagen ist ein tripelhelikales Protein welches durch spezifische Moleküle (Crosslinks) vernetzt wird und verantwortlich ist für die Elastizität, die Flexibilität und die Zugfestigkeit, wenn Zugkräfte auf den Knochen wirken. Hingegen gibt die anorganische Matrix, d.h insbesondere das Hydroxylapatit, dem Knochen die Rigidität, die Härte und Festigkeit wenn der Knochen komprimiert wird (48).

Obwohl die zellulären Bestandteile der Interzellulärsubstanz nur einen sehr geringen Prozentsatz ausmachen, sind sie dennoch essentiell für die Umbauvorgänge im Knochengewebe. Die knochenbauenden Zellen werden Osteoblasten (OBL) genannt. Die Knochenresorption erfolgt durch die Osteoklasten (OKL). Ein weiterer Knochenzelltyp sind die Osteozyten. Sie entstehen aus OBL, sobald OBL ringsum durch die wachsende Mineralisationsfront eingeschlossen werden (48, 96).

Das Zusammenspiel der OBL und OCL ist durch bisher nicht bekannte Faktoren gekoppelt. Diese werden häufig „Coupling-Faktoren“ genannt (96, 55).

Neben der strukturellen Funktion besitzt das Skelett auch eine metabolische Funktion. Der Knochen bildet ein Reservoir für 99% des Calcium-, 80% des Phosphat- und 65% des Natrium- und Magnesiumhaushalts. Durch Knochenan- und Knochenabbau ist der Körper in der Lage, die Calciumkonzentration im Serum in seinem sensiblen Gleichgewicht zu halten und den jeweiligen Bedürfnissen des Körpers anzupassen (48). Die zuvor beschriebenen Vorgänge werden in der nachfolgenden Abb. 3 wiedergegeben.

**Abb. 3:** Schematische Darstellung des zellulären Knochensystems modifiziert n. Kruse (55)



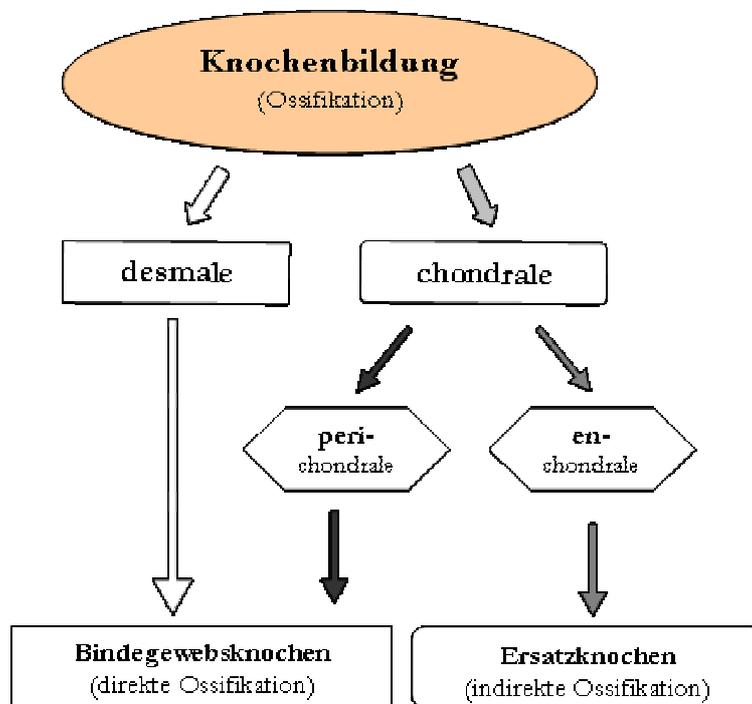
Legende: CACP = C-terminales Propeptid des Typ-I-Kollagen, AP = Alkalische Phosphatase, DpD = Desoxyypyridinolin, Ca = Calcium, P = Phosphat

## 2.2.2. Knochenbildung und Knochenwachstum

Die Bildung des Knochens (Ossifikation) selbst kann sich wie in Abb. 4 gezeigt auf zwei Arten vollziehen. Zum einen kann Knochen direkt aus mesenchymalem Gewebe gebildet werden. Sie wird desmale Ossifikation oder auch direkte (membranöse) Ossifikation genannt. Zum anderen kann sich eine chondrale Ossifikation vollziehen. Je nach Ort der Entstehung wird bei der chondralen Ossifikation zwischen peri- und enchondraler Ossifikation unterschieden.

Während die perichondrale Ossifikation grundsätzlich gleich wie die desmale Ossifikation d.h. direkt abläuft, erweist sich die enchondrale Knochenbildung hingegen als deutlich komplizierter (48).

**Abb. 4:** Knochenbildung (Ossifikation) modifiziert n. Bucher und Wartenberg (9)



Bei der enchondralen Ossifikation wird in einem ersten Schritt ein aus Knorpel (= chondro) bestehendes Modell des zukünftigen Knochens durch die Chondrozyten gebildet. In einem zweiten Schritt wird dann durch die Tätigkeit der OKL die Auflösung des neugebildeten Knorpels (= Knorpelmatrix) bewirkt und im Anschluss durch eine erhöhte Aktivität der OBL der Knochen indirekt gebildet. Es entsteht der sog. Ersatzknochen. Dieser Vorgang findet an der Wachstumsfuge (Epiphysenplatte) statt und stellt die Grundvoraussetzung für das Längenwachstum dar. Erst am Ende der Pubertät verknöchern die knorpeligen Wachstumsfugen und das Längenwachstum kommt zum Stillstand (48, 96).

Die Zunahme des diaphysären Durchmessers der Knochen hingegen vollzieht sich vorrangig durch perichondrale d.h. durch eine direkte Knochenbildung und wird „Modelling“ genannt (16). Zeitgleich wird durch die OBL an der äußeren Oberfläche der Knochenmanschette Knochen neu gebildet und abgelagert, während OKL den Knochenabbau an der Innenfläche vollziehen und den Markraum vergrößern (96, 29). Die Knochenquerschnittsfläche nimmt zu (16, 72). Im Rahmen dieses radiären (= appositionellen) Wachstums bilden die OBL das

Kollagen und synthetisieren im weiteren Verlauf das sog. Osteoid. Das Osteoid ist ein „Vor-knochen“, welcher noch unmineralisiert bzw. unverkalkt ist. Erst mit der Einlagerung der Kalksalze erhält das Osteoid die für den Knochen charakteristische Härte (48). Auch dieser Sachverhalt lässt sich anhand der Abb. 3 erkennen.

Im Einzelnen gibt es zwischen der Bildung des cortikalen und des trabekulären Knochens große lokale Unterschiede (93). Am Beispiel des langen Röhrenknochens, welcher typisch für die Extremitäten ist, findet man an der Diaphyse vorrangig dicken cortikalen Knochen. An der Epiphyse ist der cortikale Knochen hingegen vergleichsweise dünn ausgebildet, stattdessen lässt sich v.a. trabekulärer Knochen finden. Zusätzlich zu lokalen Unterschieden und individuellen bzw. genetischen Voraussetzungen (16, 111). besteht beim Menschen zudem ein Geschlechterunterschied während der Wachstumsphase (29, 93).

### 2.2.3. Knochenumbau (Bone Modelling und Remodelling)

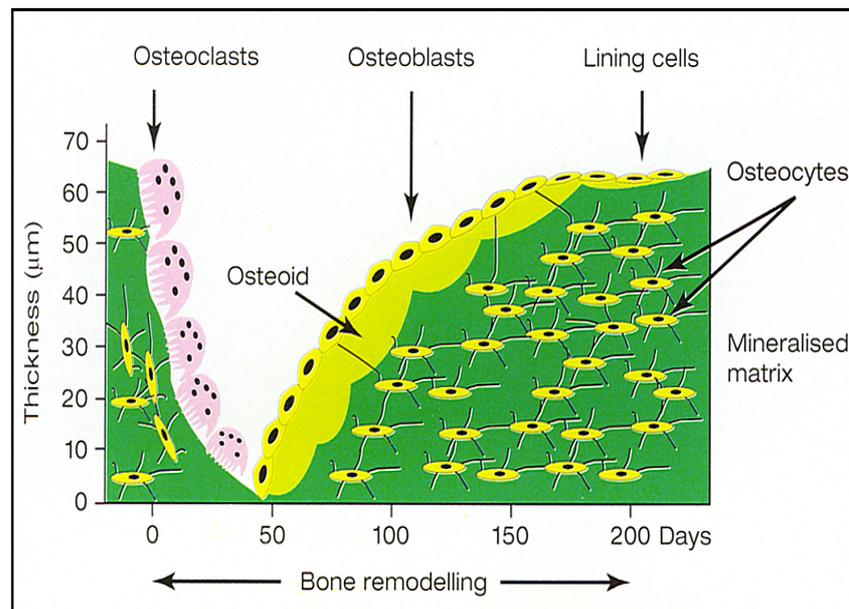
Das Knochenwachstum ist mit einem stetigen Knochenumbau verbunden. Allerdings findet auch nach Abschluss des skelettalen Reifungsprozesses, welcher mit dem Epiphysenschluß effektiv vollzogen ist, weiterhin ein ständiger Auf- und Abbau von Knochengewebe statt (55). Dieses sog. „Bone Modelling“ und „Remodelling“ dient der Anpassung an unterschiedliche Belastungen und soll dem Stützorgan nicht nur zur max. Stabilität verhelfen sondern auch die Instandhaltung gewährleisten (29, 72).

Das Modelling, welches hauptsächlich während der Wachstumsphase vorkommt, führt vorrangig zur Zunahme der Knochenquerschnittsfläche. Auf- und Abbau des Knochens sind dabei zeitlich und räumlich voneinander getrennt (96). Durch ein häufiges Überwiegen der Knochenformation über die Resorption kommt es insgesamt zu einem Zuwachs an Knochengewebe. Es wird dabei zwischen „Makro- und Mikromodelling“ unterschieden. Das zuerst genannte bestimmt, wann und wo am Skelett neuer Knochen gebildet wird. Letzteres welche Art von Knochen entstehen soll, cortikaler oder trabekulärer Knochen (29).

Nach Abschluss des Längenwachstums wird das Modelling verzögert. Bei veränderter biomechanischer Belastung kann die Architektur des Knochens auch noch im Erwachsenenalter den neuen Anforderungen angepasst werden und durch biomechanische oder metabolische Einflüsse das Modelling reaktiviert oder deinhibiert werden (29). Eine solche Modifikation des „Remodelling Prozess“ kann neben vermehrter körperlicher Betätigung auch durch Hormone und Zytokine (z.B. Wachstumshormon, Insulin-like Growth-Faktor I bzw. Prostaglandine) induziert werden, wie Versuche in-vitro zeigen konnten (79, 55).

In den letzten Jahren wird zudem vermehrt eine genetische Determinierung der Knochenmasse diskutiert, wobei dies noch nicht einheitlich erforscht ist. Zwillings- und Familienstudien konnten aufzeigen, dass genetische und vererbte Faktoren zu ca. 75%- 80% verantwortlich für die Populationsvarianz der Knochendichte unter alters- und geschlechtsentsprechenden normalen Individuen sind (16, 1).

Der Remodelling Prozess findet in funktionellen Einheiten den sog. „Basic Multicellular Units“ (BMUs) statt, die in allen Knochenkompartimenten vorkommen (29, 96). In aufeinanderfolgenden Zyklen wird durch eine Gruppe von Osteoklasten (OKL) eine bestimmte Quantität an Knochen resorbiert, bevor nach einer Umschaltphase durch die dann einsetzende Aktivität der Osteoblasten (OBL) neuer Knochen, d.h. sog. „Bone structural Units“ (BSUs), gebildet werden. Im Gegensatz zum Modelling sind in diesem Fall Knochenauf- und abbau an einem Ort lokalisiert und die beiden Prozesse halten sich die Waage, weshalb die Knochenmasse meist unverändert bleibt (29, 55). Dieser Prozess wird in der nachfolgenden Abb. 5 dargestellt. Pro Jahr werden etwa 10% der gesamten Knochenmasse erneuert (86). Unter Beibehaltung der eigentlichen Skelettform verhindert der Prozess eine Anhäufung von defektem Knochengewebe (96).

**Abb. 5:** Knochenumbau (Modelling und Remodelling)

Legende: Osteoclasts = Osteoklasten, Osteoblasts = Osteoblasten, Osteocytes = Osteozyten,  
 Mineralised Matrix = mineralisierte Matrix, Thickness = Dicke (in µm), Days = Tage,  
 Lining cells = randbildende Zellen

#### 2.2.4. Auf den Knochenstoffwechsel einflussnehmende Faktoren

Der Knochenstoffwechsel wird stark durch zahlreiche metabolische, hormonelle und mechanische Faktoren beeinflusst. Auf die für ein normales Wachstum unverzichtbaren Hormone Insulin und Insulin-like Growth Factor I wurde im Kap. 2.1.3 bereits eingegangen. Weitere, sowohl systemisch als auch lokal auf den Knochen wirkende Hormone, wie die osteotropen Hormone, die Schilddrüsen- und Sexualhormone, werden in diesem Kapitel besprochen. Außerdem werden die Auswirkungen einer azidotischen Stoffwechsellaage auf den Knochen näher erläutert.

Das im Anschluss folgende Kap. 2.2.5 befasst sich mit dem Einfluss des Muskels auf den Knochen. Im Speziellen werden die Mechanostat-Theorie sowie die Muskel-Knochen-Einheit (Muscle Bone Unit, MBU) näher erläutert.

#### 2.2.4.1. Osteotrope Hormone

Den beiden Hormonen Vitamin D<sub>3</sub> und Parathormon ist als Funktion die Aufrechterhaltung der Calciumkonzentration im Serum gemeinsam.

Vitamin D<sub>3</sub> wird neben Vitamin D<sub>2</sub> über die Nahrung (ca. 10%) aus dem Darm aufgenommen. Der weitaus größere Teil entsteht unter UV-Einwirkung in der Haut (55, 111). In der Leber wird Vitamin D<sub>3</sub> zu Calcidiol (25(OH)D<sub>3</sub>) hydroxyliert. Zur biologisch aktivsten Form, wird Vitamin D<sub>3</sub> in der Niere mit Hilfe des Enzyms 1 $\alpha$ -Hydroxylase umgewandelt und es entsteht Calcitriol (1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub>).

Zu einer Steigerung der Enzymaktivität kommt es bei erhöhtem PTH-Spiegel, bei erniedrigtem Calcium-, aber auch bei erniedrigtem Phosphat Spiegel. Das Calcitriol wirkt u.a. an den Zielorganen Niere, Darm und Knochen. Die Hauptaufgabe des Vitamin D<sub>3</sub> besteht darin, durch eine Induktion des calciumbindenden Proteins die renale Calciumresorption zusätzlich zur intestinalen Calcium- und Phosphatresorption zu steigern und dadurch dem Skelett die erforderlichen Ionen für die Knochenmineralisation zur Verfügung zu stellen. Bezüglich der Calciumresorption wird Vitamin D<sub>3</sub> durch PTH unterstützt (111).

Im Knochen fördert Calcitriol direkt den Knochenanbau in dem es an dem Vitamin-D-Rezeptor der Osteoblasten bindet (55). Hingegen unterstützt Vitamin D<sub>3</sub> bei Hypocalzämie bzw. Hypophosphatämie die PTH-induzierte Osteoklasten-Aktivität durch Förderung ihrer Fusion bzw. Differenzierung und der damit verbundenen Knochenresorption. Somit ist Calcitriol ein parathormonabhängiges, mit ihm kooperierendes aber auch das PTH antagonisierendes Hormon (111). Zur Erfassung der Vitamin-D-Versorgung des Organismus ist die Messung des Calcidiol (25(OH)D<sub>3</sub>) im Serum gut geeignet (55).

Parathormon (PTH) sorgt vorrangig für den Calciumanstieg und für das Absinken der Phosphatkonzentration im Serum (i.S.). Ein Absinken des Calciums i.S. stellt einen adäquaten Reiz zur Ausschüttung des PTHs aus den Epithelkörperchen der Nebenschilddrüse dar (111).

Seine direkten Endorgane, d.h. Niere und Knochen, erreicht das PTH über den Blutweg und kann dort, neben weiteren Fragmenten, als intaktes PTH (iPTH) nachgewiesen werden (55).

Die seit einigen Jahren in die klinische Routine eingeführte Bestimmung des intakten Parathormons (iPTH) im Serum oder Plasma wird zur Erfassung einer Über- oder Unterfunktion der Nebenschilddrüse als geeignete Methode angesehen (55).

Im Knochen bewirkt PTH über eine indirekte Osteoklasten-Aktivierung eine verstärkte Osteolyse. Dies führt zur vermehrten Mobilisierung von Calcium und Phosphat aus dem Knochen und die extrazelluläre Calciumkonzentration wird erhöht.

An der Niere kann PTH durch eine vermehrte renale Exkretion und durch Hemmung der Reabsorption des Phosphats ein Absinken der Phosphatkonzentration im Serum induzieren. In diesem zuletzt genannten Fall weist PTH eine dem Vitamin D<sub>3</sub> entgegengesetzte Wirkung auf. Damit PTH eine Wirkung auf den Darm ausüben kann, bedarf es einer Aktivierung des Calcitriol durch das PTH (111).

Calcitonin (CTN) wird vor allem in den C-Zellen der Schilddrüse gebildet und dient als kurzzeitiger Antagonist des PTH. Davon ausgenommen ist die Senkung der Rückresorption des Phosphats aus der Niere, bei der beide synergistisch wirken (111). Bei einer Zunahme der Calciumkonzentration im Blut schütten die Epithelkörperchen weniger PTH und die C-zellen mehr Calcitonin aus. Dadurch soll CTN einen übermäßigen Abbau der Calciumsubstanz durch Inhibition der OKL-Aktivität vermeiden. Außerdem sorgt CTN für eine vermehrte Calciumausscheidung über die Niere. Seine Wirkung ist nur von kurzer Dauer und somit seine physiologische Bedeutung eher gering (111).

#### 2.2.4.2. Schilddrüsenhormone und Sexualhormone

Schilddrüsenhormone üben eine Vielfalt von Wirkungen auf den Stoffwechsel von Kohlenhydraten, Lipiden und Proteinen aus. Einerseits können die Schilddrüsenhormone direkt auf die Knorpel- und Knochenzellen wirken und die Sensitivität des Zielgewebes für die Proliferationsantwort auf Insulin-like Growth Factor I (IGF-I) und Wachstumshormons (GH) erhöhen. Andererseits wird die lokale Produktion von IGF-I durch Trijodthyronin und Thyroxin gesteigert, sowie die Synthese des GH in der Hypophyse erhöht (52).

Sind unzureichende Serumkonzentrationen der Schilddrüsenhormone vorhanden, kommt es zu Störungen im funktionell aktiven Stoffwechsel. GH sowie IGF-I können ihre wachstumsstimulierende Wirkung nicht ausüben. Klinisch stellt sich ein Mangel an Schilddrüsenhormonen durch eine schwere Retardierung des Längenwachstums und eine Verzögerung des Ossifikationsprozesses im Bereich des Epiphysenknorpels dar. Im Falle einer Hyperthyreose sind diese Vorgänge entsprechend beschleunigt (102, 111).

Sexualhormone nehmen ebenfalls Einfluss auf den Knochen bzw. im Speziellen auf die Knochenreifung (94, 52). Unter anderem können sie den Knochenaufbau fördern, indem sie Osteoblasten (OBL) stimulieren. Dies führt zu einer vermehrten OBL-Proliferation und Differenzierung sowie zu einer Hemmung der Osteoklasten (OKL). Weiterhin unklar bleibt, ob Östradiol bzw. das Testosteron direkt oder vielmehr indirekt auf den Knochen wirken können.

Für gonadale und adrenale Androgene konnte eine direkte Regulation verschiedener Aspekte des Aktivitätsgrades der OBL nachgewiesen werden (88). Andere Autoren sehen eine indirekte Stimulation der Knochenformation durch Effekte der Sexualhormone auf die angrenzende Muskulatur als sehr wahrscheinlich an (16, 72). Neu et al. (72) vermuten, dass Östrogene den „Mechanostat setpoint“ (siehe Kap. 2.2.5) der endostealen Knochenoberfläche erniedrigen können. Im Verhältnis zur vorhandenen Muskelmasse liegt dadurch bei Mädchen bzw. jungen Frauen mehr Knochen vor. Während der Pubertät und der dadurch bedingt höheren Serumspiegel der Sexualhormone konnten Saggese et al. (88) aufzeigen, dass der Knochenzuwachs auch indirekt durch die Stimulation der renalen  $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ -Produktion gefördert wird. Beide Sexualhormone gemeinsam erhöhen zudem die GH-Synthese und GH-Sekretionsrate der Hypophyse (52).

Es wird außerdem angenommen, dass einige der anabolen und antiresorptiven Effekte des Testosterons bzw. der Östrogene durch die Regulation autokriner und parakriner Faktoren auf mikrozellulärer Ebene des Knochens induziert werden. Als möglicher Mediator wird in diesem Zusammenhang u.a. der Insulin-like Growth Factor I diskutiert (88).

Für den Epiphysenschluß und die Wachstumsbeendigung sind die Sexualhormone bei beiden Geschlechtern unverzichtbar (52).

#### 2.2.4.3. Azidose

Eine wichtige Störung im Säure-Base-Haushalt beim Menschen stellt die metabolische Azidose dar. Primär wird sie charakterisiert durch eine Reduktion der körpereigenen Bikarbonatspeicher. Ausgelöst werden kann sie durch verschiedene Ursachen u.a. durch eine diabetische Stoffwechsellaage, die sog. diabetische Ketoazidose (44). Da der Organismus bei Störungen des Säure-Base-Haushalts insgesamt betroffen ist, ist auch eine Beeinflussung des Knochengewebes bzw. der Knochenzellen selbst vorstellbar (101, 10).

Verschiedene Studien (10, 73) konnten im Rahmen einer metabolischen Azidose eine vermehrte osteoklastäre Resorption sowie eine verminderte osteoblastäre Knochenformation

nachweisen. Als Stimulus für die vermehrte Resorption sahen die zuvor genannten Autoren das Absinken des extrazellulären pH-Wertes an. Schneider et al. (91) konnten 1991 aufzeigen, dass eine diabetische Ketoazidose zu einer Hypercalziurie und daraus resultierend zu einer vermehrten Knochenresorption führen kann.

Dass ein ketoazidotischer Stoffwechsel zu einer Verminderung der Calcitriol-Serumkonzentration führen kann, konnten andere Autoren nachweisen (8). Eine Störung der Kollagensynthese, eine verminderte Aktivität der Alkalischen Phosphatase sowie eine Hypophosphatämie werden zudem beschrieben (10, 106). In der Gesamtbetrachtung können diese Alterationen durch eine verminderte Knochenformation bzw. eine beschleunigte Knochenresorption in einem erhöhten Knochenverlust resultieren (10).

### 2.2.5. Mechanostat und Muscle Bone Unit (MBU)

Nachdem man ursprünglich von einer eher statischen Verbindung zwischen Zug auf den Knochen und seiner Architektur ausgegangen ist, versuchen neuere Theorien eine mehr dynamische Verbindung zwischen Knochenform und seiner mechanischen Umgebung zu beschreiben (29, 92). Insbesondere seit Frost's „Mechanostat-Theorie“ treten zunehmend Beweise zu Tage, dass vielmehr mechanische Faktoren die Regulation der Knochenzellen und damit die Knochenmasse bzw. Knochenfestigkeit dominieren (30, 88, 29). Nicht-mechanische Faktoren wie z.B. Hormone, Vitamine, Mineralien und Zytokine können die mechanisch ausgelösten Effekte zwar unterstützen oder behindern, aber sie können sie nicht ersetzen (29).

Ebenfalls neu in diesem Zusammenhang ist, dass die größte mechanische Belastung, die auf den Knochen regelmäßig ausgeübt wird, in höherem Maße durch den Muskelzug und weniger durch das Körpergewicht verursacht ist (17, 94, 98). Daher rückt die Beobachtung des Knochenstoffwechsels im Speziellen und im Gesamten als übergeordnetes System, das muskuloskelettales System, immer mehr in den Mittelpunkt des wissenschaftlichen Interesses (29, 92).

Zwischen Geburt und dem Erwachsenenalter muss sich der Knochen kontinuierlich an die wachsende Muskelkraft und das erhöhte Körpergewicht adaptieren. Teilweise bedeutet dies einen Zuwachs um das 20fache der Ausgangsbelastung auf den Knochen (29). Bei diesen Anpassungsvorgängen kommt erschwerend hinzu, dass stets das Ziel verfolgt wird, für die zu erwartende Belastung des Knochens einen maximal hohen Grad an Festigkeit bei minimalem Materialaufwand zu erreichen (95). Die Zunahme der Knochenfestigkeit muss nicht zwangsläufig durch mehr Masse, sondern kann auch durch eine Änderung der Architektur des Knochens erreicht werden (29, 92). Ein übermäßiger Materialaufwand ist hier ebenso unerwünscht wie Knochenbrüche (30, 88, 26).

Um diesen Anforderungen gerecht zu werden müssen Mechanismen auf Gewebeebene existieren, die über eine Knochendeformierung in einer Signalübertragung resultieren. Das heißt, ausgelöst durch den Zug des Muskels auf den Knochen werden Effektorzellen im Knochen aktiviert und eine adäquate Reaktion initiiert. Abhängig davon, ob die Knochenfestigkeit zu gering oder ausreichend ist (30, 93), kommt es zu einer gesteigerten Knochenformation (Modelling) bzw. zu einer Konservierung des Knochens (30, 26). Liegen hingegen zu wenig mechanische Stimuli vor, wird der sog. „Remodelling-Schwellenwert“ (Setpoint) längerfristig unterschritten. Dies wiederum wird als Signal gedeutet, dass der Knochen unnötig stabil ist. Knochen wird durch das Überwiegen der Resorption abgebaut (Remodelling). Ein derartiger Knochenabbau kann z.B. durch eine zu geringe körperliche Aktivität auch bereits in jungen Jahren zu einem Verlust an Knochenmasse führen.

Diese Einheit zwischen Muskel und Knochen wird als sog. Muscle Bone Unit (MBU) bezeichnet (26, 87, 93, 72).

Bei gesunden Kindern und Jugendlichen kommt es bei einer normal funktionierenden MBU vorrangig zu einer Zunahme der drei Parameter Cortikalisdicke, Cortikalisfläche bzw. der Gesamtknochenquerschnittsfläche, die alle drei zusammen die Knochenform oder Knochengeometrie bestimmen. Entsprechend lassen sich starke Korrelationen zwischen den Parametern der Knochengeometrie und der Muskelmasse finden (93, 62, 17). Die Knochendichte ist hingegen konstant (93).

Einer Störung der MBU kann zum einen eine „primäre“ (intrinsische) Knochenerkrankung zugrunde liegen, bei der die Knochenzellen (Osteozyten, Osteoklasten und/oder Osteoblasten) beeinträchtigt sind. Zum anderen kann es z.B. durch eine verminderte Muskelmasse oder durch eine systemisch ausgelöste Verschiebung der „setpoints“ zu einer „sekundären“ (systemischen) Knochenerkrankung kommen (26, 29).

Der veränderte setpoint kann dann zu einer Stimulation oder Inhibition der knochenauf- oder abbauenden Zellen führen, jenseits dessen, was lokal nötig ist, um eine normale Knochenintegrität zu gewährleisten (30, 29). Die skeletale Entwicklung gesunder und kranker Personen sollte demnach nicht unabhängig von der Muskelentwicklung untersucht werden (93).

## **2.3. Osteoporose**

### **2.3.1. Definition, Pathogenese und Risikofaktoren der Osteoporose**

Erst im Jahr 1885 prägte der Innsbrucker Arzt Gustav Pommer den Begriff „Osteoporose“, und setzte ihn aus den lateinischen Wörtern „os“ für Knochen und „porus“ für Öffnung oder Pore zusammen. Allerdings wurde der Krankheit, auch nachdem sie ihren Namen hatte, noch lange Zeit wenig Aufmerksamkeit in der medizinischen Diagnostik zuteil. Erst das Aufkommen der Knochendichtemessung (Osteodensitometrie) rückte die Osteoporose stärker ins Bewusstsein der Medizin.

Die Konsens-Definition aus dem Jahr 1993 (15) beschreibt die Osteoporose als eine systemische Skeletterkrankung, charakterisiert durch Verminderung der Knochenmasse und Beeinträchtigung der Mikroarchitektur des Knochengewebes im Sinne von dünneren und brüchigeren Cortices sowie zahlenmäßig verminderten Knochenbälkchen. Diese Knochenbälkchen sind zudem dünner und weniger verbunden. Insgesamt führen die Veränderungen zu einer erhöhten Brüchigkeit des Knochens (111).

Viele pathogenetische Faktoren der Osteoporose wurden mittlerweile beschrieben. Neben der genetischen Prädisposition, wie man sie in Familienstudien finden konnte (16, 111), wird als ein entscheidender Faktor eine Störung der Kopplungsfaktoren zwischen Osteoblasten (OBL) und Osteoklasten (OKL) angenommen. Diese Hypothese wird häufig „Coupling-Hypothese“ genannt (93, 55).

Wie zuvor in Kap. 2.2 beschrieben, befinden sich sowohl der Mineralanteil als auch die Knochengestalt in einem ständigen Fluss bzw. Umbau. Altes Gewebe wird abgebaut und resorbiert (Remodelling) und neuer Knochen wird ungefähr in gleichem Maße oder teils vermehrt aufgebaut (Modelling). In höherem Lebensalter wird die Erneuerungsrate des Modelling langsamer und kann hinter dem Remodelling zurückbleiben (55, 111). Diese Verlangsamung resultiert in einer verminderten Knochenmasse bzw. in „zu wenig normalem Knochen“ („too little normal bone“) wie es C.E. Dent schon in den 70er Jahren ausdrückte (20). Schon damals vertrat er die Meinung, dass die „senile Osteoporose“ eine pädiatrische Erkrankung darstellt. Nach seiner Vorstellung liegt bei einem Menschen eine Prädisposition zur Entwicklung einer Osteoporose vor, sofern es ihm unmöglich war, während der skelettalen Wachstumsphase bzw. während der Konsolidierungsphase des Knochens eine suffiziente Kno-

chenspitzenmasse (peak bone mass, PBM) aufzubauen. Eine Osteoporose würde demnach umso eher manifest werden, je kleiner die ursprüngliche Skelettmasse ist, wenn altersbedingte Knochenverluste voranschreiten (20). Dies erklärt auch, warum zunehmend das Erreichen einer adäquaten PBM während der Kindheit und Adoleszenz als ein wichtiger Entstehungsfaktor für ein zukünftiges Osteoporose-Risiko angesehen wird (102, 88).

Die Knochenspitzenmasse wird zwischen dem 20. und 30. Lebensjahr erreicht (88). Sie ist determiniert durch Geschlecht, genetische Disposition, Rasse, Ernährung, Lebensstil und körperliche Aktivität (88, 16). Jeder Faktor, der eine optimale Knochenakquisition während der Kindheit oder frühen Erwachsenenperiode negativ beeinflusst bzw. den Knochenabbau überwiegen lässt, kann somit potentiell auf kürzere oder längere Sicht gesehen zur Entstehung einer Osteoporose beitragen (88).

Durch eine Analyse verschiedenster Studien aus den Jahren 1975 bis 1997, konnte bei Erwachsenen als sog. Hochrisikofaktoren u.a. die körperliche Inaktivität, ein niedriges Körpergewicht und insbesondere auch die T1DM-Erkrankung aufgezeigt werden. Hingegen werden z.B. der Typ 2 Diabetes mellitus, das Rauchen sowie das weibliche Geschlecht als moderate Risikofaktoren angesehen (23).

### 2.3.2. Probleme der Osteoporose-Klassifikation in der Pädiatrie

Die Osteoporose (OP) bei Erwachsenen wird generell in 2 Formen unterteilt. Zum einen in die primäre oder auch Involution-Osteoporose genannt und in die sekundäre Osteoporose (111).

Zusätzlich werden aufgrund der vermuteten vorherrschenden Aktivitäten der Knochenzellen, zwei Involutionstypen, die sog. „high turnover Osteoporose“ (Typ-I OP) und „low turnover Osteoporose“ (Typ-II OP) unterschieden. Unter der sog. sekundären Osteoporose welche ca. 5% ausmacht, subsummiert man jene Erkrankungen oder medizinisch hervorgerufenen Zustände, die zu einer OP führen können. Diese Art von OP kann auch bei Kindern häufiger auftreten, z.B. im Rahmen einer Zöliakie (49), einer Kortisontherapie (16) oder bei längeren Immobilisationszeiten (98, 102).

Eine low turnover Osteoporose (geringer Umsatz an Knochen) liegt vor, wenn nur der knöcherne Anbau bei normaler Abbaurrate gestört ist. Überwiegt der Knochenabbau wird von einer high turnover Osteoporose (hoher Knochenumsatz) gesprochen (111). Ursprünglich war es nur möglich anhand histologischer Präparate diese beiden „Umbauarten“ zu unterscheiden (18). Zur Gewinnung des Untersuchungsmaterials bedarf es einer Knochenpunktion oder Knochenbiopsie. Diese ist als invasiv anzusehen und bei Kindern besonderen Indikationen vorbehalten (55).

Die Entwicklungen neuer biochemischer Marker ermöglichen heutzutage bei Erwachsenen, auch ohne invasiven Eingriff, Hinweise auf das Vorliegen einer high oder low turnover Osteoporose zu erlangen. Die Anwendung solcher Parameter bei einem pädiatrischen Kollektiv ist aus verschiedenen Gründen problematisch. Während der Kindheit und Adoleszenz treten signifikante Veränderungen im Knochenumbau auf, weshalb diese Marker in diesen Altersgruppen schwierig zu interpretieren sind (102). Zudem spiegeln diese Parameter nur eine „Momentaufnahme“ des Knochenstoffwechsels wider. Vorrangig sollten sie daher bei Kindern und Jugendlichen als Verlaufsparemeter z.B. während einer Therapie mit Bisphosphonaten herangezogen werden (102).

Seit Einführung der Osteodensitometrie steht eine nicht invasive Untersuchungsmethode zur Verfügung, die vermehrt Anwendung bei pädiatrischen Kollektiven findet (93). In Tab. 31 werden die bisher durchgeführten osteodensitometrischen Messungen bei juvenilen Diabetikern aufgeführt. Die Liste erhebt nicht den Anspruch auf Vollständigkeit.

Problematisch bei der Suche nach einer Osteoporose bzw. einer Osteopenie ist, dass zwar eine Klassifikation der Knochendichte, basierend auf der Dual-Energy X-ray-Absorptiometry-Messung (DEXA) existiert, allerdings die Referenzwerte auf Bevölkerungsstudien bei postmenopausalen Frauen begründet sind (108). Als Normalbefund bei postmenopausalen Frauen wird ein T-Wert (Standardabweichungswert von der mittleren geschlechtsspezifischen Norm junger Erwachsener) bis 1 Standardabweichung (SD) unterhalb des Mittelwerts (MW) angesehen. Ein T-Wert zwischen  $-1$  SD und größer  $-2.5$  SD entspricht einer Osteopenie und ein T-Wert  $\leq -2.5$  SD einer Osteoporose (93). Knochendichtewerte von Kindern mit einem Referenzkollektiv zu vergleichen, welches deutlich älter und eventuell anderen Geschlechts ist sowie bereits die Knochenspitzenmasse (PBM) erreicht hat, erscheint sehr fraglich. Weitaus sinnvoller erscheint es, eine Osteopenie bei Kindern als einen Zustand zu definieren, der charakterisiert ist durch eine niedrige Knochenmasse für das entsprechende Alter und Geschlecht sowie für das Pubertätsstadium (12).

Mittlerweile wird bei Kindern und Jugendlichen der sog. Z-Wert (Standardabweichungswert von der mittleren alters- und geschlechtsspezifischen Norm) als Referenz herangezogen, um die Untersuchungsergebnisse der Knochenmasse zu beschreiben. Dieser Z-Wert ist auch Bestandteil der neuen Richtlinien, welche 2004 durch die sog. „Writing Group for the International Society of Clinical Densitometry“ (ISCD) herausgegeben wurden (108). Darin wird mit Nachdruck darauf hingewiesen, dass die Anwendung der World Health Organisation-Klassifikation, basierend auf dem T-Wert, bei Kindern und Jugendlichen unter 20 Jahren nicht empfohlen ist. Vielmehr soll durch den Gebrauch des Z-Werts die Möglichkeit bestehen, einen osteodensitometrisch erhobenen Wert eines Kindes mit einer geschlechts- und altersentsprechenden Kontrollgruppe, unter Benutzung pädiatrischer Datenbanken, zu vergleichen. Nur bei einem Z-Wert von  $\leq -2.0$  SD ist eine Charakterisierung, wie z.B. „erniedrigte Knochendichte für das chronologische Alter“, ihrer Meinung nach angebracht.

Densitometrischen Kriterien für die Diagnose „Osteoporose“ oder „Osteopenie“ bei Kindern und Jugendlichen (Jungen und Mädchen jünger als 20 Jahre) existieren somit weiterhin nicht.

Legt man die Gaußsche Verteilungskurve zugrunde, so könnte eine normale Knochendichte einem Z-Wert von  $-2.0$  bis  $+2.0$  SD und eine „Osteopenie“ einem Z-Wert zw.  $-1$  SD bis  $-2$  SD entsprechen. Eine Osteopenie ist demnach definiert als ein Zustand mit einem Knochendichtewert, der sich unter einem statistischen Gesichtspunkt betrachtet, innerhalb des normalen Streubereichs befindet (88). Bisher ungeklärt bleibt, ob ein Knochendichtewert innerhalb dieses so benannten „osteopenischen Bereichs“ zur Akquisition einer suboptimalen Knochenspitzenmasse (PBM) führen kann und damit verbunden ein erhöhtes Risiko darstellt im weiteren Verlauf an einer Osteoporose zu erkranken. Das Wissen über eine erniedrigte Knochendichte zu einem Zeitpunkt erhoben gibt keine Auskunft über die Qualität des vorhandenen Knochens (88, 93).

In dieser vorliegenden Studie dient der Z-Wert lediglich zur Orientierung.

Der Ausdruck „Osteopenie“ wird in der hier vorgestellten Studie benutzt, um das Vorhandensein einer verminderten Knochenmasse um mind. 1.5 Standardabweichungen unterhalb des Mittelwertes der Norm für das Alter und das Geschlecht eines Patienten zu definieren.

Der überwiegende Anteil an bisher veröffentlichten Studien (siehe Tab. 31) die eine Knochendichtemessung bei Kindern- und Jugendlichen mit T1DM durchgeführt haben sah eine Minderung der Knochenmasse von mind. 10% der gemessenen BMD bzw. einen SD von 1.0 unterhalb des MW ( $\sim 16\%$ ) im Vergleich zu alters- und geschlechtsentsprechenden Kontrollen als Beweis für das Vorhandensein einer Osteopenie an (57).

### 2.3.3. Therapie und Prävention der Osteoporose

Wie viele andere chronische Erkrankungen hat auch die Osteoporose keine Frühwarnsymptome bevor sie in ihrer Hauptmanifestationsform, der pathologischen Fraktur, auftritt. Ist eine Fraktur erst einmal eingetreten, ist eine kausale Therapie nicht mehr möglich.

Meist beschränken sich die Therapieansätze darauf, einen weiteren Knochenabbau, z.B. mittels Hemmung der Osteoklasten (OKL) durch Bisphosphonate, zu verhindern. Allerdings sind Langzeitwirkungen der Bisphosphonate oder auch anderer antiosteoporotisch wirkender Medikamente auf die skeletale Entwicklung bei Kindern noch unbekannt und bleiben bis zum jetzigen Zeitpunkt experimentell (98).

Vielmehr konzentrieren sich die Bestrebungen darauf, im Sinne einer sog. primären Prävention, eine Osteoporose gar nicht erst entstehen zu lassen. Bereits vor vielen Jahren wurde von einigen Ärzten (20, 53) postuliert, dass es sich bei der senilen Osteoporose um eine pädiatrische Erkrankung handelt. Dennoch dauerte es einige Jahrzehnte, bis daraus ein Umdenken resultierte und die Notwendigkeit erkannt wurde, die Weichen für eine Prävention der Osteoporose bereits im Kindes- bzw. Jugendalter zu stellen.

Den meisten Erfolg in der Prävention der Osteoporose verspricht man sich zurzeit durch Veränderungen der Ernährungsgewohnheiten bzw. Änderungen im Lebensstil bei Kindern und Jugendlichen (88). Dabei müssen Eltern und Kinder verstehen lernen, dass Muskeln, Knochen und Nerven nur normal funktionieren können, sofern eine suffiziente Versorgung mit Calcium bzw. Vitamin D<sub>3</sub> gegeben ist (111). Auch für ein normales Wachstum sowie die Instandhaltung des vorhandenen Knochens muss eine ausreichende Menge an Calcium vorhanden sein (55). Es sollte möglichst ein Normalgewicht erreicht und gehalten werden. Nikotinabusus und übermäßiger Genuss an Koffein bzw. phosphorsäurehaltigen Getränke sollten vermieden werden (88). Sportarten, die mit einer vermehrten Gewichtsbelastung für das muskuloskeletale System einhergehen, wie z.B. Laufen oder Rennen, haben eine höhere osteogenetische Wirkung auf den Knochen, als z.B. das Schwimmen. Von einigen Autoren (102, 88, 16) werden die zuerstgenannten Sportarten daher als bevorzugt angesehen. Mit diesen und noch einigen weiteren hier nicht aufgeführten Maßnahmen sollen optimale Voraussetzungen geschaffen werden, eine maximale Knochenspitzenmasse (PBM) aufzubauen (102, 88).

Ein weiterer Ansatzpunkt der Prävention wäre sog. Risikokinder zu erkennen. Besonders bei Kindern und Jugendlichen mit Erkrankungen, die sich potentiell schädlich auf die Knochen und/oder die Muskulatur auswirken können, sollte im Rahmen der üblichen Untersuchungen auch eine Knochendichtemessung ihren Platz finden. Ziel sollte es sein, durch regelmäßige Kontrollen möglichst frühzeitig Patienten mit einem entsprechenden Risikoprofil zu identifizieren, um dadurch Folgeerkrankungen verhindern zu können (26, 29). Beim Vorliegen erniedrigter Knochenparameter sollte durch eine Intensivierung der zuvor beschriebenen Präventivmaßnahmen oder durch eine Therapieänderung ein weiterer Knochenabbau verhindert und der Knochenaufbau gefördert werden.

Besonders zu berücksichtigen bleibt dabei, dass weiterhin keine Einigkeit herrscht, ab welcher Grenze ein Kind behandlungsbedürftig ist (88, 102). Denkbar bei Kindern und Jugendlichen während der Wachstumsphase wäre auch das Auftreten einer spontanen Erholung der Knochenmasse bzw. der Muskulatur, im Sinne eines Aufholwachstums oder sog. „catch-up“ (88, 57, 60).

## 2.4. Osteodensitometrie

### 2.4.1. Allgemeines zur Bestimmung der Knochendichte

Bis zu dem Zeitpunkt an dem eine Fraktur eintritt ist die Osteoporose normalerweise asymptomatisch und zeigt somit keine Frühwarnsymptome. Die besondere Aufgabe der Ärzte in den verschiedensten Fachrichtungen liegt darin, den korrekten Zeitpunkt und die adäquate „Untersuchungsmethode“ zu wählen, um solche Patienten mit Prädisposition zu Osteopenie bzw. Osteoporose frühzeitig zu erkennen (111).

Seit Mitte des letzten Jahrhunderts konnte ein Knochenverlust bzw. eine Verminderung der Knochenmasse indirekt durch laborchemische Knochenabbauprodukte bzw. direkt durch die „klassische“ Röntgenaufnahme bestimmt werden. Obwohl die direkte Messmethode bereits Vorteile gegenüber der indirekten aufweist, ist sie dennoch problematisch. Zum einen handelt es sich dabei um eine subjektive Methode, d.h. abhängig vom Befunder können abweichende Beurteilungen resultieren. Zum anderen ist der Nachweis einer Demineralisierung im Sinne einer vermehrten Strahlentransparenz mit Erweiterung der Trabekelabstände erst möglich, wenn mind. 30% des Kalksalzgehaltes verloren sind (26). Eine Frühdiagnose ist fast unmöglich und die zugrunde liegende Ursache für die Gewebeeränderung wird meist nicht ersichtlich. Zudem muss die hohe Strahlenbelastung von ca. 700  $\mu$ Sv, der ein Patient beispielsweise bei einer lateralen Röntgenaufnahme ausgesetzt wird, berücksichtigt werden.

Mit radiodensitometrischen Prozeduren, auch radiographische Absorptiometrie oder Radiogrammetrie genannt, wurden in der ersten Hälfte des letzten Jahrhunderts die ersten quantitativen Messungen der Schwärzung des Röntgenfilms möglich. Einerseits erhöhte die Erhebung des Verhältnisses von Cortikalisdicke des Röhrenknochens zum Gesamtknochendurchmesser zwar die diagnostische Information der konventionellen Handröntgenaufnahme, andererseits bedeutete aber auch diese Methode für den Patienten eine Strahlenbelastung. Das Ergebnis war weiterhin vom Untersucher abhängig (35).

Dem gegenüber verfügt die Knochenhistologie über einen hohen diagnostischen Wert. Sie ist, wie zuvor erwähnt, durch die Art der Materialgewinnung mit Hilfe der Knochenbiopsie sehr invasiv und sollte bei Kindern und Jugendlichen besonderen Indikationen vorbehalten sein (55). Bei Erwachsenen wird sie vorrangig bei unklaren Osteopathien eingesetzt und erlaubt eine genauere Klassifikation der Osteoporose in low und high turnover Osteoporose (111).

Von jedem diagnostischen Verfahren ist somit zu fordern, dass es für den Patienten wenig belastend, also möglichst nicht invasiv, ist. Es sollte bei allen Patienten unabhängig vom Alter wiederholt zur Anwendung kommen können, die zugrunde liegende Ursache erkennen lassen und bei ubiquitärer Verfügbarkeit eine Frühdiagnose ermöglichen (35). Das Verfahren sollte zudem wirtschaftlich sein und bei hoher Sensitivität nicht zur unnötigen Behandlung Gesunder führen.

### 2.4.2. Densitometrische Untersuchungsverfahren

Aufgrund der zuvor beschriebenen Nachteile, insbesondere der konventionellen Röntgenuntersuchung, wurde intensiv nach Methoden gesucht, die objektiv, also unabhängig vom Untersucher, eine quantitative Erfassung der Knochenmasse bzw. -dichte ermöglichen.

Basierend auf den physikalischen Eigenschaften des Knochens Strahlen zu absorbieren, wurden in den 70er Jahren Verfahren entwickelt, die geeignet sind in verschiedenen Skelettabschnitten den Knochenmineralgehalt (BMC) oder die Knochendichte (BMD) zu ermitteln. Im Laufe der vergangenen Jahrzehnte spielte die Knochendichtemessung (Osteodensitometrie)

rie) zunehmend eine wichtigere Rolle in der Diagnose der Osteoporose. Sie ist nicht invasiv und im Moment als einziges Verfahren anzusehen, mit dem direkt die Knochendichte reproduzierbar quantitativ bestimmt werden kann (96, 35).

Insgesamt verwenden die meisten Verfahren das Prinzip der Strahlenabsorption. Diese Absorptionsmethoden messen die Knochenmasse, d.h. mit den zur Verfügung stehenden Knochendichtemessgeräten wird die Abschwächung des Photonenstrahls meist durch das gesamte Material ermittelt. Erst nach Approximationsverfahren, wie z.B. bei der Dual-Energy X-ray Absorptiometry-Messung (DEXA), lässt sich eine Knochendichte annähern. Somit handelt es sich überwiegend um eine quantitative Messung des Knochenmineralgehalts insgesamt. Nur wenige Geräte, in diesem Fall die sog. periphere quantitative Computertomographie (pQCT), erlauben eine qualitative Unterscheidung in z.B. trabekulären oder kortikalen Knochen (40). Weiterhin problematisch bleiben Aussagen über die Festigkeit des gemessenen Knochens, denn die „Masse“ des Knochens ist nur einer von vielen Faktoren, welche die Knochenfestigkeit determinieren. Unter anderem müssen die Knochengeometrie, also Größe und Form, die Architektur, die Materialeigenschaften im Sinne von Elastizität sowie die Knochenmineralisation in die Betrachtung mit einbezogen werden (30).

Die Umrechnung in Knochendichtewerte erfolgt mittels Kalibration der Messgeräte mit einem Phantom, welches einen definierten Hydroxylapatit-Gehalt hat. Da die anorganischen Bestandteile des Knochens zu ca. 85% aus Hydroxylapatit bestehen, wie zuvor in Kap. 2.2.1 beschrieben wurde, kann das Phantom als gute Näherung für Knochenminerale eingesetzt werden. Die tägliche Messung dieses Phantoms dient zur Bestimmung der In-vitro-Präzision und gewährleistet die rechtzeitige Erkennung von technisch bedingten Abweichungen.

Erschwert wird die Anwendung jeglicher osteodensitometrischer Verfahren durch zwei Faktoren. Zum einen sind Ergebnisse verschiedenener Messtechniken oder gleicher Technik aber verschiedener Geräte nur eingeschränkt miteinander vergleichbar. Zum anderen ist insbesondere der interindividuelle Streubereich für Normalpersonen bei der DEXA-Messung groß, wodurch die Abgrenzung zwischen gesund und krank erschwert wird (88).

#### 2.4.2.1. Single Photon Absorptiometry

Ein bedeutender Schritt zur Quantifizierung des Knochenmineralgehalts bzw. der Knochendichte (BMD) gelang Cameron und Sorenson im Jahre 1963 (35). Durch die Einführung der sog. Single Photon Absorptiometry (SPA) wurde eine neue Erhebung der BMD möglich. Verwendet wurde diese Technik hauptsächlich an peripheren Regionen, hier insbesondere am distalen Unterarm im Bereich des Radiuschaftes oder im Kalkaneusgebiet des Fußes.

Als „Strahlenquelle“ dient ein Radionuklid wie z.B. Jod-125 (I-125), welches ein Strahlenspektrum auf einem Energielevel von 27,5 keV überträgt. Um die unterschiedlichen Weichteildicken auszugleichen, wird der Arm in einem Wasserbad positioniert.

Der Knochen an der distalen Messstelle enthält zu ca. 25% trabekulären Knochen. Am proximalen Messpunkt wird vorwiegend kortikaler Knochen gemessen. Die Knochenmasse wird in g/cm angegeben und bezieht sich auf den Mineralgehalt einer 1 cm dicken Knochen-scheibe (Längenwert). Die Ergebnisse sind Flächenmesswerte in die die dritte Dimension, d.h. die Knochendicke, als integrierter errechneter Faktor miteinbezogen wird (47). Für die Kalibrierung wird kein nativer Knochen herangezogen, sondern ein Knochenäquivalent.

Die große Diskrepanz zwischen Modell und Wirklichkeit führt zu einem systematischen Fehler, dem sog. „Fettfehler“. Dies resultiert bei adipösen Patienten häufig in einer starken Unterschätzung des Knochenmineralgehaltes. Daher wird die SPA heute als überholt angesehen.

#### 2.4.2.2. Dual Photon Absorptiometry und Dual-Energy X-ray Absorptiometry

Etwa in den 70er Jahren wurde die Dual Photon Absorptiometry (DPA) als Meßmethode zur Bestimmung der Knochendichte (BMD) an Lendenwirbelsäule (LWS und lateral) und Schenkelhals (FN, femoral neck) entwickelt. Auch diese Methode stellte weiterhin ein planares, zweidimensionales Verfahren dar, welches selektiv anorganische Materialien innerhalb eines Körpers zu quantifizieren vermochte (96).

Schon die Bezeichnung „dual“ bringt zum Ausdruck, dass die Absorption zweier Photonenstrahlen gemessen wird. Meist wird als Radionuklidquelle Gadolinium 153 verwendet, welches entsprechend zwei Energiepeaks aufweist (47). Auf dieser Technik basierend wurde 1987 als direktes Nachfolgemodell der DPA, die Dual-Energy X-ray Absorptiometry (DEXA, syn. DXA) eingeführt und fortan genutzt (96). Der Unterschied dieser beiden Techniken besteht in der Verwendung einer Röntgenröhre anstelle eines Radionuclides als Strahlenquelle. Durch die hoch- und niederenergetische Strahlung wird die Errechnung der zwei Basismaterialien Knochen und Weichteilgewebe, die unterschiedliche Absorptionseigenschaften aufweisen, ermöglicht. Die gemessene Absorption der Röntgenstrahlen wird dem Mineralgehalt des Knochens proportional gesetzt. Zwischen der Menge gemessener Mineralien und der Fläche, die bestrahlt wurde, resultiert ein Verhältnis. Somit beschreibt die durch DEXA gemessene Knochendichte eine „Flächenknochendichte“ angegeben in  $\text{g}/\text{cm}^2$ , auch als „Bone Mineral Density“ (BMD) bezeichnet. Sie stellt keine wahre volumetrische Knochendichte dar, welche in der Physik als Gewicht pro Volumen definiert ist (96). Diese kann bisher nur durch die Quantitative Computertomographie (QCT) bzw. die periphere QCT (pQCT) ermittelt werden und wird mit der Einheit  $\text{mg}/\text{cm}^3$  wiedergegeben (35).

Die DEXA-Methode ist schnell und präzise (96), außerdem entfällt die sonst erforderliche Umgangsgenehmigung für radioaktive Stoffe und die Entsorgung. Weitere Vorteile sind die geringe Strahlenbelastung von nur  $1 \mu\text{Sv}$ , eine hohe Reproduzierbarkeit und örtliche Auflösung und die Einsatzmöglichkeit an weiteren Messorten, wie z.B. an Radius und Calcaneus (35). Eine Bestimmung der Ganzkörper-BMD ist ebenfalls möglich (102). Die DEXA-Messgeräte haben eine weite Verbreitung und gelten zur Zeit als die etabliertesten Verfahren zur Ermittlung der BMD an der LWS und des Schenkelhalses.

Allerdings hat die DEXA-Messung Limitierungen in ihrer Anwendung bei pädiatrischen Kollektiven, bezüglich ihrer zweidimensionalen Messung und die dadurch bedingte Größenabhängigkeit (96). Informationen über die Knochengometrie bzw. die Muskel-Knochen-Einheit (MBU) können nicht gewonnen werden (93). Ebenso kann die DEXA-Methode nicht zwischen trabekulärem und cortikalem Kompartiment unterscheiden (40). Dennoch werden andere Methoden oft mit ihr verglichen und die in Kap. 2.3.2 beschriebene Osteoporose-Klassifikation der World Health Organisation basiert auf dieser Methode.

#### 2.4.2.3. Quantitative Computertomographie

Die quantitative Computertomographie (QCT) als weitere Methode zur Untersuchung des Knochens und seiner Eigenschaften ermöglicht im Gegensatz zur Dual-Energy X-ray Absorptiometry (DEXA) die Messung der „echten“ volumetrischen Dichte als dreidimensionales Bild. Zudem kann sie zwischen trabekulärem und cortikalem Knochen unterscheiden (102). Roe et al (82) konnten 1991 mit der QCT-Messung eine Alternative zur DEXA-Technik aufzeigen. Sie ist das erste Verfahren mit dem eine Erfassung der BMD in drei Dimensionen möglich ist. Als Messergebnis erhält man einen echten Volumenwert in  $\text{g}/\text{cm}^3$  sowie Informationen über den Knochenumfang und die Architektur (96).

Die QCT wird üblicherweise an der Wirbelsäule zwischen Brustwirbelkörper 12 und Lendenwirbelkörper 3 durchgeführt. Es wird eine mittervertebrale Schicht von 10 mm Dicke gemessen. Nachteile der QCT sind die relativ hohen Kosten, die geringere Verfügbarkeit und die im Vergleich zur DEXA deutlich höheren Strahlenbelastungen von 30  $\mu\text{Sv}$  (35). Die Präzision der Methode hängt stark von der korrekten Wiederfindung des Messorts ab. (81).

Bereits 1976 waren von verschiedenen Arbeitsgruppen Bestrebungen angestellt worden diese spezielle CT-Technik am peripheren Skelett (Radius, Tibia, Calcaneus) anzuwenden. Sie hatten das Ziel eine Meßmethode mit geringerer Strahlenbelastung zu entwickeln, sowie ein exakteres Wiederauffinden des kongruenten Messortes zu gewährleisten. In Kap. 3.4.1 wird auf die sog. periphere quantitative Computertomographie (pQCT) näher eingegangen.

#### **2.4.2.4. Quantitative Ultraschalldensitometry**

Neuere Methoden messen die Geschwindigkeit und Abschwächung von Ultraschallwellen. Die sog. quantitative Ultraschalldensitometry (QUS) wurde 1996 von Cunningham vorgestellt (35). Dabei handelt es sich ebenfalls um eine nicht invasive Methode. Ihr besonderer Vorteil besteht darin, dass sich der Knochen in-vivo untersuchen lässt, ohne dass es zu einer Strahlenbelastung kommt. Die Geräte sind relativ preiswert, meist gut portabel und einfach in der Handhabung, weshalb sie zunehmend im Rahmen von Screening-Verfahren zum Einsatz kommen (102).

Neben weiteren Messorten werden der Calcaneus und die Phalangen besonders häufig als Messorte herangezogen, da es sich bei diesen Knochenabschnitten überwiegend um spongiös aufgebauten Knochen handelt. An diesen Messorten verspricht man sich eine bessere Vorhersage der Spongiosa der Wirbelkörper. Unabhängig von der Knochendichte (BMD) können zudem strukturelle Eigenschaften des Knochens erfasst werden. Die Nachteile dieses Verfahrens sind, dass die QUS keine BMD im eigentlichen Sinne erfasst.

Das Prinzip dieser Technik basiert darauf, dass die Messung der Schallgeschwindigkeit (speed of sound, SOS) und der Schalldämpfung (broad ultrasound attenuation, BUA) mit der vorhandenen BMD korrelieren (35). Bei der im Anschluss einer Messung automatisch durchgeführten Auswertung werden SOS und BUA in dB/MHz angegeben.

## 2.5. Darstellung der Ziele des Gesamtprojekts

Die vorliegende Dissertation untersucht die Auswirkungen der chronischen Stoffwechselerkrankung, Typ 1 Diabetes mellitus (T1DM), auf das muskuloskeletale System bei Kindern und Jugendlichen im Alter zwischen 6 bis 18 Jahren. Rekrutiert werden 88 Patienten aus der pädiatrischen Diabetesambulanz des Dr. von Haunerschen Kinderspitals der Ludwig-Maximilians-Universität München.

Mittels einer osteodensitometrischen Messung mit dem XCT-2000, einem peripheren quantitativen Computertomographen (pQCT), werden Daten zur Knochendichte, zur Knochengeometrie, zur Fett- und Muskelmasse am distalen Unterarm eines jeden Patienten erhoben.

Das Hauptziel dieser Studie ist es herauszufinden, ob und in welchem Ausmass bzw. in welchem Knochenkompartiment Abweichungen von der Norm existieren. Die erhobenen Daten der 88 untersuchten T1DM-Patienten werden zu diesem Zweck einem gesunden Referenzkollektiv gegenübergestellt. Bei dieser Referenzpopulation handelt es sich um eine große Population von deutschen Kindern, die in Bezug auf ihre anthropometrischen Messungen und ihre Pubertätsreifstadien sehr gut charakterisiert sind (95).

Anhand der gewonnenen Daten sollen zudem Hinweise gefunden werden, welchen Einfluss einzelne krankheitsbezogene Faktoren wie z.B. die Stoffwechselkontrolle oder die Krankheitsdauer haben. Auch das sportliche Verhalten bzw. zusätzliche Erkrankungen sowie anamnestische Besonderheiten des jeweiligen Patienten werden auf ihre Einflussnahme geprüft.

Im Rahmen der Routineblutentnahme wurden zur Beurteilung des Knochenstoffwechsels neben Calcium und Phosphat im Serum und im Urin außerdem Knochenan- und abbauparameter bzw. osteotrope Hormone abgenommen und analysiert. Das Vorliegen einer Nierenerkrankung, einer unkontrollierten Zöliakie-Erkrankung bzw. einer Schilddrüsenfunktionsstörung wurden anhand der Laborparameter ausgeschlossen.

Zur Beurteilung der dynamischen Muskelkraft, wird eine Griffstärkemessung mit Hilfe eines Griffstärkendynamometers durchgeführt. Die Griffstärkemessung wird im Kap. 3.5.2 näher erläutert.

Die mit Hilfe der pQCT gewonnenen Ergebnisse werden mit einer bereits etablierten Messmethode zur Bestimmung der Körperzusammensetzung, der Bioimpedanzanalyse (BIA), verglichen. Ziel dieser zusätzlichen Untersuchung ist die erhobenen Muskel- (lean body mass, LBM) und Fettmasseparameter (fett body mass, FBM) zu objektivieren.

Durch die erhobenen Meßgrößen sollen zuvor veröffentlichte Ergebnisse geprüft werden.

## 2.6. Spezielle Fragestellung dieser Arbeit

Die vorliegende Dissertation untersucht die Auswirkungen der chronischen Stoffwechselerkrankung Typ 1 Diabetes mellitus (T1DM), auf das muskuloskeletale System bei Kindern und Jugendlichen im Alter zwischen 6 bis 18 Jahren. Aus den zuvor genannten Zielen des Gesamtprojekts ergaben sich folgende spezielle Fragestellungen dieser Arbeit:

1. Sind Unterschiede der T1DM-Patienten im Alter zw. 6 bis 18 Jahren im Vergleich zu einem gesunden Referenzkollektiv zu erkennen, hinsichtlich:
  - (a) der anthropometrischen Daten
  - (b) der Knochenparameter
  - (c) des Muskelparameters
2. Bestehen in den mittels peripherer Quantitativer Computertomographie erhobenen Daten geschlechts- bzw. entwicklungspezifische Unterschiede?
3. Wie verhalten sich die Knochenparameter und die Muskelfläche zueinander?
4. Welchen Einfluss haben diabetesspezifische Parameter auf das muskuloskeletale System?
5. Spielen knochenregulierende Serum- bzw. Urinparameter eine Rolle?
6. Besteht ein Einfluss des sportlichen Verhaltens auf das muskuloskeletale System?
7. Wie verhält sich die Griffstärke bei den T1DM-Patienten bzw. zeigt die messbare Muskelkraft Auswirkungen auf die Knochenparameter?
8. Besteht ein Einfluss der Körperzusammensetzung auf das muskuloskeletale System und lässt sich dieser durch unterschiedliche Meßmethoden nachweisen?
9. Lassen sich möglicherweise Risikofaktoren im Sinne einer negativen Beeinflussung innerhalb des Patientenkollektivs herausarbeiten?
10. Gibt es besondere Fälle, die einer genaueren Betrachtung bedürfen?

### **3. Methodik**

#### **3.1. Ein- und Ausschlusskriterien**

Eingeschlossen in die Studie werden Patienten im Alter zwischen 6 bis 18 Jahren ( $\geq 5.5$  und  $\leq 18.49$  J.) mit der Diagnose Typ 1 Diabetes mellitus (T1DM), die nach den erforderlichen Standards gestellt worden sind (25). Alle ausgewählten Patienten sind insulinpflichtig.

Teilnehmer der Studie werden regelmäßig alle 3 bis 4 Monate in der Diabetes-Ambulanz des Dr. von Haunerschen Kinderspitals der Ludwig-Maximilians-Universität München untersucht und erfüllen die folgenden Kriterien:

- a) Diagnosestellung des T1DM vor dem Erreichen des 18. Lebensjahr
- b) keine Zeichen einer diabetischen Retinopathie, Neuropathie oder Nephropathie
- c) keine Einnahme von Medikation wie Hormone, Vitamine, oder Kalziumpräparate in den der Messung vorausgegangenen sechs Monaten, neben Insulin oder sofern notwendig Schilddrüsenhormon
- d) kein Vorhandensein einer chronischen Erkrankungen abgesehen von einer kontrollierten Zöliakie oder Schilddrüsenerkrankung
- e) keine Hospitalisierung oder Ketoazidose in den vorausgegangenen sechs Monaten
- f) keine Restriktion hinsichtlich körperlicher Aktivität.

Patienten, die die Einschlusskriterien erfüllen, werden dem jeweiligen Alter entsprechend über den Studienablauf informiert und insbesondere über die Meßmethoden, die Strahlenbelastung und den Zweck der Untersuchung aufgeklärt. Die Einwilligung eines Elternteils bzw. des Sorgeberechtigten und des Patienten wird eingeholt. Anschließend werden die notwendigen diagnostischen Schritte unternommen. Die Studie wird nach den Anforderungen der Deklaration von Helsinki (revidierte Version 1989, Honkong) sowie in Übereinstimmung mit § 40/41 AMG durchgeführt und wurde durch die Ethikkommission der Ludwig-Maximilian Universität München, genehmigt.

#### **3.2. Patientenkollektiv**

##### **3.2.1. Patientenrekrutierung**

Das Patientenkollektiv setzt sich aus insgesamt 88 Kindern und Jugendlichen (42 weiblich, 46 männlich) mit einem T1DM im Alter zwischen 6 und 18 Jahren zusammen. In dieser Altersgruppe wurden zu Beginn der Patientenrekrutierung, ca. 110 Typ 1 Diabetiker in der Diabetesambulanz des Dr. von Haunerschen Kinderspitals der Ludwig-Maximilians-Universität München geführt.

Im Zuge des Kontrolltermins, zu dem die Patienten im Idealfall alle 3 Monate erscheinen, war es möglich zwischen Januar und Oktober 2000, 88 dieser 110 Patienten zu rekrutieren. Somit konnte ein repräsentativer Querschnitt des Gesamtkollektivs dieser Ambulanz erhoben werden.

### 3.2.2. Allgemeine Datenerhebung

Am Messtag entspricht die von ärztlicher Seite durchgeführte körperliche Untersuchung der üblichen Kontrolluntersuchung, welche normalerweise im Abstand von drei Monaten routinemäßig durchgeführt wird. Sie erbringt folgende Daten:

- Alter [Jahre]
- Körpergröße [cm]
- Körpergewicht [kg]
- Body Mass Index [kg/(m<sup>2</sup>)]
- Tanner Stadium [1-5]

Die erhobenen Daten für Körpergröße, Körpergewicht und Body Mass Index (BMI) werden mit repräsentativen Querschnittsdaten für Kinder und Jugendliche für Deutschland verglichen (54). Das Pubertätsstadium nach Tanner wird bei allen Patienten durch einen von drei erfahrenen pädiatrischen Endokrinologen festgelegt. In Anlehnung an die Referenzdaten wird zu diesem Zweck die Einteilung nach Tanner für die Brustentwicklung bei Mädchen bzw. der Genitalstatus bei Jungen herangezogen (99).

Anhand der Akte werden nachfolgende diabetesspezifische Daten entnommen. Weitere Werte liefern die Routineblutentnahme bzw. einer Urinuntersuchung am Untersuchungstag:

- Diabetesdauer [Jahre]
- Erstmanifestationalter [Jahre]
- HbA1c , Aktuell [%]
- HbA1c, Durchschnittlich/Gemittelt [%]
- Insulindosis [U/kg/d]
- Injektionsart [Injektionen/d]
- Kreatinin i.S./i.U [mg/dl]
- Mikroalbuminurie i.U. [mg/dl]
- Neurologischer Status
- Ophthalmologischer Status

#### 3.2.2.1. Anthropometrische Daten des Patientenkollektivs

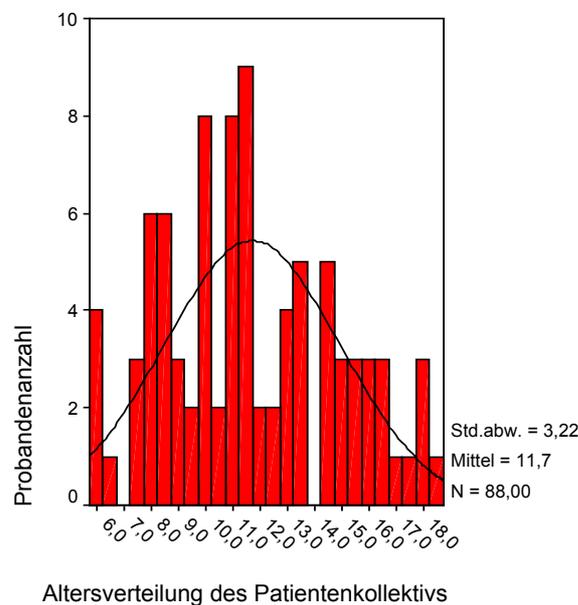
Die Körpergröße wird in einer stehenden Position mit Hilfe des digitalen wandmontierten Stadiometers (Ulmer Stadiometer, Prof. E. Heinze, Ulm, Deutschland) mit einer Genauigkeit von 1mm gemessen. Das Körpergewicht wird mit einer elektronischen Waage (Seca 753 E, Vogel and Hanke, Hamburg, Deutschland) mit einer Genauigkeit von 0,1 kg, bei in Unterwäsche bekleidetem Kind bzw. Jugendlichen, erhoben. Der Body Mass Index (BMI) wird ebenfalls am Tag der peripheren quantitativen Computertomographie-Messung erhoben und nach der Formel wie nachfolgend dargestellt, berechnet.

$$\text{BMI} = \frac{\text{Gewicht [kg]}}{(\text{Größe [m]})^2}$$

Vorteile dieses Quotienten sind zum einen, dass er sehr einfach zu ermitteln ist, im Kindes- und Erwachsenenalter gut mit der Körperfettmasse korreliert und außerdem nur im geringen Ausmaß von der Körpergröße abhängig ist (58). Körperlänge, Körpergewicht und BMI des T1DM-Kollektivs werden mit deutschen Normwerten verglichen und die entsprechende Perzentile für die drei zuvor genannten Messparameter ermittelt (54). Kinder mit BMI-Werten > der 90. Perzentile gelten als übergewichtig und solche mit BMI-Werten > der 97. Perzentile leiden an einer Adipositas (58).

Das Studienkollektiv beinhaltet 88 (42 weibliche, 46 männliche) kaukasische Kinder und Jugendliche mit einer Typ 1 Diabetes mellitus Erkrankung. Insgesamt betrachtet weisen sie ein durchschnittliches Alter von  $11.7 \pm 3.0$  Jahren auf, angegeben in Mittelwert  $\pm$  Standardabweichung (MW  $\pm$  SD). Der jüngste Studienteilnehmer ist 5.8 und der älteste 18.4 Jahre alt. Die Altersverteilung des T1DM-Kollektivs wird nachfolgend in der Abb. 6 wiedergegeben.

**Abb. 6:** Altersverteilung des T1DM-Kollektivs



Die mittlere Körpergröße des Gesamtkollektivs beträgt  $149.1 \pm 13.9$  cm und das mittlere Körpergewicht liegt bei  $44.2 \pm 13.1$  kg. Der BMI weist einen Durchschnittswert von  $19.4 \pm 3.0$  kg/m<sup>2</sup> auf. Die Mittelwerte (MW) jeweils mit Standardabweichung (SD), sowie Streubereich (Range) werden für die Gesamtgruppe für das Alter, die Körpergröße, das Körpergewicht und den BMI in der Tab. 1 wiedergegeben. In Tab. 2 wird das T1DM-Kollektiv unterteilt nach weiblichen und männlichen Patienten dargestellt.

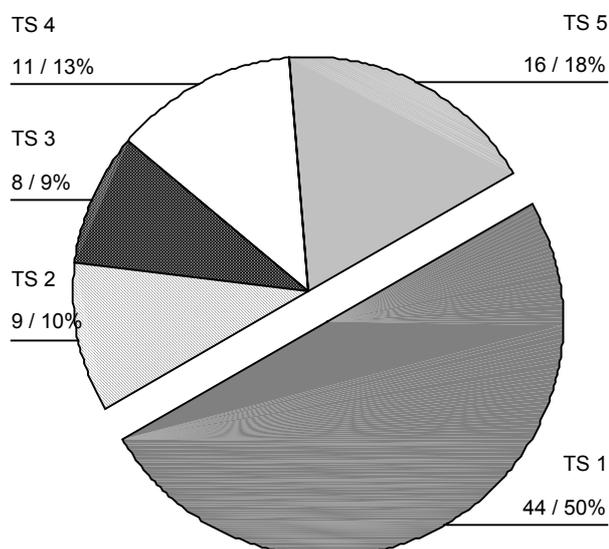
Mit Hilfe der Pubertätsstadieneinteilung wurden 44 der Patienten, das heißt die Hälfte der Gruppe (50%), als präpubertär sog. Tanner Stadium 1 (TS 1), 17 Patienten (19%) als früh pubertär (TS 2 und 3) und 27 Patienten (31%) als Adoleszent (TS 4 und 5) eingestuft (99). In der nachfolgenden Abb. 7 wird die prozentuale Verteilung der fünf Pubertätsstadien innerhalb des Gesamtkollektivs dargestellt.

**Tab. 1:** Anthropometrische Daten (T1DM-Kollektiv insgesamt)

	T1DM-Kollektiv 88 (42 w/46 m)	
	MW $\pm$ SD	Range
Alter (Jahre)	<b>11.7</b> $\pm$ 3.0	5.8 - 18.4
Größe (cm)	<b>149.1</b> $\pm$ 13.9	108.3 - 189.2
Gewicht (kg)	<b>44.2</b> $\pm$ 13.1	22.1 - 75.3
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	<b>19.4</b> $\pm$ 3.0	13.8 - 28.4

**Tab. 2:** Anthropometrische Daten (T1DM-Kollektiv unterteilt n. Geschlecht)

	T1DM-Kollektiv			
	42 (w)		46 (m)	
	MW $\pm$ SD	Range	MW $\pm$ SD	Range
Alter (Jahre)	<b>11.9</b> $\pm$ 3.2	5.8 - 18.4	<b>11.6</b> $\pm$ 3.3	5.8 - 17.3
Größe (cm)	<b>148.0</b> $\pm$ 13.4	116.5 - 70.0	<b>150.1</b> $\pm$ 19.2	108.3 - 189.2
Gewicht (kg)	<b>44.4</b> $\pm$ 12.3	23.7 - 68.1	<b>44.2</b> $\pm$ 15.6	22.1 - 75.3
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	<b>19.8</b> $\pm$ 3.2	13.8 - 28.4	<b>18.9</b> $\pm$ 2.7	14.6 - 23.9

**Abb. 7:** Prozentuale Verteilung der Pubertätsstadien

### 3.2.2.2. Diabetesspezifische Daten des Patientenkollektivs

Durch die Dokumentation des Erstmanifestationsdatums in der Akte lassen sich sowohl das Erstmanifestationsalter (EMA) als auch die Diabetesdauer (DD) als Zeitraum zwischen der Erstmanifestation und dem Untersuchungstag errechnen. Beide Daten werden jeweils in Jahren angegeben.

Die täglich verabreichte Insulindosis (IND) errechnet sich aus der Insulinmenge pro Tag und dem aktuellen Gewicht des jeweiligen Patienten. Die IND wird als Units pro Kilogramm Körpergewicht angegeben. Die metabolische Stoffwechselkontrolle wird mittels Bestimmung des Hämoglobin A1c (HbA1c) am Untersuchungstag als „aktueller“ HbA1c-Wert (HbA1cA) angegeben.

Zur quantitativen Bestimmung des prozentualen Anteils von HbA1c am Gesamthämoglobin wird das Hämoglobin-A1c-Reagenzkit (DCA 2000 ® TM) verwendet. Diese Untersuchungsmethode basiert auf einer spezifischen Inhibition einer Latex Immunagglutination (Bayer AG, Leverkusen, Deutschland). Sie bedarf lediglich einer kleinen Menge Blut, gewonnen durch einen Lanzettenstich in die Fingerbeere, und ist darüber hinaus sehr einfach zu bedienen. HbA1c-Normwerte liegen im Labor des Dr. von Haunerschen Kinderspitals der Ludwig-Maximilians-Universität München zwischen 4.0 und 6.0%.

Der jeweilige HbA1c-Wert gibt Aufschluss über die Stoffwechseleinstellung der vergangenen 2 bis 3 Monate und wird entsprechend zur diabetischen Kontrolle in diesen Abständen im Rahmen der ambulanten Kontrolltermine regelmäßig bestimmt. Da die glykämische Kontrolle bei T1DM-Patienten im Leben variiert (101) und besonders in jungen Jahren größeren Schwankungen unterliegt, wird zusätzlich zu dem HbA1cA ein „gemittelter“ oder „durchschnittlicher“ HbA1c-Wert (HbA1cD) errechnet. Hierfür wird für jeden Patienten ein Durchschnittswert aus 4 HbA1c-Messungen innerhalb der vorausgegangenen 12 Monate ermittelt. Größere Schwankungen in der Stoffwechseleinstellung sollen dadurch miterfasst werden.

In Tab. 3 werden die ersten fünf diabetesspezifischen Daten aus der Liste, aufgeführt in Kap. 3.2.2 des gesamten T1DM-Kollektivs, als Mittelwert (MW), Standardabweichungswert (SD) und Streubereich (Range) wiedergegeben. Anschließend werden in Tab. 4 diese fünf diabetesspezifischen Daten getrennt nach Geschlecht aufgezeigt.

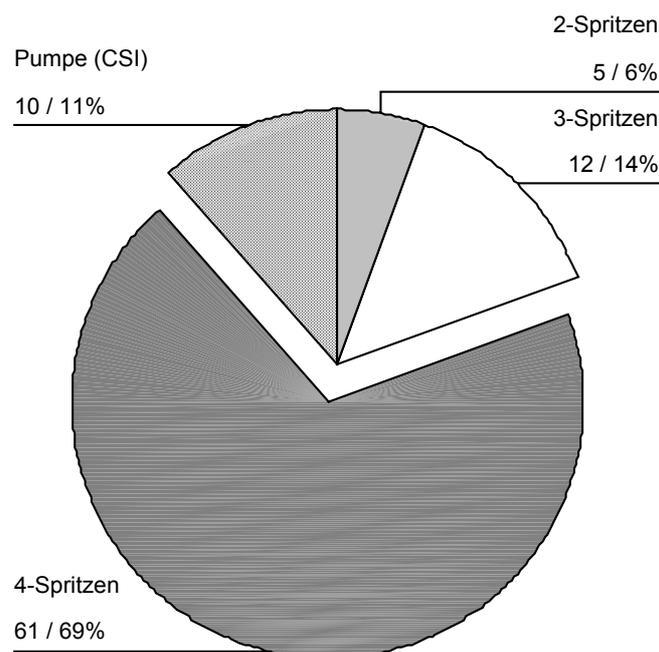
**Tab. 3:** Diabetesspezifische Daten (T1DM-Kollektiv insgesamt)

	T1DM-Kollektiv 88 (42 w/46 m)	
	MW ± SD	Range
DD (Jahre)	5.6 ± 3.7	0.2 - 16.1
EMA (Jahre)	6.1 ± 3.5	0.7 - 14.6
IND (U/kg/d)	0.8 ± 0.2	0.2 - 1.6
HbA1cA (%)	7.6 ± 1.3	5.5 - 11.8
HbA1cD (%)	7.6 ± 1.1	5.8 - 10.5

**Tab. 4:** Diabetesspezifische Daten (T1DM-Kollektiv unterteilt n. Geschlecht)

	T1DM-Kollektiv			
	42 (w)		46 (m)	
	MW $\pm$ SD	Range	MW $\pm$ SD	Range
DD (Jahre)	5.3 $\pm$ 3.2	0.2 - 15.2	5.8 $\pm$ 3.9	0.3 - 16.1
EMA (Jahre)	6.6 $\pm$ 3.4	1.0 - 14.6	5.7 $\pm$ 3.7	0.7 - 14.0
IND (U/kg/d)	0.8 $\pm$ 0.3	0.2 - 1.6	0.8 $\pm$ 0.2	0.2 - 1.3
HbA1cA (%)	7.7 $\pm$ 1.0	5.6 - 10.6	7.5 $\pm$ 1.4	5.5 - 11.8
HbA1cD (%)	7.5 $\pm$ 1.0	5.8 - 9.9	7.6 $\pm$ 1.3	5.8 - 10.5

Wie nachfolgend in Abb. 8 dargestellt, wird nur ein geringer Teil der Patienten mittels konventionellem Regime, d.h. mit einer Zwei-Spritzen-Therapie ( $n = 5$ ) eingestellt. Der Grossteil der Patienten wird mit einer intensivierten Therapie d.h. drei bis fünf-Spritzen-Therapie eines Lang- und kurzwirksamen Insulins ( $n = 73$ ) oder mittels einer Insulinpumpe (CSI, Continuous Subcutaneous Injection,  $n = 10$ ) behandelt. Die intensivierte Insulintherapie ebenso wie die CSI zielen darauf ab, den HbA1c so nah wie möglich um den Normwert einzustellen. Von den 10 Patienten, welche eine CSI erhalten, sind 3 weiblich und 7 männlich. Hinsichtlich der Verteilung der Geschlechter liegt, abgesehen von der CSI, ein überwiegend ausgeglichenes Verhältnis zwischen männlichen und weiblichen Patienten vor.

**Abb. 8:** Prozentuale Verteilung der Therapieformen

Weiterhin läßt sich der ophthalmologische Status aus den Akten entnehmen. Eine augenärztliche Kontrolluntersuchung alle 12 Monate gehört zur Routinekontrolle und wird entsprechend in der Akte schriftlich festgehalten.

Bei keinem der 88 Patienten lassen sich bis zum Untersuchungstag Auswirkungen der diabetischen Erkrankung ophthalmologisch im Sinne von Augenfundusveränderungen nachweisen. Es bestehen keine Nierenfunktionsstörung bzw. Komplikationen im Sinne einer diabetischen Nephropathie. Eine Bestimmung der Mikroalbuminurie und des Kreatinins werden hier zur Kontrolle herangezogen und werden entsprechend allgemein anerkannter Untersuchungsverfahren bestimmt.

### 3.2.3. Fragebogen

Von großem Interesse sind das sportliche Verhalten sowie Besonderheiten des T1DM-Kollektivs. Eigens in Anlehnung an den von Raile et al. (78) entworfenen strukturierten Fragebogen werden die Patienten hinsichtlich ihrer Zeit befragt, die sie mit körperlicher Aktivität im Verein bzw. in ihrer Freizeit insgesamt verbringen. Zusätzlich zu gewissen Modifizierungen bezüglich der Fragen nach Komorbidität und nach dem Rauchverhalten, werden die 3 bevorzugten Freizeitsportarten eines jeden Patienten eruiert.

Mit Hilfe des Fragebogens können bei allen 88 Patienten anamnestisch längere Immobilisationszeiten, d.h. über mehr als 3 Wochen, ausgeschlossen werden. Ebenso ergeben sich keine Hinweise auf pathologische Frakturen. Bei keinem der Patienten ist zuvor eine Fraktur aufgetreten, die innerhalb des Messbereichs des pQCTs liegt. Bezüglich bestehender Komorbiditäten wird insbesondere nach Zöliakie, Hashimoto-Thyreoiditis und Morbus Basedow gefragt (45).

Weitere Erkrankungen, die einer Begleitmedikation bedürfen sowie anamnestische Besonderheiten werden schriftlich festgehalten.

Der Fragebogen ist auf der nachfolgenden Seite abgebildet. Er wird vor der Messung gemeinsam mit den Patienten und zum Großteil im Beisein der Eltern ausgefüllt.

Über das Vorhandensein des moderaten Risikofaktors „Rauchen“ (23) lassen sich nur unzureichend zuverlässige und damit nicht verwertbare Angaben erheben. Durch die Anwesenheit der Eltern erscheinen einige Diabetespatienten gehemmt, ihren tatsächlichen Nikotinkonsum anzugeben.

**FRAGEBOGEN**

Datum: \_\_\_ / \_\_\_ / \_\_\_

Kind/ Jugendlicher mit Typ 1 Diabetes mellitus (T1DM):

**SPORTVERHALTEN**

- Freizeitsport (ohne Schulsport/ bzw. Vereinssport) ?  Viel  Kaum  Keinen
- Wie viele Stunden pro Woche ? - \_\_\_\_\_ h / Wo
- Die wichtigsten 3 Freizeitsportarten ?  
 1.- \_\_\_\_\_  
 2.- \_\_\_\_\_  
 3.- \_\_\_\_\_
- Schulsport ? - \_\_\_\_\_ Schulstunden/Wo (45 min)
- Vereinssport ?  Ja  Nein
- Sportart ?  
 1.- \_\_\_\_\_  
 2.- \_\_\_\_\_
- Tage Training pro Woche ? - \_\_\_\_\_ d / Wo
- Trainingsstunden pro Woche ? - \_\_\_\_\_ h / Wo
- Teilnahme an Wettkämpfen ?  Ja  Nein
- Wettkampfstunden pro Woche ? - \_\_\_\_\_ h / Wo
- Leistungsklasse (Kreis / Bezirk/ Land / Bund) ? - \_\_\_\_\_

**ANAMNESE**

- Bestehen mit T1DM assoziierte AI-Erkrankungen?  Ja  Nein  
 Zöliakie  
 Hashimoto-Thyreoiditis  
 Morbus Basedow
- Sind andere Erkrankungen bekannt, wie z.B. (Herz- / Lungen- / Kreislauf- / Stoffwechsel-Erkr. etc.) ?  Ja  Nein  
 - \_\_\_\_\_
- Gab es Krankheiten, die zu einer längeren Immobilisation bzw. Ruhigstellung führten (Fraktur / Infektionen etc.) ?  Ja  Nein  
 - \_\_\_\_\_
- Rauchen (Zigaretten pro Tag) ?  Ja  Nein  
 - \_\_\_\_\_ Zig. / d

### 3.3. Vergleich mit dem Referenzkollektiv

Zur Bewertung der Messergebnisse einer Population, bei der aufgrund einer bestehenden chronischen Erkrankung Veränderungen in Parametern der Knochendichte, der Knochengeometrie und/oder der Muskelfläche angenommen werden, sind das Vorliegen von Referenzwerten einer gesunden Population unerlässlich. Ideale Voraussetzungen sind gegeben, wenn das Kollektiv aus einer Zufallsstichprobe der Bevölkerung gleicher ethnischer Herkunft und Lokalisation besteht. Ein direkter Vergleich ist zwischen einer gesunden und kranken Population insbesondere dann möglich, wenn das gleiche Messverfahren angewandt wird.

In dieser Studie sind optimale Voraussetzungen gegeben, da das diabetische Patientenkollektiv mit der Referenzpopulation aus der Dortmund Nutritional and Anthropometric Longitudinally Designed studie (DONALD) verglichen wird (94, 95, 71, 72). Bei der DONALD-Studie handelt es sich um eine Überwachungsstudie an gesunden deutschen Kindern und Jugendlichen. Mit ihrer Hilfe soll das Zusammenspiel zwischen Ernährung, Wachstum und dem Stoffwechsel erforscht werden. Die Ergebnisse dieses speziellen Referenzkollektivs wurden bereits zuvor beschrieben (95, 71, 72).

Zusätzlich zur gleichen ethnischen Herkunft des Patientenkollektivs werden die Daten der DONALD-Studie mit der identischen Messmethode, d.h. ebenfalls mit dem pQCT-Gerät (XCT-2000) der Firma Stratec erhoben. Zur Messung der Griffstärke wurde zudem das gleiche Messgerät wie in der Referenzgruppe, das Jamar Dynamometer (Preston, Jackson, MI, USA), am nicht-dominanten Arm eingesetzt. Die Ergebnisse dieser Referenzpopulation wurden ebenfalls zuvor beschrieben (71, 72)

Entsprechend der DONALD-Studie werden die 88 Patienten in 7 Altersgruppen (A-Gr.) eingeteilt. Die jüngste A-Gr. ist '6 bis 7 Jahre' und die älteste '18 bis 19 Jahre' alt. Hierbei wird das Alter zum nächstgelegenen Alter auf- bzw. abgerundet. Somit werden Kinder im Alter von 5.5 bis 7.49 Jahren in die A-Gr. '6 bis 7 Jahre' eingeteilt. Entsprechend gehören Jugendliche zwischen 17.5 und 18.49 Jahren der A-Gr. '18 bis 19' an.

Sieben der acht mit Hilfe des pQCTs erhobenen Meßparameter (Kap. 3.4.3) und auch die Ergebnisse der Griffstärkemessung (Kap. 4.5), können mit den vorhandenen Mittelwerten und den entsprechenden Standardabweichungswerten für Alter und Geschlecht der DONALD-Studie verglichen werden. Für die Fettmasse liegen keine Normwerte vor.

### 3.3.1. Gruppeneinteilung

Wie in den nachfolgenden Kapiteln eingehender beschrieben wird, unterscheidet sich das Gesamtkollektiv nur in wenigen Parametern signifikant von der Referenzpopulation. Das heißt der Großteil der T1DM-Patienten weist für das entsprechende Geschlecht und Alter Messergebnisse um den Mittelwert der Referenz auf.

Ziel ist es, solche Patienten auffindig zu machen, die in der Gesamtbetrachtung nicht auffallen, allerdings einzeln betrachtet deutlich erniedrigte Knochen- und/oder Muskelparameter aufweisen. Die Grenze zwischen Normalbefund und deutlich erniedrigten Knochen- bzw. Muskelparameter gegenüber der alters- und geschlechtsspezifischen Norm wird bei einer Standardabweichung (SD) von  $\leq -1.5$  festgelegt. Die Entscheidung die Grenze bei  $\leq -1.5$  SD festzulegen, soll ermöglichen, nur solche Patienten mit einer ausgeprägten Minderung der Knochendichte (BMD) herauszufiltern.

Desweiteren liegt ein spezielles Interesse darin, zugleich Auswirkungen der diabetischen Stoffwechsellage auf den Knochen und die Muskulatur aufzudecken. Es werden solche Patienten in die Gruppe der „Auffälligen“, sog. Gruppe B eingeteilt, die mit mindestens einem niedrigen Knochenparameter auffallen und zudem eine geringe Muskelfläche aufweisen.

Um innerhalb des Patientenkollektivs mögliche Risikofaktoren aufzudecken die eine Veränderung in der muskuloskelettalen Entwicklung verursachen können, erscheint es sinnvoll auch solche Patienten mit in die Gruppe der potentiellen „Risikopatienten“ einzuschließen, die in mehr als einem Knochenparameter deutlich unterhalb des alters- und geschlechtsspezifischen Referenzwertes fallen.

Somit wird das T1DM-Kollektiv nach den folgenden Kriterien in 2 Subgruppen unterteilt:

**Gruppe A** (n = 70): 0 oder max. 1 Muskel- oder 1 Knochenwert  $\leq -1.5$  SD

**Gruppe B** (n = 18): 1 Muskel- + 1 Knochen- oder mind. 2 Knochenwert/e  $\leq -1.5$  SD

Patienten mit einer verminderten Muskelfläche und mindestens einem erniedrigten Knochenwert  $\leq -1.5$  SD werden als auffällig angesehen. Ebenfalls als auffällig und damit zur Gruppe B gehörend werden Standardabweichungen  $\leq -1.5$  in mind. 2 der 6 erhobenen Knochenparametern angesehen.

Aus den zuvor beschriebenen Arbeitszielen lassen sich insgesamt 18 Patienten mit mindestens 2 auffallend niedrigen Werten aus dem Gesamtkollektiv herausarbeiten. Die Ergebnisse der Griffstärkemessung liegen, abgesehen von einer Studienteilnehmerin, alle oberhalb einer SD von -1.5.

### 3.4. Die Messmethode der Knochendichte

#### 3.4.1. Periphere Quantitative Computertomographie (pQCT)

Obwohl die Messungen an der Wirbelsäule mittels Dual-Energy X-ray Absorptiometry (DEXA) weiterhin in großem Maße angewandt werden, wird zunehmend anderen Methoden, die den peripheren Knochen untersuchen, Aufmerksamkeit geschenkt. 1976 stellte die Schweizer Arbeitsgruppe um Ruegsegger einen speziellen Computertomographen vor, der für Messungen der Knochendichte (BMD) am peripheren Skelett (Radius, Tibia, Calcaneus) konzipiert war (85). Im Gegensatz zu der DEXA-Messung handelt es sich hierbei um ein dreidimensionales Verfahren. Dieser Scanner arbeitete zunächst mit einer I-125-Strahlenquelle.

Inzwischen wurden ähnliche Geräte von anderen Arbeitsgruppen vorgestellt. Die neueren Geräte arbeiten mit einer Röntgenröhre. Das in der Würzburger Arbeitsgruppe entwickelte XCT 900 wurde für die Messung der BMD am distalen Radius konzipiert. Im Rahmen dieser Studie wurde ein Nachfolgemodell des XCT 900 benutzt, das XCT 2000 (Stratec. Inc.; Pforzheim, Deutschland), welches auch die Messung am proximalen Unterarm erlaubt sowie eine Beurteilung der Muskelmasse ermöglicht. Dieser Sachverhalt wurde bereits ausführlich beschrieben (72, 71, 95).

Das XCT 2000 ist mit einer Röntgen-Röhre mit niedriger Energie (38keV) ausgerüstet. Die effektive Röntgendosis beträgt ca. 0.1  $\mu$ Sv (ca. 1/200 eines Handröntgenbildes) aus einer Strahlenquelle von 45 kV mit 150  $\mu$ A. Der Messvorgang unterliegt somit nicht den besonderen baulichen Maßnahmen der Strahlenschutzverordnung. Das Gerät selber wurde vor Inbetriebnahme durch einen Strahlenschutzbeauftragten auf seine Funktionsfähigkeit und Sicherheit überprüft.

Nur Messungen von guter Qualität wurden für die weitere Analyse herangezogen. Um die Variabilität der Messergebnisse zu etablieren, wurde der Unterarm von 6 erwachsenen Freiwilligen drei aufeinander folgende Male gemessen nachdem jeweils eine Reposition des Unterarms stattgefunden hat.

Die Reproduzierbarkeit ist 1.08% für die trabekuläre Knochendichte (BMDtrab-4) und 1.42% für die Gesamtdichte (BMDtot-4) an der Metaphyse und 1.30% für die Gesamtquerschnittsfläche (TA-65) und 1.11% für die Cortikalisdichte (BMDcort-65) an der Diaphyse. Die Genauigkeit der vorausgegangen Version (XCT-960) wurde mit einem europäischen Unterarmphantom bestimmt und die Werte für die durchschnittliche Genauigkeit lagen zwischen 1.9% und 1.4% für die TA-65 und die Knochendichtewerte (3).

#### 3.4.2. Technischer Ablauf der pQCT-Messung

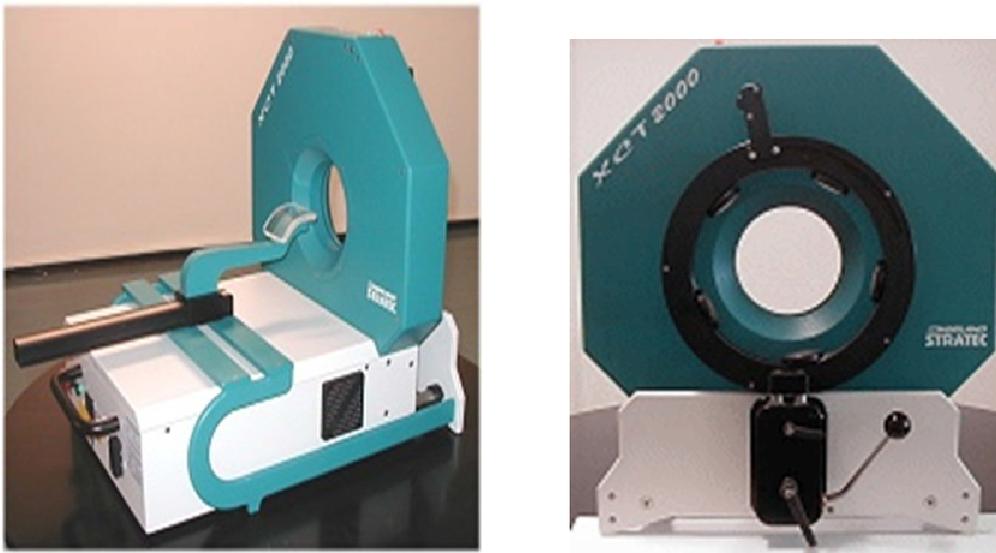
Das XCT 2000 ist ein peripherer quantitativer Computertomograph (pQCT) und wurde für die speziellen Fragestellungen dieser Arbeit ausgewählt. Die pQCT-Messung ermöglicht dem Untersucher ein genaueres Bild über den Zustand der einzelnen Strukturen am leicht zugänglichen peripheren Skelettabschnitt, dem Radius, zu gewinnen, als dies mit den bisher angewandten, ebenfalls nicht invasiven Methoden möglich war.

In einem einzigen Messvorgang lassen sich nicht nur der mittlere Konzentrationswert des gesamten Knochenmineralgehalt ermitteln, sondern die Untersuchung bietet darüber hinaus die Möglichkeit einer separaten Auswertung der Spongiosa und der Cortikalis (95, 71, 72). Ebenso kann die Muskel- und Fettmasse mittels der mitgelieferten Software berechnet werden. Weitere Vorteile bietet die Mehrschichttechnik, da sie eine sehr gute Wiederfindung

kongruenter Messorte bei einer Folgemessung gestattet. Eine hohe Präzision und Ortsauflösung sind zudem gegeben (35).

Während der Untersuchung sitzt der Proband auf einem höhenverstellbaren Stuhl, um die Sitzhöhe individuell an seine Größe anpassen zu können. Eine optimale Einstellung und eine bequeme Sitzhaltung können dadurch erreicht werden. Außerhalb des Messbereiches wird mit Hilfe einer zirkulären Vorrichtung, der nach vorne ausgestreckte Arm oberhalb des Ellbogens fixiert. Um Bewegungsartefakte so gering wie möglich zu halten, wird die Hohlhand auf einer weiteren strahlendurchlässigen Schiene gelagert und bei Bedarf ebenfalls fixiert. Der Proband wird angehalten, sich während der Messung nicht zu bewegen. In der nachfolgenden Abb. 9 ist das XCT 2000 Gerät abgebildet.

**Abb. 9:** XCT 2000, periphere Quantitative Computertomographie



Vor der Durchführung der Knochendichtemessung wird die Unterarmlänge vom Olecranon bis zum Processus styloideus ulnae bei abgewinkeltem Arm bestimmt und zusammen mit Name, Geschlecht, Geburtsdatum und zu messender Unterarmseite in den zum Gerät gehörenden Computer eingegeben. Die Patienten werden über eine Codenummer identifiziert, so dass die Anonymität gewährleistet ist.

Die CT-Messung wird an zwei peripheren Messpunkten vollzogen. Zum einen erfolgt ein Messvorgang bei 4% und zum anderen bei 65% der Unterarmlänge.

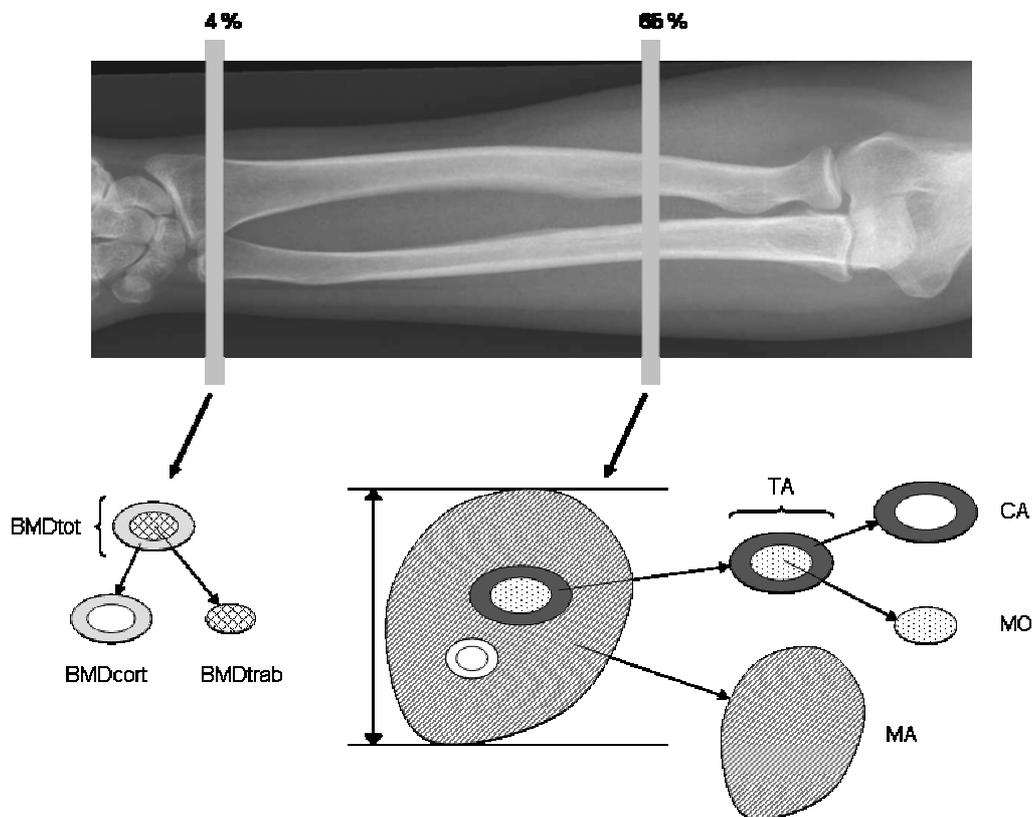
Vor der eigentlichen Messung wird ein digitales Übersichtsröntgenbild oder auch Übersichtscan genannt (scout view) angefertigt, auf dem die distalen Enden des Radius und der Ulna zu sehen sind. Im Anschluss wird eine Referenzlinie gelegt, die bei verschlossener Epiphysenfuge der radialen Gelenkoberfläche entspricht. Bei offener Wachstumsfuge wird die Linie am distalen Ende der Epiphysenfuge medial angelegt. Die Definition der Referenzlinie dient als anatomische Referenzmarke und kann bei Änderungen der Geräteposition korrigiert werden. Neu et al. (71) haben die Definition dieser Referenzlinie bei im Wachstum befindlichen Kindern und Jugendlichen zuvor beschrieben.

Der distale Messpunkt soll Informationen über die trabekuläre und die Gesamtknochendichte erbringen. Der diaphysäre Messort wird ausgewählt in der Absicht, den Unterarm an seinem maximalen Durchmesser analysieren zu können. Zudem soll er Daten über den corticalen Knochen sowie die Muskulatur liefern (95, 71, 72).

Wie in Abb. 10 zu erkennen ist, kann durch die Bestimmung des Messortes in Prozent, trotz der von Alter und Körpergröße abhängigen Unterschiede der Armlänge, dennoch annähernd der entsprechende Knochenabschnitt auch bei wiederholten Messungen gefunden werden. Die Messung erfolgt langsam über den Querschnitt der Extremität hinweg, also quer zur Knochenlängsachse von distal nach proximal.

Während des Messvorgangs werden an beiden Messorten 2 mm dicke einzelne tomographische Schichtbilder mit einer Voxelgröße von 0.4 mm erstellt. Die Bildverarbeitung ebenso wie die Berechnung der numerischen Daten wird durch das vom Hersteller mitgelieferte Softwarepaket berechnet (Version 5.40, Stratec inc.; Pforzheim, Germany). Eine einfache Kalibrierung, sog. „single slice“ des Geräts wird jeden zweiten Tag durchgeführt bzw. einmal monatlich eine erweiterte Kalibrierung, sog. „multiple slice“, jeweils mit Phantomen, welche durch den Hersteller bereitgestellt werden.

**Abb. 10:** Messpunkte am distalen und proximalen Unterarm



Legende: jeweils am 4% Messpunkt - BMDtot = Gesamtknochendichte,  
 BMDcort = Kortikalisdichte, BMDtrab = trabekuläre Knochendichte;  
 jeweils am 65% Messpunkt - TA = Gesamtknochenquerschnittsfläche,  
 CA = Kortikalisfläche, MO = Knochenmarksfläche, MA = Muskelfläche

### 3.4.3. Erhobene Messwerte

Am metaphysären Messpunkt (4%) sucht der Computer die äußere Knochenkontur des distalen Radius mit einem Schwellenwert (threshold) von  $280\text{mg}/\text{cm}^3$  ab. Mit dieser Information können mittels der Herstellersoftware der Knochenmineralgehalt, die Gesamtknochendichte (BMDtot-4) und die trabekuläre Dichte (BMDtrab-4) berechnet werden. Die Gesamtknochendichte (BMDtot-4) ist definiert als mittlerer Mineralgehalt des Gesamtknochenquerschnitts. Zur Berechnung der trabekulären Dichte (BMDtrab-4) werden rechnerisch im ersten Schritt die äußeren 55% der Knochenquerschnittsfläche abgeschält (conspeel) um dann im zweiten Schritt die BMDtrab-4 als mittlere Mineraldichte der verbleibenden 45% der sog. „Core area“ des Knochenquerschnitts festgelegt.

Am diaphysären Messpunkt (65%) werden durch das Auffinden der äußeren und inneren kortikalen Knochenkontur bei einem Schwellenwert von  $710\text{mg}/\text{cm}^3$  Daten zur Berechnung der Gesamtknochenquerschnittsfläche (TA-65) und der Cortikalisfläche des proximalen Radius (CA-65) erhoben. Voxels, die peripher der Außengrenzen des Knochens mit einer Absorptionsdichte von 80 und  $20\text{mg}/\text{cm}^3$  liegen, werden so interpretiert, dass sie Muskelfläche (MA-65) und solche unterhalb von  $20\text{mg}/\text{cm}^3$  Fettfläche (Fett-CI) repräsentieren. Die Herstellersoftware (Version 5.40; Stratec Inc.; Pforzheim, Deutschland) kann anhand der zuvor beschriebenen Informationen neben der TA-65 und CA-65 auch die Gesamtknochendichte (BMDtot-65), die Cortikalisdichte (BMDcort-65), die Muskel- und Fettfläche berechnen.

Weitere Parameter wie Cortikalisdicke (C.TH-65), Knochenmarksfläche (MO) sowie äußere und innere Zirkumferenz des Knochenschafts können durch ein Ringmodell mathematisch ermittelt werden. Knochendichteergebnisse werden als Volumenäquivalenz in  $\text{mg}/\text{cm}^3$ , bezogen auf eine Kalibrierung mit einem Hydroxyapatitphantom, angegeben. Flächen hingegen werden in  $\text{mm}^2$  angegeben. Im Detail wurde dies bereits beschrieben (72).

Aufgrund des vorrangig trabekulären Knochens am 4% Messpunkt, wird hier ein besonderes Augenmerk auf die trabekuläre Knochendichte und Gesamtknochendichte gelegt. Am 65% Messpunkt erfolgt die Analyse der Gesamtknochenquerschnittsfläche bzw. der Cortikalisdichte, Cortikalisdicke und Cortikalisfläche. Außerdem wird die Muskelfläche erhoben, die am proximalen Unterarm meist am größten ist. Die Cortikalisdicke wird zugunsten der Flächenwerte, Gesamtknochenquerschnittsfläche und Cortikalisfläche in der weiteren Auswertung vernachlässigt. Anzunehmen ist, dass die beiden Flächenparameter Gesamtknochenquerschnittsfläche (TA-65) und Cortikalisfläche (CA-65) als entscheidende Faktoren für die Geometrie des Knochens anzusehen sind. Sie werden daher vermehrt herangezogen.

Für die Fettfläche (Fett-CI) liegen keine Mittelwerte bzw. Standardabweichungswerte vor, weshalb dieser Wert nicht in die intensivere Betrachtung mit einbezogen wird.

Somit ergeben sich insgesamt 7 Werte, die zur weiteren Analyse herangezogen werden:

#### 4% Messpunkt (distal):

- Gesamtknochendichte [ $\text{mg}/\text{cm}^3$ ] - (BMDtot-4)
- Trabekuläre Dichte [ $\text{mg}/\text{cm}^3$ ] - (BMDtrab-4)

#### 65% Messpunkt (proximal):

- Cortikalisdichte [ $\text{g}/\text{cm}^3$ ] - (BMDcort-65)
- Gesamtknochenquerschnittsfläche [ $\text{mm}^2$ ] - (TA-65)
- Cortikalisfläche [ $\text{mm}^2$ ] - (CA-65)
- Cortikalisdicke [mm] - (C.TH-65)
- Muskelfläche [ $\text{mm}^2$ ] - (MA-65)

### 3.5. Weitere Untersuchungen

#### 3.5.1. Allgemeine und spezielle Labormessungen

Jährlich finden bei den T1DM-Patienten, die in der Diabetesambulanz betreut werden, Routineblutentnahmen sowie regelmäßige Urinuntersuchungen statt. Im Rahmen des Routinelabors werden Schilddrüsenparameter (freies Trijodthyronin, freies Thyroxin, Thyreoidea-stimulierendes Hormon), Retentionswerte sowie Endomysium- bzw. Gewebstransglutaminase-Antikörper regelmäßig überprüft. Im Intervall werden zusätzlich Antikörper gegen thyreoidale Peroxidase (anti-TPO-Ak), Thyreoglobulin-Antikörper (TAK) und TSH-Rezeptorautoantikörper (TRAK) bestimmt. Der Spontanurin wird hinsichtlich einer Mikroalbuminurie untersucht. Zusätzlich werden bei T1DM-Patienten dieser Studie die Calcium- und Phosphatkonzentrationen im Serum und im Urin untersucht. Die für die Bestimmung üblichen Meßverfahren werden für die zuvor genannten Werte angewandt.

Zur Analyse der Alkalischen Phosphatase (AP) wird ein Monotest® (Roche Diagnostica, Mannheim, Deutschland), zur Messung des 25-Hydroxycholecalciferol (25-OH-Vitamin D) ein Radioimmunoassay (Nichols Institute Diagnostics, Paris, France) und für das intakte Parathormon (iPTH) wird ein Elektrochemilumineszent Immunoassay (ECLIA, Roche Diagnostica, Mannheim, Deutschland) benutzt.

Mittels der Blutentnahme und Urinuntersuchung sollen insbesondere eine Rachitis, eine Zoeliakie, ein Hyperparathyreoidismus, eine Hashimotothyreoiditis und eine Nephropathie ausgeschlossen werden. Diese können nachgewiesenermaßen zu einer negativen Knochenbilanz führen, sofern diese Erkrankungen nicht entsprechend behandelt werden bzw. kontrolliert sind (88, 98).

Zusätzlich wurden im Serum Insulin-like Growth Factor I (IGF-I) mittels Immunoenzymmetrischem Assay OCTEIA® IGF-I (IDS, Boldon, UK) und der knochenaufbauspezifische Parameter C-terminales-Propeptid des Typ-I-Kollagen (CICP) mittels Enzymimmunoassay (F. Metra Biosystems GmbH, Osnabrück, Deutschland) bestimmt. Der zweite Morgenurin wurde hinsichtlich der Konzentration des Knochenabbauproduktes Desoxypyridinolin (DpD) mittels Enzyme-Linked-Immunsorbent-Assay (Quidel Metra Biosystems, San Diego, USA) untersucht. Die Analyse des zuletzt genannten Parameters fand im Labor von Herrn Prof. Dr. med. D. Seidel der Klinischen Chemie des Klinikums Großhaderns, München, statt. Die zwei vorausgegangenen Laborparameter können im hauseigenen endokrinologischen Labor unter der Leitung von Herrn Prof. Dr. med. H.P. Schwarz bestimmt werden.

##### 3.5.1.1. Knochenspezifische Serum- und Urinparameter sowie IGF-I

Zusätzlich zu den „klassischen“ osteotropen Hormonen, Vitamin D<sub>3</sub> und PTH, sowie der Alkalischen Phosphatase, ermöglichen neuere biochemische Untersuchungen über Urin- bzw. Serumparameter den Knochenstoffwechsel indirekt zu beurteilen. Ein sehr spezifisches Knochenaufbauprodukt, welches durch die Aktivität von Osteoblasten (OBL) vermehrt anfällt und im Serum nachgewiesen werden kann, ist das C-terminale Propeptid des Typ-I-Kollagen (CICP) (111). Desoxypyridinolin (DpD) hingegen wird als biochemischer Marker zur Bestimmung des Aktivitätsgrades der Osteoklasten (OKL), d.h. der Knochenresorption herangezogen. Es wird als Abbauprodukt des Kollagens im Urin ausgeschieden (101, 38). Anhand der Abb. 3 in Kap. 2.2.1 wurden einige der zuvor genannten Laborparameter bereits vorgestellt.

Nachfolgende Parameter wurden zur Beurteilung des Knochenstoffwechsels im Serum (i.S.) bzw. im Urin (i.U.) bestimmt:

- 25-OH-Vitamin D<sub>3</sub>, Hydroxycholecalciferol i.S. [ nmol/l]
- Parathormon, intaktes i.S. [ pg/ml]
- Alkalische Phosphatase i.S.[ U/l]
- C-terminales Propeptid des Typ-I-Kollagens i.S. [µg/l]
- Desoxypyridinolin/Kreatinin i.U. [ nmol/nmol]

Um mögliche Alterationen der Insulin-like Growth Factor I-Konzentration (IGF-I) im Serum (i.S.) zu überprüfen, wird eine einmalige Bestimmung des IGF-I durchgeführt.

- Insulin-like Growth Factor I i.S. [ng/ml]

Die beiden zuerst genannten Hormone werden zu den osteotropen Hormonen gezählt und wurden in dieser Arbeit bereits im Kap. 2.2.4.1 erläutert. Darüberhinaus wurden Details zu IGF-I zuvor im Kap. 2.1.3 besprochen.

Die Alkalische Phosphatase (AP) und ihre Isoenzyme gehören strukturell zur Gruppe der Phosphorsäure-Monoester-Phosphohydrolasen, welche nicht nur im Knochen sondern auch in anderen Organen wie Leber, Gallengang, Intestinum und Plazenta produziert werden. Im Kindesalter ist die Gesamtaktivität der AP vorwiegend, d.h. zu ca. 80% auf die Knochenphosphatase zurückzuführen (102). Diese wird von den Osteoblasten (OBL) sezerniert und kann daher zur Abschätzung der OBL-Tätigkeit dienen (55)

Zu beachten ist die starke Altersabhängigkeit insbesondere auch der nachfolgenden Parameter des Knochenstoffwechsels, die etwa den unterschiedlichen Wachstumsraten im Kindesalter entspricht (55).

Das C-terminale Propeptid des Typ-I-Kollagens (CICP) auch Procollagen Typ I C-Propeptid genannt, gehört zu den sensitiven Parametern des Knochenstoffwechsels und repräsentiert ein Produkt des vorwiegend im Knochen enthaltenen Typ-I-Kollagens (55). Dieses Typ 1 Kollagen, wird als hochmolekulares, lösliches Vorläufermolekül, sog. „Prokollagen“, von den OBL gebildet und aus diesen Zellen sezerniert. Bevor das fertige Kollagenmolekül in die Grundsubstanz bzw. in das Osteoid eingebaut werden kann, muss die Abspaltung der Propeptide, d.h. des Procollagen Typ I C-Propeptids (CICP) und des Procollagen Type I N-Propeptids (PINP), durch Enzyme erfolgen. Beide Propeptide fallen anschließend in einem stöchiometrischen Verhältnis an und es besteht eine enge Korrelation zw. dem CICP- bzw. dem PINP-Spiegel im Serum und histomorphometrischen Anbauparametern (111). Zur Einschätzung der Werte werden alters- und geschlechtsspezifische Normbereiche herangezogen.

Neben den zuvor beschriebenen biochemischen Markern, die im Rahmen des Kollagenaufbaus entstehen, gibt es auch Produkte, die im Rahmen des Kollagenabbaus anfallen. Noch während der Reifung des Kollagenmoleküls in der Tripelhelix bilden sich Vernetzungen (cross-links) aus, um dem Knochen die Biege- und Zugfestigkeit zu geben. Wird das fertige Kollagenmolekül abgebaut, werden diese Pyridinium-cross-links, d.h. Desoxypyridinolin (Dpd; syn. d-Pyr) und Pyridinolin (PYD, Pyr) ins Blut abgegeben und im Urin ausgeschieden (111). Dort können sie quantitativ bestimmt werden und geben Aufschluss über die Knochenresorption bzw. den Knochenumsatz. Das DpD wird korrigiert durch die Kreatininkonzentration. DPD weist im Gegensatz zu dem PYD eine hohe Sensitivität auf, da extraossäre Quellen vernachlässigbar sind. Es ist zudem von der jeweiligen Diät des Patienten unabhängig (111). Auch bei diesem Wert müssen alters- und geschlechtsspezifische Normbereiche beachtet werden.

Insbesondere bei den drei Laborparameter CICP, DPD und IGF-I muß darauf hingewiesen werden, dass von Bestimmung zu Bestimmung eine hohe Variabilität auftreten kann. Dies bedeutet, dass Einzelmessungen nur eine „Momentaufnahme“ widerspiegeln und deshalb mit besonderer Vorsicht zu beurteilen sind (101).

### 3.5.2. Griffstärkemessung

Die vorhandene Muskelmasse, gemessen mittels pQCT, sagt per se nichts über die (dynamische) Muskelkraft aus. Letztere ist aber entscheidend für die Veränderungen am Knochen (26, 17, 94, 30). Mit dem Ziel eine Aussage über die vorhandene Stimulation des Knochens durch den Muskel in diesem Patientenkollektiv machen zu können, wird daher zusätzlich die Griffstärke gemessen. Sie stellt ein Korrelat für die dynamische Muskelkraft dar.

Bestimmt wird die maximale isometrische Griffstärke in dieser Studie mittels eines standardisierten Jamar Dynamometers (Preston, Jackson, MI, USA) am nicht-dominanten Arm, wie dies bereits zuvor beschrieben wurde (80). Der Dynamometer wird frei gehalten, ohne Unterstützung und bei gebeugtem Ellenbogen, welcher den Stamm nicht berührt. Die Studienteilnehmer werden aufgefordert ihre maximale Kraft auf den Dynamometer anzuwenden. Der Maximalwert drei aufeinander folgender Versuche wird notiert.

Die Ergebnisse in Kilogramm, wie sie auf der Skala des Dynamometers angegeben sind, werden durch den Faktor 9,81 umgewandelt um die Griffstärkeinheit in Newton zu berechnen. Normwerte für die Griffstärke in Newton liegen ebenfalls aus der DONALD-Studie vor (95, 80).

### 3.5.3. Bioelektrische Impedanzanalyse (BIA)

Zur Abschätzung der Körperzusammensetzung bei T1DM-Patienten wird in dieser Studie die sog. Bioelektrische Impedanzanalyse (bioelectrical impedance analysis, BIA) angewandt. Mit Hilfe des BIA-Geräts und der Multifrequenz-Software Nutri 4© (Data Input GmbH, Frankfurt, Deutschland) lässt sich die Körperzusammensetzung, bestehend aus Gesamtkörperwasser (Total body water, TBW), Magermasse (Lean body mass, LBM) und Körperfettmasse (Fat body mass, FBM) ermitteln (21; 104). Ziel dieser Untersuchung ist es, mittels indirekter Methode Fett- und Muskelmasse zu bestimmen, um weitere Informationen über die Körperzusammensetzung bei T1DM-Patienten zu erhalten. Weiterhin erscheint es von Interesse, in wie weit die beiden Messmethoden miteinander korrelieren.

Folgende zwei Parameter werden in die nähere Betrachtung gezogen:

- Fettmasse des Körpers [kg] - (FBM) und
- Muskelmasse des Körpers [kg] - (LBM)

Für die Erhebung der Messdaten werden die Patienten gebeten, sich auf eine vorbereitete Liege zu legen. Zuvor sind sie angehalten worden, ihre Blase zu entleeren. Nach Anschluss an das Gerät erfolgt eine ca. 5 minütige Ruhepause. Das Tragen von Uhren, Schmuck etc. bzw. die Kleidung stören die Messung nicht. Der zu untersuchende Patient muss auf dem Rücken, ohne Körperkontakt der Extremitäten zum Stamm, flach liegen und sich möglichst nicht bewegen. Je zwei Elektroden werden an der Hand und am Fuß der rechten Seite angebracht. Über diese Elektroden wird ein Wechselstromfeld mit einer konstanten Frequenz von 50 kHz aufgebaut. Eine konstante Stromstärke von 800  $\mu$ A wird über einen Mikroprozessor reguliert. Der Wechselstrom wird über die äußeren Elektroden (schwarzes Kabel) geleitet. Mittels eines empfindlichen Widerstandsmessgeräts wird der Spannungsabfall der inneren Elektroden (rotes Kabel) aufgezeichnet.

Dadurch ist es möglich die Resistance (R), die Reactance (Xc) und den Phasenwinkel zu ermitteln, die zur Bestimmung der Körperzusammensetzung notwendig sind. Diese Untersuchung ist absolut ungefährlich und der Stromfluss wird von den Patienten nicht verspürt.

Die Annahme, derzufolge bioelektrische Impedanzmessungen zur Bestimmung der Muskelmasse (Lean body mass, LBM) geeignet erscheinen, basiert auf der Tatsache, dass elektrischer Strom bei hohem Gehalt an Elektrolyten und Wasser gut fließt und die LBM vorrangig aus diesen Bestandteilen besteht. Hingegen die Fettmasse (Fat body mass, FBM), mit einem sehr geringen Wasser- bzw. Elektrolytengehalt leitet nur sehr wenig Strom und weist somit einen hohen Widerstand auf.

Die Resistance entspricht dem reinen Ohmschen Widerstand des Gesamtkörperwassers (Total body water, TBW). Daraus folgt, dass sich das Gesamtkörperwasser umgekehrt proportional zum Widerstand verhält. Durch die bei der Messung angelegte hohe Wechselstromfrequenz von 50 kHz wirken die Zellen nicht mehr als Widerstand. Der Strom wird durch die Elektrolytflüssigkeit intra- und extrazellulär geleitet und der Gesamtspannungsabfall (Impedanz) kann gemessen werden, woher der Name der Messung rührt. Die FBM wird von der Impedanzmessung nicht erfasst, da sie als Isolator fungiert.

Das Gesamtkörperwasser (TBW) wird aus der gemessenen Resistance und den übrigen Personendaten wie Alter, Größe und Gewicht nach der Formel von Kushner et al. (modifiziert) berechnet (56) und ist in den verschiedenen Gewebearten gesunder Personen weitgehend konstant. Ein Großteil des Gesamtkörperwassers befindet sich in der LBM und ein geringerer Teil in der FBM. International hat sich zur Bestimmung des TBW die 50 kHz Frequenz durchgesetzt.

Aus dem berechneten TBW wird wiederum die Magermasse (LBM) abgeleitet. Beim gesunden, euhydrierten Menschen ist die Magermasse sehr konstant d.h. zu 73,2% hydratisiert. Die Berechnung der LBM erfolgt daher nach der Formel:  $LBM = TBW / 0,732$ . Die LBM repräsentiert im wesentlichen die Organe hier im Speziellen die Muskulatur.

Die Fettmasse des Körpers wird als der Differenzbetrag zwischen Magermasse und Körpermasse nach der Formel berechnet:  $FBM = TBW - LBM$ . Bei extrem mageren Patienten kann es durch das stark verschobene Verhältnis von stromleitender LBM zu nichtleitender Knochenmasse zu einer negativen FBM kommen. In diesem Fall reduziert das Programm automatisch die Körpergröße des Patienten bis ein Fettgewicht von mindestens 1 Kilogramm erreicht wird. Nachfolgend werden alle weiteren Messungen dieses Patienten mit der veränderten Körpergröße berechnet und die Körperzusammensetzung kann somit trotzdem sicher und genau erfasst werden.

### 3.6. Statistische Methoden

Die statistische Auswertung erfolgt in Verbindung mit dem Institut für Biomathematik und Statistik der Ludwig-Maximilians-Universität München. Die Ergebnisse der T1DM-Patienten werden in geschlechts-, alters- und größenspezifische Standardabweichungswerte (SD = standard deviation score) umgewandelt. Zu diesem Zweck wird die Formel:  $SD = [( \text{Testergebnis des T1DM-Patienten} ) - ( \text{alters- oder größenspezifischer Mittelwert der Referenzpopulation} )] / ( \text{alters- oder größenspezifische Standardabweichung der Referenzpopulation} )$  angewandt. Alle Ergebnisse werden als Mittelwerte (MW) und überwiegend mit Standardabweichung angegeben ( $MW \pm SD$ ) bzw. mit dem jeweiligen Streubereich (Range).  $\pm 2 SD$  entsprechen ungefähr dem Bereich zwischen der 97,5% Perzentile und der 2,5% Perzentile.

Um herauszufinden ob Parameter sich signifikant im Vergleich zum altersentsprechenden Normkollektiv unterscheiden, wird die Differenz des mittleren SD zum Wert „0“ mittels zwei-seitigem Student t-Test für ungepaarte Beobachtungen angewandt. Eine signifikante Differenz wird angenommen, wenn das 95% Konfidenzintervall des mittleren SD nicht „0“ beinhaltet. Pearson´s Korrelation wird genutzt um r-Werte für mögliche Einflussfaktoren auf die Parameter der Knochendichte- bzw. der Knochengeometrie aufzudecken.

Zur Evaluation der Einflüsse der Covarianz, wird eine generelle Univariate lineare Regressionsanalyse herangezogen. Durchweg wird ein P-Wert von  $< 0,05$ , 2-seitig, als signifikant angesehen und anhand des folgenden Zeichens ( \* ) angegeben. Ein P-Wert von  $< 0,01$  wird als hochsignifikant betrachtet und durch ( \*\* ) gekennzeichnet. Alle statistischen Analysen werden mit Hilfe des SPSS Softwarepakets (Version 12.0 für Windows; SPSS Inc.; Chicago, USA) durchgeführt. Zudem werden einige Abbildungen mit Hilfe des Excel-Programms erstellt (Version für Windows XP).

## 4. Ergebnisse

### 4.1. Übersicht der allgemeinen Ergebnisse des Gesamtkollektivs

#### 4.1.1. Besonderheiten der Anthropometrie

Wie in Kap. 3.2.2.1 beschrieben und in der Tab. 1 angegeben liegen die T1DM-Patienten insgesamt betrachtet hinsichtlich ihrer Mittelwerte für Körpergröße und Körpergewicht im Normbereich. Auch nach Unterteilung in männliche und weibliche T1DM-Patienten wie in Tab. 2 wiedergegeben, bewegen sich die Werte für das jeweilige Geschlecht innerhalb des Normbereichs. Allerdings läßt sich bei den erhobenen Mittelwerten (MW) des Körpergewichts mit  $44.2 \pm 13.1$  kg und bei einem mittleren BMI von  $19.4 \pm 3.0$  ( $13.8 - 28.4$ ) kg/cm<sup>2</sup> bereits eine Tendenz zu Übergewicht und Adipositas erkennen.

Bei einer normalen Körpergröße, d.h. innerhalb der normalen Standardabweichungen, lassen sich für das Gewicht signifikant höhere Standardabweichungswerte und damit auch für den Body Mass Index (BMI) ( $p < 0.05$ ) aufzeigen. Dieser Sachverhalt ist nachfolgend anhand der Tab. 5 dargestellt.

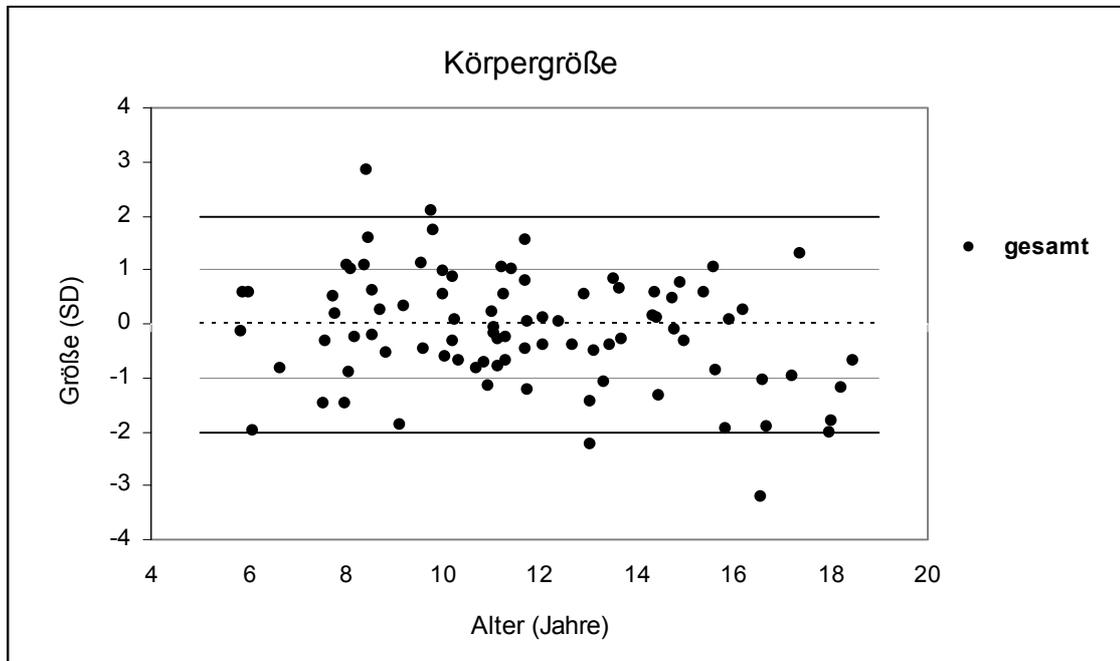
Die durchschnittlichen SD-Werte für den BMI der weiblichen Patienten betragen  $0.50 \pm 1.0$  (MW  $\pm$  SD) und die der männlichen T1DM-Patienten  $0.31 \pm 0.8$  (MW  $\pm$  SD). Zieht man darüber hinaus die Perzentile hinzu, so befindet sich der BMI von 14 der 88 Patienten (15.9%) auf bzw. oberhalb der 90. Perzentile. Von diesen liegen wiederum 3 oberhalb der 97. Perzentile (3.4%). Das heißt per Definition sind 11 übergewichtig und 3 leiden an einer Adipositas (58). Es besteht kein signifikanter Unterschied hinsichtlich der Geschlechter für die BMI-Parameter. Ebenso wenig lässt sich bezüglich der Tanner Stadien ein signifikanter Einfluss auf die SD-Werte für Körpergröße, Körpergewicht bzw. BMI aufzeigen.

**Tab. 5:** Besonderheiten der Anthropometrischen Daten

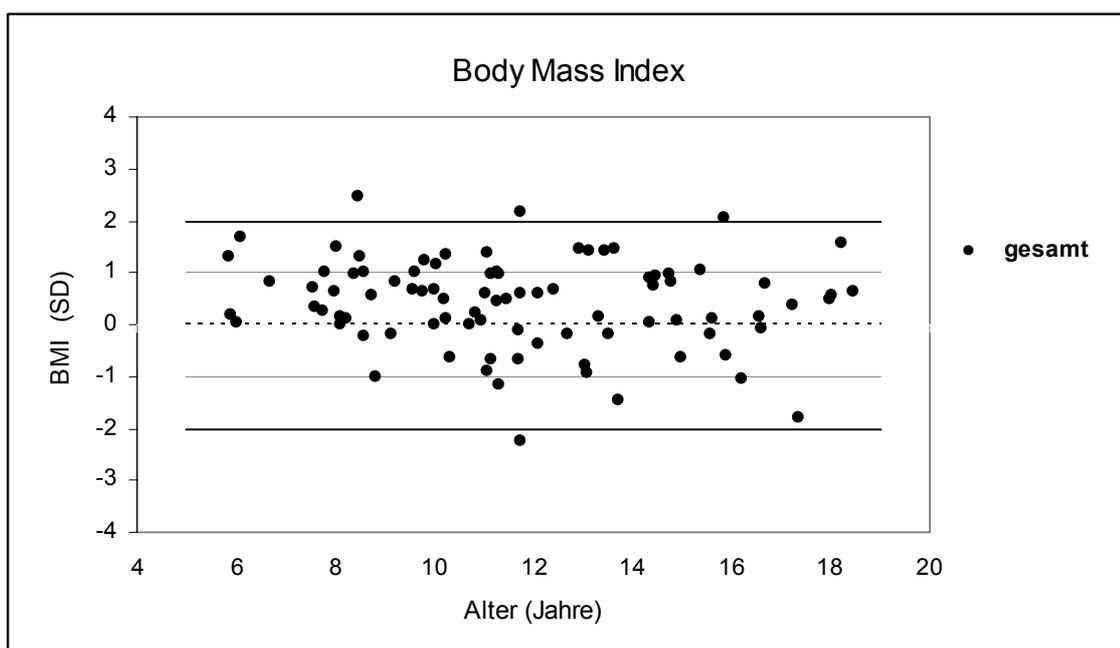
	T1DM-Kollektiv	
	42 (w)	46 (m)
	MW $\pm$ SD	MW $\pm$ SD
SD Größe	-0.20 $\pm$ 1.2	-0.10 $\pm$ 0.9
Größe (Perzentile)	44.1 $\pm$ 31.4	48.6 $\pm$ 27.2
SD Gewicht	0.29 $\pm$ 1.0 *	0.15 $\pm$ 0.7 *
Gewicht (Perzentile)	58.8 $\pm$ 29.4	55.3 $\pm$ 24.1
SD BMI	0.50 $\pm$ 1.0 *	0.31 $\pm$ 0.8 *
BMI (Perzentile)	65.4 $\pm$ 27.3	59.9 $\pm$ 24.5

Zur besseren Veranschaulichung werden im Anschluss die SD-Werte der Körpergröße sowie des BMI entsprechend in den Abb. 11 und Abb. 12 wiedergegeben. Da zwischen beiden Geschlechtern kein signifikanter Unterschied besteht, sind weibliche und männliche T1DM-Patienten gemeinsam dargestellt.

**Abb. 11:** Körpergröße (T1DM-Kollektiv insgesamt)



**Abb. 12:** Body Mass Index (T1DM-Kollektiv insgesamt)



### 4.1.2. Besonderheiten der diabetesspezifischen Daten

Der Großteil der T1DM-Patienten zeigt am Tag der Knochendichtemessung am Radius eine moderate bis akzeptable metabolische Stoffwechselkontrolle mit einem mittleren HbA1c-Wert von  $7.6 \pm 1.3\%$  (Range 5.5 -11.8%). Der durchschnittliche HbA1c-Wert (HbA1cD) welcher einen Zeitraum von ca. 12 Monaten vor der Untersuchung widerspiegelt, erbringt ein ähnliches Ergebnis mit einem mittleren Wert von  $7.6 \pm 1.1\%$  (Range 5.8 -10.5%).

Acht Patienten weisen einen HbA1cD-Wert von über 9% auf und drei liegen mit ihrem HbA1cD oberhalb 10%. Zwischen weiblichen und männlichen T1DM-Patienten besteht bezüglich der durchschnittlichen oder aktuellen HbA1c-Werte sowie der Insulindosis (IND, Insulinmenge pro Kilogramm Körpergewicht pro Tag) kein nennenswerter Unterschied. Allerdings ist der HbA1c-Wert umso höher, je älter der Patient ist. Und je höher der zuletzt gemittelte HbA1cD ist, umso höher ist die Insulinmenge pro Kilogramm Körpergewicht.

Die konventionelle Insulintherapie mit einer 2-Spritzentherapie ist mittlerweile von der intensivierten Insulintherapie fast abgelöst. Dieser Sachverhalt spiegelt sich auch in diesem Patientenkollektiv wieder und wurde bereits ausführlicher im Kap. 3.2.2.2 besprochen.

Das Erstmanifestationsalter (EMA) zeigt wie zu erwarten eine relativ große Streubreite von 0.7 bis 14.6 Jahre, der Mittelwert liegt bei  $6.1 (\pm 3.5)$  Jahren. Fast die Hälfte des Kollektivs weist eine Diabetesdauer (DD) von über fünf Jahren (47/88; 53.4%) auf. Die übrigen weisen entsprechend eine DD von weniger als fünf 5 Jahren (41/88; 46.5%). Bei lediglich drei Patienten beträgt die DD weniger als 365 Tage. Nach einer Unterteilung des Gesamtkollektivs entsprechend ihrer DD in zwei Gruppen, mit einer DD von mehr bzw. weniger als 5 Jahren, lassen sich keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich ihrer muskuloskelettalen Parameter nachweisen.

Um herauszufinden, ob die hier angegebenen diabetesspezifischen Daten Einfluss auf die Knochenparameter nehmen, werden vier unterschiedliche Modelle erstellt, bei denen die Gesamtknochenquerschnittsfläche (TA-65) bzw. die Cortikalisfläche (CA-65) die abhängigen Variablen bilden, während HbA1cA und HbA1cD bzw. Insulindosis und DD als unabhängige Variablen benutzt werden. Als Covariate werden Alter, Geschlecht und Tannerstadium benutzt. Es kann kein signifikanter Einfluss der unabhängigen Variablen auf die zwei Parameter der Knochengeometrie aufgezeigt werden.

### 4.1.3. Laborchemische Daten

Serumkalzium, Serumphosphat, Alkalische Phosphatase (AP), Insulin-like Growth Factor I (IGF-I), C-terminales-Propeptid des Typ-I-Kollagen (CICP) sowie 25-OH-Vitamin D<sub>3</sub> und intaktes Parathormon (iPTH) liegen innerhalb des Normbereichs entsprechend für das Alter, das Geschlecht und die Jahreszeit.

Auch im Urin befinden sich die gemessenen Calcium- und Phosphatmengen innerhalb der Normbereiche. Somit besteht bei keinem der Patienten der Nachweis einer Rachitis, eines Hyperparathyreoidismus, einer Hypercalziurie oder einer Nephropathie. Durch die regelmäßigen serologischen Untersuchungen können darüber hinaus eine unkontrollierte Zoeliakie bzw. eine Hashimoto-Thyreoiditis ausgeschlossen werden.

Weder für einen erhöhten Knochenabbau, gemessen durch das Desoxypyridinolin (DpD) im Urin, noch für einen gestörten Knochenaufbau, gemessen durch das CICP im Serum gibt es in diesem T1DM-Kollektiv einen Hinweis. In Tab. 6 werden im speziellen die Serum- und Urinparameter des Knochenauf- bzw. abbaus sowie die osteotropen Hormone und das IGF-I wiedergegeben, welche sich insgesamt innerhalb der Normbereiche bewegen.

Es besteht keine Korrelation der Knochenumbauparameter mit der Knochendichte, den Parametern der Knochengeometrie bzw. mit der Muskelfläche oder den HbA1c-Werten. Signifikant korreliert IGF-I mit AP, iPTH und HbA1cA und HbA1cD ( $p < 0.01$ ). Wie zu erwarten, da abhängig vom Alter, korreliert CICP auch signifikant mit AP und auch mit DpD. Zwischen den Knochenumbauparametern und der Knochendichte oder den Knochengeometrieparametern sowie den HbA1c-Werten sind keine Korrelationen festzustellen.

**Tab. 6:** Serum- und Urinparameter der Knochenformation und Resorption

	T1DM-Kollektiv		
	42 (w)	46 (m)	Normwerte
	MW $\pm$ SD	MW $\pm$ SD	MW $\pm$ SD
<b>Serum</b>			
AP (U/l)	333 $\pm$ 135	325 $\pm$ 114	345 $\pm$ 105
Vitamin D <sub>3</sub> (nmol/l)	111 $\pm$ 37	107 $\pm$ 56	105 $\pm$ 60
iPTH (pg/ml)	36 $\pm$ 19	37 $\pm$ 14	38 $\pm$ 6
CICP ( $\mu$ g/l)	306 $\pm$ 190	285 $\pm$ 122	330 $\pm$ 130
IGF-I (ng/ml)	207 $\pm$ 76	157 $\pm$ 82	210 $\pm$ 90
<b>Urin</b>			
DpD/Krea (nmol/nmol)	14.6 $\pm$ 7.4	13.0 $\pm$ 5.6	18.6 $\pm$ 10.1

## 4.2. Ergebnisse des Fragebogens

Der eigens für diese Studie und selbstständig entwickelte Fragebogen erbringt die nachfolgenden Ergebnisse.

Insgesamt leiden 8 Studienteilnehmer außer an T1DM an zusätzlichen Erkrankungen, weitere 4 Patienten an anamnestischen Besonderheiten. Von diesen 12 Patienten leiden 6 Patienten an Autoimmunopathien, die mit dem T1DM häufig assoziiert sind. Dazu zählen die Zöliakie, an der 4 Patienten biopsisch gesichert erkrankt sind. Eine Hashimoto- Thyreoiditis haben 2 Patienten. An einem Morbus Basedow, ebenfalls zu den Autoimmunopathien gehörend, ist 1 Patient erkrankt.

Die Thyreopathien werden anhand der Antikörper gegen thyreoidale Peroxidase (anti-TPO-Ak), Thyroglobulin-Antikörper (TAK, syn. TgAK) und TSH-Rezeptorautoantikörper (TRAK) zusätzlich zu den üblichen Schilddrüsenparametern freies Trijodthyronin (fT3), freies Thyroxin (fT4) und Thyreostimulierendes Hormon (TSH) diagnostiziert. T1DM-Patienten mit nachgewiesener Thyreopathie zeigen unter adäquater Behandlung, d.h. Carbimazol bei Hyperthyreose und L-Thyroxin bei Hypothyreose, eine euthyreote Stoffwechsellaage. Bei den Zöliakiepatienten sind bei optimaler diätetischer Compliance im Normbereich liegende Autoantikörper, d.h. Gliadin-IgA/IgG und Gewebstransglutaminase-IgA/IgG, nachweisbar.

Besonders zu betonen ist, dass in Bezug auf Körpergröße, Körpergewicht, BMI und HbA1c, diese bisher aufgezählten Studienteilnehmer innerhalb der jeweiligen Normbereiche liegen.

Ein weiterer Patient weist einen therapiebedürftigen Hypertonus sowie ein deutliches Übergewicht auf. Unter Einnahme eines Angiotensin-Converting-Enzym-Hemmers (Captopril) in der üblichen Dosierung zeigen sich normale Blutdruckwerte.

Nach dem derzeitigen Wissenstand nimmt somit kein Patient ein Medikament ein, welches den Knochenstoffwechsel beeinflusst bzw. liegen keine nachweisbaren Stoffwechselstörungen zusätzlich zum Diabetes vor.

Als Besonderheit zeigt eine Patientin eine extreme Form der lokalen Lipodystrophie. Wiederrum bei einer anderen Patientin kann anamnestisch eine extreme Frühgeburtlichkeit erhoben werden. Sie war ehemals in der 33 Schwangerschaftswoche (33 SSW), mit 1.150g Geburtsgewicht, als hypotrophes Frühgeborenes (small for gestational age, SGA) genannt, geboren worden. Im speziellen werden diese Patienten im Kap. 4.6 „besonderen Fälle“ ausführlicher besprochen.

Da in den meisten Fällen die Eltern während der Befragung anwesend waren, ist davon auszugehen, dass Fragen, die das Rauchverhalten betreffen, von einigen Studienteilnehmern nicht korrekt beantwortet wurden. Es ist somit nicht möglich aussagekräftige Daten über das Rauchverhalten zu erheben.

Hinsichtlich der sportlichen Aktivität zeigt sich, dass 40 vs. 48 T1DM-Patienten in einem bzw. in keinem Sportverein Mitglied sind. Jungen und Mädchen sind hier ähnlich vertreten. Das heißt, 21 Jungen vs. 19 Mädchen und 25 männliche vs. 23 weibliche Patienten sind in keinem Verein. 8 Patienten (3 w/5 m) geben an, keinen Sport und 57 Patienten wenig Sport (33 w/24 m) zu treiben. Unter den 23 Patienten, die viel Sport betreiben, sind lediglich 6 weibliche Patienten vertreten. Bei der Selbsteinschätzung bzw. häufig durch die Fremdeinschätzung eines Erziehungsberechtigten, insbesondere bei den unter 10-jährigen Patienten, ergeben sich im Durchschnitt 6.7 Stunden Sport pro Woche (h/Wo), sofern das Gesamtkollektiv betrachtet wird. Bei der Unterteilung des Patientenkollektivs in weibliche und männliche Patienten zeigt sich, dass die Mädchen mit 5.9 h/Wo im Durchschnitt weniger Sport betrieben als die Jungen mit 7.4 h/Wo.

Bei der statistischen Auswertung der Daten kann gezeigt werden, dass eine vermehrte sportliche Aktivität mit dem Lebensalter signifikant korreliert ( $p < 0.05$ ). Jedoch steht dies in keinem nachweisbaren Zusammenhang mit erhöhten oder erniedrigten HbA1c-Werten oder der Insulindosis. Diese Resultate sind nicht abweichend von den Daten die Raile et al (78) zuvor bei deutschen Kinder und Jugendlichen zwischen 6 bis 18 Jahren mit T1DM veröffentlicht haben.

Bei einer Gegenüberstellung der Kindern oder Jugendlichen, die viel Sport treiben bzw. in einem Verein aktiv sind und solchen Patienten, die wenig bis keinen Sport treiben lassen sich keine Abweichungen bezüglich der Knochen- und Muskelparameter finden. In dieser Arbeit kann somit kein Einfluss des sportlichen Verhaltens auf das muskuloskeletale System nachgewiesen werden.

## 4.3. Ergebnisse der Osteodensitometrie

### 4.3.1. Allgemeines

Ziel dieser Arbeit ist die Beantwortung der zuvor gestellten Fragen, ob T1DM-Patienten gegenüber der alters- und geschlechtsspezifischen Norm Veränderungen in ihrem muskuloskelettalen System aufweisen, bzw. sich hinsichtlich ihres Pubertätsstadiums ein Unterschied zu der Referenzpopulation aufzeigen lässt.

Zu diesem Zweck werden in einem ersten Schritt die Realwerte des T1DM-Kollektivs in die jeweiligen Altersgruppen und das Geschlecht bzw. in die fünf Pubertätsstadien unterteilt und der Referenzpopulation gegenübergestellt. Aus den verschiedenen nachfolgenden Tabellen geht hervor, wie viele Kinder pro Altersgruppe (A-Gr.) bzw. pro Pubertätsstadium in diesem Kollektiv vorhanden sind und welchem Geschlecht sie angehören. Zur besseren Veranschaulichung werden die Ergebnisse der Tabellen, im Anschluss in Form von Abbildungen wiedergegeben.

Die erhobenen Daten an den zwei Messpunkten, distal und proximal, werden zur besseren Übersicht in zwei unterschiedlichen Kapiteln 4.3.2 bzw. 4.3.3 näher erläutert. Die Ergebnisse nach Einteilung in die Pubertätsstadien werden wiederum nachfolgend in Kap. 4.3.4 wiedergegeben.

Sowohl an den distalen als auch an den proximalen Messpunkten kann diese Studie zeigen, dass die Realwerte der Kinder und Jugendlichen mit T1DM sofern sie insgesamt und im Vergleich zu einem gesunden Referenzkollektiv betrachtet werden, annähernd vergleichbare Mittelwerte für die Knochen- bzw. Muskelparameter aufweisen. Auch nach Unterteilung in männliche und weibliche Patienten zeigen sich nur geringfügige Abweichungen der Mittelwerte für das jeweilige Geschlecht und die jeweilige A-Gr. Wie anhand der Referenzdaten zu erwarten ist, weisen Jungen mehr Knochen- sowie Muskelmasse auf.

In einem zweiten Schritt werden mittels statistischer Methoden, wie zuvor in Kap. 3.6 beschrieben, die SD-Werte der jeweiligen osteodensitometrisch erhobenen Parameter im Vergleich zum Referenzkollektiv untersucht und in Kap. 4.3.5 aufgezeigt. Signifikante Unterschiede zwischen den Geschlechtern lassen sich nicht finden.

Eine Unterteilung des Gesamtkollektivs in zwei Subgruppen, wie zuvor in Kap. 3.3.1 eingehender dargestellt, soll dazu dienen mögliche Risikofaktoren, im Sinne einer negativen Beeinflussung innerhalb des Patientenkollektivs, herauszuarbeiten. Bei Vorhandensein von Abweichungen innerhalb des T1DM-Kollektivs sollen diese Veränderungen im speziellen näher betrachtet werden. Die Ergebnisse dieser Analyse werden ebenfalls separat in Kap. 4.3.6 besprochen.

### 4.3.2. Distale Parameter

Zur besseren Veranschaulichung der Ergebnisse wird das gesamte Patientenkollektiv in Anlehnung an das Referenzkollektiv zum einen in die Geschlechter und zum anderen in die sieben Altersgruppen (A-Gr.) unterteilt. Zudem wird eine Gegenüberstellung der realen Mittelwerte (MW) der verschiedenen Parameter der T1DM-Patienten mit denen des Referenz-Kollektivs, geschlechtergetrennt und kombiniert, vollzogen.

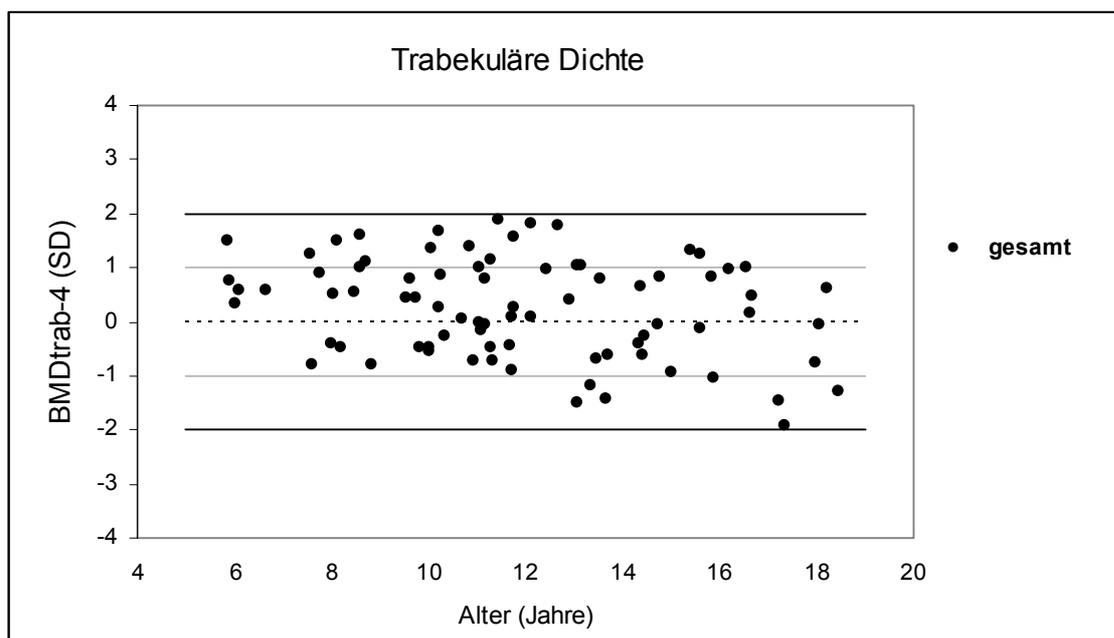
Betrachtet man in den nachfolgenden Tab. 7 und Tab. 8 die Mittelwerte der realen Zahlen beider Geschlechter der T1DM-Patienten, mit den entsprechenden MW der gesunden Kinder und Jugendlichen, so lassen sich überwiegend höhere MW bei den T1DM-Kollektiv erkennen.

Das heißt, die Gesamtdichte (BMDtot-4) ist normal. Hingegen erweist sich die trabekuläre Knochendichte (BMDtrab-4) bei T1DM-Patienten erhöht im Vergleich zum gesunden Referenzkollektiv unabhängig von Alter, Geschlecht und Pubertätsstadium. Um diesen Eindruck optisch deutlicher zu machen, wird im Anschluss jeweils in den Abb. 13 und Abb. 14 gezeigt, dass zu einem Großteil die SD-Werte der T1DM-Patienten für BMDtrab-4 und BMDtot-4 oberhalb des Mittelwerts im Vergleich zum Referenzkollektiv liegen.

**Tab. 7:** Trabekuläre Dichte (unterteilt n. Altersgruppen)

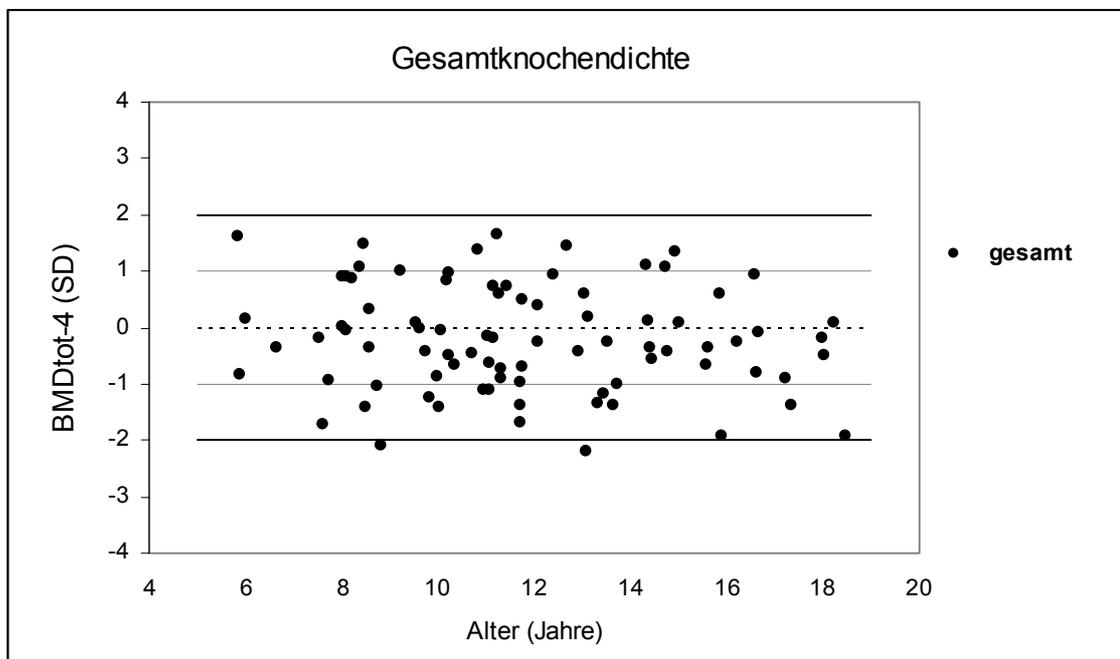
A-Gr. (Jahre)	n (w/m)	T1DM-Kollektiv 88 (42 w/46 m)			Referenz-Kollektiv 362 (185 w/177 m)		
		MW			MW		
		(w)	(m)	(w) + (m)	(w)	(m)	(w) + (m)
6 – 7	5 (2/3)	223	224	<b>224</b>	191	206	<b>199</b>
8 – 9	18 (7/11)	232	223	<b>228</b>	186	189	<b>188</b>
10 – 11	24 (14/10)	209	208	<b>209</b>	191	194	<b>193</b>
12 – 13	15 (8/7)	208	209	<b>209</b>	197	201	<b>199</b>
14 – 15	12 (4/8)	200	196	<b>198</b>	179	201	<b>190</b>
16 – 17	10 (3/7)	206	204	<b>205</b>	186	217	<b>202</b>
18 – 19	4 (4/-)	182	-	-	195	220	<b>208</b>

**Abb. 13:** Trabekuläre Dichte (T1DM-Kollektiv insgesamt)



**Tab. 8:** Gesamtknochendichte (unterteilt n. Altersgruppen)

A-Gr. (Jahre)	T1DM-Kollektiv				Referenz-Kollektiv		
	n (w/m)	88 (42 w/46 m)			362 (185 w/177 m)		
		MW			MW		
		(w)	(m)	(w) + (m)	(w)	(m)	(w) + (m)
6 – 7	5 (2/3)	313	324	<b>319</b>	290	306	<b>298</b>
8 – 9	18 (7/11)	299	291	<b>295</b>	283	294	<b>286</b>
10 – 11	24 (14/10)	277	283	<b>280</b>	281	290	<b>286</b>
12 – 13	15 (8/7)	271	286	<b>279</b>	295	292	<b>294</b>
14 – 15	12 (4/8)	315	294	<b>305</b>	303	293	<b>298</b>
16 – 17	10 (3/7)	354	299	<b>327</b>	350	349	<b>350</b>
18 – 19	4 (4/-)	340	-	-	371	401	<b>386</b>

**Abb. 14:** Gesamtknochendichte (T1DM-Kollektiv insgesamt)

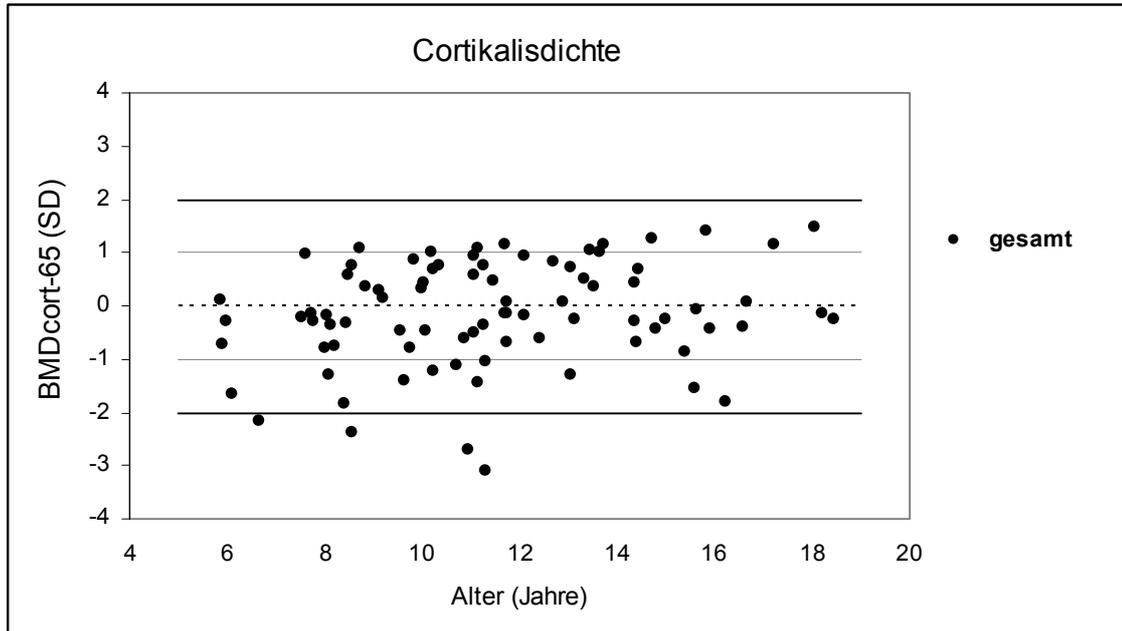
Nach einer Reevaluation des digitalen Übersichtsröntgenbildes (Scout view), ist am distalen Messpunkt (4% Messpunkt) bei 6 Patienten eine Messung zu nah an der Wachstumsfuge erfolgt. Sie werden daher aus der Analyse der distalen Knochendichte ausgeschlossen. Unter Verwendung der neuen logarithmischen Datenanalyse, wie dies durch Rauch et al. (81) vorgeschlagen wurde, ergibt dies bei weiblichen T1DM-Patienten einen MW bzw. SD-Wert von  $0.45 \pm 1.0$  und bei männlichen T1DM-Patienten MW bzw. SD-Wert von  $0.08 \pm 1.2$ . Lediglich die präpubertären Kinder sowie die weiblichen T1DM-Patienten weisen weiterhin signifikant erhöhte trabekuläre Dichtewerte im Vergleich zu der gesunden Referenzpopulation auf.

### 4.3.3. Proximale Parameter

Bei den proximal erhobenen Parametern erweist sich die Cortikalisdichte in diesem T1DM-Kollektiv als normal. In der Tab. 9 werden die Zahlenwerte, erneut unterteilt in weibliche und männliche T1DM-Patienten sowie in die jeweiligen Altersgruppen, im Vergleich zum Referenzkollektiv wiedergegeben. Im Anschluss wird in Abb. 15 der Sachverhalt optisch anhand der SD-Werte der gesamten T1DM-Gruppe dargestellt.

**Tab. 9:** Cortikalisdichte (unterteilt n. Altersgruppen)

		T1DM-Kollektiv <b>88</b> (42 w/46 m)			Referenz-Kollektiv <b>362</b> (185 w/177 m)		
		MW			MW		
A-Gr. (Jahre)	n (w/m)	(w)	(m)	(w) + (m)	(w)	(m)	(w) + (m)
6 – 7	<b>5</b> (2/3)	894	935	<b>915</b>	942	975	<b>959</b>
8 – 9	<b>18</b> (7/11)	1009	990	<b>1000</b>	1004	1008	<b>1006</b>
10 – 11	<b>24</b> (14/10)	997	1031	<b>1014</b>	1021	1025	<b>1023</b>
12 – 13	<b>15</b> (8/7)	1035	1032	<b>1034</b>	1037	1018	<b>1028</b>
14 – 15	<b>12</b> (4/8)	1110	1044	<b>1077</b>	1093	1031	<b>1062</b>
16 – 17	<b>10</b> (3/7)	1103	1065	<b>1084</b>	1106	1072	<b>1089</b>
18 – 19	<b>4</b> (4/-)	1154	-	-	1134	1102	<b>1118</b>

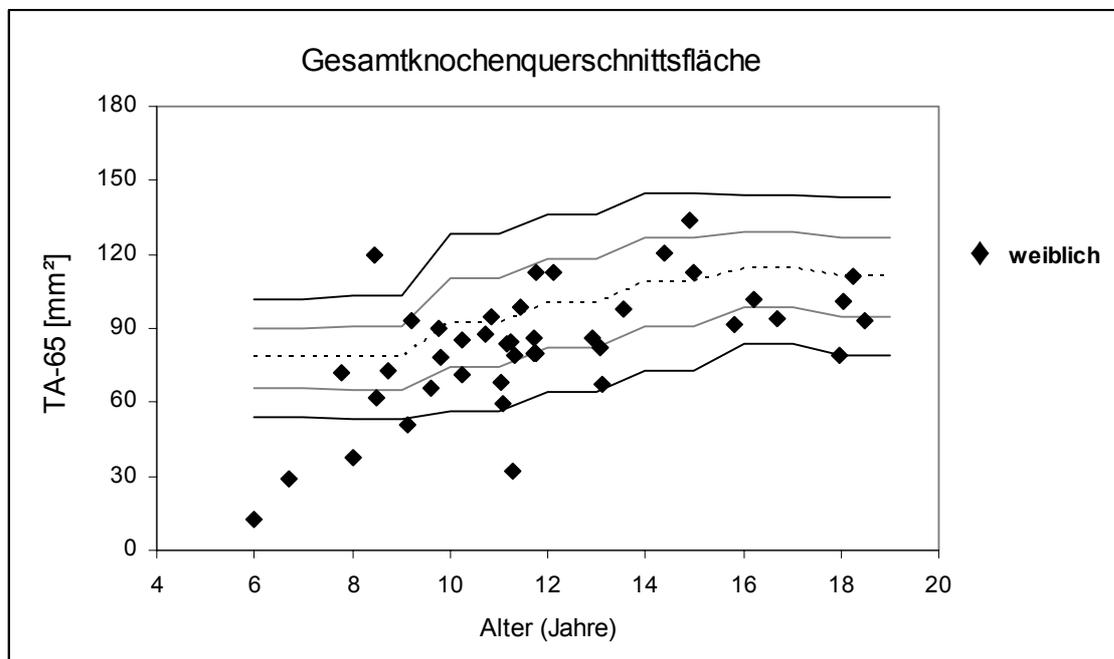
**Abb. 15:** Cortikalisdichte (T1DM-Kollektiv insgesamt)

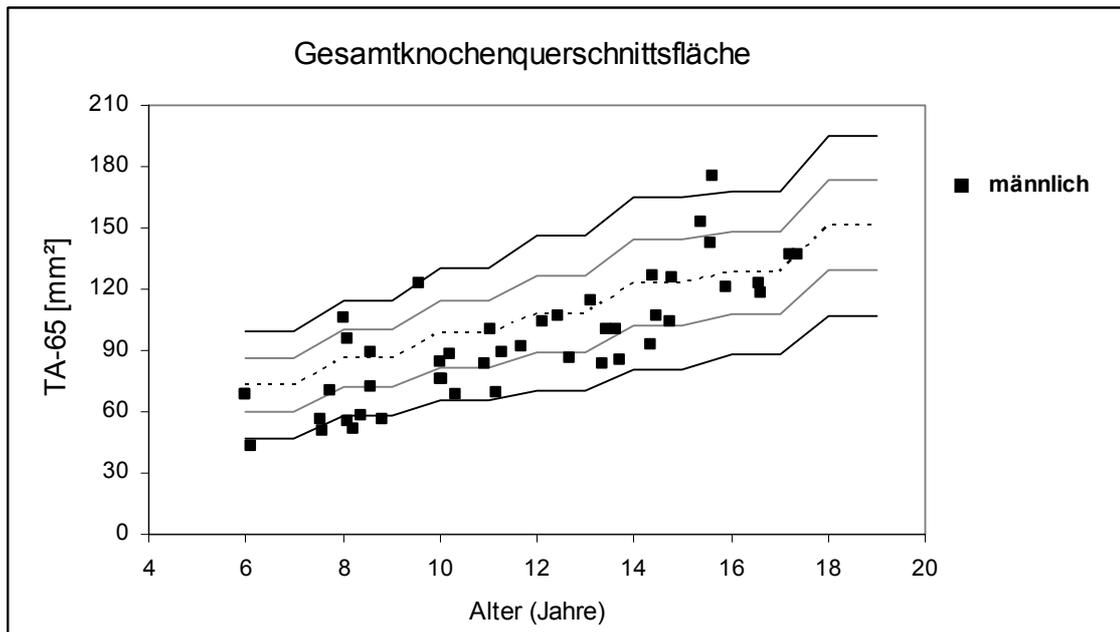
Im Gegensatz zu der Cortikalisdichte können in den nachfolgenden drei Parametern signifikante Unterschiede zum Referenzkollektiv aufgezeigt werden. Sowohl Gesamtknochenquerschnittsfläche (TA-65), Cortikalisfläche (CA-65) als auch Muskelfläche (MA-65) sind in dem T1DM-Kollektiv signifikant niedriger und besonders jüngere Patienten zeigen eine kleinere TA-65. Bei beiden Tab. 10 und Tab. 11 läßt sich, im Gegensatz zu den zuvor abgebildeten Tabellen, erkennen, dass die MW der T1DM-Patienten von den MW des gesunden Referenzkollektiv abweichen. Noch deutlicher werden diese Unterschiede, sofern man die jeweils dazugehörigen Abb. 16 und Abb. 17 bzw. Abb. 18 und Abb. 19 betrachtet. Zur besseren Veranschaulichung wird zwischen den weiblichen (w) und männlichen (m) T1DM-Patienten unterschieden und eine Abbildungsform, ähnlich der Wachstumsperzentilen, ausgewählt.

Aus den vier zuletzt erwähnten Abbildungen geht hervor, dass bei diesem T1DM-Kollektiv ein stetiger Anstieg der Knochen- und auch der Muskelparameter nachweisbar ist. Bezüglich der Gesamtknochenquerschnittsfläche (TA-65) kann eine entsprechend signifikante Korrelation mit dem Lebensalter und der Diabetesdauer gefunden werden ( $r = 0.66$  bzw.  $r = 0.62$ ;  $p < 0.01$ ).

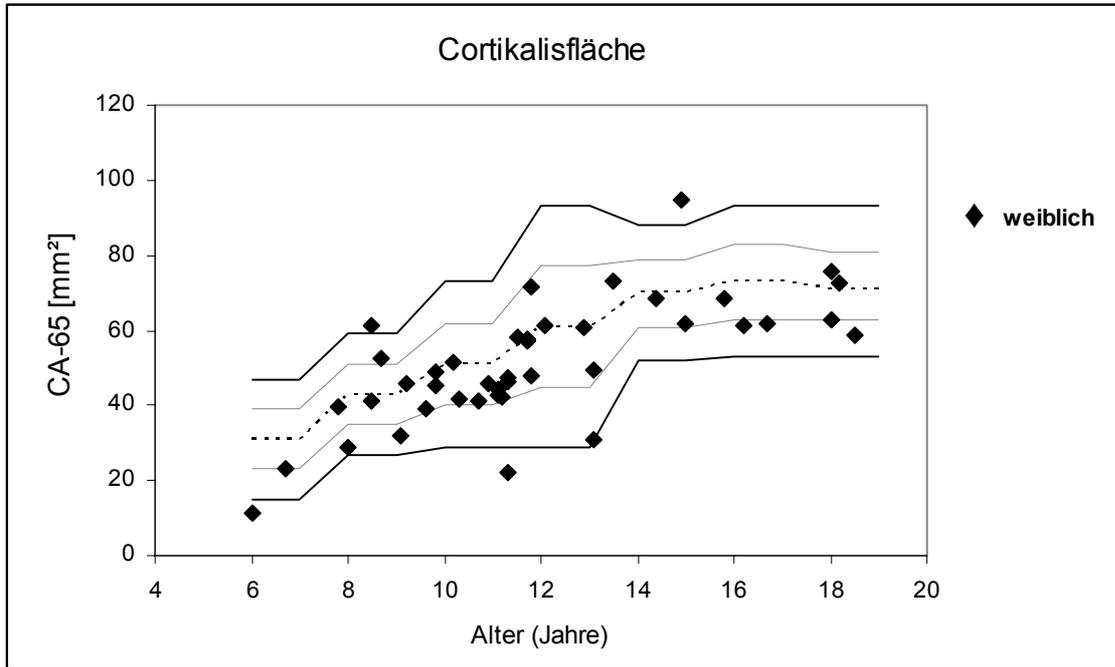
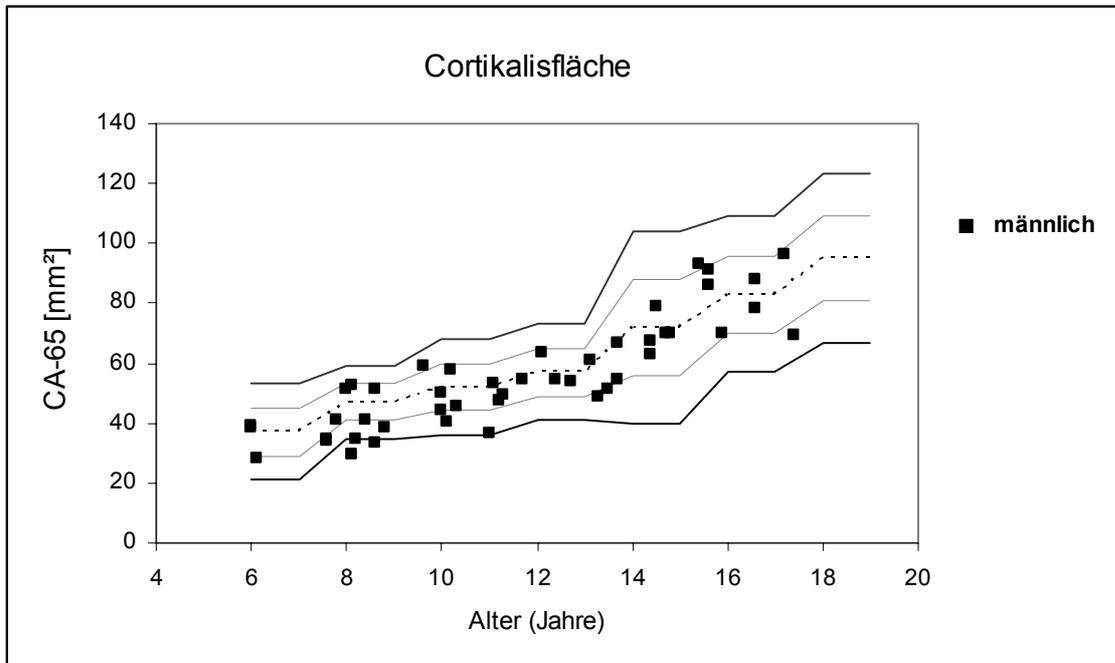
**Tab. 10:** Gesamtknochenquerschnittsfläche (unterteilt n. Altersgruppen)

A-Gr. (Jahre)	n (w/m)	T1DM-Kollektiv <b>88</b> (42 w/46 m)			Referenz-Kollektiv <b>362</b> (185 w/177 m)		
		MW			MW		
		(w)	(m)	(w) + (m)	(w)	(m)	(w) + (m)
6 – 7	<b>5</b> (2/3)	21	60	<b>41</b>	78	73	<b>76</b>
8 – 9	<b>18</b> (7/11)	73	69	<b>71</b>	78	86	<b>82</b>
10 – 11	<b>24</b> (14/10)	77	86	<b>82</b>	92	98	<b>95</b>
12 – 13	<b>15</b> (8/7)	88	98	<b>93</b>	100	108	<b>104</b>
14 – 15	<b>12</b> (4/8)	116	112	<b>114</b>	109	123	<b>116</b>
16 – 17	<b>10</b> (3/7)	96	136	<b>116</b>	114	128	<b>121</b>
18 – 19	<b>4</b> (4/-)	96	-	<b>-</b>	111	151	<b>131</b>

**Abb. 16:** Gesamtknochenquerschnittsfläche (weibliche T1DM-Patienten)

**Abb. 17:** Gesamtknochenquerschnittsfläche (männliche T1DM-Patienten)**Tab. 11:** Cortikalisfläche (unterteilt n. Altersgruppen)

A-Gr. (Jahre)	n (w/m)	T1DM-Kollektiv 88 (42 w/46 m)			Referenz-Kollektiv 362 (185 w/177 m)		
		MW			MW		
		(w)	(m)	(w) + (m)	(w)	(m)	(w) + (m)
6 – 7	5 (2/3)	17	36	27	31	37	34
8 – 9	18 (7/11)	43	40	42	43	47	45
10 – 11	24 (14/10)	44	48	46	51	52	52
12 – 13	15 (8/7)	55	55	55	61	57	59
14 – 15	12 (4/8)	75	70	73	70	72	71
16 – 17	10 (3/7)	64	83	74	73	83	78
18 – 19	4 (4/-)	67	-	-	71	95	83

**Abb. 18:** Cortikalisfläche (weibliche T1DM-Patienten)**Abb. 19:** Cortikalisfläche (männliche T1DM-Patienten)

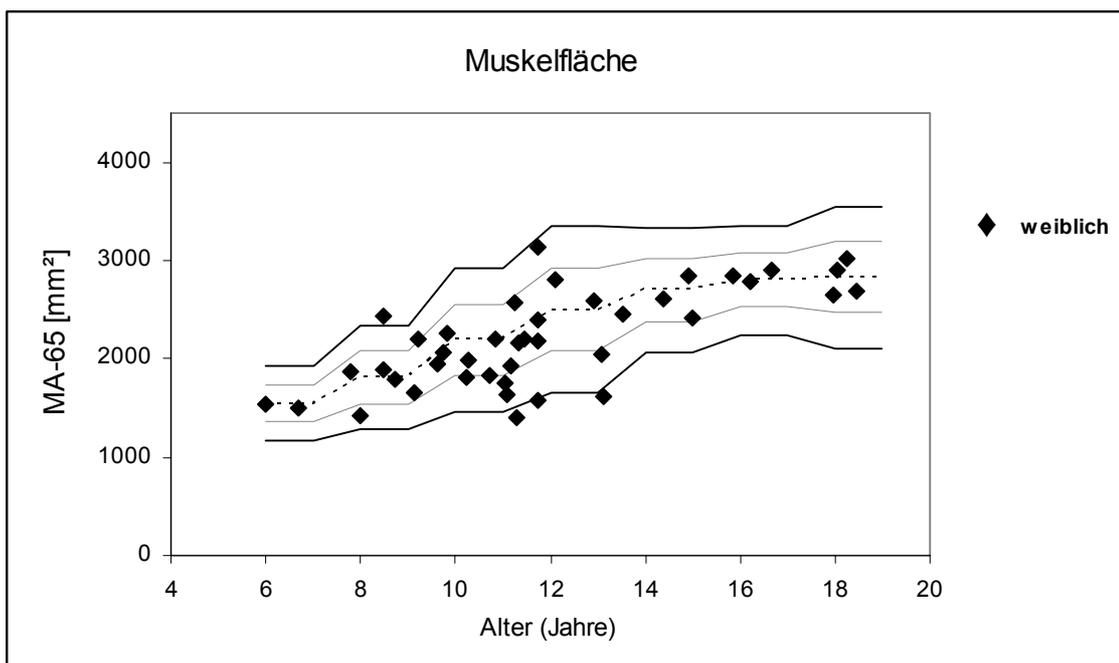
Bei beiden Parametern Gesamtknochenquerschnittsfläche (TA-65) und Cortikalisfläche (CA-65) befindet sich ein Großteil der Realwerte und somit der SD-Werte beider Geschlechter unterhalb des Mittelwerts. Darüberhinaus fällt auf, dass, sofern sich Werte unterhalb der -1.5 Standardabweichung bewegen, dies insbesondere in den jüngeren

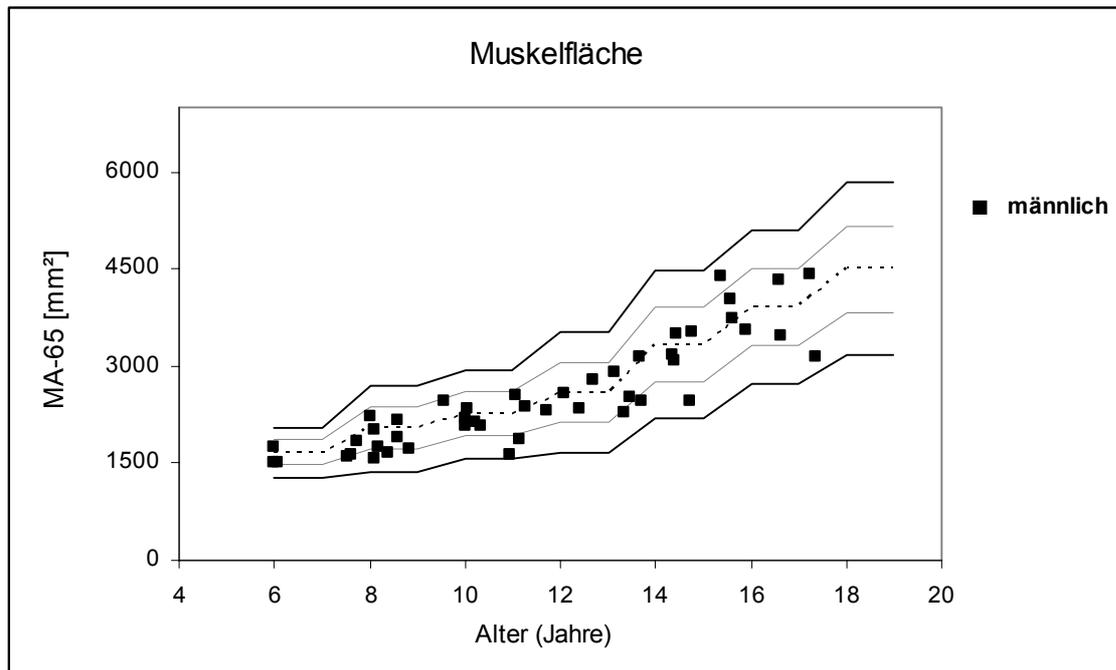
Altersgruppen vorkommt. Ältere Kinder bzw. Jugendliche mit T1DM scheinen sich tendentiell eher den alters- und geschlechtsentsprechenden MW der Referenzdaten anzunähern. Zusätzlich zu der verminderten TA-65 und CA-65 weisen die T1DM-Patienten tendentiell eine niedrigere Muskelfläche entsprechend für ihr Geschlecht und Alter auf. Dieser Sachverhalt wird in Tab. 12 sowie in den beiden Abb. 20 und Abb. 21 verdeutlicht.

**Tab. 12:** Muskelfläche (unterteilt n. Altersgruppen)

A-Gr. (Jahre)	n (w/m)	T1DM-Kollektiv 88 (42 w/46 m)			Referenz-Kollektiv 362 (185 w/177 m)		
		MW			MW		
		(w)	(m)	(w) + (m)	(w)	(m)	(w) + (m)
6 – 7	5 (2/3)	1517	1588	<b>1553</b>	1547	1662	<b>1605</b>
8 – 9	18 (7/11)	1894	1824	<b>1859</b>	1812	2044	<b>1928</b>
10 – 11	24 (14/10)	1981	2170	<b>2076</b>	2194	2262	<b>2228</b>
12 – 13	15 (8/7)	2292	2533	<b>2413</b>	2502	2594	<b>2548</b>
14 – 15	12 (4/8)	2579	3217	<b>2898</b>	2703	3332	<b>3018</b>
16 – 17	10 (3/7)	2848	3810	<b>3329</b>	2801	3918	<b>3360</b>
18 – 19	4 (4/-)	2817	-	-	2828	4504	<b>3666</b>

**Abb. 20:** Muskelfläche (weibliche T1DM-Patienten)



**Abb. 21:** Muskelfläche (männliche T1DM-Patienten)

Somit kann anhand der vorausgegangenen Abbildungen gezeigt werden, dass sich die Knochen- und Muskelparameter der T1DM-Patienten insgesamt betrachtet überwiegend innerhalb der zwei Standardabweichungen zum Mittelwert des gesunden Referenzkollektivs bewegen. Optisch fällt auf, dass sich insbesondere die Parameter der Knochengeometrie der T1DM-Patienten zwar ebenfalls innerhalb der normalen Grenzen bewegen, allerdings sich die Werte zu einem Großteil unterhalb des Mittelwerts ansiedeln.

Außerdem kann die Beobachtung gemacht werden, dass eher junge Patienten mit ihren SD-Werten deutlich unter den MW d.h.  $\leq -1.5$  fallen. Mit zunehmendem Alter zeichnet sich ein Trend dahingehend ab, dass sich die Parameter dem MW des gesunden Referenzkollektivs annähern.

#### 4.3.4. Einteilung in die Pubertätsstadien

Da sich das muskuloskeletale System zusätzlich zum Geschlecht auch in Abhängigkeit vom Pubertätsstadium unterschiedlich entwickelt (93), wird auch diese Tatsache berücksichtigt und die T1DM-Patienten, unterteilt in die 5 Pubertätsstadien nach Tanner, gesondert betrachtet (99).

Auch hier stellen sich die distalen Parameter nicht vermindert dar. Bei den proximalen Parametern scheint ähnlich wie bei der Einteilung in die Altersgruppen ein Trend dahingehend erkennbar zu sein, dass die Parameter der Knochengeometrie d.h. Gesamtknochenquerschnittsfläche und Cortikalisfläche niedriger für das jeweilige Pubertätsstadium sind. Allerdings sind die Fallzahlen für die einzelnen Pubertätsstadien sowohl in diesem Kollektiv als auch in der Referenzpopulation teils sehr klein. Sie können daher statistisch nicht weiter untersucht werden. Anhand der weiblichen T1DM-Probanden wird das zuvor beschriebene beispielhaft wiedergegeben. Die Ergebnisse der männlichen Probanden verhalten sich

vergleichbar und werden nicht extra aufgeführt. Ebenso wird auf weitere Abbildungen in diesem Fall verzichtet.

Jeweils 42 weibliche (w) T1DM-Patientinnen zwischen Tannerstadium 1-5 werden 163 weiblichen Probanden der Referenzgruppe (w) gegenübergestellt. Somit zeigen Tab. 13 die distal gemessenen Knochendichteparameter und Tab. 15 die proximalen Parameter der Knochengeometrie der weiblichen T1-Diabetiker. Hingegen geben Tab. 14 und Tab. 16 die Normdaten aus der Referenz-Studie weiblicher Teilnehmer wieder. Alle Daten sind in MW und SD angegeben. Aus diesen Tabellen wird zudem ersichtlich, dass die Altersverteilung für das jeweilige Pubertätsstadium der T1DM-Patientinnen sehr gut mit der entsprechenden Altersverteilung im weiblichen Referenz-Kollektiv übereinstimmt. Das heißt, es besteht eine normale Pubertätsentwicklung, und das obwohl in den meisten Fällen der Krankheitsbeginn vor Eintritt in die Pubertät zu verzeichnen war.

**Tab. 13:** Knochendichteparameter (weibliches T1DM-Kollektiv)

T1DM-Kollektiv				
42 (w)				
MW $\pm$ SD				
(TS)	n	Alter	BMD <sub>trab-4</sub> (g/cm <sup>3</sup> )	BMD <sub>tot-4</sub> (g/cm <sup>3</sup> )
1	65	9.5 $\pm$ 1.9	212 $\pm$ 34	282 $\pm$ 39
2	13	10.9 $\pm$ 0.6	201 $\pm$ 28	276 $\pm$ 38
3	14	12.1 $\pm$ 0.8	217 $\pm$ 39	282 $\pm$ 33
4	9	12.0 $\pm$ 0.9	256 $\pm$ 50	311 $\pm$ 32
5	62	16.6 $\pm$ 1.5	195 $\pm$ 30	339 $\pm$ 34

**Tab. 14:** Knochendichteparameter (weibliches Referenz-Kollektiv)

Referenz-Kollektiv				
163 (w)				
MW $\pm$ SD				
(TS)	n	Alter	BMD <sub>trab-4</sub> (g/cm <sup>3</sup> )	BMD <sub>tot-4</sub> (g/cm <sup>3</sup> )
1	65	8.5 $\pm$ 1.6	187 $\pm$ 29	284 $\pm$ 30
2	13	11.1 $\pm$ 1.0	190 $\pm$ 37	277 $\pm$ 34
3	14	11.7 $\pm$ 1.0	204 $\pm$ 44	288 $\pm$ 44
4	9	13.2 $\pm$ 1.4	197 $\pm$ 32	291 $\pm$ 43
5	62	16.1 $\pm$ 2.4	190 $\pm$ 28	347 $\pm$ 54

**Tab. 15:** Knochen- und Muskelparameter (weibliches T1DM-Kollektiv)

T1DM-Kollektiv						
42 (w)						
MW ± SD						
(TS)	n	Alter	BMDcort-65 (g/cm <sup>3</sup> )	TA-65 (mm <sup>2</sup> )	CA-65 (mm <sup>2</sup> )	MA-65 (mm <sup>2</sup> )
1	18	9.5 ± 1.9	995 ± 52	69 ± 25	40 ± 12	1853 ± 275
2	6	10.9 ± 0.6	1000 ± 63	74 ± 22	44 ± 12	1957 ± 311
3	5	12.1 ± 0.8	1048 ± 31	95 ± 13	59 ± 9	2284 ± 450
4	3	12.0 ± 0.9	1018 ± 20	95 ± 16	60 ± 12	2766 ± 324
5	10	16.6 ± 1.5	1126 ± 42	104 ± 16	69 ± 11	2767 ± 178

**Tab. 16:** Knochen- und Muskelparameter (weibliches Referenz-Kollektiv)

Referenz-Kollektiv						
163 (w)						
MW ± SD						
(TS)	n	Alter	BMDcort-65 (g/cm <sup>3</sup> )	TA-65 (mm <sup>2</sup> )	CA-65 (mm <sup>2</sup> )	MA-65 (mm <sup>2</sup> )
1	65	8.5 ± 1.6	987 ± 53	81 ± 15	40 ± 10	1785 ± 324
2	13	11.1 ± 1.0	1001 ± 60	90 ± 15	50 ± 12	2220 ± 401
3	14	11.7 ± 1.0	1032 ± 25	89 ± 14	53 ± 7	2343 ± 381
4	9	13.2 ± 1.4	1074 ± 30	102 ± 17	66 ± 8	2632 ± 142
5	62	16.1 ± 2.4	1109 ± 32	113 ± 16	74 ± 11	2813 ± 348

### 4.3.5. Differenz zum Referenzkollektiv

Die optischen Eindrücke, die man anhand der verschiedenen Abbildungen im Kap. 4.3.2 und Kap. 4.3.3 gewinnen kann, lassen sich mittels statistischer Methoden untermauern.

Unterteilt in die beiden Geschlechter, lassen sich innerhalb des T1DM-Kollektivs keine signifikanten Unterschiede erheben. Stellt man hingegen das T1DM-Kollektiv nach der Unterteilung in die Geschlechter dem Referenzkollektiv gegenüber, so lassen sich signifikante Unterschiede herausarbeiten.

Das heißt, wie bereits zuvor anhand der verschiedenen Tabellen und Abbildungen in den Kapiteln 4.3.2 und 4.3.3 zu vermuten ist, weisen die T1DM-Patienten im Vergleich zum gesunden Referenzkollektiv keine signifikant verminderten Parameter am distalen Messpunkt auf. Lediglich bei weiblichen T1DM-Patienten stellt sich die trabekuläre Dichte (BMDtrab-4) signifikant erhöht dar.

Auch am proximalen Messpunkt lässt sich kein signifikanter Unterschied bezüglich der Cortikalisdichte (BMDcort-65) bei beiden Geschlechtern finden. Die übrigen proximal erhobenen SD-Werte der Gesamtknochenquerschnittsfläche (TA-65), Cortikalisfläche (CA-65) und Muskelfläche (MA-65) erweisen sich hingegen im Vergleich zum Referenzkollektiv als signifikant vermindert ( $p < 0.01$ ). In der nachfolgenden Tab. 17 werden die zuvor beschriebenen Ergebnisse tabellarisch wiedergegeben.

**Tab. 17:** Distale und proximale SD-Werte (unterteilt n. Geschlecht)

	T1DM-Kollektiv	
	42 (w)	46 (m)
	MW $\pm$ SD	MW $\pm$ SD
<b>Distal (4%)</b>		
SD BMDtot-4	-0.02 $\pm$ 1.1	-0.22 $\pm$ 1.0
SD BMDtrab-4	0.47 $\pm$ 1.0*	0.20 $\pm$ 1.2
<b>Proximal (65%)</b>		
SD BMDcort-65	-0.13 $\pm$ 1.1	0.02 $\pm$ 1.0
SD TA-65	-0.84 $\pm$ 1.5*	-0.60 $\pm$ 1.1*
SD CA-65	-0.42 $\pm$ 1.0*	-0.34 $\pm$ 1.0*
SD MA-65	-0.26 $\pm$ 0.9*	-0.23 $\pm$ 0.8*

\* signifikante Differenz zw. T1DM- und Referenzkollektiv

Die T1DM-Erkrankung scheint nach diesen Ergebnissen mit einer geringgradigen aber signifikanten Verminderung der Parameter der Knochengeometrie einherzugehen. Anzunehmen ist, dass T1DM-Patienten durch die geringere Querschnittsfläche eine reduzierte Stabilität um den Faktor X im Quadrat aufweisen. Anhand der Realwerte bzw. der SD-Werte der Knochendichteparameter in diesem Patientenkollektiv läßt sich kein signifikanter Unterschied im Vergleich zum gesunden Referenzkollektiv nachweisen.

Ebenfalls in Tab. 17 zu erkennen und bereits verdeutlicht in den beiden Abb. 20 und Abb. 21 im Kap. 4.3.3, zeigt sich die Muskelfläche erniedrigt im Vergleich zu dem gesunden Referenzkollektiv. Optisch fällt auf, dass die Muskelfläche zu einem geringeren Maße vermindert erscheint, als dies bei den Parametern der Knochengeometrie der Fall ist. Zudem läßt sich der zuvor im selben Kapitel beschriebene Eindruck, dass eher junge Patienten mit ihren SD-Werten deutlich unter den MW fallen, anhand der Einteilung des T1DM-Gesamtkollektiv in die einzelnen Pubertätsstadien nach Tanner statistisch untermauern. Zu diesem Zweck erfolgt eine Unterteilung des T1DM-Kollektivs in präpubertäre (TS 1), pubertäre (TS 2 und 3) und adoleszente Kinder bzw. Jugendliche (TS 4 und 5).

Wie nachfolgend in Tab. 18 dargestellt, weisen T1DM-Patienten im TS 1 (n = 44) signifikant niedrigere SD-Werte ( $p < 0.01$ ) für Gesamtknochenquerschnittsfläche (TA-65), Cortikalfläche (CA-65) und Muskelfläche (MA-65) auf. Im TS 2 und 3 (n = 17) ist lediglich eine signifikant erniedrigte TA-65 zu verzeichnen ( $p < 0.01$ ). Im TS 4 und 5 (n = 27) können keine signifikant verminderten Knochengeometrie- oder Muskelparameter gefunden werden.

Ist die Muskelfläche im TS 1 noch signifikant erniedrigt, steigt der MW der SD-Werte der Muskelfläche im T2/3 bereits an, um sich im TS 4/5 schließlich im positiven Bereich anzusiedeln. Mit höherem TS, steigt somit die Muskelfläche an und mit ihr die Parameter der Knochenfläche. Scheinbar erfolgt die Annäherung der Muskelfläche an Referenzwerte gesunder Kinder und Jugendlicher bei juvenilen T1DM-Patienten für das jeweilige Alter und Geschlecht rascher, als dies v.a. bei der Gesamtknochenquerschnittsfläche zu erkennen ist.

**Tab. 18:** Distale und proximale SD-Werte (unterteilt n. Tannerstadien)

	<b>TS 1</b> (n = 44)	<b>TS 2/3</b> (n = 17)	<b>TS 4/5</b> (n = 27)
	MW ± SD	MW ± SD	MW ± SD
<b>Distal (4%)</b>			
SD BMD <sub>tot-4</sub>	-0.25 ± 1.0	-0.16 ± 1.0	-0.17 ± 1.0
SD BMD <sub>trab-4</sub>	0.44 ± 1.0*	0.41 ± 1.1	0.10 ± 1.2
<b>Proximal (65%)</b>			
SD BMD <sub>cort-65</sub>	-0.24 ± 1.0	-0.07 ± 1.1	0.27 ± 1.1
SD TA-65	-1.03 ± 1.5*	-0.71 ± 0.9*	-0.18 ± 1.0
SD CA-65	-0.61 ± 1.1*	-0.37 ± 0.7	-0.02 ± 0.9
SD MA-65	-0.43 ± 0.8*	-0.39 ± 0.8	0.15 ± 0.7

\* signifikante Differenz zw. T1DM- und Referenzkollektiv

Zusätzlich zu der engen Beziehung zwischen Muskel- und Knochenfläche lassen sich in diesem Patientenkollektiv auch bezüglich der Knochendichteparameter eine enge Verbindung zwischen Muskel und Knochen, im Sinne der Muskel-Knochen-Einheit (MBU) aufzeigen. Nicht nur die SD-Werte der distal erhobenen Parameter, d.h. BMDtot-4 sowie BMDtrab-4 korrelieren signifikant mit den SD-Werten der MA-65 ( $p < 0.01$ ) ( $r = 0.31$  bzw.  $r = 0.39$ ), sondern auch die proximal erhobenen Messdaten TA-65 ( $r = 0.61$ ) sowie CA-65 ( $r = 0.67$ ) zeigen signifikante Korrelationen ( $p < 0.01$ ) mit den SD-Werten der MA-65. Dies unterstreicht nochmals den besonderen Stellenwert der MBU (94).

Bei der Analyse der SD-Werte des BMI können signifikante Korrelationen mit den SD-Werten der BMDtot-4 sowie BMDtrab-4 ( $p < 0.01$ ) gefunden werden. In Tab. 19 werden diese Ergebnisse wiedergegeben. Zudem zeigt sich am proximalen Messpunkt eine signifikante Korrelation ( $p < 0.5$ ) des SD BMI mit SD-Werten der CA-65 ( $r = 0.25$ ).

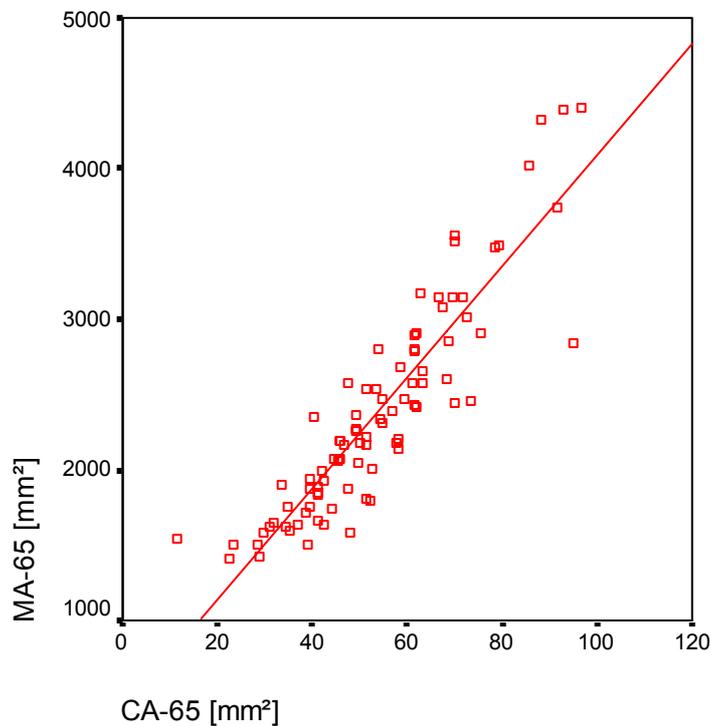
**Tab. 19:** Korrelationen (Muskelfläche bzw. BMI mit Knochenparametern)

	SD MA-65	SD BMI
SD BMDtot-4	0.31**	0.31**
SD BMDtrab-4	0.39**	0.30**
SD BMDcort-65	0.19	-0.04
SD TA-65	0.62**	0.14
SD CA-65	0.67**	0.25*

\* Die Korrelation ist auf dem Niveau von 0.05 signifikant

\*\* Die Korrelation ist auf dem Niveau von 0.01 signifikant

In der Abb. 22 lässt sich optisch eindrücklich, am Beispiel der Cortikalisfläche und der Muskelfläche, die lineare Verbindung dieser beiden Parameter erkennen. Die Cortikalisfläche zeigt sich innerhalb der verschiedenen Altersgruppen sehr eng und linear mit der Muskelfläche assoziiert.

**Abb. 22:** Lineare Darstellung (Cortikalis- und Muskelfläche)

#### 4.3.6. Subgruppenanalyse

Nach Unterteilung des Gesamtkollektivs in 2 Subgruppen, wie dies zuvor in Kap. 3.3.1 beschrieben ist beinhaltet Gruppe B 7 weibliche und 11 männliche Patienten, welche mit mindestens zwei oder mehr sehr niedrigen SD-Werten auffallen. Diese 18 als „auffällig“ deklarierten Patienten werden mit den 70 verbleibenden Patienten der „unauffälligen“ Gruppe A verglichen. Die zuletzt genannte Gruppe setzt sich wiederum aus gleicher Anzahl weiblicher wie männlicher Patienten zusammen, d.h. jeweils 35 Patienten.

In Tab. 20 werden beide Gruppen jeweils hinsichtlich ihrer anthropometrischen Daten gegenübergestellt. Während Größe, Gewicht sowie Body Mass Index (BMI) in Gruppe B normal für das Alter sind, erweisen sie sich dennoch als signifikant ( $p < 0.05$ ) niedriger im Vergleich zu den Werten der Gruppe A. Ähnliches lässt sich bei der Betrachtung der Mittelwerte (MW) der Perzentile für Größe, Gewicht und BMI der Gruppe B erkennen. Alle drei MW sind deutlich niedriger in der Gruppe B.

Ebenfalls signifikante Unterschiede lassen sich bezüglich der diabetesspezifischen Parameter zwischen den beiden Gruppen aufzeigen. Wie in Tab. 21 dargestellt weist die Gruppe B insgesamt betrachtet ein signifikant niedrigeres Erstmanifestationsalter (EMA) auf. Genauer gesagt liegt das durchschnittliche Erstmanifestationsalter bei der Gruppe B um fast 2 Jahre unterhalb des EMA der Gruppe A. Außerdem sind Patienten der Gruppe B mit 9.7 Jahren vs. Gruppe A mit 12.2 Jahren signifikant jünger am Untersuchungstag ( $p < 0.05$ ). Zu erwähnen in diesem Zusammenhang ist, dass sich 15 der 18 Patienten der Gruppe B im Tannerstadium 1 (TS 1) befinden. Die drei verbleibenden Patienten der Gruppe B sind in ihrer Pubertätsentwicklung weiter fortgeschritten. Eine weiterführende Evaluation, insbe-

sondere der Gruppe B gemäß ihrer Tannerstadien, ist aufgrund zu kleiner Fallzahlen nicht möglich.

Die übrigen diabetesspezifischen Daten, wie Diabetesdauer (DD), Insulindosis (IND), aktueller HbA1c- und durchschnittlicher HbA1c-Wert unterscheiden sich bei beiden Gruppen nicht signifikant.

Bezüglich der laborchemisch erhobenen Serum- und Urinparameter lassen sich außerdem keine signifikanten Unterschiede finden.

Betrachtet man im Anschluss die muskuloskelettalen Parameter erhoben mittels pQCT, wie in Tab. 22 wiedergegeben, so zeigt sich die Gesamtknochenquerschnittsfläche (TA-65) am proximalen Messpunkt weiterhin in beiden Subgruppen signifikant erniedrigt. Cortikalisdichte (BMDcort-65), Cortikalisfläche (CA-65) und Muskelfläche (MA-65) sind hingegen im Vergleich zur gesunden Referenzpopulation lediglich in Gruppe B signifikant reduziert ( $p < 0.01$ ).

Auch nach einer Anpassung für die Körpergröße, bleiben die TA-65, die CA-65 sowie die MA-65 in der Gruppe B weiterhin signifikant erniedrigt ( $p < 0.01$ ). Die trabekuläre Knochendichte (BMDtrab-4) ist in beiden Gruppen nicht vermindert. In Gruppe A erweist sie sich als signifikant erhöht ( $p < 0.01$ ).

Bei der separaten Betrachtung der Gruppe B lässt sich erkennen, dass eine Patientin zugleich in beiden distal gemessenen Dichtewerten niedrige SD-Werte aufweist. Sie führt zudem die Gruppe B mit insgesamt 6 auffällig niedrigen SD-Werten, der insgesamt sieben osteodensitometrisch erhobenen Werte, an. Außerdem ist sie die einzige im T1DM-Kollektiv, die auch bei der Griffstärke einen SD-Wert von  $< -1.5$  aufweist.

Eine weitere Patientin aus der Gruppe der „auffälligen“ Patienten hat zugleich 5 deutlich erniedrigte Werte. Wiederum 3 Patienten zeigen zugleich 4 auffällig niedrige Werte. 5 Patienten weisen Auffälligkeiten in 3 Parametern bzw. weitere 8 Patienten zugleich in 2 Parametern auf.

**Tab. 20:** Anthropometrische Daten (Gr. A vs. Gr. B)

	<b>Gruppe A</b>	<b>Gruppe B</b>
	<b>70 (35 w/35 m)</b>	<b>18 (7 w/11m)</b>
	MW $\pm$ SD	MW $\pm$ SD
Alter (Jahre)	12.2 $\pm$ 3.0 *	9.7 $\pm$ 3.2*
SD Größe	-0.03 $\pm$ 1.1*	-0.58 $\pm$ 0.9*
Größe (Perzentile)	50 $\pm$ 29.0	33 $\pm$ 25.7
SD Gewicht	0.35 $\pm$ 0.9*	-0.29 $\pm$ 0.8*
Gewicht (Perzentile)	61 $\pm$ 25.8	41 $\pm$ 24.3
SD BMI	0.50 $\pm$ 0.8*	0.04 $\pm$ 1.0*
BMI (Perzentile)	65 $\pm$ 23.8	52 $\pm$ 31.2

\* signifikante Differenz zw. Gruppe A und Gruppe B

**Tab. 21:** Diabetesspezifische Daten (Gr. A vs. Gr. B)

	<b>Gruppe A</b>	<b>Gruppe B</b>
	<b>70 (35 w/35 m)</b>	<b>18 (7 w/11 m)</b>
	MW $\pm$ SD	MW $\pm$ SD
EMA (Jahre)	6.5 $\pm$ 3.7*	4.6 $\pm$ 2.4*
DD (Jahre)	5.7 $\pm$ 3.6	5.0 $\pm$ 4.0
IND (U/kg/d)	0.8 $\pm$ 0.2	0.8 $\pm$ 0.3
HbA1cA (%)	7.7 $\pm$ 1.3	7.3 $\pm$ 1.2
HbA1cD (%)	7.6 $\pm$ 1.1	7.3 $\pm$ 1.3

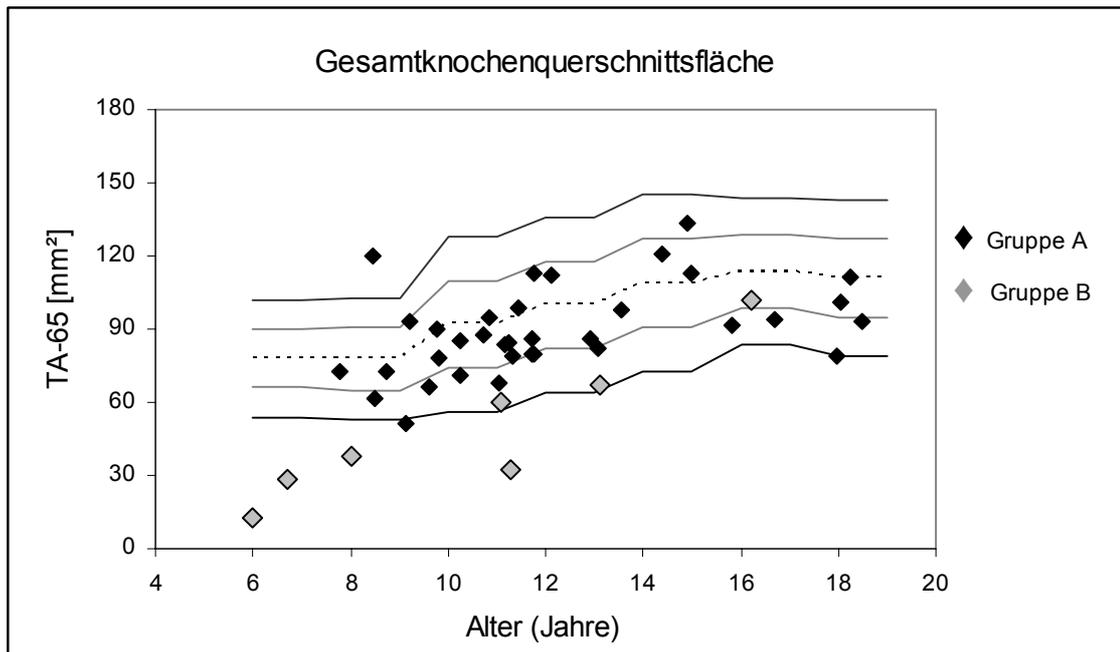
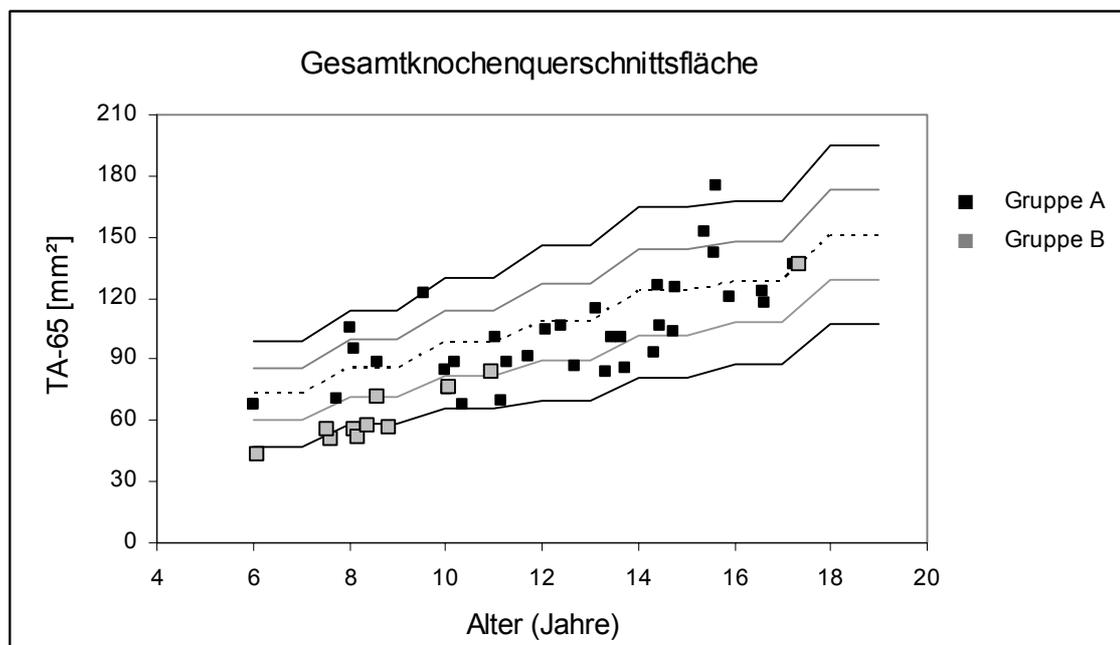
\* signifikante Differenz zw. Gruppe A und Gruppe B

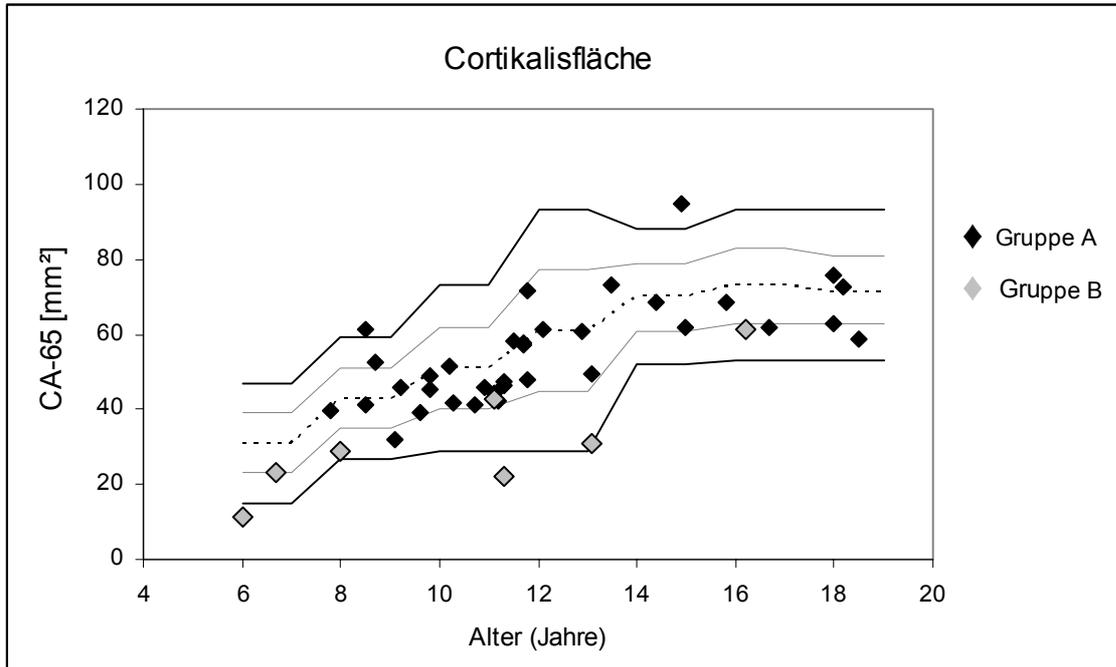
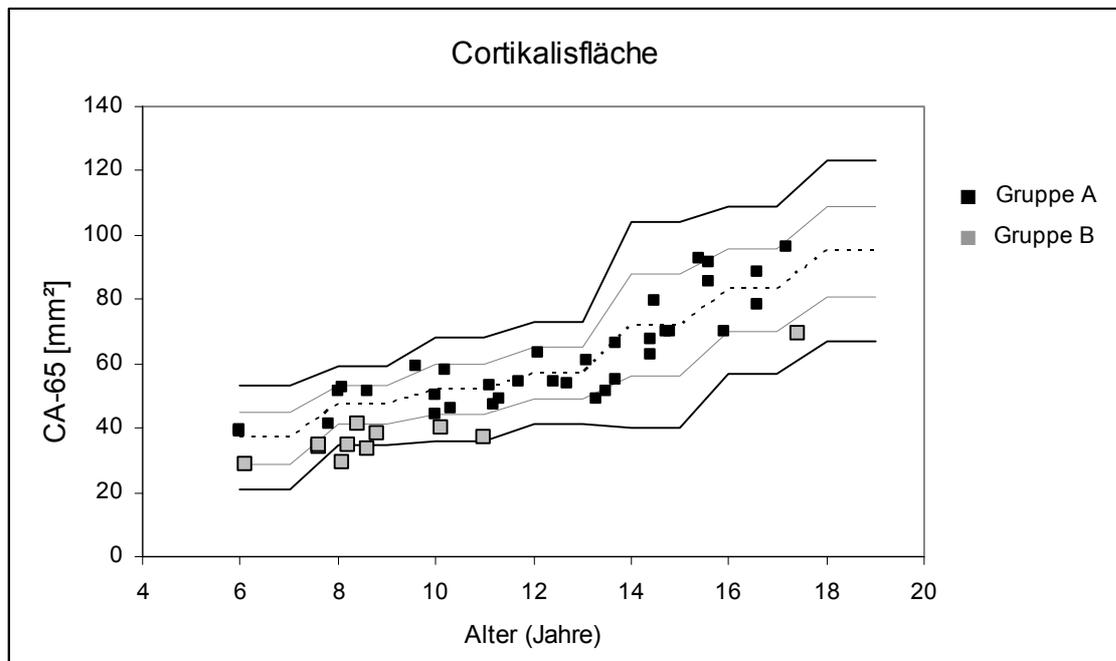
**Tab. 22:** Muskuloskeletale Parameter (T1DM-Kollektiv unterteilt n. Subgruppen)

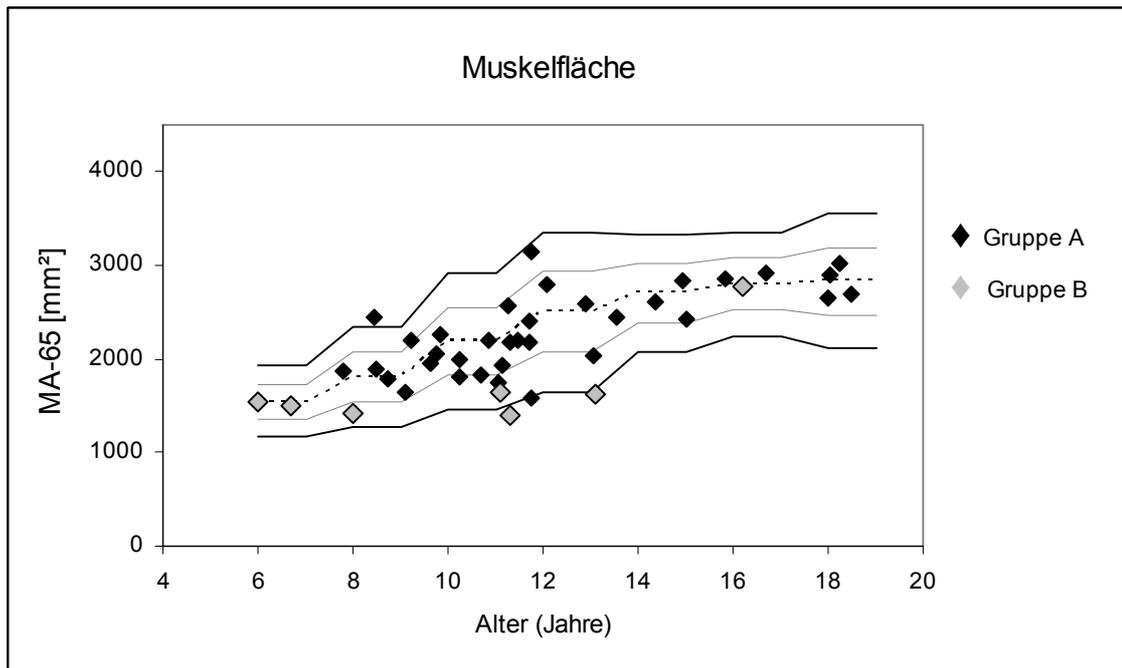
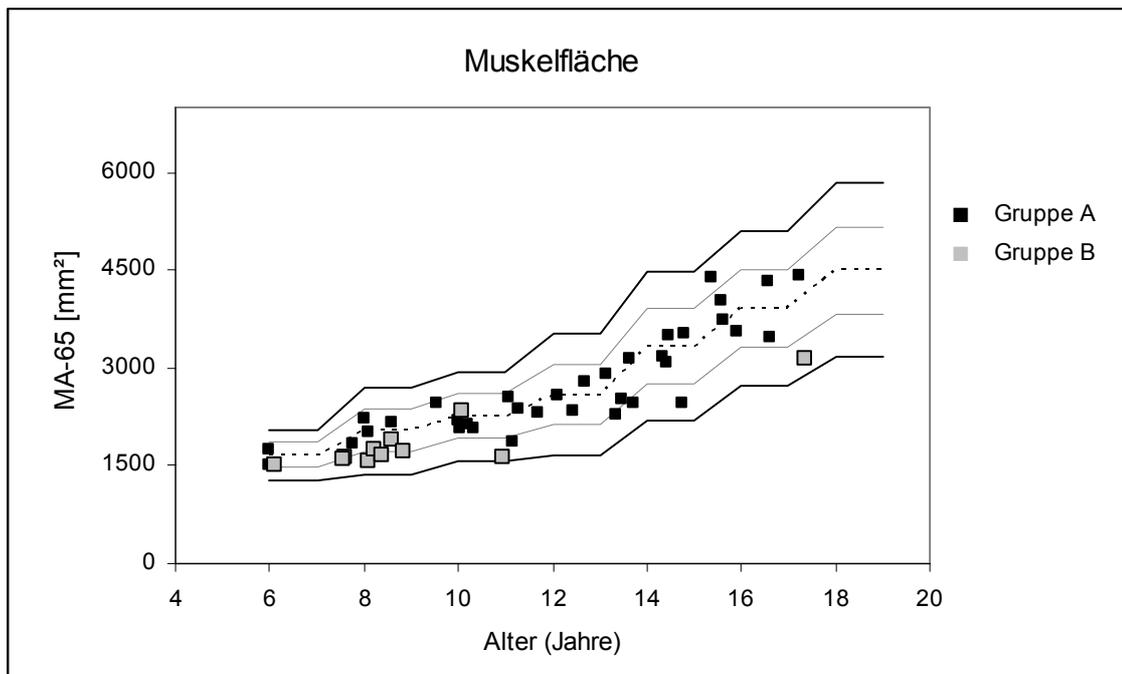
	<b>Gruppe A</b>	<b>Gruppe B</b>
	<b>70 (35 w/35 m)</b>	<b>18 (7 w/11 m)</b>
	MW $\pm$ SD	MW $\pm$ SD
<b>Distal (4%)</b>		
SD BMDtot-4	-0.07 $\pm$ 1.0	-0.20 $\pm$ 1.2
SD BMDtrab-4	0.31 $\pm$ 0.9*	0.04 $\pm$ 1.1
<b>Proximal (65%)</b>		
SD BMDcort-65	-0.17 $\pm$ 0.9	-0.93 $\pm$ 1.3*
SD TA-65	-0.35 $\pm$ 1.0*	-2.11 $\pm$ 1.3*
SD CA-65	-0.06 $\pm$ 0.8	-1.61 $\pm$ 0.7*
SD MA-65	-0.05 $\pm$ 0.8	-0.99 $\pm$ 0.7*

\* signifikante Differenz zw. Gruppe A und Gruppe B

Zur besseren Veranschaulichung, wo sich die Kinder der Gruppe B mit ihren Messwerten befinden, wird an dieser Stelle die gleiche Abbildungsart herangezogen wie zuvor in Kap. 4.3.2 und Kap. 4.3.3. Bezüglich der SD-Werte bestehen in den drei Parametern d.h. Gesamtknochenquerschnittsfläche (TA-65), Cortikalisfläche (CA-65) und Muskelfläche (MA-65), die größten Unterschiede zum gesunden Referenzkollektiv und sie werden daher exemplarisch ausgewählt. Die nachfolgenden Abbildungen Abb. 23 bis Abb. 28, unterscheiden sich durch die Hervorhebung der Patienten der Gruppe B. Weiterhin werden weibliche und männliche Patienten separat dargestellt.

**Abb. 23:** Gesamtknochenquerschnittsfläche (weibliche T1DM-Patienten, Gr. A u. Gr. B)**Abb. 24:** Gesamtknochenquerschnittsfläche (männliche T1DM-Patienten, Gr. A u. Gr. B)

**Abb. 25:** Cortikalisfläche (weibliche T1DM-Patienten, Gr. A u. Gr. B)**Abb. 26:** Cortikalisfläche (männliche T1DM-Patienten, Gr. A u. Gr. B)

**Abb. 27:** Muskelfläche (weibliche T1DM-Patienten, Gr. A u. Gr. B)**Abb. 28:** Muskelfläche (männliche T1DM-Patienten, Gr. A u. Gr. B)

Von denen zuvor aufgeführten Tabellen und Abbildungen ausgehend, treten Veränderungen an Knochen bzw. an der Muskulatur ausgeprägter bei jüngeren Patienten auf. Am deutlichsten werden diese Veränderungen sichtbar bei der Gesamtknochenquerschnittsfläche (TA-65), und Cortikalisfläche (CA-65), also den Werten der Knochengometrie. Weniger deutlich stellt sich dieser Sachverhalt bei der Muskelfläche (MA-65) dar.

Durch die Analyse der Subgruppen läßt sich somit das jüngere Erstmanifestationsalter als möglicher Risikofaktor für eine Beeinträchtigung der Knochengometrieparameter, herausarbeiten. Es scheint sich außerdem nachteilig bei T1DM-Patienten auszuwirken, wenn sie jünger, kleiner und leichter sind bzw. wenn sie einen geringeren BMI aufweisen.

Legt man die Muskel-Knochen-Einheit zugrunde, so wäre für die gegebene Muskelmasse eine höhere Knochenmasse zu erwarten. Daher muss davon ausgegangen werden, dass diese Auffälligkeiten dieser Subgruppe eher primär ossär als muskulär bedingt sind.

#### 4.4. BIA-Messdaten und Körperzusammensetzung

Wie bereits anhand der Daten des Body Mass Index (BMI) in Kap. 4.1.1 zu erkennen ist, weisen die T1DM-Patienten dieses Kollektivs eine Tendenz zu Übergewicht und Adipositas auf. Dieser Sachverhalt lässt sich auch bei der Body Impedanz Analyse (BIA) wiederfinden. Mit dieser indirekten Methode kann zum einen eine hohe Frequenz an vermehrter Fettmasse nachgewiesen werden. Zum anderen zeigen, wie aus der Streubreite in Tab. 23 abzulesen ist, einige der T1DM-Patienten auch überraschend niedrige Werte für die Fettmasse.

Weibliche und männliche Patienten unterscheiden sich hinsichtlich ihrer Fett- und Muskelmasse nicht signifikant. Weibliche Patienten zeigen eine erhöhte Fettmasse und geringere Muskelmasse. Entgegengesetzt stellt es sich bei den männlichen Patienten dar.

In der Subgruppenanalyse kann aufgezeigt werden, dass deutlich niedrigere Fett- und Muskelmassewerte insbesondere bei Patienten der Gruppe B zu finden sind. In Tab. 24 wird der Unterschied zwischen Gruppe A und B wiedergegeben.

Insgesamt zeigen sich, wie nachfolgend in Tab. 25 aufgeführt, zwischen den Muskel- und Fettparametern, erhoben durch die pQCT- sowie durch die BIA-Messung, signifikante Korrelationen ( $p < 0.05$ ).

**Tab. 23:** BIA-Messdaten (unterteilt n. Geschlecht)

	T1DM-Kollektiv			
	42 (w)		46 (m)	
	MW $\pm$ SD	Range	MW $\pm$ SD	Range
LBM [kg]	<b>35.1</b> $\pm$ 7.3	21.5 - 46.2	<b>38.6</b> $\pm$ 12.6	19.9 - 66.0
FBM [kg]	<b>9.3</b> $\pm$ 6.0	1.1 - 23.6	<b>5.6</b> $\pm$ 4.0	1.1 - 18.1

**Tab. 24:** BIA-Messdaten (Gruppe A vs. Gruppe B)

	<b>Gruppe A</b>		<b>Gruppe B</b>	
	<b>70 (35 w/35 m)</b>		<b>18 (7 w/11 m)</b>	
	MW $\pm$ SD	Range	MW $\pm$ SD	Range
LBM [kg]	<b>39.1 <math>\pm</math> 9.8</b>	21.4 - 66.0	<b>28.7 <math>\pm</math> 9.1</b>	19.9 - 56.0
FBM [kg]	<b>8.3 <math>\pm</math> 5.5</b>	1.2 - 23.6	<b>3.8 <math>\pm</math> 2.3</b>	1.1 - 8.2

**Tab. 25:** Korrelationen (Muskel- und Fettmasse)

	<b>LBM</b> [kg]	<b>FBM</b> [kg]
MA-65 [mm <sup>2</sup> ]	0.92*	0.37*
Fett-CT [mm <sup>2</sup> ]	0.08	0.71*

\* Die Korrelation ist auf dem Niveau von 0.05 signifikant

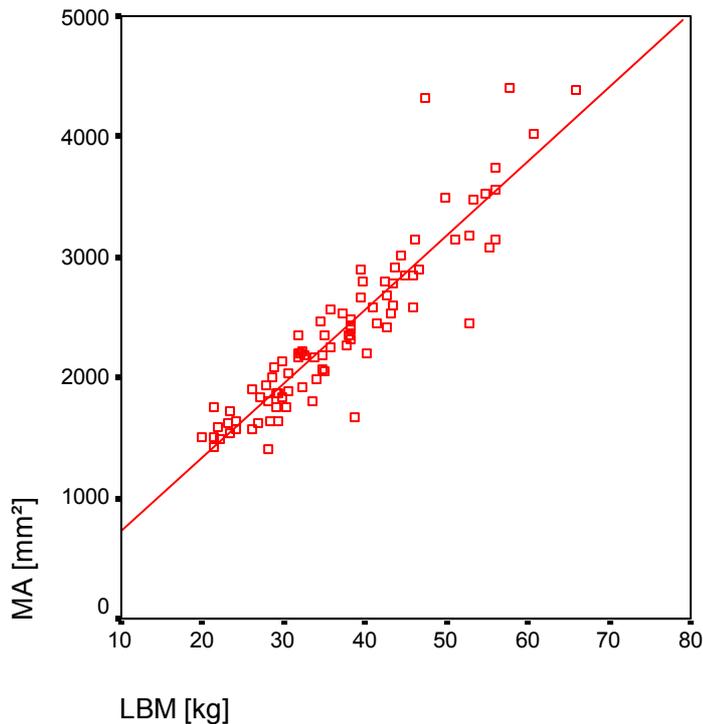
Zum Ende dieses Kapitels wird in Abb. 29 die lineare Verbindung zwischen den beiden Muskelmasse-Werten als Beispiel veranschaulicht. Eine ähnliche Abbildung ergibt sich bei den Fettparametern. Sie wird daher nicht zusätzlich aufgeführt. Zuvor kann mittels Tab. 26 aufgezeigt werden, dass sich sowohl eine erhöhte Muskelfläche als auch eine erhöhte Fettmasse, gemessen mittels BIA, positiv auf die Parameter der Knochengeometrie auszuwirken scheinen. Beide zuvor genannten Parameter nehmen einen signifikant positiven Einfluss auf die Cortikalisdichte ( $p < 0.01$ ). Hingegen besteht keine nachweisbare Beziehung zu den distal erhobenen pQCT-Daten.

**Tab. 26:** Korrelationen (BIA-Messdaten mit Knochenparametern)

	<b>LBM</b> [kg]	<b>FBM</b> [kg]
BMDtot-4 [g/cm <sup>3</sup> ]	0.18	0.16
BMDtrab-4 [g/cm <sup>3</sup> ]	-0.05	-0.16
BMDcort-65 [g/cm <sup>3</sup> ]	0.47**	0.49**
TA-65 [mm <sup>2</sup> ]	0.84**	0.35**
CA-65 [mm <sup>2</sup> ]	0.87**	0.45**

\* Die Korrelation ist auf dem Niveau von 0.05 signifikant

\*\* Die Korrelation ist auf dem Niveau von 0.01 signifikant

**Abb. 29:** Lineare Beziehung zw. Lean body mass (BIA) und Muskelfläche (pQCT)

Eine höhere Muskelmasse (LBM), gemessen mittels BIA, bedingt eine ebenfalls höhere CA- und TA-65 sowie BMDcort-65. Dieser Sachverhalt ähnelt den Ergebnissen wie zuvor in Kap. 4.3.5 bzw. 4.3.6 beschrieben. Erneut kann eine Einheit zwischen Muskel und Knochen (MBU) demonstriert werden. Außerdem lässt sich aufgrund der hoch signifikanten Korrelationen zwischen der Fettmasse (FBM), erhoben durch die BIA, und den drei Knochenparametern CA- u. TA-65 sowie BMDcort-65 ein positiver Einfluss der höheren Fettmasse auf den Knochen vermuten.

#### 4.5. Ergebnisse der Griffstärke

Zur Messung der Griffstärke (GS) wird das gleiche Messgerät wie in der Referenzgruppe, ebenfalls am nicht-dominanten Arm, eingesetzt (80). Somit können die Ergebnisse der Griffstärkemessung nach der Umrechnung in Newtonheiten wie in Kap. 3.5.2 erörtert, mit den vorhandenen Mittelwerten (MW) und den entsprechenden Standardabweichungen (SD) für Alter und Geschlecht der Referenz-Population verglichen werden.

Bei allen untersuchten Patienten liegt die GS im Normbereich bzw. überraschenderweise sogar im hochnormalen Bereich. Ausgedrückt als MW und SD, wie in Tab. 27 angegeben, erweist sich die dynamische Funktion des Muskels gemessen als GS mit  $0.85 \pm 1.3$  bei weiblichen und mit  $0.94 \pm 1.1$  bei männlichen T1DM-Patienten als signifikant höher ( $p < 0.01$ ) in diesem Studienkollektiv im Vergleich zum gesunden Referenzkollektiv.

Die GS steigt mit höherem Lebensalter und vermehrter körperlicher Aktivität pro Woche an ( $p < 0.01$ ). Lediglich eine Patientin weist eine Griffstärke auf, die einem SD von 1.5 unterhalb des MW entspricht.

**Tab. 27:** Griffstärke (T1DM-Kollektiv unterteilt n. Geschlecht)

	T1DM-Kollektiv	
	42 (w)	46 (m)
	MW $\pm$ SD	MW $\pm$ SD
Griffstärke [kg]	22.7 $\pm$ 8	26.4 $\pm$ 8
SD Griffstärke	0.85 $\pm$ 1.3 *	0.94 $\pm$ 1.1 *

\* signifikante Differenz zw. T1DM- und Referenzkollektiv

Zusätzlich zu der signifikant höheren GS lassen sich signifikante Korrelationen der GS mit weiteren Parametern aufzeigen. Wie vermutet und in Tab. 28 wiedergegeben, korrelieren die beiden Messwerte GS und mittels pQCT erhobene Muskelfläche (MA-65,  $r = 0.92$ ) sowie mit der Muskelmasse (LBM,  $r = 0.88$ ) gemessen mittels BIA signifikant ( $p < 0.01$ ) miteinander.

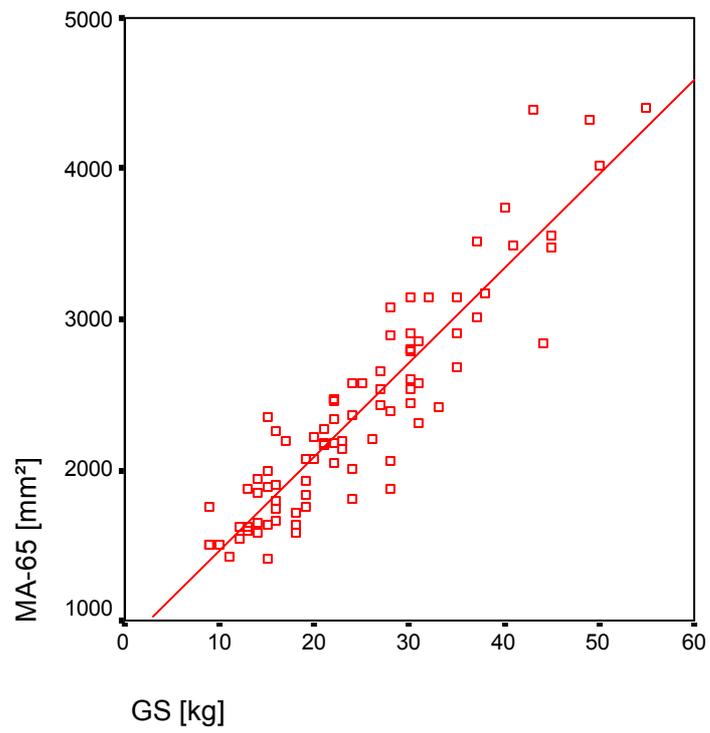
**Tab. 28:** Korrelation (Griffstärke mit Knochen-, Fett- und Muskelparametern)

	TA-65 [mm <sup>2</sup> ]	CA-65 [mm <sup>2</sup> ]	MA-65 [mm <sup>2</sup> ]	LBM [kg]
GS [kg]	0.81 **	0.90 **	0.92**	0.88 **

\*\* Die Korrelation ist auf dem Niveau von 0.01 signifikant

Die Griffstärke (GS) und Gesamtknochenquerschnittsfläche (TA-65) korrelieren signifikant ( $r = 0.81$ ). Zudem lassen sich signifikante Korrelationen zwischen GS und Cortikalisfläche (CA-65,  $r = 0.90$ ) ( $p < 0.01$ ) finden. Außerdem zeigt sich eine signifikante Korrelation ( $r = 0.92$ ) zwischen GS und Muskelfläche (MA-65). Anhand der Abb. 30 wird am Beispiel der GS und MA-65 die lineare Verbindung dieser beiden Werte anschaulich dargestellt.

Es besteht eine normale dynamische Kraft. Bei mehr vorhandener MA-65 bzw. LBM kann eine größere GS generiert werden. Die Muskulatur erscheint somit bei den T1DM-Patienten funktionell unbeeinträchtigt. Sie scheint sogar in dieser Studie besser als bei gesunden gleichaltrigen und gleichgeschlechtlichen Kindern- und Jugendlichen zu sein.

**Abb. 30:** Lineare Beziehung zw. Griffstärke und Muskelfläche

## 4.6. Besondere Fälle

Mit Bezug auf den Titel dieser Dissertation liegt ein besonderes Interesse darin herauszufinden, ob die T1DM-Erkrankung zu Veränderungen der Knochen- bzw. der Muskelparameter oder dem muskuloskelettalen System insgesamt führt. Sofern sich eine kombinierte Störung bei T1DM-Patienten nachweisen lässt, ist eine weitere Fragestellung dieser Arbeit, ob sich mögliche Faktoren finden lassen, die Veränderungen im muskuloskelettalen System begünstigen.

Denkbar ist, dass eine Komorbidität wie z.B. die Zöliakie-Erkrankung oder eine individuelle Besonderheit wie eine extreme Frühgeburtlichkeit solche Faktoren repräsentieren können. Daher werden Teilnehmer dieser Studie mit zusätzlichen Besonderheiten bzw. Komorbiditäten, sowie diejenigen mit nachgewiesenen Auffälligkeiten im muskulo- und skelettalen System, nochmals im Speziellen in die nähere Betrachtung gezogen.

Anhand der Daten lassen sich 8 Studienteilnehmer finden, die außer an T1DM an weiteren Erkrankungen, d.h. an sog. Komorbiditäten leiden. Wiederum bei 4 Patienten können anamnestische Besonderheiten erhoben werden. Somit weisen, wie in der nachfolgenden Tab. 29 angegeben, 12 Kinder zusätzlich zur T1DM-Erkrankung weitere Erkrankungen bzw. Besonderheiten auf. Ebenfalls in die zuvor genannte Tabelle eingeschlossen sind 5 Patienten, die anhand der osteodensitometrisch erhobenen Parameter eine kombinierte Störung des Muskels und des Knochens, also im muskuloskelettalen System, aufweisen.

Angeführt wird das gesamte Patientenkollektiv von 2 Patientinnen, bei denen 6 bzw. 5 auffällig niedrige Knochen- und Muskelparameter nachgewiesen werden können. Die verbleibenden drei Kinder, Patient Nr. 3-5, die ebenfalls Auffälligkeiten im muskuloskelettalen System zeigen, werden im Anschluss gemeinsam mit Patient Nr. 1 und 2 in Tab. 30 ausführlicher besprochen.

Vier der 8 Patienten mit Komorbiditäten haben eine bioptisch gesicherte Zöliakie. Sie alle fallen bezüglich ihrer Größe, ihres Gewichts, BMI und HbA1c in der Gesamtgruppe der T1DM-Patienten nicht auf. Nur einer der 4 Zöliakie-Patienten hat zwei auffällig niedrige Knochenparameter und gehört damit der Gruppe B an. Die zwei anderen Patienten mit Zöliakie haben einen auffällig niedrigen Knochenparameter und einer weist keine Auffälligkeiten auf. Alle drei sind der Gruppe A zugeordnet.

Bei Kindern bzw. Jugendlichen, die an einer Schilddrüsenerkrankung zusätzlich zum Diabetes mellitus erkrankt sind, besteht eine euthyreote Stoffwechsellage. Sie sind ebenfalls bis auf eine Ausnahme alle der Gruppe A zugeordnet und somit bezüglich der osteodensitometrischen Messung als unbeeinträchtigt eingestuft.

Die antihypertensive Therapie eines weiteren Patienten des T1DM-Kollektivs lässt keinerlei Einfluss erkennen, da alle erhobenen Messwerte im Normbereich liegen. Erwähnenswert ist, dass er zu den Patienten gehört, die einen BMI deutlich über der Norm haben, in dem Fall 23.3 (kg/m<sup>2</sup>), was wiederum der 93. Perzentile entspricht.

Insgesamt geht aus der Tab. 29 hervor, dass T1DM-Patienten mit zusätzlichen Erkrankungen in beiden Gruppen vertreten sind. Insbesondere solche Autoimmunerkrankungen wie Zöliakie oder Hashimoto-Thyreoiditis, welche häufig mit dem T1DM assoziiert sind, scheinen nicht mit ausgeprägten Veränderungen im muskuloskelettalen System einherzugehen.

**Tab. 29:** T1DM-Patienten mit zusätzlichen Erkrankungen bzw. Besonderheiten

Pat.-Code	KN #	MA #	Bekannte Erkrankungen oder Besonderheiten im Sinne von:	Gr.
Nr.1 (w)	5	1	Krampfanfall, Lipodystrophie, Untergewicht	<b>B</b>
Nr.2 (w)	4	1	Frühgeborenes (33. SSW; 1.150g Geburtsgewicht)	<b>B</b>
Nr.3 (w)	3	1	Viele Hypoglykämien mit niedrigem HbA1c	<b>B</b>
Nr.4 (m)	3	1	Krampfanfall, zahlreiche Stoffwechsellstörungen	<b>B</b>
Nr.5 (w)	1	1	Hashimoto-Thyreoiditis	<b>B</b>
Nr.6 (w)	2	-	Zoeliakie	<b>B</b>
Nr.7 (w)	1	-	Zoeliakie	A
Nr.8 (m)	1	-	Zoeliakie	A
Nr.9 (w)	-	-	Zoeliakie	A
Nr.10 (w)	1	-	Hashimoto-Thyreoiditis	A
Nr.11 (w)	-	-	Morbus Basedow	A
Nr.12 (m)	-	-	Hypertension, Übergewicht	A

Aus diesen 12 gesondert betrachteten Patienten des Gesamtkollektivs fällt, wie schon angekündigt, ein besonderes Augenmerk auf die fünf Patienten, die eine kombinierte Störung sowohl in dem osteodensitometrisch erhobenen Muskelparameter als auch in mindestens einem Knochenparameter aufweisen.

Nachfolgend werden in Tab. 30 diese 5 Patienten detaillierter dargestellt. Neben anthropometrischen als auch diabetesspezifischen Daten werden darüberhinaus ihre individuellen Besonderheiten ausführlicher wiedergegeben.

Patientin Nr. 1 weist innerhalb dieser speziell ausgewählten Untergruppe mit 4,6 Jahren, das niedrigste Erstmanifestationsalter und mit 8,5 Jahren auch die längste Diabetesdauer auf. Das besondere bei dieser Patientin ist, dass sie das gesamte Patientenkollektiv mit auffallend niedrigen Werten anführt. Dies bedeutet, sie fällt abgesehen von der Cortikalisdicke in allen osteodensitometrisch erhobenen Werten heraus. In der Tab. 29 lässt sich dies in den Spalten Knochenauffälligkeiten (KN #) und Muskelauffälligkeiten (MA #) mit 5 veränderten Knochenparametern und einem Muskelparameter erkennen. Nicht in dieser Tabelle aufgeführt ist, dass sie zudem die einzige im Gesamtkollektiv ist, die eine Griffstärke mit einem SD-Wert von  $\leq -1,5$  aufweist. Alle übrigen Patienten haben eine gute bis hochnormale Griffstärke gezeigt. Hinsichtlich ihrer Körpergröße und ihres Körpergewichts liegt sie auf der 1. bzw. 2. Perzentile und ist damit für ihr Alter und Geschlecht zu klein und untergewichtig. Bereits seit mehreren Jahren lassen sich bei dieser Patientin, neben einem hohen Insulinautoantikörpertiter, eine massive und großflächige Lipodystrophie an den Injektionsstellen nachweisen. Schwankende Blutzuckerwerte sind bei ihr die Regel. Knapp ein Jahr vor dem Untersuchungstag kam es zu einem Krampfanfall bei Hypoglykämie. Im weiteren Verlauf wurden ein erneuter HbA1c-Anstieg sowie eine rasche Gewichtsabnahme dokumentiert.

Tab. 30: „besondere Fälle“ (Patienten Nr. 1-5)

Pat.-Code	HbA1c (%)	Aufzeichnungen aus den Akten
Nr.1 (w)	8.1	<p><b>Stark schwankende BZ-Werte, Krampfanfall, Lipodystrophie, Untergewicht</b></p> <p>Alter: 13.1 J., EMA: 4.6 J., DD: 8.5 J.            KL: 142.9 cm (P. 1), KG: 34.2 kg (P. 2), BMI: 16.8 (P. 18), TS 1            Diskrepanz zw. dokumentierten guten BZ-Werten und hohem HbA1c. Stark schwankende HbA1c-Werte zw. 7.6 – 11.2%            Innerhalb von 4 Wochen Absinken des HbA1c von 11.2% auf 8.8%            BZ-Werte fast alle zw. 60-150mg/dl, mittags z.T. sehr hohe Werte            Im Rahmen einer Hypoglykämie kam es zu einem Krampfanfall            Zwischenzeitlich stabilere BZ-Werte, insgesamt &lt; 200mg/dl            Im Verlauf erneuter HbA1c-Anstieg mit deutlicher Gewichtsabnahme</p>
Nr.2 (w)	7.7	<p><b>Stark schwankende BZ-Werte, ehemaliges FG 33 SSW</b></p> <p>Alter: 11.3 J., EMA: 6.4 J., DD: 4.9 J.            KL: 144.3 cm (P. 25), KG: 31.8 kg (P. 13), BMI: 15.3 (P. 12), TS 2            Geburtsgewicht 1.150g (SGA), Zwillingskind bei Geburt verstorben            Schon immer stark schwankende BZ-Werte und HbA1c-Werte zw. 6.8 - 8.2%, viele Hypo- und Hyperglykämien            Am Untersuchungstag: HbA1c 7.5% v.a. durch hohe Morgenwerte</p>
Nr.3 (w)	6.3	<p><b>Viele Hypoglykämien</b></p> <p>Alter: 8.0 J., EMA: 6.4 J., DD: 1.6 J.            KL: 120.6 cm (P. 7), KG: 25.3 kg (P. 37), BMI: 17.4 (P. 73), TS 1            Niedriger HbA1c, allerdings erkaufte durch viele Hypoglykämien            Teilweise sehr niedrige BZ-Werte &lt; 60mg/dl morgens und über Tag            Alle BZ-Werte insgesamt &lt; 180mg/dl            Insbesondere werden Mahlzeiten weggelassen!</p>
Nr.4 (m)	8.9	<p><b>Häufige Stoffwechsellentgleisungen</b></p> <p>Alter: 10.9 J., EMA: 9.1 J., DD: 1.8 J.            KL: 137.9 cm (P. 13), KG: 33.5 kg (P. 28), BMI: 17.6 (P. 53), TS 1            Sehr schwieriges soziales Umfeld            Nach Erstmanifestation 11/98, kam es wiederholt in den nachfolgenden Jahren zu stationären Einweisungen bei schwerer diabetischer Ketoazidose incl. Krampfanfall            Zu verschiedenen Tageszeiten stark schwankende BZ-Werte zw. ca. 500mg/dl bis &lt; 50mg/dl            HbA1c mit 9.8% unter den 10 höchsten Werten des Gesamtkollektivs</p>
Nr.5 (w)	7.9	<p><b>Viele nächtliche Hypoglykämien, Hashimoto-Thyreoiditis</b></p> <p>Alter: 11.1 J., EMA: 6.9 J., DD: 4.2 J.            KL: 145.7 cm (P. 42), KG: 33 kg (P. 24), BMI: 15.5 (P. 18), TS 1            Täglich 100µg L-Thyroxin p.o., darunter euthyreote Stoffwechsellage            Stark schwankende BZ-Werte, mit HbA1c-Wert von fast 8%            Häufige nächtliche Hypoglykämien und Gegenregulation, d.h. Kind zeigt morgens sehr hohe BZ-Werte            Dokumentations-Probleme, vergisst und verliert Tagebücher</p>

Ebenfalls ein niedriges Körpergewicht weist Patientin Nr. 2 auf. Nach Angaben der Mutter und auch aus der Krankenakte ersichtlich bestehen seit Beginn der Diabeteserkrankung bei Patientin Nr.2 sehr labile Blutzuckerwerte. Ihr stabiler und niedriger HbA1c-Wert ist das Resultat sehr vieler Hypo- und einiger Hyperglykämien. Ihre individuelle Besonderheit besteht darin, dass sie ein Frühgeborenes der 33 Schwangerschaftswoche (SSW) war mit einem Geburtsgewicht von 1.150g. Ein sog. hypotrophes Frühgeborenes (small-for-gestational-age, SGA). Ihre Zwillingsschwester verstarb kurz nach der Geburt.

Bei Patientin Nr.3 treten, meist ausgelöst durch eine zu geringe Nahrungsaufnahme, wiederholt Hypoglykämien auf. Womöglich nehmen die Eltern aus übertriebener Angst Hyperglykämien die Hypoglykämien in Kauf. Ihr HbA1c ist entsprechend niedrig. Sie ist klein aber dafür relativ normalgewichtig bei einem Körpergewicht auf der 37. Perzentile. Ihre Diabetesdauer ist mit 1.6 Jahren die kürzeste in dieser Gruppe.

Eine schlechte Compliance hat seit Beginn der Diabeteserkrankung bei Patient Nr.4 zu häufigen Stoffwechsellageabweichungen geführt. Trotz intensiver Schulungen konnte diese Situation auch im Verlauf nur geringfügig verbessert werden. Es besteht ein extrem schwieriges soziales Umfeld. Die Diabetesdauer des Patienten ist mit weniger als zwei Jahren noch sehr kurz. Als einziger Junge in dieser Gruppe, liegt auch er mit seiner Körpergröße knapp oberhalb der 10. Perzentile. Sein Körpergewicht entspricht einem Wert auf der 28. Perzentile. Wenige Monate nach Durchführung der Knochendichtemessung kam es auch bei diesem Patienten im Rahmen einer Stoffwechsellageabweichung zu einem Krampfanfall.

Bei der Patientin Nr. 5 stehen nächtliche Hypoglykämien mit Gegenregulation und den daraus resultierenden hohen morgendlichen Blutzuckerwerten im Vordergrund. Sie leidet zudem an der häufig mit Typ 1 Diabetes mellitus assoziierten Erkrankung der Hashimoto Thyreoiditis. Mit einer täglichen Einnahme von 100 µg L-Thyroxin lässt sich laborchemisch bei ihr eine euthyreote Stoffwechsellage nachweisen. Wiederholt hat die Patientin Diabetestagebücher verloren, bzw. zu den Kontrollterminen das Tagebuch nicht mitgebracht. Aufgrund der lückenhaften Dokumentation, gestaltet sich ihre Stoffwechsellageabweichung als sehr schwierig, dies bereits seit mehreren Jahren.

Neben einem niedrigen Erstmanifestationsalter, welches alle fünf Patienten aufweisen, trat die T1DM-Erkrankung zudem bei allen 5 Patienten vor der Pubertät auf. Bis auf Patienten Nr. 2 befinden sich alle weiteren „besonderen Fälle“ zum Zeitpunkt der pQCT-Messung im Tannerstadium 1.

Ihnen allen gemeinsam ist darüberhinaus, dass starke Blutzuckerschwankungen mit gehäufteten Hypoglykämien in den Monaten bishin zu Jahren vor der osteodensitometrischen Messung vermehrt dokumentiert sind und/oder seit Auftreten der Erkrankung weiterhin gehäuft vorkommen. Bisher ist es bei allen nicht möglich, diese ausgeprägten Stoffwechsellageabweichungen zu verhindern, bzw. besser zu kontrollieren. Inwiefern die Lipodystrophie bzw. die extreme Frühgeburtlichkeit im Speziellen bei Patientin Nr. 1 und Nr. 2 mit hineinspielen bleibt der Spekulation überlassen.

## 5. Diskussion

### 5.1. Einfluss der anthropometrischen und diabetesspezifischen Daten

Die ersten Artikel, in denen auf eine Knochenaffektion bei T1DM-Patienten im Kindesalter bzw. in der Adoleszenz hingewiesen wurde, sind in den Jahren 1927 von Morrison und Bogan (69), bzw. 1948 von Albright et al. (2) veröffentlicht worden. Seither wurden die Knochendichte und der Knochenmineralgehalt bei Kindern und Jugendlichen mit einer T1DM-Erkrankung mit unterschiedlichen Methoden untersucht. Häufig wurde eine sog. diabetische Osteopenie bzw. Osteopathie beschrieben (69, 27).

Trotz zahlreicher Studien ist es dennoch bisher nicht möglich gewesen, eine Knochenerkrankung nachzuweisen, die speziell dem Diabetes mellitus zugesprochen werden kann. Verlässliche Aussagen über die Häufigkeit oder den Schweregrad der diabetischen Osteopenie stehen ebenso noch aus, wie die Klärung der Frage ob der Defekt bereits früh im Verlauf (37, 46, 60, 83, 107) oder erst mit längerer Krankheitsdauer (19, 74, 76, 101, 61) auftritt. Inwieweit eine schlechte Stoffwechselkontrolle einen adversen Effekt hat bleibt weiterhin umstritten (59, 40, 101).

Studien, welche Dual-Energy X-ray Absorptiometry (DEXA)-Geräte für Untersuchungen an der Wirbelsäule benutzen, konnten verminderte Knochedichtewerte finden. Einige Autoren schlossen daraus, dass die T1DM-Erkrankung im Kindes- und Jugendalter möglicherweise eine Beeinträchtigung der Knochen Spitzenmasse (PBM) zur Folge hat und dadurch bedingt, das Risiko mit zunehmendem Alter an einer Osteoporose zu erkranken, erhöht ist (37, 22, 74, 39).

Wie aus Tab. 31 hervorgeht, welche auf der nachfolgenden Seite dargestellt ist und nicht den Anspruch auf Vollständigkeit erhebt, ist neben der großen Anzahl von Studien, die eine osteodensitometrische Messung bei juvenilen Diabetikern durchgeführt haben, auch die Vielfalt der angewandten Messgeräte und Messorte sehr groß. Es zeigen sich deutliche Unterschiede in den Fallzahlen und in der Stoffwechselkontrolle (105, 19). Dies sind nur einige Gründe, um die große Ergebnisvariabilität zu erklären.

In dieser Studie lassen sich bei 88 T1DM-Patienten Knochendichtewerte (gesamt, trabekulär, kortikal) finden, welche im Vergleich zu einem repräsentativen Referenzkollektiv im Normbereich liegen. Dabei wurden sowohl das T1DM-Kollektiv als auch das gesunde Referenzkollektiv mit der identischen Meßmethode, der peripheren quantitativen Computertomographie (pQCT; XCT-2000) untersucht (71, 72, 95). Abweichende Werte liegen hinsichtlich der Parameter der Knochengeometrie vor, ohne dass dabei ein signifikanter Unterschied zwischen den weiblichen und männlichen T1DM-Patienten nachweisbar ist. Neben der Gesamtknochenquerschnittsfläche (TA-65), erweisen sich die Kortikalisfläche (CA-65) und die Muskelfläche (MA-65) als erniedrigt, obwohl die Patienten bezüglich ihrer Größe für das Alter und das Geschlecht nicht beeinträchtigt sind.

Auch andere Autoren konnten bei unauffälliger Körperlänge eine verminderte Knochenmasse bei juvenilen T1DM-Patienten nachweisen (46, 64, 97, 40, 101). Zudem konnte anhand der hier präsentierten Daten gezeigt werden, dass sich die Patienten nicht von den gesunden Kontrollpersonen bezüglich ihres Alters für das jeweilige Tannerstadium unterscheiden. Daher ist eine gestörte Pubertätsentwicklung als Ursache für die verminderten Werte der Knochengeometrie in diesem Kollektiv fast auszuschließen. Wiederum stimmt dies mit Ergebnissen zahlreicher anderer Autoren überein (37, 22, 101, 107, 82).

Die Tatsache, dass sich vielmehr Veränderungen in der Knochenfläche bzw. Knochengeometrie, als in den Knochendichteparametern aufzeigen lassen, erscheint im ersten Moment im Widerspruch mit einigen Publikationen zu stehen (60, 59, 43, 46, 38, 22, 37, 40, 70).

**Tab. 31:** Knochendichtemessungen bei juvenilen T1DM-Patienten

Autoren	Patienten-Kollektiv		Messmethode	BMD-Ergebnisse	Zus.hang zw. HbA1c u./ od. DD u. BMD	
	(n)	Alter [J] (MW + SDS u./od. Range)	DD [J] / HbA1c [%] (MW + SDS u./od. Range)	Ergebnisse (im Vergleich zu Nicht-Diabetikern)	negativer (-) Einfluss	
<b>Levin et al.;</b> 1976	35 18 F 17 M	15.8 J (9 – 20)	6.5 J (0.25 – 13.0)	SPA (Radius)	> 10 % ↓ BMDtrab (gesamt): 54 % Gruppe (< 21 J): - 7.5 % ↓ BMDcort; - 15 % ↓ BMDtrab	Nein (DD)
<b>Rosenbloom et al.;</b> 1977	187 105 F 82 M	(6-26)		SPA (Ulna)	↓ BMD (gesamt) Gruppenunterschied: (wF) - 8.2 % ; (wM) - 4.7 %; (bF) - 2.0 % > 10 % ↓ BMD: (wF) 48 %; (wM) 29 %; (bF/M) 18 %	Nein (DD)
<b>Mc Nair et al.;</b> 1978	86 35 F 51 M	(7 – 25)		SPA (WS)	↓ BMC (gesamt): - 9.8% Gruppe (< 25 J): ↓ BMC - 14%, > 10% ↓ BMC: 70%	Nein (DD)
<b>Shore et al.;</b> 1981 <i>Querschnitt</i> <i>Longitudinal</i> (über 48 Mo.)	51 22 F 29 M 41	11.9 ± 3.9	4.2 ± 3.7	SPA (WS)	↓ BMC (gesamt): - 12.9% (F) - 14.5 % , (M) - 11.7 % <u>Longitudinal:</u> ↑ BMD (gesamt), wenig aber signifikant	Nein (DD)
<b>Wiske et al.;</b> 1982	78 37 F 41 M	15.2 (8 – 25)	6.7 (1 – 18) J / 11.6 ± 0.3 %	SPA (WS)	↓ BMD (gesamt): -1.24 SD	Ja (DD) Nein (HbA1c)
<b>Hui et al.;</b> 1985 <i>Longitudinal</i> (zw. 1-4 J.)  <i>Querschnitt</i>	69 30 F 39 M  19 11 F 8 M	15 (8 – 24)  4 – 12	6.5 ± 3.8 J / 10.5 ± 1.7 % (7.2 -14.9 %)	SPA (WS)	↓ BMD z-score (gesamt): zw. 0.70 ± 0.11 bis -0.86 ± 0.12 SD <u>Longitudinal:</u> ↓ BMD z-score (gesamt): persistiert mit gleicher Ausprägung  <u>Neumanifestation:</u> ↓ BMD nur bei (F)	Nein (DD, HbA1c)  Nein (HbA1c)
<b>Hough et al.;</b> 1987 <i>Protokol B</i>	41	12.4 – 14	3.9 – 6,8 J / 11.8 – 13.2 %	SPA (Radius)	↓ BMDcort u. ↓ BMDtrab	Nein (DD, HbA1c)
<b>Saggese et al.;</b> 1988 <i>Querschnitt u.</i> <i>Longitudinal</i> (Nachunters. nach 2 J)	29 11 F 18 M	2.6 – 18	0.7 – 5.7 J / 6.3 – 12.8 %	SPA (Radius)	↓ BMC u. ↓ BMD (gesamt): 12.8% bzw. 14.1% <u>Neumanifestationen:</u> ↓ BMC (gesamt) <u>Longitudinal:</u> ↓ BMC persistiert mit gleicher Ausprägung	Nein (DD) Ja (HbA1c)
<b>Weber et al.;</b> 1989/ 1990 <i>Querschnitt</i>  <i>Longitudinal</i> (Nachunters. nach > 3 J)	66 27 F 39 M  48 24 F 24 M	12 (9 – 18.5)  (3.5 – 18)	10.2 (5 – 16.5)  0 – 3	SPA (Radius)	↔ BMC (gesamt): 87.5% BMC (< 2 SD): 12 %, BMC (> 2 SD): 10 % <u>Neumanifestation:</u> BMC (< 2 SD): 4%, BMC (> 2 SD): 8%  <u>Longitudinal:</u> BMC (< 2 SD): 6.6% nur (F) BMC (> 2 SD): 10% BMC zeigt in 87% der Pat. einen (+) Trend	Nein (DD, HbA1c)
<b>Roe et al.;</b> 1991	48 23 F 25 M	12.8 ± 3.4 (5.2 – 19.6)	5.2 ± 3.6 (0 – 15) J / 7.9 ± 1.2 (5.1 – 10.8) %	QCT (WS)	↓ BMDcort in 3.5% ↔ BMDtrab ↔ paraspinales Muskelvolumen	Nein (DD, HbA1c)

(Forts.) **Tab. 31:** Knochendichtemessungen bei juvenilen T1DM-Patienten

Autoren	Patienten-Kollektiv		Messmethode	BMD-Ergebnisse	Zus.hang zw. HbA1c u./ od. DD u. BMD	
	(n)	Alter [J] (MW + SDS u./od. Range)	DD [J] / HbA1c [%] (MW + SDS u./od. Range)	Ergebnisse (im Vergleich zu Nicht-Diabetikern)	negativer (-) Einfluss	
<b>Ponder et al.;</b> 1992	56 25 F 31 M	12.3 (5 – 18)	0.1 – 14.8 J / 5.0 – 14.0 %	DPA (WS)	↓ BMD bei (M) mit DD > 1J ↔ BMD (übrige Patienten)	Ja (DD) Nein (HbA1c)
<b>Lettgen et al.;</b> 1995	21 8 F 13 M	12.6 ± 3.7 (6.2 – 19.9)	5.25 ± 4.3 (0.8 – 18) J / 8.9 ± 1.8 (6.4 – 13) %	pQCT (Radius, distal)	↓ BMDtrab: -18.9 % ↔ BMDtot und BMDcort	Ja (DD, HbA1c)
<b>De Schepper et al.;</b> 1998	23 8 F 15 M	12.5 ± 3.7 (6 – 19)	2.8 ± 1.5 J / 9.2 ± 2.1 %	DEXA (WS)	↔ WS-BMD 30 % < -1 SD, 4 % < -2 SD	Nein (DD, HbA1c)
<b>Pascual et al.;</b> 1998	55 29 F 26 M	10.4 ± 4.1	3.1 ± 2.6 (1 – 13.8) J / 9.8 ± 1.2 %	DEXA (WS, Radius)	↔ WS-BMD, Radius-BMD Kein Gruppenunterschied (< u. > 3 J DD)	Nein (DD, HbA1c)
<b>Gunczler et al.;</b> 1998 <i>Longitudinal</i> (Nachunters. nach 1 J)	26 11 F 15 M	12.1 ± 3.1 (7.1 – 14.2)	4.3 ± 2.9 J (0.7 – 9.1 J) / 9.2 ± 2.3 %	DEXA (WS, FN)	↓ BMDtrab (WS) (gesamt): -1.06 ± 0.2 ↔ BMDcort (FN) <u>Longitudinal:</u> ↓ BMDtrab (WS) (gesamt): -1.02 ± 0.3 ↔ BMDcort (FN)	Nein (DD, HbA1c)
<b>Ersoy et al.;</b> 1999	30 14 F 16 M	14.5 ± 3.1 (11 – 16)	3.3 ± 3.1 J / 9.34 ± 3.1 %	DEXA (WS)	↓ BMDtrab (a.p.) u. (lat.) 11% bzw. 16% aber im (+) z-score Bereich	Nein (DD, HbA1c)
<b>Gunczler et al.;</b> 2001	23 16 F 7 M	9.5 ± 2.2	5.8 ± 1.5 Mo/ 8.9 ± 2.4 %	DEXA (WS, FN)	↓ WS-BMDtrab (z-score): -0.89 ± 1.2 (-) z-score: 92%, > -1.0 z-score: 45% ↔ BMDcort (FN) Gruppenunterschied: (< 3 Mo): z-score -0.65 ± 1.12 (> 3 Mo): z-score -1.27 ± 1.17	Ja (DD) Nein (HbA1c)
<b>Valerio et al.;</b> 2002	27 12 F 15 M	13.1 ± 1.7 (9.9 – 16.8)	6.9 ± 3.0 J (1.5 – 12.5 J) / 8.8 ± 0.9 %	DEXA (WS)	↓ BMD z-score (gesamt): -0.44 ± 1.02 37 % ≤ -1 SD, 11% ≤ -2 SD	Ja (DD, HbA1c)
<b>Ingberg et al.;</b> 2002	18 F	17.3 ± 0.6 (16 – 19)	9.3 ± 3.2 J / 8.0 ± 1.1 %	DEXA (WS, Femur)	↔ WS-BMD u. Femur-BMD	n.u.
<b>Liu et al.;</b> 2003	39 F (<20 J)	16.4 ± 1.8 (13 – 19)	7.1 ± 3.9 J / 8.4 ± 1.7 %	DEXA (WS, WB, FN, Wrist)	↔ BMD Diabetiker (gesamt) Gruppenunterschied: (< 20 J.) ↔ BMD, (> 20 J.) ↓ BMD	Ja (DD) Nein (HbA1c)
<b>Heap et al.;</b> 2004	55 25 F 30 M	12 – 17	0.1 – 10.3 J / 6.8 – 12 %	pQCT (Tibia) DEXA (WS, WB, FN)	(pQCT): ↓ Tibia-BMDtrab  (DEXA): ↔ WS-BMDtrab, ↓ (FN)-BMD, ↓ WB-BMC/-BMD, ↓ WB(BMC)/LBM	Nein (DD) Ja (HbA1c)
<b>Salvatoni et al.;</b> 2004 <i>Querschnitt u.</i> <i>Longitudinal</i> (Nachunters. bis zu 8 J)	57 21 F 36 M	10.3 ± 3.7	24 ± 37 Mo (0 – 21 Mo) / 8.1 ± 1.1 %	DEXA (WS, WB)	↔ WB(BMC), BMAD, WS-BMD <u>Kein Gruppenunterschied:</u> DD: 0-12, 12-24, 24-48 u. > 48 Mo <u>Longitudinal (jährl. Zuwachsrate):</u> ↓ WS-BMD	Nein (DD, HbA1c)

(Forts.) **Tab. 31:** Knochendichtemessungen bei juvenilen T1DM-Patienten

Autoren	Patienten-Kollektiv		Messmethode	BMD-Ergebnisse	Zus.hang zw. HbA1c u./ od. DD u. BMD	
	(n)	Alter [J] (MW + SDS u./od. Range)	DD [J] / HbA1c [%] (MW + SDS u./od. Range)	Ergebnisse (im Vergleich zu Nicht-Diabetikern)	negativer (-) Einfluss	
<b>Moyer-Mileur et al.; 2004</b> <i>Longitudinal</i> (Nachunters. bis zu 1 J)	42 16 F 26 M	12 – 18	4.2 ± 3.1 J / 8.2 ± 1.2 %	pQCT (Tibia) DEXA (WS, WB)	(Tibia): ↓ trab.KN, ↓ cort.KN, ↑ vBMDcort (WS u. WB): ↓ Kn.charakteristika (Tibia u. WB): ↔ LBM, ↓ Tibia/LBM, ↓ WB(BMC)/LBM-Ratio <u>Longitudinal (jährl. Zuwachsrate):</u> (Tibia): ↔ trab.Kn (constant), ↔ vBMDcort, sonst ↑ cort.Kn (jährl. Zuwachsrate), (WS u. WB): ↓ Kn.charakteristika (jährl. Zuwachsrate ↑ für WS-Fläche, WS-Dichte), (Tibia u. WB): ↑ Muskelzuwachs, weiterhin ↓ Tibia/LBM, ↓ WB(BMC)/LBM-Ratio	Ja - cort.KN (HbA1c) Nein - trab.KN (HbA1c) Ja (DD)

\* Die Studien wurden nach dem Erscheinungsjahr der zugehörigen Veröffentlichung arrangiert:

Legende: ↓ = vermindert; ↑ = erhöht; ↔ = kein Unterschied; (n) = Anzahl; F = females, M = males; J = Jahre; n. = nach; Mo = Monate; n.u. = nicht untersucht; Nachunters. = Nachuntersuchung, DD= Diabetesdauer; SD = standard deviation score; MW = Mittelwert = mean; A-Gr. = Altersgruppe; Pat. = Patient; Zus.hang = Zusammenhang; KM = Knochenmasse; BMC = bone mineral content; BMD = bone mineral density; BMDtrab = trabekuläre Knochendichte; BMDcort = cortikale Knochendichte; BMDtotal = Gesamtknochendichte; SPA = Single-Photon Absorptiometry; DPA = Dual Photon Absorptiometry; DEXA = Dual-Energy-X-ray-Absorptiometry; a.p. = antero-posterior, FN = femoral neck = Hüftkopf Knochendichte; z-score = Z-Wert = Standardabweichungswert von der mittleren alters- und geschlechtsspezifischen Norm t-score = T-Wert = Standardabweichungswert von der mittleren geschlechtsspezifischen Norm junger Erwachsener Erwachsener; Tibia-BMD = Knochendichte der Tibia, LBM = lean body mass = Magermasse; WB = whole body = Ganzkörper; WS = Wirbelsäule; wM = white male; wF = white female; bF/M = black female/male; Nachunters. = Nachuntersuchung; u. = und; BMC/MCSA = Knochenmineralgehalt in Bezug auf Muskelquerschnittsfläche; WB(BMC)/ LBM = Ganzkörper BMC in Bezug auf Magermasse

Berücksichtigt man die zweidimensionale Messmethode, d.h. Single oder Dual Photon Absorptiometry (SPA, DPA) oder DEXA, so ist denkbar, dass lediglich eine verminderte Knochendichte suggeriert wird, obwohl vielmehr eine verminderte Knochenfläche besteht. Konform mit den hier vorgestellten Ergebnissen konnten auch andere Autoren normale Werte für die Knochendichte nachweisen (82, 19, 74, 47, 61, 40, 89). Darüberhinaus unterstützen histologische Studien diese Ergebnisse, in denen anhand von Beckenkamm-biopsien bei juvenilen Diabetikern ein normales trabekuläres Volumen nachgewiesen werden konnte (18).

Als kritisch sind in dieser Studie sicherlich die möglichen Probleme bei der Messung am distalen Messort anzusehen. Neben der Erklärung einer tatsächlich bestehenden normalen Gesamtknochendichte bzw. hochnormalen trabekulären Dichte, muß auch eine Überschätzung dieser Parameter am distalen Messort aus methodischen Gründen in Betracht gezogen werden. Es ist bekannt, dass bei der Messung am distalen Messpunkt von 4%, ausgelöst durch die Nähe zur Wachstumsfuge, ein falsch hoher Messwert der trabekulären Dichte resultieren kann (80). Diese Gefahr ist bei kleinen Kindern größer. Je älter der zu untersuchende Patient ist, desto weiter ist normalerweise der distale Messort von der Wachstumsfuge entfernt und umso unwahrscheinlicher ist eine Überschätzung der Messwerte.

Um mögliche Faktoren aufzudecken, die das muskuloskeletale System d.h. die Knochen- und/oder die Muskelentwicklung beeinflussen, werden verschiedene Beobachtungen an- gestellt.

Betrachtet man die anthropometrischen Daten fällt ein Wert besonders ins Auge. Bei normaler Körperlänge der T1DM-Patienten lässt sich ein signifikant höherer BMI im Vergleich zu gesunden Kindern und Jugendlichen nachweisen. Dieser Sachverhalt wird noch deutlicher bei den älteren Patienten. Bei höherem Lebensalter des Patienten, lassen sich nicht nur höhere BMI-Werte finden sondern auch normale Parameter der Knochengometrie sowie eine normale Muskelmasse. Ähnlich verhält es sich mit den Pubertätsstadien bezüglich der densitometrisch erhobenen Werte.

Es kann spekuliert werden, dass der BMI und/oder das Fortschreiten der sexuellen Entwicklung einen protektiven oder normalisierenden Effekt auf den Knochen ausüben. Das heißt, möglicherweise induzieren ein höherer BMI und/oder ein höheres Pubertätsstadium eine gesteigerte Zuwachsrate von Muskel und Knochen bzw. eine adäquatere Anpassung des Knochens an die vorhandene Muskelmasse.

Diese Überlegungen ergeben sich aus den Ergebnissen, die in diesem Kollektiv gewonnen werden konnten. Denn einerseits lassen sich signifikante Korrelationen der Standardabweichungs-Werte (SD-Werte) des Body mass Index (BMI) mit den SD-Werten der trabekulären Knochendichte (BMDtrab-4) und Gesamtknochendichte (BMDtot-4) nachweisen. Zum anderen zeigt die Fettmasse, gemessen mittels der BIA, eine positive Korrelation mit den Werten der Knochengometrie und mit der Cortikalisdichte (BMDcort-65). Außerdem kann anhand der Einteilung in die jeweiligen Tannerstadien aufgezeigt werden, dass es mit zunehmenden Tannerstadium (TS) zu einer Normalisierung der osteodensitometrisch erhobenen Werten kommt. Je höher das TS, desto normaler fallen die untersuchten Parameter aus. Entsprechend sind in diesem Kollektiv die Gesamtknochenquerschnittsfläche (TA-65), die Cortikalisfläche (CA-65) sowie Muskelfläche (MA-65) nur in der jüngsten, präpubertären Gruppe (TS 1) vermindert. Mit zunehmendem TS und dadurch bedingt meist höherem Lebensalter zeigt sich in der früh-pubertären Gruppe (TS 3/4) lediglich noch die TA-65 reduziert. In der adoleszenten Gruppe (TS 4/5) erweisen sich alle Parameter der Knochengometrie und die Muskelfläche als normwertig.

So weit es bekannt ist, existieren keine Literaturangaben in denen unterteilt in Pubertätsstadien ein T1DM-Kollektiv mit einem gesunden Referenzkollektiv verglichen wird. Hingegen gibt es für den vermutlich positiven Effekt des Körpergewichts bzw. des BMI in verschiedenen Studien Hinweise. Ingberg et al. (47) konnten in ihrem weiblichen Patientenkollektiv ebenfalls normale Knochenparameter erheben. Dabei wiesen auch diese T1DM-Patientinnen, im Vergleich zu einem gesunden Referenzkollektiv, einen erhöhten Body Mass Index (BMI) auf. Der Umkehrschluss, dass ein niedrigeres Körpergewicht entsprechend zu niedrigerer Knochenmasse führt, läßt sich anhand der Studie von Hough et al. (42) vermuten. In dieser Studie hatte die Gruppe, welche als osteopenisch eingestuft wurde, ein deutlich niedrigeres Körpergewicht als die nicht-osteopenische Gruppe. Allerdings gingen die Autoren auf diesen Unterschied nicht näher ein. Hui et al. (46) konnten in ihrer Studie eine signifikant verminderte Knochendichte (BMD) bei Mädchen aufzeigen, nicht aber bei Jungen. Vergleicht man die mittleren Standardabweichungs-Werte (SD-Werte) des Körpergewichts beider Geschlechter, so zeigen Mädchen einen Mittelwert (MW) bzw. eine Standardabweichung von  $-0.57 \pm 0.20$ . Hingegen weisen die Jungen mit normalen Knochendichteparametern in der zuvor genannten Studie einen Mittelwert und eine Standardabweichung von  $+0.84 \pm 0.37$ , im Vergleich zu gleichaltrigen und gleichgeschlechtlichen gesunden Kindern und Jugendlichen, auf. Auch diese Autoren gingen auf den Gewichtsunterschied nicht näher ein.

Seit der Einführung der intensivierten Insulintherapie wird wiederholt von einer vermehrten Neigung zu einem erhöhten BMI der T1DM-Patienten berichtet (47, 61, 107). Als Ursache für den erhöhten BMI bzw. die Zunahme an Fettmasse sehen einige Autoren die intensivierte Insulin-Therapie (41, 61), die hohen Insulinkonzentrationen im Serum (8) oder eine gewisse Insulinresistenz (47) der T1DM-Patienten an. Andere vermuteten als Ursache eine verminderte körperliche Aktivität (8483). Eine genetische Disposition sehen wiederum andere Autoren als mögliche Ursache für die Neigung zu Übergewicht an (41). Ein erhöhter

BMI bzw. ein erhöhtes Körpergewicht könnten, wie die hier präsentierten Daten vermuten lassen, nicht nur der Preis für eine intensivierete Stoffwechselkontrolle sein, sondern möglicherweise auch einen protektiven Effekt auf den Knochenstoffwechsel darstellen (57, 39). Diese Überlegungen sind spekulativ.

Auf der Suche nach weiteren Faktoren, die potentiell Einfluss auf das muskuloskelettlale System nehmen, wird auch in diesem Kollektiv ein besonderes Augenmerk auf die diabetesspezifischen Daten gelegt. In der Vergangenheit wurden häufig der Diabetesdauer bzw. der Stoffwechselkontrolle, gemessen mittels HbA1c, wichtige Rollen in der Entstehung der diabetischen Osteopenie zugesprochen. Entsprechend wurden weitaus häufiger als der Effekt des Körpergewichts bzw. BMI oder des Pubertätsstadiums, die Einflüsse der Krankheitsdauer bzw. des HbA1c auf den Knochen zuvor untersucht. Es lassen sich hier sehr widersprüchliche Ergebnisse finden.

In Analogie zu den hier vorgestellten Ergebnissen konnten zahlreiche Studien keinen Einfluss der Diabetesdauer auf die erhobenen Knochendichte bzw. Knochenparameter aufzeigen (60, 83, 64, 97, 46, 42, 87, 105, 82, 38, 22, 40, 89, 63). Darüberhinaus schließen viele Autoren den Effekt der Insulindosis (76, 105, 61, 103) bzw. der Stoffwechselkontrolle gemessen durch den HbA1c (107, 46, 42, 105, 82, 76, 19, 74, 37, 38, 22, 61, 89) auf den Knochenstoffwechsel aus.

Bereits im Jahre 1976 gaben verschiedene Ergebnisse Anlass zur Vermutung, dass weniger eine Verschlechterung als vielmehr eine Verbesserung der Knochenveränderungen mit längerer Diabetesdauer einhergeht. Levin et al. (60) sprachen von einem „Aufholwachstum“, konnten dies allerdings nicht statistisch untermauern. Ebenfalls noch in den 70er Jahren konnten Rosenbloom et al. (84) anhand von 187 T1DM-Patienten aufzeigen, dass die Knochendichte am geringsten bei Kindern mit einer Diabetesdauer von weniger als 5 Jahren war und im Verlauf zunahm. Shore et al. (97) machten anhand ihrer Ergebnisse deutlich, dass die BMD nach einer Beobachtungszeit zwar diskret aber dennoch signifikant zunimmt. Auch McNair et al. (64) war es möglich, in den ersten fünf Jahren die größten Veränderungen der Knochenparameter aufzuzeigen. In ihrer Studie ließen sich eine signifikante Knochendichteminderung nach 2 Jahren Diabetesdauer nachweisen. Wiederum nach 5 Jahren Diabetesdauer konnte eine Stabilisierung der Knochendichteparameter bei ca. 90% der normalen BMD für das entsprechende Alter und Geschlecht nachgewiesen werden. Sie schlugen vor, dass es sich bei T1DM-Patienten um einen Knochendefekt handelt, welcher früh im Verlauf der Erkrankung auftritt und sich mit der Zeit bessert. Diese Beobachtung steht im Einklang mit Ergebnissen dieser und auch anderer Studien (46, 88, 105).

Das hier präsentierte T1DM-Kollektiv läßt keinen signifikanten und vor allem nicht negativen Einfluss der Diabetesdauer auf die BMD und/oder Knochengeometrie bzw. Muskelfläche (MA-65) erkennen. Entgegengesetzte Resultate konnten andere Autoren finden (107, 76, 59, 37, 101, 61, 105). Lettgen et al. (59) sahen eine längere Diabetesdauer in ihrem Patientenkollektiv als Risiko insbesondere für eine verminderte trabekuläre Knochendichte an. Zudem wiesen sie bei dem von ihnen untersuchten T1DM-Kollektiv bei längerer Diabetesdauer bzw. bei zunehmendem Lebensalter einen höheren Insulinbedarf pro Kilogramm Körpergewicht, sowie einen höheren HbA1c-Wert nach. Wohingegen die zuletzt genannten Autoren diesen erhöhten Insulinbedarf während des Fortschreitens der Erkrankung noch als eine Verschlechterung der diabetischen Stoffwechselkontrolle deuteten, konnten neuere Studien zeigen, dass es bei einem Großteil der pädiatrischen T1DM-Patienten ab dem 5. Lebensjahr zu einem Anstieg des Insulinbedarfs pro Kilogramm Körpergewicht kommt. Nach neueren Erkenntnissen ist dieser Sachverhalt somit nicht mit einer schlechteren Stoffwechselkontrolle gleichzusetzen. Eine Insulindosis von 1.5 bis 1.7 I.E./kg Körpergewicht bei Jugendlichen bishin zu adoleszenten männlichen bzw. weiblichen T1DM-Patienten würde der 95. Perzentile entsprechen und damit noch im Normbereich liegen (45).

Auch in diesem Patientenkollektiv lassen sich bei älteren Patienten eine längere Diabetesdauer, ein höherer Insulinbedarf sowie ein höherer HbA1c-Wert finden. Genauer gesagt, weisen Patienten im Tannerstadium (TS) 4 und 5 eine durchschnittliche Insulindosis von 0.85 I.E./kg/die auf. Die höchste Insulindosis, die in dem hier untersuchten Kollektiv für einen Patienten dokumentiert wird, liegt mit einem Wert von 1.28 I.E./kg/die Insulindosis noch innerhalb der für die Pubertät und frühe Adoleszenz zu erwartenden Perzentilenkurve (45). Die älteren Patienten zeigen neben der höheren Insulindosis zudem ein höheres TS, ein höheres Körpergewicht und insbesondere auch normale Knochen- und Muskelparameter.

Den hier vorgestellten Ergebnissen entsprechend konnten Liu et al. (61) bei T1DM-Patienten im Teenageralter ebenfalls einen höheren Insulinbedarf und normale Knochendichteparameter dokumentieren. Auch diese Autoren sahen den erhöhten Bedarf in dieser Altersgruppe nicht als Verschlechterung der diabetischen Stoffwechsellaage an. Weber et al. (105) konnten in ihrem Kollektiv sogar eine positive Korrelation der Insulindosis mit dem Knochenmineralgehalt finden. Konträre Ergebnisse, d.h. verminderte Knochenparameter bei höherer Insulindosis (65, 97) bzw. bei höheren HbA1c-Werten (87, 59, 101, 40, 70) ließen sich wiederum in anderen Studien aufzeigen.

Es soll darauf hingewiesen werden, dass der Streubereich der HbA1c-Werte dieses T1DM-Kollektivs eher breit ist, dieser große Streubereich aber weder in dieser noch in der Studie von Pascual et al. (75) einen Effekt auf die BMD und Parameter der Knochengeometrie zeigt. Allerdings kann die Möglichkeit nicht ausgeschlossen werden, dass Kinder mit ausgeprägten diabetischen Komplikationen, wie zum Beispiel hohen HbA1c-Werten, starken Blutzuckerschwankungen über einen längeren Zeitraum oder weniger engmaschigen Kontrollen ein deutlich signifikanteres Knochendefizit als die hier untersuchten Studienteilnehmer aufweisen (70, 101). Eine solche Überlegung kann insbesondere deshalb nicht ausgeschlossen werden, da anhand der „besonderen Fälle“ dieser Studie aufgezeigt werden kann, dass ihnen gravierende Stoffwechselschwankungen gemeinsam sind. Ihr moderater HbA1c-Wert kommt durch zahlreiche Hypoglykämien zusätzlich zu den vorhandenen Hyperglykämien zustande. Resultat dieser starken Schwankungen der glykämischen Stoffwechselsituation scheinen ausgeprägte Veränderungen nicht nur im Knochen sondern auch in der Muskulatur, also im übergeordneten muskuloskelettalen System, zu sein.

Eventuell waren die Verbindungen, die in vorausgegangenen Studien zwischen der Stoffwechselkontrolle und der Verminderung der Knochenmasse hergestellt werden konnten, größtenteils durch den Beitrag solcher Patienten, die eine besonders schlechte Stoffwechselsituation aufwiesen, entstanden (64).

Als weiterer Faktor in der Entstehung der diabetischen Osteopenie muss die Zeit vor der klinischen Erstmanifestation, d.h. die sog. prädiabetische Phase, in die nähere Betrachtung mit einbezogen werden. Skeletale Defizite sind bei T1DM-Patienten bereits bei Diagnosestellung oder kurz nach der Erstmanifestation präsent. Somit ist von der Existenz eines Pathomechanismus, der schon vor Auftreten klinischer Symptome bzw. der klinischen Manifestation des T1DM vorhanden ist, auszugehen (97, 46, 87, 60).

Es ist gut erforscht und etabliert, dass die Inselzelldestruktion und Insulinopenie einige Monate bis Jahre vor dem Auftreten erster klinischer Symptome der Erkrankung beginnt (34, 44). Anzunehmen ist daher, dass einige der autoimmunen Prozesse oder auto-inflammatorischen Antworten (57, 67), zusätzlich zur Insulinopenie und chronischen Hyperglykämie, schon vor und möglicherweise für einen gewissen Zeitraum nach der Diagnosestellung Einfluss nehmen und sich negativ auf den Knochen- bzw. Muskelstoffwechsel auswirken können (37, 61).

In diesem Zusammenhang ist das Tiermodell der sog. „entzündungsausgelösten Osteopenie“ von Interesse. Minne et al. (67) konnten 1984 mit Hilfe eines Tiermodells den Nachweis erbringen, dass ein unspezifischer Entzündungsprozess bei Ratten zu einem pathologischen Verlust an Knochenmasse führt. Als Ursache vermuten die Autoren eine transiente Inhibi-

tion oder Störung der Osteoblastenfunktion. Nach einem Intervall von Wochen bis Monaten, erholt sich das Skelett der Ratten, und die betroffenen Tiere holen ihren Rückstand zu den Kontrolltieren auf.

Postuliert man, dass es schon vor oder mit der Erstmanifestation des T1DM zu einer Störung der Knochen- und eventuell auch Muskelentwicklung kommt, so ist mit Einführung einer adäquaten Insulinsubstitution eine Normalisierung des muskuloskelettalen Systems, gefolgt von einem sog. Aufholwachstum vorstellbar. Auch andere Autoren hatten diese Möglichkeit zuvor in Betracht gezogen (57, 60, 87).

Wie schnell und wie effektiv es zu solch einem „Aufholwachstum“ kommt, hängt möglicherweise von zahlreichen individuellen Faktoren ab. Neben großen individuellen Unterschieden bezüglich der Dauer der prädiabetischen Phase bestehen zudem Abweichungen in der Dauer der sog. „Einstellungsphase“, d.h. bis der Patient eine adäquate Stoffwechsellage erreicht hat. Anzunehmen ist, dass sowohl die Dauer der prädiabetischen Phase sowie der Grad der Stoffwechsellage während dieser Zeit bzw. bei Erstmanifestation und im weiteren Verlauf der chronischen Erkrankung wichtige Einflussfaktoren darstellen.

Aufgrund des frühen Auftretens, d.h. der schon bei Neumanifestation vorhandenen Knochenmassenminderung und der nicht nachweisbaren Verbindung zum Schweregrad der Diabetesdauer oder der Art des Therapieregimes, sahen einige Autoren (60, 83, 97) darin den Beweis, dass die Grunderkrankung den Verlust des skelettalen Gewebes verursacht. Allerdings lässt diese Überlegung alle Möglichkeiten offen, ob es im weiteren Verlauf der T1DM-Erkrankung zu einem Fortschreiten der Knochenmassenminderung (105) oder aber zu einer Normalisierung der Knochenmasse kommt (107, 64). Ebenfalls denkbar wäre eine von der Ausprägung gleich bleibende Knochenmassenminderung (88) bei T1DM.

Unter Berücksichtigung der hier erhobenen Ergebnisse erscheint es am wahrscheinlichsten, dass die negative Beeinflussung des Knochenstoffwechsels mit der Zeit abnimmt und die Knochenmasse zunimmt. Dieser Prozess setzt, möglicherweise verzögert, im Verlauf der Erkrankung ein. Bei der diabetischen Osteopenie würde es sich somit viel weniger um eine Spätkomplikation, als um eine frühe Komplikation handeln.

Nach Einführung der Insulintherapie sollte, sofern keine weiteren Risikofaktoren hinzukommen, ein Aufholwachstum und das Erreichen einer normalen Knochenmasse möglich sein (47, 61, 74, 19). Da es sich in dieser Arbeit um eine Querschnittsstudie handelt und keine Langzeitdaten vorhanden sind, sind auch diese Überlegungen als spekulativ zu betrachten.

Diese Hypothese unterstützend konnten Hough et al. (42) eine signifikant erhöhte Rate des Längenwachstums bei T1DM, die sie als osteopenisch eingestuft hatten, feststellen. In 87% der Fälle konnte in der Studie von Weber et al. (105) ein positiver Trend der Knochenmasse bei T1DM-Patienten aufgezeigt werden.

Grundsätzlich sind die Dichteparameter bei gesunden Kindern- und Jugendlichen weitestgehend stabil. Demgegenüber vollziehen sich während der Wachstumsphase bei den Parametern der Knochengometrie vermehrte Anpassungsprozesse (94). Dies erklärt warum Veränderungen des Knochens bei chronischen Erkrankungen im Kindesalter, am ehesten bei den Parametern der Knochengometrie und weniger im trabekulären Knochen zu erwarten sind. Ein großer Unterschied zwischen trabekulärem und kortikalem Knochen liegt zudem bezüglich ihrer Änderungsraten vor. Während im trabekulären Knochen aufgrund der Nähe zur Wachstumsfuge bereits nach 3 Monaten Veränderungen nachweisbar sind, bedarf es im kortikalen Knochen für messbare Abweichungen meist ca. 9 Monate (5, 102).

Basierend auf den hier erhobenen Ergebnissen scheint die T1DM-Erkrankung mit einer geringgradigen aber signifikanten Verminderung der Parameter der Knochengometrie, bei normaler trabekulärer Knochendichte, einherzugehen. Nicht zu belegen oder auszuschließen ist, ob möglicherweise der trabekuläre Knochen initial, d.h. kurz nach der Erstmanifestation, beeinträchtigt ist. In diesem Kollektiv haben lediglich 6 Patienten eine Diabetesdauer von

weniger als 6 Monaten und nur eine Patientin von weniger als 3 Monaten. Insgesamt weisen sie für diesen Zeitraum eine akzeptable Stoffwechselkontrolle auf.

Ebenfalls Normwerte der trabekulären Dichte und Auffälligkeiten am cortikalen Knochen konnten De Schepper et al. (19) in ihrer Studie finden. Sie führten eine DEXA-Untersuchung an der Wirbelsäule bei T1DM-Patienten durch, bei denen eine akzeptable Stoffwechselkontrolle nachweisbar war und die Erstmanifestation mindestens ein Jahr zurücklag. Roe et al. (83) gingen aufgrund ihrer Ergebnisse ebenfalls von einer Entwicklungsstörung im cortikalen Knochen aus. Auch sie konnten keine Auffälligkeiten am trabekulären Knochen nachweisen.

Gegenteiliges zeigten Lettgen et al. (59) in ihrer Studie aus dem Jahre 1995. Bei deutlich erniedrigtem trabekulärem Knochen ließen die Gesamtknochendichte und der cortikale Knochen keine abweichenden Ergebnisse, im Vergleich zum gesunden Referenzkollektiv, erkennen. Mittels pQCT wurden in der zuvor genannten Studie lediglich Messungen am distalen Radius, also bei 4% des Unterarmes durchgeführt. Dieser Messpunkt repräsentiert, wie in Kap. 3.4.1 bereits erwähnt, vorrangig trabekulären und kaum cortikalen Knochen. Es wäre interessant gewesen zu sehen, wie die Ergebnisse bei einer Messung bei 65% ausgefallen wären, wo sich überwiegend cortikaler Knochen befindet.

Moyer-Mileur et al. (70) konnten aufzeigen, dass der cortikale Knochen bei T1DM-Patienten zunimmt. Allerdings zeigt der cortikale Knochen über den Zeitraum von einem Jahr im Vergleich zu einem gesunden Referenzkollektiv eine geringere Knochenzuwachsrate.

Weiterhin mit dem Ziel mögliche Risikofaktoren aufdecken zu können, die das muskuloskeletale System beeinträchtigen, wird in dieser Studie eine Subgruppenanalyse durchgeführt. Dabei werden Patienten mit zwei oder mehr erniedrigten Werten in den erhobenen Knochenparametern oder in der Muskelfläche (Gruppe B) mit dem Rest der Studienkollektivs (Gruppe A) verglichen. Es ist interessant festzustellen, dass Patienten der Gruppe B nicht nur signifikant jünger bei der klinischen Manifestation der T1DM-Erkrankung waren, sondern zudem auch jünger am Tag der pQCT-Untersuchung sind. Körpergröße sowie Körperlänge sind außerdem signifikant kleiner. Die cortikale Knochendichte, Gesamtknochenquerschnitts-, Cortikalis- und Muskelfläche der Gruppe B sind sowohl im Vergleich zur Gruppe A als auch zum gesunden Referenzkollektiv vermindert.

Auch Ponder et al. (76) konnten in einer Subgruppenanalyse zeigen, dass bei solchen Kindern, die kleiner und leichter waren, eine verminderte Knochendichte nachzuweisen war. Sie führten die verminderte Knochendichte auf eine natürliche Antwort des Skeletts auf eine niedrigere Gewichtsbelastung zurück. Im vorliegenden Fall sind die Kinder der Gruppe B lediglich signifikant kleiner und leichter gegenüber der Gruppe A, nicht aber gegenüber der gesunden Referenzpopulation.

Innerhalb des hier untersuchten Kollektivs unterscheiden sich abgesehen von dem Erstmanifestationsalter, die beiden Gruppen bezüglich der übrigen diabetesspezifischen Daten wie HbA1c, Diabetesdauer und Insulindosis nicht signifikant. Daraus folgernd stellt möglicherweise ein niedrigeres Erstmanifestationsalter einen Risikofaktor dar. Dieses Konzept wird durch Resultate zweier weiterer Studien bekräftigt (59, 22). Beide Studien können eine positive Korrelation zwischen Erstmanifestationsalter und den Knochendichteparametern feststellen.

In Anlehnung an die Daten dieser Studie scheint ein Krankheitsbeginn in sehr jungen Jahren die Knochenentwicklung in einer sehr vulnerableren Phase zu stören. Denkbar ist auch, dass bedingt durch die meist ausgeprägteren Stoffwechsellentgleisungen bei Erstmanifestation in jungen Jahren, die Beeinträchtigung der Knochenentwicklung schwerwiegender ausfällt (107). Üblicherweise ist eine „gute oder moderate“ Stoffwechselkontrolle umso schwieriger und bedarf einer intensiveren Betreuung, je jünger die Patienten sind. Zudem braucht das Erreichen einer „annähernd“ physiologischen Insulinsubstitution üblicherweise länger (45). Dem steht gegenüber, dass sich sehr junge Patienten mit T1DM zu Beginn ihrer Erkrankung be-

züglich ihres HbA1c-Wertes in vielen Fällen mit einer geringen Anzahl an Insulingaben pro Tag gut führen lassen. Möglicherweise ist es allerdings die kontinuierliche Insulinsubstitution, die erst den nötigen anabolen Effekt auf den Knochenstoffwechsel ausübt. Sicherlich aufgrund der zu geringen Fallzahl nicht als Beweis heranzuziehen, aber dennoch erwähnenswert in diesem Zusammenhang, sind die Patienten, die mit einer Insulinpumpe, eingestellt sind. Keiner dieser 10 Patienten zeigt Auffälligkeiten in den osteodensitometrisch erhobenen Parametern.

Schon 1977 hegten Rosenbloom et al. (84) ähnliche Gedanken. Sie schlossen aus ihren Ergebnissen, dass ein Anstieg der Knochendichte mit längerer Diabetesdauer und fortschreitender Insulintherapie zu verzeichnen ist. Sie nahmen an, dass zur Stimulation der Knochenkollagensynthese eine kontinuierliche Präsenz des Insulins notwendig ist.

Der exakte Zusammenhang zwischen der „annähernd“ physiologischen Insulinsubstitution bzw. des jungen Erstmanifestationsalters und der hier gefundenen Veränderungen in den Knochen- bzw. Muskelparametern bleibt weiterhin spekulativ. Ebenfalls ungeklärt bleibt, inwiefern jeweils ihre individuellen Besonderheiten, wie z.B. eine Frühgeburtlichkeit, eine ausgeprägte Lipodystrophie und relativ hohe Autoantikörpertiter diese Problematik noch zusätzlich negativ beeinflussen.

Erfreulicherweise kann anhand dieses Patientenkollektivs aufgezeigt werden, dass häufig koexistent mit der T1DM-Erkrankung auftretende Krankheiten, wie z.B. die Hashimoto-Thyreoiditis oder die Zöliakie (45), nicht zwangsläufig zu Veränderungen in dem muskuloskelettalen Systems führen müssen. In diesem Kollektiv sind 4 Kinder außer an Diabetes auch an Zöliakie erkrankt. Sie alle weisen bei glutenfreier Diät keine Antikörper auf. Lediglich eines dieser vier Kinder fällt in zwei Knochenparametern, Gesamtknochenquerschnittsfläche und Cortikalisdichte heraus. Es wird somit der Gruppe B zugewiesen. Diese Patientin ist mit 6.8 Jahren das zweitjüngste Mädchen des T1DM-Kollektivs und zeigt zudem ein junges Erstmanifestationsalter von 5 Jahren. Sie hat mit 7.2% einen moderaten bis guten durchschnittlichen HbA1cD-Wert. Zwar kann die Zöliakie als Ursache für die verminderten Knochenparameter nicht ausgeschlossen werden, aber es besteht unter Berücksichtigung der zuvor beschriebenen Ergebnisse der Verdacht, dass evtl. andere Faktoren ursächlich für die verminderten Knochenparameter verantwortlich sind. Wie auch schon andere Autoren zuvor feststellten, lassen sich in diesem Patientenkollektiv bei T1DM-Patienten, welche zusätzlich an einer Zöliakie erkrankt sind, keine schlechteren Knochen bzw. auxiologischen Parameter erheben. Diese Ergebnisse unterstützend konnten auch andere Autoren aufzeigen, dass es bei Kindern und Jugendlichen unter einer glutenfreien Diät und negativen Antikörpertitern zu einer deutlichen Verbesserung bzw. Normalisierung der Knochenmineralisation kommt (98). Außerdem kommt es zu einer Zunahme des BMI und zu einer Verminderung des HbA1c, sofern eine glutenfreie Diät eingehalten wird (49). Hingegen hatten in der Studie von Weber et al. (105) zwei jugendliche T1DM-Patienten mit einer Osteopenie auch eine Zöliakie.

Ähnlich wie mit der Zöliakie verhält es sich in diesem Patientenkollektiv auch mit Patienten, die zusätzlich zu der T1DM-Erkrankung an einer Hashimoto-Thyreoiditis erkrankt sind. Eines der beiden Mädchen mit einer Hashimoto-Thyreoiditis weist Auffälligkeiten in einem Knochenwert, der Gesamtknochenquerschnittsfläche und in der Muskelfläche auf. Sie hat wiederum einen HbA1cD-Wert von 7.9%, ein EMA von 6.9 Jahren. Wie zuvor in Kap.4.6 „besondere Fälle“ besprochen vereint sie einige weitere Besonderheiten, die möglicherweise ein erhöhtes Risiko für eine gestörte Entwicklung des muskuloskelettalen Systems erklären können. Bei dieser Patientin kann, genauso wie bei den übrigen Patientinnen mit Hashimoto-Thyreoiditis bzw. Morbus Basedow, welche alle der Gruppe A zugeteilt sind und somit zu den unauffälligen Patienten gehören, serologisch eine euthyreote Stoffwechsellage nachgewiesen werden. Gleichwohl zeigten in der Studie von Shore et al. (97) zwei T1DM-Patienten mit Hyper- bzw. mit Hypothyreoidismus signifikant niedrigere Knochendichteparameter im Vergleich zur gesunden Referenzpopulation.

In diesem Kollektiv lassen sich ausgeprägte Veränderungen bei einer Patientin erheben, die ein ehemaliges Extremfrühgeborenes war. Die Ergebnisse einiger Autoren unterstützen dieses Resultat. Saggese et al. (88) listet unter anderem die Frühgeburtlichkeit und die damit häufig verbundene Langzeitbeatmung bzw. intensive Medikamenteneinnahme als potentiellen Risikofaktor für eine Knochendichteminderung auf. In einer Studie aus dem Jahr 2001 (110) bei präpubertären ehemaligen frühgeborenen Mädchen konnte trotz Erholung der Körperlänge ein niedrigerer Knochendichtewert an der Hüfte und an der Metaphyse des Radius im Vergleich zu gleichgeschlechtlichen und gleichaltrigen Kontrollen gefunden werden. Die Frühgeburtlichkeit als solche könnte somit auch auf längere Sicht einen individuellen Risikofaktor für eine Knochenentwicklungsstörung darstellen.

Vorstellbar ist, und wiederum durch die „besonderen Fälle“ dieses Kollektivs repräsentiert, dass ein anhaltendes glykometabolisches Ungleichgewicht über viele Jahre, eventuell noch verstärkt durch die individuellen Auffälligkeiten des Einzelnen, mit einem erhöhten Risiko einer längerfristigen Störung der muskuloskelettalen Entwicklung einhergehen kann (105).

Die Ausprägung des muskuloskelettalen Defizits bei juvenilen T1DM-Patienten wäre demnach von mehreren Faktoren abhängig. Zum einen wird wichtig sein, wie gravierend das initiale Defizit ist. Zum anderen, wie angemessen im weiteren Verlauf die Insulinsubstitution erfolgt, d.h. wie zügig starke Blutzuckerschwankungen verhindert werden können und wie schnell ein physiologischer Zustand wieder hergestellt werden kann (46).

Die klinische Relevanz dieser Resultate, insbesondere in Hinblick auf das Erreichen einer möglicherweise geringeren Knochenspitzenmasse und dadurch bedingt erhöhten Neigung zu einer Osteoporose im höheren Lebensalter, ist weiterhin zu klären.

Fragen wie diese oder ob das muskuloskelettale System solcher Patienten mit jungem Erstmanifestationsalter anhaltend beeinträchtigt bleibt bzw. durch ein Aufholwachstum bei verbesserter Stoffwechselkontrolle das bestehende Defizite im Verlauf ausgeglichen werden kann, können im Idealfall nur durch groß angelegte longitudinale Studien beantwortet werden.

Um das Auftreten von Folgeerkrankung so gering wie möglich zu halten, sollte Ziel eines jeden pädiatrischen Diabetologen sein, möglichst früh Risikofaktoren zu identifizieren, und von Beginn der Erkrankung an ein Stoffwechselgleichgewicht mit möglichst normwertigen Blutzuckerwerten zu erreichen. Regelmäßige Kontrollen können dazu beitragen frühzeitig eine Osteopenie zu entdecken und zeitnah therapeutische Schritte in die Wege zu leiten.

## 5.2. Einfluss der Serum- und Urinparameter

Bei einer komplexen Stoffwechselerkrankung, wie sie der Diabetes mellitus verkörpert, ist das Auftreten verschiedener metabolischer Abnormalitäten zu erwarten und in zahlreichen Veröffentlichungen beschrieben.

Ein weiteres Ziel dieser Studie ist es zu klären, ob und welche Rolle die knochenregulierenden Serum- bzw. Urinparameter spielen und ob sie möglicherweise mit den Veränderungen im muskuloskelettalen System im Zusammenhang stehen.

In dieser Studie ist es nicht möglich gewesen, Auffälligkeiten zu finden. Serum Calcium, Phosphat, Alkalische Phosphatase (AP), Insulin-like Growth Factor I (IGF-I) sowie Vitamin D<sub>3</sub> und intaktes Parathormon (iPTH) liegen innerhalb des normalen Streubereichs für das Alter, das Geschlecht und die Jahreszeit. Auch im Urin lassen sich die gemessenen Calcium- und Phosphatmengen innerhalb der normalen Streubereiche finden. Bei keinem der T1DM-Patienten kann der Nachweis einer Rachitis, eines Hyperparathyreoidismus, einer Hypercalziurie oder Hyperphosphaturie erbracht werden. Zudem gibt es weder für einen erhöhten Knochenabbau, gemessen durch das Desoxypyridinolin (DpD) im Urin, noch für einen gestörten Knochenaufbau, gemessen durch das C-terminale Propeptid des Typ-I-Kollagens (CICP) im Serum, in diesem Kollektiv einen Hinweis.

In Übereinstimmung mit den hier vorgestellten Ergebnissen konnten einige Autoren (83, 97, 19, 38, 37, 70) ebenfalls unauffällige Resultate für die Mineralien und auch für die AP finden. Im Vergleich zu einem gesunden Referenzkollektiv konnten Moyer-Mileur et al. (70) zwar im Normbereich aber dennoch erniedrigte AP-Werte in ihrem T1DM-Kollektiv finden. Sie sahen dies als Zeichen eines verminderten Knochenaufbaus an. Deutlich erhöhte Werte der AP im Rahmen eines Diabetes mellitus Typ 1 konnten hingegen von anderen Autoren aufgezeigt werden (32). In der Studie von Hough et al. (42) war, nach Unterteilung in eine osteopenische und nicht-osteopenische Untergruppe, nur in der osteopenischen Gruppe die AP signifikant erhöht. Weiterhin fiel auf, dass diese als osteopenisch eingestuft Patienten durch eine signifikant höhere longitudinale Wachstumsrate charakterisiert waren. Da die AP ein Enzym ist, welches als Aktivitätsnachweis der Osteoblasten (OBL) angesehen wird, spricht seine Erhöhung für einen vermehrten Knochenaufbau. Dies würde wiederum den hier demonstrierten Ergebnissen entsprechen bzw. die Hypothese eines vorhandenen Aufholwachstums bei juvenilem Diabetes unterstützen.

Schon vor knapp 200 Jahren (1857 Bocker) fiel auf, dass Diabetiker mehr Calcium im Urin ausscheiden. Seither wurden wiederholt, sowohl in tierexperimentellen (68) als auch in humanen Diabetes Studien (38, 42, 31), die Calciumausscheidung intensiv untersucht. Wichtig in diesem Zusammenhang ist zu erwähnen, dass die Calciumausscheidung im Urin insbesondere durch die Ernährung beeinflusst wird (42). In der Studie von Hough et al. (42) erhielten daher die untersuchten Patienten 3 Tage vor der Urinuntersuchung eine calcium-reduzierte Diät. Am Tag der Untersuchung wurde den Patienten dann eine definierte Menge an Calcium oral zugeführt. Im Gesamtkollektiv konnten die zuvor genannten Autoren neben normalen Serumwerten für Calcium und Phosphat zudem eine normale Calciumausscheidung im Urin nachweisen. Nach einer Unterteilung in zwei Gruppen ließ sich bei der sog. osteopenischen Gruppe eine signifikant höhere Calciumausscheidung im Vergleich zur der nicht-osteopenischen Gruppe ihrer juvenilen T1DM-Patienten nachweisen. Gunczler et al. (37, 38) wiesen ebenfalls in ihrem juvenilen Diabetiker-Kollektiv eine signifikante Hypercalziurie nach. Sie führten sie am ehesten auf eine unzureichende Reabsorption der Glukose und des Calciums im geraden Stück des proximalen Tubulus oder der Sammelrohre zurück. Angaben über ein spezielles Ernährungsprotokoll wurden in dieser Studie nicht gemacht.

Andere Autoren (87) konnten bei Patienten, die eine speziell vorgegebene Diät mit niedrigem Calciumgehalt erhalten haben, erniedrigte Serumcalciumwerte feststellen. Darüberhinaus

werden eine Normalisierung der Serumcalziumwerte bei adäquater Insulinsubstitution beschrieben (57). Eine Kombination der Hypocalzämie mit einer Hypercalzi- und Hyperphosphaturie konnten McNair et al. (65) aufzeigen. In dem hier untersuchten Patientenkollektiv wurde kein Ernährungsprotokoll geführt. Vorgaben bezüglich der Ernährung bzw. insbesondere der Calziumaufnahme wurden nicht gemacht.

Monier et al. (68) evaluierten 1977 die Effekte einer Glukosebelastung auf die Calziumexkretion bei Diabetikern unter der Berücksichtigung einer guten bzw. einer schlechten Stoffwechsellage. In der Gruppe der schlecht eingestellten Diabetiker konnte gezeigt werden, dass eine schwere Ketoazidose mit einer Erhöhung der Calziumausscheidung im Urin einhergeht. Mit dem Erreichen einer zufriedenstellenden metabolischen Kontrolle konnte ein signifikantes Absinken der Calziumkonzentrationen im Urin erreicht werden. Sie interpretierten den Anstieg der Calziumausscheidung als einen Effekt der Azidose. Ebenfalls in jugendlichen T1DM-Patienten postulierten Gertner et al. (31), dass eine im Rahmen eines Diabetes auftretende Glukosurie, mutmaßlich durch einen osmotischen Effekt, eine Hypercalziurie induziert. Bei stabilen Blutzuckerwerten im Rahmen einer CSI-Therapie, konnte dieselbe Arbeitsgruppe einen Rückgang der Calziurie nachweisen. Bei normalen Serumcalzium- und Phosphatwerten existieren in der bereits zuvor erwähnten Studie von Hough et al. (42) zudem eine signifikante Glukosurie und auch eine signifikant erhöhte Phosphaturie im Gesamtkollektiv. In diesem Fall erwiesen sich die Glukosurie und Phosphaturie nicht ausgeprägter in der osteopenischen Gruppe. Sie konnten keine Korrelation der Calziumausscheidung im Urin und der Glukosurie feststellen wie dies zuvor McNair et al. (65) erbracht hatten. Sie konnten in ihrer Studie aus dem Jahre 1979 den Nachweis einer positiven Korrelation zwischen der Glukosurie sowie der Hyperglykämie bzw. der Hypercalziurie und der Hyperphosphaturie erbringen. Die Verbindung des Knochenverlustes mit der gestörten Glukosehomöostase, die sie nachgewiesen hatten, war für sie der Beweis, dass der diabetische Knochenverlust sekundär, im Rahmen der metabolischen Abnormalitäten, entsteht. Daraus schlussfolgerten sie, dass durch eine verbesserte Stoffwechsellage auch die Phosphaturie vermindert werden kann.

Schneider et al. (91) konnten im Jahre 1991 aufzeigen, dass eine Ketoazidose, im Rahmen eines schlecht eingestellten Diabetes, eine Hypercalziurie und daraus resultierend eine vermehrte Knochenresorption verursachen kann. Hingegen scheint die Existenz bzw. das Ausbleiben einer diabetischen Ketoazidose bei Erstmanifestation nach den Resultaten der Studie von Valerio et al. (101) keinen Unterschied bezüglich der initial bestehenden Knochenveränderungen zu machen. Hinweise darauf, dass sich eine azidotische Stoffwechsellage gravierend sowohl auf den Knochen als auch auf die Muskulatur auswirken kann, lassen sich auch in diesem Patientenkollektiv finden. Wiederholt dokumentierte Stoffwechsellagestörungen, bis hin zu einem diabetischen Koma im Rahmen einer massiven Ketoazidose, weist einer der „besonderen Fälle“ auf. Er zeigt nicht nur in den Knochenparametern deutlich erniedrigte Werte, sondern auch in der Muskelfläche ein ausgeprägtes Defizit.

Bezüglich der osteotropen Hormone PTH und Vitamin D<sub>3</sub> konnten, ebenso wie in der vorliegenden Arbeit, zahlreiche Autoren Normwerte finden (19, 22, 47, 70). Gleichwohl konnten durch andere Autoren (42, 87, 107) Auffälligkeiten aufgezeigt werden. Tierexperimentelle Studien an Ratten, welche eine kurze Diabetesdauer aufweisen, haben die Hypothese aufgeworfen, dass ein sekundärer Hyperparathyreoidismus möglicherweise in der Entstehung der diabetischen Osteopenie involviert ist (2). Gegenteiliges konnten aktuellere Studien an T1DM-Patienten zeigen (87, 107). In der Studie von Hough et al. (43) liegt das PTH überwiegend im niedrig normalen Bereich und in manchen Fällen sogar unterhalb der Nachweisgrenze. Darüberhinaus ließen sich anhand von knochenhistologischen Untersuchungen keine sekundären Zeichen eines Hyperparathyreoidismus nachweisen (8).

Nach Meinung einiger Autoren (87, 107) zeugt das Ausbleiben eines PTH-Anstieges bei erniedrigten Calziumserumspiegel von einer Störung auf der Ebene der Nebenschilddrüse bzw. von einem funktionellen Hypoparathyreoidismus. Zusätzlich zu möglichen Störungen

der Nebenschilddrüse bzw. des PTHs wurde der Vitamin D-Stoffwechsel als weiterer potentiell pathogenetischer Faktor für die diabetische Osteopenie angesehen. Verschiedene Autoren (8, 87, 28, 74) konnten verminderte Werte des 1,25-Dihydroxyvitamin D sowohl bei diabetischen Ratten als auch bei T1DM-Patienten aufzeigen. Allerdings stellte sich im Studienkollektiv von Saggese et al. (87) heraus, dass nur solche Kinder signifikant niedrigere Werte hatten, die innerhalb des Gesamtkollektivs eine deutlich schlechtere Stoffwechselkontrolle aufwiesen. Solche mit guter Diabeteseinstellung zeigten keine Hormonminderung. Für sie gab es zwei Erklärungsansätze. Wie dies bereits im Rahmen von Studien mit diabetischen Ratten (43, 8) nachgewiesen werden konnte, sahen auch Saggese et al. (87) eine Störung der renalen Verstoffwechslung des Vitamin D<sub>3</sub>, d.h. mittels 1 $\alpha$ -Hydroxylase, als mögliche Ursache für die nachgewiesenen Veränderungen an. Neben der besseren Stoffwechselkontrolle in der anderen Gruppe spekulierten sie zudem auf das Vorhandensein einer noch größeren residualen  $\beta$ -Zellfunktion und des dadurch bedingten geringeren Insulinbedarfs in der besser eingestellten Gruppe.

Dass ein stimulierender Effekt des Insulins und des IGF-1 auf die hepatische 25-Hydroxylase-Aktivität besteht, konnte zudem nachgewiesen werden (8). Nyomba et al. (74) wiesen in ihrer Studie bei erwachsenen Diabetikern mit akzeptabler Diabeteskontrolle eine Normalisierung der abnormalen Vitamin D-Parameter nach. Allerdings müssen Störungen im Vitamin-D-Stoffwechsel insofern mit Vorsicht betrachtet und interpretiert werden, da bei Untersuchungen an Ratten und an Knochenbiopsien bei erwachsenen Patienten mit T1DM keine Zeichen einer Osteomalazie nachgewiesen werden konnten (18, 8).

Goodman et al. (33) konnten auf der Ebene der Histologie den quantitativen Nachweis einer gestörten Osteoidreifung und einer verzögerten Mineralisation erbringen. Durch Einführung der Insulintherapie waren diese allerdings nicht mehr vorhanden. Ihrer Meinung nach ist dies entweder durch einen direkten Effekt des Insulins auf den Knochen oder aber durch eine Normalisierung des Vitamin-D-Stoffwechsels zu erklären.

Im Hinblick auf die Pathogenese der veränderten Knochenparameter wurde weniger die verminderte Aktivität eines Enzyms bzw. eines Hormones, als vielmehr das globale Ausbleiben der anabolischen Wirkung des Insulins in Kombination mit IGF-I auf das Skelett als mögliche Ursache der diabetischen Osteopenie in Betracht gezogen. Insbesondere wenn die Stoffwechselkontrolle unbefriedigend ist (98). Andere Autoren konnten eine Assoziation des T1DM mit Veränderungen in der (GH)-IGF-I-Axis aufzeigen. Diese führt ihren Ergebnissen zufolge, neben der Insulinopenie, vor allem zu einer Verminderung der Serumkonzentration des IGF-I im Blutkreislauf (10). Sowohl tierexperimentelle als auch humane Modelle des T1DM und histomorphologische Studien konnten den Nachweis eines veränderten Knochenstoffwechsels bei verminderten IGF-I und Insulin-Werten erbringen. Mittels Zellkulturen konnte gezeigt werden, dass bei einer Insulinopenie nicht nur eine Suppression der bestehenden IGF-I Konzentrationen im Serum besteht, sondern auch die Anzahl der Osteoblasten (OBL) vermindert ist (8, 14). Die OBL verfügen über Rezeptoren für beide Moleküle, d.h. Insulin und IGF-I, und können durch Rezeptorkontakt eine Steigerung der OBL-Replikation induzieren. Zudem kann die Funktion beeinflusst und dadurch bedingt die Kollagensynthese durch beide Moleküle gefördert werden. Somit ist vorstellbar, dass die niedrige Knochenumbaurate (low bone turnover) welche dem typischen histomorphometrischen Befund der diabetischen Osteopenie entspricht, zumindest zu einem Teil direkt durch den Mangel an Insulin bzw. IGF-I verursacht ist (57, 8, 43, 33, 103).

Allerdings konnte in einer Studie von De Leeuw et al. (18) anhand von iliacalen Knochenmarksbiopsien bei erwachsenen T1DM-Patienten, ein normales trabekuläres Volumen und eine normale Struktur des trabekulären Knochens demonstriert werden. Lediglich ein verminderter Magnesiumgehalt ließ sich aufzeigen.

Zusätzlich zu einem direkten Einfluss des Insulin und IGF-I auf den Knochen bzw. die Knochenzellen gibt es auch Hinweise auf eine indirekte Einflussnahme. Durch die anabole

Wirkung beider Hormone auf die Muskelzellen kommt es zu einem Zuwachs an Muskelmasse, was wiederum in einer Zunahme der Knochengröße und des Knochenmineralgehalts resultiert (16). Weitere indirekte Effekte scheinen über andere Wachstumsfaktoren bzw. Zytokine oder Hormone zu bestehen, die möglicherweise im Rahmen einer T1DM-Erkrankung verändert sind (8).

Sofern eine Verminderung eines Moleküls oder beider Moleküle gemeinsam vorliegt, ist eine Störung des longitudinalen Knochenwachstums bzw. des Muskelzuwachses vorstellbar (57). Aus diesem Grund wurde in dem hier vorgestellten Patientenkollektiv neben anderen laborchemischen Parametern auch die Bestimmung des IGF-I durchgeführt. Die Ergebnisse wurden mit den entsprechenden Normwerten für Alter und Geschlecht verglichen. Es lassen sich keine Auffälligkeiten finden.

In Analogie zu den hier vorliegenden Resultaten konnten einige Studien an T1DM-Patienten ebenfalls keine Auffälligkeiten bezüglich des IGF-1 aufzeigen (61, 70). Eine Verminderung wurde hingegen in anderen Studien beschrieben. In der zuletzt genannten Studie konnte bei erwachsenen T1DM-Patienten eine Korrelation zwischen der Osteopenie und den IGF-I-Konzentrationen nachgewiesen werden (50). Allerdings lag nur eine sehr kleine Fallzahl vor. Bei jugendlichen Diabetikern konnten Ingberg et al. (47) signifikant erniedrigte IGF-I-Werte im Vergleich zu gleichgeschlechtlichen gesunden Jugendlichen aufzeigen. Dabei wiesen die T1DM-Patientinnen eine vergleichbare Knochenmasse auf. Möglicherweise liegt in dem hier untersuchten Patientenkollektiv eine ausreichende Insulinkonzentration vor, so dass der untersuchte IGF-I-Level nicht beeinträchtigt ist. Schwache aber dennoch signifikant positive Korrelationen lassen sich zwischen IGF-I-Werten und der Gesamtknochenquerschnittsfläche (TA-65), Cortikalisfläche (CA-65) und Muskelfläche (MA-65) finden. Da sowohl IGF-I als auch die drei zuvor genannten Parameter des muskuloskelettalen Systems mit dem Alter zunehmen bzw. besonders deutlich in der Pubertät ansteigen, sind Korrelationen zu erwarten.

Zusätzlich zu der Entwicklung präziserer Techniken zur Bestimmung der Knochenmasse, zu denen das pQCT zählt, wurden auch laborchemische Methoden zur indirekten Bestimmung der Knochenformation und Knochenresorption entwickelt. Mit ihrer Hilfe verspricht man sich tiefere Einblicke in die Ätiologie der diabetischen Osteopenie zu gewinnen (37, 38). Zwei dieser knochenauf- bzw. abbauspezifischen Parameter sind das C-terminales-Propeptid des Typ-I-Kollagen (CICP) und das Desoxyrydinolin (DpD).

Sowohl in Studien mit experimentell als auch in autoimmunologisch ausgelöstem Diabetes mellitus bei Tieren, bzw. bei T1DM-Patienten vom Autoimmuntyp, konnte eine verminderte Osteoblastenzahl als auch eine gestörte Funktion der Osteoblasten (OBL) demonstriert werden. Dies wiederum entspricht einer herabgesetzten Knochenumbaurate (low bone turnover), und wurde von einigen Autoren als eine Ursache für die diabetische Osteopenie angesehen. (8, 103). Allerdings konnten andere Daten, im Sinne einer erhöhten Knochenumbaurate (high bone turnover), auf einen vermehrten Knochenabbau schließen lassen (6, 37, 14).

Eine Erklärungsmöglichkeit für eine vermehrte Aktivität der OKL ist die Azidose bzw. diabetische Ketoazidose (101). Die Azidose ist auch heute noch Bestandteil der diabetischen Erkrankung und könnte somit über eine Steigerung der Osteoklastenfunktion zu einer vermehrten Resorption beitragen. Konform mit den hier präsentierten Ergebnissen ließ sich eine normale Knochenumbaurate bei T1DM-Patienten nachweisen (101, 66).

CICP als spezifischer Parameter für die knochenaufbauende Aktivität wurde in der Studie von Gunczler et al (37) in verminderten Konzentrationen nachgewiesen. Auch Moyer-Mileur et al. (70) konnten in einer aktuellen Untersuchung an jugendlichen T1DM-Patienten neben erniedrigten CICP-Werten geringere Serumkonzentrationen der alkalische Phosphatase aufzeigen. In beiden Fällen sahen die Autoren (70, 37) somit Hinweise für eine niedrige Knochenumbaurate bei juvenilen Diabetikern bestätigt. Auch Goodman et al. (33) hatten bereits in den 80er Jahren an einem Rattenmodell eine verminderte Knochenformationsrate

sowie ein vermindertes Osteoidvolumen, sehr früh im Erkrankungsverlauf aufzeigen können. Diese Befunde würden mit den Ergebnissen aus Studien an juvenilen Diabetikern, bei denen früh, d.h. bereits bei klinischer Manifestation, verminderte Knochenmassewerte gefunden werden konnten, übereinstimmen (37, 107, 105, 87, 46).

Hinweise auf eine hohe Knochenumbaurate konnten hingegen andere Studien erbringen. Eine erhöhte DpD-Ausscheidung im Urin, als Marker für vermehrten Knochenabbau, ließ sich bei Kindern mit T1DM in der Studie von Valerio et al. aufzeigen. In einer nachfolgenden Studie im Jahre 2002 konnten die gleichen Autoren diese Ergebnisse nicht bestätigen (101). Eine Korrelation zwischen den Parametern der Stoffwechselkontrolle und der Knochenresorption war zudem nicht existent.

Bei erwachsenen Langzeitdiabetikern, die über einen Zeitraum von 2 Jahren untersucht wurden (66), zeigte sich DpD ebenfalls erhöht allerdings nicht signifikant. Die Diabetesdauer und die metabolische Kontrolle korrelierten nicht mit der Knochendichte (BMD) oder anderen untersuchten Parametern des Knochenbaus. Aufgrund ihrer Ergebnisse gingen die zuvor zitierten Autoren davon aus, dass die diabetische Osteopenie mit einem normalen Knochenumbaustatus einhergeht.

Wie zu Beginn dieses Kapitels bereits angesprochen, gibt es in dieser Studie zum Untersuchungszeitpunkt keinen Hinweis auf eine vermehrte oder verminderte Knochenumbaurate. Es läßt sich außerdem keine Störung der IGF-I-Konzentrationen im Serum nachweisen. Eine Hypercalziurie bzw. eine Hyperphosphaturie bestehen ebenso wenig, wie eine Störung der Hormone Vitamin D<sub>3</sub> oder PTH.

Ein Punkt, der sicherlich auch bei Querschnittsuntersuchungen biochemischer Parameter bedacht werden muss, ist, dass sie immer nur eine Momentaufnahme, in diesem Fall des Knochenstoffwechsels, widerspiegeln. Auch Valerio et al. (101) sahen sich in ihrer Studie mit diesem Problem konfrontiert. Ihrer Meinung nach scheint der prädiktive Wert der Parameter des Knochenbaus, d.h. Calciumstoffwechsel, DpD sowie CICP insofern limitiert zu sein, da sie alle sehr sensibel und akut auf Veränderung der metabolischen Kontrolle reagieren. Wie zuvor in Kap. 5.1 beschrieben, dauert es bei den verschiedenen Knochenkompartimenten einige Wochen bis Monate bis Störungen in Erscheinung treten.

Der Nachweis von insgesamt normalen Konzentrationen der hier untersuchten Serum- und Urinparameter, deren Störung potentiell im Zusammenhang mit der Entstehung der diabetischen Osteopenie stehen, ist möglicherweise auf die moderate bis gute Stoffwechseleinstellung zurückzuführen. Eventuell können die Ergebnisse sogar als Resultat der modernen Therapie des Diabetes mellitus angesehen werden. Bis auf wenige Ausnahmen sind die hier vorgestellten T1DM-Patienten mittels intensivierter Insulintherapie eingestellt. Vorstellbar ist, dass sie durch die adäquatere Insulinsubstitution eine verbesserte Stoffwechselkontrolle erreichen, die eine Beeinträchtigung der Urin- und Serumparameter bzw. des muskuloskelettalen Systems nicht mehr erkennen lässt.

### 5.3. Einfluss der Körperkomposition, Griffstärke und körperlichen Aktivität

Neben einem direkten Effekt des Diabetes auf die Knochenmasse sind auch indirekte Effekte, ausgelöst durch beispielsweise eine veränderte körperliche Aktivität bzw. eine Beeinträchtigung der Muskelmasse, bei juvenilen T1DM-Patienten vorstellbar.

Daher wird in diesem Kollektiv zusätzlich zur osteodensitometrischen Messung eine Bodyimpedanzanalyse (BIA), eine Griffstärkemessung und eine Befragung, insbesondere die sportliche Aktivität betreffend, durchgeführt.

In den 70er Jahren hatten die Ergebnisse aus der Studie von Rosenbloom et al. (84) eine Neigung zu verminderter sportlicher Aktivität bei T1DM-Patienten erkennen lassen. Ursächlich dafür sei in vielen Fällen die Angst vor der Reaktion, d.h. vor der eventuell resultierenden Hypoglykämie und ihren Folgen, gewesen. Anhand einer Studie an diabetischen Ratten konnte aufgezeigt werden, dass es parallel zu einem Blutzuckeranstieg, zu einer verminderten körperlichen Aktivitätsrate kommt (57). Die Ursache des verminderten Antriebes sahen die zuletzt genannten Autoren möglicherweise in Ereignissen im zentralen Nervensystem begründet. Wiederum andere Autoren bewerteten die zentral ausgelöste verminderte körperliche Aktivität als Pathomechanismus mit niedriger Priorität in der Entstehung der diabetischen Osteopenie (57). Insbesondere deshalb, weil die Verbindung zwischen hyperglykämischen Zuständen und Knochenveränderungen nicht konsistent war. Erwähnenswert ist auch, dass es in der zuerst genannten Studie (84) nicht möglich ist, eine Verbindung zwischen der verminderten Knochenmasse und der geringeren körperlichen Aktivität nachzuweisen.

Auch die hier vorgestellten Ergebnisse sprechen gegen ein zentrales Geschehen bzw. gegen eine vorhandene Angst der T1DM-Patienten, sich sportlich zu betätigen. In dieser Patientengruppe ist der Grad der sportlichen Fitness und des sportlichen Engagements normal im Vergleich zu gesunden gleichaltrigen und gleichgeschlechtlichen Kindern und Jugendlichen (78). Darüberhinaus weisen die Daten der Griffstärke (GS) nicht auf einen Antriebsmangel hin. Denn im Vergleich zu Referenzdaten nicht-diabetischer Kinder und Jugendlicher zeigen die T1DM-Patienten sogar eine hochnormale Griffstärke (GS). Umso überraschender ist in diesem Zusammenhang, dass sich die Muskelfläche (MA-65) in diesem Kollektiv als diskret, aber dennoch signifikant vermindert, erheben läßt. Möglicherweise sind diese hochnormalen Werte der Griffstärke zum einen bedingt durch die intensive Motivation der Patienten durch den Untersucher, zum anderen zeigen allerdings auch alle Teilnehmer von sich aus ein großes Interesse ein gutes Ergebnis zu erreichen. Eine inadäquate körperliche Aktivität erscheint daher als Grund für eine niedrigere Muskelmasse eher unwahrscheinlich.

Abweichend von den hier aufgezeigten Resultaten konnten zwei andere Studien eine normale paraspinale Muskulatur (83, 70) finden. Vergleichbare Werte der Magermasse (LBM), welche vorrangig die Muskelmasse repräsentiert, konnten Ingberg et al. (47) bei den von ihnen untersuchten jugendlichen T1-Diabetikerinnen und einem gesunden weiblichen Referenzkollektiv aufzeigen. Eine größere Muskelmasse sowie einen größeren Muskelzuwachs an der Tibia ließen sich hingegen in der Studie von Moyer-Mileur et al. (70) bei T1DM-Patienten finden. Die zuletzt genannten Autoren konnten eine vergleichbare sportliche Aktivität der T1DM-Patienten und der Kontrollpersonen nachweisen. Wie aufgrund der Muskel-Knochen-Einheit (MBU) zu erwarten, lassen sich eine enge Verbindung zwischen der Griffstärke und der Muskelfläche nachweisen. Außerdem besteht in dieser T1DM-Population ein enger Zusammenhang zwischen der GS und den Parametern der Knochengometrie, d.h. der Gesamt- bzw. Cortikalisfläche, und der Muskelfläche. Vergleichbare Ergebnisse wurden zuvor beschrieben (94, 80).

Es ist wichtig an dieser Stelle zu erwähnen, dass die Ergebnisse für die GS erkennen lassen, dass die vorhandene Muskelmasse funktionell intakt ist. Eine Aussage über die körperliche Fitness des Patienten durch die Messung der kurzzeitigen dynamischen Muskelkraft ist allerdings nicht möglich. Ebenso kann der hier eingesetzte Fragebogen diese Information nicht exakt erbringen. Eine detaillierte Befragung, aus der die Dauer und Intensität der körperlichen Aktivität deutlicher hervorgeht und auch ob es sich um eine besonders gewichtstragende oder weniger gewichtstragende Aktivität handelt, würde notwendig sein.

Unbestritten bleibt, dass aus vielerlei Hinsicht die körperliche Aktivität als eine ganz wichtige Säule des diabetischen Managements angesehen und daher dringend empfohlen wird (40). Einerseits kann bei der Mehrheit der Diabetiker durch körperliche Aktivität eine verbesserte Stoffwechselsituation erreicht werden. Andererseits kann der Entstehung von Übergewicht vorgebeugt werden (44). Desweiteren führt sie zu einer Stimulation der Knochenformation und damit zum Knochenaufbau.

Trotz möglicher positiver Einflüsse eines vermehrten Körpergewichts auf den Knochen, wie verschiedene Autoren zuvor beschrieben haben (62, 82) und auch die hier erhobenen Resultate vermuten lassen sollte, angesichts des ohnehin bestehenden erhöhten Risikos im Rahmen eines Diabetes eine kardiovaskuläre Erkrankung zu entwickeln, Übergewicht bei jugendlichen Diabetiker vermieden werden. Neben dem allgemeinen Nutzen für die Gesundheit wird eine regelmäßige körperliche Betätigung für die Aquisition und Aufrechterhaltung einer adäquaten Knochen- und Muskelmasse als unverzichtbar angesehen (102, 88).

Der zuvor angesprochene positive Effekt des Körpergewichts, welcher auch in dieser Studie aufgezeigt wird, ist möglicherweise durch beide Parameter, d.h. sowohl Fett- als auch Muskelmasse, verursacht. Der zuletzt genannten Muskelmasse wird in den vergangenen Jahren vermehrt Aufmerksamkeit geschenkt (30, 82, 72). Sowohl die Muskelfläche (MA-65), gemessen mittels pQCT, als auch die mittels Body Impedanz Analyse (BIA) erhobene Magermasse (LBM), korrelieren in dieser Studie signifikant mit den Werten der Knochengeometrie, d.h. Gesamtknochenquerschnittsfläche (TA-65) sowie Cortikalisfläche (CA-65) und mit den distalen Dichteparametern, der Gesamtknochendichte (BMDtot-4) bzw. der trabekulären Dichte (BMDtrab-4). Die LBM alleine korreliert zudem mit der proximal erhobenen Cortikalisdichte (BMDcort-65).

Ähnliche Ergebnisse konnten Manzoni et al. (62) bei Kindern und Jugendlichen aufzeigen. Auch sie sehen die Muskelmasse als eine der wichtigsten Determinanten des Knochenmineralgehaltes bei Kindern an. Für zahlreiche Autoren (26, 94, 92, 29, 30) steht fest, dass vielmehr die Kräfte, welche von der Muskulatur aus auf den Knochen übertragen werden, ausschlaggebend für die Knochenappositionsrate sind. Den Einfluss der Fettmasse sehen sie im Gegensatz zu anderen Autoren (82, 98) als deutlich geringer an.

Die präsentierten Daten unterstreichen den besonderen Stellenwert der Muskel-Knochen-Einheit (MBU). Wird die Muskulatur stimuliert, nimmt die Muskelmasse zu. Dies wiederum führt zu einer periostalen Knochenapposition und resultiert in einer größeren Knochenquerschnittsfläche. Dieser Sachverhalt lässt sich insbesondere anhand der Beziehung zwischen Muskelfläche und Cortikalisfläche in diesem Kollektiv erkennen. Zusätzlich zu der engen Beziehung zwischen Muskel- und Knochenfläche bzw. den Parametern der Knochengeometrie insgesamt, lassen sich in diesem Patientenkollektiv auch bezüglich der Knochendichteparameter eine enge Verbindung zwischen Muskel und Knochen im Sinne der MBU aufzeigen. Viele Studien (94, 30, 26) konnten diesen Sachverhalt bestätigen. Legt man die MBU zugrunde, so ist nachvollziehbar, dass eine geringere Muskelmasse zu einer ebenso geringeren Knochenmasse führt. Entsprechend gehen normale Werte der Muskelmasse mit normalen Knochenparametern einher. Diese Sachlage lässt sich anhand der Ergebnisse, nach Einteilung des T1DM-Kollektivs in präpubertäre (IS 1), pubertäre (IS 2 und 3) und adoleszente Kinder bzw. Jugendliche (IS 4 und 5), erkennen. Während sich sowohl die MA-

65 als auch die TA-65 bei den präpubertären Patienten noch deutlich vermindert zeigen, lassen sich beide Werte bei den adoleszenten Patienten im Normbereich wieder finden. Lediglich bei der pubertären Gruppe scheint der Knochen scheinbar „verspätet“ physiologisch auf die Muskelmasse zu reagieren.

Besondere Abweichungen von der Muskel-Knochen- Einheit (MBU) lassen sich ausschließlich in der Subgruppenanalyse finden. Angehörige der Gruppe B zeigen ein ausgeprägteres Defizit in den erhobenen Knochenparametern als in der Muskelfläche. Für die gegebene Muskelmasse wäre, bei Vorhandensein einer normal funktionierenden MBU, somit eine höhere Knochenmasse zu erwarten gewesen. Daher muss davon ausgegangen werden, dass es sich bei dieser speziellen Subgruppe eher um ein primär ossäres als um ein muskuläres Problem handelt (92).

In Analogie zu den hier gefundenen Ergebnissen konnten Moyer-Mileur et al. (70) in ihrem T1DM-Kollektiv ebenfalls eine weniger ausgeprägte Verminderung der Muskelfläche im Vergleich zu den erhobenen Knochenparametern nachweisen. Für die Autoren spiegelt dies eine inadäquate Adaptation der Knochenmineralablagerung an den Muskelzuwachs wider. Als Ursache für dieses Missverhältnis zwischen Knochen und Muskulatur sehen sie die hohen exogen zugeführten Insulinmengen an, welche scheinbar einen ausgeprägteren anabolen Effekt auf den Muskel als auf den Knochen haben. Denkbar ist auch, dass die Muskulatur per se geringer durch das Stoffwechsellungleichgewicht, im Rahmen eines Diabetes, tangiert wird. Oder, dass die Muskulatur nach klinischer Manifestation des Diabetes mellitus und Beginn einer adäquaten Insulinsubstitutionstherapie, schneller als der Knochen mit einer Volumenzunahme auf ein erneutes Gleichgewicht der glykämischen Stoffwechsellage reagieren kann. Im Verlauf ist bei längerfristig stabiler Stoffwechselsituation vorstellbar, dass sich zusätzlich zur Muskulatur auch der Knochen verzögert regenerieren kann.

Tatsächlich läßt sich eine kombinierte Störung des Knochens und des Muskels also des muskuloskelettales Systems anhand der sog. „besonderen Fällen“ finden, denen allen starke Blutzuckerschwankungen und eine anhaltend schlechte Stoffwechselkontrolle gemeinsam sind.

Ein weiterer Gedankengang ist, dass der Knochen von T1DM-Patienten von der Norm abweichende Grenzen (setpoints) der Schwellenwerte (threshold) aufweist (26, 92). Oder aber, dass es ausgelöst durch das veränderte endokrine Milieu, z.B. zu Alterationen in den „Remodelling Stimuli“ im Knochengewebe kommt (88). Setzt man diesen Gedanken weiter fort, so ist vorstellbar, dass mit zunehmendem Alter die individuellen setpoints insbesondere der Knochenentwicklung gefestigter, bzw. weniger anfällig für äußere Einflüsse, sind. Am Ende könnte dies ein möglicher Erklärungsansatz für die gravierenderen Störungen des muskuloskelettales Systems bei jüngeren T1DM-Patienten mit geringem Erstmanifestationsalter darstellen.

Unabhängig von der Entstehungstheorie oder den Faktoren, die eine diabetische Osteopenie verursachen, liegen, wie anhand dieser Daten zu erkennen ist, insgesamt normale Knochen-dichteparameter bei T1DM-Patienten vor. Parameter der Knochengeometrie und die Muskelfläche sind vorwiegend bei sehr jungen und meist schlecht eingestellten T1DM-Patienten vermindert. Die Muskel-Knochen Einheit ist erhalten. Sofern ein Ungleichgewicht zwischen Muskel und Knochen vorliegt, so scheint sich dieses über die Zeit auszugleichen, im Sinne eines „Aufholwachstums“.

Zu klären bleibt, ob eine verspätete Reaktion des Knochens auf die Muskelzunahme ein charakteristisches Merkmal für die T1DM-Erkrankung im Kindesalter darstellt und ob sich dieses Defizit im Sinne eines Aufholwachstums mit der Zeit ausgleichen läßt. Bedacht werden sollte, dass eine Verminderung der Knochenmasse nur bei einem geringen Prozentsatz der T1DM-Patienten nachgewiesen werden kann. Über die klinische Relevanz dieser verminderten Knochenmasse kann zur Zeit nur spekuliert werden (83).

Longitudinale Studien müssen abgewartet werden, um die zuvor aufgeführten Fragen klären und eventuell therapeutische Ansätze generieren zu können.

## 6. Zusammenfassung

Diese Studie beschäftigt sich mit der Knochendichtemessung bei 88 T1DM-Patienten im Alter zwischen 6 bis 18 Jahren und den Auswirkungen dieser chronischen Erkrankung auf das muskuloskeletale System.

Mittels Body Impedanz Analyse wird zudem die Körperzusammensetzung dieser juvenilen Diabetiker untersucht d.h. Fett- und Magermasse werden bestimmt. Um Aussagen über die sportliche Fitness machen zu können, wird eine Befragung bezüglich des sportlichen Verhaltens sowie eine Griffstärkemessung durchgeführt. Serum- und Urinparameter, deren Störung potentiell im Zusammenhang mit der Entstehung der sog. diabetischen Osteopenie stehen, werden untersucht. Zudem wird in dem hier vorgestellten Kollektiv nach individuellen Besonderheiten gefahndet.

Es lassen sich in dieser Studie Knochendichtewerte (gesamt, trabekulär, kortikal) finden, welche im Vergleich zu einem repräsentativen Referenzkollektiv im Normbereich liegen. Sowohl das hier vorgestellte T1DM-Kollektiv als auch das gesunde Referenzkollektiv werden mit der identischen Meßmethode, dem XCT-2000, einem peripheren quantitativen Computertomographen, untersucht. Abweichende Werte liegen hinsichtlich der Parameter der Knochengeometrie vor, ohne dass dabei ein signifikanter Unterschied zwischen den Geschlechtern nachweisbar ist. Neben der Gesamtknochenquerschnittsfläche und der Cortikalisfläche erweist sich außerdem die Muskelfläche als erniedrigt. Die Patienten zeigen dabei ein normales Längenwachstum sowie eine regelrechte Pubertätsentwicklung. Das Defizit der Knochenparameter und der Muskelfläche ist umso ausgeprägter, je jünger der Patient und je niedriger sein Pubertätsstadium ist. Auffällig bei der Betrachtung des diabetischen Gesamtkollektivs ist zudem die Neigung zu Übergewicht und Adipositas.

Ein Einfluss der diabetesspezifischen Daten, wie Insulindosis, HbA1c oder Diabetesdauer auf den Knochenstoffwechsel kann nicht nachgewiesen werden. Ebenso lassen sich in diesem Kollektiv bei Vorhandensein von häufig mit T1DM assoziierten Autoimmunerkrankungen, wie Zöliakie oder Hashimoto-Thyreoiditis, keine negativen Auswirkungen auf das muskuloskeletale System erkennen.

Als potentieller Risikofaktor für Veränderungen im muskuloskeletale System kann in diesem Kollektiv ein junges Erstmanifestationsalter herausgearbeitet werden. Über einen längeren Zeitraum bestehende Blutzuckerschwankungen sowie individuelle Faktoren, wie z.B. eine ausgeprägte Lipodystrophie bzw. eine Frühgeburtlichkeit scheinen zu einer kombinierten Störung des Muskels und des Knochens zu führen. Ein erhöhter BMI und das Fortschreiten der Pubertätsentwicklung wirken sich, nach den hier erhobenen Ergebnissen, positiv auf den Knochenstoffwechsel aus.

Die dynamische Muskelkraft, gemessen durch die Griffstärke, ist funktionell intakt. Zudem kann die Einheit zwischen Muskel und Knochen unterstrichen werden. Bezüglich der körperlichen Aktivität läßt sich keine nachweisbare Verbindung zu den densitometrisch erhobenen Parametern finden.

Die Serum- und Urinparameter liegen insgesamt in der Norm und lassen weder einen Hinweis für eine Knochenumbautörung noch für eine Alteration in den osteotropen Hormonen oder des Insulin-like Growth Factor I erkennen.

Um das Auftreten von Folgeerkrankung so gering wie möglich zu halten, sollte es das Ziel eines jeden pädiatrischen Diabetologen sein, möglichst früh Risikofaktoren zu identifizieren und von Beginn der Erkrankung an, ein stabiles Stoffwechselgleichgewicht zu erreichen.

---

Limitationen der Studie sind ihr Querschnittscharakter und die Probleme der Artefakte an der Wachstumsfuge am distalen Radius, welche eine Reevaluation des digitalen Übersichtsröntgenbildes (scout view) notwendig macht. Insbesondere bei jungen Patienten ist die exakte Positionierung der Referenzlinie schwierig.

Longitudinale Daten der Knochenentwicklung bei T1DM-Patienten mit frühem und späterem Erstmanifestationsalter werden benötigt, um endgültige Rückschlüsse ziehen zu können, ob eine subnormale Knochenspitzenmasse (PBM) mit einer Manifestation des T1DM in jungen Jahren assoziiert und für die diabetische Osteopenie im Erwachsenenalter verantwortlich ist.

## 7. Literaturverzeichnis

1. Aeschlimann A., Kraenzlin M.E.: Schmerzen bei Erkrankungen der Knochen. Generalisierte Knochenveränderungen. in: Siegenthaler W. (Hrsg.): Innere Krankheiten- vom Symptom zur Diagnose. 19. vollständig neu bearbeitete Auflage. Thieme-Verlag, Stuttgart, 2005;358-381
2. Albright F., Reifenstein E.C.: Parathyroid Gland and Metabolic Bone disease: Selected Studies. Baltimore, Williams and Wilkins Company, 1948, p.150
3. Augat P., Gordon C.L, Lang T.F., Iida H., Genant H.K.: Accuracy of cortical and trabecular bone measurements with peripheral quantitative computed tomography. *Phys Med Biol.* 1998 Oct;43(10):2873-83
4. Balint E., Szabo P., Marshall C.F., Sprague S.M.: Glucose-induced inhibition of in-vitro bone mineralization. *Bone* 2001;28:21-8
5. Baron R.: Anatomy and ultrastructure of bone. In: Favus M.J., ed. Primer on the metabolic bone diseases and disorders of mineral metabolism. 4<sup>th</sup> ed. Philadelphia, Pa: Lippincott Williams & Wilkins; 1999
6. Bjorgaas M., Haug E., Johnsen H.J. : The urinary excretion of deoxypyridinium cross-links is higher in diabetic than in nondiabetic adolescents. *Calcif Tissue Int.* 1999 Aug;65(2):121-4
7. Bonjour J.P., Theintz G., Law F., Slosman D., Rizzoli R.: Peak bone mass. *Osteoporos Int.* 1994;4 Suppl 1:7-13
8. Bouillon R.: Diabetic bone disease. *Calcif Tissue Int.* 1991 Sep;49(3):155-60
9. Bucher O., Wartenberg H. (1989): Knochenbildung und Knochenwachstum, 183-197 In: O. Bucher, H. Wartenberg: Cytologie, Histologie und mikroskopische Anatomie des Menschen. 11. Auflage, Verlag Hans Huber, Bern, Stuttgart, Toronto
10. Bushinsky D.A.: Acid-base imbalance and the skeleton. *Eur J Nutr.* 2001 Oct;40(5):238-44
11. Carroll P.V., Christ E.R., Umpleby A.M., Gowrie I., Jackson N., Bowes S.B., Hovorka R., Croos P., Sonksen P.H., Russell-Jones D.L.: IGF-I treatment in adults with type 1 diabetes: effects on glucose and protein metabolism in the fasting state and during a hyperinsulinemic-euglycemic amino acid clamp. *Diabetes* 2000 May;49(5):789-96
12. Cassidy J.T.: Osteopenia and osteoporosis in children. *Clin Exp Rheumatol.* 1999 Mar-Apr;17(2):245-50. Review
13. Castellino P., Giordano M., de Pascale E., Solini A.: Derangements in protein metabolism induced by type 1 diabetes mellitus. *Miner Electrolyte Metab* 1998;24(1):41-6

14. Cloos C., Wahl P., Hasslacher C., Traber L., Kistner M., Jurkuhn K., Schmidt-Gayk H.: Urinary glycosylated, free and total pyridinoline and free and total deoxypyridinoline in diabetes mellitus.  
*Clin Endocrinol (Oxf)*. 1998;48:317-323
15. Consensus Development Conference. Consensus development conference: Diagnosis, prophylaxis, and treatment of osteoporosis.  
*Am J Med* 1993; 94:646
16. Cowell C.T., Tao C.: Nature or nurture: determinants of peak bone mass in females.  
*J Pediatr Endocrinol Metab*. 2002 Dec;15 Suppl 5:1387-93. Review.
17. Crabtree N.J., Kibirige M.S., Fordham J.N., Banks L.M., Muntoni F., Chinn D., Boivin C.M., Shaw N.J.: The relationship between lean body mass and bone mineral content in paediatric health and disease.  
*Bone*. 2004 Oct;35(4):965-72
18. De Leeuw I., Vertommen J., Abs R.: The mineral content of the trabecular bone of diabetes subjects.  
*Diabetologia*. 1976;12:386
19. De Schepper J., Smits J., Rosseneu S., Bollen P., Louis O.: Lumbar spine bone mineral density in diabetic children with recent onset.  
*Horm Res*. 1998;50(4):193-6
20. Dent C.E.: Osteoporosis in childhood.  
*Postgrad Med J*. 1977 Aug;53(622):450-7
21. Ellis K.J.: Measuring body fatness in children and young adults: comparison of bioelectric impedance analysis, total body electrical conductivity, and dual-energy X-ray absorptiometry.  
*Int J Obes Relat Metab Disord* 1996, 20:866-873
22. Ersoy B., Goksen D., Darcancan S., Mavi E., Ozturk C.: Evaluation of bone mineral density in children with diabetes mellitus.  
*Indian J Pediatr*. 1999 May-Jun;66(3):375-9
23. Espallargues M., Sampietro-Colom L., Estrada M.D., Sola M., del Rico L., Setoain J., Granados A.: Identifying Bone-mass-related risk factors for fracture to guide bone densitometry measurements: A systemic review of the literature.  
*Osteoporos Int*. 2001;12:811-822
24. EURODIAB ACE Study Group: Variation and trends in incidence of childhood diabetes in Europe.  
*Lancet* 2000; 355:873-876
25. Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. Report of the Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus.  
*Diabetes Care*. 2000 Jan;23 Suppl 1:S4-19
26. Ferretti J.L., Schiessl H., Frost H.M.: On new opportunities for absorptiometry.  
*J Clin Densitom*. 1998 Spring;1(1):41-53
27. Forgacs S, Rosinger A, Vertes L.: Diabetes mellitus and osteoporosis.  
*Endokrinologie*. 1976 Jul;67(3):343-50

28. Frazer T.E., White N.H., Hough S., Santiago J.V., McGee B.R., Bryce G., Mallon J., Avioli L.V.: Alterations in circulating vitamin D metabolites in the young insulin-dependent diabetic.  
J Clin Endocrinol Metab. 1981 Dec;53(6):1154-9
29. Frost H.M.: Bone development during childhood. A tutorial (some insights of a new paradigm), 1996; 3-39.  
In: Schönau E.: Pediatric Osteology: New Developments in Diagnostics and Theapie. Elsevier Science BV, Amsterdam
30. Frost H.M., Schönau E.: The "muscle-bone unit" in children and adolescents: A 2000 overview.  
J Pediatr Endocrinol Metab. 2000 Jun;13(6):571-90
31. Gertner J.M., Tamborlane W.V., Horst R.L., Sherwin R.S., Felig P., Genel M.: Mineral metabolism in Diabetes mellitus: changes accompanying treatment with portable subcutaneous insulin infusion system.  
J Clin Endocrinol Metab 1980;50:862-866
32. Goldberg D.M., Martin J.V., Knight A.H.: Elevation of alkaline phosphatase activity and related enzymes in diabetes mellitus.  
Clin Biochem 1977;10:8-11
33. Goodman W.G., Hori M.T.: Diminished bone formation in experimental diabetes. Relationship to osteoid maturation and mineralization.  
Diabetes. 1984 Sep;33(9):825-31
34. Gorsuch A.N., Spencer K.M., Lister J., McNally J.M., Dean B.M., Bottazzo G.F., Cudworth A.G.: Evidence for a long prediabetic period in type I (insulin-dependent) diabetes mellitus.  
Lancet. 1981 Dec 19-26;2(8260-61):1363-5
35. Gowin W., Felsenberg D.: Methods in osteodensitometry.  
In: Schönau E.: Pediatric Osteology: New Developments in Diagnostics and Theapie. Elsevier Science BV, Amsterdam.1996; 73-81
36. Grzelkowska K., Dardevet D., Balage M., Grizard J.: Involvement of the rapamycin-sensitive pathway in the insulin regulation of muscle protein synthesis in streptozotocin-diabetic rats.  
Endocrinology. 1999;160:137-145
37. Gunczler P., Lanes R., Paoli M., Martinis R., Villaroel O., Weisinger J.R.: Decreased bone mineral density and bone formation markers shortly after diagnosis of clinical type 1 diabetes mellitus.  
J Pediatr Endocrinol Metab. 2001 May;14(5):525-8
38. Gunczler P., Lanes R., Paz-Martinez V., Martins R., Esaa S., Colmenares V., Weisinger J.R.: Decreased lumbar spine bone mass and low bone turnover in children and adolescents with insulin dependent diabetes mellitus followed longitudinally.  
J Pediatr Endocrinol Metab. 1998;11(3):413-9
39. Haffner S.M., Bauer R.L.: The association of obesity and glucose and insulin concentrations with bone density in premenopausal and postmenopausal women.  
Metabolism. 1993 Jun;42(6):735-8

40. Heap J., Murray M.A., Miller S.C, Jalili T., Moyer-Mileur L.J.: Alterations in bone characteristics associated with glycemic control in type 1 diabetes adolescents mellitus adolescents.  
J Pediatr 2004; 144:56-62
41. Holl R.W., Grabert M., Sorgo W., Heinze E., Debatin K.M.: Contributions of age, gender and insulin administration to weight gain in subjects with IDDM.  
Diabetologia. 1998 May;41(5):542-7.
42. Hough F.S.: Alterations of bone and mineral metabolism in diabetes mellitus. Part II. Clinical studies in 206 patients with type I diabetes mellitus.  
S Afr Med J. 1987 Jul 18;72(2):120-6
43. Hough S., Fausto A., Sonn Y., Dong J.O., Birge S.J., Avioli L.V.: Vitamin D metabolism in the chronic streptozocin-induced diabetic rat.  
Endocrinology. 1983;113,790
44. Hürter P., Danne T.: Definition, Diagnose und Klassifikation des Diabetes bei Kindern und Jugendlichen. Epidemiologie des Diabetes bei Kindern und Jugendlichen. Ätiopathogenese des Typ-1-Diabetes. Prädiktion und Prävention des Typ-1-Diabetes. Prädiktion und Prävention des Typ-1-Diabetes.  
In: Hürter P., Danne T.: Diabetes bei Kindern und Jugendlichen.6. vollst. überarb. Aufl. Springer, Berlin, Heidelberg, New York, 2004, p.1-70
45. Hürter P., Danne T.: Stationäre Behandlung nach Manifestation und während des weiteren Verlaufs. Ambulante Langzeitbehandlung.  
In: Hürter P., Danne T.: Diabetes bei Kindern und Jugendlichen.6. vollst. überarb. Aufl. Springer, Berlin, Heidelberg, New York, 2004, p. 281-393
46. Hui S.L., Epstein S., Johnston C.C. Jr.: A prospective study of bone mass in patients with type I diabetes.  
J Clin Endocrinol Metab. 1985 Jan;60(1):74-80
47. Ingberg C.M., Palmer M., Aman J., Arvidsson B., Schvarcz E., Berne C.: Body composition and bone mineral density in long-standing type 1 diabetes.  
J Intern Med. 2004 Mar;255(3):392-8.
48. Junqueira L.C. , Carneiro J. (1996): Knochen und Knochenverbindungen, 190-217  
In: Junqueira, LC., Carneiro J.: Histologie.  
Übersetzt, überarbeitet und ergänzt von T.H. Schiebler; 4. Auflage, Springer Verlag, Berlin, Heidelberg, New York
49. Kalayci A.G., Kansu A., Girgin N., Kucuk O., Aras G.: Bone mineral density and importance of a gluten-free diet in patients with celiac disease in childhood.  
Pediatrics. 2001 Nov;108(5):E89
50. Kemink S.A., Hermus A.R., Swinkels L.M., Lutterman J.A., Smals A.G.: Osteopenia in insulin-dependent diabetes mellitus; prevalence and aspects of pathophysiology.  
J Endocrinol Invest. 2000 May;23(5):295-303
51. Kiess W.: Diabetes mellitus im Kindesalter.  
In: Kruse K.: Pädiatrische Endokrinologie.  
2., neu bearb. und erweiterte Aufl.; Thieme Verlag,1999, p.271-312

52. Kiess W.: Störungen des Wachstums.  
In: Kruse K.: Pädiatrische Endokrinologie  
2., neu bearb. und erweiterte Aufl.; Thieme Verlag,1999, p.227-270
53. Kreipe R.E.: Bones of today, bones of tomorrow.  
Am J Dis Child. 1992 Jan;146(1):22-5
54. Kromeyer-Hauschild K., Wabitsch M., Kunze D., Geller F., Geiß HC., Hesse V. et al.:  
Perzentile für den Body-mass-Index für das Kindes- und Jugendalter unter  
Heranziehung verschiedener deutscher Stichproben.  
Monatsschr Kinderheilkd. 2001;149:807-818
55. Kruse K.: Calcium-Phosphat-Stoffwechselstörungen.  
In: Kruse K.: Pädiatrische Endokrinologie.  
2., neu bearb. und erweiterte Aufl.; Thieme Verlag,1999, p.111-166
56. Kushner R., Schoeller D.A.: Estimations of total body water by bioelectrical impedance  
analysis. Am.J.Clin.Nutr. 44 (1986), 417-424
57. Leidig-Bruckner G., Ziegler R.: Diabetes mellitus a risk for osteoporosis?  
Exp Clin Endocrinol Diabetes. 2001;109 Suppl 2:S493-514. Review
58. Leitlinien der Deutschen Adipositas-Gesellschaft: Adipositas im Kindes- und  
Jugendalter.  
In: Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Kinderheilkunde und Jugendmedizin.  
2002, Urban & Fischer, München Jena
59. Lettgen B., Hauffa B., Mohlmann C., Jeken C., Reiners C.: Bone mineral density in  
children and adolescents with juvenile diabetes: selective measurement of bone mineral  
density of trabecular and cortical bone using peripheral quantitative computed  
tomography.  
Horm Res. 1995;43(5):173-5
60. Levin M.E., Boisseau V.C., Avioli L.V. : Effects of diabetes mellitus on bone mass in  
juvenile and adult-onset diabetes. N Engl J Med. 1976 Jan 29;294(5):241-5
61. Liu E.Y., Wactawski-Wende J., Donahue R.P., Dmochowski J., Hovey K.M., Quattrin  
T.: Does low bone mineral density start in post-teenage years in women with type 1  
diabetes?  
Diabetes Care. 2003 Aug;26(8):2365-9
62. Manzoni P., Brambilla P., Pietrobelli A., Beccaria L., Bianchessi A., Mora S., Chiumello  
G.: Influence of body composition on bone mineral content in children and  
adolescents.  
Am J Clin Nutr. 1996 Oct;64(4):603-7
63. Mathiassen B., Nielsen S., Ditzel J., Rodbro P.: Long-term bone loss in insulin-  
dependent diabetes mellitus.  
J Intern Med. 1990 May;227(5):325-7
64. McNair P., Madsbad S., Christiansen C., Faber O.K., Transbol I., Binder C.: Osteopenia  
in insulin treated diabetes mellitus. Its relation to age at onset, sex and duration of  
disease.  
Diabetologia. 1978 Aug;15(2):87-90

65. McNair P., Madsbad S., Christiansen C., Christensen M.S., Faber O.K., Binder C., Transbol I.: Bone loss in diabetes: effects of metabolic state. *Diabetologia*. 1979 Nov;17(5):283-6
66. Miazgowski T., Czekalski S.: A 2-year follow-up study on bone mineral density and markers of bone turnover in patients with long-standing insulin-dependent diabetes mellitus. *Osteoporos Int*. 1998;8(5):399-403
67. Minne H.M., Pfeilschifter S., Scharla S, Mutschelknaus S., Schwarz A., Krempien B., Ziegler R.: Inflammation-mediated osteopenia in the rat: a new animal model for pathological loss of bone mass. *Endocrinology*. 1984;115:50-54
68. Monnier L., Sany C., Collet H., Mirouze J. : Effects of glucose on intestinal and renal handling of calcium. *Adv Exp Med Biol*. 1977;81:77-84
69. Morrison L.B., Bogan I.K.: Bone development in diabetic children: a roentgen study. *Am J Med Sci* 1927; 174:313-319
70. Moyer-Mileur L.J., Dixon S.B., Quick J.L., Askew E.W., Murray M.A.: Bone mineral acquisition in adolescents with type 1 diabetes. *J Pediatr*. 2004 Nov;145(5):662-9
71. Neu C.M, Manz F., Rauch F., Merkel A., Schönau E.: Bone densities and bone size at the distal radius in healthy children and adolescents: a study using peripheral quantitative computed tomography. *Bone*. 2001 Feb;28(2):227-32
72. Neu C.M., Rauch F., Manz F., Schönau E.: Modelling of cross-sectional bone size, mass and geometry at the proximal radius: a study of normal bone development using peripheral quantitative computed tomography. *Osteoporos Int*. 2001;12(7):538-47
73. New S.A., Robins S.P., Campbell M.K., Martin J.C., Garton M.J., Bolton-Smith C., Grubb D.A., Lee S.J., Reid D.M.: Dietary influences on bone mass and bone metabolism: further evidence of a positive link between fruit and vegetable consumption and bone health? *Am J Clin Nutr*. 2000 Jan;71(1):142-51.
74. Nyomba B.L., Verhaeghe J., Thomasset M., Lissens W., Bouillon R.: Bone mineral homeostasis in spontaneously diabetic BB rats. I. Abnormal vitamin D metabolism and impaired active intestinal calcium absorption. *Endocrinology*. 1989 Feb;124(2):565-72
75. Pascual J., Argente J., Lopez M.B., Munoz M., Martinez G., Vazquez M.A., Jodar E., Perez-Cano R., Hawkins F.: Bone mineral density in children and adolescents with diabetes mellitus type 1 of recent onset. *Calcif Tissue Int*. 1998 Jan;62(1):31-5
76. Ponder S.W., McCormick D.P., Fawcett H.D., Tran A.D., Ogelsby G.W., Brouhard B.H., Travis L.B.: Bone mineral density of the lumbar vertebrae in children and adolescents with insulin-dependent diabetes mellitus. *J Pediatr*. 1992 Apr;120(4 Pt 1):541-5

77. Price S.R., Bailey J.L., Wang X., Jurkowitz C., England B.K., Ding X., Phillips L.S., Mitch W.E.: Muscle wasting in insulinopenic rats results from activation of the ATP-dependent, ubiquitin-proteasome proteolytic pathway by a mechanism including gene transcription.  
J Clin Invest. 1996 Oct 15;98(8):1703-8
78. Raile K., Kapellen T., Schweiger A., Hunkert F., Nietzsche U., Dost A., Kiess W.: Physical activity and competitive sports in children and adolescents with type 1 diabetes.  
Diabetes Care. 1999 Nov;22(11):1904-5
79. Raisz L.G.: Local and systemic factors in the pathogenesis of osteoporosis.  
N Engl J Med. 1988; 319: 818-828
80. Rauch F., Neu C.M., Wassmer G., Beck B., Rieger-Wettengl G., Rietschel E., Manz F., Schönau E.: Muscle analysis by measurement of maximal isometric grip force: new reference data and clinical applications in pediatrics.  
Pediatr Res. 2002;51:505-510
81. Rauch F., Schönau E.: Peripheral quantitative computed tomography of the distal radius in young subjects - new reference data and interpretation of results.  
J Musculoskelet Neuronal Interact. 2005 Jun;5(2):119-26.
82. Reid I.R.: Relationships among body mass, its components, and bone.  
Bone. 2002 Nov;31(5):547-55
83. Roe T.F., Mora S., Costin G., Kaufman F., Carlson M.E., Gilsanz V.: Vertebral bone density in insulin-dependent diabetic children.  
Metabolism. 1991 Sep;40(9):967-71
84. Rosenbloom A.L., Lezotte D.C., Weber F.T., Gudat J., Heller D.R., Weber M.L., Klein S., Kennedy B.B.: Diminution of bone mass in childhood diabetes.  
Diabetes. 1977 Nov;26(11):1052-5
85. Rueggsegger P., Elsasser U., Anliker M., Gnehm H., Kind H., Prader A.: Quantification of bone mineralization using computed tomography.  
Radiology. 1976 Oct;121(1):93-7.
86. Russel G., Mueller G., Shipman C., Croucher P.: Clinical disorder of bone resorption.  
Novartis Found Symp 2001;232:251-267
87. Saggese G., Bertelloni S., Baroncelli G.I., Federico G., Calisti L., Fusaro C.: Bone demineralization and impaired mineral metabolism in insulin-dependent diabetes mellitus. A possible role of magnesium deficiency.  
Helv Paediatr Acta. 1989 Jun;43(5-6):405-14
88. Saggese G., Baroncelli G.I., Bertelloni S.: Osteoporosis in children and adolescents: diagnosis, risk factors, and prevention.  
J Pediatr Endocrinol Metab. 2001 Jul-Aug;14(7):833-59
89. Salvatoni A., Mancassola G., Biasoli R., Cardani R., Salvatore S., Brogginini M., Nespoli L.: Bone mineral density in diabetic children and adolescents: a follow-up study.  
Bone. 2004 May;34(5):900-4

90. Scherbaum W.A.: Kohlenhydratstoffwechsel.  
In: Siegenthaler W. (Hrsg.): *Klinische Pathophysiologie*, 8. neubearb. Auflage Thieme-Verlag, Stuttgart, New York, 2001;61-103
91. Schneider L.E., Schedl HP., McCain T., Haussler MR.: Experimental diabetes reduces circulating 1,25-Dihydroxvitamin D in rat.  
*Science*. 1977;196:1452
92. Schönau E.: From mechanostat theory to development of the "Functional Muscle-Bone-Unit". *J Musculoskelet Neuronal Interact*.  
2005 Jul-Sep;5(3):232-8. Review
93. Schönau E.: Problems of bone analysis in childhood and adolescence.  
*Pediatr Nephrol*. 1998 Jun;12(5):420-9. Review densitometry
94. Schönau E.: The development of the skeletal system in children and the influence of muscular strength.  
*Horm Res*. 1998;49(1):27-31
95. Schönau E., Neu C.M., Rauch F., Manz F.: The development of bone strength at the proximal radius during childhood and adolescence.  
*J Clin Endocrinol Metab*. 2001 Feb;86(2):613-8
96. Schönau E., Saggese G., Peter F., Baroncelli G.I., Shaw N.J., Crabtree N.J., Zadik Z., Neu C.M., Noordam C., Radetti G., Hochberg Z.: From bone biology to bone analysis.  
*Horm Res*. 2004;61(6):257-69. Epub 2004 Feb 11. Review.
97. Shore R.M., Chesney R.W., Mazess R.B., Rose P.G., Bargman G.J.: Osteopenia in juvenile diabetes.  
*Calcif Tissue Int*. 1981;33(5):455-7
98. Soyka L.A., Fairfield W.P., Klibanski A.: Clinical review 117: Hormonal determinants and disorders of peak bone mass in children.  
*J Clin Endocrinol Metab*. 2000 Nov;85(11):3951-63. Review
99. Tanner J.M. (1962): The development of the reproductive system.  
In: *Growth at Adolescence*. Tanner JM (ed.). Blackwell Scientific: Oxford, pp. 28-39
100. Terada M., Inaba M., Yano Y.: Growth-inhibitory effect of high glucose concentration on osteoblast-like cells.  
*Bone*. 1998;22:17-23
101. Valerio G., Del Puente A., Esposito-Del Puente A., Buono P., Mozzillo E., Franzese A.: The Lumbar Bone Mineral Density Is Affected by Long-Term Poor Metabolic Control in Adolescents with Type 1 Diabetes mellitus.  
*Horm Res*. 2002;58(6):266-72
102. Van der Sluis I.M., de Muinck Keizer-Schrama S.M.: Osteoporosis in childhood: bone density of children in health and disease. Review.  
*J Pediatr Endocrinol Metab*. 2001 Jul-Aug;14(7):817-32
103. Verhaeghe J., van Herck E., Visser W.J., Suiker A.M., Thomasset M., Einhorn T.A., Faierman E., Bouillon R.: Bone and mineral metabolism in BB rats with long-term diabetes. Decreased bone turnover and osteoporosis.  
*Diabetes*. 1990 Apr;39(4):477-82

104. Wabitsch M., Braun U., Heinze E., Muche R., Mayer H., Teller W., Fusch C.: Body composition in 5-18-y-old obese children and adolescents before and after weight reduction as assessed by deuterium dilution and bioelectrical impedance analysis. *Am J Clin Nutr.* 1996; 64: 1-6
105. Weber G., Beccaria L., de'Angelis M., Mora S., Galli L., Cazzuffi M.A., Turba F., Frisone F., Guarneri M.P., Chiumello G.: Bone mass in young patients with type I diabetes. *Bone Miner.* 1990 Jan;8(1):23-30
106. Wiederkehr M., Krapf R.: Metabolic and endocrine effects of metabolic acidosis in humans. *Swiss Med Wkly.* 2001 Mar 10;131(9-10):127-32. Review
107. Wiske P.S., Wentworth S.M., Norton J.A. Jr., Epstein S., Johnston C.C. Jr.: Evaluation of bone mass and growth in young diabetics. *Metabolism.* 1982 Aug;31(8):848-54
108. Writing Group for the ISCD Position Development Conference: Diagnosis of osteoporosis in men, premenopausal women, and children. *J Clin Densitom.* 2004 Spring;7(1):17-26. Review
109. Yakar S., Rosen C.J., Beamer W.G., Ackert-Bicknell C.L., Wu Y., Liu J.L., Ooi G.T., Setser J., Frystyk J., Boisclair Y.R., LeRoith D.: Circulating levels of IGF-I directly regulate bone growth and density. *J Clin Invest.* 2002 Sep;110(6):771-81
110. Zamora S.A., Belli D.C., Rizzoli R., Slosman D.O., Bonjour J.P.: Lower femoral neck bone mineral density in prepubertal former preterm girls. *Bone.* 2001 Nov;29(5):424-7
111. Ziegler R.: Calcium- und Knochenstoffwechsel  
In: Siegenthaler W. (Hrsg.): *Klinische Pathophysiologie*, 8. Auflage Thieme-Verlag, Stuttgart, 2001;294-328

## 8. Anhang

### 8.1. Verzeichnis der Abbildungen

Abb. 1: Natürlicher Verlauf des Typ I Diabetes mellitus modifiziert n. Scherbaum (□ 90) .....	3
Abb. 2: Auswirkungen des Insulinmangels auf den Knochen .....	6
Abb. 3: Schematische Darstellung des zellulären Knochensystems modifiziert n. Kruse (□ 55) .....	8
Abb. 4: Knochenbildung (Ossifikation) modifiziert n. Bucher und Wartenberg (□ 9) .....	9
Abb. 5: Knochenumbau (Modelling und Remodelling) .....	11
Abb. 6: Altersverteilung des T1DM-Kollektivs .....	27
Abb. 7: Prozentuale Verteilung der Pubertätsstadien .....	28
Abb. 8: Prozentuale Verteilung der Therapieformen.....	30
Abb. 9: XCT 2000, periphere Quantitative Computertomographie .....	36
Abb. 10: Messpunkte am distalen und proximalen Unterarm.....	37
Abb. 11: Körpergröße (T1DM-Kollektiv insgesamt) .....	45
Abb. 12: Body Mass Index (T1DM-Kollektiv insgesamt) .....	45
Abb. 13: Trabekuläre Dichte (T1DM-Kollektiv insgesamt) .....	50
Abb. 14: Gesamtknochendichte (T1DM-Kollektiv insgesamt) .....	51
Abb. 15: Cortikalisdichte (T1DM-Kollektiv insgesamt).....	53
Abb. 16: Gesamtknochenquerschnittsfläche (weibliche T1DM-Patienten).....	54
Abb. 17: Gesamtknochenquerschnittsfläche (männliche T1DM-Patienten) .....	55
Abb. 18: Cortikalisfläche (weibliche T1DM-Patienten).....	56
Abb. 19: Cortikalisfläche (männliche T1DM-Patienten).....	56
Abb. 20: Muskelfläche (weibliche T1DM-Patienten).....	57
Abb. 21: Muskelfläche (männliche T1DM-Patienten).....	58
Abb. 22: Lineare Darstellung (Cortikalis- und Muskelfläche).....	64
Abb. 23: Gesamtknochenquerschnittsfläche (weibliche T1DM-Patienten, Gr. A u. Gr. B) .	67
Abb. 24: Gesamtknochenquerschnittsfläche (männliche T1DM-Patienten, Gr. A u. Gr. B)	67
Abb. 25: Cortikalisfläche (weibliche T1DM-Patienten, Gr. A u. Gr. B) .....	68
Abb. 26: Cortikalisfläche (männliche T1DM-Patienten, Gr. A u. Gr. B) .....	68
Abb. 27: Muskelfläche (weibliche T1DM-Patienten, Gr. A u. Gr. B) .....	69
Abb. 28: Muskelfläche (männliche T1DM-Patienten, Gr. A u. Gr. B) .....	69
Abb. 29: Lineare Beziehung zw. Lean body mass (BIA) und Muskelfläche (pQCT).....	72
Abb. 30: Lineare Beziehung zw. Griffstärke und Muskelfläche .....	74

### 8.2. Verzeichnis der Tabellen

Tab. 1: Anthropometrische Daten (T1DM-Kollektiv insgesamt) .....	28
Tab. 2: Anthropometrische Daten (T1DM-Kollektiv unterteilt n. Geschlecht).....	28
Tab. 3: Diabetesspezifische Daten (T1DM-Kollektiv insgesamt) .....	29
Tab. 4: Diabetesspezifische Daten (T1DM-Kollektiv unterteilt n. Geschlecht) .....	30
Tab. 5: Besonderheiten der Anthropometrischen Daten.....	44
Tab. 6: Serum- und Urinparameter der Knochenformation und Resorption.....	47
Tab. 7: Trabekuläre Dichte (unterteilt n. Altersgruppen).....	50
Tab. 8: Gesamtknochendichte (unterteilt n. Altersgruppen) .....	51
Tab. 9: Cortikalisdichte (unterteilt n. Altersgruppen).....	52
Tab. 10: Gesamtknochenquerschnittsfläche (unterteilt n. Altersgruppen) .....	54
Tab. 11: Cortikalisfläche (unterteilt n. Altersgruppen).....	55
Tab. 12: Muskelfläche (unterteilt n. Altersgruppen).....	57
Tab. 13: Knochendichteparameter (weibliches T1DM-Kollektiv).....	59
Tab. 14: Knochendichteparameter (weibliches Referenz-Kollektiv) .....	59
Tab. 15: Knochen- und Muskelparameter (weibliches T1DM-Kollektiv) .....	60
Tab. 16: Knochen- und Muskelparameter (weibliches Referenz-Kollektiv) .....	60
Tab. 17: Distale und proximale SD-Werte (unterteilt n. Geschlecht).....	61

---

Tab. 18: Distale und proximale SD-Werte (unterteilt n. Tannerstadien).....	62
Tab. 19: Korrelationen (Muskel­fläche bzw. BMI mit Knochenparametern) .....	63
Tab. 20: Anthropometrische Daten (Gr. A vs. Gr. B).....	65
Tab. 21: Diabetesspezifische Daten (Gr. A vs. Gr. B).....	66
Tab. 22: Muskuloskeletale Parameter (T1DM-Kollektiv unterteilt n. Subgruppen) .....	66
Tab. 23: BIA-Messdaten (unterteilt n. Geschlecht) .....	70
Tab. 24: BIA-Messdaten (Gruppe A vs. Gruppe B) .....	71
Tab. 25: Korrelationen (Muskel- und Fettmasse) .....	71
Tab. 26: Korrelationen (BIA-Messdaten mit Knochenparametern) .....	71
Tab. 27: Griffstärke (T1DM-Kollektiv unterteilt n. Geschlecht).....	73
Tab. 28: Korrelation (Griffstärke mit Knochen-, Fett- und Muskelparametern) .....	73
Tab. 29: T1DM-Patienten mit zusätzlichen Erkrankungen bzw. Besonderheiten .....	76
Tab. 30: „besondere Fälle“ (Patienten Nr. 1-5).....	77
Tab. 31: Knochendichtemessungen bei juvenilen T1DM-Patienten .....	80

# Lebenslauf

## Persönliche Daten

**Name:** Isa Ev Dirlenbach  
**Geburtstag:** 23.01.1976  
**Geburtsort:** Niskayuna, N.Y., USA  
**Familienstand:** Ledig

## Berufliche Stationen

seit 10/2004

### Assistenzärztin (Pädiatrie)

Dr. med. S. Buderus, Abteilung für Kinder und Jugendmedizin, St.-Marienhospital Venusberg, Bonn

07/2003 – 09/2004

### Ärztin im Praktikum (Pädiatrie)

Priv.-Doz. Dr. med. C. Franz, Abteilung für Kinder und Jugendmedizin, St.-Marienhospital Venusberg, Bonn

## Hochschulstudium

12.11.2002

### Dritter Abschnitt der Ärztlichen Prüfung

Ludwig-Maximilians-Universität (LMU), München  
 Gesamtnote: 1,8

05/2002 – 09/2002

### 3. Tertial, Praktisches Jahr (Pädiatrie)

Prof. Dr. J.G. Schöber, Kinderklinik des Dritten Ordens, vormals Kinderklinik an der Lachnerstrasse, München

02/2002 – 05/2002

### 2. Tertial, Praktisches Jahr (Pädiatrie, Innere)

J.M. Lipton, MD, PhD; Chief, Div. of Pediatric Hematology/ Oncology, Schneider Children's Hospital, N.Y.C., USA

S. Bank, MD, Chief, Division of Gastroenterology, Long Island Jewish Medical Center, N.Y.C., USA

K.R. Rai, MD; Chief, Division of Hematology/Oncology, Long Island Jewish Medical Center, N.Y.C., USA

Prof. Dr. J. Bogner, Medizinische Poliklinik, Klinikum der Universität München

10/2001 – 02/2002

### 1. Tertial, Praktisches Jahr (Kinderchirurgie)

Prof. Dr. I. Joppich, Kinderchirurgische Klinik, Dr. von Haunersches Kinderspital, München

10/1999 – 09/2001

### Zweiter Abschnitt der Ärztlichen Prüfung

Ludwig-Maximilians-Universität (LMU), München

29.09.99

### United States Medical Licensing Examination

1. Abschnitt des Amerikanischen Examens (USMLE I)

04/1998 – 09/1999

**Erster Abschnitt der Ärztlichen Prüfung**  
Ruprecht-Karls-Universität (RKU), Heidelberg

04/1996 – 04/1998

**Ärztliche Vorprüfung**  
Ludwig-Maximilians-Universität (LMU), München

03.04.1996

**Beginn des Studiums der Humanmedizin**  
Ludwig-Maximilians-Universität (LMU), München

### **Nebentätigkeiten**

01/2001 – 01/2003

**VIP-Shuttle-Service**, BMW AG München

10/1999 – 03/2001

**Nachtdienste - Schlaflabor**, Medizinische Klinik,  
Klinikum Innenstadt (LMU), München

10/1999 – 03/2001

**Studentische Aushilfskraft**, Thorax Klinik, Heidelberg

### **Anstellung**

07/1995 – 03/1996

**Front Office Agent**, Ritz-Carlton Hotel,  
Laguna Niguel, Kalifornien, USA

### **Schulen**

1992 – 1995

**Abitur**, Staatliches Hilda-Gymnasium, Koblenz a. Rhein

1986 – 1992

Max-von-Laue-Gymnasium, Koblenz a. Rhein

1982 – 1986

Grundschule Winnigen a. d. Mosel

### **Sprachkenntnisse**

Englisch:

fließend in Wort und Schrift

Französisch:

fortgeschrittene Kenntnisse

### **Softwarekenntnisse**

Betriebssysteme:

Anwenderkenntnisse in Windows XP

Bürosoftware:

fortgeschrittene Kenntnisse in SPSS, MS-Office (Word,  
Excel, Power Point etc.)

### **Interessen**

Kunst, Reisen und Sport (Reiten, Volleyball, Fahrradfahren)