

Einfluss der aktuellen endokrinologischen Parameter und der  
Stoffwechseleinstellung bei Patienten mit Typ 1 Diabetes  
mellitus auf Parameter des Knochenstoffwechsels und auf die  
Knochendichte

**Dissertation**

Zur Erlangung des akademischen Grades  
Doctor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt dem Rat der Medizinischen Fakultät der  
Friedrich-Schiller-Universität Jena

von Sabine Lodes  
geb. am 14.06.1983 in Saalfeld/Saale

Gutachter:

1. Prof. Dr. med. Gert Hein
2. PD Dr. med. Andreas Roth
3. Prof. Dr. med. Uwe Lange

Tag der öffentlichen Verteidigung: 05.03.2013

## Abkürzungsverzeichnis

### Abkürzungsverzeichnis

a	Jahr
Abb.	Abbildung
ADA	American Diabetes Association
AGE	Advanced Glycation Endproduct
AP	alkalische Phosphatase
BMI	body mass index [kg/m <sup>2</sup> ]
BMD	bone mineral density / Knochendichte
BSG	Blutsenkungsgeschwindigkeit
bzw.	Beziehungsweise
ca.	zirka
CTX	C-terminal telopeptide of type I collagen
CRP	C-reaktives Protein
hsCrP	high sensitive C-reaktives Protein
CO	Cortisol
d	Tag
DDG	Deutsche Diabetes Gesellschaft
DM	Diabetes mellitus
T1DM	Diabetes mellitus Typ 1
T2DM	Diabetes mellitus Typ 2
DXA	dual X-ray absorptiometrie = duale Photonenabsorptionmessung
GFR	glomeruläre Filtrationsrate

## Abkürzungsverzeichnis

GGT	Gammaglutamyltransferase
GK	Ganzkörper
HLA	human leucocyte antigen
HbA <sub>1c</sub>	glykosyliertes Hämoglobin A <sub>1c</sub>
HPA	hypothalamic- pituary- adrenal-Axis; (Hypothalamus-Hypophysen- Nebennierenrinden-Achse)
IGF	Insulin-like-growth Factor
IGFBP	Insulin-like-growth Factor binding Protein
KG	Kontrollgruppe
LJ	Lebensjahr
LWK	Lendenwirbelkörper
LWS	Lendenwirbelsäule
MDRD	Modification of Diet in Renal Disease
min	Minute
n	Anzahl
NDS	Neuropathie Defizit Score
NSS	Neuropathie Symptom Score
o. g.	oben genannt
OC	Osteocalcin
OPG	Osteoprotegerin
OS	Ostase
p	Irrtumswahrscheinlichkeit
pAVK	periphere arterielle Verschlusskrankheit

## Abkürzungsverzeichnis

PTH	Parathormon
iPTH	intaktes Parathormon
F	proximaler Femur
RANK	Receptor Activator of NF- $\kappa$ B
RANKL	Receptor Activator of NF- $\kappa$ B Ligand
SD	standard deviation = Standardabweichung
SH	Schenkelhals
Tab.	Tabelle
TLR	Toll like Receptor
TSH	thyroideastimulierendes Hormon, syn. Thyreotropin
u. a.	unter anderem
Vit-D	Vitamin D
1,25-Vit-D	Dihydroxycholecalciferol; Calcitriol
25-Vit-D	Hydroxycholecalciferol; Calcidiol
vgl.	vergleiche
vs.	versus
WHO	World Health Organisation = Weltgesundheitsorganisation

# Inhaltsverzeichnis

## **Inhaltsverzeichnis**

Abkürzungsverzeichnis .....	1
Zusammenfassung .....	7
1. Einleitung .....	9
1.1. Osteoporose .....	9
1.1.1 Definition, Epidemiologie.....	9
1.1.2 Diagnose .....	9
1.1.3 Therapie und Prophylaxe der Osteoporose: .....	13
1.2 Physiologie des Knochenstoffwechsels.....	13
1.2.1 Vitamin D.....	14
1.2.2 Calcitonin .....	16
1.2.3 Der Wnt/Beta-Catenin-Signaltransduktionsweg.....	16
1.2.4 Parathormon.....	17
1.2.5 IGF-1 .....	17
1.2.6 OPG/RANKL/RANK-System .....	18
1.3 Diabetes mellitus .....	19
1.3.1 Definition, Epidemiologie, Therapie .....	19
1.3.2 Diabetische Folgeerkrankungen.....	21
1.4 Die HPA-Achse und die Wirkungen der Glucocorticoide .....	22
1.5 Osteoporose bei Patienten mit Diabetes mellitus .....	23
2. Problemstellung.....	28
3. Patienten und Methoden.....	29
3.1 Datenerfassung .....	29
3.2 Studienkollektiv.....	29
3.3 Messungen und Berechnungen.....	30
3.4 Labormethoden.....	31
3.4.1 Glykosyliertes Hämoglobin A1c.....	32

## Inhaltsverzeichnis

3.4.2 Glucose .....	32
3.4.3 Osteocalcin.....	32
3.4.4 Ostase.....	32
3.4.5 C-terminal telopeptide of type I collagen .....	32
3.4.6 ionisiertes Calcium; Calcium.....	33
3.4.7 Kreatinin .....	33
3.4.8 Cortisol.....	33
3.4.9 Insulin-like Growth Factor (IGF-1) .....	33
3.4.10 intaktes Parathormon (iPTH).....	33
3.4.11 25-Hydroxy-Vitamin-D (25-VD).....	33
3.4.12 1,25-Dihydroxy-Vitamin-D (1,25-VD).....	34
3.4.13 Gesamt-Testosteron .....	34
3.4.14 Freies Testosteron .....	34
3.5 Statistik.....	34
3.5.1 Poweranalyse .....	34
3.5.2 Statistische Auswertung.....	35
3.6 Fragebogen und klinische Untersuchung .....	35
4. Ergebnisse .....	37
4.1 Klinische Charakteristika .....	37
4.2 Vergleich der Knochendichte Typ 1 Diabetes vs. Kontrollgruppe .....	38
4.3 Vergleich der Knochenbauparameter Typ 1 Diabetes vs. Kontrollgruppe .....	40
4.4 Unterschiede bei Cortisol, IGF-1, iPTH und den Vitamin-D-Metaboliten bei Typ 1 Diabetikern vs. Kontrollgruppe .....	41
4.5 Einfluss der aktuellen Stoffwechselkontrolle auf Knochendichte, Knochenbauparameter und endokrinologische Parameter bei Probanden mit Typ 1 Diabetes mellitus .....	43
4.6 Einfluss von Cortisol, Testosteron und Vitamin D-Metaboliten auf die Knochendichte und die Knochenbauparameter .....	47

## Inhaltsverzeichnis

4.7 Einfluss der aktuellen Medikation auf die Knochendichte bei Frauen mit Typ 1 Diabetes mellitus .....	48
5. Diskussion .....	50
5.1. Allgemeines .....	50
5.2 Vergleich der Patienten mit Typ 1 Diabetes mellitus (T1DM) mit der Kontrollgruppe 51	
5.2.1 Knochendichte .....	51
5.2.2 Knochenbauparameter .....	54
5.2.3 Unterschiede bei ausgewählten endokrinologischen Parametern .....	55
5.3 Der Einfluss der aktuellen Stoffwechselkontrolle .....	60
5.3.1 Knochendichte .....	60
5.3.2 Knochenbauparameter und endokrinologische Parameter.....	61
5.4 Einfluss ausgewählter endokrinologischer Parameter .....	63
5.4.1 Knochendichte .....	63
5.4.2 Knochenbauparameter .....	64
5.5 Diabetes mellitus Typ 1 und Knochen – die eigenen Studienergebnisse im Gesamtkontext der aktuellen Studienlage .....	65
6. Schlussfolgerungen .....	70
7. Literaturverzeichnis.....	74
8. Anhang .....	108



### **Zusammenfassung**

**Problemstellung:** Der Knochenstoffwechsel bei Patienten mit Typ 1 Diabetes mellitus ist durch multiple Abweichungen gegenüber Stoffwechselgesunden gekennzeichnet. Ziel dieser Arbeit war es Veränderungen der Knochendichte sowie der Knochenstoffwechselfparameter im Vergleich zu einem stoffwechselgesunden Kontrollkollektiv zu bestimmen und in diesem Zusammenhang den Einfluss der aktuellen Stoffwechselkontrolle sowie aktueller endokrinologischer Parameter auf diese zu untersuchen.

**Methodik:** 128 Patienten mit Typ 1 Diabetes mellitus (63 Männer, 65 Frauen) wurden in einer monozentrischen Fall-Kontroll-Studie untersucht. Als Vergleich wurde eine stoffwechselgesunde alters- und BMI-gematchte Kontrollgruppe (39 Männer, 38 Frauen) herangezogen. Mittels eines ausführlichen Fragebogens wurden bestehende Risikofaktoren, welche sich aus Lebensweise, Erkrankungen und medikamentöser Therapie zusammensetzten, erfragt.

Durch das Dual-Energy-X-Ray-(DXA)-Verfahren wurde die Knochendichte an Lendenwirbelsäule (LWS), linkem und rechtem proximalen Femur, linkem und rechtem Schenkelhals sowie gesamten Körper ermittelt. Desweiteren wurden Blutproben vom nüchternen Probanden entnommen und daraus Osteocalcin, das C-terminale Telopeptid (CTX), Glucose, HbA1c, Cortisol, IGF-1, iPTH, Testosteron, 25VD und 1,25VD bestimmt. Es erfolgte eine geschlechtergetrennte Auswertung der Daten. Mann-Whitney-U-Tests, Korrelationsanalysen, univariate Analysen sowie lineare und logistische Regressionsanalysen sind zur statistischen Auswertung genutzt worden.

**Ergebnisse:** Bei Frauen mit Typ 1 Diabetes mellitus konnte im Vergleich zur Kontrollgruppe eine verminderte Knochendichte am linken proximalen Femur, linken Schenkelhals sowie bei der Gesamtkörpermessung gefunden werden. Die LWS war davon nicht betroffen. Männer mit Typ 1 Diabetes mellitus unterschieden sich im Vergleich zur Kontrollgruppe nicht signifikant. Männer und Frauen mit Diabetes mellitus Typ 1 wiesen signifikant niedrigere Werte von Osteocalcin und IGF-1 im Vergleich zu stoffwechselgesunden Probanden auf. Die Werte für Cortisol waren im Vergleich signifikant höher. Bei den männlichen Probanden mit Typ 1 Diabetes mellitus konnten außerdem erniedrigte Serum-Werte von CTX, iPTH, 25-VD und 1,25-VD im Vergleich zum Kontrollkollektiv dargestellt werden. Die aktuelle Stoffwechselkontrolle korrelierte bei Typ 1 Diabetikern beider Geschlechter nicht mit der

## Zusammenfassung

Knochendichte. Eine Korrelation zu den Knochenumbauparametern konnte bei Frauen mit Typ 1 Diabetes mellitus ebenfalls nicht festgestellt werden. Bei den Männern gingen erhöhte HbA1c-Werten mit niedrigeren Werten für iPTH und 25-Hydroxyvitamin-D einher. Probanden mit hohen Nüchtern-Glucose-Werten wiesen niedrige Osteocalcin-Werten auf. Auch die aktuellen endokrinologischen Werte zeigten keine Beziehung zur Knochendichte. Männer mit T1DM wiesen bei hohen Cortisolspiegeln niedrige Osteocalcinsерumwerte auf. Eine Beeinflussung der Knochendichte durch Beta-, AT1-Blocker, ACE-Hemmer, Statine und Thiazide ließ sich nicht darstellen. Jedoch fand sich in der Subgruppenanalyse der Frauen, die niemals Kontrazeptiva eingenommen hatten, bei Typ 1 Diabetikern eine signifikant niedrigere Knochendichte an allen Messstellen als bei den stoffwechselgesunden Kontrollprobanden. In der Subgruppe der Frauen, die Kontrazeptiva mindestens für ein Jahr eingenommen hatten zeigte sich kein signifikanter Unterschied bei der Knochendichte gegenüber der Kontrollgruppe.

Schlussfolgerungen: Prämenopausale Frauen mit Typ 1 Diabetes mellitus haben eine erniedrigte Knochendichte. Sie weisen einen verminderten Knochenaufbau bei gleich bleibendem Abbau auf. Die Einnahme von Kontrazeptiva könnte der Verringerung der Knochendichte entgegenwirken. Männlichen T1DM-Patienten unterscheiden sich nicht hinsichtlich der Knochendichte von dem stoffwechselgesunden Kontrollkollektiv. Es finden sich allerdings multiple endokrinologische Veränderungen bei beiden Geschlechtern mit Typ-1 Diabetes mellitus im Vergleich zur Kontrollgruppe. Diese werden teilweise durch die aktuelle Stoffwechselkontrolle beeinflusst. Das Diabetes mellitus Typ 1 mit einer subklinischen chronischen Entzündung einhergeht konnte in mehreren Studien bereits belegt werden. Parameter dafür sind zum Beispiel TNF-alpha und hsCrP. Diese werden über komplexe Regelsysteme gesteuert, welche in der eigenen Untersuchung Veränderungen aufwiesen. Diese Veränderungen können, aufbauend auf anderen Studienergebnissen, eine subklinische chronische Entzündung hervorrufen.

Insgesamt deutet alles darauf hin, dass sowohl die Veränderungen bei der Knochendichte als auch die endokrinologischen Veränderungen, welche sich letztendlich auch auf den Knochen auswirken, durch diese subklinische chronische Entzündung hervorgerufen werden. Damit weist Diabetes mellitus Typ 1 Parallelen zu anderen chronisch entzündlichen Erkrankungen auf, die ebenfalls mit einer erniedrigten Knochendichte und einem höheren Frakturrisiko einhergehen.

### **1. Einleitung**

#### **1.1. Osteoporose**

##### **1.1.1 Definition, Epidemiologie**

Die Osteoporose ist eine systemische Skeletterkrankung, charakterisiert durch eine niedrige Knochenmasse und mikroarchitektonische Verschlechterung des Knochengewebes, mit entsprechend reduzierter Festigkeit und erhöhter Frakturneigung (Consensus Development Conference 1993). Osteoporose ist heute ein weltweites Gesundheitsproblem und wurde deshalb von der WHO als eine der 10 wichtigsten Volkskrankheiten eingestuft. Sie betrifft vor allem ältere postmenopausale Frauen. In Deutschland wird die Prävalenz auf ca. 7-19% geschätzt (Kanis und Reginster 2008). Die Gesamtprävalenz in Deutschland beträgt ungefähr 4 bis 7 Millionen Menschen (O'Neill 1996). Je nachdem wie die Lebenserwartung der Bevölkerung und die genetischen wie auch soziokulturellen Unterschiede sind, variiert auch die Häufigkeit des Auftretens (Bartl 2001). Bedingt durch Frakturen und deren Komplikationen ist die Osteoporose eine der Hauptgründe für Morbidität und Mortalität. Osteoporotische Frakturen kommen hauptsächlich an der Wirbelsäule, dem proximalen Femur, Humerus oder distalem Unterarm vor (Melton et al 1988). Eine von 3 postmenopausalen Frauen und einer von 5 Männern über dem fünfzigsten Lebensjahr wird eine osteoporotische Fraktur erleiden (Melton et al 1997[1]). 2003 lagen die Kosten, die durch Osteoporose verursacht wurden bei ungefähr 5,4 Milliarden Euro und damit wurden für die Behandlung der Osteoporose 3,5% der Gesamtgesundheitsausgaben aller gesetzlichen und privaten Krankenkassen ausgegeben (Häussler et al. 2007). Aufgrund der demographischen Entwicklung kann in den folgenden Jahren die Anzahl der osteoporotischen Frakturen noch bedeutend zunehmen (Gabriel et al. 2002).

##### **1.1.2 Diagnose**

Die Diagnostik der Osteoporose stützt sich auf die ausführliche Anamnese, insbesondere mit Blick auf die Risikofaktoren, auf das klinische Bild, die Laborwerte und die radiologischen Untersuchungen. In besonderen Fällen kann auch eine Knochenbiopsie und histologische Beurteilung notwendig sein.

### 1.1.2.1 Risikofaktoren

Die sorgfältige Anamnese bei Erstvorstellung mit Eruiierung von Risikofaktoren sowie die klinische Untersuchung sind bedeutsam für die Diagnosestellung.

Weiterhin muss nach bestehenden Grunderkrankungen mit Einfluß auf den Knochenstoffwechsel gefragt werden. So konnte bei verschiedenen Erkrankungen eine Erhöhung des Frakturrisikos nachgewiesen werden, wie etwa bei Hyperthyreose (Jamal et al. 2005), Epilepsie (Vestergaard 2005), Cushing-Syndrom (Chiodini et al. 2009), Depression (Lewis et al. 2007), Rheumatoider Arthritis (Baskan et al. 2007), Hypogonadismus des Mannes (Fink et al. 2006) sowie bei Diabetes mellitus Typ 1 (Strotmeyer et al. 2006, Danielson et al. 2008, Vestergaard et al. 2008). Kanis und Mitarbeiter konnten 2004 zeigen, dass Männer wie auch Frauen, deren Eltern bereits osteoporotische Frakturen erlitten hatten, ebenfalls ein erhöhtes Risiko für diese hatten.

Auch die Hautfarbe spielt eine entscheidende Rolle, so fanden sich bei Kaukasiern höhere Frakturraten als bei Farbigen (Melton et al. 1997 [2]).

Zudem sollte eine genaue Medikamentenanamnese erhoben werden, da z.B. Glukokortikoide (Lukert und Raisz 1994, Delany et al. 1994) mit einer verminderten Knochendichte und einem erhöhten Frakturrisiko einhergehen. Auch für Heparine (Bardin und Lequesnem 1989), Trizyklische Antidepressiva (Lewis et al. 2007) Glitazone (Kahn et al. 2006) sowie Aromataseinhibitoren bei postmenopausalen Frauen (Mincey et al. 2006, Coleman et al. 2007) ist dieser Zusammenhang beschrieben. Ein positiver Einfluss auf die Knochendichte wurde bei der Einnahme von Thiaziden (LaCroix et al. 2000) und östrogenhaltiger Kontrazeptiva (Lunt et al. 1998) festgestellt. In den Leitlinien der DVO werden auch Sedativa und orthostaseauslösende Medikamente aufgeführt, da diese nachweislich das Sturzrisiko erhöhen und somit für Frakturen prädisponieren (DVO 2009).

Faktoren der Lebensführung, und somit beeinflussbar, sind Kachexie (Colon-Emeric et al. 2002, Joakimsen et al. 1998) Kalzium- und/oder Vitamin-D-Mangel (Chapuy et al. 1992, Isaia et al. 2003, Diez-Perez et al. 2007), Immobilität (Cummings et al. 2009) sowie übermäßiger und regelmäßiger Nikotin- (Kanis et al. 2005 [2]) und/oder Alkoholkonsum (Kanis et al. 2005 [1]).

## Einleitung

Klinisch können ein akuter aber auch chronischer Rückenschmerz in Zusammenhang mit einer Größenabnahme, das sog. „Tannenbaumphänomen“, der „Witwenbuckel“, der „osteoporotische Trommelbauch“ sowie eine Verminderung des Rippenbogen-Beckenkamm-Abstandes wegweisend sein. Zu dieser Manifestation kommt es allerdings erst nach Sinterungen der Wirbelkörper (Bartl 2001, Pollähne et al. 1996).

### 1.1.2.2 Symptome

Die Symptome einer Osteoporose sind vielfältig. Sie können sich in Form von abnormer Frakturneigung zeigen, d.h. dass Brüche schon unter geringer Belastung oder Gewalteinwirkung auftreten. Weiterhin kann es zu osteoporotischen Wirbelkörperverformungen kommen, z.B. Fisch-, oder Keilwirbelbildungen, die zur typischen Körperhaltung führen: Hyperkyphose (Gibbusbildung) und Hyperlordose der Lendenwirbeläule mit Größenabnahme (Verringerung des Hand-Boden-Abstandes im Stehen). Zu chronischen Schmerzen kommt es meist durch die Wirbelkörperverformungen an sich, die zu lokaler Fehlbelastung mit muskulärer Dysbalance führen. Oder durch vertebrale Trümmerfrakturen mit subperiostalen und subligamentären Blutungen und Nervenkompressionen. Zudem kann es zu sekundären Arthrosen, Ansatzmyotendinosen und damit zu starken funktionellen Einschränkungen kommen (Lohr und Keppler 2004). Als Folge davon ist die Lebensqualität vieler Osteoporose-Patienten eingeschränkt (Borgström et al 2006).

Jedoch nicht nur oben beschriebene Frakturen werden zu den osteoporotischen Frakturen gezählt. Es zeigte sich, dass bei niedriger Knochendichte das Risiko für Frakturen aller Art steigt (Kanis et al 2004[3]).

### 1.1.2.3 Röntgenbefund

Die konventionelle Röntgendiagnostik wird häufig zu Diagnosezwecken herangezogen, ist aber kein Verfahren zur Früherkennung der Osteoporose. Erst bei einer Demineralisation von 20-40% kann eine Osteoporose erkannt werden. Zudem sind die konventionell-radiologisch beschriebenen Osteoporosekriterien, wie erhöhte Strahlentransparenz, strähnige Spongiosastruktur, Betonung der Grund- und Deckplatten, sowie die Reduktion der kortikalen Dicke sehr unzuverlässig (Stäbler 2005).

### 1.1.2.4 Densitometrie

Ziel der Knochendichtemessung ist es, darzustellen, ob eine reduzierte Knochendichte vorliegt und in welchem Ausmaß sie sich bewegt. Die WHO-Richtlinien von 1994 definieren die Osteoporose über die Knochenmineraldichte ("bone mineral density"/BMD). Liegt die BMD mehr als 2,5 Standardabweichungen unter einer jungen, gesunden Referenzpopulation, spricht man definitionsgemäß von einer Osteoporose. Eine Osteopenie liegt vor, wenn die BMD 1-2,5 Standardabweichungen unter der einer jungen Referenzpopulation liegt. Gültig ist diese Definition jedoch nur für die Dual-energy-X-ray-absorptiometry (DXA) und hier nur für Messungen der Wirbelsäule, des proximalen Femurs und des distalen Radius (Stäbler 2005).

Die DXA-Messung an der LWS und am proximalen Femur gilt heute weltweit als Goldstandard für die Messung der Knochendichte (Bolotin 2007; Lewieki 2005; Minne et al 2002). Die DXA geht mit einer großen Genauigkeit, einer präzisen Einschätzung des osteoporosebedingten Frakturrisikos sowie mit einer geringen Strahlenbelastung für den Patienten einher (Prevrhal 2006).

In neueren Untersuchungen konnte zudem gezeigt werden, dass auch oberhalb dieser von der WHO festgelegten DXA-T-Werte osteoporotische Knochenbrüche häufig sind, so dass die Indikation für eine medikamentöse Therapie schon ab einem T-Wert von -2,0 gerechtfertigt ist (DVO 2009).

### 1.1.2.5 Laborparameter

Zur Abgrenzung sekundärer Osteoporoseformen und Osteopathien sollten ausgewählte Laborparameter bestimmt werden, da eine primäre Osteoporose in der Regel keine Auffälligkeiten des Routinelabors zeigt. Bestimmt werden sollten das Serum-Calcium wie auch -Phosphat, die alkalische Phosphatase (AP), Gamma-glutamyl-transferase (GGT), Serum-Kreatinin, Blutsenkungsgeschwindigkeit (BSG), C-reaktives Protein (CrP), Thyroidea stimulierendes Hormon (TSH) sowie die Serum-Eiweißelektrophorese (DVO 2009).

Hiermit können die häufigsten Ursachen wie renale Osteopathien, primärer Hyperparathyreoidismus, Tumorhypercalzämie bei malignen Geschehen, entzündliche Erkrankungen oder eine Osteomalazie ausgeschlossen werden. Auch Leberschäden sollten ausgeschlossen werden, da sie zu einer Erhöhung der AP führen (Tannenbaum et al. 2002, Jamal et al 2005, Pfeilschifter 2006). Ein erweitertes Labor sollte bei klinisch vermuteter sekundärer Osteoporoseursache und Auffälligkeiten im Routinelabor erfolgen. Z.B. 25-Hydroxyvitamin D (25-VD), 1,25 Dihydroxyvitamin-D (1,25-VD) und Parathormon (PTH)

## Einleitung

bei Störungen der Calciumhomöostase oder die Abklärung der hormonellen Situation bei Zyklusanomalien der Frau oder Osteoporose des Mannes (Kraenzlin 2002, Pollähne et al 1996).

Durch das Heranziehen von Risikofaktoren, schon ausgeprägten Symptomen, Densitometrie sowie des Basislabors können andere Osteopathien wie z.B. Osteomalazie, Osteogenesis imperfecta oder Osteopetrosis ausgeschlossen werden. Erst dann darf die Diagnose einer Osteoporose gestellt werden (DVO 2009).

### **1.1.3 Therapie und Prophylaxe der Osteoporose:**

Maßnahmen wie regelmäßige körperliche Aktivität zur Steigerung von Muskelkraft und Koordination sowie auch Sturzprophylaxe durch Benutzung von geeigneten Hilfsmitteln sollten am Anfang einer Behandlung stehen. Risikofaktoren wie Untergewicht, Rauchen und eine Calciumarme Ernährung sollten vermieden werden (De Laet et al 2005, Pluijm et al 2009, Hunt und Johnson 2007).

Weiterhin sollte sich der Patient des Öfteren im Freien aufhalten, da sich ein schwerer Vitamin D-Mangel durch eine tägliche 30 minütige Sonnenlicht-Exposition von Gesicht und Armen vermeiden lässt (Binkley et al 2007).

Notwendig ist eine genaue Prüfung der Indikation für Medikamente, die nachweislich das Sturzrisiko erhöhen (DVO 2009).

Es schließt sich die sog. Basistherapie mit 1.000mg Kalzium und 1.000 IE Vitamin D an. Die weitere Therapie gliedert sich in eine suffiziente Schmerztherapie und einer spezifischen Pharmakotherapie. Unterschieden wird hierbei die antiresorptive von der osteoanabolen Therapie. Die wichtigsten Vertreter der antiresorptiven Therapie stellen die Bisphosphonate, die SERMs (selektive Östrogen-Modulatoren) sowie der RANKL-Inhibitor Denosumab dar. Der aktuell wichtigste Vertreter der osteoanabolen Therapie ist das humane rekombinante 1–34 Parathormon (Teriparatids). Eine Sonderstellung nimmt Strontium-Ranelat ein, da neben einer antiresorptiven Wirkung möglicherweise auch positive Wirkungen auf den Knochenanbau bestehen könnten (Vogel et al. 2006).

### **1.2 Physiologie des Knochenstoffwechsels**

Das Skelett ist ein metabolisch aktives Organ, welches einem kontinuierlichem Umbau unterliegt. Beides ist notwendig um die strukturelle Integrität des Skeletts aufrecht zu erhalten um sowohl die stützende und schützende Funktion als auch die Funktion des Calcium- und

Phosphatspeichers auszuführen (Raisz 1999). Der Knochenumbau ist ein sehr komplexer Prozess an dem biochemische und mechanische Faktoren beteiligt sind. So sind die mehrkernigen Osteoklasten, welche im Knochenmark aus hämatopoetischen Vortläuferzellen entstehen, für die Knochenresorption verantwortlich und bilden sogenannte Howship-Lakunen. Osteoblasten sind einkernige Zellen, welche sich aus Knochenmarksstromazellen differenzieren. Sie sind für die Neubildung der Knochenmatrix zuständig und füllen diese Resorptionszone wieder auf (Hadjidakis und Androulakis 2006).

Eine ganze Reihe von Signalsubstanzen steuert in einem komplexen Regelmechanismus die Knochenhomöostase. Dies gilt für den Knochenaufbau, ebenso wie für den –abbau.

Einige wichtige Komponenten werden im Folgenden besprochen.

### **1.2.1 Vitamin D**

Der potenteste Vitamin D-Metabolit ist das Calcitriol. Unter Einwirkung von UV-Strahlung wird sein Vorläufer Cholecalciferol in der Haut gebildet. Dieses wird in der Leber zu  $25(\text{OH})\text{D}_3$  (25-Hydroxycholecalciferol) durch Hydroxylierung an Position 25 und danach in der Niere durch die  $1\alpha$ -Hydroxylase an Position 1 zu  $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$  (Dihydroxycholecalciferol, Calcitriol) umgewandelt. Sämtliche Vitamin D- Metaboliten erreichen über Transportproteine die Erfolgsorgane Knochen, Darm und Niere und binden dort an die im Inneren des Zellkernes gelegenen D-Rezeptoren. Bei sinkendem Kalziumspiegel wird im proximalen Dünndarm die Resorption von Kalziumionen und in der Niere im distalen Tubulus die Rückresorption von Kalzium und Phosphat stimuliert. Zu den Calcitriolfunktionen gehören die direkte Inhibition der PTH-Genexpression und Proliferation von Nebenschilddrüsenzellen sowie die indirekte Hemmung der PTH-Sekretion. Unter Parathormon und verminderter Kalzium- bzw. Phosphatkonzentration wird die Aktivität der  $1\alpha$ -Hydroxylase stimuliert und vermehrt Calcitriol gebildet. Serum  $1,25$ -Vit-D fördert außerdem die Osteoblastendifferenzierung und Expression der Knochen-spezifischen alkalischen Phosphatase, Osteocalcin, Osteonectin, Osteoprotegerin und einer Reihe von Cytokinen. Zudem beeinflusst es außerdem Proliferation und Apoptose von anderen skelettalen Zellen (Clarke 2008). Weitere Wirkungen sind im Körper auf verschiedene Organe bekannt, so werden im stoffwechselgesunden Körper die Insulinausschüttung und die beta-Zellen beeinflusst (Chiu et al 2004). Im Muskelgewebe wird ebenfalls die Calciumausschüttung stimuliert, zudem hat Calcitriol Einfluss auf die Haut und das Immunsystem (Heaney et al 2007; Dusso et al 2005).



## Einleitung

Indem es die Differentiation von Monozyten zu Makrophagen stimuliert schützt es gegen bakterielle Infektionen (Griffin et al 2003). 1,25-Vit-D supprimiert die Expression von MHC Klasse II Proteinen und Co-stimulatorischen Molekülen der Monozyten und somit deren Funktion die T-Zellen zu stimulieren. Aus diesem Grund nimmt man eine präventiv Wirkung gegen die Ausbildung von Autoimmunität an (Almerighi et al 2009, Xu et al 1993). Auch ein direkter Einfluss auf die T-Zellen (Barrat et al 2002, Jeffery et al 2009) und B-Zellen ist bereits beschrieben. So wird die Funktion der B-Zellen, Plasmazell-Differentiation, Sekretion von Immunglobulin E und M und die Produktion von Gedächtnis-B-Zellen beeinträchtigt. Weiterhin wird die Apoptose von B-Zellen durch 1,25 Vit-D induziert (Chen et al 2007). 1,25-Vit-D supprimiert weiterhin die Ausschüttung von pro-inflammatorischen Th1- und Th17-Cytokinen aus den T-Lymphozyten (Boonstra et al 2001, Jeffery et al 2009, Mahon et al 2003, Tang et al 2009). Diese Daten deuten darauf hin, dass Vitamin D in der Lage ist mehrere Komponenten des Immunsystems so zu beeinflussen, dass ein mehr anti-inflammatorisches und tolerierendes Milieu erzeugt wird.

Der Vitamin D Rezeptor findet sich in einer Vielzahl von Geweben, unter anderem auch in den Inselzellen des Pankreas (Clark et al 1980; Johnson et al 1994, Pike 1982). Es gibt Hinweise, dass Vitamin D direkte Wirkungen auf die Insulinsekretion der Betazellen (Billaudel et al 1988, 1989, 1990; Bourlon et al 1999, Kadowaki and Norman 1984, Norman et al 1980) sowie Einfluss auf die Inselzellmorphologie hat (Luca et al 2000). Man nimmt einen protektiven Effekt von Vitamin D auf den Cytokin-induzierten Zelltod von Insel- und Betazellen an. Dies wird jedoch sehr kontrovers diskutiert (Gysemans et al 2005, Ryachi et al 2002, 2006).

Auch bei der Entwicklung eines Typ 1 Diabetes mellitus wird ein Einfluss von Vitamin D angenommen, denn eine saisonale Häufung wurde mehrfach beschrieben (Kahn et al 2009, Kalliora et al 2011, Karvonen et al 1998, Moltchanova et al 2009, Neu et al 1997, Svensson et al 2009), genauso wie eine weltweite Assoziation von Vitamin D Defizienz und Typ 1 Diabetes mellitus (Borkar et al 2010, Pozzilli et al 2005, Littorin et al 2006, Cooper et al 2011). Hier konnten bei Kindern und Jugendlichen mit neu entdecktem Diabetes mellitus im Vergleich zu stoffwechselgesunden Probanden niedrigere Serumwerte von Vitamin D Metaboliten gefunden werden. Auch bei Diabetikern die eine längere Krankheitsdauer, mit oder ohne mikrovaskuläre Komplikationen, aufwiesen waren die Vitamin D Serumwerte signifikant erniedrigt und korrelierten negativ mit Inflammationsbiomarkern, wie high-sensitiv C-reaktives Protein (hs-CRP), mononukleare NF-kappaB und Monozyten Toll-like-Rezeptor (TLR) (Devaraj et al 2011). Auch im Tiermodell lies sich eine vermehrte Inzidenz

bzw. ein früheres Auftreten eines Diabetes mellitus Typ 1 bei Vitamin D Defizienten Mäusen darstellen (Guilietti et al 2004, Zella et al 2003).

### **1.2.2 Calcitonin**

Calcitonin wird in den C-Zellen der Schilddrüse synthetisiert und durch einen erhöhten Kalziumspiegel stimuliert. Calcitonin bewirkt einen Abfall der Serumkalziumkonzentration (Siegenthaler & Blum 2006) und hemmt den Knochenabbau durch die Osteoklasten und wirkt somit einer Demineralisation des Knochens entgegen (Holick 1999, Seibel 2005).

### **1.2.3 Der Wnt/Beta-Catenin-Signaltransduktionsweg**

Das Wissen über die komplexen Signalübertragungswege bietet auch immer neuere Ansätze für die Therapie der Osteoporose. Der Wnt/Beta-Catenin Signalweg spielt dabei eine entscheidende Rolle. Das wird bei Mutationen des Wnt-Rezeptors oder bei Beeinträchtigungen im Signalweg deutlich, welche zu einer profunden Änderung der Knochenmasse sowie zu skeletalen und nichtskeletalen Störungen führt (Westendorf et al 2004). Der Wnt-Signalweg induziert auf der einen Seite Osteoblastogenese und Knochenformation auf der anderen supprimiert er Osteoclastogenese sowie Knochenresorption (Glass et al 2005; Holmen et al 2005). Man nimmt an, dass die Apoptose von Osteoblasten und Osteozyten gehemmt wird (Almeida et al 2005).

Der Wnt/Beta-Catenin Signalweg wird von einem komplexen Netzwerk an extrazellulären Antagonisten, transmembranen Modulatoren oder intrazellulären Signalen gesteuert (Kawano und Kypta 2003). Hier wären der WIF-1 (Wnt-Inhibitor-Faktor-1), die sFRPs (secreted frizzled related proteins), Dkk (Dickkopf-Proteine) und Sclerostin zu nennen. WIF-1 und sFRPs sind extrazelluläre Proteine, die direkt an die Wnt-Proteine binden und somit die Aktivierung des Wnt-Signaltransduktionsweges verhindern (Bodine et al 2004). Dkks und Sclerostin hemmen diesen Weg über einen anderen Mechanismus (Semenov et al 2001, Mao et al 2002, Semenov et al 2005).

Hieraus ergeben sich auch neue potentielle Angriffspunkte für osteoanabole Medikation in der Osteoporosetherapie. Tierexperimentelle Studien (Li et al 2009, 2010; Ominsky et al 2010) und auch die ersten Studien mit menschlichen Probanden (Agholme et al 2010) wurden hierzu bereits für Sclerostin und Inhibition durch monoklonale Antikörper durchgeführt. Auch für DKK-Antikörper sind entsprechende Studien durchgeführt worden (Yacoby et al 2007, Betts 2010). Die Ergebnisse sind vielversprechend.

### 1.2.4 Parathormon

Parathormon ist der wichtigste Regler des Calciumhaushalts. Durch Stimulation der Knochenresorption, Vermehrte Calcium-Absorption und Steigerung der Calcitriol-Bildung, durch Aktivierung der 1-alpha-Hydroxylase in der Niere, hält es die Calcium-Konzentration im Blut aufrecht (Hadjidakis und Androulakis 2006). Die biochemischen Veränderungen, welche von Parathormon im Knochen getriggert werden sind bipolar. Sie schließen die Regulation verschiedener Knochenzellen ein, vor allem von Osteoblasten und Osteoklasten. Weiterhin stimuliert Parathormon sowohl den Knochenaufbau (anabole Komponente) als auch den Knochenabbau (Katabole Komponente) (Hruska et al 1991). So kann durch intermittierende Gaben von Parathormon der Knochenaufbau stimuliert werden, wohingegen eine kontinuierliche Freisetzung, wie bei langjährigem Hyperparathyreoidismus, zu einem vermehrten Abbau führt (Kim et al. 2003). Hier spielt der Wnt/Beta-Catenin-Signaltransduktionsweg eine entscheidende Rolle. Sowohl die kontinuierliche, als auch die intermittierende Parathormongabe supprimiert die Synthese von Sclerostin aus Osteoblasten und Osteocyten. Hieraus resultiert eine stärkere Aktivierung des Wnt/Beta-Catenin-Signaltransduktionswegs (O'Brien et al 2008, Keller und Kneissel 2005, Bellido et al 2005). Ein weiterer Mechanismus ist die verstärkte Induktion von IGF-1 (Keller und Kneissel 2005). Intermittierende Parathormongaben steigern die Osteoblastenanzahl sowie -aktivität. Weiterhin wird die Knochenumbaurate, die pro Zyklus angelagerte Menge an Knochenmasse, die Corticalis- und Trabekeldicke sowie -konnektivität gesteigert (Hodsman et al 2005). Somit steigert Parathormon nicht nur die Knochenmasse sondern auch die Knochenqualität durch Verbesserung der Mikroarchitektur und Geometrie (Borggreffe et al 2010, Trivedi et al 2010).

### 1.2.5 IGF-1

IGF-1 ist ein Protein. Es gehört dem komplexen IGF-Regulations-System an, welches aus IGF-1 und IGF-2, Typ-1- und Typ-2 Rezeptoren sowie den Bindungsproteinen 1-6 (IGFBP-1-6) besteht (Rosen et al. 1994). Seine Synthese wird durch endogene (genetische und hormonale) und exogene (Ernährung und körperliche Aktivität) Faktoren gesteuert (Zofkova 2003). IGF-1 wird von einer Reihe Geweben produziert, so auch im Knochen und Fettgewebe (Wabitsch et al. 2000). Der Hauptsyntheseort ist die Leber in welcher die Synthese vor allem durch Insulin (Hong et al 1997) und Wachstumshormon gesteuert wird (Sjögren et al. 1999).

## Einleitung

IGF-1 ist ein wichtiger Regulationsfaktor der Knochendichte. Die Serumlevel erreichen ihren Gipfel in der Pubertät, so dass der Anstieg der Knochenmasse in der Pubertät genetisch teilweise durch IGF-1 codiert wird (Rosen und Donahue 1998). Im Alter von 60 Jahren wiederum sinkt der Serumspiegel rasch um 60% bei beiden Geschlechtern und die Sensitivität der Osteoblasten für IGF-1 nimmt ab (Pfeilschifter und Ziegler 1998).

Im Knochen wird die IGF-1-Synthese auch durch Östrogene stimuliert (Pereira and Canalis 1999), Parathormon, Calcitriol und Calcitonin spielen ebenfalls eine große Rolle (Farley et al. 2000). Auch Vitamin D hat direkten Einfluss auf die IGF-1 Expression im Knochen (Linkhart und Keffer 1991, Chenu et al 1990, Kveiborg et al 2001).

Obwohl noch kein direkter Zusammenhang mit den Abbauvorgängen bei einer Osteoporose gefunden wurde, da eine Vielzahl von anderen Faktoren einen Einfluss auf die Abnahme der Knochendichte im Alter haben, lassen vor allem Studien an jungen Probanden, die eine Beteiligung von IGF-1 an der Ausbildung einer Osteoporose vermuten (Rosen 1999).

Zusätzlich zu seinen proliferativen Effekten inhibiert IGF-1 die Apoptose von bestimmten Zellen. Es ist dadurch maßgeblich an reparativen Prozessen beteiligt, so zum Beispiel in der Niere, im Knochen und im Muskel. Weiterhin werden sowohl Lymphozyten als auch Erythrozyten beeinflusst. Als anaboles Protein stimuliert es die Proteinsynthese im Muskel, bei Typ 1 Diabetikern senkt es den Blutzuckerspiegel und es wirkt in der Adipogenese mit. Dies ist nur eine Auswahl an Funktionen von IGF-1, über komplexe Wirkungswege ist es noch an vielen anderen Regulationsmechanismen beteiligt (Zofkova 2003).

Bei Diabetes mellitus Typ 1 finden sich zudem niedrige IGF-1 Konzentrationen, obwohl die Wachstumshormonkonzentration hoch ist (Zofkova 2003).

### **1.2.6 OPG/RANKL/RANK-System**

Eine zentrale Rolle bei der Regulation des Knochenumbauprozesses spielt das OPG/RANKL/RANK-System. Der Receptor activator of nuclear factor- $\kappa$ B (RANK) ist ein transmembranes Protein und wird von Osteoklastenvorläufern und reifen Osteoklasten exprimiert. Die Aktivierung erfolgt durch den RANK-Liganden (RANKL). Dieser ist ein Mitglied der tumor-necrosis-factor (TNF) Familie, wird hauptsächlich von Osteoblasten und Stromazellen gebildet und ist ein membrangebundenes Peptid (Anderson et al 1997). Es existiert allerdings neben dieser membrangebundenen eine lösliche Form, der sRANKL, der entweder sezerniert wird oder aber durch Abspaltung des membrangebundenen Peptids entsteht (Lum et al 1999). Die Aktivierung von RANK durch RANKL löst eine Signalkaskade in den Osteoklasten aus, die in der Lage ist eine verstärkte Differenzierung,

## Einleitung

Aktivierung, Proliferation, Fusion von Osteoklasten und ihren Vorläufern zu fördern bzw. deren Apoptose zu verhindern (Lacey et al 1998, Burgess et al.1999, Hsu et al 1999). Osteoprotegerin (OPG) ist ein löslicher Rezeptorantagonist von RANKL. Er wirkt durch Bindung an RANKL-Formen einer Rezeptoraktivierung entgegen und neutralisiert somit dessen biologische Wirkungen. OPG besitzt also eine protektive Wirkung im Knochen-Knorpel-Stoffwechsel (Simonet et al 1997).

OPG wird von Zellen der osteoblastären Reihe gebildet und sezerniert (Gori et al. 2000). Aber auch Fibroblasten, T-Zellen und sogar in murinen Osteoklasten wurde die OPG-Synthese nachgewiesen (Woo et al. 2002). Ein ausgewogenes RANKL/ OPG Verhältnis ist für eine normale Osteoklastenfunktion unabdingbar.

Tierexperimentelle Studien zeigen, dass das Fehlen des RANKL bei transgenen Mäusen eine schwere Osteopetrose verursacht, sie sind nicht in der Lage reife Osteoklasten auszubilden (Kong et al. 1999). Wohingegen die Ausschaltung des OPG codierenden Gens zu einer Osteoporose mit deutlich erhöhter Anzahl von Osteoklasten führt (Bucay et al. 1998, Mizuno et al. 1998). Beim Menschen wurden ebenfalls Veränderungen der RANKL/ OPG- Ratio bei verschiedenen Knochenerkrankungen beschrieben, z.B. der postmenopausalen oder steroidinduzierten Osteoporose (Hofbauer et al 2000). Hier wird die RANKL-Expression durch Glucocorticoide stimuliert bei gleichzeitiger Inhibition der OPG-Expression, was zu einer vermehrten Knochenresorption führt (Vidal et al 1998, Hofbauer et al 1999). Dieser Mechanismus ist auch für 1,25-Vitamin D bekannt (Yasuda et al 1999, O'Brian et al 2001, Nagai et al 1999). Zudem stimulieren auch proinflammatorische Zytokine die Expression von RANKL (Hofbauer et al 1999, Brandström et al 1998).

### **1.3 Diabetes mellitus**

#### **1.3.1 Definition, Epidemiologie, Therapie**

Diabetes mellitus ist definiert als eine durch den Leitbefund chronischer Hyperglykämie charakterisierte Regulationsstörung des Stoffwechsels, (Kerner et al. 2004) welche durch Defekte der Insulinsekretion, -funktion oder beidem resultiert (ADA 1997). Die typischen Symptome sind Polyurie, Polydipsie, Ketoazidose und Gewichtsverlust (Kerner et al. 2004).

Chronische Hyperglycämie führt zu Langzeitschäden welche vor allem die Augen, das Nervengewebe, die Nieren, das Herz und die Gefäße betrifft (ADA 1997).

## Einleitung

Der Diabetes ist eine häufige Erkrankung. Im Jahr 2000 beläuft sich die Zahl aller Diabeteserkrankungen weltweit auf ca. 171 Millionen. Es wird angenommen, dass sich diese Zahl bis 2030 verdoppelt (Wild et al. 2004).

Der Diabetes mellitus Typ-1 ist immunologisch vermittelt oder idiopathischer Genese. Dieser Diabetestyp ist gekennzeichnet durch eine Zerstörung der Beta-Zellen des Pankreas, welche üblicherweise zu einem absoluten Insulinmangel führt. Die zweite Form ist der Diabetes mellitus Typ-II. Dessen Ausprägung reicht von einer Insulinresistenz mit relativem Insulinmangel bis zu einem vorwiegend sekretorischem Defekt mit Insulinresistenz. Weiterhin werden auch andere spezifische Typen des Diabetes mellitus klassifiziert (Kuzuya et al 2002).

95 % der betroffenen Patienten in Deutschland entfallen auf die Gruppe mit Typ-II Diabetes mellitus. Etwa 5 % der Patienten sind dem Typ-I Diabetes mellitus zuzuordnen (Kerner et al 2004). Man vermutet allerdings, dass bei weiteren 5-15 %, die bisher aufgrund des klinischen Erscheinungsbildes die Diagnose Diabetes Typ 2 bekommen hatten, ebenfalls ein sich relativ spät manifestierender Typ 1 Diabetes vorliegt (so genannter LADA: latenter autoimmune Diabetes mellitus in adults) (Giani et al. 2004).

Er tritt vornehmlich im Kindes- und Jugendalter auf, während ab dem 40. Lebensjahr eher der Typ 2 Diabetes dominiert. Grundsätzlich kann sich ein Typ 1 Diabetes in jedem Alter manifestieren.

Es wird eine multifaktoriell bedingte Krankheitsursache angenommen. Unter anderem werden exogene Faktoren diskutiert, diese konnten bis jetzt noch nicht eindeutig identifiziert werden. Personen mit HLA-DR3 und/oder -DR4 haben eine erhöhte Disposition diese Erkrankung zu entwickeln (Lohr und Keppler 2004). Antikörper gegen Inselzellen (ICA) finden sich bei bis zu 80% der neu manifestierten Typ-1-Diabetiker. In 10% der Fälle liegt eine Assoziation mit anderen Autoimmunerkrankungen vor (Reinwein, Benker, Jockenhövel 2000).

Der Therapieansatz zur Behandlung des Typ 1 Diabetes mellitus besteht in lebenslanger Insulinsubstitution. Diese richtet sich in Art und Dosis individuell nach dem einzelnen Patienten. Limitierende Faktoren sind hier die Insulinsensitivität, die eventuell noch vorhandene Restsekretion die tägliche Nahrungsaufnahme sowie die körperliche Aktivität.

Die Deutsche Diabetes Gesellschaft empfiehlt Ziel-Blutglucose-Werte zwischen 5,1 – 6,7 mmol/l vor den Mahlzeiten und zwischen 6,1 – 7,5 mmol/l vor dem Schlafengehen. Durch vierteljährliche Bestimmungen des glycosylierten Hämoglobins (HbA1c) kann das

Therapieziel überprüft werden. Ein Wert von ca. 7 % sollte möglichst erreicht werden (Martin et al 2007). Behandlungskonzepte für den Typ-1 Diabetes mellitus basieren auf einer konventionellen oder intensivierten Insulintherapie mit bis zu 5 Blutzuckerselbstkontrollen und angepassten Insulininjektionen oder der Insulinpumpentherapie. Dies richtet sich jedoch in erster Linie nach der Patientenlernfähigkeit und -compliance. Zur Vermeidung von Folgeschäden auf der Grundlage besserer metabolischer Kontrolle wird die intensivierte oder Insulinpumpentherapie empfohlen (DCCT 1993, Martin et al 2007). Patienten mit Typ-2 Diabetes mellitus werden heute mit Diät, mit oralen Antidiabetika sowie mit Insulin behandelt (Berger et al. 1987; Berger et al. 1989).

### **1.3.2 Diabetische Folgeerkrankungen**

Diabetes mellitus ist mit multiplen Folgeerkrankungen assoziiert. So ist der Grund für eine fast vierfach erhöhte Mortalität bei Diabetikern in 75% der Fälle in einer kardiovaskulären Erkrankung zu suchen. Es findet sich vor allem bei Typ 2 Diabetikern eine sehr hohe Prävalenz der koronaren Herzerkrankung. Das Risiko für einen Typ 1 Diabetiker ist ebenfalls um ein Vielfaches höher im Vergleich zu Stoffwechselgesunden (Balkau et al 1997) und für eine andere kardiovaskuläre Erkrankung nimmt es mit Länge der Krankheitsdauer zu. Dies ist vor allem bei Typ 1 Diabetikern mit frühzeitigem Krankheitsbeginn zu erwarten (Krolewski et al. 1991). Auch die periphere arterielle Verschlusskrankheit findet sich bei Diabetikern häufiger. Erhöhte Risiken bestehen auch für das Erleiden eines Schlaganfalls oder für Karotisstenosen (Rodriguez et al 2002, Chan et al 1983).

Ein weiterer Bereich der Gefäßkomplikationen ist die Mikroangiopathie, welche sich auf alle Kapillargebiete auswirkt, besonders jedoch auf die des Augenhintergrunds und der Nierenglomerula (EBL der DDG 2003). Ohne eine spezifische Intervention entwickeln ca. 80% der Diabetiker eine Mikroalbuminurie, der eine Makroalbuminurie folgen kann, welche häufig innerhalb von 10 Jahren in einer terminalen Niereninsuffizienz gipfelt (ADA 2004). Die diabetische Retinopathie war Mitte der 90er Jahre die häufigste Erblindungsursache (Hörle et al 2002). Man geht davon aus, dass es durch diese Ursache in Deutschland jährlich zu hochgerechnet ca. 3000 – 4000 Neuerblindungen kommt (Hammes et al 2004).

Klinisch sehr bedeutsam ist außerdem die diabetische Neuropathie. Die Prävalenz liegt laut DDG bei ca. 30 % sowohl bei Patienten mit Typ 1 als auch Typ 2 Diabetes mellitus. Betroffen sein kann neben dem somatischen auch das autonome Nervensystem (Haslbeck et al. 2004). So kann eine kardiale autonome Neuropathie zu einem sog. stillen Myokardinfarkt führen

und erhöht somit das Mortalitätsrisiko. Desweiteren sind Tachykardie, Belastungsintoleranz und QT-Zeit-Verlängerungen möglich (Gerritsen et al 2001). Es gibt verschiedene Ansätze über die Pathomechanismen der Neuropathie. Man vermutet Zytokine, Akkumulation von Glykierungsendprodukten (AGEs) an Nerven- und/oder Gefäßwandproteinen oder die reduzierte Expression von neurotrophen Faktoren wie Nerve Growth Factor (NGF) und Insulin-like Growth Factor (IGF) (Haslbeck et al 2004). Durch die Entwicklung einer Neuropathie steigt auch das Risiko für die Entwicklung eines diabetischen Fußsyndroms (McNeely et al 1995). Damit ist die diabetische Neuropathie der wichtigste Risikofaktor für nicht-traumatische Amputationen. 60-70 % aller Amputationen werden laut Hochrechnungen der Krankenkassen jährlich aufgrund des Risikofaktors Diabetes mellitus durchgeführt (Heller et al 2004) und somit 10 - 22 mal häufiger als bei Stoffwechselgesunden (Most and Sinnock 1983). Aufgrund einer Neuropathie kann es nahezu schmerzlos zu einer osteoartikulären Destruktion statischer Skelettstrukturen des Fußes kommen. Dies stellt eine Sonderform des diabetischen Fußes da, den Charcot Fuß (Zimmermann et al 2010). Prinzipiell sind diese Destruktionen aber auch an den großen Gelenken der unteren bzw. oberen Extremitäten beschrieben (Mittlmeier et al 2008).

Im September 1993 wurde mit der Veröffentlichung der Ergebnisse des Diabetes Control and Complications Trial (DCCT) der Zusammenhang zwischen Verbesserung des Glucosestoffwechsels und Reduzierung der Folgeschäden bei Typ 1 Diabetikern hergestellt. Sie können durch eine gute Stoffwechselkontrolle wirkungsvoll reduziert oder sogar verhindert werden.

### **1.4 Die HPA-Achse und die Wirkungen der Glucocorticoide**

Die Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinden-Achse (HPA-Achse) zählt zu den physiologischen Stress-Systemen. Im paraventriculären Kern des Hypothalamus werden das Peptid Corticotropin-Releasing Hormone (CRH) und Arginin-Vasopressin (AVP) gebildet und in das hypophysenseale Kapillar-Pfortadersystem freigesetzt. Diese fördern synergistisch im Hypophysenvorderlappen die Bildung und Ausschüttung des hypophysären adrenocorticotropen Hormons (ACTH) (Bao et al 2008; Chrousos 2009).

ACTH wiederum induziert die Expression und Freisetzung von Glukokortikoiden aus der Nebenniere. Durch negative Rückkopplungen zum Hypothalamus und der Hypophyse wird der Glucocorticoidspiegel im Blut zu einer geregelten Größe (Chrousos 2009).



## Einleitung

Glucocorticoide beeinflussen viele Funktionen des ZNS, wie das Erwecken, die Wahrnehmung, Stimmung und Schlaf. Weiterhin aktivieren und steuern sie den Stoffwechsel und erhalten den normalen kardiovaskulären Tonus aufrecht. Auch die Aktivierung und Qualität der Immunantwort und Entzündungsreaktion, ebenso wie Wachstum und Reproduktion gehören zu ihren Aufgaben (Chrousos 2007). Dies zeigt auch das Vorhandensein des spezifischen intrazellulären Glucocorticoid-Rezeptors welcher in fast allen Geweben vorhanden ist (Kino und Chrousos 2004; Chrousos 2005).

Glucocorticoide beeinflussen den Stoffwechsel. So kann die Glucocorticoidtherapie bei 9% der Patienten mit Rheumatoidarthritis innerhalb von 2 Jahren zu einem Diabetes mellitus führen (Panthakalam et al 2004). Bei nicht-diabetischen Patienten, die unter einer primären renalen Erkrankung leiden, die mit Prednisolon therapiert wird, fand man bei 42% der Patienten erhöhte postprandiale 2-Stunden Plasma-Glucose-Werte (Uzu et al 2007). Patienten mit bereits bestehendem Diabetes mellitus Typ 1 können bereits 6 Stunden nach Beginn der Prednisolon-Therapie erhöhte Blut-Glucose-Werte aufweisen und benötigten bis zu 70% mehr Insulin (Bevier et al 2008).

Glukokortikoide regulieren eine große Anzahl an immunbezogenen Genen sowie Immunzellexpression und -funktion. Zum Beispiel erfolgt die Modulation der Expression von Zytokinen, Adhäsionsmolekülen und anderen Entzündungsmediatoren und -molekülen und die Beeinflussung von Immunzellmigration, deren Reifung und Differenzierung (Adcock und Ito 2000; Barnes 1998). Pharmakologische Dosen von Glukokortikoiden verursachen eine allgemeine Suppression des Immunsystems, wobei physiologische Dosen keine vollständigen Immunsuppressoren darstellen, aber die Immunreaktion unter bestimmten Umständen fördern und spezifisch regulieren können. So stimulieren beispielsweise physiologische Konzentrationen von natürlichen Glukokortikoiden (z.B. Kortikosteron) die Überempfindlichkeitsreaktion vom Verzögerungstyp, wohingegen pharmakologische Präparate (z.B. Dexamethason) immunsuppressiv wirken (Dhabhar und McEwen, 1999).

### **1.5 Osteoporose bei Patienten mit Diabetes mellitus**

Erkrankungen des Skeletts und des Knochenstoffwechsels bei Diabetes mellitus sind seit langem bekannt, so dass man annimmt Diabetes mellitus sei ein möglicher Risikofaktor für eine Osteoporose (Albright und Reifenstein, 1948). Der Einfluss von Typ 1 Diabetes mellitus auf die Knochendichte ist schon seit längerem Gegenstand der Diskussion. So waren schon vor 30 Jahren in verschiedenen Forschungsgruppen Veränderungen der Knochendichte bei

## Einleitung

insulinabhängigen Diabetikern auffällig (McNair et al 1978; Rosenbloom et al 1977). Zu dieser Zeit nutzte man noch andere radiologische Methoden, wie zum Beispiel die Single- oder Dual-Photonen-Absorptiometrie. Mit der Entwicklung der DXA (Dual-X-Ray-Absorptiometrie) wurde ein Verfahren zur Beurteilung der Knochendichte bereitgestellt, welcher laut WHO zum Goldstandard in der Diagnose der Osteoporose zählen sollte (Kanis 1994). In den meisten der folgenden Studien wurde mit diesem Verfahren gearbeitet.

Bereits im Kindesalter und bei Heranwachsenden mit Typ 1 Diabetes mellitus konnte eine Knochendichteminderung nachgewiesen werden. Schwäche zweier Studien von Gunczler et al (1998) und Valerio et al (2002) war jedoch eine geringe Probandenzahl, so dass zwei größere pädiatrische Studien diesen Zusammenhang wieder in Frage stellten (Pascual et al, 1998; Liu et al, 2003). Bei den genannten Studien lag die Erstdiagnose des Typ 1 Diabetes mellitus noch nicht lange zurück. Bei Jugendlichen, die bereits ihre maximale Knochenmasse erreicht hatten und deren Erstdiagnose des Diabetes etwas länger zurücklag waren sich die durchführenden Forschungsgruppen in ihren Ergebnissen einig, es zeigte sich eine erniedrigte Knochendichte im Vergleich zu einem stoffwechselgesunden Kontrollkollektiv (Liu et al 2003; Lopez-Ibarra et al. 2001; Kemink et al. 2000, Rozadilla et al. 2000; Munoz-Torres et al. 1996). Im nächst älteren Studienkollektiv, Erwachsene mittleren Alters mit langjährigem Diabetes mellitus, welcher meist mit Folgeerkrankungen einhergeht, konnte ebenfalls in den meisten Studien im Vergleich zu Stoffwechselgesunden eine Knochendichteerniedrigung dargestellt werden. (Lunt et al. 1998; Hampson et al. 1998; Ingberg et al. 2004; Rix et al. 1999; Strotmeier et al. 2006). Allerdings gibt es auch hier gegenteilige Ergebnisse (Clausen et al. 1997; Bridges et al. 2005).

Die Auswirkung einer niedrigen Knochendichte, der auch im Interesse der alltäglichen Praxis liegt, ist die Frakturrate. So konnte bei Patienten mit Typ 1 Diabetes mellitus ein 7 bis 12-fach erhöhtes Risiko für Hüftfrakturen (Forsen et al 1999, Nicodemus und Folsom 2001, Miao et al 2005) sowie ein generell erhöhtes Risiko für Frakturen aller Art (Danielson et al 2008, Janghorbani et al 2006) dargestellt werden.

Groß angelegte Studien wurden durchgeführt. Vestergaard et al (2008) konnte in einer Fall-Kontroll-Studie ein erhöhtes Frakturrisiko sowohl für Typ 1 als auch Typ 2 Diabetiker feststellen. Die Metaanalyse von Janghorbani et al (2006) arbeitete mit über 100000 Typ 1 und Typ 2 Diabetikern, denen ein noch größeres stoffwechselgesundes Kontrollkollektiv gegenüberstand. Auch hier fand sich ein erhöhtes Frakturrisiko bei Diabetikern.

Warum Typ 1 Diabetes mellitus mit einer erniedrigten Knochendichte einhergeht konnte bisher nicht genau geklärt werden. Es wird eine low-turnover-Situation, also ein normaler

## Einleitung

Abbau bei vermindertem Aufbau, angenommen (Bouillon et al. 1995, McCabe 2007). Der verminderte Aufbau wird durch eine erniedrigte Serum-Osteocalcin-Konzentration, nachgewiesen und ist schon seit längerem bekannt (Pedrazzoni et al. 1989, Olmos et al. 1994). Osteocalcin wird ausschließlich von Osteoblasten, Odontoblasten und hypertrophen Chondrozyten gebildet und gilt als hochspezifischer Marker der Knochenformation (Seibel 2005). Somit deuten erniedrigte Osteocalcinwerte im Serum auf eine verminderte Osteoblastenfunktion hin. Diese verminderte Funktion scheint eine Schlüsselrolle des Knochenverlusts bei Typ 1 Diabetikern einzunehmen, obwohl die Ursache noch unklar ist (Coe et al 2011). Es gibt mehrere Ansätze. Erstens die zunehmende Knochenverfettung im tierexperimentellen Modell (Botolin et al 2007; Fowlkes et al. 2008; Motyl and McCabe 2009), die auf eine verstärkte Entwicklung von Knochenmarksstromazellen zu Adipozyten auf Kosten der Osteoblasten hindeutet (Nuttall and Gimble 2004). Ein zweiter Mechanismus ist die verminderte Reifung von Osteoblasten, welche sich anhand der Suppression der Reifungsmarker, wie Osteocalcin oder Alkalische Phosphatase, im diabetischen Tiermodell wie auch beim Menschen darstellt (Bouillon et al 1995; Botolin et al 2005; McCabe 2007). Drittens zeigt sich ein vermehrtes Absterben von Osteoblasten, welches mit einer supprimierten Osteoblastenaktivität und Knochenverlust einhergeht. Bisher konnte es allerdings nur unter Entlastung bzw. bei Immobilität beobachtet werden (Aguirre et al 2006; Dufour et al 2007), sowie im Tiermodell direkt nach Diabetesmanifestation (Coe et al 2011). Es wird angenommen, dass bei Typ 1 Diabetes mellitus eine Vermehrung von Proapoptotischen und pro-inflammatorischen Cytokinen im Knochengewebe eine Rolle beim Absterben der Osteoblasten spielt (Motyl et al 2009). TNF-alpha ist einer der identifizierten proinflammatorischen Cytokine, die in vitro die Osteoblastenreifung supprimieren und den Osteoblastenzelltod auslösen (Li and Stashenko 1992; Yang et al. 1994; Togari et al. 1998; Mogi et al. 1999, 2000; Gilbert et al. 2002; Ozeki et al. 2002; Nanes 2003; Lee et al. 2005; Zhou et al. 2006; Liu et al. 2006; Hayward et al. 2007). Da die proinflammatorischen Cytokine in einem frühen Stadium des Diabetes vermehrt sind, konnte bereits gezeigt werden (Motyl et al 2009).

Eine erhöhte Osteoklastenfunktion konnte in mehreren Studien nicht nachgewiesen werden und kann somit nicht für die Knochendichteminderung verantwortlich sein (Compston et al 1994; Botolin et al 2005; McCabe 2007; Botolin and McCabe 2007). Auch für den Knochenresorptionsmarker CTX konnte keine Erhöhung, und damit auch keine erhöhte Osteoklastenaktivität, dargestellt werden (Gunczler et al 1998, Alexopoulou et al. 2006, Danielson et al. 2008).

## Einleitung

Ein Grund für die vermehrte Freisetzung proinflammatorischer Cytokine, wie z.B. TNF-alpha, sind z.B. AGEs (Franke et al 2011). Advanced Glycation Endproducts (AGEs) sind chemisch modifizierte Proteine, aber auch teilweise Phospholipide oder Nucleinsäuren, die nach Reaktion mit einem Zucker veränderte chemische und biologische Eigenschaften aufweisen. Sie entstehen in der sog. Maillard-Reaktion, diese läuft ohne Enzymbeteiligung ab. AGEs interagieren mit verschiedenen Rezeptoren, wie z.B. RAGE (Rezeptor für AGE) und induzieren dadurch die Aktivierung von Nuclear Factor kB (NFkB) der RAGE-tragenden Zellen (Nawroth et al 1999). Hieraus resultiert eine vermehrte Freisetzung von Wachstumsfaktoren, Cytokinen und Adhäsionsmolekülen (Hofman et al 1999, Bowie und O'Neill 2000, Yuan et al 2002). Oxidativer Stress führt zur vermehrten Bildung der AGEs, die AGEs wiederum führen zu vermehrtem oxidativen Stress (Hein 2006). Bei Diabetikern liegt eine erhöhte AGE-Konzentration vor, diese ist bereits im Kindes- und Jugendalter nachzuweisen (Berg et al 1998, Misselwitz et al 2002, Galler et al 2003). Zu einer Akkumulation von AGEs kann es bei Patienten mit Typ 1 Diabetes mellitus durch Hyperglycämie (Dyer et al 1993, Sugiyama et al 1998) und reduzierter Nierenfunktion kommen (Goh und Cooper 2008). Eine Assoziation zu verschiedenen diabetischen Folgeerkrankungen konnte bereits dargestellt werden (Wisotzky et al 1996, Singh et al 2001). Eine deutliche Erhöhung fand sich bei diabetischer Retinopathie (Miura et al 2003), Nephropathie (Makita et al 1991, Makino et al 1996, Miura et al 2003) und Neuropathie (Sugimoto et al 2008). Kollagenmoleküle im Knochen sind durch ihre Langlebigkeit besonders anfällig für AGE-Modifikationen. Eine Akkumulation von AGEs im Knochen führt zu einer Verschlechterung der Knochenformation (Katayama et al 1996, Hein et al 2006). Zudem wird die Resorption über Aktivierung der Osteoklasten gefördert (Miyata et al 1996, 1997).

Vitamin D ist ein weiterer Parameter, dessen Konzentration sich auf die Knochendichte auswirkt. In mehreren Studien ließ sich bei Patienten mit Typ 1 Diabetes mellitus, auch in verschiedenen Altersklassen, eine Verminderung der Serumkonzentration nachweisen (Christiansen et al. 1982, Scragg et al 1995, Need et al. 2005, Pozzili et al 2005, Littorin et al 2006, Janner et al. 2010). In der normalen Knochenphysiologie stellt Vitamin D vermehrt Calcium bereit, stimuliert die Osteoblastendifferenzierung und ist für die Expression verschiedener Proteine und Cytokine, die im Knochenstoffwechsel benötigt werden zuständig (Clarke 2008). Nachweislich erfolgt eine Suppression der 1-alpha-Hydroxylase, welche 25-Vit-D in 1,25-Vit-D umwandelt, indirekt durch TNF-alpha (Ebert et al 2004).

## Einleitung

Auch die Serumlevel von IGF-1 sind bei Typ 1 Diabetikern im Vergleich zu einem stoffwechselgesunden Kontrollkollektiv signifikant niedriger (Ingberg et al. 2004; Bouillon et al 1995; Kemink et al. 2000). IGF-1 stimuliert nachweislich in vitro (Canalis 1980, Ernst and Froesch 1987) und in vivo (Guler et al 1988, Verhaeghe et al 1992) das Knochenwachstum und könnte somit ebenfalls für die niedrigere Knochendichte bei Patienten mit Typ 1 Diabetes mellitus verantwortlich sein.

Man vermutet einen Zusammenhang zwischen niedriger Knochendichte und schlechter Stoffwechselkontrolle bei Patienten mit Typ 1 Diabetes mellitus. Dieser konnte jedoch bisher in den meisten Studien nicht hergestellt werden (Gunczler et al. 1998, Pascual et al 1998, Kemink et al. 2000, Campos-Pastor et al 2000, Lopez-Ibarra et al. 2001, Liu et al. 2003, Strotmeyer et al 2006,). Aber es gibt auch gegenteilige Ergebnisse (Valerio et al 2002).

Die Vitamin D-Spiegel scheinen durch eine schlechte Stoffwechseleinstellung beeinflussbar zu sein. So konnte Need et al 2005 bei Typ 1 Diabetikern mit hohem HbA1c ein erniedrigtes Vitamin D finden, ältere Studien zeigten keinen Zusammenhang (Frazer et al 1981, Christiansen et al 1982). Auch bei IGF-1 geht man von einer negativen Beeinflussung durch schlechte Stoffwechselkontrolle aus (Kemink et al 2000, Giannini et al 2008, Bédard et al 2008, Van Sickle et al 2009).

### **2. Problemstellung**

Der Einfluss von Typ 1 Diabetes mellitus auf den Knochenstoffwechsel ist schon seit längerem Gegenstand der Diskussion. Bereits bei im Kindes- und Jugendalter kurz nach der Erstdiagnose der Erkrankung konnten Knochendichteminderungen nachgewiesen werden. Prinzipiell sind alle Altersklassen betroffen, jedoch wurden bisher häufig sehr junge oder ältere Probanden untersucht. Vor allem bei Frauen lag der Schwerpunkt bisher auf postmenopausalen Probandinnen.

Ziel dieser Studie war es, Probanden mit Typ 1 Diabetes mellitus mittleren Alters zu untersuchen, deren Erstdiagnose mindestens 3 Jahre zurücklag. Die weiblichen Studienteilnehmer waren alle prämenopausal.

Mittels Dual-X-Ray-Absorptiometrie sollten Unterschiede in der Knochendichte zu einem Kontrollkollektiv erfasst werden.

Es sollten Unterschiede zum stoffwechselgesunden Kontrollkollektiv dargestellt werden. Hierzu wurden Parameter des Knochenstoffwechsels, wie Osteocalcin, IGF-1, CTX und iPTH bestimmt, zudem weitere endokrinologische Parameter, wie die Vitamin-D-Metaboliten, Cortisol und Testosteron.

Weiterhin sollte geklärt werden, in wie weit die gefundenen Veränderungen sich auf den Knochenstoffwechsel und die Knochendichte bei Typ 1 Diabetikern auswirken.

Letztendlich soll diese Arbeit dazu beitragen die Knochendichteminderung bei Typ 1 Diabetes mellitus besser zu verstehen, eventuell neue pathophysiologische Zusammenhänge aufzuzeigen und diese in den Gesamtkontext der aktuellen Studienlage zu setzen.

### **3. Patienten und Methoden**

#### **3.1 Datenerfassung**

Es handelt sich um eine monozentrischen Fall-Kontroll-Studie. Im Universitätsklinikum Jena wurden im Zeitraum von Oktober 2006 bis August 2007 128 Typ-1-Diabetiker und 77 stoffwechselgesunde Kontrollpersonen untersucht. Erhoben wurden Daten aus der Datenbank der Ambulanz für Stoffwechselerkrankungen. Es erfolgte die ausführliche Befragung, eine Nüchtern-Blutentnahme sowie eine Untersuchung durch einen Internisten. Zur Bestimmung der Knochendichte wurde eine Osteodensitometrie durchgeführt. Vor Beginn der Studie lag Das positive Votum der Ethikkommission der Friedrich-Schiller-Universität Jena vor.

#### **3.2 Studienkollektiv**

Zwischen Januar und Juni 2006 wurden 441 Patienten angeschrieben, die alle in der Datenbank der Tagesklinik für Endokrinologie und Stoffwechselerkrankungen des Klinikums der Friedrich-Schiller-Universität registriert waren. 130 Typ-1 Diabetiker entschieden sich an der Studie teilzunehmen. Aufgrund der Ausschlusskriterien, Lebensalter jünger als 20 Jahre, Lebensalter älter als 70 Jahre, eine Diabetesdauer von weniger als drei Jahren, schwere Allgemeinerkrankungen, chronische Erkrankungen, Nierenerkrankungen mit erheblich eingeschränkter glomerulärer Filtrationsrate ( $GFR < 30 \text{ ml/min}$ ), aktuelle oder zurückliegende Steroidtherapie, Schwangerschaft, Menopause oder Ausbleiben der Menstruation während der letzten drei Monate, Malnutrition sowie schwere, chronische Allgemeinerkrankungen, mussten 2 Diabetiker wieder ausgeschlossen werden. Somit ergab sich für die Probandengruppe eine Stärke von 128 Patienten (63 Männer, 65 Frauen). Das durchschnittliche Alter für die weiblichen Probanden betrug  $41,5 (\pm 7,5)$  Jahre sowie  $45,2 (\pm 9,7)$  Jahre für die männlichen Probanden.

Eine Stichprobengrößenbestimmung wurde vor Beginn der Studie durchgeführt. Da die Altersgruppen jeweils 5-Jahres-Abstände umfassten, kam es so auch zu ungeraden Probandenanzahlen in einer Altersgruppe.

Nach Abschluss der Untersuchungen der Patienten mit Typ 1 Diabetes wurden stoffwechselgesunde Kontrollprobanden der entsprechenden Alters- und Gewichtsgruppe (BMI) rekrutiert. Dies geschah in dem Zeitraum von April bis August 2007. Etwa die Hälfte bestand aus Mitarbeitern des Universitätsklinikums Jena, die anderen Studienteilnehmer wurden über Aushänge auf Stationen des Klinikums, in der Cafeteria, im Wohn- und

Seniorenzentrum Käthe Kollwitz gGmbH sowie in Arztpraxen gefunden. Die Ausschlusskriterien umfassten dieselben wie in der Patientengruppe, wurden jedoch noch um das Vorliegen eines Diabetes mellitus ergänzt. Nach Abschluss der Untersuchungen mussten noch 5 Kontrollprobanden ausgeschlossen werden da sie eines oder mehrere der Ausschlusskriterien erfüllten oder die Studie nicht beendeten. Für die Kontrollgruppe ergab sich somit eine Stärke von 77 stoffwechselgesunden Probanden (39 Männer, 38 Frauen). Hierbei waren die Frauen durchschnittlich 41,1 ( $\pm$  8,1) Jahre, die Männer im Mittel 44,9 ( $\pm$  11,2) Jahre alt.

Es wurde also ein Probanden-Kontrollen-Verhältnis von 1,6:1 erreicht.

### 3.3 Messungen und Berechnungen

Die Knochendichte wurde mittels Dual-Röntgen-Absorptiometrie (DXA/DEXA GE Lunar Prodigy Advance<sup>TM</sup>) bestimmt. Dabei handelt es sich nicht um eine echte physikalische Volumendichtemessung, sondern um ein Projektionsverfahren, bei dem die Masse an Hydroxylapatit (in g) pro projizierter Knochenfläche (in cm<sup>2</sup>) berechnet wird (Bestimmung der Flächenbelegung). Es werden gleichzeitig zwei energetisch leicht unterschiedliche Röntgenquellen eingesetzt. Materialien mit unterschiedlicher Dichte zeigen in Abhängigkeit von der Energie der Röntgenstrahlung unterschiedliche Schwächungscharakteristiken (Kalender WA 2005).

Standardisierte Messungen wurden an der Lendenwirbelsäule (LWS), dem linken und rechten proximalen Femur (IF, rF), dem linken und rechten Schenkelhals (IN, rN), zusätzlich wurde eine Messung der Gesamt-Knochendichte (gBMD) durchgeführt. Um einen Befund als normal, Osteopenie oder Osteoporose zu definieren wurde der T-Wert der DXA-Messung herangezogen, welcher die Standardabweichung zu einer jungen gesunden Referenzpopulation angibt. Eine Osteoporose liegt definitionsgemäß bei einem T-Wert von  $-2,5$ . Von einer Osteopenie spricht man bei T-Werten von  $-1$  bis  $-2,5$  (Stäbler 2005).

Die DXA-Messung an der LWS und am proximalen Femur gilt heute weltweit als Goldstandard zur Ermittlung der Knochendichte (Bolotin 2007; Lewieki 2005; Minne et al 2002).

Es konnte gezeigt werden, dass die DXA mit einer großen Genauigkeit, einer präzisen Einschätzung des osteoporosebedingten Frakturrisikos sowie mit einer geringen Strahlenbelastung für den Patienten einhergeht (Prevrhal 2006).



Eine Neuropathieuntersuchung zur Diagnose einer symmetrischen Polyneuropathie mit sensibler und/oder sensomotorischer Beteiligung der unteren Extremität erfolgte nach den Kriterien von Young und Mitarbeitern (Young et al 1993). Die Beschwerdesymptomatik (neuropathy symptom score) und klinisch manifeste Störungen (neuropathy disability score) wurden eruiert. Zur Ermittlung des NSS wurden die Patienten nach subjektiv wahrgenommenen Beschwerden wie Taubheitsgefühl, Brennen oder Kribbeln der Lokalisation und dem zeitlichen Verlauf befragt. Der NDS wurde durch Überprüfung des Vibrationsempfindens, der Diskriminierung zw. Warm/Kalt und Spitz/Stumpf sowie der Auslösbarkeit des Achillessehnenreflexes ermittelt.

Das Vibrationsempfinden wurde mittels einer standardisierten 128 Hz Stimmgabel nach Rydel/Seiffer geprüft, die auf das Großzehengrundgelenk aufgesetzt wurde.

Die Diskriminierung von Warm/Kalt wurde am distalen Fußrücken mit Hilfe eines angewärmten Reflexhammers, das Spitz/Stumpf-Empfinden mit einem angespitzten Bleistift getestet.

Sowohl der linke als auch der rechte Fuß sind getestet worden und die Punktwerte, mit denen jeder einzelne Test bewertet wurde, ging als Summe in die Beurteilung ein.

Das Vorliegen einer diabetischen Retinopathie wurde durch einen augenärztlichen Befund abgeklärt.

Eine Abschätzung der Nierenfunktion erfolgte über die verkürzte MDRD-Formel (Modification of Diet in Renal Disease ) (Levey 1999).

ausführliche MDRD-Formel:

$$\text{GFR (ml/min/1,73m}^2\text{)} = 170 \times \text{S-Krea}^{-0,999} \times (\text{Harnstoff/2,144})^{-0,170} \times (\text{Albumin/10})^{+0,318} \times \text{Alter}^{-0,176} \text{ [x 0,742 nur bei Frauen] [x 1,21 bei Patienten mit schwarzer Hautfarbe]}$$

gekürzte MDRD-Formel:

$$\text{GFR (ml/min/1,73m}^2\text{)} = 186 \times \text{S-Krea}^{-1,154} \times \text{Alter}^{-0,203} \text{ [x 0,742 nur bei Frauen] [x 1,21 bei Patienten mit schwarzer Hautfarbe]}$$

Man verzichtet dabei im Vergleich zu der ausführlichen MDRD-Formel auf die Messwerte für Albumin und Harnstoff, kann aber die GFR vergleichbar gut abschätzen wie mit der ausführlichen Formel (Levey, 1999, überarbeitet 2005).

### 3.4 Labormethoden

Die Entnahme von venösem Nüchternblut erfolgte am sitzenden Patienten stets morgens zwischen 8.00 Uhr und 10.00 Uhr nach einer mindestens achtstündigen Fastenperiode. Die

Serumspiegel von AGEs und CTX wurden im rheumatologischen Forschungslabor gemessen alle anderen Analysen fanden im Institut für Klinische Chemie des Universitätsklinikums Jena statt. Alle Messungen wurden von entsprechend geschultem Fachpersonal durchgeführt

### **3.4.1 Glykosyliertes Hämoglobin A1c**

Der HbA<sub>1c</sub>-Wert wurde aus dem Vollblut durch den TOSO-Glykohämoglobin-Analyzer-HLC-723-GHbV A1c 2.2 (Eurogenetics, Tessenderlo, Belgien) unter Anwendung einer High Performance Liquid Chromatographie (HPLC) ermittelt. Der Referenzbereich dieser Methode lag bei 3,8 - 5,5 % (Mittelwert 4,7 %; SD ± 0,33).

### **3.4.2 Glucose**

Glucose wurde aus dem Serum im Rahmen des Basislabors durch das Gerät ARCHITEKT (Abbot GmbH, Ludwigshafen/Wiesbaden) ermittelt. Der Referenzbereich für Stoffwechselgesunde liegt bei Männern wie auch Frauen nüchtern bei 3,9-5,8 mmol/l

### **3.4.3 Osteocalcin**

Osteocalcin wurde aus dem Serum durch das KRYPTOR<sup>®</sup> Analysensystem (B.R.A.H.M.S Diagnostica GmbH, Henningsdorf, Berlin) unter Anwendung eines Lumineszenzimmunoassays bestimmt. Für Frauen bis zum 50. Lebensjahr gilt ein Referenzbereich von 6,8 - 18,3 ng/ml und von 9,7 - 30,2 ng/ml zwischen dem 50. - 59. Lebensjahr. Für Männer bis zum 60 Lebensjahr gilt ein Referenzbereich von 9,9 - 27,0 ng/ml.

### **3.4.4 Ostase**

Die Bestimmung der Ostase erfolgte aus dem Serum durch einen enzymatischen Immunoassay (ELISA) mit dem ACCESS<sup>®</sup> Immunoassay System der Firma Beckmann Coulter GmbH, Krefeld. Für Männer liegt der Referenzbereich bei 8 - 16,6 µg/l. Für Frauen liegt der Referenzbereich prämenopausal bei 5,8 - 11,6 µg/l und postmenopausal bei 8,5 - 17,9 µg/l.

### **3.4.5 C-terminal telopeptide of type I collagen**

CTX wurde aus dem Serum durch einen enzymatischen Immunoassay (ELISA) der Firma Nordic Bioscience, Herlev, Dänemark bestimmt. Die CTX-Konzentration wurde in ng/ml angegeben. Für Frauen liegt der Referenzbereich bei < 0,57 ng/ml. Für Männer zwischen 30 bis 50 Jahren bei <0,58 ng/ml und für Männer zwischen 51 und 70 Jahren bei <0,70 ng/ml.

### **3.4.6 ionisiertes Calcium; Calcium**

Calcium und ionisiertes Calcium wurden aus dem Serum im Rahmen des Basislabors mittels eines photometrischen Assays durch das Gerät ARCHITEKT (Abbot GmbH, Ludwigshafen/Wiesbaden) ermittelt. Referenzbereiche liegen für Calcium bei Männern und Frauen zwischen 2,2-2,65 mmol/l. Für das ionisierte Calcium liegen sie ebenfalls für beide Geschlechter zwischen 1,15-1,29 mmol/l.

### **3.4.7 Kreatinin**

Kreatinin wurde im Rahmen des Basislabors aus dem Plasma durch das Gerät ARCHITEKT (Abbot GmbH, Ludwigshafen/Wiesbaden) ermittelt. Die Bestimmung erfolgte durch ein kinetisches Verfahren basierend auf der Jaffe-Methode. Die Referenzbereiche liegen für Frauen bis 50 Jahre bei 59 – 96 µmol/l, für Frauen über 50 Jahre bei 58 – 96 µmol/l, für Männer bis 50 Jahre bei 74 – 110 µmol/l, für Männer über 50 Jahre bei 72 – 127 µmol/l.

### **3.4.8 Cortisol**

Cortisol wurde aus dem Serum mittels eines Chemolumineszenz-Immunoassays durch das Gerät ARCHITEKT (Abbot GmbH, Ludwigshafen/Wiesbaden) ermittelt. Die Referenzbereiche liegen bei Männern und Frauen zwischen 101-536 nmol/l.

### **3.4.9 Insulin-like Growth Factor (IGF-1)**

IGF-1 wurde aus dem Serum durch einen enzymatischen Immunoassay (ELISA) der Firma Mediagnost, Reutlingen bestimmt. Der Referenzbereich liegt bei Männern wie auch Frauen bis 55 Jahre bei 125-460 ng/ml, über 55 Jahre bei 70-290 ng/ml.

### **3.4.10 intaktes Parathormon (iPTH)**

iPTH wurde aus dem Serum durch einen Chemilumineszenz-Immunoassay mit dem LIAISON<sup>®</sup> Analysensystem der Firma DiaSorin GmbH, Dietzenbach bestimmt. Der Referenzbereich liegt bei Männern wie auch Frauen bei 17,3-72,9 ng/l.

### **3.4.11 25-Hydroxy-Vitamin-D (25-VD)**

25-Hydroxy-Vitamin-D wurde aus dem Serum mittels Hochleistungsflüssigkeitschromatographie (HPCL) mit dem Gerät Beckman 1 HPCL System der Firma

Chromsystems GmbH, München bestimmt. Die Referenzbereiche liegen für Männer und Frauen bei 25-150 nmol/l.

### **3.4.12 1,25-Dihydroxy-Vitamin-D (1,25-VD)**

1,25- Dihydroxy-Vitamin-D wurde aus dem Serum durch einen enzymatischen Immunoassay (ELISA) der Firma Immundiagnostic Systems (IDS) GmbH, Frankfurt bestimmt. Die Referenzbereiche liegen für Männer und Frauen bei 93-193 pmol/l.

### **3.4.13 Gesamt-Testosteron**

Gesamt-Testosteron wurde aus dem Serum durch einen Chemilumineszenz-Immunoassay mit dem Gerät ADVIA Centaur Östradiol-6 III der Firma Bayer Vital GmbH, Leverkusen bestimmt. Die Referenzbereiche lagen bei Männern zwischen 8,8-28,7 nmol/l und bei Frauen zwischen 0,5-2,6 nmol/l.

### **3.4.14 Freies Testosteron**

Freies Testosteron wurde aus dem Serum mittels Radioimmunoassay durch das Gerät ACTIVE™ FREIES TESTOSTERON der Firma DSLabs, Webster, USA ermittelt. Die Referenzbereiche liegen für Männer bei 49-112 pmol/l.

## **3.5 Statistik**

### **3.5.1 Poweranalyse**

Vor Studienbeginn wurde eine Poweranalyse zur Bestimmung der Teststärke durchgeführt. Innerhalb der Studie wurde die Teststärke (Power) mit  $(1 - \beta) = 0,8$  festgelegt (vgl. Cohen 1969). Die hierzu erforderliche Stichprobengröße wurde durch Annahmen über die unbekanntes  $\mu$  Standardabweichungen bei beiden Knochendichtemessungen,  $\sigma_{TIDM} - \sigma_{KG}$  getroffen sowie über deren wahre Differenz  $\mu_{TIDM} - \mu_{KG}$ . Zur Schätzung dieser Größen wurde auf eine vorangegangene Studie zurückgegriffen (Strotmeyer et al. 2006). Als Standardabweichungen wurde  $\sigma_{TIDM} = 0,114$  und  $\sigma_{KG} = 0,122$  und als Mittelwertdifferenz  $\mu_{TIDM} - \mu_{KG} = -0,057$  angenommen. Damit wurde ein Stichprobenumfang von  $n = 136$  berechnet. In der Studie wurden deshalb für die beiden Messungen  $n_{TIDM} = 68$  und  $n_{KG} = 68$  Probanden als ausreichend befunden (Vgl. auch Kästner 2012).

### 3.5.2 Statistische Auswertung

Zur Rohbearbeitung der Daten wurde MS Excel 2003 und SPSS für Windows Version 15 (SPSS Inc., Chicago, II) zur statistischen Auswertung verwendet. Die Daten wurden für Männer und Frauen getrennt berechnet und der Mittelwert +/- Standardabweichung angegeben.

Unterschiede zwischen den Gruppen wurden mit dem Mann-Whitney-U-Test statistisch ausgewertet. Bei der Angabe von Korrelationen wurde der Korrelationskoeffizient nach Pearson oder auch nach Spearman verwendet, da er robuster gegenüber statistischen Ausreißern ist und auch für nichtlineare Zusammenhänge verwendet werden kann.

Wir verwendeten ein allgemeines lineares Modell (univariat) für metrische Daten, bei denen wir einen Einfluss von Alter, BMI oder Diabetesdauer auf das Ergebnis vermuteten. In den nachfolgenden Beschreibungen sind sie als für Alter, BMI und Diabetesdauer adjustierte Daten gekennzeichnet. Zur Testung des Einflusses von verschiedenen Merkmalen auf die metrischen Variablen Knochendichte an LWS, proximalen Femur, Schenkelhals und Gesamtkörper kam die lineare Regression mit der Methode Rückwärts zum Einsatz. Die Auswahl der Tests erfolgte nach Beratung durch das Institut für Medizin, Statistik, Informatik und Dokumentation der Friedrich-Schiller-Universität Jena. (Vgl. Kästner 2012)

Eine statistische Signifikanz liegt bei einer Irrtumswahrscheinlichkeit von  $p < 0,05$  vor.

Fehlerbalken in den Diagrammen stellen die Standardabweichungen dar.

### 3.6 Fragebogen und klinische Untersuchung

Jeder Patient wurde vor Beginn mündlich und schriftlich aufgeklärt. (siehe auch Anhang) Es erfolgte eine körperlich Untersuchung und über einen standardisierten Fragebogen wurden folgende zusätzliche Informationen gewonnen: (siehe auch Anhang)

- Alter und Geschlecht,
- Nikotinkonsum (ja/nein),
- Alkoholzufuhr  $> 16$  g/d (ja/nein),
- sportliche Betätigung (Freizeitsport  $< 3$  Stunden/Woche und/oder körperlich schwere Arbeit, ja/nein),
- akademischer Abschluss (ja/nein),
- Erkrankungen (hormonell, kardiovaskulär, pulmonal, gastrointestinal, urogenital, muskuloskeletal, neurologisch, psychisch sowie sonstige akute oder chronische Erkrankungen),
- aktuelle Einnahme von Medikamenten, Hormonpräparaten, Kalziumpräparaten, Vitamin-D-Präparaten,
- aktuelle oder zurückliegende Steroidtherapie,
- Osteoporose bei Mutter oder Großmutter,

## Patienten und Methoden

- Anzahl und Art der stattgefundenen Knochenbrüche nach dem 20. Lebensjahr, Situation.

Frauen wurden zusätzlich folgende gynäkologische Fragen gestellt:

- Menopause (ja/nein),
- gynäkologische Operationen (welche),
- aktuelle oder zurückliegende Einnahme von Kontrazeptiva, Dauer der Einnahme.

Der Patientengruppe wurden zusätzlich folgende Fragen gestellt:

- Jahr der Manifestation,
- Behandlungsform,
- Insulindosis (IE/d),
- diabetische Folgeerkrankungen (Retinopathie, Nephropathie, periphere Neuropathie),
- evtl. dokumentierte HbA<sub>1c</sub>-Werte.

Die Fragebögen wurden zusammen mit dem Untersucher bearbeitet. Weiterhin wurden Gewicht, Größe und Blutdruck erfasst.

Die Langzeit-HbA<sub>1c</sub>-Werte wurden aus der digitalen Patientenakte EMIL erhoben um fehlende Werte zu ergänzen wurden die Hausärzte bzw. Schwerpunktpraxen kontaktiert.

## 4. Ergebnisse

### 4.1 Klinische Charakteristika

Hinsichtlich Alter und BMI unterschieden sich die Typ 1 Diabetiker nicht von der stoffwechselgesunden Kontrollgruppe.

	Männer		Frauen	
	T1DM	KG	T1DM	KG
Anzahl	63	39	65	38
Alter (a)	45,2 ± 9,7	44,9 ± 11,2	41,5 ± 7,5	41,1 ± 8,1
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	27,4 ± 4,4	27,4 ± 4,9	26,2 ± 5,1	26,3 ± 6,3
Raucher (%)	28,6	15,4	23,1*	42,1
Alkoholzufuhr > 16g/d (%)	46,0	48,7	10,8	5,3
Osteoporose in der Familie (%)	22,2	12,8	23,1	21,1
geringe körperliche Aktivität (%)	61,9**	35,9	66,2	63,2
akademischer Abschluss (%)	34,9**	61,5	23,1	28,9
HbA <sub>1c</sub> (%)	7,8 ± 1,3**	5,3 ± 0,4	7,5 ± 1,4**	5,2 ± 1,0
Alter bei T1DM-Manifestation (a)	22,8 ± 10,4	-	21,5 ± 11,6	-
Diabetesdauer (Jahre)	22,4 ± 9,5	-	20,1 ± 11,1	-
Insulindosis (IE/d)	56,2 ± 20,3	-	43,0 ± 20,4	-
Insulindosis pro kg KG (IE/kg)	0,659 ± 0,19	-	0,593 ± 0,21	-
periphere Neuropathie (%)	22,2	-	16,9	-
Retinopathie (%)	42,9	-	36,9	-
Nephropathie (%)	4,8	-	7,7	-

**Tab. 1:** Klinische Charakteristika der T1DM-Patienten und der Kontrollgruppe (KG), \*p < 0,05, \*\*p < 0,01 für T1DM-Patienten vs. Kontrollgruppe

Das mittlere Alter lag für Frauen bei 41, bei Männern bei 45 Jahren. Der BMI betrug bei den Frauen 26 kg/m<sup>2</sup>, bei den Männern 27 kg/m<sup>2</sup>. Frauen mit Typ 1 Diabetes rauchten signifikant weniger (23,1 % vs. 42,1 %, p < 0,05) und wurden zudem signifikant häufiger mit ACE-Hemmern, AT1- und Betablockern als die Kontrollgruppe therapiert (p < 0,01). Die männlichen Typ 1 Diabetiker mussten ebenfalls signifikant mehr Medikamente einnehmen (Thiazide, ACE-Hemmer, AT1- und Betablocker p < 0,01) und waren zudem körperlich weniger aktiv als die stoffwechselgesunde Kontrollgruppe (p < 0,01). Weiterhin hatten in der

## Ergebnisse

Gruppe der Männer mit Typ 1 Diabetes signifikant weniger Personen einen akademischen Abschluss (34,9 % vs. 61,5 %,  $p < 0,01$ ). Hinsichtlich anderer erfragter Einflussfaktoren auf den Knochenstoffwechsel (Alkoholkonsum, Kalzium- und Vitamin-D-Einnahme, Kontrazeptiva bei Frauen) unterschieden sich die beiden Gruppen nicht signifikant.

	<b>Männer</b>		<b>Frauen</b>	
	<b>T1DM</b>	<b>KG</b>	<b>T1DM</b>	<b>KG</b>
Anzahl	63	39	65	38
Einnahme von Kontrazeptiva (%)	-	-	76,9	73,7
Einnahme von Kalzium (%)	7,9	0	9,2	5,3
Einnahme von Vitamin D (%)	0	0	6,2	2,6
Einnahme von Thiaziden (%)	15,9**	0	6,2	0
Einnahme von ACE-Hemmern (%)	39,1**	0	15,4**	0
Einnahme von AT1-Blockern (%)	15,6**	2,6	7,7**	0
Einnahme von Betablockern (%)	32,8**	5,1	15,4**	2,6

**Tab. 2:** Klinische Charakteristika der Medikamenteneinnahme bei T1DM-Patienten und der Kontrollgruppe (KG), \* $p < 0,05$ , \*\* $p < 0,01$  für T1DM-Patienten vs. Kontrollgruppe

### 4.2 Vergleich der Knochendichte Typ 1 Diabetes vs. Kontrollgruppe

In dem untersuchten Kollektiv hatten nur 19% (n=11) der männlichen Typ 1 Diabetiker eine normale Knochendichte an allen gemessenen Stellen. Eine osteopenische Knochenstruktur, an mindestens einer Messstelle, lag bei 70% (n=46), eine Osteoporose bei 11% (n=6) vor. Im Vergleich dazu hatten 31,6% (n=13) der männlichen stoffwechselgesunden Kontrollgruppe eine normale Knochendichte. Eine Osteopenie fand sich bei nur 52,6% (n=20). Allerdings fanden sich mit 15,8% (n=6) mehr stoffwechselgesunde Kontrollen mit Osteoporose.

Bei Frauen mit Typ 1 Diabetes mellitus konnte bei 56,9% (n=37) im Vergleich zu 78,9% (n=30) der stoffwechselgesunden Kontrollgruppe eine normale Knochendichte an allen Messstellen gefunden werden. Eine Osteopenie, an mindestens einer Messstelle, lag bei 38,3% (n=25) vs. 18,4% (n=8) und eine Osteoporose bei 4,8% (n=3) vs. 2,7% (n=1) vor. Weiterhin fand sich eine signifikant niedrigere Knochendichte bei Frauen mit Typ 1 Diabetes mellitus am linken Schenkelhals (0,999 g/cm<sup>2</sup> vs. 1,051 g/cm<sup>2</sup>,  $p < 0,05$ ), linken proximalen Femur (0,945 g/cm<sup>2</sup> vs. 0,999 g/cm<sup>2</sup>,  $p < 0,01$ ) und im gesamten Körper (1,154 g/cm<sup>2</sup> vs.



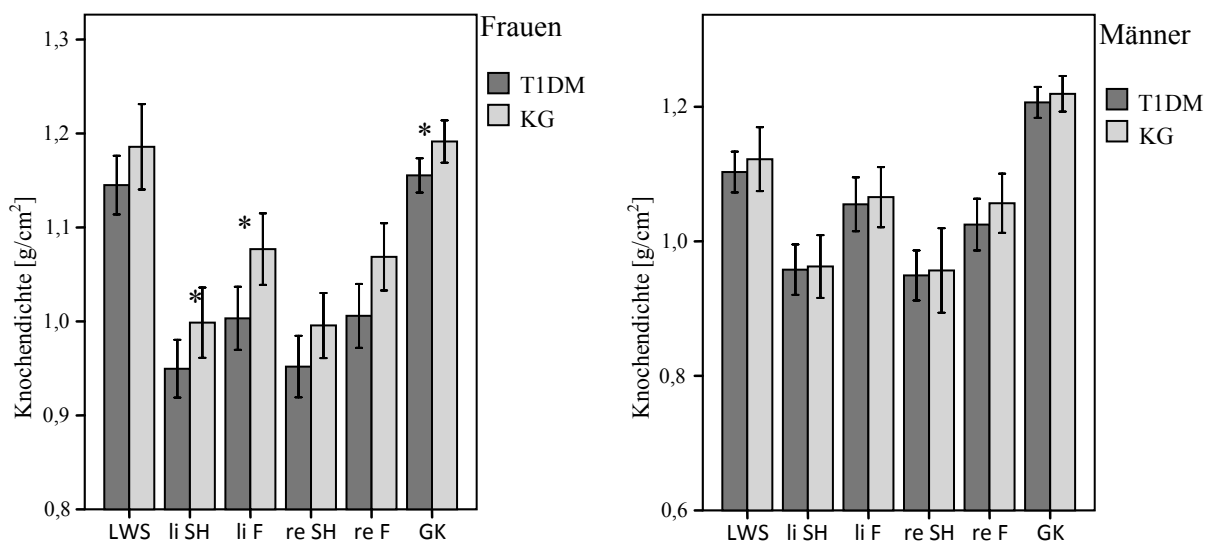
## Ergebnisse

1,191 g/cm<sup>2</sup>, p < 0,05) im Vergleich zu den stoffwechselgesunden Kontrollen. Für die männlichen Typ 1 Diabetiker konnten keine signifikanten Unterschiede gefunden werden.

Die Signifikanztestung erfolgte mit dem Mann-Whitney-U-Test. Die Ergebnisse blieben auch nach BMI- und Altersjustierung durch das allgemeine lineare Modell signifikant.

	Männer		Frauen	
	T1DM	KG	T1DM	KG
LWS (g/cm <sup>2</sup> )	1,104 ± 0,016	1,122 ± 0,020	1,143 ± 0,016	1,185 ± 0,021
Linker F (g/cm <sup>2</sup> )	1,055 ± 0,018	1,065 ± 0,022	0,999 ± 0,014**	1,076 ± 0,018
Linker SH (g/cm <sup>2</sup> )	0,958 ± 0,017	0,961 ± 0,021	0,945 ± 0,014*	0,998 ± 0,018
Rechter F (g/cm <sup>2</sup> )	1,025 ± 0,018	1,057 ± 0,020	1,06 ± 0,014	1,069 ± 0,016
Rechter SH(g/cm <sup>2</sup> )	0,949 ± 0,017	0,957 ± 0,029	0,952 ± 0,014	0,996 ± 0,016
GK (g/cm <sup>2</sup> )	1,207 ± 0,010	1,219 ± 0,012	1,154 ± 0,007**	1,191 ± 0,010

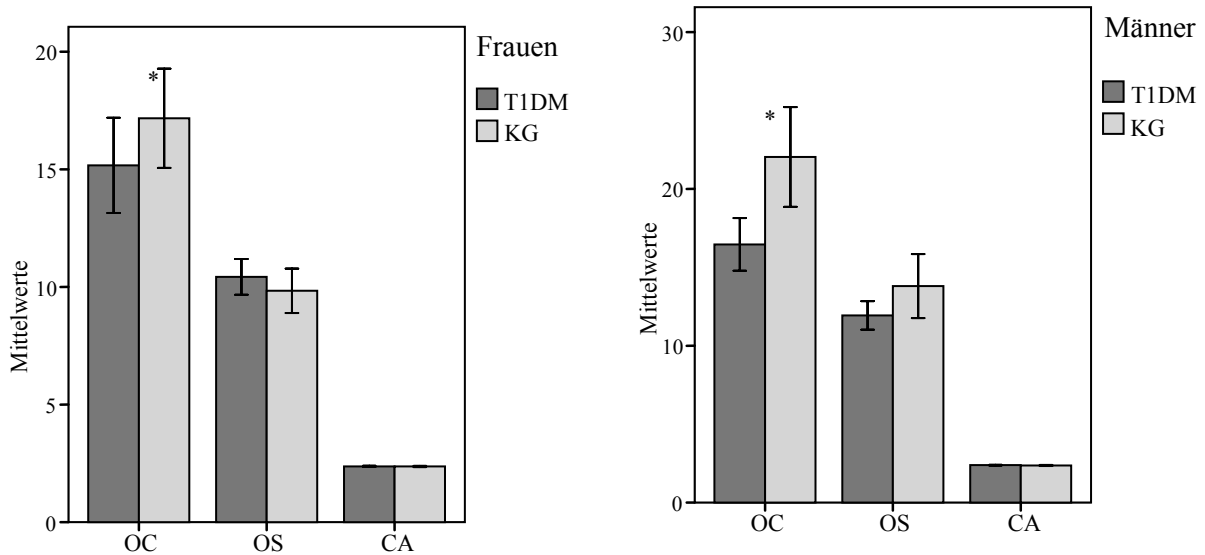
**Tab. 3:** Nach Alter und BMI adjustierte mittlere Knochendichte in g/cm<sup>2</sup> von LWS, rechtem und linkem proximalen Femur (re + li F), rechter und linker Schenkelhals (re + li SH) und ganzem Körper (GK) bei T1DM-Patienten und stoffwechselgesunder Kontrollgruppe (KG), \*p < 0,05, \*\*p < 0,01 für T1DM-Patienten vs. Kontrollgruppe



**Abb. 1:** Mittlere Knochendichte in g/cm<sup>2</sup> von LWS, linkem und rechtem proximalen Femur (li + re F), linkem und rechtem Schenkelhals (li + re SH) und ganzem Körper (GK) bei T1DM-Patienten und stoffwechselgesunder Kontrollgruppe, Diagramme wurden nach Geschlecht getrennt.

### 4.3 Vergleich der Knochenbauparameter Typ 1 Diabetes vs. Kontrollgruppe

Männer wie Frauen mit T1DM zeigten im Vergleich zur Kontrollgruppe signifikant niedrigere Werte des Osteoblastenmarkers Osteocalcin (OC) (15,17 ng/ml vs. 17,17 ng/ml,  $p < 0,05$  bei Frauen, 16,30 ng/ml vs. 22,17 ng/ml,  $p < 0,01$  bei Männern).

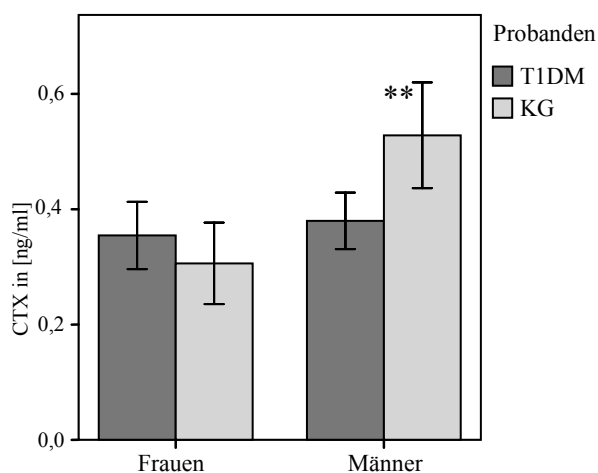


**Abb. 2:** Mittlere Werte für Osteocalcin (OC in ng/ml), Ostase (OS in  $\mu\text{g/l}$ ) und Calcium (CA in mmol/l) bei T1DM-Patienten und stoffwechselgesunder Kontrollgruppe, Diagramme wurden nach Geschlecht getrennt.

Die Konzentration von Ostase (OS), einem weiteren Osteoblastenmarker, war bei T1DM-Patienten und Kontrollgruppe nicht signifikant verschieden.

Das Serum-Calcium (CA) unterschied sich zwischen T1DM und Kontrollgruppe nicht signifikant.

CTX (C-terminal telopeptide of type I collagen) waren in der Gruppe der männlichen Typ 1 Diabetiker signifikant niedriger. (0,379 ng/ml vs 0,528 ng/ml,  $p < 0,01$ )



**Abb. 3:** Mittlere Werte für C-terminal telopeptide of type I collagen (CTX) bei T1DM-Patienten und stoffwechselgesunder Kontrollgruppe (KG), Diagramme wurden nach Geschlecht getrennt.

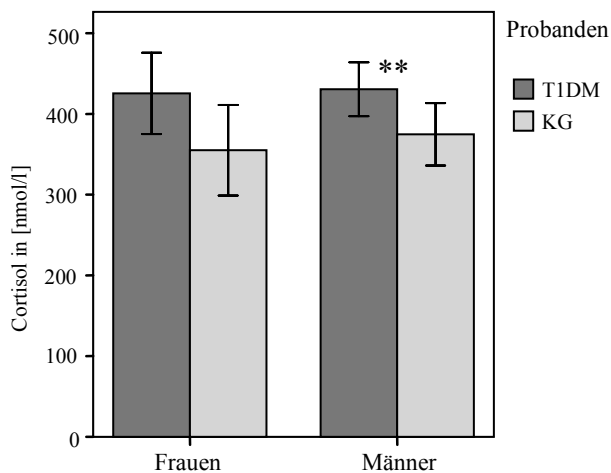
## Ergebnisse

	Frauen		Männer	
	T1DM	KG	T1DM	KG
OC (ng/ml)	15,17 ± 8,18*	17,17 ± 6,41	16,46 ± 6,57**	22,04 ± 9,82
OS (µg/l)	10,43 ± 8,19	9,84 ± 2,87	11,88 ± 3,56	13,8 ± 6,29
CA (mmol/l)	2,37 ± 0,1	2,37 ± 0,85	2,39 ± 0,079	2,37 ± 0,1
CTX (ng/ml)	0,355 ± 0,236	0,306 ± 0,215	0,379 ± 0,196**	0,528 ± 0,283

**Tab. 4** Knochenumbauparameter der T1DM-Patienten und der Kontrollgruppe (KG), Osteocalcin (OC), Ostase (OS), Calcium (CA), C-terminal telopeptide of type I collagen (CTX); \*p < 0,05, \*\*p < 0,01 für T1DM-Patienten vs. Kontrollgruppe

### 4.4 Unterschiede bei Cortisol, IGF-1, iPTH und den Vitamin-D-Metaboliten bei Typ 1 Diabetikern vs. Kontrollgruppe

Männer wie Frauen mit T1DM zeigten im Vergleich zur Kontrollgruppe signifikant höhere Werte des Stresshormons Cortisol (CO) (414,54 nmol/l vs 355,03 nmol/l p < 0,05 bei Frauen, 419,25 nmol/l vs 386,6 nmol/l p < 0,01 bei Männern).



**Abb. 4:** Mittlere Werte für Cortisol in mol/l bei T1DM-Patienten und stoffwechsel-gesunder Kontrollgruppe (KG), Diagramme wurden nach Geschlecht getrennt

Die Konzentration des Wachstumsfaktors IGF-1 war bei T1DM im Vergleich zur Kontrollgruppe signifikant niedriger (148,9 ng/ml vs. 202,99 ng/ml p < 0,01 bei Frauen, 153,66 ng/ml vs. 176,36 ng/ml p < 0,01 bei Männern).

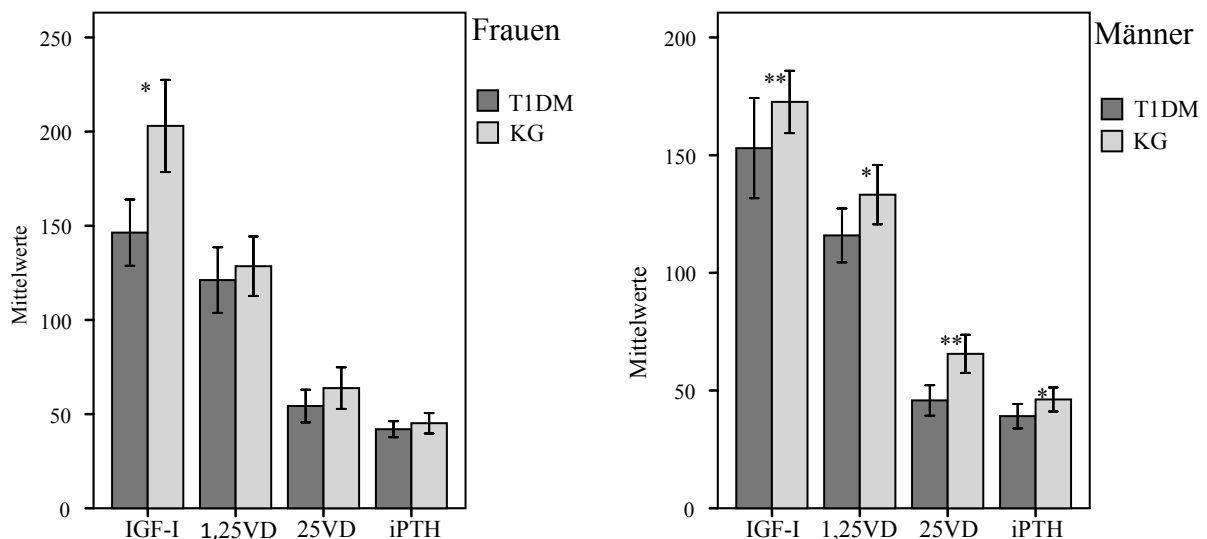
## Ergebnisse

	Frauen		Männer	
	T1DM	KG	T1DM	KG
CO [nmol/l]	425,41 ± 203,48	355,03 ± 170,69	430,57 ± 132,7**	374,72 ± 118,91
IGF-1 [ng/ml]	146,63 ± 68,76**	202,99 ± 74,39	149,59 ± 81,06**	172,61 ± 40,83
iPTH [ng/l]	42,27 ± 16,74	45,13 ± 16,49	39,0 ± 19,87*	46,21 ± 15,72
25VD [nmol/l]	54,14 ± 34,22	63,77 ± 33,69	46,642 ± 24,85**	65,59 ± 25,01
1,25VD [pmol/l]	120,97 ± 68,73	128,51 ± 48,11	115,49 ± 42,89*	133,218 ± 38,99

**Tab. 5** Endokrinologische Parameter der T1DM-Patienten und der Kontrollgruppe (KG), Cortisol (CO), IGF-1, iPTH (intaktes Parathormon), 25-Hydroxy-Vitamin-D (25VD), 1,25-Dihydroxy-Vitamin-D (1,25VD), \*p < 0,05, \*\*p < 0,01 für T1DM-Patienten vs. Kontrollgruppe

Das Nebenschilddrüsen-Hormon intaktes Parathormon (iPTH) unterschied sich im Vergleich von T1DM und Kontrollgruppe lediglich bei den Männern signifikant (38,63 ng/l vs. 45,49 ng/l p < 0,05)

Für 25-Hydroxy-Vitamin-D (25VD) und 1,25-Hydroxy-Vitamin-D (1,25VD) zeigte sich auch nur bei den Männern mit Typ 1 Diabetes mellitus im Vergleich zur Kontrollgruppe signifikant niedrigere Werte (42,63 nmol/l vs. 64,48 nmol/l p < 0,01 für 25-Hydroxy-Vitamin-D, 117,2 pmol/l vs. 127,73 pmol/l p < 0,05 für 1,25-Hydroxy-Vitamin-D).



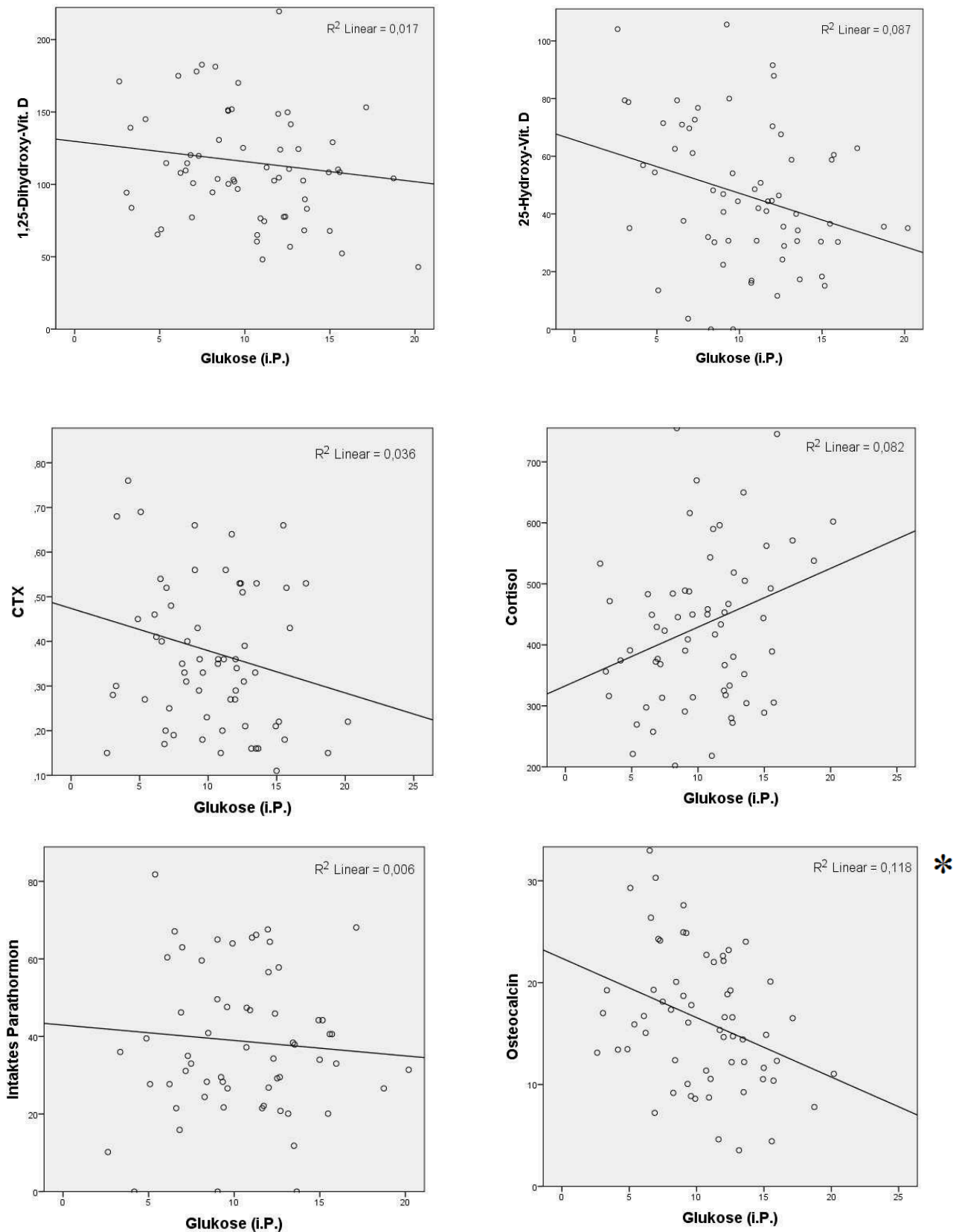
**Abb. 5** Mittlere Werte für IGF-1 (in ng/ml), 25-Hydroxy-Vitamin-D (25VD in nmol/l), 1,25-Dihydroxy-Vitamin-D (1,25VD in pmol/l), intaktes Parathormon (iPTH in ng/l), \*p < 0,05, \*\*p < 0,01 für T1DM-Patienten vs. Kontrollgruppe

#### **4.5 Einfluss der aktuellen Stoffwechselkontrolle auf Knochendichte, Knochenumbauparameter und endokrinologische Parameter bei Probanden mit Typ 1 Diabetes mellitus**

Es konnte weder bei Männern noch Frauen mit Typ 1 Diabetes mellitus ein signifikanter Zusammenhang zwischen dem aktuellen HbA<sub>1c</sub> bzw. der Nüchtern-Glucose und der Knochendichte gefunden werden. Auch durch einen Alters-, BMI- und Diabetesdauer-adjustierten Vergleich mittels allgemeinen linearen Modell zwischen den 25 % der Patienten mit dem niedrigsten HbA<sub>1c</sub> sowie Nüchtern-Glucose und den 25 % der Patienten mit dem höchsten HbA<sub>1c</sub> sowie Nüchtern-Glucose konnte kein Zusammenhang zwischen HbA<sub>1c</sub> sowie Nüchtern-Glucose und Knochendichte festgestellt werden.

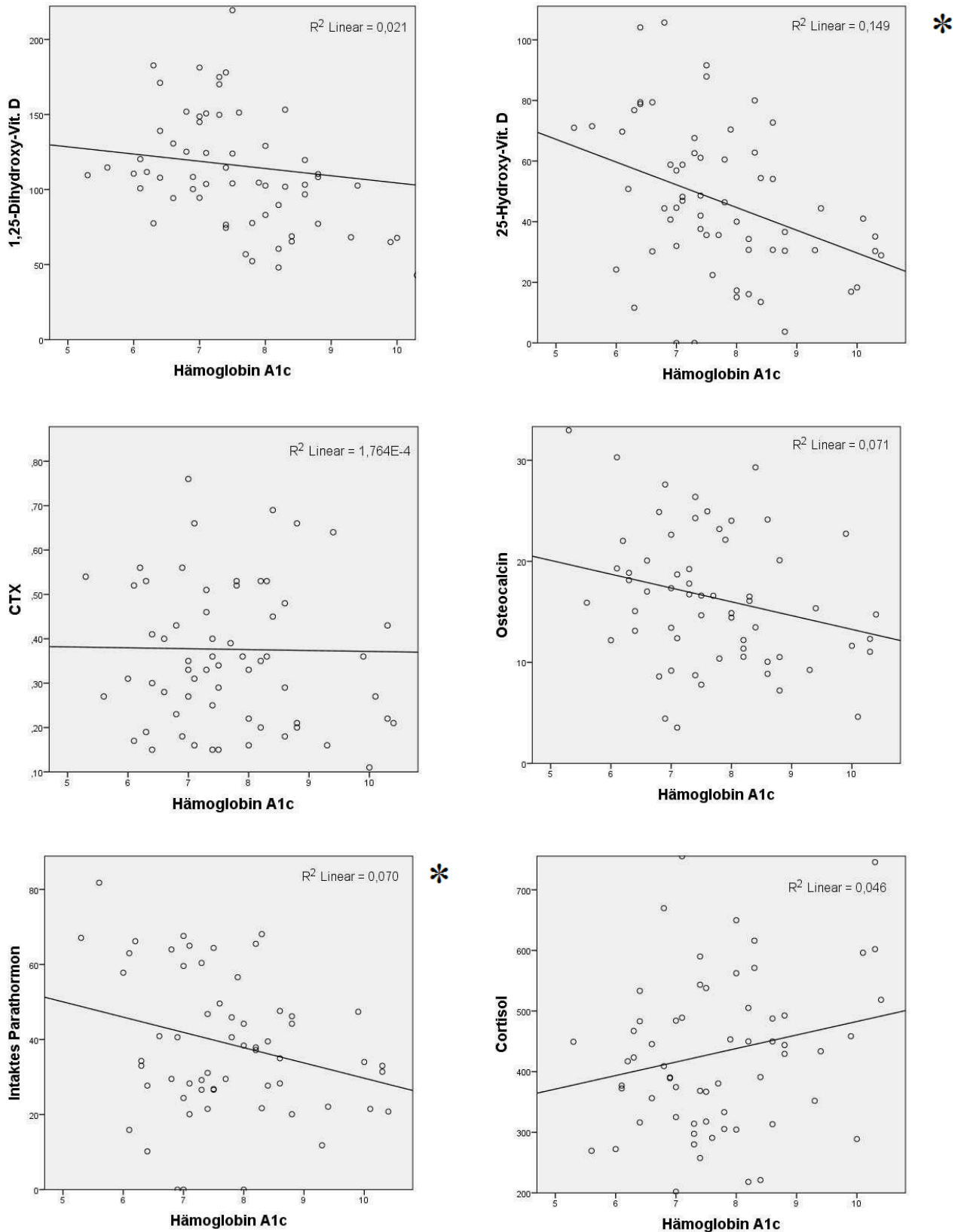
Bei Frauen mit Typ 1 Diabetes mellitus konnte kein Zusammenhang zwischen aktueller Stoffwechselkontrolle (HbA<sub>1c</sub>, Nüchtern-Glucose) sowie den Knochenumbauparametern oder endokrinologischen Parametern dargestellt werden. Die erhöhte Nüchtern-Glucose zeigte einen Zusammenhang mit erniedrigten Werten für Osteocalcin ( $K = -0,314$ ,  $p < 0,05$ ), 25-Hydroxy-Vitamin-D ( $K = -0,291$ ,  $p < 0,05$ ) sowie erhöhten Werten für Cortisol ( $K = 0,270$ ,  $p < 0,05$ ). Nach Adjustierung für Alter, BMI und Diabetesdauer waren nur noch die Werte für Osteocalcin signifikant.

## Ergebnisse



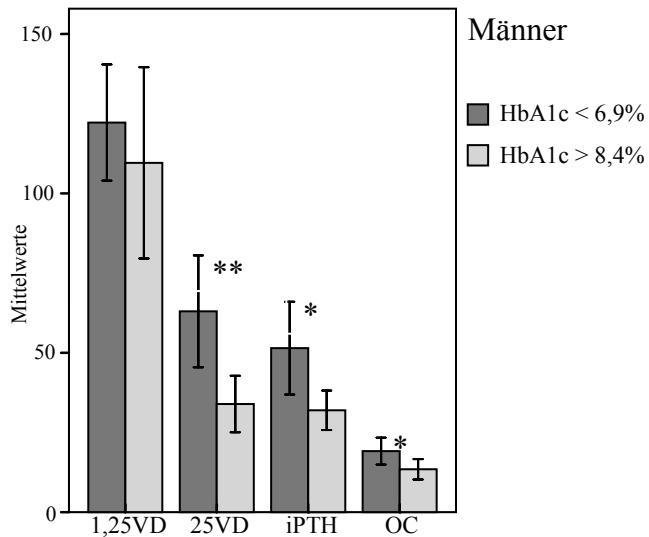
**Abb 6** Männer mit Typ 1 Diabetes: Zusammenhang von Nüchtern-Glukose mit 1,25-Dihydroxyvitamin-D (1,25-Vit-D); 25-Hydroxyvitamin-D (25-Vit-D); C-terminal telopeptide of type I collagen (CTX); Cortisol (CO); Osteocalcin (OC) (\* $p < 0,05$ ); intaktes Parathormon (iPTH)

## Ergebnisse



**Abb 7:** Männer mit Typ 1 Diabetes: Zusammenhang von Hämoglobin A1c (HbA1c) mit 1,25-Dihydroxyvitamin-D (1,25-Vit-D); 25-Hydroxyvitamin-D (25-Vit-D) (\* $p < 0,01$ ); C-terminal telopeptide of type I collagen (CTX); Cortisol (CO); Osteocalcin (OC); intaktes Parathormon (iPTH) (\* $p < 0,05$ )

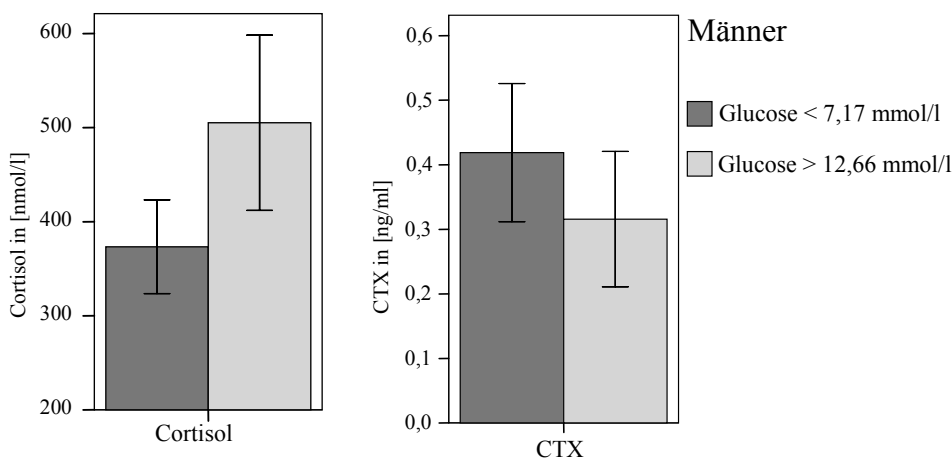
## Ergebnisse



**Abb. 8** Zusammenhang zwischen mittleren Werten für 1,25-Dihydroxy-Vitamin-D (1,25VD in pmol/l), 25-Hydroxy-Vitamin-D (25VD in nmol/l), intaktes Parathormon (iPTH in ng/l) und Osteocalcin (OC in ng/ml) und guter (HbA1c < 6,9%) sowie schlechter (HbA1c > 8,4%) Stoffwechseleinstellung, \*p < 0,05, \*\*p < 0,01 für Männer mit Typ 1 Diabetes

Es fand sich kein signifikanter Zusammenhang zwischen Nüchtern-Glucose und CTX (C-terminal telopeptide of type I collagen).

Bei Männern mit Typ 1 Diabetes gingen erhöhte HbA1c-Werte mit erniedrigten Werten für Osteocalcin ( $K = -0,274$ ,  $p < 0,05$ ), intaktem Parathormon ( $K = -0,268$ ,  $p < 0,05$ ) und 25-Hydroxy-Vitamin-D ( $K = -0,388$ ,  $p < 0,01$ ) einher. Nach Adjustierung für Alter, BMI und Diabetesdauer waren die Werte für intaktes Parathormon und 25-Hydroxy-Vitamin-D noch signifikant. Ein signifikanter Zusammenhang zwischen HbA1c und 1,25 Vit-D, Cortisol und CTX konnte nicht dargestellt werden. (siehe auch Abb. 6 und 7)



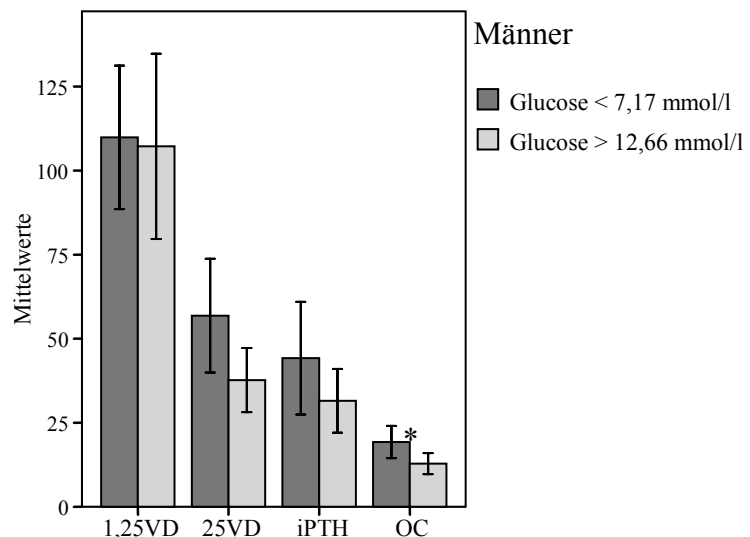
**Abb. 9** Zusammenhang zwischen mittleren Werten für Cortisol (CO in nmol/l) und CTX (in ng/ml) und niedriger (Glucose < 7,17 mmol/l) bzw. hoher Nüchtern-Glucose (Glucose > 12,66 mmol/l) für Männer mit Typ 1 Diabetes. Nach Adjustierung für Alter, BMI und Diabetesdauer nicht signifikant.



Sowohl bei Männern als auch bei Frauen fand sich kein Zusammenhang zwischen Langzeit-HbA1c und Knochenumbauparametern sowie endokrinologischen Parametern.

Um Subgruppen mit einer konstanten Größe zu erhalten wurde bei der Stoffwechseleinstellung Quartilen bestimmt. Somit konnte als gute Stoffwechseleinstellung für Männer mit Typ 1 Diabetes mellitus ein HbA1c von  $< 6,9\%$ , als schlechte ein HbA1c von  $> 8,4\%$  berechnet bzw.  $7,17 \text{ mmol/l}$  vs.  $12,66 \text{ mmol/l}$  für die Nüchtern-Glucose werden. Bei den weiblichen Typ 1 Diabetikern wurde ein gute Stoffwechseleinstellung für einen HbA1c von  $< 6,825\%$ , eine schlechte für einen HbA1c von  $> 8,4\%$  berechnet. Gute oder schlechte Nüchtern-Glucose Werte wurden mit  $< 6,54 \text{ mmol/l}$  vs  $11,91 \text{ mmol/l}$  veranschlagt.

**Abb. 10** Zusammenhang zwischen mittleren Werten für 1,25-Dihydroxy-Vitamin-D (1,25VD in pmol/l), 25-Hydroxy-Vitamin-D (25VD in nmol/l), intaktes Parathormon (iPTH in ng/l) und Osteocalcin (OC in ng/ml) und niedriger (Glucose  $< 7,17 \text{ mmol/l}$ ) bzw. hoher Nüchtern-Glucose (Glucose  $> 12,66 \text{ mmol/l}$ ), \* $p < 0,05$ , für Männer mit Typ 1 Diabetes



#### 4.6 Einfluss von Cortisol, Testosteron und Vitamin D-Metaboliten auf die Knochendichte und die Knochenumbauparameter

Bei Frauen mit Typ 1 Diabetes mellitus fand sich kein Zusammenhang zwischen aktuellen endokrinologischen Parametern und der Knochendichte. Bei Männern mit Typ 1 Diabetes mellitus ging ein niedriges freies Testosteron mit höheren Werten der BMD am linken Schenkelhals ( $K=-0,285$ ,  $p < 0,05$ ), linken proximalen Femur ( $K=-0,256$ ,  $p < 0,05$ ) und der Gesamtknochendichte ( $K= -0,365$ ,  $p < 0,01$ ) einher. Nach Adjustierung für Alter, BMI und Diabetesdauer im allgemeinen linearen Modell waren diese Werte nicht mehr signifikant.

## Ergebnisse

Für hohe Werte des Stresshormons Cortisol fanden sich bei Männern mit Typ 1 Diabetes mellitus niedrige Werte für den Osteoblastenmarker Osteocalcin ( $k=-0,360$   $p < 0,01$ ). Diese Werte waren auch nach Adjustierung für Alter, BMI und Diabetesdauer signifikant.

Bei Männern wie auch Frauen zeigte sich kein Zusammenhang zwischen Vitamin-D-Metaboliten und Knochenbauparametern.

Sowohl bei Männern als auch Frauen mit Typ 1 Diabetes mellitus gingen erhöhte Werte für CTX mit erhöhten Werten für Ostase ( $p < 0,01$  für Männer,  $p < 0,01$  für Frauen) und erhöhten Werten für Osteocalcin ( $p < 0,01$  für Männer,  $p < 0,05$  für Frauen) einher.

### 4.7 Einfluss der aktuellen Medikation auf die Knochendichte bei Frauen mit Typ 1 Diabetes mellitus

Da sich bei Frauen mit Typ 1 Diabetes mellitus eine erniedrigte Knochendichte im Vergleich zu einem stoffwechselgesunden Kontrollkollektiv fand, sollen hier nur die Frauen im Bezug auf die aktuelle Medikation untersucht werden. Für Thiazide, Statine und AT1-Blocker lagen bei den Frauen nur sehr wenige Fallzahlen vor, so dass auf eine Berechnung verzichtet wurde. Bei Betablockern und Hormonpräparaten (ohne Kontrazeptiva) fand sich kein statistischer Zusammenhang.

Zum Vergleich der Medikation mit Kontrazeptiva wurde das Kontrollkollektiv wieder hinzugezogen.

	Frauen ohne Kontrazeptiva		Frauen mit Kontrazeptiva	
	T1DM n=15	KG n=10	T1DM n=50	KG n=28
Alter	42,45 ± 7	41,03 ± 8,2	41,25 ± 7,7	41,18 ± 8,15
BMI	25,11 ± 5,9	29,3 ± 7,4	26,58 ± 4,9	25,26 ± 5,56
LWS (g/cm <sup>2</sup> )	1,139 ± 0,027*	1,254 ± 0,034	1,144 ± 0,019	1,161 ± 0,026
Linker F (g/cm <sup>2</sup> )	0,949 ± 0,032*	1,12 ± 0,018	1,013 ± 0,016	1,062 ± 0,022
Linker SH (g/cm <sup>2</sup> )	0,91 ± 0,03**	1,048 ± 0,02	0,955 ± 0,016	0,981 ± 0,02
Rechter PF (g/cm <sup>2</sup> )	0,966 ± 0,031*	1,124 ± 0,024	1,017 ± 0,016	1,049 ± 0,19
Rechter SH (g/cm <sup>2</sup> )	0,94 ± 0,024**	1,054 ± 0,024	0,956 ± 0,016	0,975 ± 0,018
GK (g/cm <sup>2</sup> )	1,148 ± 0,018	1,226 ± 0,016	1,155 ± 0,008	1,179 ± 0,011

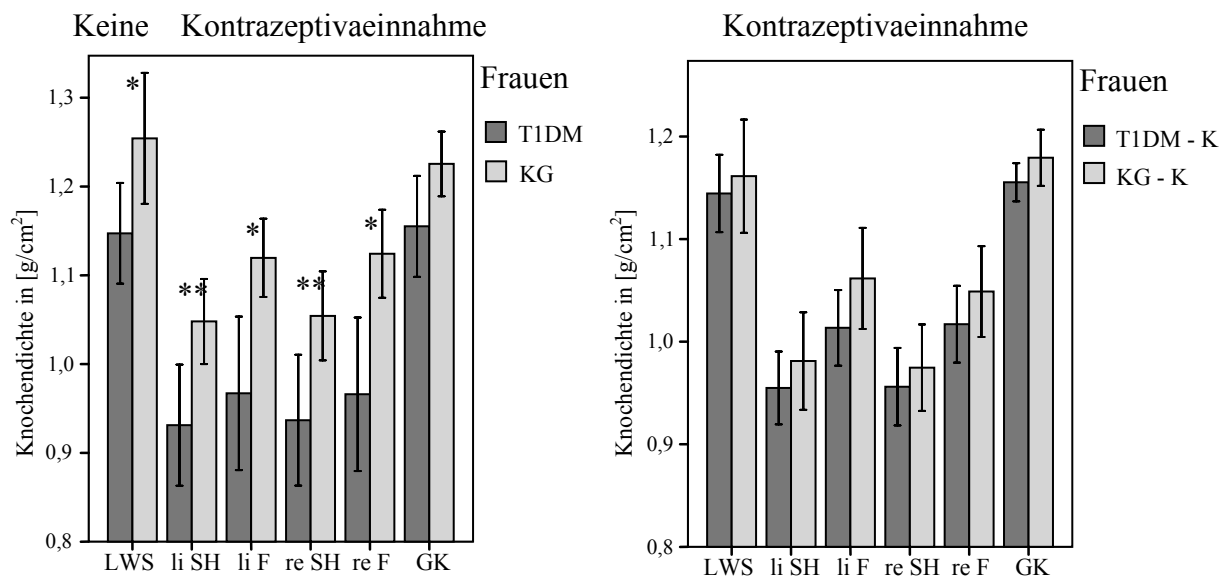
**Tab. 6:** Nach Alter und BMI adjustierte mittlere Knochendichte in g/cm<sup>2</sup> von LWS, rechtem und linkem proximalen Femur (re + li F), rechter und linker Schenkelhals (re + li SH) und ganzem Körper (GK) bei T1DM-Patienten und stoffwechselgesunder Kontrollgruppe (KG), \* $p < 0,05$ , \*\* $p < 0,01$  für T1DM-Patienten vs. Kontrollgruppe mit bzw. ohne Kontrazeptiva

## Ergebnisse

Es fanden sich bei Frauen mit Typ 1 Diabetes mellitus und Kontrazeptivaeinnahme im Vergleich zu der stoffwechselgesunden Kontrollgruppe mit Kontrazeptivaeinnahme keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich der Knochendichte.

Bei Frauen mit Typ 1 Diabetes mellitus (n=15) im Vergleich zur Kontrollgruppe (n=10), welche beide noch nie Kontrazeptiva benutzten, fand sich eine Erniedrigung der Knochendichte an allen Messstellen außer am Gesamtkörper. (siehe Abb.)

Im Bezug auf die Knochenumbauparameter unterschieden sich beide Gruppen nicht.



**Abb. 11** Mittlere Knochendichte in  $\text{g}/\text{cm}^2$  von LWS, linkem und rechtem proximalen Femur (li + re F), linkem und rechtem Schenkelhals (li + re SH) und ganzem Körper (GK) bei Frauen mit Typ 1 Diabetes mellitus (T1DM) und stoffwechselgesunder Kontrollgruppe (KG), Diagramme wurden nach Kontrazeptivaeinnahme bzw. keiner Kontrazeptivaeinnahme getrennt.

## 5. Diskussion

### 5.1. Allgemeines

Mit dieser monozentrischen Fall-Kontrollstudie, die insgesamt 128 Patienten mit Diabetes mellitus Typ 1 (63 Männer, 65 Frauen) und 77 stoffwechselgesunden Probanden (39 Männer, 38 Frauen) umfasste, sollten die Auswirkungen der aktuellen Stoffwechseleinstellung sowie einiger ausgewählter endokrinologischer Parameter auf die Knochendichte und Knochenstoffwechselfparameter untersucht werden. Sie ist damit wesentlich breiter angelegt als die meisten Studien zum Thema Osteoporose bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 1 (vgl. Tuominen et al. 1999; Kemink et al. 2000; Alexopoulou et al. 2006). Gegenstand der Studie waren prämenopausale Frauen und Männer mittleren Lebensalters mit T1DM. Die Diabetesdauer der untersuchten Probanden lag zwischen 3 und 21 Jahren. Anhand eines ausführlichen Fragebogens wurden diverse Faktoren, die Einfluss auf den Knochen haben, erfasst. Zudem hatten alle Probanden eine gut dokumentierte Krankengeschichte im Rahmen regelmäßiger routinemäßiger Untersuchungen in der Ambulanz für Endokrinologie und Stoffwechselerkrankungen des Klinikums der Friedrich-Schiller-Universität. Die Kontrollgruppe wurde nach den im wesentlichen die Knochendichte beeinflussenden Merkmalen Alter, Geschlecht und BMI ausgewählt. Unterschiede bestanden hinsichtlich einiger Lebensgewohnheiten. So fanden sich bei den Frauen mit T1DM signifikant weniger Raucher als bei den Frauen der Kontrollgruppe. Erwartungsgemäß nahmen die Probanden mit Typ 1 Diabetes mellitus signifikant mehr Medikamente ein als die Kontrollgruppe (Thiazide, ACE-Hemmer, Beta- und AT1-Blocker). In der Kontrollgruppe der Männer gab es wesentlich mehr Probanden mit einem akademischen Abschluss. Dies resultiert am ehesten aus der Methode der Rekrutierung, die in der Kontrollgruppe zu großen Teilen (ca. 50%) aus dem Personal des Friedrich-Schiller-Klinikums in Jena erfolgte.

Diese Unterschiede haben jedoch einen geringen Einfluss auf die Knochendichte und die Knochenumbauparameter, wie sich in multivariaten Regressionsanalysen zeigen ließ. Aus diesem Grund konnte auf eine Adjustierung nach diesen Merkmalen verzichtet werden.

Probanden unter Corticoidtherapie, zum Beispiel auf Grund chronisch entzündlicher Erkrankungen, wurden von vorn herein ausgeschlossen. Da die Glucocorticoiddauertherapie einen negativen Einfluss auf die Knochendichte hat (Fisher and Bickel 1971; Canalis 2004; Weinstein 2012). Für andere Medikamenteneinnahmen fanden sich entweder ein gleicher Gebrauch (Vitamin D- und Calcium-Präparate) in beiden Kollektiven oder die multivariate

Regressionsanalyse erbrachte nur eine allenfalls minimale Beeinflussung. Zudem erschien aufgrund sehr kleiner Fallzahlen eine Subgruppenanalyse nicht sinnvoll. Lediglich die Medikamentengruppe der Kontrazeptiva bot genügend Fallzahlen um eine genauere Betrachtung vorzunehmen, da hier knochenprotektive Eigenschaften beschrieben sind (Lunt et al. 1998).

Diese Subgruppenanalysen ergaben heterogene, weil ungematchte Gruppen, sodass nach wesentlichen Knochen-beeinflussenden Merkmalen durch das allgemeine lineare Modell adjustiert werden musste. Zudem boten die Untergruppen meist kleine Fallzahlen, welche die Ergebnisse weniger aussagekräftig macht.

## **5.2 Vergleich der Patienten mit Typ 1 Diabetes mellitus (T1DM) mit der Kontrollgruppe**

### **5.2.1 Knochendichte**

Die Knochendichtemessung ist die entscheidende Methode zur Diagnostik der Osteoporose. Eine Osteopenie ist laut WHO durch einen T-Wert von kleiner -1,0, eine Osteoporose durch einen T-Wert von kleiner -2,5 Standardabweichungen definiert. In dem untersuchten Kollektiv hatten nur 19% der männlichen Typ 1 Diabetiker eine normale Knochendichte an allen gemessenen Stellen. Eine osteopenische Knochenstruktur lag bei 70%, eine Osteoporose bei 11% vor. Im Vergleich dazu hatten 31,6% des männlichen stoffwechselgesunden Kontrollkollektivs eine normale Knochendichte. Eine Osteopenie fand sich bei nur 52,6%. Allerdings fanden sich mit 15,8% mehr stoffwechselgesunde Kontrollen mit Osteoporose.

Dies zeigt deutlich, dass trotz fehlender Signifikanz in den einzelnen Messungen die Zahl der männlichen Diabetiker die an mindestens einer der gemessenen Stellen eine erniedrigte Knochendichte aufweisen deutlich höher ist als bei dem stoffwechselgesunden Kontrollkollektiv.

Bei den weiblichen Typ 1 Diabetikerinnen zeigte sich ein ähnliches Bild. Hier konnte bei lediglich 56,9% im Vergleich zu 78,9% der stoffwechselgesunden Kontrollen eine normale Knochendichte an allen Messstellen gefunden werden. Eine Osteopenie lag bei 36,9% vs. 18,4% und eine Osteoporose bei 5,6% vs. 2,6% vor.

In der männlichen Studienpopulation wies eine größere Anzahl der Probanden eine veränderte Knochenmineraldichte auf. Sie waren in dieser Untersuchung durchschnittlich 4 Jahre älter als die Frauen.

Strotmeyer et al. zeigten bereits 2006, dass die Knochendichte bei prämenopausalen Frauen mit T1DM an Hüfte, Schenkelhals und Ganzkörper reduziert ist, während die Knochendichte der Lendenwirbelsäule mit der von stoffwechselgesunden Probanden vergleichbar sei. Auch

## Diskussion

wir fanden bei Frauen mit Typ 1 Diabetes mellitus im Vergleich zu stoffwechselgesunden Frauen eine signifikant reduzierte Knochendichte an Schenkelhals, proximalem Femur und Ganzkörper, aber nicht an der Lendenwirbelsäule. Auch in anderen Studien wurden an mehreren Messstellen ähnliche Ergebnisse gefunden (Liu et al. 2003, Danielson et al. 2008). Es gab jedoch auch gegenteilige Ergebnisse. So konnten Lunt et al. 1998, Ingberg et al. 2004, Hamilton et al. 2008 keine Reduktion der Knochendichte nachweisen. Allerdings wurde hier eine unzureichende Anpassung im BMI-Bereich durchgeführt, sowie nur geringe Probandenanzahlen untersucht. Warum sich an der Lendenwirbelsäule bei Frauen mit Typ 1 Diabetes mellitus im Vergleich zu stoffwechselgesunden Frauen keine Veränderungen in der Knochendichte nachweisen lassen ist bisher unzureichend geklärt (Strotmeyer et al. 2006).

Der limitierende Faktor könnte in all diesen Studien, einschließlich der Eigenen, die Messmethode sein. Die Wirbelkörper bestehen zu einem großen Teil aus trabekulärem Knochen, im Gegensatz zu den Röhrenknochen, die aus einem großen Teil aus cortikalem Knochen bestehen (Small 2005). Im tierexperimentellem Modell zeigte sich bei Typ 1 Diabetes mellitus eine Strukturreferenzierung des trabekulären Knochens (Silva et al 2009). Die Messung mittels DXA ist ein zweidimensionales Verfahren und bezieht das Volumen der Wirbelkörper nicht mit ein. Bei sehr kleinen Personen mit kleinen Wirbelkörpern ist die Knochendichte der Lendenwirbelsäule somit entsprechend geringer als bei normal großen Individuen. Störanfällig ist die DXA-Messung weiterhin bei altersbedingten Veränderungen wie Degeneration oder Aortenkalzifikation (Link 2011). Eine gewisse Ungenauigkeit der Knochendichtemessung mittels DXA besteht bei Patienten mit einem BMI von über 25 kg/m<sup>2</sup>, hier täuscht die Überlagerung von Weichteilgewebe eine höhere Knochendichte vor als in Wirklichkeit besteht (Binkley et al 2003, Tothill et al 1997). Gerade im Bereich der Lendenwirbelsäule konnten Abweichungen von bis zu 139 % zwischen der zweidimensionalen DXA-Knochendichte-Messung und der wahren bioptisch bestimmten Knochendichte aufgezeigt werden (Antonacci et al 1996). Es bleibt mit dem erhobenen Datenmaterial unklar ob auch im Bereich der Lendenwirbelsäule Veränderungen der Knochendichte vorliegen. Die DXA-Messung kann vor allem in der Verlaufskontrolle am selben Individuum sinnvoll eingesetzt werden (Antonacci et al 1996). Eine erneute Untersuchung am gleichen Studienkollektiv, um eventuelle Veränderungen auch an der Lendenwirbelsäule zu dokumentieren, erscheint somit sinnvoll.

Bei den männlichen Studienteilnehmern ergaben sich keine signifikanten Unterschiede an allen Messstellen. Auch hier sind die Ergebnisse vielfältig. Ingberg et al (2004) stimmt mit

unseren Ergebnissen überein. Andere Studien fanden signifikante Knochendichteminderungen bei männlichen Typ 1 Diabetikern (Tuominen et al. 1999, Hadjidakis et al. 2006, Hamilton et al. 2008).

Bei dem Vergleich zum Kontrollkollektiv fällt bei den Typ 1 Diabetikern eine signifikant höhere Medikamenteneinnahme auf. Für Betablocker wurde in einigen Studien ein Knochenprotektiver Effekt nachgewiesen. Mehrere Studien konnten ein erniedrigtes Frakturrisiko (Schlienger et al 2004, Pasco et al 2004, DeVries et al 2007, Meisinger et al 2007), oder sogar eine erhöhte Knochendichte unter Therapie mit Betablockern darstellen (Turker et al 2006). Rejnmark konnte 2004 keinen Einfluss von Betablockern auf die Knochendichte finden. Dies zeigte auch die eigene Untersuchung. Für ACE-Hemmer sind ebenfalls positive Effekte auf den Knochen beschrieben (Rejnmark et al 2006, Pérez-Castillion et al 2003), auch hier konnte in der eigenen Studie kein Zusammenhang gefunden werden. Dies ist in der eigenen Untersuchung am ehesten auf die sehr geringe Fallzahl der Probanden, welche ACE-Hemmer einnehmen, zurückzuführen.

Auch Thiazide bewirken über eine Hemmung der Kalziumausscheidung eine Steigerung der Knochendichte (LaCroix et al. 2000). Durch multivariate Regressionsanalyse konnte aber gezeigt werden, dass der Einfluss dieser Medikamente auf die Knochendichte im vorliegenden Studienkollektiv gering ist.

Wesentlich höhere Fallzahlen und somit eine bessere statistische Auswertbarkeit, fanden sich bei der Einnahme von Kontrazeptiva. 76,9% der Typ-1-Diabetikerinnen und 73,7% der Kontrollgruppe nahmen über mindestens 5 Jahre hormonelle Kontrazeptiva ein.

Wir verglichen die Frauen die Kontrazeptiva einnahmen aus beiden Kollektiven und konnten dort keinen signifikanten Unterschied in der Knochenminderdichte an allen Messstellen finden. Bei den Probandinnen beider Kollektive, die nie Kontrazeptiva eingenommen hatten, fanden sich wieder signifikante Knochendichteminderungen an allen Messstellen. Da sich die Frauen der Kontrollgruppe nicht signifikant in Alter und BMI von denen mit Typ 1 Diabetes mellitus unterscheiden, lässt sich vermuten, dass sich die Kontrazeptivaeinnahme auf die Knochenmineraldichte auswirkt.

Es scheint bei der Einnahme der Kontrazeptiva von Bedeutung zu sein, welche Wirkstoffe eingenommen wurden, und welche Vorerkrankungen bestehen. So konnte bei Frauen mit Osteopenie und hypothalamischer Amenorrhoe ein Knochendichtezunahme unter einem oralen Kontrazeptivum (Norgestimate/Ethinyl Estradiol) gefunden werden (Warren et al 2005). Andere Studien die sich mit hormonellen Kontrazeptiva und Knochendichte

beschäftigten, konnten keine Änderungen unter Therapie mit oralen Kontrazeptiva finden (Mazess and Barden 1991, Reed et al 2003). Allerdings wurden diese mit stoffwechselgesunden Probanden durchgeführt. Auf diesem Gebiet werden weitere Studien benötigt um einen eventuell protektiven Effekt von hormonellen Kontrazeptiva auf die Knochendichte bei Typ 1 Diabetikern festzustellen. Große Studien konnten zeigen, dass die Art des Wirkstoffes eine wichtige Rolle spielt, für Kombinationspräparate wurden positive Effekte auf die Knochendichte beschrieben (Martins et al. 2006), für reine Progesteron-Präparate allerdings eine Verminderung der Knochendichte bei langjähriger Einnahme (Curtis & Martins 2005, Berenson et al 2001). Unsere Studie war in ihrem Informationsgehalt dahingehend beschränkt, dass die Probandinnen sich in den wenigsten Fällen an das Präparat erinnern konnten, welches sie über Jahre eingenommen hatten. Diese Ergebnisse konnten somit nicht weiter verfolgt werden, allerdings lässt sich aus unserer Studie ebenfalls vermuten, dass orale Kontrazeptiva eine kochenprotektive Wirkung besitzen.

### **5.2.2 Knochenumbauparameter**

Das menschliche Skelett ist kein statisches Gebilde, es unterliegt ständigen An- und Abbauprozessen um den hohen Anforderungen gerecht zu werden. Diese Prozesse kann man versuchen durch bestimmte Parameter zu erfassen. Jedoch spiegeln diese Parameter nur den Status praesens wieder. Um das Resultat von Umbauprozessen über einen längeren Zeitraum zu evaluieren ist die Knochendichtemessung das geeignete Mittel.

Osteocalcin und Ostase wurden als Knochenaufbauparameter bestimmt. Zur Darstellung der Knochenresorption wurde CTX gemessen.

Bei beiden Geschlechtern der Probanden mit Typ 1 Diabetes mellitus war Osteocalcin signifikant niedriger als in der Kontrollgruppe. Dies bestätigt Ergebnisse, welche schon vor Jahren erhoben wurden (Bouillon et al. 1995, Kemink et al. 2000, Danielson et al. 2008). Osteocalcin ist ein sehr sensibler Parameter zur Beurteilung der Aktivität der Knochenneubildung. Es wird nur von aktiven Osteoblasten, Odontoblasten und hypertrophen Chondrozyten synthetisiert und gilt als hochspezifischer Marker der Knochenformation (Delmas et al 1983, Brown et al 1984, Seibel 2005). In tierexperimentellen (Glajchen et al 1988, Verhaeghe et al 1990) als auch in Studien mit humanem autoimmunem Diabetes mellitus zeigte sich ein erniedrigter Osteocalcinspiegels als Reflektion einer erniedrigten Osteoblastenaktivität und somit eines verminderten Knochenaufbaus (Pedrazzoni et al 1989). Unsere Ergebnisse unterstützen dies und sprechen ebenfalls für eine erniedrigte Aktivität der



Osteoblasten bei Typ 1 Diabetikern. Die Konzentration an Ostase war allerdings nicht signifikant vermindert.

CTX sind Abbauprodukte des Typ-1-Kollagens und somit ein potenter Marker für die Knochenresorption.

Eine erhöhte Knochenresorption konnte jedoch in keiner Studie gefunden werden (Gunczler et al. 1998, Alexopoulou et al. 2006, Danielson et al. 2008). Auch in der vorliegenden Untersuchung zeigten die Resorptionsmarker bei Typ 1 Diabetikern bei den Frauen keinen Unterschied, bei den Männern waren die Werte sogar signifikant niedriger im Vergleich zum Kontrollkollektiv.

Dies lässt darauf schließen, dass bei den Frauen mit T1DM ein verminderter Aufbau bei gleich bleibendem Abbau stattfand. Dies könnte die Ursache für die bei den weiblichen Diabetes-Patienten verminderte Knochendichte sein. Man kann davon ausgehen, dass der Knochenstoffwechsel bei männlichen Probanden mit Typ 1 Diabetes mellitus im mittleren Alter auf einem niedrigerem Niveau stabil ist.

### **5.2.3 Unterschiede bei ausgewählten endokrinologischen Parametern**

Im Vergleich zu dem stoffwechselgesunden Kontrollkollektiv konnte eine signifikante Erniedrigung von IGF1 gefunden werden.

IGF-1 ist ein potentes Protein welches in vitro (Canalis 1980, Ernst and Froesch 1987) als auch in vivo (Guler et al 1988, Verhaeghe et al 1992) das Knochenwachstum nachweislich stimuliert. IGF-1 war in mehreren Studien direkt mit der Knochenmineraldichte verknüpft, und man fand bei Osteoporosekranken eine Erniedrigung des Serumlevels (Johansson 1994, Ravn et al 1995). Auch bei Diabetikern ist bekannt, dass die Serumlevel von IGF-1 im Vergleich zu einem stoffwechselgesunden Kontrollkollektiv erniedrigt sind (Ingberg et al. 2004; Hofbauer et al 2007; Bouillon et al 1995; Kemink et al. 2000).

Beweise für die anabolen Funktionen von IGF-1 auf den Knochen konnten in Studien dargestellt werden, die mit Probanden arbeiteten, welche ein GH-Defizit oder -Überschuss hatten. Kinder und Erwachsene mit GH-Mangel, deren IGF-1-Serumlevel erniedrigt sind, hatten eine erniedrigte Knochendichte. Sowohl die Knochendichte als auch die Serumlevel konnten, zumindest teilweise, durch die Gabe von GH normalisiert werden (Saggese et al 1993; Rosén et al 1993; Holmes et al 1994). Auch Untersuchungen an Patienten mit primärem IGF-1-Defizit (Laron Syndrom) erbrachten niedrige regionale Knochendichte-Werte (Guevara-Aguirre 1991). Weiterhin zeigte sich bei Patienten mit GH-Überschuss eine erhöhte Knochendichte (Inzucchi and Robbins 1996).

## Diskussion

Auch gentechnisch veränderte Mäuse, die kein endogenes GH produzieren, wiesen eine verminderte Knochenlänge, ein vermindertes Knorpelwachstum, eine verspätete Epiphysenkalzifikation sowie insgesamt ein retardiertes Wachstum und sogar einen vorzeitigen kompletten Wachstumsstop auf (van Buul et al 1978; Smeets and van Buul-Offers 1983; van Buul-Offers et al 1984; Li et al 1990). Auch in neueren Studien konnte eine um 24 % reduzierte Kortikalisdicke, eine kürzere Femurlänge bei gentechnisch veränderten Mäusen, die niedrige IGF-1-Serumlevel aufwiesen, gefunden werden (Liu et al 1993; Bikle et al 2001; He et al 2006). Allerdings zeigte sich trotz Verkürzung der Knochen auch eine höhere trabekuläre Knochendichte (Bikle et al 2001).

Eine Verminderung von IGF-1 bei Probanden mit Diabetes mellitus Typ 1 in der eigenen Studie, bei Männern sowie auch bei Frauen, deutet also ebenfalls auf eine Beeinträchtigung der Knochenformation hin.

Weiterhin fand sich bei Typ 1 Diabetikern, Männern als auch Frauen, eine deutliche Erhöhung von Cortisol, allerdings war dieses im weiblichen Studienkollektiv nach Adjustierung für Alter, BMI und Diabetesdauer nicht mehr signifikant.

Cortisol hat verschiedene Eigenschaften im menschlichen Organismus. Gerade bei chronisch entzündlichen Erkrankungen und einer Dauertherapie mit Glucocorticoiden wird eine Wirkung sehr deutlich: die Glucocorticoid-induzierte Osteoporose (Fisher and Bickel 1971; Canalis 2004; Weinstein 2012). Glucocorticoide beeinflussen die Knochenbildung. Das Gleichgewicht der Differenzierung von Stammzellen zu Osteoblasten wird zu Adipozyten hin verschoben (Pereira et al 2002). Es kommt zu einer Inhibition der Produktion von Knochenmatrixkomponenten durch Osteoblasten (Delaney et al 1995). Zudem wird die Anzahl der Osteoblasten, durch Förderung der Apoptose, gemindert (Weinstein et al 1998). Glucocorticoide führen zu einer geringeren Synthese von IGF-1, welches die Knochenbildung fördert (Guistina et al 1995). Es kommt zu einer frühen Phase der Knochenresorption, welche vermutlich ein Resultat der erhöhten Expression von RANKL und verminderter Expression von OPG in Stromazellen und Osteoblasten ist, was zu einer verstärkten Osteoclastogenese führt (Kwan Tat et al 2004; Hofbauer et al 1999). Desweiteren inhibieren Glucocorticoide die extrarenale 1-alpha-Hydroxylase-Aktivität und supprimieren somit den Spiegel des aktiven Vitamin D (Fuss et al 1992). Einige Studien konnten bei Typ 1 Diabetikern ebenfalls erhöhte Spiegel von Cortisol im Serum finden (Roy et al. 1993; Radetti et al. 1994). Die Frage warum Typ 1 Diabetiker einen erhöhten Cortisol-Spiegel aufweisen konnte bisher nur unzureichend geklärt werden. Jauch-Chara führte 2008 eine Studie zur Schlafarchitektur bei Typ 1 Diabetikern durch dort wurde eine erhöhte ACTH-Ausschüttung und erhöhte Cortisol-Spiegel

## Diskussion

während der Nacht gefunden. Dies könnte ein Zeichen für eine allgemein erhöhte Aktivität des neuroendokrinen Stress Systems sein. Neben der bestehenden Hyperglycämie und Hyperinsulinämie werden psychosoziale Faktoren in der Krankheitsverarbeitung vermutet. Patientenfragebögen konnten dies nicht bestätigen. Eine weitere tierexperimentelle Studie von Revsin et al, die ebenfalls 2008 veröffentlicht wurde, ging ebenfalls von einer erhöhten Ausschüttung von ACTH in Fällen von Streptozotocin induzierten Diabetes bei Mäusen aus, fanden aber normale Serumlevel. Allerdings konnten sie eine vermehrte Sensitivität für ACTH an der Nebennierenrinde und somit eine verstärkte Ausschüttung von Cortisol finden.

Desweiteren konnte gezeigt werden, dass die Umwandlung von inaktiven Glucocorticoiden in aktive Metabolite durch das Enzym 11Beta-Hydroxysteroid-Dehydrogenase 1 (11bHSD-1) für die Glucocorticoidsensitivität des Knochens eine Rolle spielt (Cooper et al 2000, Cooper 2004, Mazziotti et al 2006). Interessanterweise ist die Expression der 11bHSD1 durch humane Osteoblasten mit zunehmendem Alter verstärkt und wird durch proinflammatorische Cytokine wie TNF-alpha stimuliert (Cooper 2004).

Frauen mit Typ 1 Diabetes wiesen keine signifikanten Veränderungen bei Vitamin-D-Metaboliten oder Parathormon auf. Bei Männern mit Typ 1 Diabetes zeigte sich sowohl bei den Vitamin-D-Metaboliten [25-Hydroxy-Vitamin-D (25VD) als auch 1,25-Dihydroxy-Vitamin-D (1,25VD)] als auch bei intaktem Parathormon (iPTH) eine signifikante Erniedrigung gegenüber der stoffwechselgesunden Kontrollgruppe. Die Calciumwerte waren hingegen normal. Christiansen und Mitarbeiter konnten diesen Zusammenhang schon 1982 feststellen. Allerdings bot die damalige Probandengruppe nur 26 männliche Teilnehmer mit Typ 1 Diabetes mellitus. Die eigene Studie bietet mit mehr als der doppelten Anzahl an männlichen Probanden deutlich mehr Fallzahlen zu einer statistischen Auswertung.

In neueren Studien wurden ebenfalls oft erniedrigte Serumspiegel von 1,25-Dihydroxyvitamin D und 25-Hydroxyvitamin D bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 1 beschrieben (Janner et al. 2010; Littorin et al 2006, Pozzili et al 2005). Janner untersuchte allerdings Kinder und Jugendliche, auch Littorin und Mitarbeiter hatten ein sehr junges Patientenkollektiv und Pozzili et al. befasste sich mit Probanden deren Diagnose des Diabetes erst kürzlich gestellt wurde. Somit ist die eigene Studie eine der ersten die mit Probanden arbeitet, deren Diagnose schon einen längeren Zeitraum zurückliegt und die deutlich älter sind.

Vitamin D Mangel kann zu niedriger Knochendichte und in schweren Fällen zu Osteomalazie führen (Parfitt et al 1982). Er ist assoziiert mit Osteopenie und Osteoporose, Muskelschwäche, Stürzen und erhöhtem Frakturrisiko (Bischoff-Ferrari 2009, Bischoff-

## Diskussion

Ferrari et al 2005, LeBoff et al 2008). Es konnte gezeigt werden dass nicht nur renale Tubuluszellen 1,25-Vit-D produzieren, sondern auch Osteoblasten (Howard et al 1981, Turner et al 1983, Anderson und Atkins 2008), aktivierte Makrophagen (Adams et al 1985), Keratinozyten (Schuessler et al 2001), Endothelzellen (Zehnder et al 2002) und maligne Krebszellen (Townsend et al 2005, Atkins et al 2007).

Die Differenzierung von mesenchymalen Stammzellen zu Osteoblasten wird von 1,25-Vit-D (Liu et al 1999) und 25-Vit-D gefördert (Zhou et al 2010).

In mesenchymalen Stammzellen sind die Vitamin D Metaboliten in der Lage die Expression des IGF-1 Gens zu stimulieren, 1,25 Vit D stimuliert IGF-1 in Osteoblasten und Preosteoblasten. Man geht also von einer Mediatorfunktion von 1,25-Vit-D durch IGF-1 auf die Osteoblastogenese aus (Linkhart und Keffer 1991, Chenu et al 1990, Kveiborg et al 2001). IGF-1 reguliert die renale Produktion von 1,25-Vit-D (Nesbitt und Drezner 1993, Mena et al 1995, Wong et al 1997, 2000; Gómez 2006) und es gibt auch Hinweise, dass IGF-1 im Vitamin D Metabolismus der mesenchymalen Stammzellen eine große Rolle spielt (Zhou et al 2010). Schlussendlich stimuliert IGF-1 die Osteoblastendifferentiation der mesenchymalen Stammzellen im osteogenen Medium.

Menschliche trabekuläre Knochenzellen reagieren in vitro auf exogene Zufuhr von 1,25-vit D mit vermehrter Expression von Osteocalcin und Knochen Sialoprotein-1 (Atkins et al 2003).

Bei Männern mit Typ 1 Diabetes mellitus war auch der Serumspiegel des intakten Parathorons signifikant erniedrigt. Parathormon spielt scheinbar eine wichtige Rolle bei der Regulation von Mechanismen zur Aufrechterhaltung der Knochendichte (Silverberg et al 1989; Pereira et al 2008). Man nimmt an, dass sich PTH positiv auf Proliferation, Differentiation und Apoptose der Osteoblastenzellreihe auswirkt. Dies geschieht entweder direkt über einen Rezeptor oder indirekt über die Freisetzung von auto- oder parakrinen Faktoren (Jilka et al 2007). Potentielle Mechanismen für die osteoanabole Wirkung von intermittierenden PTH Gaben sind vermehrte Osteoblastenzahl und -aktivität sowie vermehrte Differentiation von Vorläuferzellen und Rekrutierung von Knochensaumzellen zu Osteoblasten (Schmidt et al 1995). Weiterhin kommt es vermutlich zu einer Inhibition des programmierten Zelltods der Osteoblasten (Bellido et al 2003).

Unter Therapie mit Parathormon scheint der Ablauf des Knochenumbaus beschleunigt, die Menge der umgebauten Knochenmasse vermehrt zu sein. Weiterhin finden sich dickere Trabekel, die Kortikalis sowie die Knochengröße steigen an (Hodsman et al 2005). Außerdem scheint Parathormon nicht nur die Knochenmasse zu beeinflussen, sondern auch die Qualität durch Verbesserung der Mikroarchitektur und -geometrie (Borggreve et al 2010;

Trivedi et al 2010). Es gibt Anhaltspunkte dafür, dass die osteoanabole Funktion von PTH von IGF-1 abhängig ist (Rosen 2004). PTH stimuliert die IGF-1-Produktion im Knochen, möglicherweise in Knochensaumzellen oder Preosteoblasten (Miyakoshi et al 2001). Im Tiermodell zeigte sich eine Suppression des PTH-osteoanabolen Effekts bei IGF-1-KO-Mäusen und bei Mäusen, denen der Osteoblastenspezifische IGF-1 Rezeptor fehlt (Rosen 2004). Bisher konnte kein einheitlicher Zusammenhang zwischen Diabetes mellitus Typ 1 und Parathormon dargestellt werden. Einige Studien fanden ebenfalls erniedrigte oder unveränderte Werte für PTH (Kemink et al 2000; Massé et al 2010, Singh et al 2010) im Vergleich zu einem stoffwechselgesunden Kollektiv. Eine Studie beschreibt erhöhte Werte (Hamed et al 2011). Hier untersuchte die Forschungsgruppe allerdings Probanden im Alter von durchschnittlich 8 Jahren und die Probandenzahl ist mit 36 Probanden und 15 Kontrollen sehr gering. Physiologischerweise sollte eine Erniedrigung des Vitamin D-Spiegels zu einer kompensatorischen Erhöhung des Parathormons führen, dies scheint bei Männern mit Typ 1 Diabetikern nicht der Fall zu sein. Auch wenn in der eigenen Studie kein Zusammenhang zwischen Parathormon und IGF-1 gefunden werden konnte zeigt die aktuelle Datenlage, dass ein Zusammenhang möglich wäre (Rosen 2004). Der in der eigenen Studie vorliegende niedrige Parathormonspiegel bei Männern mit Typ 1 Diabetes sowie verminderte Vitamin D Metaboliten und erhöhtes Cortisol ist eventuell mit für die Erniedrigung des IGF-1-Spiegels verantwortlich, der sich auch bei Frauen mit Typ 1 Diabetes zeigt.

Somit zeichnet sich durch all diese Komponenten eine negative Beeinflussung des Knochenstoffwechsels ab, der sich auch in der verminderten Osteocalcinproduktion darstellt, die bei beiden Geschlechtern besteht. Warum gerade bei Frauen mit Typ 1 Diabetes, die nachweislich auch in der eigenen Studie eine geringere Knochendichte aufweisen, die endokrinen Parameter unverändert sind, bleibt mit diesem Datenmaterial vorerst unklar.

Die kontroversen Ergebnisse der aktuellen Studienlage bzgl Parathormon- und Vitamin-D-Spiegel bei Typ 1 Diabetikern können durchaus auf Unterschiede im Alter, der Ausprägung der Geschlechtsreife und der Stoffwechselkontrolle zurückzuführen sein. Auch die Methode der Bestimmung und der Zeitpunkt der Blutentnahme spielt eine große Rolle, weiterhin das Studiendesign und die Patientenselektion.

Ob die aktuelle Stoffwechselkontrolle eventuell eine Rolle bei diesen Veränderungen spielt, soll im nächsten Abschnitt diskutiert werden.

### **5.3 Der Einfluss der aktuellen Stoffwechselkontrolle**

#### **5.3.1 Knochendichte**

In diversen Studien wurde der Einfluss der aktuellen Stoffwechselkontrolle untersucht, die jedoch meist keinen Einfluss auf den Knochen zeigte (Gunczler et al 1998, Pascual et al 1998, Liu et al 2003, Lopez-Ibarra 2001, Strotmeyer et al 2006, Campos-Pastor et al 2000).

Als Indikator gelten hierbei der aktuelle HbA1c sowie die Nüchter-Blut-Glucose. Diese wurden auch in der vorliegenden Studie benutzt.

Es zeigte sich bei Männern als auch bei Frauen kein Zusammenhang zwischen aktueller Stoffwechselkontrolle und Knochendichte. Um Unterschiede innerhalb der Gruppen zu finden bestimmten wir sowohl für den aktuellen HbA1c als auch die Nüchtern-Glucose Quartilen und verglichen somit, getrennt nach Geschlechtern, die 25% der Patienten mit schlecht eingestelltem Diabetes mellitus und einer hohen Nüchtern-Glucose mit den 25% der Patienten, die einen gut eingestellten Diabetes mellitus mit einer fast normalen Nüchtern-Glucose aufwiesen. Auch hier konnte weder bei Männern noch bei Frauen ein Zusammenhang zur Knochenmineraldichte festgestellt werden. Somit ist die aktuelle Stoffwechselkontrolle nicht mit einer erniedrigten Knochendichte verknüpft. Das verwundert nicht in anbetracht der Tatsache, dass die aktuelle Stoffwechselkontrolle lediglich einen Zeitraum von ca. 3 Monaten umfasst, und keine Aussage über die Langzeitstoffwechseleinstellung des Diabetes mellitus zulässt. Zudem ist auch die Knochendichte eine Messgröße die nicht täglichen Schwankungen unterliegt, sondern sich ebenfalls über einen längeren Zeitraum entwickelt. Da diabetische Folgeerkrankungen wie Neuropathie oder Nephropathie vor allem dann auftreten, wenn eine schlechte Langzeitstoffwechselkontrolle vorliegt (DCCT 1993, 2005), liegt der Schluss nahe, dass auch eine erniedrigte der Knochendichte, die ebenfalls als Folgeerkrankung anzusehen ist, bei schlechter Langzeitstoffwechselkontrolle auftritt.

Man muss einräumen, dass durch die Betrachtung der Quartilen die auswertbaren Datensätze nur noch ein Viertel der Probandenzahlen bieten. Es ist also fraglich ob sich bei einem noch größeren Studienkollektiv über diese Methode eine Beeinflussung darstellen lässt.

Eine andere Untersuchung am gleichen Studienkollektiv konnte zwar keine direkte Beeinflussung der Knochendichte durch eine längerfristig schlechte Stoffwechselkontrolle darstellen. Aber es zeigte sich hier, dass Probanden, Männer wie auch Frauen, mit bereits bestehenden Folgeerkrankungen wie Retino-, Nephro- oder Neuropathie eine höhere

Frakturrate aufwiesen. So war die Knochendichte bei den Männern nicht signifikant niedriger, jedoch wird durch die vermehrte Knochenbrüchigkeit klar, dass ein minderwertiger, frakturanfälliger Knochen vorliegen muss. Ein Einfluss der langfristigen Stoffwechselkontrolle ist somit anzunehmen (Kästner 2012)

### **5.3.2 Knochenbauparameter und endokrinologische Parameter**

Was die Knochenbauparameter betrifft, so war Osteocalcin bei Patienten mit schlechter Stoffwechselkontrolle deutlich erniedrigt, jedoch nicht signifikant.

Bei Männern mit Typ 1 Diabetes mellitus kann in der eigenen Untersuchung gezeigt werden, dass die aktuelle Stoffwechseleinstellung bei Männern mit Typ 1 Diabetes einen Einfluss auf die Vitamin-D-Parathormon-Achse hat. Sowohl 25-Hydroxy-Vitamin-D als auch Parathormon waren bei schlechter aktueller Stoffwechselkontrolle und erhöhten Nüchtern-Glucose-Werten erniedrigt.

Die genauen molekularen Mechanismen bleiben jedoch mit diesem Datenmaterial unklar. Sicher ist, dass mehrere Studien zu unterschiedlichen Ergebnissen kommen. Christiansen et al (1982) fand, wie weiter oben schon beschrieben, erniedrigte Werte für Vitamin D-Metaboliten bei männlichen Typ 1 Diabetikern, jedoch konnte er in diese Studie keinen Zusammenhang zu Nüchtern-Glucose oder aktuellem HbA1c darstellen. Die niedrige Probandenzahl dieser Studie wurde ebenfalls schon als Fehlerquelle genannt. Mehrere andere Studien fanden auch eine Beeinträchtigung der Vitamin-D-Metaboliten bei Typ 1 Diabetikern (Pozzili et al 2005; Littorin et al 2006; Greer et al 2007; Svoren et al 2009; Janner et al. 2010) untersuchten aber meist den Zusammenhang mit der aktuellen Stoffwechseleinstellung nicht. Nur Pozzili und Mitarbeiter wie auch Svoren et al. schlossen die Stoffwechselkontrolle in ihre Betrachtungen mit ein. Pozzili konnte keinen Einfluss zeigen, und auch bei Svoren et al ist die Datenlage nicht eindeutig. Beide Studien arbeiteten mit einem relativ jungen Probandenkollektiv. Bei diesen Patienten war die Diagnose erst kürzlich gestellt und ihre aktuellen HbA1c Werte noch deutlich entgleist, als dies in der Regel bei Probanden der Falls ist, deren Diagnose schon länger zurückliegt. Somit betrachtet die eigene Studie eine vollkommen andere Altersgruppe und scheint eine der wenigen zu sein, die einen Vitamin-D-Mangel und die Beeinflussung durch die Stoffwechselkontrolle in dieser Altersgruppe beschreibt.

Obwohl andere Studien keinen Einfluss der aktuellen Stoffwechselkontrolle gefunden haben, lässt sich durch eigene Ergebnisse doch eine Beziehung zwischen der Stoffwechseleinstellung und dem Vitamin D Haushalt zeigen. 2010 betrachteten Aljabri und Mitarbeiter diesen Zusammenhang einmal von der anderen Seite, im Sinne einer Interventionsstudie, und

## Diskussion

verabreichten 4000 UI Vitamin D3 über 12 Wochen an 80 Probanden mit Typ 1 Diabetes mellitus. Hier zeigte sich eine deutliche Verbesserung der glycämischen Kontrolle.

Die kontroversen Ergebnisse verschiedener Studien bzgl. chronischer Hyperglycämie und Beeinflussung verschiedenster Parameter bei Typ 1 Diabetes mellitus sind wahrscheinlich darauf zurückzuführen, dass unterschiedliche Messmethoden und Geräte für die Bestimmung der aktuellen Stoffwechselkontrolle, z.B. HbA1c, benutzt werden. Weiterhin unterscheiden sich die verschiedenen Studiengruppen in Alter und Diabetesdauer.

Die Serumlevel von Parathormon zeigten bei Männern mit Typ 1 Diabetes mellitus ebenfalls einen Zusammenhang mit der aktuellen Stoffwechselkontrolle. Schlechte Stoffwechselkontrolle ging mit einem niedrigen Parathormonspiegel einher. Dies konnte bisher in nur wenigen Studien belegt werden. Thalassinos und Mitarbeiter konnten 1993 zeigen, dass bei Typ 1 Diabetikern mit schlechter Stoffwechselkontrolle ein niedrigerer Parathormonspiegel zu finden ist. In vitro konnte außerdem von Sugimoto (1990) eine Suppression der Exkretion von Parathormon aus den Nebenschilddrüsen durch Glucose gezeigt werden. In anderen Studien wird häufig ein erhöhter Parathormon-Spiegel dargestellt, eventuell als Reaktion auf niedrige Vitamin-D-Spiegel.

Die aktuelle Stoffwechselkontrolle könnte weiterhin einen Einfluss auf die Cortisolspiegel bei Typ 1 Diabetikern haben. Dies zeigt sich nicht nur durch Blutzuckerentgleisungen unter Prednisolontherapie bei Diabetikern, sondern auch bei stoffwechselgesunden Probanden. Hier fand Iranmanesh und Mitarbeiter (2011) eine Erhöhung der Cortisol-Ausschüttung auf Glucose-Gaben. Es liegt also nahe, dass bei Typ 1 Diabetikern, die chronische Hyperglycämie zur vermehrten Cortisol-Ausschüttung führt. Dies konnte die eigene Studie zwar nach Adjustierung für Alter, BMI und Diabetesdauer nicht signifikant nachweisen, dennoch lagen bei männlichen Typ 1 Diabetikern mit schlechter Stoffwechselkontrolle die Cortisolspiegel höher als bei Probanden mit deutlich niedrigeren Nüchtern-Blutzuckerwerten.

Es gibt auch Hinweise, dass intermittierende Hyperglycämie, wie sie auch bei gut eingestellten Diabetikern zwangsweise vorkommt, da sie keinen physiologischen Insulinspiegel produzieren, zu einer Erniedrigung des IGF-1-Serumspiegels führt (Giannini et al 2008; Bédard et al 2008). Auch Van Sickle et al (2009) konnte einen Einfluss von schlechter Stoffwechselkontrolle auf das IGF-1 darstellen. In der eigenen Studie konnte kein direkter signifikanter Zusammenhang zwischen niedrigem IGF-1 und erhöhtem HbA1c oder hoher Nüchtern-Plasma-Glucose hergestellt werden.

Auch wenn die eigene Studie nicht in der Lage war alle bereits beschriebenen Beeinflussungen darzustellen, lässt sich doch eines sicher feststellen: eine schlechte



Stoffwechselkontrolle hat Einfluss auf mehrere endokrinologische Parameter die ihrerseits die Knochenbildung sowie die Knochenumbauparameter beeinflussen. Auch wenn kein direkter Zusammenhang mit einer verminderten Knochendichte dargestellt werden kann, deutet vieles darauf hin, dass eine schlechte metabolische Kontrolle Einfluss auf den Knochenstoffwechsel und die Knochendichte hat.

### **5.4 Einfluss ausgewählter endokrinologischer Parameter**

#### **5.4.1 Knochendichte**

In der eigenen Studie fand sich keine direkte Beeinflussung durch die oben beschriebenen endokrinologischen Parameter auf die Knochendichte oder die Knochenumbauparameter.

Lediglich bei Männern mit Typ 1 Diabetes mellitus konnte ein Zusammenhang zwischen freiem Testosteron und der Knochendichte gefunden werden. Bei Männern mit Typ 1 Diabetes mellitus zeigte sich ein Zusammenhang zwischen freiem Testosteron und der Knochendichte. Erniedrigtes freies Testosteron ging mit erhöhten Knochendichtewerten am linken Schenkelhals sowie linken proximalen Femur einher, die Gesamt-Knochendichte war ebenfalls erhöht. Im allgemeinen linearen Modell wurde nach Alter und BMI angepasst und es zeigte sich keine Signifikanz mehr.

Dazu muss die Gruppe der Männer mit Typ 1 Diabetes mellitus näher betrachtet werden.

Alle Probanden, die ein niedriges freies Testosteron aufwiesen, waren älter und hatten einen deutlich höheren BMI und eine höhere Fettmasse am gesamten Körper im Vergleich zu Männern mit hohen Werten für freies Testosteron.

Eine Beziehung zwischen Adipositas und niedrigen freien Testosteronwerten ist bereits bekannt (Lima et al 2000, Grossmann et al 2008). So finden sich bei über 50% der adipösen Männer mit Diabetes sowie auch bei stoffwechselgesunden adipösen Männern niedrige Werte für freies Testosteron im Vergleich zu einer nicht-adipösen Kontrollgruppe (Dhindsa et al 2010, Biswas et al 2012). Zudem kommt es im Alter sowohl bei stoffwechselgesunden Männern (Feldman et al 2002) als auch bei Männern mit chronischen Erkrankungen zu einer Abnahme der Serumwerte für Testosteron und freies Testosteron (Kaufman et al 2005).

Menschen mit Adipositas weisen eine geringere Frakturrate und eine erhöhte Knochendichte im Vergleich zu einem Normalgewichtigen Kontrollkollektiv auf (Cumming et al 1997, Felson et al 1993). Durch ein höheres Gewicht ist der mechanische Stress auf das Skelett größer. Somit wird der Knochenumbau angeregt und es resultiert eine höhere Knochendichte (Rubin et al 1985, Frost 1997, Lanyon et al 2001, Skerry et al 2003). Desweiteren könnte sich die verstärkte Umwandlung von Androgenen zu Estrogen durch die Aromatase im

Fettgewebe positiv auf die Knochendichte auswirken (Jarvinen et al 2003, Devine et al 2005). Außerdem wurde gezeigt, dass eine erhöhte Fettmasse die Serumspiegel an bioverfügbarem Estradiol durch Inhibition der SHGB-Bildung (Sex Hormone binding Globulin) in der Leber erhöht (Thraill et al 2005).

Da sich das freie Testosteron nicht zwischen Patienten- und Kontrollgruppe unterscheidet, muss es eine andere beeinflussende, kompensatorische Komponente geben, die mit dem vorliegenden Datenmaterial, auch nach Betrachtung diverser Subgruppen, erst einmal unklar bleibt. Eine vermehrte Umwandlung von Testosteron zu Estradiol ist nicht auszuschließen.

### 5.4.2 Knochenbauparameter

Sowohl bei Männern als auch Frauen mit Typ 1 Diabetes mellitus gingen erhöhte Werte für Ostase mit erhöhten Werten für CTX einher ( $p < 0,01$  für Männer,  $p < 0,01$  für Frauen). Ostase, oder auch Knochen spezifische Alkalische Phosphatase genannt, ist ein Glycoprotein, welches auf der Oberfläche von Osteoblasten gefunden wird und während der Osteogenese freigesetzt wird (Loddenkemper et al 2006). Weiterhin gingen erhöhte CTX-Serumwerte auch mit erhöhten Osteocalcinwerten bei beiden Geschlechtern einher. ( $p < 0,01$  für Männer,  $p < 0,05$  für Frauen)

Die Rolle von Osteocalcin als hochspezifischer Marker der Knochenformation und C-Telopeptide (CTX) des Typ-1-Kollagens für die Knochenresorption wurde weiter oben bereits beschrieben (Seibel 2005).

Diese Konstellation spricht für das physiologische Gleichgewicht des Knochenbaus. Es kann allerdings keine Aussage über die Aktivität des jeweiligen Auf- oder Abbaus getroffen werden, nur dass auf einen verstärkten Abbau auch ein verstärkter Aufbau des Knochens erfolgt. Hier ist die Funktion der Osteoblasten an die der Osteoklasten gekoppelt. Dies geschieht über mehrere Systeme wie zum Beispiel das OPG/RANKL/RANK-System, spezielle Kalziumrezeptoren, lokal sezernierte Wachstumsfaktoren und auch der bereits beschriebene Wnt/Beta-Catenin-Signaltransduktionsweg (Jakob et al 2008).

Für hohe Werte des Stresshormons Cortisol fanden sich bei Männern mit Typ 1 Diabetes mellitus niedrige Werte für den Osteoblastenmarker Osteocalcin ( $k = -0,360$ ,  $p < 0,01$ ). Man nimmt an, dass der ungünstige Effekt von erhöhten Glucocorticoid-Spiegeln im Blut durch direkte Einwirkung auf die Knochenzellen, Einwirkung auf extraskelettale Gewebe oder beides bewirkt wird (Weinstein 2001). Glucocorticoid-induzierter Knochenverlust findet bei Menschen und auch Mäusen in zwei Phasen statt: einer schnellen, frühen Phase in der die Knochenmasse aufgrund eines exzessiven Knochenabbaus verloren geht, und in einer

langsameren, späteren Phase in der ein inadeguater Knochenaufbau statt findet (O'Brien 2004). In vitro Studien lassen vermuten dass Glucocorticoide direkt an differenzierten Osteoklasten angreifen und ihre Lebensspanne verlängern, sowie an Osteoblasten um ihre Apoptose zu stimulieren und ihre Differenzierung zu blockieren (Weinstein 2001, Plotkin et al 1999). Neuere Studienergebnisse zeigen, dass Glucocorticoide direkt die Osteocalcin-Transkription hemmen (Leclerc et al 2005).

Zusammen mit dem Fakt, dass der Cortisolspiegel bei Typ 1 Diabetikern im Vergleich zum stoffwechselgesunden Kontrollkollektiv erhöht ist, lässt die Korrelation mit einem niedrigen Osteocalcin die Vermutung zu, dass Cortisol direkt eine Rolle bei der Verminderung der Knochendichte bei männlichen Typ 1 Diabetikern spielt.

### **5.5 Diabetes mellitus Typ 1 und Knochen – die eigenen Studienergebnisse im Gesamtkontext der aktuellen Studienlage**

Beim Typ 1 Diabetes mellitus handelt es sich um eine Autoimmunerkrankung. Autoimmunerkrankungen entstehen durch ein gemeinsames Zusammenwirken von genetischer Disposition und äußeren Umwelteinflüssen. In vielen Fällen liegen individuell unterschiedliche, oft multigenetische Interaktionen mit unterschiedlichen Umweltfaktoren vor (Graf und Schumm-Draeger 2011). Wie bei anderen Autoimmunerkrankungen, z.B. der rheumatoiden Arthritis, scheint es beim Typ 1 Diabetes mellitus eine chronische subklinische Entzündung zu geben. Diese wird wahrscheinlich durch chronische Hyperglycämie und die Bildung von AGEs begünstigt (Targher et al 2005). In der eigenen Studie fanden sich subklinisch erhöhte Cortisol-Werte. Die Daten lassen einen Zusammenhang mit chronischer Hyperglycämie vermuten. Allerdings hat Cortisol nicht nur immunsuppressive Funktionen, welche bei der Therapie von vielen Erkrankungen angewendet wird, sondern im physiologischen Bereich auch proinflammatorische Effekte, vor allem bei diskret erhöhten subklinischen Werten (Yeager et al 2011).

So ist es in der Lage die Bildung von proinflammatorischen Cytokinen wie zum Beispiel TNF-alpha zu fördern (Zhang et al 2007).

Ebenfalls immunmodulatorische Eigenschaften konnten für die Vitamin-D-Metaboliten beschrieben werden. So scheinen sie in der Lage zu sein in eigenen Immunzellen inflammatorische Aktivität zu inhibieren indem sie die Expression sogenannter toll-like-Rezeptoren (TLRs) in Monozyten unterdrücken. Die verminderte TLR-Expression in Monozyten führt zu einer verminderten Produktion vom proinflammatorischen Cytokin TNF-

alpha (Scherberich et al 2005; Sadeghi et al 2006). Bei Typ-1-Diabetikern findet sich nun das genaue Gegenteil, die Vitamin-D-Metaboliten sind bei Männern mit Typ 1 Diabetes mellitus, wie unsere Daten annehmen lassen durch chronische Hyperglycämie, vermindert und führen über eine mangelnde Inhibition der TLRs zur vermehrten Freisetzung von TNF-alpha.

Das vermehrte Vorkommen von proinflammatorischen Zytokinen bei Typ 1 Diabetes ist schon beschrieben worden, eines davon ist TNF-alpha (Gomes et al 2003; Targher et al 2005; Gustavsson et al 2007; Roncarolo et al 2007 ).

Im Tiermodell war TNF-alpha in der Lage die IGF-1-Produktion in den Leberzellen zu inhibieren (Fan et al 1995; Wolf et al 1996).

Nimmt man diese Erkenntnisse zusammen, konnte die eigene Studie also Veränderungen bei einigen endokrinologischen Parametern (Cortisol, Vitamin-D-Metaboliten, IGF-1) darstellen, welche der chronischen subklinischen Entzündung bei Typ 1 Diabetikern zugrundeliegt.

Auch der Knochenverlust bei Typ 1 Diabetikern ist offenbar zumindest teilweise Folge der chronischen Entzündung (Motyl et al 2009). Denn TNF-alpha ist einer der identifizierten proinflammatorischen Cytokine, die in vitro die Osteoblastenreifung supprimieren und den Osteoblastenzelltod auslösen (Li and Stashenko 1992; Yang et al. 1994; Togari et al. 1998; Mogi et al. 1999, 2000; Gilbert et al. 2002; Ozeki et al. 2002; Nanes 2003; Lee et al. 2005; Zhou et al. 2006; Liu et al. 2006a; Hayward et al.2007), dies zeigt sich an den verminderten Osteocalcinspiegeln, die auch in der eigenen Studie nachgewiesen werden konnten. TNF-alpha stimuliert außerdem die Expression von RANKL (Hofbauer et al 1999; Brandström et al 1998) und wirkt so über das OPG/RANKL/RANK-System auf die Osteoklasten und schlussletztendlich fördernd auf den Knochenabbau. Ein weiterer Mechanismus ist die Suppression der 1-alpha-Hydroxylase, welche 25-Vit-D in 1,25-Vit-D umwandelt (Ebert et al 2004). Hierdurch erklärt sich der niedrige Vitamin-D-Spiegel, der in der eigenen Untersuchung bei Männern mit Typ 1 Diabetes mellitus gefunden werden konnte.

Glucocorticoide wirken ebenfalls über die Aktivierung des OPG/RANKL/RANK-Systems indem sie die Expression von RANKL fördern bei gleichzeitiger Suppression von OPG (Vidal et al 1998, Hofbauer et al 1999).

Es ist davon auszugehen, dass Cortisol, welches in der eigenen Studie im Vergleich signifikant erhöht war, sowohl über die Beeinflussung des OPG/RANKL/RANK-Systems, als auch über die Suppression von IGF-1 auf den Knochen wirkt. Durch vermehrte Freisetzung von proinflammatorischen Zytokinen wird die Sensibilität des Knochens für Glucocorticoide, über die Beeinflussung der 11bHSD-1, verstärkt (Cooper 2004). Diese spielt für die

## Diskussion

Umwandlung von inaktiven Glucocorticoiden in aktive Metabolite im Knochen eine entscheidende Rolle (Cooper et al 2000, Cooper 2004, Mazziotti et al 2006).

Die vorliegende niedrige Konzentration von Vitamin D führt ebenfalls zu niedrigen Spiegeln von IGF-1. Daraus resultiert ein verminderter Osteocalcinspiegel, der eine verminderte Osteoblastenaktivität widerspiegelt.

Resultierend aus dem Knochenverlust ist die vermehrte Anfälligkeit für Knochenbrüche. Das diese bei Typ 1 Diabetikern besteht, konnte in mehreren Studien nachgewiesen werden (Forsen et al. 1999, Nicodemus und Folsom 2001, Miao et al. 2005, Vestergaard et al. 2008, Danielson et al. 2008). Auch mit dem Datenmaterial der eigenen Studiengruppe konnte in einer anderen Untersuchung dieser Zusammenhang dargestellt werden, die Frakturrate war beim untersuchten Patientenkollektiv bei Männern wie auch Frauen deutlich erhöht im Vergleich zum stoffwechselgesunden Kontrollkollektiv. Ursächlich hierfür scheint nicht nur die verminderte Knochendichte zu sein, sondern auch eine verminderte Knochenqualität. Hier kommt die chronische Entzündung wieder ins Spiel, denn es zeigte sich für die männlichen T1DM-Patienten, dass hohe Pentosidinwerte mit einer erhöhten Frakturrate einhergehen (Kästner 2012). Pentosidin gehört zu den AGEs und beeinträchtigt die biomechanischen Eigenschaften des Knochens (Viguet-Carrin et al. 2006). AGEs werden durch proinflammatorische Cytokine vermehrt gebildet (Hofman et al 1999, Bowie und O'Neill 2000, Yuan et al 2002) und führen ihrerseits wieder zur vermehrten Freisetzung proinflammatorischer Cytokine, wie z.B. TNF-alpha (Franke et al 2011).

Interessanterweise konnte in den Untersuchungen von Kästner ein umfangreicherer Zusammenhang zwischen dem Vorliegen von anderen diabetischen Folgeerkrankungen mit niedrigen Knochendichtewerten, als nur allein durch schlechte Langzeitstoffwechselkontrolle, hergestellt werden. Diabetische Folgeerkrankungen sind mit chronischer Hyperglycämie assoziiert (DCCT 1993). TNF-alpha kann zusammen mit der Diabetesdauer als Predictor für diabetische mikrovaskuläre Komplikationen angesehen werden. Bei Patienten mit diabetischer Retinopathie (Gustavsson et al 2007) wie auch bei Vorliegen anderer mikrovaskulärer Folgeerkrankungen konnten erhöhte TNF-alpha-Werte bei Typ 1 Diabetikern dargestellt werden (Schram et al 2005; Wellen & Hotamisligil 2005). Ein weiterer Marker, der eine Beziehung zu Folgeerkrankungen des Diabetes mellitus Typ 1 zeigt, ist das akute-Phase-Protein hsCRP (high sensitive C-reaktives Protein). Es ist mit systemischer Entzündung assoziiert und zeigt eine signifikante Korrelation zur Entwicklung (Sahakyan et al 2010) und Progression der diabetischen Nephropathie (Hansen et al 2010, Nelson et al

2005), ebenso zur Retinopathie (Nowak et al 2010). Es deutet also alles darauf hin dass eine enge Verknüpfung zwischen chronischer Entzündung und der Entwicklung mikrovaskulärer Komplikation bei Typ 1 Diabetes mellitus besteht.

Andere Erkrankungen, die mit systemischer Entzündung einhergehen, die also nachgewiesenerweise signifikant höhere Werte an TNF-alpha und hsCRP aufweisen, sind zum Beispiel die Rheumatoide Arthritis (Feldman and Maini 2002, Keffer et al 1991, Sennels et al 2008, Abou-Raya et al 2008, Goldstein et al 2007, Wong et al 2003), Spondylitis ankylosans (Braun et al 1995, Poddubnyy et al 2010), Morbus Crohn und Colitis ulcerosa (Komatsu et al 2001, Dagli et al 2010) und auch Systemischer Lupus erythematodes (Arora et al 2012, Firooz et al 2011). Ihnen allen gemein ist auch eine niedrigere Knochendichte. (Franck et al 2009, Oelzner und Hein 1997, Oelzner et al 2008, Grazio et al 2012, Korczowska et al 2011, Bultink 2012, Ali et al 2009, Abitbol et al 1995, Bischoff et al 1997). Zwar ist die Glucocorticoidtherapie ebenfalls allen gemeinsam, doch z.B. bei Rheumatoider Arthritis konnte in einigen Studien kein Unterschied im Auftreten der Osteoporose bei Patienten mit und ohne Glucocorticoidtherapie gefunden werden (Lane et al 1995, Martin et al 1997, Miyamoto et al 1999, Oelzner et al 2008). Letztendlich scheint sich der Diabetes mellitus Typ 1 in diese Reihe chronisch entzündlicher Erkrankungen einordnen zu lassen. Gerade im Bezug auf die Entwicklung diabetischer Folgeerkrankungen, zu denen auch der Knochenverlust zählt.

Bei sonst gesunden Probanden konnte ebenfalls eine Beziehung zwischen Knochenstoffwechsel bzw. Knochendichte und chronischer subklinischer Entzündung hergestellt werden. Marker hierfür war ebenfalls hsCRP. Dies lässt vermuten, dass eine Beziehung zwischen chronischer subklinischer Entzündung und der Entstehung einer Osteoporose besteht (Koh et al 2005, Kim et al 2007).

Es wäre sinnvoll eine Folgeuntersuchung dieses Studienkollektivs anzustreben um erstens eine Verlaufskontrolle durchzuführen und zweitens die Untersuchungen auf diese neuen Aspekte auszuweiten. Interessant wäre auch die Entwicklung der Knochendichte bei den Frauen mit Typ 1 Diabetes mit Eintritt in die Menopause.

Desweiteren könnte man neue Studien initiieren, die sich mit Probanden mit Typ 1 Diabetes und schon manifestierten Folgeerkrankungen befassen um hier die Knochendichte zu betrachten und auch Parameter der Entzündung mit einzubeziehen. Hier wären vor allem größere Probandenzahlen notwendig.

## Diskussion

Weiterhin ergeben sich neue Therapiemöglichkeiten um dem Knochenverlust auch bei Typ 1 Diabetes mellitus zu verhindern, die bereits bei den oben genannten chronisch entzündlichen Erkrankungen erprobt sind, bzw. getestet werden.

### 6. Schlussfolgerungen

Diese Studie sowie auch verschiedene vorangegangene Studien konnten zeigen, dass bei Frauen mit Typ 1 Diabetes mellitus eine reduzierte Knochendichte vorliegt. Die eigene Untersuchung konnte jedoch für Männer mit Typ 1 Diabetes mellitus keine Knochendichteminderung nachweisen.

Dennoch zeigten sich bei weiblichen und männlichen T1DM-Patienten eine Reihe von Unterschieden hinsichtlich endokrinologischer Parameter als auch der Parameter des Knochenumbaus im Vergleich zu einem stoffwechselgesunden Kontrollkollektiv.

Bei Frauen mit T1DM lag eine verminderte Osteocalcinkonzentration sowie unveränderte CTX-Konzentrationen vor. Bei den Männern mit T1DM waren sowohl die Osteocalcin- als auch die CTX-Werte erniedrigt.

Dies spricht für einen verminderten Knochenaufbau bei gleich bleibendem Abbau und somit für einen Knochenverlust über längere Zeit bei Frauen mit T1DM. Bei den Männern sprechen die Daten dafür, dass der Knochenstoffwechsel auf einem niedrigen Niveau stabil bleibt.

Ein direkter Einfluss der aktuellen Stoffwechselkontrolle auf die Knochendichte konnte nicht dargestellt werden, jedoch konnte in einer Subgruppenanalyse ein positiver Effekt von hormonellen Kontrazeptiva auf die Knochendichte bei Frauen mit Typ 1 Diabetes mellitus aufgezeigt werden. Frauen mit Typ 1 Diabetes mellitus, die nie Kontrazeptiva eingenommen hatten, zeigten deutliche Knochendichteminderungen an allen Messstellen im Vergleich zu Stoffwechselgesunden. Wohingegen sowohl in der Gruppe der Frauen mit Diabetes mellitus als auch bei den Stoffwechselgesunden Probandinnen, die Kontrazeptiva mindestens für ein Jahr eingenommen hatten, keine signifikanten Unterschiede bezüglich der Knochendichte gefunden werden konnten. Die Schwäche dieser Subgruppenanalyse liegt in der Probandenanzahl und in der mangelnden Information über den Wirkstoff der verwendeten Kontrazeptiva, so dass hier Langzeitstudien mit größeren Patientenzahlen und den entsprechenden Informationen benötigt werden um eine definitive Aussage machen zu können.

Weiterhin zeigte eine andere Untersuchung des selben Studienkollektivs eine vermehrte Anfälligkeit für Frakturen aller Art sowohl bei Männern als auch bei Frauen mit Typ 1



## Schlussfolgerungen

Diabetes mellitus. (Kästner 2012) Es ist davon auszugehen, dass trotz fehlender Signifikanz in der Knochendichtemessung bei Männern mit Typ 1 Diabetes mellitus ein minderwertiger Knochen vorliegt. Ein Zusammenhang mit dem Advanced Glycation Endproduct Pentosidin konnte hergestellt werden. (Kästner 2012)

Es ließen sich erhöhte Cortisol-Spiegel und erniedrigte Vitamin-D-Metaboliten bei Männern mit Typ 1 Diabetes mellitus im Vergleich zum stoffwechselgesunden Kontrollkollektiv darstellen. Es zeigt sich ein Zusammenhang mit chronischer Hyperglycämie. Cortisol ist in der Lage die 1-alpha-Hydroxylase zu inhibieren, was zu niedrigeren aktiven Vitamin-D-Spiegeln führt. Aus den Ergebnissen anderer Studien lässt sich vermuten, dass sowohl Cortisol als auch Vitamin D in dieser Konstellation zu einem Anstieg der proinflammatorischen Zytokine, wie z.B. TNF-alpha, führen. Weiterhin ist bekannt, dass Cortisol über Aktivierung der Expression von RANKL, bei gleichzeitiger Suppression von OPG auf den Knochenabbau förderlich wirkt.

Es ist bereits bekannt, dass Diabetes mellitus Typ 1 mit einer Vermehrung der proinflammatorischen Zytokine einhergeht so dass gewissermaßen eine subklinische chronische Entzündungssituation besteht. TNF-alpha ist ein wichtiger Vertreter der proinflammatorischen Zytokine und zumindest im Tiermodell in der Lage die IGF-1-Expression zu inhibieren. Weiterhin führt es ebenfalls zu einer vermehrten Expression von RANKL und erhöht die Sensitivität für Glucocorticoide am Knochen.

Wir konnten bei Typ 1 Diabetikern im Vergleich zum stoffwechselgesunden Kontrollkollektiv signifikant niedrigere Serumwerte für IGF-1 darstellen. Ein Mangel an IGF-1 führt zu einer Störung der Knochenbildung. Dies konnte auch in anderen Studien bewiesen werden.

Erhöhte TNF-alpha-Werte führen in vitro zu einer Inhibition der Osteoblasten und zum Zelltod, was sich in einem erniedrigten Osteocalcinspiegel zeigt. Signifikant erniedrigte Osteocalcinspiegel zeigten sich in der eigenen Studie sowohl bei Männern als auch bei Frauen mit Typ 1 Diabetes mellitus. Bei Männern mit Typ 1 Diabetes mellitus ist auch der niedrige Vitamin D Spiegel, sowie auch der erhöhte Cortisolspiegel für das deutlich verminderte IGF-1 verantwortlich.

Die bereits oben aufgezeigte erhöhte Anfälligkeit für Knochenbrüche bei Patienten mit Typ 1 Diabetes mellitus beider Geschlechter dieser Studiengruppe (Kästner 2012) könnte ebenfalls Resultat der subklinischen chronischen Entzündung sein, durch vermehrte Bildung der AGEs,

## Schlussfolgerungen

im besonderen Pentosidin. Gerade bei Patienten mit bereits bestehenden Folgeerkrankungen war die Knochendichte erniedrigt. Bei Patienten mit diabetischer Retinopathie wie auch bei Vorliegen anderer mikrovaskulärer Folgeerkrankungen konnten erhöhte TNF-alpha-Werte bei Typ 1 Diabetikern nachgewiesen werden.

Warum sich keine Veränderungen der dargestellten endokrinologischen Parameter bei Frauen mit Typ 1 Diabetes mellitus zeigen kann nicht geklärt werden und bedarf weiterer Untersuchungen. Auch die Wirkung von freiem Testosteron auf die Knochendichte bei männlichen Typ 1 Diabetikern konnte mit diesem Datenmaterial nicht geklärt werden.

Zusammenfassend liegt der Schluss nahe, dass die subklinische chronische Entzündung zu multiplen Veränderungen im Körper von Typ 1 Diabetikern führt, auch zu einer verminderten Knochendichte und –qualität wie auch zu daraus resultierenden vermehrten Frakturen. Dies zeigt sich auch an Beispielen von anderen chronisch entzündlichen Erkrankungen wie Rheumatoider Arthritis, Morbus Crohn und Colitis ulcerosa, Systemischer Lupus erythematodes und Spondylitis ankylosans, die deutliche Parallelen untereinander und zum Diabetes mellitus Typ 1 in der Pathogenese des Knochenverlustes aufweisen.

Da dieser Zusammenhang nicht direkt aus dem vorliegenden Datenmaterial zu eruieren ist, wäre eine Folgeuntersuchung des Studienkollektivs sinnvoll. Einerseits um die Entwicklung von Knochendichte und Frakturen zu dokumentieren, andererseits um die bereits gefundenen Veränderungen bestimmter Parameter, wie Cortisol, IGF-1, Osteocalcin und Vitamin D, zu verifizieren und eventuell neue Parameter, wie TNF-alpha und hsCRP, einzuführen.

Eine Untersuchung hinsichtlich der Mikroarchitektur des Knochens bei Patienten mit Typ 1 Diabetes mellitus im Vergleich zum stoffwechselgesunden Kontrollkollektiv mittels quantitativer Computer Tomographie sollte, natürlich nach Abschätzung des Risikos der Strahlenbelastung, in Erwägung gezogen werden.

Außerdem wäre bei einer Folgeuntersuchung der Frauen eine genaue Eruierung des Menstruationszyklus anzustreben um bei nochmaliger Bestimmung der Sexualhormone deren Einfluss auf die Knochendichte zu untersuchen. Auch die männlichen Studienteilnehmer sollten hinsichtlich des Einflusses der Sexualhormone genauer untersucht werden.

Aus der erhöhten Frakturanfälligkeit ergeben sich therapeutische Konsequenzen. Die Aufklärung der Patienten hinsichtlich der Vermeidung von Frakturen und Traumen ist jedoch nur Tertiärprophylaxe. Zur Primärprophylaxe zählt die konsequent gute Stoffwechselkontrolle

## Schlussfolgerungen

zur Vermeidung von Folgeschäden. Zudem ergibt sich zumindest unter pathophysiologischen Gesichtspunkten ein ganz neues Feld medikamentöser Ansätze wie z.B. der Einsatz von blockierenden bzw. neutralisierenden Substanzen der wichtigsten proinflammatorischen Zytokine. Ob auch bei Patienten mit Diabetes Zytokininhibitoren eventuell zu einer Vermeidung von Folgeerkrankungen und somit auch zu einem verbessertem Knochenstoffwechsel führt, bleibt abzuwarten, denn hierfür werden noch weitere Studien benötigt.

## 7. Literaturverzeichnis

**Abitbol V, Roux C, Chaussade S, Guillemant S, Kolta S, Dougados M, Couturier D, Amor B.** 1995. Metabolic bone assessment in patients with inflammatory bowel disease. *Gastroenterology*. 108(2):417-22.

**Abou-Raya S, Abou-Raya A, Naim A, Abuelkheir H.** 2008. Rheumatoid arthritis, periodontal disease and coronary artery disease. *Clin Rheumatol*. 27(4):421-7.

**American Diabetes Association:** Report of the Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes mellitus. 1997. *Diabetes Care* 20 1183-1197

**American Diabetes Association:** Nephropathy in Diabetes. 2004. *Diabetes Care* 27 (Suppl. 1) S79-S83

**Adams JS, Singer FR, Gacad MA, Sharma OP, Hayes MJ, Vouros P, Holick MF.** 1985. Isolation and structural identification of 1,25-dihydroxyvitamin D<sub>3</sub> produced by cultured alveolar macrophages in sarcoidosis. *J Clin Endocrinol Metab*. 60(5):960-6.

**Adcock IM, Ito K.** 2000. Molecular mechanisms of corticosteroid actions. *Monaldi Arch Chest Dis*. 55(3):256-66.

**Agholme F, Li X, Isaksson H, Ke HZ, Aspenberg P.** 2010. Sclerostin antibody treatment enhances metaphyseal bone healing in rats. *J Bone Miner Res*. 25(11):2412-8.

**Aguirre JI, Plotkin LI, Stewart SA, Weinstein RS, Parfitt AM, Manolagas SC, Bellido T.** 2006. Osteocyte apoptosis is induced by weightlessness in mice and precedes osteoclast recruitment and bone loss. *J Bone Miner Res*. 21(4):605-15.

**Albright F, Reifenshtein EC.** 1948. Bone development in diabetic children: a roentgen study. *Am J Med Sci* 174:313-9.

**Alexopoulou O, Jamart J, Devogelaer JP, Brichard S, de Nayer P, Buyschaert M.** 2006. Bone density and markers of bone remodelling in type 1 male diabetic patients. *Diabetes Metab* 32: 453-458.

**Ali T, Lam D, Bronze MS, Humphrey MB.** 2009. Osteoporosis in inflammatory bowel disease. *Am J Med*. 122(7):599-604.

**Aljabri KS, Bokhari SA, Khan MJ.** 2010. Glycemic changes after vitamin D supplementation in patients with type 1 diabetes mellitus and vitamin D deficiency. *Ann Saudi Med*. 30(6):454-8.

**Almeida M, Han L, Bellido T, Manolagas SC, Kousteni S.** 2005. Wnt proteins prevent apoptosis of both uncommitted osteoblast progenitors and differentiated osteoblasts by beta-catenin-dependent and -independent signaling cascades involving Src/ERK and phosphatidylinositol 3-kinase/AKT. *J Biol Chem*. 280(50):41342-51.

- Almerighi C, Sinistro A, Cavazza A, Ciaprini C, Rocchi G, Bergamini A.** 2009. 1 $\alpha$ ,25-dihydroxyvitamin D<sub>3</sub> inhibits CD40L-induced pro-inflammatory and immunomodulatory activity in human monocytes. *Cytokine*. 45(3):190-7.
- Anderson DM, Maraskovsky E, Billingsley WL, Dougall WC, Tometsko ME, Roux ER, Teepe MC, DuBose RF, Cosman D, Galibert L.** 1997. A homologue of the TNF receptor and its ligand enhance T-cell growth and dendritic-cell function. *Nature*. 390(6656):175-9.
- Anderson PH, Atkins GJ.** 2008. The skeleton as an intracrine organ for vitamin D metabolism. *Mol Aspects Med*. 29(6):397-406.
- Antonacci MD, Hanson DS, Heggeness MH.** 1996. Pitfalls in the measurement of bone mineral density by dual energy x-ray absorptiometry. *Spine (Phila Pa 1976)*. 1;21(1):87-91.
- Arora V, Verma J, Marwah V, Kumar A, Anand D, Das N.** 2012. Cytokine imbalance in Systemic Lupus Erythematosus: A study on northern Indian subjects. *Lupus*. 21(6):596-603
- Atkins GJ, Kostakis P, Pan B, Farrugia A, Gronthos S, Evdokiou A, Harrison K, Findlay DM, Zannettino AC.** 2003. RANKL expression is related to the differentiation state of human osteoblasts. *J Bone Miner Res*. 18(6):1088-98.
- Atkins GJ, Anderson PH, Findlay DM, Welldon KJ, Vincent C, Zannettino AC, O'Loughlin PD, Morris HA.** 2007. Metabolism of vitamin D<sub>3</sub> in human osteoblasts: evidence for autocrine and paracrine activities of 1  $\alpha$ ,25-dihydroxyvitamin D<sub>3</sub>. *Bone*. 40(6):1517-28.
- Balkau B, Charles MA, Eschwege E.** 1997. Coronary Complication of diabetes: the epidemiologist's perspective. *Mediographia* 19 (1997a) 89-96
- Bao AM, Meynen G, Swaab DF.** 2008. The stress system in depression and neurodegeneration: focus on the human hypothalamus. *Brain Res Rev*. 57(2):531-53.
- Bardin T, Lequesnem M.** 1989. The osteoporosis of heparinotherapy and systemic mastocytosis. Review. *Clin Rheumatol* 8: 119-123.
- Barnes PJ.** 1998. Anti-inflammatory actions of glucocorticoids: molecular mechanisms. *Clin Sci (Lond)*. 94(6):557-72.
- Barrat FJ, Cua DJ, Boonstra A, Richards DF, Crain C, Savelkoul HF, de Waal-Malefyt R, Coffman RL, Hawrylowicz CM, O'Garra A.** 2002. In vitro generation of interleukin 10-producing regulatory CD4(+) T cells is induced by immunosuppressive drugs and inhibited by T helper type 1 (Th1)- and Th2-inducing cytokines. *J Exp Med*. 195(5):603-16.
- Bartl, R.** 2001. Osteoporose: Prävention – Diagnostik – Therapie. Stuttgart. New York: Georg Thieme Verlag
- Başkan BM, Sivas F, Alemdaroğlu E, Duran S, Ozoran K.** 2007. Association of bone mineral density and vertebral deformity in patients with rheumatoid arthritis. *Rheumatol Int*. 27(6): 579-5

**Bédard K, Strecko J, Thériault K, Bédard J, Veyrat-Durebex C, Gaudreau P.** 2008. Effects of a high-glucose environment on the pituitary growth hormone-releasing hormone receptor: type 1 diabetes compared with in vitro glucotoxicity. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 294(4):E740-51.

**Bellido T, Ali AA, Plotkin LI, Fu Q, Gubrij I, Roberson PK, Weinstein RS, O'Brien CA, Manolagas SC, Jilka RL.** 2003. Proteasomal degradation of Runx2 shortens parathyroid hormone-induced anti-apoptotic signaling in osteoblasts. A putative explanation for why intermittent administration is needed for bone anabolism. *J Biol Chem.* 278(50):50259-72.

**Bellido T, Ali AA, Gubrij I, Plotkin LI, Fu Q, O'Brien CA, Manolagas SC, Jilka RL.** 2005. Chronic elevation of parathyroid hormone in mice reduces expression of sclerostin by osteocytes: a novel mechanism for hormonal control of osteoblastogenesis. *Endocrinology.* 146(11):4577-83.

**Berenson AB, Radecki CM, Grady JJ, Rickert VI, Thomas A.** 2001. A prospective, controlled study of the effects of hormonal contraception on bone mineral density. *Obstet Gynecol.* 98(4):576-82.

**Berg TJ, Clausen JT, Torjesen PA, Dahl-Jørgensen K, Bangstad HJ, Hanssen KF.** 1998. The advanced glycation end product Nepsilon-(carboxymethyl)lysine is increased in serum from children and adolescents with type 1 diabetes. *Diabetes Care* 21(11): 1997-2002.

**Berger M et al.** für die Arbeitsgruppe Strukturiertes Therapie- und Schulungs-Programm für nicht-Insulinbehandelte Typ-2-Diabetiker: Diabetes-Behandlung in unserer Praxis. Behandlungs- und Schulungs-Programm für Typ-2 Diabetiker, die nicht Insulin spritzen. 1987. Köln: Deutscher Aertzeverlag.

**Berger M et al.** für die Arbeitsgruppe Strukturiertes Therapie- und Schulungs-Programm für Insulin-behandelte Typ-2-Diabetiker: Behandlungs- und Schulungs-Programm für Typ-2-Diabetiker, die Insulin spritzen. 1989. Köln: Deutscher Aertzeverlag.

**Betts AM, Clark TH, Yang J, Treadway JL, Li M, Giovanelli MA, Abdiche Y, Stone DM, Paralkar VM.** 2010. The application of target information and preclinical pharmacokinetic/pharmacodynamic modeling in predicting clinical doses of a Dickkopf-1 antibody for osteoporosis. *J Pharmacol Exp Ther.* 333(1):2-13.

**Bevier WC, Zisser HC, Jovanovic L, Finan DA, Palerm CC, Seborg DE, Doyle FJ 3rd.** 2008. Use of continuous glucose monitoring to estimate insulin requirements in patients with type 1 diabetes mellitus during a short course of prednisone. *J Diabetes Sci Technol.* 2(4):578-83.

**Bikle D, Majumdar S, Laib A, Powell-Braxton L, Rosen C, Beamer W, Nauman E, Leary C, Halloran B.** 2001. The skeletal structure of insulin-like growth factor I-deficient mice. *J Bone Miner Res.* 16(12):2320-9.

**Billaudel B, Labriji-Mestaghanmi H, Sutter BC, Malaisse WJ.** 1988. Vitamin D and pancreatic islet function. II. Dynamics of insulin release and cationic fluxes. *J Endocrinol Invest.* 11(8):585-93.

- Billaudel B, Faure A, Labriji-Mestaghanmi H, Sutter BC.** 1989. Direct in vitro effect of 1,25-dihydroxyvitamin D3 on islets insulin secretion in vitamin deficient rats: influence of vitamin D3 pretreatment. *Diabete Metab.* 15(2):85-7.
- Billaudel BJ, Faure AG, Sutter BC.** 1990. Effect of 1,25 dihydroxyvitamin D3 on isolated islets from vitamin D3-deprived rats. *Am J Physiol.* 258(4 Pt 1):E643-8.
- Binkley N, Novotny R, Krueger D, Kawahara T, Daida YG, Lensmeyer G, Hollis BW, Drezner MK.** 2007. Low Vitamin D Status Despite Abundant Sun Exposure. *J Clin Endocrinol Metab.* 92(6):2130-5.
- Binkley N, Krueger D, Vallarta-Ast N.** 2003. An overlying fat panniculus affects femur bone mass measurement. *J Clin Densitom.* 6(3):199-204.
- Bischoff SC, Herrmann A, Göke M, Manns MP, von zur Mühlen A, Brabant G.** 1997. Altered bone metabolism in inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol.* 92(7):1157-63.
- Bischoff-Ferrari HA, Willett WC, Wong JB, Giovannucci E, Dietrich T, Dawson-Hughes B.** 2005. Fracture prevention with vitamin D supplementation: a meta-analysis of randomized controlled trials. *JAMA.* 11;293(18):2257-64.
- Bischoff-Ferrari HA, Dawson-Hughes B, Staehelin HB, Orav JE, Stuck AE, Theiler R, Wong JB, Egli A, Kiel DP, Henschkowski J.** 2009. Fall prevention with supplemental and active forms of vitamin D: a meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ.* 1;339:b3692.
- Biswas M, Hampton D, Newcombe RG, Rees DA.** 2012. Total and free testosterone concentrations are strongly influenced by age and central obesity in men with type 1 and type 2 diabetes but correlate weakly with symptoms of androgen deficiency and diabetes-related quality of life. *Clin Endocrinol (Oxf).* 76(5):665-73.
- Bodine PV, Billiard J, Moran RA, Ponce-de-Leon H, McLarney S, Mangine A, Scrimo MJ, Bhat RA, Stauffer B, Green J, Stein GS, Lian JB, Komm BS.** 2005. The Wnt antagonist secreted frizzled-related protein-1 controls osteoblast and osteocyte apoptosis. *J Cell Biochem.* 15;96(6):1212-30.
- Bolotin HH.** 2007. DXA in vivo BMD methodology: an erroneous and misleading research and clinical gauge of bone mineral status, bone fragility, and bone remodelling. *Bone.* 41(1):138-54.
- Boonstra A, Barrat FJ, Crain C, Heath VL, Savelkoul HF, O'Garra A.** 2001. 1alpha,25-Dihydroxyvitamin d3 has a direct effect on naive CD4(+) T cells to enhance the development of Th2 cells. *J Immunol.* 1;167(9):4974-80.
- Borggreffe J, Graeff C, Nickelsen TN, Marin F, Glüer CC.** 2010. Quantitative computed tomographic assessment of the effects of 24 months of teriparatide treatment on 3D femoral neck bone distribution, geometry, and bone strength: results from the EUROFORS study. *J Bone Miner Res.* 25(3):472-81.
- Borgström F, Zethraeus N, Johnell O, Lidgren L, Ponzer S, Svensson O, Abdon P, Ornstein E, Lunsjö K, Thorngren KG, Sernbo I, Rehnberg C, Jönsson B.** 2006. Costs

and quality of life associated with osteoporosis-related fractures in Sweden. *Osteoporos Int.* 17(5): 637-650.

**Borkar VV, Devidayal, Verma S, Bhalla AK.** 2010. Low levels of vitamin D in North Indian children with newly diagnosed type 1 diabetes. *Pediatr Diabetes.* 11(5):345-50.

**Botolin S, McCabe LR.** 2006. Chronic hyperglycemia modulates osteoblast gene expression through osmotic and non-osmotic pathways. *J Cell Biochem.* 1;99(2):411-24

**Botolin S, McCabe LR.** 2007. Bone loss and increased bone adiposity in spontaneous and pharmacologically induced diabetic mice. *Endocrinology.* 148(1):198-205.

**Botolin S, Faugere MC, Malluche H, Orth M, Meyer R, McCabe LR.** 2005. Increased bone adiposity and peroxisomal proliferator-activated receptor-gamma2 expression in type I diabetic mice. *Endocrinology.* 146(8):3622-31.

**Bouillon R, Bex M, Van Herck E, Laureys J, Doms L, Lesaffre E, Ravussin E.** 1995. Influence of age, sex, and insulin on osteoblast function: osteoblast dysfunction in diabetes mellitus. *J Clin Endocrinol Metab.* 80(4):1194-202.

**Bouillon R.** 1992. Diabetic bone disease. Low turnover osteoporosis related to decreased IGF-I production. *Verh K Acad Geneesk Belg.* 54(4):365-91; discussion 391-2

**Bourlon PM, Billaudel B, Faure-Dussert A.** 1999. Influence of vitamin D3 deficiency and 1,25 dihydroxyvitamin D3 on de novo insulin biosynthesis in the islets of the rat endocrine pancreas. *J Endocrinol.* 160(1):87-95.

**Bowie A, O'Neill LA.** 2000. Oxidative stress and nuclear factor-kappaB activation: a reassessment of the evidence in the light of recent discoveries. *Biochem Pharmacol.* 1;59(1):13-23.

**Brändström H, Jonsson KB, Vidal O, Ljunghall S, Ohlsson C, Ljunggren O.** 1998. Tumor necrosis factor-alpha and -beta upregulate the levels of osteoprotegerin mRNA in human osteosarcoma MG-63 cells. *Biochem Biophys Res Commun.* 30;248(3):454-7.

**Braun J, Bollow M, Neure L, Seipelt E, Seyrekbasan F, Herbst H, Eggens U, Distler A, Sieper J.** 1995. Use of immunohistologic and in situ hybridization techniques in the examination of sacroiliac joint biopsy specimens from patients with ankylosing spondylitis. *Arthritis Rheum.* 38(4):499-505.

**Bridges MJ, Mochhala SH, Barbour J, Kelly CA.** 2005. Influence of diabetes on peripheral bone mineral density in men: a controlled study. *Acta Diabetol.* 42(2):82-6.

**Brown JP, Delmas PD, Malaval L, Edouard C, Chapuy MC, Meunier PJ.** 1984. Serum bone Gla-protein: a specific marker for bone formation in postmenopausal osteoporosis. *Lancet.* 19;1(8386):1091-3.

**Bucay N, Sarosi I, Dunstan CR, Morony S, Tarpley J, Capparelli C, Scully S, Tan HL, Xu W, Lacey DL, Boyle WJ, Simonet WS.** 1998. Osteoprotegerin-deficient mice develop early onset osteoporosis and arterial calcification. *Genes Dev.* 1;12(9):1260-8.



**Bultink IE.** 2012. Osteoporosis and fractures in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 64(1):2-8.

**Burgess TL, Qian Y, Kaufman S, Ring BD, Van G, Capparelli C, Kelley M, Hsu H, Boyle WJ, Dunstan CR, Hu S, Lacey DL.** 1999. The ligand for osteoprotegerin (OPGL) directly activates mature osteoclasts. *J Cell Biol*. 3;145(3):527-38.

**Campos Pastor MM, López-Ibarra PJ, Escobar-Jiménez F, Serrano Pardo MD, García-Cervigón AG.** 2000. Intensive insulin therapy and bone mineral density in type 1 diabetes mellitus: a prospective study. *Osteoporos Int*. 11(5):455-9.

**Canalis E.** 1980. Effect of insulinlike growth factor I on DNA and protein synthesis in cultured rat calvaria. *J Clin Invest*. 66(4):709-19.

**Canalis E, Bilezikian JP, Angeli A, Giustina A.** 2004. Perspectives on glucocorticoid-induced osteoporosis. *Bone*. 34(4):593-8.

**Chan A, Beach KW, Martin DC, Strandness DE, Jr.** 1983. Carotid artery disease in NIDDM diabetes. *Diabetes Care* 6 562-569

**Chapuy MC, Arlot ME, Duboeuf F, Brun J, Crouzet B, Arnaud S, Delmas PD, Meunier PJ.** 1992. Vitamin D3 and calcium to prevent hip fractures in elderly women. *N Engl J Med* 327: 1637-1642.

**Chenu C, Valentin-Opran A, Chavassieux P, Saez S, Meunier PJ, Delmas PD.** 1990. Insulin like growth factor I hormonal regulation by growth hormone and by 1,25(OH)2D3 and activity on human osteoblast-like cells in short-term cultures. *Bone*. 11(2):81-6.

**Chiodini I, Viti R, Coletti F, Guglielmi G, Battista C, Ermetici F, Morelli V, Salcuni A, Carnevale V, Urbano F, Muscarella S, Ambrosi B, Arosio M, Beck-Peccoz P, Scillitani A.** 2009. Eugonadal male patients with adrenal incidentalomas and subclinical hypercortisolism have increased rate of vertebral fractures. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 70(2): 208-213.

**Chiu KC, Chu A, Go VL, Saad MF.** 2004. Hypovitaminosis D is associated with insulin resistance and beta cell dysfunction. *Am J Clin Nutr*. 79(5):820-5.

**Christiansen C, Christensen MS, McNair P, Nielsen B, Madsbad S.** 1982. Vitamin D metabolites in diabetic patients: decreased serum concentration of 24,25-dihydroxyvitamin D. *Scand J Clin Lab Invest*. 42(6):487-91

**Christiansen C.** 2009. FREEDOM Trial. Denosumab for prevention of fractures in postmenopausal women with osteoporosis. *N Engl J Med*. 361(8): 756-765.

**Chrousos GP.** 2009. Stress and disorders of the stress system. *Nat Rev Endocrinol*. 5(7):374-81.

**Chrousos GP, Kino T.** 2007. Glucocorticoid action networks and complex psychiatric and/or somatic disorders. *Stress*. 10(2):213-9.

**Chrousos GP, Kino T.** 2005. Intracellular glucocorticoid signaling: a formerly simple system turns stochastic. *Sci STKE*. 4;2005(304):pe48.

**Chenu C, Valentin-Opran A, Chavassieux P, Saez S, Meunier PJ, Delmas PD.** 1990. Insulin like growth factor I hormonal regulation by growth hormone and by 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> and activity on human osteoblast-like cells in short-term cultures. *Bone*. 11(2):81-6.

**Clarke B.** 2008. Normal bone anatomy and physiology. *Clin J Am Soc Nephrol*. 3 Suppl 3:S131-9.

**Clausen P, Feldt-Rasmussen B, Jacobsen P, Rossing K, Parving HH, Nielsen PK, Feldt-Rasmussen U, Olgaard K.** 1997. Microalbuminuria as an early indicator of osteopenia in male insulin-dependent diabetic patients. *Diabet Med*. 14(12):1038-43.

**Coe LM, Irwin R, Lippner D, McCabe LR.** 2011. The bone marrow microenvironment contributes to type I diabetes induced osteoblast death. *J Cell Physiol*. 226(2):477-83.

**Cohen J.** 1969. *Statistical Power Analysis for the Behavioral Sciences*. 1st Edition, Lawrence Erlbaum Associates, Hillsdale.

**Coleman RE, Banks LM, Girgis SI, Kilburn LS, Vrdoljak E, Fox J, Cawthorn SJ, Patel A, Snowdon CF, Hall E, Bliss JM, Coombes RC.** 2007. Intergroup Exemestane Study group. Skeletal effects of exemestane on bone-mineral density, bone biomarkers, and fracture incidence in postmenopausal women with early breast cancer participating in the Intergroup Exemestane Study (IES): a randomised controlled study. *Lancet Oncol*. 8(2): 119-127.

**Colon-Emeric CS, Pieper CF, Artz MB.** 2002. Can historical and functional risk factors be used to predict fractures in community-dwelling older adults? Development and validation of a clinical tool. *Osteoporos Int*. 13(12):955-961.

**Compston JE, Vedi S, Croucher PI, Garrahan NJ, O'Sullivan MM.** 1994. Bone turnover in non-steroid treated rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 53(3):163-6.

**Consensus development conference.** 1993 Diagnosis, prophylaxis, and treatment of osteoporosis. *Am J Med*. 94(6):646-50.

**Cooper JD, Smyth DJ, Walker NM, Stevens H, Burren OS, Wallace C, Greissl C, Ramos-Lopez E, Hyppönen E, Dunger DB, Spector TD, Ouweland WH, Wang TJ, Badenhop K, Todd JA.** 2011. Inherited variation in vitamin D genes is associated with predisposition to autoimmune disease type 1 diabetes. *Diabetes*. 60(5):1624-31.

**Cooper MS, Walker EA, Bland R, Fraser WD, Hewison M, Stewart PM.** 2000. Expression and functional consequences of 11beta-hydroxysteroid dehydrogenase activity in human bone. *Bone*. 27(3):375-81.

**Cooper MS.** 2004. Sensitivity of bone to glucocorticoids. *Clin Sci (Lond)*. 107(2):111-23.

**Cummings SR, San Martin J, McClung MR, Siris ES, Eastell R, Reid IR, Delmas P, Zoog HB, Austin M, Wang A, Kutilek S, Adami S, Zanchetta J, Libanati C, Siddhanti S,**

**Curtis KM, Martins SL.** 2006. Progestogen-only contraception and bone mineral density: a systematic review. *Contraception*. 73(5):470-87.

**Dagli N, Poyrazoglu OK, Dagli AF, Sahbaz F, Karaca I, Kobat MA, Bahcecioglu IH.** 2010. Is inflammatory bowel disease a risk factor for early atherosclerosis? *Angiology*. 61(2):198-204.

**Danielson KK, Elliot ME, LeCaire T, Binkley N, Palta M.** 2008. Poor glycemic control is associated with low BMD detected in premenopausal women with type 1 diabetes. *Osteoporos Int*. 20(6): 923-933.

**DCCT Research Group.** 1993. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med* 329: 977-986.

**DCCT Research Group. The Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications (DCCT/EDIC) Study Research Group.** 2005. Intensive Diabetes Treatment and Cardiovascular Disease in Patients with Type 1 Diabetes. *N Engl J Med* 353: 2643-2653.

**De Laet C, Kanis JA, Oden A, Johanson H, Johnell O, Delmas P, Eisman JA, Kroger H, Fujiwara S, Garnero P, McCloskey EV, Mellstrom D, Melton LJ 3rd, Meunier PJ, Pols HA, Reeve J, Silman A, Tenenhouse A.** 2005. Body mass index as a predictor of fracture risk: A meta-analysis, *Osteoporos Int*. 16(11):1330-8.

**De Vries F, Souverein PC, Cooper C, Leufkens HG, van Staa TP.** 2007. Use of beta-blockers and the risk of hip/femur fracture in the United Kingdom and The Netherlands. *Calcif Tissue Int*. 80(2):69-75.

**Delany AM, Gabbitas BY, Canalis E.** 1995. Cortisol downregulates osteoblast alpha 1 (I) procollagen mRNA by transcriptional and posttranscriptional mechanisms. *J Cell Biochem*. 57(3):488-94.

**Delany AM, Dong Y, Canalis E.** 1994. Mechanisms of glucocorticoid action in bone cells. *J Cell Biochem* 56: 295-302.

**Delmas PD, Genant HK, Crans GG, Stock JL, Wong M, Siris E, Adachi JD.** 2003. Severity of prevalent vertebral fractures and the risk of subsequent vertebral and nonvertebral fractures: results from the MORE trial. *Bone*. 33(4): 522-532.

**Devaraj S, Yun JM, Duncan-Staley CR, Jialal I.** 2011. Low vitamin D levels correlate with the proinflammatory state in type 1 diabetic subjects with and without microvascular complications. *Am J Clin Pathol*. 135(3):429-33.

**Devine A, Dick IM, Dhaliwal SS, Naheed R, Beilby J, Prince RL.** 2005. Prediction of incident osteoporotic fractures in elderly women using the free estradiol index. *Osteoporos Int*. 16(2):216-21.

**Dhabhar FS, McEwen BS.** 1999. Enhancing versus suppressive effects of stress hormones on skin immune function. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2;96(3):1059-64.

**Dhindsa S, Miller MG, McWhirter CL, Mager DE, Ghanim H, Chaudhuri A, Dandona P.** 2010. Testosterone concentrations in diabetic and nondiabetic obese men. *Diabetes Care.* 33(6):1186-92.

**Díez-Pérez A, González-Macías J, Marín F, Abizanda M, Alvarez R, Gimeno A, Pegenaute E, Vila J.** 2007. Prediction of absolute risk of non-spinal fractures using clinical risk factors and heel quantitative ultrasound. *Osteoporos Int.* 18(5): 629-639.

**Dufour C, Holy X, Marie PJ.** 2007. Skeletal unloading induces osteoblast apoptosis and targets alpha5beta1-PI3K-Bcl-2 signaling in rat bone. *Exp Cell Res.* 15;313(2):394-403.

**Dusso AS, Brown AJ, Slatopolsky E.** 2005. Vitamin D. *Am J Physiol Renal Physiol.* 289(1):F8-28.

**Dachverband der deutschsprachigen wissenschaftlichen Gesellschaften für Osteologie (DVO) e.V. 2009.** DVO-Leitlinie 2009 zur Prophylaxe, Diagnostik und Therapie der Osteoporose [Entwurf 06.03.2009]. Langfassung.

[http://www.dv-osteologie.org/uploads/leitlinien/DVO-Leitlinie-2009\\_Langfassung\\_Version\\_06-03-09.pdf](http://www.dv-osteologie.org/uploads/leitlinien/DVO-Leitlinie-2009_Langfassung_Version_06-03-09.pdf)

[http://www.dv-osteologie.org/uploads/leitlinien/Erlaeuterungen\\_DVO-Leitlinie-2009\\_Version-06-03-09.pdf](http://www.dv-osteologie.org/uploads/leitlinien/Erlaeuterungen_DVO-Leitlinie-2009_Version-06-03-09.pdf)

**Dyer DG, Dunn JA, Thorpe SR, Bailie KE, Lyons TJ, McCance DR, Baynes JW.** 1993. Accumulation of Maillard reaction products in skin collagen in diabetes and aging. *J Clin Invest* 91(6): 2463-2469.

**Ebert R, Jovanovic M, Ulmer M, Schneider D, Meissner-Weigl J, Adamski J, Jakob F.** 2004. Down-regulation by nuclear factor kappaB of human 25-hydroxyvitamin D3 1alpha-hydroxylase promoter. *Mol Endocrinol.* 18(10):2440-50.

**Ernst M, Froesch ER.** 1987. Osteoblastlike cells in a serum-free methylcellulose medium form colonies: effects of insulin and insulinlike growth factor I. *Calcif Tissue Int.* 40(1):27-34.

**Fan J, Char D, Bagby GJ, Gelato MC, Lang CH.** 1995. Regulation of insulin-like growth factor-I (IGF-I) and IGF-binding proteins by tumor necrosis factor. *Am J Physiol.* 269(5 Pt 2):R1204-12.

**Farley J, Dimai HP, Stilt-Coffing B, Farley P, Pham T, Mohan S.** 2000. Calcitonin increases the concentration of insulin-like growth factors in serum-free cultures of human osteoblast-line cells. *Calcif Tissue Int.* 67(3):247-54.

**Feldman HA, Longcope C, Derby CA, Johannes CB, Araujo AB, Coviello AD, Bremner WJ, McKinlay JB.** 2002. Age trends in the level of serum testosterone and other hormones in middle-aged men: longitudinal results from the Massachusetts male aging study. *J Clin Endocrinol Metab.* 87(2):589-98.

**Feldmann M, Maini RN.** 2002. Discovery of TNF-alpha as a therapeutic target in rheumatoid arthritis: preclinical and clinical studies. *Joint Bone Spine.* 69(1):12-8.

- Felson DT, Zhang Y, Hannan MT, Anderson JJ.** 1993. Effects of weight and body mass index on bone mineral density in men and women: the Framingham study. *J Bone Miner Res.* 8(5):567-73.
- Fink HA, Ewing SK, Ensrud KE, Barrett-Connor E, Taylor BC, Cauley JA, Orwoll ES.** 2006. Association of testosterone and estradiol deficiency with osteoporosis and rapid bone loss in older men. *J Clin Endocrinol Metab.* 91(10): 3908-3915.
- Firooz N, Albert DA, Wallace DJ, Ishimori M, Berel D, Weisman MH.** 2011. High-sensitivity C-reactive protein and erythrocyte sedimentation rate in systemic lupus erythematosus. *Lupus.* 20(6):588-97.
- Fisher DE, Bickel WH.** 1971. Corticosteroid-induced avascular necrosis. A clinical study of seventy-seven patients. *J Bone Joint Surg Am.* 53(5):859-73.
- Forsén L, Meyer HE, Midthjell K, Edna TH.** 1999. Diabetes mellitus and the incidence of hip fracture: results from the Nord-Trøndelag Health Survey. *Diabetologia.* 42(8):920-5.
- Fowlkes JL, Bunn RC, Liu L, Wahl EC, Coleman HN, Cockrell GE, Perrien DS, Lumpkin CK Jr, Thrailkill KM.** 2008. Runt-related transcription factor 2 (RUNX2) and RUNX2-related osteogenic genes are down-regulated throughout osteogenesis in type 1 diabetes mellitus. *Endocrinology.* 149(4):1697-704.
- Franck H; Kommission Osteologie der Deutschen Gesellschaft für Rheumatologie, Braun J, Buttgereit F, Demary W, Hein G, Kekow J, Schett G, Kern PM.** 2009. Bone densitometry in inflammatory rheumatic diseases : Characteristics of the measurement site and disease-specific factors. *Z Rheumatol.* 68(10):845-50.
- Franke S, Rüster C, Pester J, Hofmann G, Oelzner P, Wolf G.** 2011. Advanced glycation end products affect growth and function of osteoblasts. *Clin Exp Rheumatol.* 29(4):650-60.
- Frazer TE, White NH, Hough S, Santiago JV, McGee BR, Bryce G, Mallon J, Avioli LV.** 1981. Alterations in circulating vitamin D metabolites in the young insulin-dependent diabetic. *J Clin Endocrinol Metab.* 53(6):1154-9.
- Frost HM.** 1997. Obesity, and bone strength and "mass": a tutorial based on insights from a new paradigm. *Bone.* 21(3):211-4.
- Fuss M, Peppersack T, Gillet C, Karmali R, Corvilain J.** 1992. Calcium and vitamin D metabolism in granulomatous diseases. *Clin Rheumatol.* 11(1):28-36.
- Gabriel SE, Tosteson ANA, Leibson CL, Crowson CS, Pond GR, Hammond CS, Melton LJ 3<sup>rd</sup>.** 2002. Direct medical costs attributable to osteoporotic fractures. *Osteoporos Int* 13: 323-330.
- Galler A, Müller G, Schinzel R, Kratzsch J, Kiess W, Münch G.** 2003. Impact of metabolic control and serum lipids on the concentration of advanced glycation end products in the serum of children and adolescents with type 1 diabetes, as determined by fluorescence spectroscopy and nepsilon-(carboxymethyl)lysine ELISA. *Diabetes Care* 26(9): 2609-2615.

- Gerritsen J, Dekker JM, TenVoorde BJ, Kostense PJ, Heine RJ, Bouter LM.** 2001. Impaired Autonomic Is Associated With Increased Mortality, Especially in Subjects With Diabetes, Hypertension, or a History of Cardiovascular Disease: The Hoorn Study. *Diabetes Care* 24 (10): 1793-1798.
- Giani G, Janka HU, Hauner H, Standl E, Schiel R, Neu A, Rathmann W, Rosenbauer J.** 2004. Epidemiologie und Verlauf des Diabetes mellitus in Deutschland. Aktualisierte Version auf den Webseiten der DDG „[www.deutsche-diabetes-gesellschaft.de](http://www.deutsche-diabetes-gesellschaft.de)“/Evidenzbasierte Leitlinien/Epidemiologie. Scherbaum WA, Kiess, W (Hrsg.).
- Giannini S, Benvenuti S, Luciani P, Manuelli C, Cellai I, Deledda C, Pezzatini A, Vannelli GB, Maneschi E, Rotella CM, Serio M, Peri A.** 2008. Intermittent high glucose concentrations reduce neuronal precursor survival by altering the IGF system: the involvement of the neuroprotective factor DHCR24 (Seladin-1). *J Endocrinol.* 198(3):523-32.
- Gilbert L, He X, Farmer P, Rubin J, Drissi H, van Wijnen AJ, Lian JB, Stein GS, Nanes MS.** 2002. Expression of the osteoblast differentiation factor RUNX2 (Cbfa1/AML3/Pebp2alpha A) is inhibited by tumor necrosis factor-alpha. *J Biol Chem.* 277(4):2695-701
- Glajchen N, Epstein S, Ismail F, Thomas S, Fallon M, Chakrabarti S.** 1988. Bone mineral metabolism in experimental diabetes mellitus: osteocalcin as a measure of bone remodeling. *Endocrinology.* 123(1):290-5.
- Glass DA 2nd, Bialek P, Ahn JD, Starbuck M, Patel MS, Clevers H, Taketo MM, Long F, McMahon AP, Lang RA, Karsenty G.** 2005. Canonical Wnt signaling in differentiated osteoblasts controls osteoclast differentiation. *Dev Cell.* 8(5):751-64.
- Goh SY, Cooper ME.** 2008. Clinical review: The role of advanced glycation end products in progression and complications of diabetes. *J Clin Endocrinol Metab.* 93(4): 1143-52.
- Goldstein RS, Bruchfeld A, Yang L, Qureshi AR, Gallowitsch-Puerta M, Patel NB, Huston BJ, Chavan S, Rosas-Ballina M, Gregersen PK, Czura CJ, Sloan RP, Sama AE, Tracey KJ.** 2007. Cholinergic anti-inflammatory pathway activity and High Mobility Group Box-1 (HMGB1) serum levels in patients with rheumatoid arthritis. *Mol Med.* 13(3-4):210-5.
- Gomes MB, Piccirillo LJ, Nogueira VG, Matos HJ.** 2003. Acute-phase proteins among patients with type 1 diabetes. *Diabetes Metab.* 29(4 Pt 1):405-11.
- Gómez JM.** 2006. The role of insulin-like growth factor I components in the regulation of vitamin D. *Curr Pharm Biotechnol.* 7(2):125-32.
- Gori F, Hofbauer LC, Dunstan CR, Spelsberg TC, Khosla S, Riggs BL.** 2000. The expression of osteoprotegerin and RANK ligand and the support of osteoclast formation by stromal-osteoblast lineage cells is developmentally regulated. *Endocrinology.* 141(12):4768-76.
- Graf S, Schumm-Draeger PM.** 2011. Diabetes and rheumatism: is diabetes mellitus also an inflammatory disease?. *Z Rheumatol.* 70(9):747-51.

**Grazio S, Kusić Z, Cvijetić S, Grubišić F, Balenović A, Nemčić T, Matijević-Mikelić V, Punda M, Sieper J.** 2012. Relationship of bone mineral density with disease activity and functional ability in patients with ankylosing spondylitis: a cross-sectional study. *Rheumatol Int.* 32(9):2801-8.

**Greer RM, Rogers MA, Bowling FG, Buntain HM, Harris M, Leong GM, Cotterill AM.** 2007. Australian children and adolescents with type 1 diabetes have low vitamin D levels. *Med J Aust.* 2;187(1):59-60.

**Griffin MD, Xing N, Kumar R.** 2003. Vitamin D and its analogs as regulators of immune activation and antigen presentation. *Annu Rev Nutr.* 23:117-45.

**Grossmann M, Thomas MC, Panagiotopoulos S, Sharpe K, Macisaac RJ, Clarke S, Zajac JD, Jerums G.** 2008. Low testosterone levels are common and associated with insulin resistance in men with diabetes. *J Clin Endocrinol Metab.* 93(5):1834-40.

**Guevara-Aguirre J, Rosenbloom AL, Vaccarello MA, Fielder PJ, de la Vega A, Diamond FB Jr, Rosenfeld RG.** 1991. Growth hormone receptor deficiency (Laron syndrome): clinical and genetic characteristics. *Acta Paediatr Scand Suppl.* 377:96-103.

**Giulietti A, Gysemans C, Stoffels K, van Etten E, Decallonne B, Overbergh L, Bouillon R, Mathieu C.** 2004. Vitamin D deficiency in early life accelerates Type 1 diabetes in non-obese diabetic mice. *Diabetologia.* 47(3):451-62.

**Giustina A, Bussi AR, Jacobello C, Wehrenberg WB.** 1995. Effects of recombinant human growth hormone (GH) on bone and intermediary metabolism in patients receiving chronic glucocorticoid treatment with suppressed endogenous GH response to GH-releasing hormone. *J Clin Endocrinol Metab.* 80(1):122-9.

**Guler HP, Zapf J, Scheiwiller E, Froesch ER.** 1988. Recombinant human insulin-like growth factor I stimulates growth and has distinct effects on organ size in hypophysectomized rats. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 85(13):4889-93.

**Gunczler P, Lanes R, Paz-Martinez V, Martins R, Esaa S, Colmenares V, Weisinger JR.** 1998. Decreased lumbar spine bone mass and low bone turnover in children and adolescents with insulin dependent diabetes mellitus followed longitudinally. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 11(3):413-9.

**Gustavsson C, Agardh E, Bengtsson B, Agardh CD.** 2008. TNF-alpha is an independent serum marker for proliferative retinopathy in type 1 diabetic patients. *J Diabetes Complications.* 22(5):309-16.

**Gysemans CA, Cardozo AK, Callewaert H, Giulietti A, Hulshagen L, Bouillon R, Eizirik DL, Mathieu C.** 2005. 1,25-Dihydroxyvitamin D3 modulates expression of chemokines and cytokines in pancreatic islets: implications for prevention of diabetes in nonobese diabetic mice. *Endocrinology.* 146(4):1956-64.

**Hadjidakis DJ, Raptis AE, Sfakianakis M, Mylonakis A, Raptis SA.** 2006. Bone mineral density of both genders in Type 1 diabetes according to bone composition. *J Diabetes Complications* 20: 302-307.

- Hadjidakis DJ, Androulakis II.** 2006. Bone remodeling. *Ann N Y Acad Sci.* 1092:385-96.
- Hamed EA, Faddan NH, Elhafeez HA, Sayed D.** 2011. Parathormone--25(OH)-vitamin D axis and bone status in children and adolescents with type 1 diabetes mellitus. *Pediatr Diabetes.* 12(6):536-46.
- Hamilton EJ, Rakic V, Davis WA, Chubb SAP, Kamber N, Prince RL, Davis TME.** 2008. Prevalence and predictors of osteopenia and osteoporosis in adults with Type 1 diabetes. *Diabetic Medicine* 26: 45-52.
- Hammes HP, Bertram B, Bornfeld N, Danne D, Kroll P, Lemmen KD.** 2004. Diagnostik, Therapie und Verlaufskontrolle der diabetischen Retinopathie und Makulopathie. Scherbaum WA, Kiess, W (Hrsg.): Evidenzbasierte Leitlinie der Deutschen Diabetes-Gesellschaft (DDG). [http://www.deutsche-diabetes-gesellschaft.de/leitlinien/EBL\\_Retinopathie\\_Update\\_2004.pdf](http://www.deutsche-diabetes-gesellschaft.de/leitlinien/EBL_Retinopathie_Update_2004.pdf)
- Hampson G, Evans C, Pettitt RJ, Evans WD, Woodhead SJ, Peters JR, Ralston SH.** 1998. Bone mineral density, collagen type 1 alpha 1 genotypes and bone turnover in premenopausal women with diabetes mellitus. *Diabetologia.* 41(11):1314-20.
- Hansen TK, Forsblom C, Saraheimo M, Thorn L, Wadén J, Høyem P, Østergaard J, Flyvbjerg A, Groop PH.** 2010. FinnDiane Study Group. Association between mannose-binding lectin, high-sensitivity C-reactive protein and the progression of diabetic nephropathy in type 1 diabetes. *Diabetologia.* 53(7):1517-24.
- Haslbeck M, Luft D, Neundörfer B, Stracke H, Ziegler D.** 2004. Diagnostik, Therapie und Verlaufskontrolle der Neuropathie bei Diabetes mellitus Typ 1 und Typ 2. Scherbaum WA, Kiess, W (Hrsg.): Evidenzbasierte Leitlinie der Deutschen Diabetes-Gesellschaft (DDG). [http://www.deutsche-diabetes-gesellschaft.de/leitlinien/EBL\\_Neuropathie\\_Update\\_2004.pdf](http://www.deutsche-diabetes-gesellschaft.de/leitlinien/EBL_Neuropathie_Update_2004.pdf)
- Häussler B, Gothe H, Göl D, Glaeske G, Pientka L, Felsenberg D.** 2007. Epidemiology, treatment and costs of osteoporosis in Germany--the BoneEVA Study. *Osteoporos Int.* 18(1):77-84.
- Hayward MD, Jones BK, Saporov A, Hain HS, Trillat AC, Bunzel MM, Corona A, Li-Wang B, Strenkowski B, Giordano C, Shen H, Arcamone E, Weidlick J, Vilensky M, Tugusheva M, Felkner RH, Campbell W, Rao Y, Grass DS, Buiakova O.** 2007. An extensive phenotypic characterization of the hTNFalpha transgenic mice. *BMC Physiol.* 10;7:13.
- He J, Rosen CJ, Adams DJ, Kream BE.** 2006. Postnatal growth and bone mass in mice with IGF-I haploinsufficiency. *Bone.* 38(6):826-35.
- Heaney RP.** 2007. Vitamin D endocrine physiology. *J Bone Miner Res.* 22 Suppl 2:V25-7.
- Hein G.** 2006. Glycation endproducts in osteoporosis--is there a pathophysiologic importance? Review. *Clin Chim Acta.* 371(1-2): 32-36.
- Hein G, Weiss C, Lehmann G, Niwa T, Stein G, Franke S.** 2006. Advanced glycation end product modification of bone proteins and bone remodelling: hypothesis and preliminary immunohistochemical findings. *Ann Rheum Dis.* 65(1): 101-104.



**Heller G, Günster, C, Schellschmidt H.** 2004. Wie häufig sind Diabetes-bedingte Amputationen unterer Extremitäten in Deutschland? *Dtsch med Wochenschr.* 129 429-433

**Hodsman AB, Bauer DC, Dempster DW, Dian L, Hanley DA, Harris ST, Kendler DL, McClung MR, Miller PD, Olszynski WP, Orwoll E, Yuen CK.** 2005. Parathyroid hormone and teriparatide for the treatment of osteoporosis: a review of the evidence and suggested guidelines for its use. *Endocr Rev.* 26(5):688-703.

**Hofbauer LC, Brueck CC, Singh SK, Dobnig H.** 2007. Osteoporosis in patients with diabetes mellitus. Review. *J Bone Miner Res.* 22(9):1317-28.

**Hofbauer LC, Khosla S, Dunstan CR, Lacey DL, Boyle WJ, Riggs BL.** 2000. The roles of osteoprotegerin and osteoprotegerin ligand in the paracrine regulation of bone resorption. *J Bone Miner Res.* 15(1):2-12.

**Hofbauer LC, Gori F, Riggs BL, Lacey DL, Dunstan CR, Spelsberg TC, Khosla S.** 1999. Stimulation of osteoprotegerin ligand and inhibition of osteoprotegerin production by glucocorticoids in human osteoblastic lineage cells: potential paracrine mechanisms of glucocorticoid-induced osteoporosis. *Endocrinology.* 140(10):4382-9.

**Hofbauer LC, Lacey DL, Dunstan CR, Spelsberg TC, Riggs BL, Khosla S.** 1999. Interleukin-1beta and tumor necrosis factor-alpha, but not interleukin-6, stimulate osteoprotegerin ligand gene expression in human osteoblastic cells. *Bone.* 25(3):255-9.

**Hofmann MA, Schiekofer S, Isermann B, Kanitz M, Henkels M, Joswig M, Treusch A, Morcos M, Weiss T, Borcea V, Abdel Khalek AK, Amiral J, Tritschler H, Ritz E, Wahl P, Ziegler R, Bierhaus A, Nawroth PP.** 1999. Peripheral blood mononuclear cells isolated from patients with diabetic nephropathy show increased activation of the oxidative-stress sensitive transcription factor NF-kappaB. *Diabetologia.* 42(2):222-32.

**Holick MF. Hrsg.** 1999. Vitamin D: Physiology, Molecular Biology and Clinical Applications. Humana Press, Totowa, New Jersey.

**Holmen SL, Zylstra CR, Mukherjee A, Sigler RE, Faugere MC, Bouxsein ML, Deng L, Clemens TL, Williams BO.** 2005. Essential role of beta-catenin in postnatal bone acquisition. *J Biol Chem.* 3;280(22):21162-8.

**Holmes SJ, Economou G, Whitehouse RW, Adams JE, Shalet SM.** 1994. Reduced bone mineral density in patients with adult onset growth hormone deficiency. *J Clin Endocrinol Metab.* 78(3):669-74.

**Hong Y, Brismar K, Hall K, Pedersen NL, de Faire U.** 1997. Associations between insulin-like growth factor-I (IGF-I), IGF-binding protein-1, insulin and other metabolic measures after controlling for genetic influences: results from middle-aged and elderly monozygotic twins. *J Endocrinol.* 153(2):251-7.

**Hörle S, Grüner F, Kroll P.** 2002. Epidemiologie diabetischer Erblindungen-eine Übersicht. *Klin Monatsbl Augenheilkd.* 219 777-784

**Howard GA, Turner RT, Sherrard DJ, Baylink DJ.** 1981. Human bone cells in culture metabolize 25-hydroxyvitamin D3 to 1,25-dihydroxyvitamin D3 and 24,25-dihydroxyvitamin D3. *J Biol Chem.* 10;256(15):7738-40.

**Hruska KA, Civitelli R, Duncan R, Avioli LV.** 1991. Regulation of skeletal remodeling by parathyroid hormone. *Contrib Nephrol.* 91:38-42.

**Hsu H, Lacey DL, Dunstan CR, Solovyev I, Colombero A, Timms E, Tan HL, Elliott G, Kelley MJ, Sarosi I, Wang L, Xia XZ, Elliott R, Chiu L, Black T, Scully S, Capparelli C, Morony S, Shimamoto G, Bass MB, Boyle WJ.** 1999. Tumor necrosis factor receptor family member RANK mediates osteoclast differentiation and activation induced by osteoprotegerin ligand. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 30;96(7):3540-5.

**Hunt CD, Johnson LK.** 2007. Calcium requirements: new estimations for men and women by cross-sectional statistical analyses of calcium balance data from metabolic studies. *Am J Clin Nutr.* 86(4):1054-63.

**Ingberg CM, Palmer M, Aman J, Arvidsson B, Schvarcz E, Berne C.** 2004. Body composition and bone mineral density in long-standing type 1 diabetes. *J Intern Med.* 255: 392-398.

**Inzucchi SE, Robbins RJ.** 1996. Growth hormone and the maintenance of adult bone mineral density. *Clin Endocrinol (Oxf).* 45(6):665-73.

**Iranmanesh A, Lawson D, Dunn B, Veldhuis JD.** 2011. Glucose ingestion selectively amplifies ACTH and cortisol secretory-burst mass and enhances their joint synchrony in healthy men. *J Clin Endocrinol Metab.* 96(9):2882-8.

**Isaia G, Giorgino R, Rini GB, Bevilacqua M, Maugeri D, Adami S.** 2003. Prevalence of hypovitaminosis D in elderly women in Italy: clinical consequences and risk factors. *Osteoporos Int.* 14(7):577-82.

**Jakob F, Seefried L, Ebert R.** 2008. Pathophysiology of bone metabolism *Internist (Berl).* 49(10):1159-60, 1162, 1164 passim.

**Jamal SA, Leiter RE, Bayoumi AM, Bauer DC, Cummings SR.** 2005. Clinical utility of laboratory testing in women with osteoporosis. *Osteoporos Int* 16: 534-540.

**Janghorbani M, Feskanich D, Willett WC, Hu F.** 2006. Prospective study of diabetes and risk of hip fracture: the Nurses' Health Study. *Diabetes Care.* 29(7):1573-8.

**Janner M, Ballinari P, Mullis PE, Flück CE.** 2010. High prevalence of vitamin D deficiency in children and adolescents with type 1 diabetes. *Swiss Med Wkly.* 3;140:w13091. doi: 10.4414/smw.2010.13091.

**Järvinen TL, Kannus P, Sievänen H.** 2003. Estrogen and bone--a reproductive and locomotive perspective. *J Bone Miner Res.* 18(11):1921-31.

**Jauch-Chara K, Schmid SM, Hallschmid M, Born J, Schultes B.** 2008. Altered Neuroendocrine Sleep Architecture in Patients with Type 1 Diabetes. *Diabetes Care.* 31(6):1183-8.

- Jeffery LE, Burke F, Mura M, Zheng Y, Qureshi OS, Hewison M, Walker LS, Lammas DA, Raza K, Sansom DM.** 2009. 1,25-Dihydroxyvitamin D3 and IL-2 combine to inhibit T cell production of inflammatory cytokines and promote development of regulatory T cells expressing CTLA-4 and FoxP3. *J Immunol.* 1;183(9):5458-67.
- Jilka RL.** 2007. Molecular and cellular mechanisms of the anabolic effect of intermittent PTH. *Bone.* 40(6):1434-46.
- Joakimsen RM, Fonnebo V, Magnus JH, Tollan A, Sogaard AJ.** 1998. The Tromso Study: body height, body mass index and fractures. *Osteoporos Int* 8(5): 436-442.
- Johansson AG, Forslund A, Hambraeus L, Blum WF, Ljunghall S.** 1994. Growth hormone-dependent insulin-like growth factor binding protein is a major determinant of bone mineral density in healthy men. *J Bone Miner Res.* 9(6):915-21.
- Johnson JA, Grande JP, Roche PC, Kumar R.** 1994. Immunohistochemical localization of the 1,25(OH)2D3 receptor and calbindin D28k in human and rat pancreas. *Am J Physiol.* 267(3 Pt 1):E356-60.
- Kadowaki S, Norman AW.** 1984. Dietary vitamin D is essential for normal insulin secretion from the perfused rat pancreas. *J Clin Invest.* 73(3):759-66.
- Kahn SE, Haffner SM, Heise MA, Herman WH, Holman RR, Jones NP, Kravitz BG, Lachin JM, O'Neill MC, Zinman B, Viberti G; ADOPT Study Group.** 2006. Glycemic durability of rosiglitazone, metformin, or glyburide monotherapy. *N Engl J Med.* 355(23): 2427-2443.
- Kahn HS, Morgan TM, Case LD, Dabelea D, Mayer-Davis EJ, Lawrence JM, Marcovina SM, Imperatore G; SEARCH for Diabetes in Youth Study Group.** 2009. Association of type 1 diabetes with month of birth among U.S. youth: The SEARCH for Diabetes in Youth Study. *Diabetes Care.* 32(11):2010-5.
- Kalliora MI, Vazeou A, Delis D, Bozas E, Thymelli I, Bartsocas CS.** 2011. Seasonal variation of type 1 diabetes mellitus diagnosis in Greek children. *Hormones (Athens).* 10(1):67-71.
- Kanis JA, Brazier JE, Stevenson M, Calvert NW, Lloyd Jones M.** 2002. Treatment of established osteoporosis: a systematic review and cost-utility analysis. *Health Technol Assess.* 6(29):1-146.
- Kanis JA, Reginster JY.** 2008. European guidance for the diagnosis and management of osteoporosis in postmenopausal women--what is the current message for clinical practice? *Pol Arch Med Wewn.* 118(10):538-40.
- Kanis JA.** 1994. Assessment of fracture risk and its application to screening for postmenopausal osteoporosis: synopsis of a WHO report. WHO Study Group. *Osteoporos Int.* 4(6):368-81.
- Kanis JA, Johansson H, Oden A, Johnell O, De Laet C, Eisman JA, McCloskey EV, Mellstrom D, Melton LJ 3rd.** 2004[1]. A family history of fracture and fracture risk: a metaanalysis. *Bone* 35(5):1029-1037.

**Kanis JA, Johnell O, Oden A, Borgstrom F, Zethraeus N, de Laet C, Johnsson B.** 2004[2]. The risk and burden of vertebral fractures in Sweden. *Osteoporos Int* 15(1):20-26.

**Kanis JA, Johnell O, De Laet C, Johansson H, Oden A, Delmas P, Eisman J, Fujiwara S, Garnero P, Kroger H, McCloskey EV, Mellstrom D, Melton LJ, Pols H, Reeve J, Silman A, Tenenhouse A.** 2004[3]. A meta-analysis of previous fracture and subsequent fracture risk. *Bone* 35(2): 375-382.

**Kalender WA.** 2005. *Computed Tomography; Fundamentals, System Technology, Image Quality, Applications.* Publicis Corporate Publishing, Erlangen, zweite überarbeitete Auflage.

**Karvonen M, Jääntti V, Muntoni S, Stabilini M, Stabilini L, Muntoni S, Tuomilehto J.** Comparison of the seasonal pattern in the clinical onset of IDDM in Finland and Sardinia. *Diabetes Care.* 1998 Jul;21(7):1101-9.

**Kästner B** 2012 Einfluss des Diabetes mellitus Typ 1 und der langfristigen Stoffwechselkontrolle auf Parameter des Knochenstoffwechsels und die Knochendichte im Vergleich zu Probanden ohne Diabetes mellitus [Dissertation]. Jena: Friedrich-Schiller-Universität.

**Katayama Y, Akatsu T, Yamamoto M, Kugai N, Nagata N.** 1996. Role of nonenzymatic glycosylation of type I collagen in diabetic osteopenia. *J Bone Miner Res.* 11(7):931-7.

**Kaufman JM, Vermeulen A.** 2005. The decline of androgen levels in elderly men and its clinical and therapeutic implications. *Endocr Rev.* 26(6):833-76.

**Kawano Y, Kypta R.** 2003. Secreted antagonists of the Wnt signalling pathway. *J Cell Sci.* 1;116(Pt 13):2627-34.

**Keffer J, Probert L, Cazlaris H, Georgopoulos S, Kaslaris E, Kioussis D, Kollias G.** 1991. Transgenic mice expressing human tumour necrosis factor: a predictive genetic model of arthritis. *EMBO J.* 10(13):4025-31.

**Keller H, Kneissel M.** 2005. SOST is a target gene for PTH in bone. *Bone.* 37(2):148-58.

**Kemink SA, Hermus AR, Swinkels LM, Lutterman JA, Smals AG.** 2000. Osteopenia in insulin-dependent diabetes mellitus; prevalence and aspects of pathophysiology. *J Endocrinol Invest.* 23(5): 295-303.

**Kerner W, Brückel J, Böhm BO.** 2004. Definition, Klassifikation und Diagnostik des Diabetes mellitus. Scherbaum WA, Kiess W (Hrsg.): *Evidenzbasierte Leitlinie der Deutschen Diabetes-Gesellschaft (DDG).*  
[http://www.deutsche-diabetes-gesellschaft.de/leitlinien/EBL\\_Klassifikation\\_Update\\_2004.pdf](http://www.deutsche-diabetes-gesellschaft.de/leitlinien/EBL_Klassifikation_Update_2004.pdf)

**Kim CH, Takai E, Zhou H, von Stechow D, Müller R, Dempster DW, Guo XE.** 2003. Trabecular bone response to mechanical and parathyroid hormone stimulation: the role of mechanical microenvironment. *J Bone Miner Res.* 18(12):2116-25.

**Kim BJ, Yu YM, Kim EN, Chung YE, Koh JM, Kim GS.** 2007. Relationship between serum hsCRP concentration and biochemical bone turnover markers in healthy pre- and postmenopausal women. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 67(1):152-8.

**Kino T, Chrousos GP.** 2004. Glucocorticoid and mineralocorticoid receptors and associated diseases. *Essays Biochem*. 40:137-55.

**Koh JM, Khang YH, Jung CH, Bae S, Kim DJ, Chung YE, Kim GS.** 2005. Higher circulating hsCRP levels are associated with lower bone mineral density in healthy pre- and postmenopausal women: evidence for a link between systemic inflammation and osteoporosis. *Osteoporos Int*. 16(10):1263-71.

**Komatsu M, Kobayashi D, Saito K, Furuya D, Yagihashi A, Araake H, Tsuji N, Sakamaki S, Niitsu Y, Watanabe N.** 2001. Tumor necrosis factor-alpha in serum of patients with inflammatory bowel disease as measured by a highly sensitive immuno-PCR. *Clin Chem*. 47(7):1297-301.

**Kong YY, Feige U, Sarosi I, Bolon B, Tafuri A, Morony S, Capparelli C, Li J, Elliott R, McCabe S, Wong T, Campagnuolo G, Moran E, Bogoch ER, Van G, Nguyen LT, Ohashi PS, Lacey DL, Fish E, Boyle WJ, Penninger JM.** 1999. Activated T cells regulate bone loss and joint destruction in adjuvant arthritis through osteoprotegerin ligand. *Nature*. 18;402(6759):304-9.

**Korcowska I, Przepiera-Bedzak H, Brzosko M, Lacki JK, Trefler J, Hrycaj P.** 2011. Bone tissue metabolism in men with ankylosing spondylitis. *Adv Med Sci*. 56(2):264-9.

**Kraenzlin M.** 2002a. Osteoporosedagnostik: Wie gehen Sie vor? *MMW Fortschr Med*, 144:529-535.

**Krolewski AS, Warram JH, Valsania P, Martin BC, Laffel LM, Christlieb AR.** 1991. Evolving natural history of coronary artery disease in diabetes mellitus. *Am J Med* 90 (2A) 56S-61S

**Kuzuya T, Nakagawa S, Satoh J, Kanazawa Y, Iwamoto Y, Kobayashi M, Nanjo K, Sasaki A, Seino Y, Ito C, Shima K, Nonaka K, Kadowaki T.** 2002. Committee of the Japan Diabetes Society on the diagnostic criteria of diabetes mellitus. Report of the Committee on the classification and diagnostic criteria of diabetes mellitus. *Diabetes Res Clin Pract*. 55(1):65-85.

**Kveiborg M, Flyvbjerg A, Eriksen EF, Kassem M.** 2001. 1,25-Dihydroxyvitamin D3 stimulates the production of insulin-like growth factor-binding proteins-2, -3 and -4 in human bone marrow stromal cells. *Eur J Endocrinol*. 144(5):549-57.

**Kwan Tat S, Padrines M, Théoleyre S, Heymann D, Fortun Y.** 2004. IL-6, RANKL, TNF-alpha/IL-1: interrelations in bone resorption pathophysiology. *Cytokine Growth Factor Rev*. 15(1):49-60.

**Lacey DL, Timms E, Tan HL, Kelley MJ, Dunstan CR, Burgess T, Elliott R, Colombero A, Elliott G, Scully S, Hsu H, Sullivan J, Hawkins N, Davy E, Capparelli C, Eli A, Qian YX, Kaufman S, Sarosi I, Shalhoub V, Senaldi G, Guo J, Delaney J, Boyle WJ.** 1998.

Osteoprotegerin ligand is a cytokine that regulates osteoclast differentiation and activation. *Cell*. 17;93(2):165-76.

**LaCroix AZ, Ott SM, Ichikawa L, Scholes D, Barlow WE.** 2000. Low-dose hydrochlorothiazide and preservation of bone mineral density in older adults. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Ann Intern Med*. 3;133(7):516-26.

**Lane NE, Pressman AR, Star VL, Cummings SR, Nevitt MC.** 1995. Rheumatoid arthritis and bone mineral density in elderly women. The Study of Osteoporotic Fractures Research Group. *J Bone Miner Res*. 10(2):257-63.

**Lanyon L, Skerry T.** 2001. Postmenopausal osteoporosis as a failure of bone's adaptation to functional loading: a hypothesis. *J Bone Miner Res*. 16(11):1937-47.

**Leclerc N, Noh T, Khokhar A, Smith E, Frenkel B.** 2005. Glucocorticoids inhibit osteocalcin transcription in osteoblasts by suppressing Egr2/Krox20-binding enhancer. *Arthritis Rheum*. 52(3):929-39.

**Lee LF, Xu B, Michie SA, Beilhack GF, Warganich T, Turley S, McDevitt HO.** 2005. The role of TNF-alpha in the pathogenesis of type 1 diabetes in the nonobese diabetic mouse: analysis of dendritic cell maturation. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1;102(44):15995-6000.

**Levey AS, Bosch JP, Lewis JB, Greene T, Rogers N, Roth D** for the Modification of Diet in Renal Disease Study Group. 1999A more accurate method to estimate glomerular filtration rate from serum creatinine: A new prediction equation. *Ann Intern Med* 130: 461-470.

**Lewiecki EM.** 2005. Clinical applications of bone density testing for osteoporosis. *Minerva Med*.96(5):317-30.

**Lewis CE, Ewing SK, Taylor BC, Shikany JM, Fink HA, Ensrud KE, Barrett-Connor E, Cummings SR, Orwoll E;** Osteoporotic Fractures in Men (MrOS) Study Research Group. 2007. Predictors of non-spine fracture in elderly men: the MrOS study. *J Bone Miner Res*. 22(2): 211-219.

**Li S, Crenshaw EB 3rd, Rawson EJ, Simmons DM, Swanson LW, Rosenfeld MG.** 1990. Dwarf locus mutants lacking three pituitary cell types result from mutations in the POU-domain gene pit-1. *Nature*. 11;347(6293):528-33.

**Li YP, Stashenko P.** 1992. Proinflammatory cytokines tumor necrosis factor-alpha and IL-6, but not IL-1, down-regulate the osteocalcin gene promoter. *J Immunol*. 1;148(3):788-94.

**Li X, Ominsky MS, Warmington KS, Morony S, Gong J, Cao J, Gao Y, Shalhoub V, Tipton B, Haldankar R, Chen Q, Winters A, Boone T, Geng Z, Niu QT, Ke HZ, Kostenuik PJ, Simonet WS, Lacey DL, Paszty C.** 2009. Sclerostin antibody treatment increases bone formation, bone mass, and bone strength in a rat model of postmenopausal osteoporosis. *J Bone Miner Res*. 24(4):578-88.

**Li X, Warmington KS, Niu QT, Asuncion FJ, Barrero M, Grisanti M, Dwyer D, Stouch B, Thway TM, Stolina M, Ominsky MS, Kostenuik PJ, Simonet WS, Paszty C, Ke HZ.** 2010. Inhibition of sclerostin by monoclonal antibody increases bone formation, bone mass, and bone strength in aged male rats. *J Bone Miner Res*. 25(12):2647-56.

- Linkhart TA, Keffer MJ.** 1991. Differential regulation of insulin-like growth factor-I (IGF-I) and IGF-II release from cultured neonatal mouse calvaria by parathyroid hormone, transforming growth factor-beta, and 1,25-dihydroxyvitamin D3. *Endocrinology*. 128(3):1511-8.
- Littorin B, Blom P, Schölin A, Arnqvist HJ, Blohmé G, Bolinder J, Ekblom-Schnell A, Eriksson JW, Gudbjörnsdóttir S, Nyström L, Ostman J, Sundkvist G.** 2006. Lower levels of plasma 25-hydroxyvitamin D among young adults at diagnosis of autoimmune type 1 diabetes compared with control subjects: results from the nationwide Diabetes Incidence Study in Sweden (DISS). *Diabetologia*. 49(12):2847-52.
- Liu EY, Wactawski-Wende J, Donahue RP, Dmochowski J, Hovey KM, Quattrin T.** 2003. Does low bone mineral density start in post-teenage years in women with type 1 diabetes? *Diabetes Care* 26(8): 2365-2369.
- Liu JP, Baker J, Perkins AS, Robertson EJ, Efstratiadis A.** 1993. Mice carrying null mutations of the genes encoding insulin-like growth factor I (Igf-1) and type 1 IGF receptor (Igf1r). *Cell*. 8;75(1):59-72.
- Liu R, Bal HS, Desta T, Behl Y, Graves DT.** 2006. Tumor necrosis factor-alpha mediates diabetes-enhanced apoptosis of matrix-producing cells and impairs diabetic healing. *Am J Pathol*. 168(3):757-64.
- Liu P, Oyajobi BO, Russell RG, Scutt A.** 1999. Regulation of osteogenic differentiation of human bone marrow stromal cells: interaction between transforming growth factor-beta and 1,25(OH)(2) vitamin D(3) In vitro. *Calcif Tissue Int*. 65(2):173-80.
- Loddenkemper K, Bohl N, Perka C, Burmester GR, Buttgerit F.** 2006. Correlation of different bone markers with bone density in patients with rheumatic diseases on glucocorticoid therapy. *Rheumatol Int*. 26(4):331-6.
- Lohr, M. und Keppler, B.** 2004. *Innere Medizin: Kompendium für Studium und Klinik*. München: Elsevier GmbH, Urban & Fischer Verlag
- López-Ibarra PJ, Pastor MM, Escobar-Jiménez F, Pardo MD, González AG, Luna JD, Requena ME, Diosdado MA.** 2001. Bone mineral density at time of clinical diagnosis of adult-onset type 1 diabetes mellitus. *Endocr Pract*. 7(5):346-51.
- Luca G, Nastruzzi C, Basta G, Brozzetti A, Saturni A, Mughetti D, Ricci M, Rossi C, Brunetti P, Calafiore R.** 2000. Effects of anti-oxidizing vitamins on in vitro cultured porcine neonatal pancreatic islet cells. *Diabetes Nutr Metab*. 13(6):301-7.
- Lukert BP, Raisz LG.** 1994. Glucocorticoid-induced osteoporosis: Pathogenesis and management. *Ann Intern Med* 112: 352-364.
- Lum L, Wong BR, Josien R, Becherer JD, Erdjument-Bromage H, Schlöndorff J, Tempst P, Choi Y, Blobel CP.** 1999. Evidence for a role of a tumor necrosis factor-alpha (TNF-alpha)-converting enzyme-like protease in shedding of TRANCE, a TNF family member involved in osteoclastogenesis and dendritic cell survival. *J Biol Chem*. 7;274(19):13613-8.

- Lunt H, Florkowski CM, Cundy T, Kendall T, Brown LJ, Eliot JR, Wells JE, Turner JG.** 1998. A population-based study of bone mineral density in women with longstanding type 1 (insulin-dependent) diabetes. *Diabetes Res Clin Pract* 40: 31-38.
- Mahon BD, Wittke A, Weaver V, Cantorna MT.** 2003. The targets of vitamin D depend on the differentiation and activation status of CD4 positive T cells. *J Cell Biochem.* 1;89(5):922-32.
- Makino H, Shikata K, Kushiro M, Hironaka K, Yamasaki Y, Sugimoto H, Ota Z, Araki N, Horiuchi S.** 1996. Roles of advanced glycation end-products in the progression of diabetic nephropathy. *Nephrol Dial Transplant* 11(5): 76-80.
- Makita Z, Radoff S, Rayfield EJ, Yang Z, Skolnik E, Delaney V, Friedman EA, Cerami A, Vlassara H.** 1991. Advanced glycosylation end products in patients with diabetic nephropathy. *N Engl J Med.* 325(12): 836-42.
- Mao B, Wu W, Davidson G, Marhold J, Li M, Mechler BM, Delius H, Hoppe D, Stannek P, Walter C, Glinka A, Niehrs C.** 2002. Kremen proteins are Dickkopf receptors that regulate Wnt/beta-catenin signalling. *Nature.* 6;417(6889):664-7.
- Martin S, Dreyer M, Kiess W, Lüdecke HJ, Müller UA, Schatz H, Waldhäusl W.** 2007. Therapie des Diabetes mellitus Typ 1. Scherbaum WA, Kiess, W (Hrsg.): Evidenzbasierte Leitlinie der Deutschen Diabetes-Gesellschaft (DDG) [http://www.deutsche-diabetes-gesellschaft.de/redaktion/mitteilungen/leitlinien/EBL\\_Dm\\_Typ1\\_Update\\_2007.pdf](http://www.deutsche-diabetes-gesellschaft.de/redaktion/mitteilungen/leitlinien/EBL_Dm_Typ1_Update_2007.pdf)
- Martin JC, Munro R, Campbell MK, Reid DM.** 1997. Effects of disease and corticosteroids on appendicular bone mass in postmenopausal women with rheumatoid arthritis: comparison with axial measurements. *Br J Rheumatol.* 36(1):43-9.
- Martins SL, Curtis KM, Glasier AF.** 2006. Combined hormonal contraception and bone health: a systematic review. *Review. Contraception.* 3(5):445-69.
- Massé PG, Pacifique MB, Tranchant CC, Arjmandi BH, Ericson KL, Donovan SM, Delvin E, Caissie M.** 2010. Bone metabolic abnormalities associated with well-controlled type 1 diabetes (IDDM) in young adult women: a disease complication often ignored or neglected. *J Am Coll Nutr.* 29(4):419-29.
- Mazess RB, Barden HS.** 1991. Bone density in premenopausal women: effects of age, dietary intake, physical activity, smoking, and birth-control pills. *Am J Clin Nutr.* 53(1):132-42.
- Mazziotti G, Angeli A, Bilezikian JP, Canalis E, Giustina A.** 2006. Glucocorticoid-induced osteoporosis: an update. *Trends Endocrinol Metab.* 17(4):144-9.
- McCabe LR.** 2007. Understanding the pathology and mechanisms of type I diabetic bone loss. *Review. J Cell Biochem.* 15;102(6):1343-57.
- McNair P, Madsbad S, Christiansen C, Faber OK, Transbøl I, Binder C.** 1978. Osteopenia in insulin treated diabetes mellitus. Its relation to age at onset, sex and duration of disease. *Diabetologia.* 15(2):87-90.



- McNeely MJ, Boyko EJ, Ahroni JH, Stensel VL, Reiber GE, Smith DG, et al.** 1995. The independent contributions of diabetic neuropathy and vasculopathy in foot ulceration. How great are the risks? *Diabetes Care* 18, (2): 216-9
- Meisinger C, Heier M, Lang O, Döring A.** 2007. Beta-blocker use and risk of fractures in men and women from the general population: the MONICA/KORA Augsburg cohort study. *Osteoporos Int.* 18(9):1189-95.
- Melton LJ 3<sup>rd</sup>.** 1988. Epidemiology of fractures. In: Riggs BL, Melton LJ 3<sup>rd</sup> (eds.) *Osteoporosis: Etiology, Diagnosis, and Management.* Raven Press, New York, pp. 133-154.
- Melton LJ 3<sup>rd</sup>, Khosla S, Atkinson EJ, O’Fallon WM, Riggs BL.** 1997[1]. Relationship of bone turnover to bone density and fractures. *J Bone Miner Res* 12(7): 1083-1091.
- Melton LJ 3<sup>rd</sup>, Thamer M, Ray NF, Chan JK, Chesnut CH 3<sup>rd</sup>, Einhorn TA, Johnston CC, Raisz LG, Silverman SL, Siris ES.** 1997[2]. Fractures Attributable to Osteoporosis: Report from the National Osteoporosis Foundation. *J Bone Miner Res* 12(1): 16-23.
- Menea C, Vrtovsnik F, Friedlander G, Corvol M, Garabédian M.** 1995. Insulin-like growth factor I, a unique calcium-dependent stimulator of 1,25-dihydroxyvitamin D<sub>3</sub> production. Studies in cultured mouse kidney cells. *J Biol Chem.* 270(43):25461-7.
- Miao J, Brismar K, Nyren O, Ugarph-Morawski A, Ye W.** 2005. Elevated Hip Fracture Risk in Type 1 Diabetic Patients: A Population-Based Cohort Study in Sweden. *Diabetes Care* 28: 2850-2855.
- Mincey BA, Duh MS, Thomas SK, Moyneur E, Marynchenko M, Boyce SP, Mallett D, Perez EA.** 2006. Risk of cancer treatment-associated bone loss and fractures among women with breast cancer receiving aromatase inhibitors. *Clin Breast Cancer.* 7(2): 127-132.
- Minne HW, Pfeifer M, Begerow B, Pollähne W.** 2002. Osteoporosis. *Orthopäde.* 31(7):681-97; quiz 698-9.
- Misselwitz J, Franke S, Kauf E, John U, Stein G.** 2002. Advanced glycation end products in children with chronic renal failure and type 1 diabetes. *Pediatr Nephrol.* 17(5): 316-21.
- Mittlmeier T, Klaue K, Haar P, Beck M.** 2008. Charcot Fuß. Eine Standortbestimmung und Perspektiven. *Unfallchirurg* 111:218–231.
- Miura J, Yamagishi S, Uchigata Y, Takeuchi M, Yamamoto H, Makita Z, Iwamoto Y.** 2003. Serum levels of non-carboxymethyllysine advanced glycation endproducts are correlated to severity of microvascular complications in patients with Type 1 diabetes. *J Diabetes Complications* 17(1): 16-21.
- Miyakoshi N, Kasukawa Y, Linkhart TA, Baylink DJ, Mohan S.** 2001. Evidence that anabolic effects of PTH on bone require IGF-I in growing mice. *Endocrinology.* 142(10):4349-56.

- Miyamoto S, Kageyama Y, Ozeki T, Hiyoshi M, Suzuki M, Inoue T.** 1999. Effects of glucocorticoids on bone mineral density in rheumatoid arthritis patients. A longitudinal study. *Arch Orthop Trauma Surg.* 119(1-2):18-21.
- Miyata T, Kawai R, Taketomi S, Sprague SM.** 1996. Possible involvement of advanced glycation end-products in bone resorption. *Nephrol Dial Transplant* 11(5): 27-30.
- Miyata T, Notoya K, Yoshida K, Horie K, Maeda K, Kurokawa K, Taketomi S.** 1997. Advanced glycation end products enhance osteoclast-induced bone resorption in cultured mouse unfractionated bone cells and in rats implanted subcutaneously with devitalized bone particles. *J Am Soc Nephrol* 8(2): 260-270.
- Mizuno A, Amizuka N, Irie K, Murakami A, Fujise N, Kanno T, Sato Y, Nakagawa N, Yasuda H, Mochizuki S, Gomibuchi T, Yano K, Shima N, Washida N, Tsuda E, Morinaga T, Higashio K, Ozawa H.** 1998. Severe osteoporosis in mice lacking osteoclastogenesis inhibitory factor/osteoprotegerin. *Biochem Biophys Res Commun.* 29;247(3):610-5.
- Moltchanova EV, Schreier N, Lammi N, Karvonen M.** 2009. Seasonal variation of diagnosis of Type 1 diabetes mellitus in children worldwide. *Diabet Med.* 26(7):673-8.
- Mogi M, Kinpara K, Kondo A, Togari A.** 1999. Involvement of nitric oxide and biopterin in proinflammatory cytokine-induced apoptotic cell death in mouse osteoblastic cell line MC3T3-E1. *Biochem Pharmacol.* 15;58(4):649-54.
- Most RS, Sinnock P.** 1983. The epidemiology of lower extremity amputations in diabetic individuals. *Diabetes Care.* 6, (1): 87-91
- Motyl K, McCabe LR.** 2009. Streptozotocin, type I diabetes severity and bone. *Biol Proced Online.* 6;11:296-315.
- Motyl KJ, Botolin S, Irwin R, Appledorn DM, Kadakia T, Amalfitano A, Schwartz RC, McCabe LR.** 2009. Bone inflammation and altered gene expression with type I diabetes early onset. *J Cell Physiol.* 218(3):575-83.
- Muñoz-Torres M, Jódar E, Escobar-Jiménez F, López-Ibarra PJ, Luna JD.** 1996. Bone mineral density measured by dual X-ray absorptiometry in Spanish patients with insulin-dependent diabetes mellitus. *Calcif Tissue Int.* 58(5):316-9.
- Nagai M, Sato N.** 1999. Reciprocal gene expression of osteoclastogenesis inhibitory factor and osteoclast differentiation factor regulates osteoclast formation. *Biochem Biophys Res Commun.* 21;257(3):719-23.
- Nanes MS.** 2003. Tumor necrosis factor-alpha: molecular and cellular mechanisms in skeletal pathology. *Gene.* 4;321:1-15.
- Nawroth PP, Bierhaus A, Vogel GE, Hofmann MA, Zumbach M, Wahl P, Ziegler R.** 1999. Nicht-enzymatische Glykierung und oxidativer Stress bei chronischen Erkrankungen und Diabetes mellitus. *Med Klin* 94(1): 29-38.

- Need AG, O'Loughlin PD, Horowitz M, Nordin BE.** 2005. Relationship between fasting serum glucose, age, body mass index and serum 25 hydroxyvitamin D in postmenopausal women. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 62(6):738-41.
- Nelson CL, Karschikus CS, Dragicevic G, Packham DK, Wilson AM, O'Neal D, Becker GJ, Best JD, Jenkins AJ.** 2005. Systemic and vascular inflammation is elevated in early IgA and type 1 diabetic nephropathies and relates to vascular disease risk factors and renal function. *Nephrol Dial Transplant*. 20(11):2420-6.
- Nesbitt T, Drezner MK.** 1993. Insulin-like growth factor-I regulation of renal 25-hydroxyvitamin D-1-hydroxylase activity. *Endocrinology*. 132(1):133-8.
- Neu A, Kehrler M, Hub R, Ranke MB.** 1997. Incidence of IDDM in German children aged 0-14 years. A 6-year population-based study (1987-1993) *Diabetes Care*. 20(4):530-3.
- Nicodemus KK, Folsom AR;** Iowa Women's Health Study. 2001. Type 1 and type 2 diabetes and incident hip fractures in postmenopausal women. *Diabetes Care*. 24(7):1192-7.
- Norman AW, Frankel JB, Heldt AM, Grodsky GM.** 1980. Vitamin D deficiency inhibits pancreatic secretion of insulin. *Science*. 15;209(4458):823-5.
- Nowak M, Wielkoszyński T, Marek B, Kos-Kudła B, Swietochowska E, Siemińska L, Karpe J, Kajdaniuk D, Głogowska-Szelag J, Nowak K.** 2010. Antioxidant potential, paraoxonase 1, ceruloplasmin activity and C-reactive protein concentration in diabetic retinopathy. *Clin Exp Med*. 10(3):185-92.
- Nuttall ME, Gimble JM.** 2004. Controlling the balance between osteoblastogenesis and adipogenesis and the consequent therapeutic implications. *Curr Opin Pharmacol*. 4(3):290-4.
- O'Brien CA, Jia D, Plotkin LI, Bellido T, Powers CC, Stewart SA, Manolagas SC, Weinstein RS.** 2004. Glucocorticoids act directly on osteoblasts and osteocytes to induce their apoptosis and reduce bone formation and strength. *Endocrinology*. 145(4):1835-41.
- O'Brien CA, Plotkin LI, Galli C, Goellner JJ, Gortazar AR, Allen MR, Robling AG, Bouxsein M, Schipani E, Turner CH, Jilka RL, Weinstein RS, Manolagas SC, Bellido T.** 2008. Control of bone mass and remodeling by PTH receptor signaling in osteocytes. *PLoS One*. 13;3(8):e2942.
- O'Brien EA, Williams JH, Marshall MJ.** 2001. Osteoprotegerin is produced when prostaglandin synthesis is inhibited causing osteoclasts to detach from the surface of mouse parietal bone and attach to the endocranial membrane. *Bone*. 28(2):208-14.
- Oelzner P, Hein G.** 1997. Inflammation and bone metabolism in rheumatoid arthritis. Pathogenetic viewpoints and therapeutic possibilities. *Med Klin (Munich)*. 15;92(10):607-14.
- Oelzner P, Schwabe A, Lehmann G, Eidner T, Franke S, Wolf G, Hein G.** 2008. Significance of risk factors for osteoporosis is dependent on gender and menopause in rheumatoid arthritis. *Rheumatol Int*. 28(11):1143-50.
- Olmos JM, García MT, Amado JA, González-Macías J.** 1996. Urine hydroxyproline increase in patients with diabetes mellitus. *Diabet Med*. 13(3):284.

**Ominsky MS, Vlasseros F, Jolette J, Smith SY, Stouch B, Doellgast G, Gong J, Gao Y, Cao J, Graham K, Tipton B, Cai J, Deshpande R, Zhou L, Hale MD, Lightwood DJ, Henry AJ, Popplewell AG, Moore AR, Robinson MK, Lacey DL, Simonet WS, Paszty C.** 2010. Two doses of sclerostin antibody in cynomolgus monkeys increases bone formation, bone mineral density, and bone strength. *J Bone Miner Res.* 25(5):948-59.

**O'Neill TW, Felsenberg D, Varlow J, Cooper C, Kanis JA, Silman AJ.** 1996. The prevalence of vertebral deformity in european men and women: the European Vertebral Osteoporosis Study. *J Bone Miner Res.* 11(7):1010-8.

**Ozeki N, Mogi M, Nakamura H, Togari A.** 2002. Differential expression of the Fas-Fas ligand system on cytokine-induced apoptotic cell death in mouse osteoblastic cells. *Arch Oral Biol.* 47(7):511-7.

**Panthakalam S, Bhatnagar D, Klimiuk P.** 2004. The prevalence and management of hyperglycaemia in patients with rheumatoid arthritis on corticosteroid therapy. *Scott Med J.* 49(4):139-41.

**Parfitt AM, Gallagher JC, Heaney RP, Johnston CC, Neer R, Whedon GD.** 1982. Vitamin D and bone health in the elderly. *Am J Clin Nutr.* 36(5 Suppl):1014-31.

**Pasco JA, Henry MJ, Sanders KM, Kotowicz MA, Seeman E, Nicholson GC;** Geelong Osteoporosis Study. 2004. Beta-adrenergic blockers reduce the risk of fracture partly by increasing bone mineral density: Geelong Osteoporosis Study. *J Bone Miner Res.* 19(1):19-24.

**Pascual J, Argente J, Lopez MB, Muñoz M, Martinez G, Vazquez MA, Jodar E, Perez-Cano R, Hawkins F.** 1998. Bone mineral density in children and adolescents with diabetes mellitus type 1 of recent onset. *Calcif Tissue Int.* 62(1):31-5.

**Pedrazzoni M, Ciotti G, Pioli G, Girasole G, Davoli L, Palummeri E, Passeri M.** 1989. Osteocalcin levels in diabetic subjects. *Calcif Tissue Int.* 45(6):331-6.

**Pereira LC, Pereira FA, Sá MF, Foss MC, de Paula FJ.** 2008. Parathyroid hormone secretion in women in late menopause submitted to EDTA-induced hypocalcemia. *Maturitas.* 20;59(1):91-4.

**Pereira RC, Canalis E.** 1999. Parathyroid hormone increases mac25/insulin-like growth factor-binding protein-related protein-1 expression in cultured osteoblasts. *Endocrinology.* 140(5):1998-2003.

**Pereira RC, Delany AM, Canalis E.** 2002. Effects of cortisol and bone morphogenetic protein-2 on stromal cell differentiation: correlation with CCAAT-enhancer binding protein expression. *Bone.* 30(5):685-91.

**Pérez-Castrillón JL, Silva J, Justo I, Sanz A, Martín-Luquero M, Igea R, Escudero P, Pueyo C, Díaz C, Hernández G, Dueñas A.** 2003. Effect of quinapril, quinapril-hydrochlorothiazide, and enalapril on the bone mass of hypertensive subjects: relationship with angiotensin converting enzyme polymorphisms. *Am J Hypertens.* 16(6):453-9.

**Pfeilschifter J., Hrsg.** 2006. Evidenzbasierte Konsensus-Leitlinie zur Osteoporose. Prophylaxe, Diagnostik und Therapie – bei Frauen ab der Menopause, bei Männern ab dem 60. Lebensjahr. Langfassung 2006. Dachverband der deutschsprachigen wissenschaftlichen Gesellschaften für Osteologie (DVO) e.V.. Stuttgart: Schattauer GmbH.

**Pfeilschifter J, Ziegler R.** 1998. Relationship between IGF-I and skeletal aging. *Eur J Endocrinol.* 138(6):617-8.

**Pike JW.** 1982. Receptors for 1,25-dihydroxyvitamin D3 in chick pancreas: a partial physical and functional characterization. *J Steroid Biochem.* 16(3):385-95.

**Plotkin LI, Weinstein RS, Parfitt AM, Roberson PK, Manolagas SC, Bellido T.** 1999. Prevention of osteocyte and osteoblast apoptosis by bisphosphonates and calcitonin. *J Clin Invest.* 104(10):1363-74.

**Pluijm S, Koes B, de Laet C, Van Schoor N, Kuchuk N, Rivadeneira F, Mackenbach J, Lips P, Pols H, Steyerberg E.** 2009. A Simple Risk Score for the Assessment of Absolute Fracture Risk in General Practice Based on Two Longitudinal Studies. *J Bone Miner Res.* 24(5):768-74

**Poddubnyy DA, Rudwaleit M, Listing J, Braun J, Sieper J.** 2010. Comparison of a high sensitivity and standard C reactive protein measurement in patients with ankylosing spondylitis and non-radiographic axial spondyloarthritis. *Ann Rheum Dis.* 69(7):1338-41.

**Pollähne W, Grieser T, Pfeifer M, Minne H.** 1996. Diagnostik und Differentialdiagnostik primärer und sekundärer Osteoporosen: Bad Pyrmontener Repetitorium Osteologicum; unter besonderer Berücksichtigung der bildgebenden Verfahren. Aufl. Stuttgart, New York: Thieme.

**Pozzilli P, Manfrini S, Crinò A, Picardi A, Leomanni C, Cherubini V, Valente L, Khazrai M, Visalli N; IMDIAB group.** 2005. Low levels of 25-hydroxyvitamin D3 and 1,25-dihydroxyvitamin D3 in patients with newly diagnosed type 1 diabetes. *Horm Metab Res.* 37(11):680-3.

**Prevrhal S.** 2006. Absorptiometry. *Radiologe.* 46(10):847-60.

**Radetti G, Paganini C, Gentili L, Barbin F, Pasquino B, Zachmann M.** 1994. Altered adrenal and thyroid function in children with insulin-dependent diabetes mellitus. *Acta Diabetol.* 31(3):138-40.

**Raisz LG.** 1999. Physiology and pathophysiology of bone remodeling. *Clin Chem.* 45(8 Pt 2):1353-8.

**Ravn P, Overgaard K, Spencer EM, Christiansen C.** 1995. Insulin-like growth factors I and II in healthy women with and without established osteoporosis. *Eur J Endocrinol.* 132(3):313-9.

**Reed SD, Scholes D, LaCroix AZ, Ichikawa LE, Barlow WE, Ott SM.** 2003. Longitudinal changes in bone density in relation to oral contraceptive use. *Contraception.* 68(3):177-82.

- Reinwein, D., Benker, G., Jockenhövel, F.** 2000. Checkliste Endokrinologie und Stoffwechsel. New York: Georg Thieme Verlag Stuttgart.
- Rejnmark L, Vestergaard P, Mosekilde L.** 2006. Treatment with beta-blockers, ACE inhibitors, and calcium-channel blockers is associated with a reduced fracture risk: a nationwide case-control study. *J Hypertens.* 24(3):581-9.
- Revsin Y, van Wijk D, Saravia FE, Oitzl MS, De Nicola AF, de Kloet ER.** 2008. Adrenal hypersensitivity precedes chronic hypercorticism in streptozotocin-induced diabetes mice. *Endocrinology.* ;149(7):3531-9.
- Riachy R, Vandewalle B, Kerr Conte J, Moerman E, Sacchetti P, Lukowiak B, Gmyr V, Bouckenoghe T, Dubois M, Pattou F.** 2002. 1,25-dihydroxyvitamin D3 protects RINm5F and human islet cells against cytokine-induced apoptosis: implication of the antiapoptotic protein A20. *Endocrinology.* 143(12):4809-19.
- Riachy R, Vandewalle B, Moerman E, Belaich S, Lukowiak B, Gmyr V, Muharram G, Kerr Conte J, Pattou F.** 2006. 1,25-Dihydroxyvitamin D3 protects human pancreatic islets against cytokine-induced apoptosis via down-regulation of the Fas receptor. *Apoptosis.* 11(2):151-9.
- Rix M, Andreassen H, Eskildsen P.** 1999. Impact of peripheral neuropathy on bone density in patients with type 1 diabetes. *Diabetes Care.* 22(5):827-31.
- Rodriguez BL, D'Agostino R, Abbott RD et al.** 2002. Risk of hospitalized stroke in men enrolled in the Honolulu Heart Program and the Framingham Study: a comparison of incidence and risk factor effects. *Stroke.* 33(1):230-6
- Roncarolo MG, Battaglia M.** 2007. Regulatory T-cell immunotherapy for tolerance to self antigens and alloantigens in humans. *Nat Rev Immunol.* 7(8):585-98.
- Rosen C.J., Donahue L.R.** 1998. Insulin-like growth factors and bone: the osteoporosis connection revisited. *Proc Soc Exp Biol Med.* 219(1):1-7
- Rosen C.J.** 1999. Serum insulin-like growth factors and insulin-like growth factor-binding proteins: clinical implications. *Clin Chem* 45. 1384-1390.
- Rosen CJ, Donahue LR, Hunter SJ.** 1994. Insulin-like growth factors and bone: the osteoporosis connection. *Proc Soc Exp Biol Med.* 206(2):83-102.
- Rosen CJ.** 2004. Insulin-like growth factor I and bone mineral density: experience from animal models and human observational studies. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 18(3):423-35.
- Rosén T, Hansson T, Granhed H, Szucs J, Bengtsson BA.** 1993. Reduced bone mineral content in adult patients with growth hormone deficiency. *Acta Endocrinol (Copenh).* 129(3):201-6.
- Rosenbloom AL, Lezotte DC, Weber FT, Gudat J, Heller DR, Weber ML, Klein S, Kennedy BB.** 1977. Diminution of bone mass in childhood diabetes. *Diabetes.* 26(11):1052-5.

- Roy MS, Roy A, Gallucci WT, Collier B, Young K, Kamilaris TC, Chrousos GP.** 1993. The ovine corticotropin-releasing hormone-stimulation test in type I diabetic patients and controls: suggestion of mild chronic hypercortisolism. *Metabolism*. 42(6):696-700.
- Rozadilla A, Nolla JM, Montaña E, Fiter J, Gómez-Vaquero C, Soler J, Roig-Escofet D.** 2000. Bone mineral density in patients with type 1 diabetes mellitus. *Joint Bone Spine*. 67(3):215-8.
- Rubin CT, Lanyon LE.** 1985. Regulation of bone mass by mechanical strain magnitude. *Calcif Tissue Int*. 37(4):411-7.
- Sadeghi K, Wessner B, Laggner U, Ploder M, Tamandl D, Friedl J, Zügel U, Steinmeyer A, Pollak A, Roth E, Boltz-Nitulescu G, Spittler A.** 2006. Vitamin D3 down-regulates monocyte TLR expression and triggers hyporesponsiveness to pathogen-associated molecular patterns. *Eur J Immunol*. 36(2):361-70.
- Saggese G, Baroncelli GI, Bertelloni S, Cinquanta L, Di Nero G.** 1993. Effects of long-term treatment with growth hormone on bone and mineral metabolism in children with growth hormone deficiency. *J Pediatr*. 122(1):37-45.
- Sahakyan K, Klein BE, Lee KE, Tsai MY, Klein R.** 2010. Inflammatory and endothelial dysfunction markers and proteinuria in persons with type 1 diabetes mellitus. *Eur J Endocrinol*. 162(6):1101-5.
- Scherberich JE, Kellermeyer M, Ried C, Hartinger A.** 2005. 1-alpha-calcidol modulates major human monocyte antigens and toll-like receptors TLR 2 and TLR4 in vitro. *Eur J Med Res*. 20;10(4):179-82.
- Schlienger RG, Kraenzlin ME, Jick SS, Meier CR.** 2004. Use of beta-blockers and risk of fractures. *JAMA*. 15;292(11):1326-32.
- Schmidt IU, Dobnig H, Turner RT.** 1995. Intermittent parathyroid hormone treatment increases osteoblast number, steady state messenger ribonucleic acid levels for osteocalcin, and bone formation in tibial metaphysis of hypophysectomized female rats. *Endocrinology*. 136(11):5127-34.
- Schram MT, Chaturvedi N, Schalkwijk CG, Fuller JH, Stehouwer CD;** EURODIAB Prospective Complications Study Group. 2005. Markers of inflammation are cross-sectionally associated with microvascular complications and cardiovascular disease in type 1 diabetes--the EURODIAB Prospective Complications Study. *Diabetologia*. 48(2):370-8.
- Schuessler M, Astecker N, Herzig G, Vorisek G, Schuster I.** 2001. Skin is an autonomous organ in synthesis, two-step activation and degradation of vitamin D(3): CYP27 in epidermis completes the set of essential vitamin D(3)-hydroxylases. *Steroids*. 66(3-5):399-408.
- Schwartz AV.** 2003. Diabetes Mellitus: Does it Affect Bone? Review. *Calcif Tissue Int*. 73(6):515-9.

**Scragg R, Holdaway I, Singh V, Metcalf P, Baker J, Dryson E.** 1995. Serum 25-hydroxyvitamin D3 levels decreased in impaired glucose tolerance and diabetes mellitus. *Diabetes Res Clin Pract.* 27(3):181-8.

**Seibel MJ.** 2005. Biochemical Markers of Bone Turnover Part I: Biochemistry and Variability. *Clin Biochem Rev.* 26(4): 97–122.

**Semënov MV, Tamai K, Brott BK, Kühl M, Sokol S, He X.** 2001. Head inducer Dickkopf-1 is a ligand for Wnt coreceptor LRP6. *Curr Biol.* 26;11(12):951-61.

**Semënov M, Tamai K, He X.** 2005. SOST is a ligand for LRP5/LRP6 and a Wnt signaling inhibitor. *J Biol Chem.* 22;280(29):26770-5.

**Sennels H, Sørensen S, Ostergaard M, Knudsen L, Hansen M, Skjødt H, Peters N, Colic A, Grau K, Jacobsen S.** 2008. Circulating levels of osteopontin, osteoprotegerin, total soluble receptor activator of nuclear factor-kappa B ligand, and high-sensitivity C-reactive protein in patients with active rheumatoid arthritis randomized to etanercept alone or in combination with methotrexate. *Scand J Rheumatol.* 37(4):241-7.

**Siegenthaler W. (Hrsg.), Blum H.E. (Hrsg.).** *Klinische Pathophysiologie.* Stuttgart; Auflage: 9. Thieme-Verlag

**Silva MJ, Brodt MD, Lynch MA, McKenzie JA, Tanouye KM, Nyman JS, Wang X.** 2009. Type 1 diabetes in young rats leads to progressive trabecular bone loss, cessation of cortical bone growth, and diminished whole bone strength and fatigue life. *J Bone Miner Res.* 24(9):1618-27.

**Silverberg SJ, Shane E, de la Cruz L, Segre GV, Clemens TL, Bilezikian JP.** 1989. Abnormalities in parathyroid hormone secretion and 1,25-dihydroxyvitamin D3 formation in women with osteoporosis. *N Engl J Med.* 2;320(5):277-81.

**Simonet WS, Lacey DL, Dunstan CR, Kelley M, Chang MS, Lüthy R, Nguyen HQ, Wooden S, Bennett L, Boone T, Shimamoto G, DeRose M, Elliott R, Colombero A, Tan HL, Trail G, Sullivan J, Davy E, Bucay N, Renshaw-Gegg L, Hughes TM, Hill D, Pattison W, Campbell P, Sander S, Van G, Tarpley J, Derby P, Lee R, Boyle WJ.** 1997. Osteoprotegerin: a novel secreted protein involved in the regulation of bone density. *Cell.* 18;89(2):309-19.

**Singh DK, Winocour P, Summerhayes B, Viljoen A, Sivakumar G, Farrington K.** 2010. Low serum osteoprotegerin levels in normoalbuminuric type 1 diabetes mellitus. *Acta Diabetol.* 47(Suppl 1):105-10.

**Singh R, Barden A, Mori T, Beilin L.** 2002. Advanced glycation end-products: a review. *Diabetologia* 45(2):293.

**Sjögren K, Liu JL, Blad K, Skrtic S, Vidal O, Wallenius V, LeRoith D, Törnell J, Isaksson OG, Jansson JO, Ohlsson C.** 1999. Liver-derived insulin-like growth factor I (IGF-I) is the principal source of IGF-I in blood but is not required for postnatal body growth in mice. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 8;96(12):7088-92.



- Skerry TM, Suva LJ.** 2003. Investigation of the regulation of bone mass by mechanical loading: from quantitative cytochemistry to gene array. *Cell Biochem Funct.* 21(3):223-9.
- Small RE.** 2005. Uses and limitations of bone mineral density measurements in the management of osteoporosis. Review. *MedGenMed.* 9;7(2):3.
- Smeets T, van Buul-Offers S.** 1983. A morphological study of the development of the tibial proximal epiphysis and growth plate of normal and dwarfed Snell mice. *Growth.* 47(2):145-59.
- Stäbler, A.** Hrsg. 2005. *Handbuch diagnostische Radiologie – Muskuloskelettales System 3.* Berlin [u.a.] : Springer Verlag
- Strotmeyer ES, Cauley JA, Orchard TJ, Steenkiste AR, Dorman JS.** 2006. Middle-Aged Premenopausal Women With Type 1 Diabetes Have Lower Bone Mineral Density and Calcaneal Quantitative Ultrasound Than Nondiabetic Women. *Diabetes Care* 29 (2): 306-311.
- Sugiyama S, Miyata T, Ueda Y, Tanaka H, Maeda K, Kawashima S, Van Ypersele de Strihou C, Kurokawa K.** 1998. Plasma levels of pentosidine in diabetic patients: an advanced glycation end product. *J Am Soc Nephrol* 9(9):1681-1688.
- Svensson J, Lyngaae-Jørgensen A, Carstensen B, Simonsen LB, Mortensen HB.** 2009. Danish Childhood Diabetes Registry. Long-term trends in the incidence of type 1 diabetes in Denmark: the seasonal variation changes over time. *Pediatr Diabetes.* 10(4):248-54.
- Svoren BM, Volkening LK, Wood JR, Laffel LM.** 2009. Significant vitamin D deficiency in youth with type 1 diabetes mellitus. *J Pediatr.* 154(1):132-4.
- Tang J, Zhou R, Luger D, Zhu W, Silver PB, Grajewski RS, Su SB, Chan CC, Adorini L, Caspi RR.** 2009. Calcitriol suppresses antiretinal autoimmunity through inhibitory effects on the Th17 effector response. *J Immunol.* 15;182(8):4624-32.
- Tannenbaum C, Clark J, Schwartzman K, Wallenstein S, Lapinski R, Meier D, Lyckey M.** 2002. Yield of Laboratory Testing to Identify Secondary Contributors to Osteoporosis in Otherwise Healthy Women. *J Clin Endocrinol Metab* 87(10): 4431-4437.
- Targher G, Bertolini L, Zoppini G, Zenari L, Falezza G.** 2005. Increased plasma markers of inflammation and endothelial dysfunction and their association with microvascular complications in Type 1 diabetic patients without clinically manifest macroangiopathy. *Diabet Med.* 22(8):999-1004.
- Thalassinos NC; Hadjiyanni P; Tzanela M; Alevizaki C; Philokiprou D.** 1993. Calcium metabolism in diabetes mellitus: effect of improved blood glucose control. *Diabet Med.* 10(4):341-4.
- Thraillkill KM, Lumpkin CK Jr, Bunn RC, Kemp SF, Fowlkes JL.** 2005. Is insulin an anabolic agent in bone? Dissecting the diabetic bone for clues. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 289(5):E735-45.

- Togari A, Arai M, Mogi M, Kondo A, Nagatsu T.** 1998. Coexpression of GTP cyclohydrolase I and inducible nitric oxide synthase mRNAs in mouse osteoblastic cells activated by proinflammatory cytokines. *FEBS Lett.* 428(3):212-6.
- Tothill P, Hannan WJ, Cowen S, Freeman CP.** 1997. Anomalies in the measurement of changes in total-body bone mineral by dual-energy X-ray absorptiometry during weight change. *J Bone Miner Res.* 12(11):1908-21.
- Trivedi R, Mithal A, Chattopadhyay N.** 2010. Anabolics in osteoporosis: the emerging therapeutic tool. *Curr Mol Med.* 10(1):14-28.
- Tuominen JT, Impivaara O, Puukka P, Ronnema T.** 1999. Bone mineral density in patients with type 1 and type 2 diabetes. *Diabetes Care* 22: 1196-1200.
- Turker S, Karatosun V, Gunal I.** 2006. Beta-blockers increase bone mineral density. *Clin Orthop Relat Res.* 443:73-4.
- Turner RT, Howard GA, Puzas JE, Baylink DJ, Knapp DR.** 1993. Calvarial cells synthesize 1 alpha,25-dihydroxyvitamin D<sub>3</sub> from 25-hydroxyvitamin D<sub>3</sub>. *Biochemistry.* 1;22(5):1073-6.
- Uzu T, Harada T, Sakaguchi M, Kanasaki M, Isshiki K, Araki S, Sugimoto T, Koya D, Haneda M, Kashiwagi A, Yamauchi A.** 2007. Glucocorticoid-induced diabetes mellitus: prevalence and risk factors in primary renal diseases. *Nephron Clin Pract.* 105(2):c54-7.
- Valerio G, del Puente A, Esposito-del Puente A, Buono P, Mozzillo E, Franzese A.** 2002. The lumbar bone mineral density is affected by long-term poor metabolic control in adolescents with type 1 diabetes mellitus. *Horm Res.* 58(6):266-72.
- Van Buul S, Van den Brande JL.** 1978. The Snell-dwarfmouse. II. Sulphate and thymidine incorporation in costal cartilage and somatomedin levels before and during growth hormone and thyroxine therapy. *Acta Endocrinol (Copenh).* 89(4):646-58.
- Van Buul-Offers S, Smeets T, Van den Brande JL.** 1984. Effects of growth hormone and thyroxine on the relation between tibial length and the histological appearance of the proximal tibial epiphysis in Snell dwarf mice. *Growth.* 48(2):166-75.
- Van Sickle BJ, Simmons J, Hall R, Raines M, Ness K, Spagnoli A.** 2009. Increased circulating IL-8 is associated with reduced IGF-1 and related to poor metabolic control in adolescents with type 1 diabetes mellitus. *Cytokine.* 48(3):290-4.
- Verhaeghe J, van Herck E, Visser WJ, Suiker AM, Thomasset M, Einhorn TA, Faierman E, Bouillon R.** 1990. Bone and mineral metabolism in BB rats with long-term diabetes. Decreased bone turnover and osteoporosis. *Diabetes.* 39(4):477-82.
- Verhaeghe J, Suiker AM, Visser WJ, Van Herck E, Van Bree R, Bouillon R.** 1992. The effects of systemic insulin, insulin-like growth factor-I and growth hormone on bone growth and turnover in spontaneously diabetic BB rats. *J Endocrinol.* 134(3):485-92.
- Vestergaard P, Rejnmark L, Mosekilde L.** 2008. Diabetes and Its Complications and Their Relationship with Risk of Fractures in Type 1 and 2 Diabetes. *Calcif Tissue Int* 84: 45-55.

**Vestergaard P.** 2005. Epilepsy, osteoporosis and fracture risk - a meta-analysis. *Acta Neurol Scand.* 112(5): 277-286.

**Vidal NO, Brändström H, Jonsson KB, Ohlsson C.** 1998. Osteoprotegerin mRNA is expressed in primary human osteoblast-like cells: down-regulation by glucocorticoids. *J Endocrinol.* 159(1):191-5.

**Viguet-Carrin S, Roux JP, Arlot ME, Merabet Z, Leeming DJ, Byrjalsen I, Delmas PD, Bouxsein ML.** 2006. Contribution of the advanced glycation end product pentosidine and of maturation of type I collagen to compressive biomechanical properties of human lumbar vertebrae. *Bone* 39(5): 1073-1079.

**Vogel T, Bitterling H, Dobler T, Bartl R, Pfeifer KJ, Mutschler W.** 2006. Contemporary diagnostics and therapy of osteoporosis. *Zentralbl Chir.* 131(5):401-6.

**Wabitsch M, Heinze E, Debatin KM, Blum WF.** 2000. IGF-I- and IGFBP-3-expression in cultured human preadipocytes and adipocytes. *Horm Metab Res.* 32(11-12):555-9.

**Warren MP, Miller KK, Olson WH, Grinspoon SK, Friedman AJ.** 2005. Effects of an oral contraceptive (norgestimate/ethinyl estradiol) on bone mineral density in women with hypothalamic amenorrhea and osteopenia: an open-label extension of a double-blind, placebo-controlled study. *Contraception.* 72(3):206-11.

**Weinstein RS, Jilka RL, Parfitt AM, Manolagas SC.** 1998. Inhibition of osteoblastogenesis and promotion of apoptosis of osteoblasts and osteocytes by glucocorticoids. Potential mechanisms of their deleterious effects on bone. *J Clin Invest.* 102(2):274-82.

**Weinstein RS.** 2001. Glucocorticoid-induced osteoporosis. *Rev Endocr Metab Disord.* 2(1):65-73.

**Weinstein RS.** 2012. Glucocorticoid-induced osteonecrosis. *Endocrine.* 41(2):183-90

**Wellen KE, Hotamisligil GS.** 2005. Inflammation, stress, and diabetes. *J Clin Invest.* 115(5):1111-9.

**Westendorf JJ, Kahler RA, Schroeder TM.** 2004. Wnt signaling in osteoblasts and bone diseases. *Gene.* 27;341:19-39.

**Wild S, Roglic G, Green A, Sicree R, King H.** 2004. Global prevalence of diabetes: estimates for the year 2000 and projections for 2030. *Diabetes Care.* 27(5):1047-53.

**Wisotzky J, Sommer M, Schubert K, Stein G.** 1996. Die Akkumulation von AGE im Alterungsprozess, bei Diabetes mellitus und bei chronischer Niereninsuffizienz. *Med Klin* 91(7): 454-457.

**Wolf M, Böhm S, Brand M, Kreymann G.** 1996. Proinflammatory cytokines interleukin 1 beta and tumor necrosis factor alpha inhibit growth hormone stimulation of insulin-like growth factor I synthesis and growth hormone receptor mRNA levels in cultured rat liver cells. *Eur J Endocrinol.* 135(6):729-37.

- Wong MS, Sriussadaporn S, Tembe VA, Favus MJ.** 1997. Insulin-like growth factor I increases renal 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> biosynthesis during low-P diet in adult rats. *Am J Physiol.* 272(6 Pt 2):F698-703.
- Wong MS, Tembe VA, Favus MJ.** 2000. Insulin-like growth factor-I stimulates renal 1, 25-dihydroxycholecalciferol synthesis in old rats fed a low calcium diet. *J Nutr.* 130(5):1147-52.
- Wong M, Toh L, Wilson A, Rowley K, Karschimkus C, Prior D, Romas E, Clemens L, Dragicevic G, Harianto H, Wicks I, McColl G, Best J, Jenkins A.** 2003. Reduced arterial elasticity in rheumatoid arthritis and the relationship to vascular disease risk factors and inflammation. *Arthritis Rheum.* 48(1):81-9.
- Woo KM, Choi Y, Ko SH, Ko JS, Oh KO, Kim KK.** 2002. Osteoprotegerin is present on the membrane of osteoclasts isolated from mouse long bones. *Exp Mol Med.* 30;34(5):347-52.
- Xu H, Soruri A, Gieseler RK, Peters JH.** 1993. 1,25-Dihydroxyvitamin D<sub>3</sub> exerts opposing effects to IL-4 on MHC class-II antigen expression, accessory activity, and phagocytosis of human monocytes. *Scand J Immunol.* 38(6):535-40.
- Yaccoby S, Ling W, Zhan F, Walker R, Barlogie B, Shaughnessy JD Jr.** 2007. Antibody-based inhibition of DKK1 suppresses tumor-induced bone resorption and multiple myeloma growth in vivo. *Blood.* 1;109(5):2106-11.
- Yang XD, Tisch R, Singer SM, Cao ZA, Liblau RS, Schreiber RD, McDevitt HO.** 1994. Effect of tumor necrosis factor alpha on insulin-dependent diabetes mellitus in NOD mice. I. The early development of autoimmunity and the diabetogenic process. *J Exp Med.* 1;180(3):995-1004.
- Yasuda H, Shima N, Nakagawa N, Yamaguchi K, Kinosaki M, Goto M, Mochizuki SI, Tsuda E, Morinaga T, Udagawa N, Takahashi N, Suda T, Higashio K.** 1999. A novel molecular mechanism modulating osteoclast differentiation and function. *Bone.* 25(1):109-13.
- Yeager MP, Pioli PA, Guyre PM.** 2011. Cortisol exerts bi-phasic regulation of inflammation in humans. *Dose Response.* 9(3):332-47.
- Young M, Boulton A, Macleod A, Williams D, Sonksen P.** 1993. A multicentre study of the prevalence of diabetic peripheral neuropathy in the United Kingdom hospital clinic population. *Diabetologia* 36 (2): 150-154.
- Yuan ZQ, Feldman RI, Sun M, Olashaw NE, Coppola D, Sussman GE, Shelley SA, Nicosia SV, Cheng JQ.** 2002. Inhibition of JNK by cellular stress- and tumor necrosis factor alpha-induced AKT2 through activation of the NF kappa B pathway in human epithelial Cells. *J Biol Chem.* 16;277(33):29973-82.
- Zehnder D, Bland R, Chana RS, Wheeler DC, Howie AJ, Williams MC, Stewart PM, Hewison M.** 2002. Synthesis of 1,25-dihydroxyvitamin D(3) by human endothelial cells is regulated by inflammatory cytokines: a novel autocrine determinant of vascular cell adhesion. *J Am Soc Nephrol.* 13(3):621-9.

## Literaturverzeichnis

**Zella JB, McCary LC, DeLuca HF.** 2003. Oral administration of 1,25-dihydroxyvitamin D3 completely protects NOD mice from insulin-dependent diabetes mellitus. Arch Biochem Biophys. 1;417(1):77-80.

**Zhou FH, Foster BK, Zhou XF, Cowin AJ, Xian CJ.** 2006. TNF-alpha mediates p38 MAP kinase activation and negatively regulates bone formation at the injured growth plate in rats. J Bone Miner Res. 21(7):1075-88.

**Zimmermann A, Reeps C, Härtl F, Ockert S, Eckstein HH.** 2009. Der diabetische Fuß. Chirurg. 80(5):430-6.

**Zofková I.** 2003. Pathophysiological and clinical importance of insulin-like growth factor-I with respect to bone metabolism. Physiol Res. 52(6):657-79.

## 8. Anhang



Universitätsklinikum Jena · KIM III · D-07740 Jena

# Universitätsklinikum Jena

Klinik und Poliklinik für Innere Medizin III  
Rheumatologie / Endokrinologie / Stoffwechselerkrankungen  
Direktor: Univ.-Prof. Dr. med. G. Wolf

Stoffwechselerkrankungen  
Leiter: Prof. Dr. med. U.A. Müller, MDC

Behandlungserkennung für Typ-1 und Typ-2-Diabetes,  
ambulante und stationäre Fernbehandlungserkennung  
nach den Richtlinien der Deutschen Diabetesgesellschaft

Die Klinik für Innere Medizin III ist nach DIN  
EN ISO 9001:2008 zertifiziert

Jena, 30.06.2009

### Information und Einverständniserklärung zur Studienteilnahme

Sie sind über die Möglichkeit zur Teilnahme an einer Untersuchung zum Zusammenhang von Diabetes und Osteoporose informiert worden. Im Rahmen einer wissenschaftlichen Studie soll geklärt werden, ob der Blutglukosestoffwechsel einen Einfluss auf die Stabilität des Knochens hat sowie ob grundsätzlich Unterschiede zwischen Diabetikern und Nichtdiabetikern bestehen. Wenn Sie mit der Studienteilnahme einverstanden sind, führen wir ein Gespräch und eine körperliche Untersuchung durch sowie einmalig eine Blutentnahme und eine Knochendichtemessung. Zusätzlich müssten Sie einen 24-h-Sammelurin abgeben.

Die Untersuchungen sind kostenfrei. Ihnen wird nach Eingang der Befunde ein Bericht ausgehändigt. Wenn sich Auffälligkeiten ergeben sollten, bieten wir Ihnen nach Überweisung durch Ihren Arzt einen Besuch in unserer Poliklinik sowie die weitere Abklärung an.

Wenn Sie nicht teilnehmen möchten oder während der Untersuchung abbrechen möchten, ist dies jederzeit ohne Angaben von Gründen möglich. Es erwachsen Ihnen daraus keinerlei Nachteile. Sie werden von uns bei Bedarf weiter nach bestem Wissen und Gewissen behandelt.

### **Einwilligung**

Mit mir wurde ein persönliches Aufklärungsgespräch geführt und alle offenen Fragen beantwortet. Ich habe keine weiteren Fragen. Ich willige hiermit in die Studienteilnahme ein.

Ort, Datum, Unterschrift des Patienten

Ort, Datum, Unterschrift des Arztes



## Anhang

- Vertragen Sie Milch (Käse)-Produkte? Ja/Nein
  
- Sind Erkrankungen des hormonellen Systems bekannt? Ja/Nein
  - (Schilddrüse, Gonaden)
  
- Sind Erkrankungen des Herzkreislaufsystems bekannt? Ja/Nein
  
- Sind Erkrankungen der Atmungsorgane bekannt? Ja/Nein  
(Asthma)
  
- Sind Erkrankungen des Verdauungstraktes bekannt? Ja/Nein  
(entzündliche Erkrankungen)
  
- Haben Sie öfters Durchfall? Ja/Nein
  
- Sind Erkrankungen der Harnwege bekannt? Ja/Nein  
(Nierenerkrankung)
  
- Sind Erkrankungen des Muskel- und Knochenapparates bekannt? Ja/Nein  
(entzündliches Rheuma)
  
- Sind Erkrankungen des Nervensystems/der Psyche bekannt? Ja/Nein
  
- Sind sonstige akute oder chronische Erkrankungen bekannt? Ja/Nein  
(Transplantation, Krebserkrankung, chronisches Ekzem)
  
  
- Familienstand (ledig/verheiratet)
- Kinder? (Anzahl)
- höchster Bildungs-/Berufabschluss
- Familieneinkommen (<36000; 36000-50000; >50000)

### Diabetes Anamnese

- Diabetes mellitus Typ 1 Ja/Nein
- Aktuelle Diabetesprobleme (nennen)
  
  
- Manifestation (Jahr)
- Behandlungsform (ICT=1, CIT=2, CSII=3, andere bitte nennen)
- Insulindosis pro Tag
- Kohlenhydrateinheiten pro Tag



## Anhang

- Folgekrankheiten am Auge  
Ja/Nein
- Augen gelasert Ja/Nein
- Folgekrankheiten an den Nieren Ja/Nein
- Dialyse Ja/Nein
- Folgekrankheiten an den Nerven  
Ja/Nein
- Diabetisches Fußsyndrom  
Ja/Nein
- Anzahl an Blutglukosekontrollen pro Woche

### **Knochen**

- Ist eine Osteoporose bekannt: Ja/Nein
- Haben Sie Rückenschmerzen? Ja/Nein
- Stürzen Sie öfters? (Anzahl/Woche)
- Hatten Sie in Ihrem Leben Knochenbrüche? Ja/Nein
- Wieviele Knochenbrüche der Wirbelsäule hatten Sie bisher?
- Wieviele Knochenbrüche der großen Röhrenknochen hatten Sie bisher?
- Wieviele andere Knochenbrüche hatten Sie bisher?
- Traten auch Knochenbrüche bei unverhältnismäßig leichten Verletzungen auf?  
Ja/Nein
- Haben Sie in den vergangenen 2 Jahren erheblich zu oder abgenommen? Ja/Nein/
- Sind Sie im Vergleich zu Ihrer Maximalgröße kleiner geworden? Ja/Nein  
▪ Wenn ja wie viele Zentimeter? Cm
- Ist eine Osteoporose bei Mutter oder Großmutter bekannt? Ja/Nein  
○ (Schenkelhalsfraktur)
- Nehmen Sie Hormonpräparate ein (bitte nennen)? Ja/Nein
- Nehmen Sie Calciumpräparate? Ja/Nein
- Nehmen Sie Vit.-D-Präparate? Ja/Nein

## Anhang

- Nehmen Sie Nahrungsergänzungsmittel? (Vitamin etc ...) [bitte aufzählen]

### Gynäkologische Anamnese

- Menarche (Alter)
- Menopause Ja/Nein
- Störungen des Menstruationszyklus? Ja/Nein
- Schwangerschaften (Anzahl)
- Geburten (Anzahl)
- Gynäkologische Operationen (nennen)
- Kontrazeptiva (Namen nennen)
- Wie lange wurden die Kontrazeptiva eingenommen?

### Untersuchungsbogen

- Körpergröße (cm)
- Gewicht (kg)
- kardiovaskuläres System (unauffällig, Besonderheiten bitte nennen)
- pulmonales System (unauffällig, Besonderheiten bitte nennen)
- gastrointestinales System (unauffällig, Besonderheiten bitte nennen)
- urogenitales System (unauffällig, Besonderheiten bitte nennen)
- muskuloskeletales System (unauffällig, Besonderheiten bitte nennen)
- Haut (unauffällig, Besonderheiten bitte nennen)
- neurologisches System (unauffällig, Besonderheiten bitte nennen)

## Anhang

### Neuropathiebogen

Welche Medikamente nehmen Sie zur Zeit ein? (bitte aufzählen mit Einnahmeschema)  
 (Kortison, Schilddrüsen-Medikamente  
 Neuropathie Symptom Score (NSS)  
 (nach Haslbeck et al. 2004)

		ja	nein	
Symptomatik Fuß/Unterschenkel	Brennen	2	0	
	Taubheitsgefühl	2	0	
	Parästhesien	2	0	Pkt.
	Schwächegefühl	1	0	
	Krämpfe	1	0	
	Schmerzen	1	0	Pkt.
Lokalisation	Füße	2		
	Unterschenkel	1		
	woanders	0		Pkt.
Exazerbation	nachts vorhanden	2		
	tagsüber und nachts vorhanden	1		
	nur tagsüber vorhanden	0		
	Aufwachen durch Symptome	1 addieren		Pkt.
Besserung der Symptome beim	Gehen	2		
	Stehen	1		
	Sitzen oder Hinlegen	0		Pkt.
		Gesamtscore:		

In jeder Punktespalte kann die maximale Punktezahl nur einmal vergeben werden.

NSS-Auswertung:

3-4 = leichte Symptome

5-6 = mäßige Symptome

7-10 = schwere neuropathische Defizite

Neuropathie Defizit Score (NDS)

(nach Haslbeck et al. 2004)

		rechts	links
Achillessehnenreflex	Normal	0	0
	Vermindert	1	1
	Fehlend	2	2
Vibrationsempfindung dorsal am Großzehengrundgelenk	Normal	0	0
	Vermindert/fehlend	1	1
Normwerte: unter 30. LJ 6/8, über 30. LJ 5/8			
Schmerzempfindung am Fußrücken	Normal	0	0
	Vermindert/fehlend	1	1
Temperaturempfindung am Fußrücken	Normal	0	0
	Vermindert/fehlend	1	1
		Gesamtscore:	

NDS-Auswertung:

3-5 = leichte neuropathische Defizite

6-8 = mäßige neuropathische Defizite

9-10 = schwere neuropathische Defizit

## Anhang

### Laborparameter und Bestimmungsmethoden:

Laborparameter	Test	Gerät	Firma
Cortisol	Chemilumineszenz-Immunoassay	ARCHITECT	Abbot GmbH Ludwigshafen/Wiesbaden
Glukose (i.P.)	Glucose-Assay		
Calcium	Photometrischer Assay		
ion. Calcium			
Kreatinin			
Osteocalcin	Immunfluoreszenztest	KRYPTOR®- Analysensystem	B.R.A.H.M.S, Henningsdorf
Testosteron- Gesamt			
Ostase			
25-Hydroxy-Vit. D	Hochleistungsflüssigkeitschromatographie (HPCL)	Beckman 1 HPCL System	Chromsystems GmbH, München
Intaktes Parathormon	Chemilumineszenz-Immunoassay	LIAISON® Analysensystem	DiaSorin GmbH, Dietzenbach
freies Testosteron	Radioimmunoassays	ACTIVE <sup>TM</sup> FREIES TESTOSTERO N	DSLabs, Webster, USA
Hämoglobin A1c	Hochleistungsflüssigkeitschromatographie (HPCL)	Glykohämoglobi n- Analyzer HLC- 723 GHbV A1c 2.2.	Eurogenetics, Tessenderlo, Belgium
1,25-Dihydroxy- Vit. D	Enzymimmunoassay		Immundiagnostic Systems (IDS) GmbH, Frankfurt
IGF-I			Mediagnost, Reutlingen

## **Danksagung**

Mein Dank gilt Herrn Prof. Dr. med. G. Hein sowie meinem Betreuer Dr. T. Neumann für die interessante Themenstellung. Besonders hervorheben möchte ich die produktiven Gedankenanstöße die mir ganz neue Einblicke in die Betrachtung meiner Ergebnisse ermöglichten und somit sehr hilfreich für die Fertigstellung dieser Arbeit waren.

Großen Dank schulde ich Herrn Prof. Dr. med. U. A. Müller für sein großes Interesse und seine Hilfsbereitschaft bei der Beantwortung dieser wissenschaftlichen Fragestellung sowie für den Zugang zu einer sehr sorgfältig aufgebauten Datenbank.

Für die Beratung und Hilfe bei der statistischen Auswertung bedanke ich mich bei Frau Hemmelmann.

Desweiteren möchte ich mich bei Herrn Dr. med. A. Sämman, Frau A. Bechstedt, Frau Demmich, Frau Rößner sowie den Schwestern der Fachambulanz Rheumatologie & Osteologie und der Tagesklinik für Endokrinologie/Stoffwechselerkrankungen für die hilfreiche Unterstützung bei der Durchführung der Studie bedanken.

Mein Dank gilt außerdem allen Studienteilnehmern, ohne die diese Arbeit nicht möglich gewesen wäre.

Von ganzem Herzen danke ich meiner Familie, die immer für mich da war und mir außerdem kontinuierliche Unterstützung, Motivation und geistreiche Gespräche, zur Verarbeitung und Umsetzung meiner Ideen, zukommen ließ.

**Persönliche Daten**

**Curriculum vitae**

Sabine Lodes

Geb.: 14.06. 1983

in Saalfeld/Saale

Humboldtstr. 28

07743 Jena

**Schulbildung**

09/1989 - 07/1993

Grundschule Saalfeld/Gorndorf

09/1993 - 07/2001

Gymnasium Saalfeld/Gorndorf

Schulabschluss: Allgemeine Hochschulreife

**Hochschulausbildung**

10/2001 - 05/2009

Studium der Humanmedizin Friedrich-Schiller-Universität Jena

**Ärztliche Tätigkeit**

Seit 07/2009

Weiterbildung im Bereich Geriatrie/Innere Medizin

Thüringen-Kliniken „Georgius Agricola“ Standort Rudolstadt

## **Ehrenwörtliche Erklärung**

Hiermit erkläre ich, dass mir die Promotionsordnung der Medizinischen Fakultät der Friedrich-Schiller-Universität bekannt ist,

ich die Dissertation selbst angefertigt habe und alle von mir benutzten Hilfsmittel, persönlichen Mitteilungen und Quellen in meiner Arbeit angegeben sind,

mich folgende Personen bei der Auswahl und Auswertung des Materials sowie bei der Herstellung des Manuskripts unterstützt haben: Herr Dr. med. T. Neumann und Frau Hemmelmann.

die Hilfe eines Promotionsberaters nicht in Anspruch genommen wurde und dass Dritte weder unmittelbar noch mittelbar geldwerte Leistungen von mir für Arbeiten erhalten haben, die im Zusammenhang mit dem Inhalt der vorgelegten Dissertation stehen,

dass ich die Dissertation noch nicht als Prüfungsarbeit für eine staatliche oder andere wissenschaftliche Prüfung eingereicht habe und

dass ich die gleiche, eine in wesentlichen Teilen ähnliche oder eine andere Abhandlung nicht bei einer anderen Hochschule als Dissertation eingereicht habe.

Jena, den

Sabine Lodes