

Journal für

Mineralstoffwechsel & Muskuloskelettale Erkrankungen

Osteoporose bei Diabetes mellitus

Gaugg M, Anderwald CH, Böttcher E

Neumann H

Journal für Mineralstoffwechsel & Muskuloskelettale Erkrankungen

2015; 22 (3), 70-75

Homepage:

www.kup.at/mineralstoffwechsel

Online-Datenbank mit
Autoren- und Stichwortsuche



Offizielles Organ der
Österreichischen Gesellschaft
zur Erforschung des Knochens
und Mineralstoffwechsels



Österreichische Gesellschaft
für Orthopädie und
Orthopädische Chirurgie



Österreichische
Gesellschaft
für Rheumatologie

Member of the



Indexed in EMBASE/Scopus/Excerpta Medica

Krause & Pachernegg GmbH • Verlag für Medizin und Wirtschaft • A-3003 Gablitz

P.b.b. 02Z031108M,

Verlagsort: 3003 Gablitz, Mozartgasse 10

Preis: EUR 10,-

Erschaffen Sie sich Ihre ertragreiche grüne Oase in Ihrem Zuhause oder in Ihrer Praxis

Mehr als nur eine Dekoration:

- Sie wollen das Besondere?
- Sie möchten Ihre eigenen Salate, Kräuter und auch Ihr Gemüse ernten?
- Frisch, reif, ungespritzt und voller Geschmack?
- Ohne Vorkenntnisse und ganz ohne grünen Daumen?

Dann sind Sie hier richtig



Osteoporose bei Diabetes mellitus

M. Gaugg¹, C.-H. Anderwald², E. Böttcher³, H. Neumann¹

Kurzfassung: Osteoporose und Diabetes mellitus stellen für die europäischen Gesellschaften eine große Herausforderung dar. Aufgrund der demographischen Entwicklung ist eine zunehmende Inzidenz beider Erkrankungen anzunehmen. Experimentelle und klinische Studien weisen auf pathogenetische Verknüpfungen bei der Erkrankung hin. Ziel dieses Artikels ist es, nach Analyse der vorliegenden Daten möglichst praxisrelevante Schlüsse zu ziehen und auf mögliche diagnostische

und therapeutische Konsequenzen bei der osteologischen Betreuung von Diabetespatienten hinzuweisen.

Schlüsselwörter: Osteoporose, Diabetes, Frakturrisiko, Antidiabetika, Insulin

Abstract: Osteoporosis and Diabetes Mellitus. Both osteoporosis and diabetes mellitus exhibit a major challenge for European societies. Increasing incidence of both

diseases is expected due to general demographic changes. Experimental and clinical studies also suggest pathogenetic links of both diseases. Based on available data analyses, we aim to draw practical conclusions for pointing out possible diagnostic and therapeutic implications in osteological care of diabetic patients. **J Miner Stoffwechs** 2015; 22 (3): 70–5.

Key words: osteoporosis, diabetes, fracture risk, antidiabetics, insulin

● Einleitung

Bereits seit Langem wurde angenommen, dass es relevante Zusammenhänge zwischen Diabetes und dem Auftreten von Hüftfrakturen gibt [1]. Obwohl die heutige Datenlage nicht einheitlich ist [2], zeigen einige der vorliegenden Studien [3–11] ein erhöhtes Frakturrisiko für Diabetespatienten. Eine ältere Metaanalyse beziffert den Effekt von Diabetes auf das Hüftfrakturrisiko mit einem relativen Risiko (RR) von 6,94 (95%-CI: 3,25–14,78, fünf Studien, Diabetes mellitus Typ 1 [DM Typ 1] bzw. RR = 1,38, 95%-CI: 1,25–1,53, acht Studien, Diabetes mellitus Typ 2 [DM Typ 2]) [12]. Eine weitere metaanalytische Studie [13] spricht für die Assoziation von Diabetes und Frakturrisiko: So wurde bei einer Analyse (von allerdings heterogenen Kohorten) von 12 Studien ein Hüftfrakturrisiko von RR = 1,7 (95%-CI: 1,3–2,2) bei Typ-2-DM errechnet. Bei einer Metaanalyse von 6 Studien, die das Frakturrisiko bei Typ-1-DM betrafen, ergab sich ein Hüftfrakturrisiko von RR = 6,3 (95%-CI: 2,6–15,1).

● Epidemiologie, demographische Entwicklungen und Kosten

Im Auftrag des Bundesministeriums für Gesundheit, Familie und Jugend sowie der Bundesgesundheitsagentur befragte die Statistik Austria zwischen März 2006 und Februar 2007 insgesamt 15.000 zufällig ausgewählte Personen (repräsentatives „sample volume“ für Österreicher > 15. Lebensjahr) zu gesundheitsrelevanten Themen [14]. Das Ergebnis ist durchaus ernüchternd: Knapp 16 % der > 60-jährigen Österreicher gaben an, von Diabetes mellitus betroffen zu sein. Bei Osteoporose fühlten sich 25,9 % der Frauen > 60 a, aber nur 4,3 % der Männer betroffen. Eine spezifische Medikamenteneinnahme erfolgte bei 78,8 % (Osteoporose) bzw. 85 % (Diabetes) der

Betroffenen. Auch wenn man die Limitationen der Studienergebnisse („self-reporting bias“, Überdiagnostik durch z. B. inflationären Gebrauch der Osteodensitometrie als alleinige Diagnosemethode bzw. Angabe einer festgestellten Osteopenie beim ansonsten Knochengesunden [?], „social desirability bias“ etc.) berücksichtigt, scheint zumindest die Größenordnung der festgestellten Zahlen plausibel. Berücksichtigt man die aktuelle Bevölkerungsstruktur (2014 > 2 Mio. Österreicher im Alter > 60 a, vgl. 1951: 1,083.258 [15]) und die geschätzte Bevölkerungsentwicklung, so ist eine deutliche Zunahme der Prävalenz von Diabetes und Osteoporose mit an Sicherheit grenzender Wahrscheinlichkeit zu erwarten. Abbildung 1 illustriert die Zunahme der Bevölkerung im Alter > 60 a unter der (wahrscheinlich zu optimistischen) Annahme einer Diabetesprävalenz von 16 % bis ins Jahr 2050 (Bevölkerungsentwicklung geschätzt nach [16]). Mit einer Zunahme der behandlungswürdigen Fälle von Diabetes und Osteoporose um etwa den Faktor 1,5 ist wohl zu rechnen, wenn keine deutliche Reduktion der Risikofaktoren im Sinne von präventivmedizinischen Maßnahmen getroffen wird. Zur volkswirtschaftlichen Bedeutung ist eine rezente Studie vorliegend. Die Kosten von osteoporotischen Frakturen in Österreich beliefen sich im Jahr 2008 auf ca. 685,2 Millionen € [17].

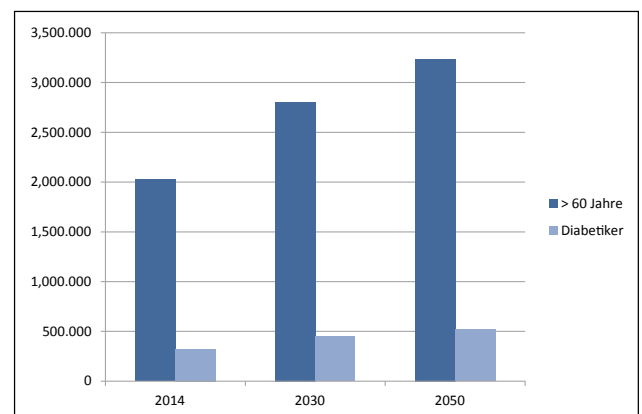


Abbildung 1: Die dunkelblauen Balken zeigen die Zunahme der Bevölkerung Österreichs im Alter > 60 Jahre in den Jahren 2014, 2030 und 2050 (nach Schätzung der Statistik Austria [15]). Die hellblauen Balken zeigen die geschätzte Zunahme der Österreicher im Alter > 60 Jahre mit Diabetes unter Annahme einer konstanten Prävalenz von 16 %.

Eingelangt am 16. Jänner 2015; angenommen nach Revision am 26. März 2015
Aus der ¹Rheumaambulanz, Abteilung für Innere Medizin, KH der Elisabethinen, Klagenfurt; der ²Ärztlichen Direktion, Sonderkrankeanstalt Agathenhof, Micheldorf in Kärnten; der ³Sonderkrankeanstalt für Orthopädische Rehabilitation, Humanomed Zentrum Althofen

Korrespondenzadresse: OA Dr. Markus Gaugg, Rheumaambulanz, Abteilung für Innere Medizin, A. Ö. KH der Elisabethinen GmbH, A-9020 Klagenfurt am Wörthersee, Völkermärker Straße 15–19; E-Mail: markus.gaugg@gmail.com

● Pathophysiologische Zusammenhänge zwischen Diabetes und Osteoporose

Knochenstruktur und -qualität bei Diabetes mellitus Typ 1

Eine rezente Fall-Kontroll-Studie beschreibt die Mikroarchitektur bei Patienten mit DM Typ 1 (ohne Komplikationen des Diabetes) mittels Histomorphometrie von Knochenbiopsien [18]. Obwohl sich hier zumindest bei den Patienten mit Frakturanamnese Trends zu Unterschieden bei der Ratio BV/TV % („bone volume as a percent of total volume“) und der Trabekeldicke abzeichnen, ergab die statistische Aufarbeitung bei allerdings geringer Fallzahl keine signifikanten Unterschiede. Dies galt auch für die Analyse der mineralisierenden Oberfläche („mineralizing surface“ [MS/BS]) bzw. der Osteoid-Reifungszeit.

Die mittels „dual-energy X-ray absorptiometry“ (DEXA) geschätzte Knochenmineraldichte („bone mineral density“ [BMD]) bei adoleszenten und erwachsenen Patienten mit Typ-1-DM dürfte insgesamt im Vergleich zu Gesunden geringer sein [19–22]. Eine ältere Arbeit mit Kindern und Adoleszenten ($n = 21$, mittleres Alter $12,6 \pm 3,7$ a, mittlere Krankheitsdauer $5,25 \pm 4,3$ a, HbA_{1c} $8,9 \pm 1,8$ %) mit DM Typ 1 zeigte mittels peripherer quantitativer Computertomographie eine reduzierte kortikale sowie auch trabekuläre BMD [23]. Interessanterweise korrelierte hier die trabekuläre BMD invers mit der Krankheitsdauer und der Konzentration des HbA_{1c} .

Absoluter Insulinmangel bei Diabetes mellitus Typ 1

Durch autoimmun vermittelte Destruktion der β -Zellen der Langerhans'schen Inseln im Pankreas kommt es zum absoluten Mangel an Insulin. Dies resultiert in Hyperglykämie, welche ungünstige Effekte auf den Knochenmetabolismus zu haben scheint.

Im Tiermodell der „Non-obese diabetic“- (NOD-) Maus zeigte ein elegantes Experiment [24] (Tibiadistraktion und Knochenneuf ormation) den ungünstigen Einfluss absoluten Insulinmangels auf Serum-Osteocalcin und Knochenneubildung (teilweise reversibel durch Insulinbehandlung). Es konnte weiters eine Reduktion des trabekulären Knochenvolumens und der Dicke, der kortikalen Dicke und der Stärke (definiert durch biomechanisches Prüfen der Maximalbelastung und Materialsteifigkeit) bei Insulinmangel gezeigt werden.

Durch Insulinmangel und Hyperglykämie könnten auf vielfältige Weise negative Effekte auf den Knochenmetabolismus entstehen [22]: So kommt es zur Inhibition der Osteoblastenreifung; weiters zu Veränderungen in der Genexpression des Osteoblasten, unter anderem zu erhöhter Alkalischer-Phosphatase-Aktivität, verminderter Osteocalcinbildung und vermehrter „Peroxisom-Proliferator-aktivierter Rezeptor Gamma 2“- (PPAR γ 2-) Expression [25] – allesamt für den Knochen als antianabol zu wertende Effekte.

Sowohl bei DM Typ 1 als auch bei DM Typ 2 zeigen sich im Vergleich zu Gesunden verringerte Serumspiegel von „insulin-

like growth factor 1“ (IGF-1) [26]. Der Knochen ist eines der wichtigsten Zielorgane für IGF-1 und zumindest im Tierrmodell bewirkt der Mangel an IGF-1 osteokatabole Effekte durch verminderte Genexpression von Osteoprotegerin (OPG), Sclerostin, „calcitonin receptor“, „insulin-like growth factor binding protein 5“ und RUNX2 und erhöhte Transkription von RANKL [27]. In Summe führt ein Mangel an IGF-1 zu verminderter Schutzwirkung von OPG und vermehrter Osteoklastenaktivität. Im Gegensatz dazu zeigen sich erhöhte OPG-Serumspiegel bei Patienten mit DM als möglicher Hinweis auf Aktivierung des RANK-RANKL-OPG-Systems.

Andere Faktoren bei DM Typ 1: Kalziumverlust, Kollagen-„cross-linkage“, weitere Bemerkungen zum Frakturrisiko bei Typ-1-DM

Ein renaler Kalziumverlust in Phasen schlechter glykämischer Kontrolle wurde beobachtet [28, 29]. Glukosurie und Polyurie könnten hier wirken, wobei eine defekte Reabsorption im proximalen Tubulus ursächlich sein mag [30] und auch eine Hyperkalziurie resultiert.

Im Tierversuch führte Diabetes zu verminderter Qualität des Knochens, welche teilweise durch quantitativ verschlechterte Cross-link-Bildung bei der Kollagensynthese sowie Akkumulation ungünstiger „advanced glycation end products“ (AGE) erklärt wird [31].

Frakturrisiko: Weitere Faktoren, welche ein erhöhtes Sturz- und in Folge Frakturrisiko annehmen lassen, sind das Vorhandensein häufiger Hypoglykämien wie auch das Vorhandensein von Spätkomplikationen wie Retinopathie oder Polyneuropathie. Die Datenlage unter besonderer Rücksichtnahme auf DM Typ 1 ist hier spärlich. Die Folgen der Spätkomplikationen der diabetischen Nephropathie auf den Knochen verdienen eine eigene Abhandlung und sind nicht Gegenstand dieser Arbeit.

Knochenstruktur und -qualität bei Diabetes mellitus Typ 2

Eine rezente Studie [32] lieferte einen weiteren Beitrag zur Aufklärung der Knochenstrukturqualität bei DM Typ 2 unter Verwendung hochauflösender peripherer quantitativer CT (HR-pQCT): So zeigten Diabetikerinnen mit Frakturanamnese eine deutlich größere kortikale Porosität (am ultradistalen Radius und an der distalen Tibia) und auch eine verringerte kortikale BMD (an der Tibia) im Vergleich zu Diabetikerinnen ohne Frakturanamnese. Einschränkung zu diesen Ergebnissen muss erwähnt werden, dass zwar sämtliche Patientinnen postmenopausal, aber jene in der Frakturgruppe knapp 4 Jahre älter waren. Dies ist insofern wichtig, als die kortikale Porosität bei Frauen mit dem Alter stark zunimmt [33]. Eine andere Arbeitsgruppe konnte keine Unterschiede zwischen Diabetikerinnen und Normalpersonen in der HR-pQCT feststellen [34]. Bereits zuvor hatten Burghardt et al. [35] unter dem Aspekt der biomechanischen Relevanz der Porosität (bzw. des volumetrischen Index der Porosität) signifikante Unterschiede zwischen Diabetikerinnen und dem Normalkollektiv festgestellt, welche möglicherweise die Diskrepanz zwischen klinischer Frakturhäufigkeit und den Befunden der Osteodensitometrie bzw. auch HR-pQCT näher erklären könnten.

Die Osteodensitometrie als DEXA ist bei Diabetespatienten ebenso wie bei Nicht-Diabetikern als Diagnosewerkzeug nur bedingt brauchbar. Dies liegt an der Methode: Das Frakturrisiko für osteoporotische Frakturen bei postmenopausalen Frauen korreliert mit der Verringerung der BMD. Es handelt sich jedoch nur um eine Korrelation. Die prädiktive Vorhersagekraft der Abnahme der Knochendichte pro Standardabweichung vom Vergleichskollektiv ist von der Größenordnung her mit der Blutdruckmessung nach Riva-Rocci und der Korrelation zum steigenden Insultrisiko pro Standardabweichung zum Vergleichskollektiv zu vergleichen. So zeigten eine aktuelle [36] sowie auch viele vorhergehende Studien, dass eine klinisch manifeste Osteoporose bereits bei Messwerten auftreten kann, welche definitionsgemäß als Normalbefund bzw. Osteopenie gewertet werden. Zwar korreliert die BMD naturgemäß mit dem Frakturrisiko, dennoch ist der T-Score von $\leq -2,5$ keinesfalls als Schwellenwert geeignet, alle Risikopatienten zu erfassen. Gerade deshalb benötigen wir zur Risikoeinschätzung auch weitere klinische Untersuchungen und anamnestische Angaben.

Sturzrisiko bei DM Typ 2 (und lange bestehendem DM Typ 1)

Stürze treten bei Diabetikern im Vergleich zu älteren Erwachsenen ohne DM häufiger auf [37]. Einige mit erhöhtem Sturzrisiko einhergehende Komplikationen zeigt Tabelle 1.

Spezielle Pathophysiologie bei DM Typ 2

Wenn Sclerostin an die „low-density lipoprotein receptor-related protein (LRP5/6)/Frizzled (Fzd) coreceptors“ auf der Zelloberfläche von Osteoblasten bindet, wird der Wnt/ β -Catenin-Signalpathway inhibiert, wodurch die Osteoblastendifferenzierung, -proliferation und -aktivität gehemmt wird [38]. Dies resultiert in Folge in verminderter osteoblastischer Knochenneubildung. Es konnte gezeigt werden, dass die Serum-Sclerostinwerte bei DM Typ 2 höher als in der entsprechenden Kontrollpopulation waren [39–41]; weiters korrelierte Sclerostin positiv mit der Krankheitsdauer und den HbA_{1c} -Werten. Bei Osteoporose und koexistentem DM Typ 2 korrelierten erhöhte Sclerostinspiegel mit dem Vorhandensein von Vertebrofrakturen [42]. Patienten mit metabolischem Syndrom zeigen verringerte Osteocalcin-Serumwerte. Kultiviert man Osteoblasten in Medium mit höherer Glukosekonzentration, so zeigen diese eine verringerte Viabilität und Differenzierung.

● Diagnostik der Osteoporose bei Diabetes mellitus Typ 1 und 2

Evaluierung des Frakturrisikos mittels Bildgebung

Trotz oben angeführter Limitationen soll unserer Meinung nach die Osteodensitometrie als DEXA insbesondere auch bei Typ-1-Diabetikern durchgeführt werden und kann entsprechend allgemein gültigen Richtlinien auch bei Typ-2-Diabetikern Hinweise auf ein altersentsprechend überhöhtes Frakturrisiko geben. Zu beachten ist bei der Interpretation auch der Z-Score. Man soll sich vergegenwärtigen, dass das Frakturrisiko für einen gegebenen T-Score eines Diabetikers mit DM Typ 2

Tabelle 1: Diabeteskomplikationen mit erhöhtem Sturzrisiko.

- Retinopathie
- Neuropathie: vestibuläre Dysfunktion, neuropathischer Schmerz, Balanceprobleme, erhöhte Variabilität von Schrittlänge und Ganggeschwindigkeit
- Muskelschwäche der unteren Extremitäten
- Kognitive Dysfunktion mit Gangstörung und -verlangsamung

höher ist als für Nichtdiabetiker. Der quantitative Calcaneus-Ultraschall könnte ebenfalls, wie auch die Diagnostik einer peripheren Neuropathie, Hinweise auf ein erhöhtes Frakturrisiko geben [43]. Die Evaluierung des Frakturrisikos mittels FRAX® (WHO „fracture risk assessment tool“) unterschätzt das Frakturrisiko von Diabetikern [44]. Berücksichtigung in der Risikokalkulation findet das Vorhandensein eines Diabetes im sog. „QFracture algorithm“ [45].

Für die Anwendung der HR-pQCT in der täglichen klinischen Routine gibt es aktuell noch zu wenig Evidenz [37], wenngleich diese Technik sehr vielversprechend scheint. Klinische Studien mit weiteren harten Frakturdaten in Korrelation zur HR-pQCT sind wünschenswert.

Die Magnetresonanztomographie (MRT) ermöglicht unbestritten besonders bei der Frakturdiagnostik zusätzliche Informationen. In der Diagnostik der (noch nicht manifesten) Osteoporose mit erhöhtem Frakturrisiko gibt es erste, unterschiedliche Ansätze zur Verwendung der MRT [46–48]. Eine routinemäßige Anwendung kann ebenfalls derzeit nicht empfohlen werden.

Spezielle serologische Diagnostik der Osteoporose bei DM

Bestimmung des 25-Hydroxyvitamin D (25(OH)D) im Serum: 25(OH)D hat eine Halbwertszeit von 2 Wochen und reflektiert als zirkulierende Form am besten den Versorgungsstatus eines Individuums. In einer österreichischen Empfehlung (des Hauptverbandes der Sozialversicherungsträger und des Verbandes der pharmazeutischen Industrie, der österreichische Ärzte- und Apothekerkammer) besteht derzeit keine generelle Empfehlung zur Bestimmung des 25(OH)D-Serumspiegels [49]. Aus Sicht der Autoren ist jedoch aufgrund der Prävalenz des latenten Vitamin-D-Mangels und des präventiven Charakters zumindest eine einmalige Bestimmung sinnvoll, da die empfohlene Zufuhr und mögliche Verabreichung einer „loading dose“ von der Erhebung eines Status quo abhängig scheint. Die Erhebung aller übrigen serologisch erfassbaren Knochenstoffwechselformen (i. e. L.: s-CTX [Beta-Crosslaps im Serum], TRAP-5b [tartratresistente saure Phosphatase, Isoform 5b], P1NP [N-terminales Propeptid des Typ-1-Prokollagens], BAP [knochenspezifische Alkalische Phosphatase], Sclerostin, RANKL, OPG) hat nach derzeitiger Datenlage aufgrund fehlender therapeutischer Konsequenz in der Routine keinen Stellenwert und sollte osteologischen Zentren oder klinischen Studien vorbehalten bleiben.

Ein 25(OH)D-Spiegel ≥ 30 ng/ml (≥ 75 nmol/l) wird von der Mehrzahl der Experten als suffizient betrachtet [49, 50].

● Bedeutung der antidiabetischen Therapie bei koexistenter Osteoporose

Metformin

Der Einsatz von Metformin wird bei DM Typ 2 als First-line-Therapie empfohlen [51]. Es gibt Hinweise darauf, dass Metformin günstige Effekte auf Osteoblasten ausübt: So wurde verstärkte Osteocalcin- und Kollagen-Typ-1-mRNA-Synthese sowie auch Expression von BMP-2 in einer Osteoblastenzelllinie unter Einfluss von Metformin beobachtet [52]. Metformin scheint weiters günstige Einflüsse auf Knochenstoffwechselparameter bei Diabetikern zu haben [53]. Verglichen mit Pioglitazon zeigte sich unter Behandlung mit Metformin eine leichte Reduktion der *a priori* bei Diabetikern erhöhten Sclerostinspiegel bei allerdings deutlich reduzierten Serumspiegeln von „procollagen type 1 amino-terminal propeptide“ (P1NP) und „carboxy-terminal cross-linking telopeptide of type I collagen“ (CTX) [40]. In einer großen Kohortenstudie war der Einsatz von Metformin mit einem reduzierten Frakturrisiko verbunden (HR = 0,7; 95%-CI: 0,6–0,96) [53].

Thiazolidindione (TZD) oder „Glitazone“: Pioglitazon

TZD erhöhen die Insulinsensitivität über die Aktivierung des Peroxisomen-Proliferator-aktivierten Rezeptors gamma (PPAR γ). Als einziges Medikament dieser Gruppe hat Pioglitazon derzeit eine aufrechte Zulassung in Europa. Die eingeschränkte Empfehlung zur Anwendung (KI bei [Mikro-] Hämaturie, Herzinsuffizienz, Blasentumoren, Frakturen in der Vorgeschichte) hat zu einem deutlichen Rückgang der Verschreibung dieser Substanz geführt. Dennoch besitzen die TZD ein sehr starkes therapeutisches Potenzial, sodass sich TZD mit verbessertem Nebenwirkungsspektrum in Entwicklung befinden – dieser Aspekt veranlasst die Autoren, sich weiter mit der Wirkung auf den Knochen auseinanderzusetzen. Die osteokatabole Wirkung von Rosiglitazon wurde im Tierversuch bereits 2004 gezeigt [54]. Die Aktivierung von PPAR γ scheint auf vielfache Weise knochenkatabol zu wirken [55]: Osteoblasten-Precursorzellen werden u. a. durch Rosiglitazon terminal zu Adipozyten differenziert; Osteoblasten-spezifische Genexpression wird durch Rosiglitazon supprimiert. 2008 wurde die etwa verdoppelte Frakturinzidenz in ADOPT (A Diabetes Outcome Progression Trial) im Vergleich zu Metformin publiziert [56]. Prä- und postmenopausale Frauen scheinen von der Nebenwirkung betroffen zu sein. In einer rezenten schottischen Studie wurde das Risiko für Hospitalisation mit einer Hüftfraktur unter Exposition mit Rosiglitazon oder Pioglitazon mit einer OR von 1,16 bzw. 1,18 (Pioglitazon) beziffert [57]. Eine Metaanalyse der verfügbaren Studiendaten ergab ebenfalls ein etwa verdoppeltes Frakturrisiko unabhängig von Alter und Geschlecht, weiters ergab sich interessanterweise keine klare Relation zur Expositionsdauer [58].

Die Phase-III-Studie mit dem dualen PPAR γ /PPAR α -Agonisten Aleglitazar wurde im Juli 2013 wegen kardiovaskulärer Sicherheitsendpunkte abgebrochen [59]. Auch bei diesem Wirkprinzip zeigte sich in dieser Studie eine erhöhte Anzahl von Frakturen in der Verumgruppe.

Dipeptidyl-Peptidase-4- (DPP-4-) Inhibitoren („Gliptine“; Inkretinverstärker)

Seit einiger Zeit sind DPP4-Inhibitoren als neue Wirkstoffklasse zur oralen Therapie des DM verfügbar. Diese Wirkstoffe verstärken den Mechanismus, mit dem die intestinalen Hormone (Inkretine) wie das glukoseabhängige insulinotrope Peptid (GIP) und „glucagon-like“ Peptide-1 und -2 (GLP-1 und GLP-2) die Insulinsekretion bzw. die Glukagonproduktion beeinflussen. Inkretine werden von enteralen endokrinen Zellen nach Nahrungszufuhr freigesetzt, ihre Bioaktivität ist jedoch durch rasche Degradation und Inaktivierung durch die Dipeptidyl-Peptidase-4 (DPP-4), die in löslicher Form im Plasma und in den meisten Geweben vorhanden ist, begrenzt. Osteoblasten und Osteoklasten besitzen Rezeptoren für GIP und GLP. GLP-2 bewirkt nach kurzfristiger parenteraler Anwendung bei postmenopausalen Frauen eine deutliche Reduktion von Markern der Knochenresorption [60]. GIP kann sowohl antiresorptiv als auch osteoanabol wirken [55].

Im Tiermodell der „High fat diet-fed“-Maus kann durch die Behandlung mit Sitagliptin die BMD und Knochenqualität gesteigert werden – ein Effekt, der allerdings nach Ovariectomie verloren geht [61]. Ein osteoprotektiver Effekt scheint auch in einem weiteren Tiermodell (Streptozocin-induzierter Diabetes-Ratte) durch Sitagliptin zu bestehen [62]. In einer kleinen Studie mit postmenopausalen Diabetikerinnen zeigte sich unter Kombinationstherapie mit Metformin (über 12 Wochen) eine verminderte Ausscheidung von Deoxypyridinolin (DPD) im Urin [63]. Die Behandlung mit Vildagliptin vs. Placebo über 50 Wochen hatte in einer kleinen Studie keinen Einfluss auf die Serumkonzentration von „cross-linked C-terminal telopeptide“ (s-CTX) oder die Alkalische Phosphatase im Serum [64]. Eine metaanalytische Arbeit zum Thema Frakturen unter DPP-4-Inhibition kommt zu dem Schluss, dass die Behandlung mit DPP-4-Inhibitoren mit einem reduzierten Frakturrisiko assoziiert sein könnte [65]. Eine weitere Metaanalyse bemerkt, dass künftig Studien mit dieser Substanzgruppe auch Frakturen als klinische Endpunkte in die Planung und Analyse miteinbeziehen sollten [66].

Inkretinanaloga (Inkretinmimetika)

Exenatid

In einer kleinen Studie wurden mit Metformin vorbehandelte Patienten mit Exenatid 2× tgl. vs. Insulin-Glargin 1× täglich behandelt (69 Metformin-behandelte Patienten randomisiert: Exenatid 2× tgl. [n = 36] vs. Insulin-Glargin 1× täglich [n = 33]) [67]. Beide Gruppen zeigten nach 44 Wochen keine Unterschiede in der BMD.

Liraglutid

Klinische Studien mit dem Endpunkt Knochendichte liegen nicht vor.

Die Frakturhäufigkeit unter Inkretinanaloga kann derzeit noch nicht endgültig bewertet werden. Präklinische Daten suggerieren eher günstige Effekte auf den Knochenmetabolismus; Metaanalysen konnten bisher keine einhellige Antwort auf diese Frage geben [68, 69].

Sulfonylharnstoffe (Glibenclamid, Gliclazid, Glimepirid, Gliquidon)

Glimepirid erhöht die Proliferationsrate, erhöht die Transkription von Osteocalcin-mRNA und verstärkt die Proteinexpression von Kollagen Typ 1 sowie auch von Glukosetransportern in kultivierten Rattenosteoblasten [70]. Glimepirid konnte weiters bei ovariectomierten Ratten den Effekt des Östrogenmangels auf den Knochen hemmen [71]. Für Gliclazid und Gliquidon sind den Autoren keine den Knochenmetabolismus oder die klinische Osteologie betreffende relevante Arbeiten bekannt. Glibenclamid hatte in der ADOPT-Studie ungünstige Einflüsse auf Serum-P1NP [53]; weitere spärliche Daten sprechen für einen fehlenden Einfluss auf Frakturrate und BMD [55].

Dapagliflozin und Canagliflozin

Dapagliflozin hatte bei männlichen und postmenopausalen weiblichen Diabetikern (unzureichend kontrollierter DM Typ 2) nach 50 Wochen Therapie keinen Einfluss auf Stoffwechselparame- ter der Knochenneubildung und -resorption oder die BMD [72]. Unter Canagliflozin wurde eine erhöhte renale Kalziumausscheidung festgestellt und die U.S. Food and Drug Administration (FDA) hat ein zusätzliches Follow-up hinsichtlich Frakturen gefordert, nachdem in Studien ein Ungleichgewicht an Fällen festgestellt worden war [73]. Eine endgültige Bewertung der Frakturrate unter SGLT-2-Inhibitoren steht noch aus.

Insuline und Insulinanaloga bei DM Typ 2

Die Indikation zur Insulintherapie bei DM Typ 2 wird bei fehlender Erreichbarkeit des individuellen Therapieziels mittels peroraler antidiabetischer Therapie – oder bei Kontraindikationen gegenüber dieser – unter Berücksichtigung von Komorbiditäten und Lebenserwartung gestellt [51]. Im Gegensatz zum DM Typ1 besteht bei DM Typ 2 zumindest initial kein absoluter Insulinmangel an zirkulierendem Insulin, sondern eine verschlechterte Glukosetoleranz im Sinne einer Glukosetoxizität sowie Insulinresistenz. Patienten mit DM Typ 2 zeigen erhöhte Nüchternglukose, aber auch zum Teil deutlich erhöhte Serum-Insulinspiegel bei intrazellulärer Insulinwirkung [74]. Wiewohl eine beeinträchtigte Betazellfunktion letztlich für die Progression von Normoglykämie zur Hyperglykämie mit verantwortlich ist, geht die Insulinresistenz mit einer Betazell-Dysfunktion einher und spielt eine wichtige Rolle bei der Pathogenese von DM Typ 2 [75]. Nach einer kohlenhydratreichen Mahlzeit wird Glukose hauptsächlich in Muskeln und Leber als Glykogen deponiert und eine Reduktion der Insulin-Sensitivität in diesen Organen führt zu erhöhter Nüchternglukose und auch postprandialer Hyperglykämie. Adipositas *per se* (welche DM Typ 2 fast immer begleitet) wird zunehmend als Risikofaktor für Frakturen gesehen [76]. Insulin steigert das Hypoglykämierisiko, weiters ist die Insulintherapie in der Regel mit einer Gewichtszunahme verbunden; beide Effekte sind aus rein osteologischer Sicht insbesondere beim alten oder sehr alten Patienten als ungünstig zu werten. Gerade bei der Entscheidung zur Insulintherapie sollte aus Sicht der Autoren eine individuelle Bewertung des Frakturrisikos erfolgen.

● Relevanz für die Praxis

Die Bedeutung der Osteoporose bei Diabetes mellitus wird zunehmend erkannt. Es ist Aufgabe der Internisten und klinisch tätigen Osteologen, dies bei der Therapie- wahl und Prävention zu berücksichtigen. Aus den bisher vorliegenden Daten kann zumindest geschlossen werden, dass bei gleichzeitigem Vorliegen dieser Krankheiten bei ein und demselben Patienten gewisse Therapiekombinationen von vornherein vermieden werden sollten. Künftige Studien sollten uns bei der weiteren Individualisierung der Therapie durch sorgfältige Dokumentation von Frakturdaten helfen.

● Interessenkonflikt

Die Autoren geben an, dass keine Interessenkonflikte bestehen.

Literatur

1. Kenney WE. A note on the incidence of diabetes mellitus in fractures of the hip. *Yale J Biol Med* 1946; 18: 577–81.
2. Dobnig H, Piswanger-Sölkner JC, Roth M, et al. Type 2 diabetes mellitus in nursing home patients: effects on bone turnover, bone mass, and fracture risk. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91: 3355–63.
3. Paganini-Hill A, Ross RK, Gerkins VR, et al. Menopausal estrogen therapy and hip fractures. *Ann Intern Med* 1981; 95: 28–31.
4. Meyer HE, Tverdal A, Falch JA. Risk factors for hip fracture in middle-aged Norwegian women and men. *Am J Epidemiol* 1993; 137: 1203–11.
5. Kelsey JL, Browner WS, Seeley DG, et al. Risk factors for fractures of the distal forearm and proximal humerus. The Study of Osteoporotic Fractures Research Group. *Am J Epidemiol* 1992; 135: 477–89.
6. Schwartz AV, Sellmeyer DE, Ensrud KE, et al. Study of Osteoporotic Fractures Research Group. Older women with diabetes have an increased risk of fracture: a prospective study. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86: 32–8.
7. Nicodemus KK, Folsom AR; Iowa Women's Health Study. Type 1 and type 2 diabetes and incident hip fractures in postmenopausal women. *Diabetes Care* 2001; 24: 1192–7.
8. Ivers RQ, Cumming RG, Mitchell P, et al. Blue Mountains Eye Study. Diabetes and risk of fracture: The Blue Mountains Eye Study. *Diabetes Care* 2001; 24: 1198–203.
9. Ghafouri S, Keshkar A, Khashayar P, et al. The risk of osteoporotic fractures and its associating risk factors according to the FRAX model in the Iranian patients: a follow-up cohort. *J Diabetes Metab Disord* 2014; 13: 93.
10. Shen SH, Huang KC, Tsai YH, et al. Risk analysis for second hip fracture in patients after hip fracture surgery: a nationwide population-based study. *J Am Med Dir Assoc* 2014; 15: 725–31.
11. Liao CC, Lin CS, Shih CC, et al. Increased risk of fracture and postfracture adverse events in patients with diabetes: two nationwide population-based retrospective cohort studies. *Diabetes Care* 2014; 37: 2246–52.
12. Vestergaard P. Discrepancies in bone mineral density and fracture risk in patients with type 1 and type 2 diabetes – a meta-analysis. *Osteoporos Int* 2007; 18: 427–44.
13. Janghorbani M, Van Dam RM, Willett WC, et al. Systematic review of type 1 and type 2 diabetes mellitus and risk of fracture. *Am J Epidemiol* 2007; 166: 495–505.
14. Klimont J, Kytir J, Leitner B. Österreichische Gesundheitsbefragung 2006/2007. Hauptergebnisse und methodische Dokumentation. Statistik Austria, Wien, 2007. https://www.statistik.at/web_de/static/oesterreichische_gesundheitsbefragung_20062007_bericht_029865.pdf [gesehen: 05/12/2014].
15. Statistik Austria. Volkszählungen, Statistik des Bevölkerungsstandes. Erstellt am 28.05.2014. <http://www.statistik.at> [gesehen: 05/12/2014].
16. Statistik Austria. Demographische Prognosen. http://www.statistik.at/web_de/statistiken/bevoelkerung/demographische_prognosen/index.html [gesehen: 05/12/2014].
17. Dimai HP, Redlich K, Peretz M, et al. Economic burden of osteoporotic fractures in Austria. *Health Econ Rev* 2012; 2: 12.
18. Armas LA, Akhter MP, Drincic A, et al. Trabecular bone histomorphometry in humans with type 1 diabetes mellitus. *Bone* 2012; 50: 91–6.
19. Joshi A, Varthakavi P, Chadha M, et al. A study of bone mineral density and its determinants in type 1 diabetes mellitus. *J Osteoporos* 2013; 2013: 397814.
20. Loureiro MB, Ururahy MA, Freire-Neto FB, et al. Low bone mineral density is associated to poor glycemic control and increased OPG expression in children and adolescents with type 1 diabetes. *Diabetes Res Clin Pract* 2014; 103: 452–7.
21. Pan H, Wu N, Yang T, et al. Association between bone mineral density and type 1 diabetes mellitus: a meta-analysis of cross-sectional studies. *Diabetes Metab Res Rev* 2014; 30: 531–42.
22. Dhaon P, Shah VN. Type 1 diabetes and osteoporosis: A review of literature. *Indian J Endocrinol Metab* 2014; 18: 159–65.
23. Lettgen B, Hauffa B, Möhlmann C, et al. Bone mineral density in children and adolescents with juvenile diabetes: selective measurement of bone mineral density of trabecular and cortical bone using peripheral quantitative computed tomography. *Horm Res* 1995; 43: 173–5.
24. Thrall KM, Liu L, Wahl EC, et al. Bone formation is impaired in a model of type 1 diabetes. *Diabetes* 2005; 54: 2875–81.
25. Botolin S, McCabe LR. Chronic hyperglycemia modulates osteoblast gene expression through osmotic and non-osmotic pathways. *J Cell Biochem* 2006; 99: 411–24.
26. Tan K, Baxter RC. Serum insulin-like growth factor I levels in adult diabetic pa-

- tients: the effect of age. *J Clin Endocrinol Metab* 1986; 63: 651–5.
27. Guerra-Menéndez L, Sádaba MC, Puche JE, et al. IGF-I increases markers of osteoblastic activity and reduces bone resorption via osteoprotegerin and RANK-ligand. *J Transl Med* 2013; 11: 271.
28. Malone JJ, Lowitt S, Duncan JA, et al. Hematuria and hypercalciuria in children with diabetes mellitus. *Pediatrics* 1987; 79: 756–9.
29. Raskin P, Stevenson MR, Barilla DE, et al. The hypercalciuria of diabetes mellitus: its amelioration with insulin. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1978; 9: 329–35.
30. Schneider D, Gauthier B, Trachtman H. Hypercalciuria in children with renal glycosuria: evidence of dual renal tubular reabsorptive defects. *J Pediatr* 1992; 121: 715–9.
31. Saito M, Marumo K. Bone quality in diabetes. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2013; 4: 72.
32. Patsch JM, Burghardt AJ, Yap SP, et al. Increased cortical porosity in type 2 diabetic postmenopausal women with fragility fractures. *J Bone Miner Res* 2013; 28: 313–24.
33. Macdonald HM, Nishiyama KK, Kang J, et al. Age-related patterns of trabecular and cortical bone loss differ between sexes and skeletal sites: a population-based HR-pQCT study. *J Bone Miner Res* 2011; 26: 50–62.
34. Shu A, Yin MT, Stein E, et al. Bone structure and turnover in type 2 diabetes mellitus. *Osteoporos Int* 2012; 23: 635–41.
35. Burghardt AJ, Issever AS, Schwartz AV, et al. High-resolution peripheral quantitative computed tomographic imaging of cortical and trabecular bone microarchitecture in patients with type 2 diabetes mellitus. *J Clin Endocrinol Metab* 2010; 95: 5045–55.
36. Leidig-Bruckner G, Grobholz S, Bruckner T, et al. Prevalence and determinants of osteoporosis in patients with type 1 and type 2 diabetes mellitus. *BMC Endocr Disord* 2014; 14: 33.
37. de Waard EA, van Geel TA, Savelberg HH, et al. Increased fracture risk in patients with type 2 diabetes mellitus: An overview of the underlying mechanisms and the usefulness of imaging modalities and fracture risk assessment tools. *Maturitas* 2014; 79: 265–74.
38. Lewiecki EM. Role of sclerostin in bone and cartilage and its potential as a therapeutic target in bone diseases. *Ther Adv Musculoskelet Dis* 2014; 6: 48–57.
39. García-Martín A, Rozas-Moreno P, Reyes-García R, et al. Circulating levels of sclerostin are increased in patients with type 2 diabetes mellitus. *J Clin Endocrinol Metab* 2012; 97: 234–41.
40. van Lierop AH, Hamdy NA, van der Meer RW, et al. Distinct effects of pioglitazone and metformin on circulating sclerostin and biochemical markers of bone turnover in men with type 2 diabetes mellitus. *Eur J Endocrinol* 2012; 166: 711–6.
41. Gennari L, Merlotti D, Valenti R, et al. Circulating sclerostin levels and bone turnover in type 1 and type 2 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab* 2012; 97: 1737–44.
42. Ardawi MS, Akhbar DH, Alshaikh A, et al. Increased serum sclerostin and decreased serum IGF-1 are associated with vertebral fractures among postmenopausal women with type-2 diabetes. *Bone* 2013; 56: 355–62.
43. Patel S, Hyer S, Tweed K, et al. Risk factors for fractures and falls in older women with type 2 diabetes mellitus. *Calcif Tissue Int* 2008; 82: 87–91.
44. Giangregorio LM, Leslie WD, Lix LM, et al. FRAX underestimates fracture risk in patients with diabetes. *J Bone Miner Res* 2012; 27: 301–8.
45. Hippisley-Cox J, Coupland C. Derivation and validation of updated QFracture algorithm to predict risk of osteoporotic fracture in primary care in the United Kingdom: prospective open cohort study. *BMJ* 2012; 344: e3427.
46. Huovinen V, Saunavaara V, Kiviranta R, et al. Vertebral bone marrow glucose uptake is inversely associated with bone marrow fat in diabetic and healthy pigs: [(18)F]FDG-PET and MRI study. *Bone* 2014; 61: 33–8.
47. Pritchard JM, Giangregorio LM, Atkinson SA, et al. Changes in trabecular bone microarchitecture in postmenopausal women with and without type 2 diabetes: a two year longitudinal study. *BMC Musculoskelet Disord* 2013; 14: 114.
48. Pritchard JM, Giangregorio LM, Atkinson SA, et al. Association of larger holes in the trabecular bone at the distal radius in postmenopausal women with type 2 diabetes mellitus compared to controls. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2012; 64: 83–91.
49. Initiative „Arznei und Vernunft“. Osteoporose – Knochenbruch-Krankheit. <http://www.arzneiundvernunft.at/DE/Thema/Osteoporose.aspx> [gesehen: 04/01/2015].
50. Romagnoli E, Pepe J, Piemonte S, et al. Management of endocrine disease: value and limitations of assessing vitamin D nutritional status and advised levels of vitamin D supplementation. *Eur J Endocrinol* 2013; 169: R59–R69.
51. Clodi M, Abrahamian H, Drexler H, et al. Antihyperglykämische Therapie bei Diabetes mellitus Typ 2 – Grundsatz Statement. In: Österreichische Diabetes Gesellschaft. Diabetes mellitus – Anleitungen für die Praxis. Überarbeitete und erweiterte Fassung 2012. *Wien Klin Wochenschr* 2012; 124 (Suppl 2): 10–6.
52. Kanazawa I, Yamaguchi T, Yano S, et al. Metformin enhances the differentiation and mineralization of osteoblastic MC3T3-E1 cells via AMP kinase activation as well as eNOS and BMP-2 expression. *Biochem Biophys Res Commun* 2008; 375: 414–9.
53. Zinman B, Haffner SM, Herman WH, et al. ADOPT Study Group. Effect of rosiglitazone, metformin, and glyburide on bone biomarkers in patients with type 2 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab* 2010; 95: 134–42.
54. Rzonca SO, Suva LJ, Gaddy D, et al. Bone is a target for the antidiabetic compound rosiglitazone. *Endocrinology* 2004; 145: 401–6.
55. Lecka-Czernik B. Safety of anti-diabetic therapies on bone. *Clin Rev Bone Miner Metab* 2013; 11: 49–58.
56. Kahn SE, Zinman B, Lachin JM, et al.; Diabetes Outcome Progression Trial (ADOPT) Study Group. Rosiglitazone-associated fractures in type 2 diabetes: an Analysis from A Diabetes Outcome Progression Trial (ADOPT). *Diabetes Care* 2008; 31: 845–51.
57. Colhoun HM, Livingstone SJ, Looker HC, et al.; Scottish Diabetes Research Network Epidemiology Group. Hospitalised hip fracture risk with rosiglitazone and pioglitazone use compared with other glucose-lowering drugs. *Diabetologia* 2012; 55: 2929–37.
58. Zhu ZN, Jiang YF, Ding T. Risk of fracture with thiazolidinediones: an updated meta-analysis of randomized clinical trials. *Bone* 2014; 68: 115–23.
59. Lincoff AM, Tardif JC, Schwartz GG, et al.; AleCardio Investigators. Effect of aleglitazar on cardiovascular outcomes after acute coronary syndrome in patients with type 2 diabetes mellitus: the AleCardio randomized clinical trial. *JAMA* 2014; 311: 1515–25.
60. Henriksen DB, Alexandersen P, Hartmann B, et al. Disassociation of bone resorption and formation by GLP-2: a 14-day study in healthy postmenopausal women. *Bone* 2007; 40: 723–9.
61. Kyle KA, Willett TL, Baggio LL, et al. Differential effects of PPAR- γ activation versus chemical or genetic reduction of DPP-4 activity on bone quality in mice. *Endocrinology* 2011; 152: 457–67.
62. Glorie L, Behets GJ, Baerts L, et al. DPP IV inhibitor treatment attenuates bone loss and improves mechanical bone strength in male diabetic rats. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2014; 307: E447–E455.
63. Hegazy SK. Evaluation of the anti-osteoporotic effects of metformin and sitagliptin in postmenopausal diabetic women. *J Bone Miner Metab* 2015; 33: 207–12.
64. Bunck MC, Poelma M, Eekhoff EM, et al. Effects of vildagliptin on postprandial markers of bone resorption and calcium homeostasis in recently diagnosed, well-controlled type 2 diabetes patients. *J Diabetes* 2012; 4: 181–5.
65. Monami M, Dicembrini I, Antenore A, et al. Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors and bone fractures: a meta-analysis of randomized clinical trials. *Diabetes Care* 2011; 34: 2474–6.
66. Tricco AC, Antony J, Khan PA, et al. Safety and effectiveness of dipeptidyl peptidase-4 inhibitors versus intermediate-acting insulin or placebo for patients with type 2 diabetes failing two oral antihyperglycaemic agents: a systematic review and network meta-analysis. *BMJ Open* 2014; 4: e005752.
67. Bunck MC, Eliasson B, Cornér A, et al. Exenatide treatment did not affect bone mineral density despite body weight reduction in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab* 2011; 13: 374–7.
68. Su B, Sheng H, Zhang M, et al. Risk of bone fractures associated with glucagon-like peptide-1 receptor agonists' treatment: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Endocrine* 2015; 48: 107–15.
69. Mabileau G, Mieczkowska A, Chappard D. Use of glucagon-like peptide-1 receptor agonists and bone fractures: a meta-analysis of randomized clinical trials. *J Diabetes* 2014; 6: 260–6.
70. Ma P, Xiong W, Liu H, et al. Extrapancreatic roles of glimepiride on osteoblasts from rat mandibular bone in vitro: Regulation of cytodifferentiation through PI3-kinases/Akt signalling pathway. *Arch Oral Biol* 2011; 56: 307–16.
71. Fronczek-Sokół J, Pytlík M. Effect of glimepiride on the skeletal system of ovariectomized and non-ovariectomized rats. *Pharmacol Rep* 2014; 66: 412–7.
72. Ljunggren Ö, Bolinder J, Johansson L, et al. Dapagliflozin has no effect on markers of bone formation and resorption or bone mineral density in patients with inadequately controlled type 2 diabetes mellitus on metformin. *Diabetes Obes Metab* 2012; 14: 990–9.
73. Inzucchi SE, Bergenstal RM, Buse JB, et al. Management of hyperglycemia in type 2 diabetes, 2015: a patient-centered approach: update to a position statement of the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. *Diabetes Care* 2015; 38: 140–9.
74. Scheck SH, Barnard RJ, Lawani LO, et al. Effects of NIDDM on the glucose transport system in human skeletal muscle. *Diabetes Res* 1991; 16: 111–9.
75. Shulman GI. Ectopic fat in insulin resistance, dyslipidemia, and cardiometabolic disease. *N Engl J Med* 2014; 371: 1131–41.
76. Gonnelli S, Caffarelli C, Nuti R. Obesity and fracture risk. *Clin Cases Miner Bone Metab* 2014; 11: 9–14.
77. Hanefeld M, Bramlage P. Insulin use early in the course of type 2 diabetes mellitus: the ORIGIN trial. *Curr Diab Rep* 2013; 13: 342–9.

Mitteilungen aus der Redaktion

Besuchen Sie unsere zeitschriftenübergreifende Datenbank

☒ [Bilddatenbank](#)

☒ [Artikeldatenbank](#)

☒ [Fallberichte](#)

e-Journal-Abo

Beziehen Sie die elektronischen Ausgaben dieser Zeitschrift hier.

Die Lieferung umfasst 4–5 Ausgaben pro Jahr zzgl. allfälliger Sonderhefte.

Unsere e-Journale stehen als PDF-Datei zur Verfügung und sind auf den meisten der marktüblichen e-Book-Readern, Tablets sowie auf iPad funktionsfähig.

☒ [Bestellung e-Journal-Abo](#)

Haftungsausschluss

Die in unseren Webseiten publizierten Informationen richten sich **ausschließlich an geprüfte und autorisierte medizinische Berufsgruppen** und entbinden nicht von der ärztlichen Sorgfaltspflicht sowie von einer ausführlichen Patientenaufklärung über therapeutische Optionen und deren Wirkungen bzw. Nebenwirkungen. Die entsprechenden Angaben werden von den Autoren mit der größten Sorgfalt recherchiert und zusammengestellt. Die angegebenen Dosierungen sind im Einzelfall anhand der Fachinformationen zu überprüfen. Weder die Autoren, noch die tragenden Gesellschaften noch der Verlag übernehmen irgendwelche Haftungsansprüche.

Bitte beachten Sie auch diese Seiten:

[Impressum](#)

[Disclaimers & Copyright](#)

[Datenschutzerklärung](#)