

Wenn der Diabetes «in den Knochen steckt»

Skelettale Beteiligung bei Zuckerkrankheit

Während makro- und mikrovaskuläre Schäden durch eine Diabeteserkrankung seit Längerem bekannt sind und therapeutisch im Fokus stehen, finden muskuloskelettale Beteiligungen weit weniger Aufmerksamkeit. Dabei gilt eine erhöhte Knochenbrüchigkeit bei sowohl Typ-1- als auch Typ-2-Diabetes mittlerweile als häufige und ernste Komplikation. Ein systematischer Review fasst den aktuellen Forschungsstand zum Zusammenhang zwischen Diabetes und Frakturrisiko zusammen.

Lancet Diabetes Endocrinology

Von den Auswirkungen einer Diabeteserkrankung auf die Knochengesundheit sind vor allem ältere Patienten betroffen, bei denen ohnehin mehrere Risikofaktoren für Stürze und Knochenfrakturen zusammentreffen können. Da sich ein Diabetes mellitus Typ 1 (T1DM) häufig bereits zu einem Zeitpunkt manifestiert, zu dem sich noch nicht die maximale Knochenmasse herausgebildet hat, wurde angenommen, dass fehlende anabolische Effekte von Insulin und anderen Faktoren dazu beitragen, dass die Knochenmasse auf einem niedrigeren Niveau bleibt. Auch bereits im Jugendalter an Typ-2-Diabetes (T2DM) erkrankte Personen weisen im weiteren Verlauf eine niedrigere Knochenmineraldichte (bone mineral density, BMD) auf. Allerdings besteht bei später erkrankten T2DM-Patienten, bei denen sich mittels DXA-Messungen

(DXA: dual-energy X-ray) durchaus normale BMD-Werte nachweisen lassen, ebenfalls eine erhöhte Knochenfragilität. Hinsichtlich der Aufklärung dieses scheinbaren Paradoxons konnte in letzter Zeit eine Reihe von diabetesbedingten Veränderungen auf zellulärer und struktureller beziehungsweise Matrixebene identifiziert werden, die etwa die Knochenmineralisierung, die Kollageneigenschaften und die mechanische Beschaffenheit des Knochengewebes betreffen und mit einer verminderten Knochenfestigkeit einhergehen, welche sich aber einer Erkennung mittels DXA-Scans meist entzieht (*Abbildung*). So liess sich zeigen, dass das Knochenmikromilieu ein eigenständiges Kompartiment darstellt, welches Knochenzellen und ihre Vorläufer, Adipozyten, Endothel- und Immunzellen sowie extrazelluläre Matrix umfasst und in dem Energiemetabolismus und Knochengesundheit eng miteinander verknüpft sind. Hierbei spielen unter anderem RANKL (receptor activator of NF- κ B) sowie der Wnt-vermittelte Signalweg inklusive seiner Inhibitoren Sklerostin und Dickkopf 1 eine massgebliche Rolle.

Voraussetzung für die kontinuierlichen Prozesse von Knochenumbau und -erneuerung ist das aufeinander abgestimmte Zusammenspiel von knochenresorbierenden Osteoklasten und knochenbildenden Osteoblasten. Bei Diabetespatienten ist dieser Knochenumsatz typischerweise reduziert. Neben Osteoklasten und Osteoblasten kann die Diabeteserkrankung sämtliche Knochenzelltypen in vielfältiger Weise in Mitleidenschaft ziehen und im Endeffekt zur Ausdehnung von Knochenmarkfettgewebe (bone marrow adipose tissue, BMAT) führen, was wiederum die vermehrte Bildung proinflammatorischer und osteoklastenbegünstigender Zytokine nach sich zieht. Hinzu kommt, dass die hyperglykämiebedingte Akkumulation von AGE (advanced glycation end products) zu einer Versteifung der Kollagenstrukturen führt, wodurch die Knochen ebenfalls weniger frakturresistent werden. Zudem wirkt sich eine gestörte mikrovaskuläre Durchblutung als häufige Diabeteskomplikation multifaktoriell ungünstig auf die skelettale Mikroarchitektur aus.

Risikofaktoren für Knochenbeteiligung

Laut einer Metaanalyse tragen Diabetespatienten gegenüber Gesunden ein um 32 Prozent (relatives Risiko [RR]: 1,32;

MERKSÄTZE

- ▶ Knochenerkrankungen mit Fragilitätsfrakturen sind bei lang andauerndem und unzureichend kontrolliertem Diabetes häufig und haben erhebliche Auswirkungen auf die Mobilität und die Mortalität der Patienten.
- ▶ Diabetes geht auf längere Sicht mit der Einlagerung von AGE (advanced glycation end products) in die Knochenmatrix, mit mikrovaskulären Schäden und mit der Entwicklung eines proinflammatorischen Zustands einher, welche in Kombination die Aktivität von Knochenzellen und Reparaturprozessen beeinträchtigen.
- ▶ Evidenz zur Wirksamkeit von knochenstoffwechselfördernden Medikamenten (Bisphosphonate, Denosumab) zur Behandlung von Knochenbrüchigkeit bei Diabetes stammt bis anhin lediglich aus Post-hoc-Analysen.
- ▶ Neben einer optimalen Blutzuckerkontrolle sollten die Vermeidung oder die Behandlung vaskulärer Komplikationen und die Prävention von Sturzereignissen im Fokus stehen.
- ▶ Der Einsatz von Antidiabetika mit günstigem Sicherheitsprofil bezüglich der Knochenmasse und des Sturzrisikos kann dazu beitragen, Knochenfrakturen bei Diabetikern zu verhindern.

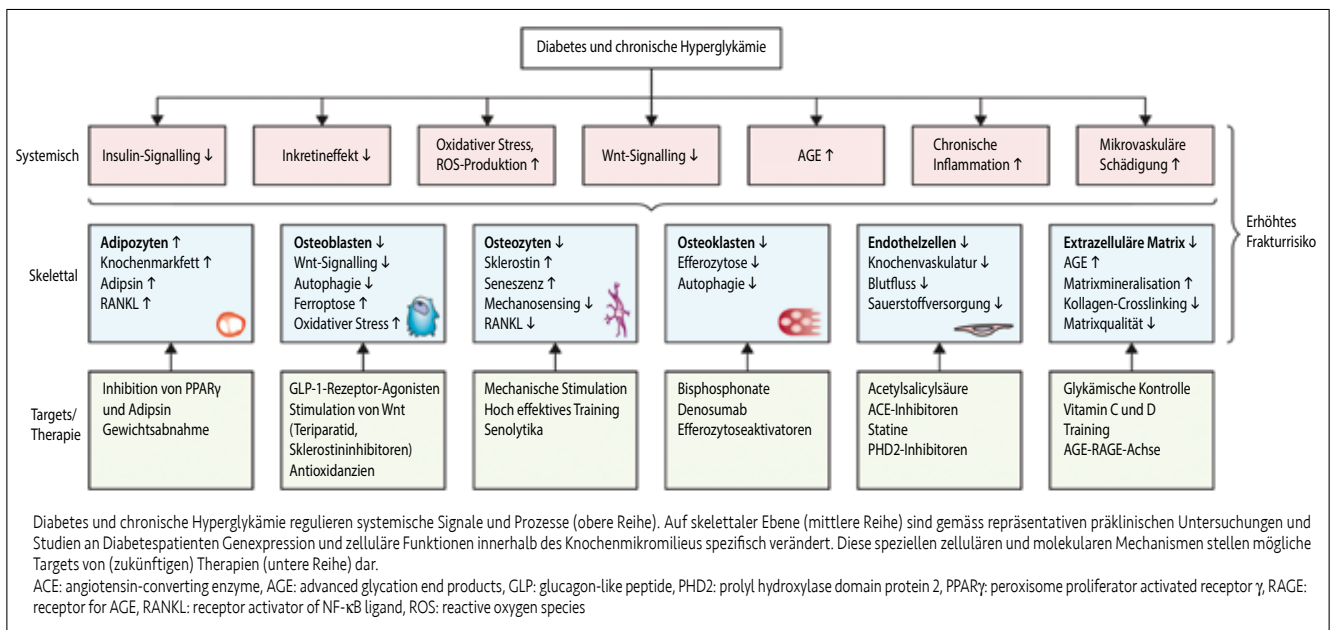


Abbildung: Zelluläre und molekulare Mechanismen, die zu erhöhter Knochenbrüchigkeit bei Diabetes beitragen (nach Hofbauer LC et al.)

95%-Konfidenzintervall [KI]: 1,17–1,48) höheres Risiko für Knochenbrüche jeglicher Art, wobei Patienten mit T1DM (RR: 1,51; 95%-KI: 1,35–1,68) gefährdeter sind als solche mit T2DM (RR: 1,22; 95%-KI: 1,13–1,21). Diabetesbedingte Knochenschäden und die daraus folgende erhöhte Frakturrisiko treten häufig bei langer Erkrankungsdauer und schlecht eingestellten Blutzuckerwerten auf und haben erhebliche Auswirkungen auf die Mobilität und die Mortalität des jeweiligen Patienten wie auch auf die sozioökonomischen Belastungen für das Gesundheitswesen. Hinzu kommt, dass die eingeschränkte Mobilität nach chirurgischer Frakturversorgung bei Diabetespatienten ihrerseits Stoffwechselfunktionen und die Blutzuckerkontrolle sowie mithin Wund- und Knochenheilungsprozesse erheblich beeinträchtigt.

Osteoporosebedingte Knochenbrüche bei Diabetespatienten können ubiquitär auftreten, betreffen aber bei beiden Diabetestypen bevorzugt die Hüfte. Neben der Diabeteserkrankung selbst als unabhängigen Risikofaktor erhöhen bei T1DM- und T2DM-Patienten ähnlich wie bei Personen ohne Diabetes weitere Faktoren das Frakturrisiko, darunter niedrige BMD, Frakturen in der Familienanamnese, Alter und weibliches Geschlecht. Darüber hinaus steigern bei Diabetespatienten vermehrte Sturzereignisse, wie sie unter anderem bedingt durch Hypoglykämieepisoden unter Insulin-beziehungsweise Sulfonylharnstofftherapie oder aber bei diabetischer peripherer Neuropathie, grossen glykämischen Schwankungen, Vitamin-D-Mangel oder Sarkopenie auftreten können, das Risiko für periphere Knochenbrüche. Bekannt ist, dass Insulin die Knochenbildung fördert, und dass sich die Insulinausschüttung nach Glukosezufuhr bei Gesunden und bei T2DM-Patienten positiv auf die BMD auswirkt. Insofern kann umgekehrt davon ausgegangen werden, dass Insulinmangel bei T1DM und Hyperinsulinämie mit Insulinresistenz im frühen T2DM-Stadium die BMD beeinträchtigen und das Frakturrisiko erhöhen.

Trotz der bekannten Unterschiede hinsichtlich ihrer Knochenmasse stellt die Identifikation von Diabetespatienten mit ho-

hem Frakturrisiko eine Herausforderung dar, denn unter Verwendung des häufig zu diesem Zweck eingesetzten Fracture Risk Assessment Tool (FRAX) wird das Risiko für grössere osteoporotische und Hüftfrakturen regelmässig unterschätzt. Das heisst allerdings nicht, dass die Evaluierung der BMD mittels DXA oder des 10-Jahres-Frakturrisikos mittels FRAX bei Diabetespatienten wertlos ist, denn auch bei ihnen steigt das relative Risiko für Knochenbrüche wie in der Allgemeinpopulation proportional mit der jeweiligen Veränderung der BMD, des Trabecular Bone Score (TBS) oder des FRAX-Wertes an. Das absolute Risiko bei jedem ermittelten BMD- oder FRAX-Wert ist bei ihnen allerdings jeweils um etwa 30 bis 50 Prozent höher. Um diesem Umstand Rechnung zu tragen, wurde für T2DM-Patienten vorgeschlagen, bei der Interpretation der BMD einen Korrekturfaktor von 0,5 zu berücksichtigen. Das heisst, dass bei ihnen das Frakturrisiko, welches sich aus einem T-Score von –2,0 ergibt, demjenigen von Gesunden mit einem T-Score von –2,5 gleichzusetzen ist.

Skelettale Effekte von Antidiabetika

Eine unzureichende Blutzuckerkontrolle ist eng mit einer erhöhten Knochenfragilität assoziiert. Die HbA_{1c}-Schwellenwerte, ab denen das Frakturrisiko merklich steigt, liegen für T1DM bei 7,9 Prozent (63 mmol/mol) und für T2DM bei 9 Prozent (75 mmol/mol). Bei Patienten mit lang andauernder und komplikationsbehafteter Diabeteserkrankung, bei denen bereits eine erhöhte Sturzneigung besteht, muss allerdings der Nutzen einer strikten medikamentösen antiglykämischen Therapie gegen die Gefährdung durch hypoglykämische Episoden abgewogen werden, welche zu kardiovaskulären Ereignissen führen und das Sturzrisiko noch weiter steigern können.

Metformin als Erstlinienmedikament bei T2DM übt einen positiven oder zumindest neutralen Effekt auf BMD und Frakturrisiko aus. Auch DPP-4-Hemmer (DPP: Dipeptidylpeptidase) gelten hinsichtlich der Knochengesundheit als sichere Substanzen und sind wegen ihres oralen Applikations-

weges, ihrer kardiovaskulären Sicherheit und ihres niedrigen Hypoglykämierisikos besonders bei älteren Patienten geeignet. Die derzeit zur Zweitlinientherapie empfohlenen GLP-1-Rezeptor-Agonisten (GLP: glucagon-like peptide) und SGLT2-Hemmer (SGLT2: sodium-glucose linked transporter 2) scheinen weder den Knochenstoffwechsel zu beeinflussen noch das Frakturrisiko zu erhöhen. Vorsicht ist allerdings beim Einsatz der vielfach in der Second-line-Therapie verwendeten Sulfonylharnstoffe geboten, da sie häufig Hypoglykämieepisoden auslösen. In diesem Zusammenhang berichtete eine Studie über ein bei männlichen Diabetespatienten unter Sulfonylharnstoffen gegenüber ihren normoglykämischen Geschlechtsgenossen um 66 Prozent erhöhtes Risiko für nicht die Wirbelsäule betreffende Frakturen. Des Weiteren steigt unter Glitazonen trotz ihrer positiven Effekte auf die Insulinresistenz das Frakturrisiko an, und zwar etwa 12 bis 14 Monate nach Behandlungsbeginn und in Abhängigkeit von der kumulativen Exposition.

Für T1DM-Patienten wie auch für viele Patienten mit fortgeschrittenem T2DM stellen Insuline die einzige verbleibende medikamentöse Therapieoption dar. Die Ergebnisse mehrerer Studien weisen im Vergleich zu anderen Antidiabetika auf ein vermehrtes Auftreten von Knochenbrüchen bei insulinbehandelten T2DM-Patienten hin. Trotz der bei ihnen generell höheren BMD war das Risiko für nicht vertebrale Frakturen bei T2DM-Patienten im Vergleich mit nicht an Diabetes erkrankten Personen um 30 Prozent, in der insulinbehandelten Subgruppe sogar um 50 Prozent erhöht. Allerdings ist nicht auszuschließen, dass das erhöhte Frakturrisiko unter Insulintherapie direkt auf Diabeteskomplikationen zurückgeht, welche eine aggressivere Therapiestrategie erfordern, die ihrerseits zu einer erhöhten Wahrscheinlichkeit für Hypoglykämieereignisse und infolgedessen zu erhöhter Sturzneigung führt. Des Weiteren können zusätzlich zur antiglykämischen Therapie verabreichte Medikamente den Knochenstoffwechsel und das Frakturrisiko bei Diabetespatienten beeinflussen. So gelten etwa trizyklische Antidepressiva und Diuretika als Medikamente, unter denen es häufiger zu Stürzen und mithin öfter zu Knochenbrüchen kommen kann, während Thiazid-diuretika und Statine die BMD zu erhöhen scheinen.

Empfehlungen zur Prävention und Therapie

Um die Knochenfestigkeit bei Diabetespatienten beurteilen zu können, ist eine umfangreiche Betrachtung derjenigen Risikofaktoren erforderlich, welche sich zu bereits aufgrund ihres Alters oder anderer knochenbruchrelevanter Umstände bestehenden gesellen. Die Knochenfestigkeit wird umso mehr beeinträchtigt, je länger die Diabeteserkrankung dauert. Auch bei jüngeren Patienten werden deshalb in Abhängigkeit von Komorbiditäten (z. B. Zöliakie) oder Komplikationen in regelmäßigen Abständen neben DXA-Scans zur Bestimmung der BMD Laboruntersuchungen empfohlen, um andere Risikofaktoren wie Hypogonadismus oder Osteoporose zu detektieren. Zu achten ist unbedingt auf vaskuläre Begleiterscheinungen wie diabetische Neuropathie, Retinopathie oder Nephropathie und periphere Gefässerkrankungen, welche als unabhängige Risikofaktoren für Frakturen gelten und auf-

grund von damit einhergehenden Gangstörungen das Sturzrisiko erhöhen.

Gewichtsabnahme und Ernährungsinterventionen fungieren als Eckpfeiler im Diabetesmanagement. Obwohl keine spezifische Diät zur Prävention von Knochenschwund bei T2DM empfohlen werden kann, gilt eine altersangepasste Zufuhr von Protein, Kalzium (Supplementierung bei einer Aufnahme < 1–2 g/Tag über die Nahrung) und Vitamin D (Supplementierung bei Serum-25-Hydroxyvitamin-D-Konzentrationen < 20 ng/ml; 400–800 IE/Tag, bei Adipositas und Malabsorption \leq 4000 IE/Tag) als ratsam. Da aber die alleinige Gewichtsreduktion bei adipösen Personen die Knochengesundheit eher beeinträchtigt, ist zusätzlich vermehrte körperliche Aktivität anzustreben.

Zur Wirksamkeit und Sicherheit von Osteoporosemedikamenten bei Diabetespatienten existieren keine Daten aus randomisierten, kontrollierten Studien. Post-hoc-Analysen bescheinigen einzelnen Bisphosphonaten allerdings eine Effektivität, welche entweder derjenigen bei Nichtdiabetikern entspricht (Alendronat) oder bei T2DM-Patienten sogar höher war (Raloxifen). Die entsprechenden Daten für Denosumab waren dagegen widersprüchlich. Grundsätzlich sind die meisten Bisphosphonate bei eingeschränkter Nierenfunktion, von der ältere Diabetespatienten mit fortgeschrittener Erkrankung häufig betroffen sind, kontraindiziert. Angesichts des niedrigen Knochenumsatzes bei Diabetikern könnte eine anabolische Therapie eine Alternative zu Bisphosphonaten darstellen. Positive Resultate bezüglich BMD, TBS und Frakturrisiko konnten in Studien mit Teriparatid, Abaloparatid und dem Sklerostininhibitor Romosozumab erzielt werden.

Zur Primärprävention sollten T2DM-Patienten mit einem T-Score \leq 2,0 in Abhängigkeit von der Nierenfunktion, von bestehenden Komorbiditäten sowie von individuellen Präferenzen eine antiresorptive Therapie mit entweder Bisphosphonaten oder Denosumab erhalten. Allerdings ist die zugrunde liegende Evidenz hier eher schwach. Bei kürzlich erlittener Wirbel- oder Hüftfraktur kann eine präventive anabolische Therapie mit Teriparatid, Abaloparatid oder Romosozumab in Erwägung gezogen werden. Bei Diabetespatienten, die wegen Knochenbrüchen im Spital behandelt werden, sollten noch vor der Entlassung eine adäquate Vitamin-D-Supplementierung und eine spezifische Osteoporosetherapie begonnen sowie für den Zeitraum nach der Rehabilitation deren regelmäßige Nachjustierung organisiert werden. ▲

Ralf Behrens

Quelle: Hofbauer LC et al.: Bone fragility in diabetes: novel concepts and clinical implications. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2022 Jan 28;S2213-8587(21)00347-8. doi: 10.1016/S2213-8587(21)00347-8. Epub ahead of print. PMID: 35101185.

Interessenlage: Die Autoren der referierten Übersichtsarbeit geben an, zum Teil finanzielle Unterstützung, Beraterhonorare und/oder Reisekostenerstattungen von Forschungsorganisationen und Verbänden beziehungsweise Pharmaunternehmen erhalten zu haben.