J. Miner. Stoffwechs. Muskuloskelet. Erkrank.
2020 · 27:153–157
<https://doi.org/10.1007/s41970-020-00119-5>
Online publiziert: 9. Juli 2020
© Der/die Autor(en) 2020

Oliver Malle · Harald Sourij

Klinische Abteilung für Endokrinologie und Diabetologie, Medizinische Universität Graz, Graz, Österreich

Diabetes und Knochen

Eine diabetische Stoffwechsellaage beeinflusst die Knochengesundheit in mannigfaltiger Weise. Zahlreiche Studien belegen ein erhöhtes Frakturrisiko, wobei dies bei Typ-1-Diabetes-mellitus (T1DM) noch stärker ausgeprägt sein dürfte als bei Typ-2-Diabetes-mellitus (T2DM) [1–9]. So konnte beispielsweise eine prospektive Studie ein um 22 % erhöhtes relatives Risiko für nichtvertebrale Frakturen bei PatientInnen mit T2DM zeigen [1]. Ebenso verifizierte die *Women's Health Initiative Observational Study* anhand 93.000 postmenopausaler Frauen mit Diabetes mellitus ein signifikant erhöhtes Risiko für Frakturen an mehreren Lokalisationen (u. a. Hüfte, Sprunggelenk, Wirbelkörper; HR 1,20; 95 %-CI: 1,11–1,30) [2]. Aufgrund des oft frühen Auftretens eines Diabetes mellitus Typ 1 betrifft der gestörte Knochenstoffwechsel auch jüngere PatientInnen, bei denen man sonst noch nicht an Osteoporose denken würde. Während sich bei T1DM eine verminderte Knochenmineraldichte findet, können PatientInnen mit T2DM aufgrund des oft bestehenden erhöhten Körpergewichtes eine erhöhte Knochenmineraldichte aufweisen, welche jedoch keinen mechanisch gut belastbaren Knochen repräsentiert und über das tatsächlich erhöhte Frakturrisiko hinwegtäuscht [1, 7, 10–12]. Ebenso zeigte sich die mittels hochauflösender peripherer quantitativer CT (HR-pqCT) erhobene volumetrische Knochendichte in Individuen mit T2DM signifikant erhöht [13]. Dadurch ist die Erhebung des Frakturrisikos mittels osteodensitometrischer Messung und routinemäßiger Anwendung des Fracture Risk Assessment Tool (FRAX) in diesem Patientenkollektiv eingeschränkt, bei letzterem bedient man sich einer Adjustierung für Diabetes mellitus. Als möglicher geeigneter Surrogatparameter zeigte sich

Sklerostin, ein von Osteozyten gebildetes Glykoprotein, welches die Differenzierung von Osteoblasten und damit die Osteogenese hemmt [14]. Es konnten nicht nur erhöhte Sklerostinwerte bei diabetischer Stoffwechsellaage, sondern auch eine signifikante Assoziation zwischen Sklerostinwerten und Krankheitsdauer, HbA1c sowie Frakturaten unabhängig von der Knochenmineraldichte gezeigt werden [15–20].

Der Knochen ist ein dynamisches Gewebe, das sich stets im Gleichgewicht zwischen Knochenabbau und Knochenaufbau befindet (Remodelling), wobei altes, durch Belastungsschäden und Mikrofrakturen geschädigtes Gewebe durch neues ersetzt und so die mechanische Kompetenz aufrechterhalten wird. Verhaeghe et al. konnten im Tiermodell zeigen, dass eine diabetische Stoffwechsellaage über eine Verminderung der Osteoblastenaktivität zu einem verminderten Knochenumsatz führt [21]. Konkordant zeigten Achemlal et al. eine Erniedrigung von Osteocalcin, ein Marker für die Osteoblastenaktivität, im Serum von PatientInnen mit T2DM [22]. Im Tiermodell resultierte fehlendes Osteocalcin durch Veränderungen des Insulinrezeptors bei Adipositas und Glukosestoffwechselstörungen, wobei sich durch intermittierende Verabreichung von Osteocalcin eine Verbesserung der Glukosetoleranz und Insulinsensitivität erreichen ließ [23, 24]. Hinsichtlich der Rolle von Osteoklasten, welche für den Knochenabbau verantwortlich sind, zeigten sich widersprüchliche Ergebnisse [22, 25, 26].

Pathophysiologische Mechanismen zwischen Glukose- und Knochenmetabolismus, welche zur erhöhten Knochenfragilität führen, sind noch nicht gänzlich geklärt und Gegenstand aktueller Forschung. So spielen neben dem direkten

Einfluss der diabetischen Stoffwechsellaage auf die Knochenqualität auch Langzeitkomplikationen des Diabetes mellitus eine entscheidende Rolle. Retinopathie, Polyneuropathie sowie beeinträchtigte körperliche Leistungsfähigkeit aufgrund reduzierter Muskelkraft und Koordination nach langjähriger Diabetesdauer sind nur einige der Faktoren, die zu einer erhöhten Sturzgefahr und somit Frakturneigung führen. Die Beteiligung weiterer Organsysteme, vor allem der Nieren, üben zusätzlich einen negativen Effekt auf die Knochenstruktur aus. Aber nicht nur die Grundkrankheit und deren Komplikationen, sondern auch die angewandten Therapien schädigen den Knochen [25]. Verschiedene Medikamentengruppen mit unterschiedlichen Wirkmechanismen und entsprechenden Vor- und Nachteilen stehen für die Behandlung des Diabetes mellitus zur Verfügung.

Glitazone repräsentieren eine Medikamentengruppe, welche die negativen Auswirkungen auf den Knochenstoffwechsel am deutlichsten zeigt. Sie entfalten ihre Wirkung über Aktivierung des Zellkernrezeptors PPAR γ . Im Tiermodell konnte gezeigt werden, dass mesenchymale Stammzellen durch die PPAR γ -Aktivierung vermehrt zu Adipozyten und weniger zu Osteoblasten differenzieren und somit ein Knochenmasseverlust resultiert [27, 28]. Außerdem führte Rosiglitazon zu vermehrtem Fettgewebe im Knochenmark, dessen Ausmaß invers mit der Knochenmineraldichte korreliert [29]. In klinischen Studien konnte durch die Behandlung mit Rosiglitazon ein Knochenmasseverlust (z. B. –1,9 % Rosiglitazone vs. –0,2 % Placebo) [30] sowie auch eine erhöhte Frakturrate gezeigt werden (z. B. HR [Hazard Ratio] 1,35; 95 %-CI [Konfidenzintervall]: 1,05–1,71 bei Männern;

HR 1,57; 95 %-CI: 1,16–2,14 bei Frauen) [31]. Aufgrund dieser ungünstigen Effekte auf den Knochenstoffwechsel wurde eine Behandlung mit Glitazonen bereits als wesentlicher Risikofaktor in den Osteoporose-Leitlinien berücksichtigt.

Als häufigstes verwendetes orales Antidiabetikum zeigt sich *Metformin* mit noch nicht vollständig geklärtem Wirkprinzip. Einer der Mechanismen findet über Aktivierung der AMP-aktivierten Proteinkinase statt, welche ubiquitär und so auch im Knochengewebe vorkommt und zu einer Differenzierung und Mineralisierung der Osteoblasten führt [32]. Bisherige Untersuchungen lassen vermuten, dass *Metformin* über diesen Weg einen protektiven Effekt auf Knochengewebe ausübt. Außerdem zeigte sich im Tiermodell eine Reduktion des Knochenverlustes durch *Metformin* über Hemmung der Osteoklastenaktivität [33]. Klinische Studien konnten diesen Effekt nicht eindeutig belegen. Borges et al. zeigten eine signifikante Zunahme der Knochendichte durch Behandlung mit *Metformin* [34]. Ebenso resultierte die Einnahme von *Metformin* in einer relativen Risikoreduktion von 19 % hinsichtlich Frakturen, jedoch nicht an Lokalisationen, welche mit erhöhter Mortalität assoziiert sind (Hüfte, Wirbelkörper, Unterarm) [35]. Andere Studien hingegen konnten nur einen neutralen Effekt von *Metformin* nachweisen [36].

Obwohl *Sulfonylharnstoffe* seit mehreren Jahrzehnten zu den meist verwendeten antidiabetischen Therapien gehören, gibt es kaum Daten zum Einfluss dieser Therapie auf den Knochenstoffwechsel. Während einige Studien einen neutralen, allenfalls diskret protektiven Effekt aufweisen [35–38], konnten Majumdar et al. ein erhöhtes Frakturrisiko durch *Sulfonylharnstoffe* nachweisen [39]. Diese Medikamentengruppe sollte jedenfalls aufgrund der bestehenden Hypoglykämiegefahr und des damit assoziierten erhöhten Sturzrisikos speziell bei älteren PatientInnen mit Vorsicht angewandt werden.

Die Datenlage zum Einfluss *inkretinbasierter Therapien (DPP-4-Hemmer und GLP-1-Rezeptor-Agonisten)* auf den Knochenstoffwechsel zeigt sich über-

J. Miner. Stoffwechs. Muskuloskelet. Erkrank. 2020 · 27:153–157
<https://doi.org/10.1007/s41970-020-00119-5>
 © Der/die Autor(en) 2020

O. Malle · H. Sourij

Diabetes und Knochen

Zusammenfassung

Knochengesundheit und Diabetes mellitus sind eng miteinander verknüpft, da sie nicht nur beide häufige chronische Erkrankungen darstellen und ihre Häufigkeit mit zunehmendem Alter ansteigt, sondern auch weil Diabetes das Risiko für Fragilitätsfraktur steigert. Bei Typ-2-Diabetes-mellitus hat sich gezeigt, dass das tatsächliche Frakturrisiko sowohl mit der Knochendichtemessung als auch mit dem Fracture Risk Assessment Tool (FRAX) unterschätzt wird, wenn das Risiko nicht entsprechend adjustiert wird.

Während etablierte Osteoporosetherapie auch bei Menschen mit Diabetes mellitus wirken und auch eingesetzt werden werden sollen, gilt es, die Besonderheiten der antihyperglykämischen Substanzen hinsichtlich des Frakturrisikos in der individualisierten Therapie zu berücksichtigen und jene Substanzen mit erhöhtem Frakturrisiko zu meiden.

Schlüsselwörter

Osteoporose · Frakturen · Antihyperglykämische Therapie · Glitazone

Diabetes and bones

Abstract

Bone health and diabetes mellitus are closely linked, as they not only both represent chronic illnesses and their frequency increases with increasing age, but also because diabetes increases the risk of fragility fractures. In type 2 diabetes mellitus, it has been shown that the actual risk of fracture is underestimated, both with bone densitometry and with the Fracture Risk Assessment Tool (FRAX), if the risk is not adjusted accordingly.

Although established osteoporosis therapy is effective and should be used in people with diabetes mellitus, it is important to consider the characteristics of anti-hyperglycemic agents with regard to the risk of fracture in individualized therapy and to avoid any agents with an increased risk of fracture.

Keywords

Osteoporosis · Fractures · Anti-hyperglycemic therapy · Glitazone

schaubar und teils heterogen. Während eine Metaanalyse basierend auf sehr wenigen Frakturen eine Senkung des Frakturrisikos durch DPP-4-Hemmer (OR [Odds Ratio] 0,60; 95 %-CI: 0,37–0,99; $p = 0,045$) vorschlug [40], konnte in großen Endpunktstudien mit größeren Fallzahlen ein neutraler Effekt beobachtet werden [39, 41]. GLP-1-Rezeptor-Agonisten zeigten einen neutralen Effekt auf Knochendichteparameter [42, 43]. Metaanalysen berichteten über eine Reduktion von Frakturrisiko unter dieser Substanzklasse [44], jedoch waren diese Studien nicht auf osteologische Fragestellungen hin ausgelegt, sodass es sich primär um Daten aus Nebenwirkungsmeldungen handelt. Schlussfolgerungen hinsichtlich Frakturrisiko von inkretinbasierten Therapien sind daher nur begrenzt möglich.

Die bisher kleinste Datenmenge zum Einfluss antidiabetischer Therapie auf die Knochengesundheit liefern *SGLT2-Hemmer*. Obwohl die Einnahme von *SGLT2-Hemmern* zu einer leichten Körpergewichtsreduktion führt, konnte kein signifikanter Verlust an Knochenmineraldichte gezeigt werden [45–47]. Im CANVAS-Programm sind jedoch numerisch erhöhte Frakturrisiken unter Canagliflozin beobachtet worden (HR 1,23, 95 %-CI 0,99–1,52) [48], ein Befund, der in der CREDENCE-Studie [49] mit selbiger Substanz nicht bestätigt wurde und auch nicht in den Studien zu den randomisierten, kontrollierten Studien mit anderen *SGLT2-Hemmern*. Zur adäquaten Beurteilung des Einflusses von *SGLT2-Hemmern* auf den Knochenstoffwechsel sowie die Frakturrisiken sind noch weitere Studien notwendig.

Häufigeres Vorkommen von Osteopenie und Osteoporose bei T1DM lässt vermuten, dass *Insulin* einen osteoanabolen Effekt aufweist [50]. Schon bei Kindern und jungen Erwachsenen mit T1DM finden sich entsprechend niedrige Knochendichteparameter [50]. Konkordant zu dieser Annahme zeigten klinische Studien, dass eine intensive Insulintherapie bei T1DM zu einer Verbesserung der Knochenmineraldichte führte [51]. Auch PatientInnen mit T2DM und sekundärer Insulinpflichtigkeit zeigen ein erhöhtes Frakturrisiko [35, 36, 52]. Das Fehlen adäquater randomisierter, kontrollierter Studien macht es jedoch schwierig, Schlüsse hinsichtlich der Kausalität zwischen Insulintherapie und Frakturrisiko zu ziehen. Es bleibt auch zu berücksichtigen, welche Rolle potenzielle Hypoglykämien und damit assoziierte Stürze und Frakturen spielen.

Bei PatientInnen mit Diabetes mellitus findet sich häufiger ein Vitamin-D-Mangel [53, 54]. Der Einfluss des Vitamin-D-Status auf den Glukosestoffwechsel wird aufgrund uneinheitlicher Ergebnisse kontrovers diskutiert. In Anbetracht der Knochenprotektivität scheint eine Supplementation mit Vitamin D und eine ausreichende Kalziumversorgung bei RisikopatientInnen sinnvoll [55].

Das Vorliegen eines Diabetes mellitus führt zu einem erhöhten Risiko für Fragilitätsfrakturen über bisher nicht vollständig geklärte pathophysiologische Mechanismen. Im Zuge einer osteologischen Abklärung mittels FRAX erfolgt, wie bereits erwähnt, eine Adjustierung für Diabetes mellitus, um das Frakturrisiko nicht zu unterschätzen. Das optimale osteologische Management bei DiabetespatientInnen ist noch nicht ausreichend etabliert und Gegenstand zukünftiger Studien. Die gemeinsame Leitlinie der Österreichischen Gesellschaft für Knochen und Mineralstoffwechsel (ÖGKM) und der Österreichischen Diabetes Gesellschaft (ÖDG) legt einen Behandlungspfad für Menschen mit Diabetes und Osteoporose dar. Diabetes mellitus wird dabei in die Risikostratifizierung miteinbezogen und entsprechend den Ausführungen oben wird man bevorzugt zu antihyperglykämischen Substanzen

wie Metformin oder GLP-1-Rezeptor-Agonisten greifen. Jedoch hat der Diabetes per se keinen Einfluss auf die pharmakologische Therapiewahl zur Behandlung der Osteoporose, da die Substanzen auch bei Vorliegen eines Diabetes mellitus wirksam sind und keine unmittelbaren Einflüsse auf den Glukosestoffwechsel zeigen [56].

Ein hohes Maß an Aufmerksamkeit für die Schnittstelle zwischen Diabetologie und Osteologie ist essenziell, um bei jungen PatientInnen mit T1DM frühzeitig an eine osteologische Abklärung zu denken und Risiken osteologischer Komplikationen in der älteren Population bei der Wahl der geeigneten antidiabetischen Therapie miteinzubeziehen.

Korrespondenzadresse

Assoz. Prof. PD Dr. Harald Sourij

Klinische Abteilung für Endokrinologie und Diabetologie, Medizinische Universität Graz
Auenbruggerplatz 15, 8036 Graz, Österreich
ha.sourij@medunigraz.at

Funding. Open access funding provided by Medical University of Graz.

Einhaltung ethischer Richtlinien

Interessenkonflikt. H. Sourij erhielt Forschungsgrants von Boehringer Ingelheim, Eli Lilly, MSD, Novo Nordisk und Sanofi sowie Sprecherhonorare von Amgen, AstraZeneca, Boehringer Ingelheim, Eli Lilly, MSD, Novartis, Novo Nordisk und Sanofi. O. Malle gibt an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Für diesen Beitrag wurden von den Autoren keine Studien an Menschen oder Tieren durchgeführt. Für die aufgeführten Studien gelten die jeweils dort angegebenen ethischen Richtlinien.

Open Access. Dieser Artikel wird unter der Creative Commons Namensnennung 4.0 International Lizenz veröffentlicht, welche die Nutzung, Vervielfältigung, Bearbeitung, Verbreitung und Wiedergabe in jeglichem Medium und Format erlaubt, sofern Sie den/die ursprünglichen Autor(en) und die Quelle ordnungsgemäß nennen, einen Link zur Creative Commons Lizenz beifügen und angeben, ob Änderungen vorgenommen wurden.

Die in diesem Artikel enthaltenen Bilder und sonstiges Drittmaterial unterliegen ebenfalls der genannten Creative Commons Lizenz, sofern sich aus der Abbildungslegende nichts anderes ergibt. Sofern das betreffende Material nicht unter der genannten Creative Commons Lizenz steht und die betreffende Handlung nicht nach gesetzlichen Vorschriften erlaubt ist, ist für die oben aufgeführten Weiterverwendungen des Materials die Einwilligung des jeweiligen Rechteinhabers einzuholen.

Weitere Details zur Lizenz entnehmen Sie bitte der Lizenzinformation auf <http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/deed.de>.

Literatur

- Schwartz AV, Sellmeyer DE, Ensrud KE et al (2001) Older women with diabetes have an increased risk of fracture: a prospective study. *J Clin Endocrinol Metab* 86(1):32–38
- Bonds DE, Larson JC, Schwartz AV et al (2006) Risk of fracture in women with type 2 diabetes: the Women's Health Initiative Observational Study. *J Clin Endocrinol Metab* 91(9):3404–3410
- Forsen 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):920–925
- Ottenbacher KJ, Ostir GV, Peek MK, Goodwin JS, Markides KS (2002) Diabetes mellitus as a risk factor for hip fracture in Mexican American older adults. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 57(10):M648–M653
- Holmberg AH, Johnell O, Nilsson PM, Nilsson J, Berglund G, Akesson K (2006) Risk factors for fragility fracture in middle age. A prospective population-based study of 33,000 men and women. *Osteoporos Int* 17(7):1065–1077
- Janghorbani M, Feskani D, Willett WC, Hu F (2006) Prospective study of diabetes and risk of hip fracture: the Nurses' Health Study. *Diabetes Care* 29(7):1573–1578
- de Liefde II, van der Klift M, de Laet CE, van Daele PL, Hofman A, Pols HA (2005) Bone mineral density and fracture risk in type-2 diabetes mellitus: the Rotterdam Study. *Osteoporos Int* 16(12):1713–1720
- Vestergaard P, Rejnmark L, Mosekilde L (2009) Diabetes and its complications and their relationship with risk of fractures in type 1 and 2 diabetes. *Calcif Tissue Int* 84(1):45–55
- Strotmeyer ES, Cauley JA, Schwartz AV et al (2005) Nontraumatic fracture risk with diabetes mellitus and impaired fasting glucose in older white and black adults: the Health, Aging, and Body Composition Study. *Arch Intern Med* 165(14):1612–1617
- van Daele PL, Stolk RP, Burger H et al (1995) Bone density in non-insulin-dependent diabetes mellitus. The Rotterdam Study. *Ann Intern Med* 122(6):409–414
- Vestergaard P (2007) Discrepancies in bone mineral density and fracture risk in patients with type 1 and type 2 diabetes—a meta-analysis. *Osteoporos Int* 18(4):427–444
- Ivers RQ, Cumming RG, Mitchell P, Peduto AJ (2001) Diabetes and risk of fracture: the Blue Mountains Eye Study. *Diabetes Care* 24(7):1198–1203
- Petit MA, Paudel ML, Taylor BC et al (2010) Bone mass and strength in older men with type 2 diabetes: the Osteoporotic Fractures in Men Study. *J Bone Miner Res* 25(2):285–291
- Winkler DG, Sutherland MK, Geoghegan JC et al (2003) Osteocyte control of bone formation via sclerostin, a novel BMP antagonist. *Embo J* 22(23):6267–6276
- Ardawi MS, Rouzi AA, Al-Sibiani SA, Al-Senani NS, Qari MH, Mousa SA (2012) High serum sclerostin predicts the occurrence of osteoporotic fractures in postmenopausal women: the Center of Excellence for Osteoporosis Research Study. *J Bone Miner Res* 27(12):2592–2602

16. Arasu A, Cawthon PM, Lui LY et al (2012) Serum sclerostin and risk of hip fracture in older Caucasian women. *J Clin Endocrinol Metab* 97(6):2027–2032
17. Gennari L, Merlotti D, Valenti R et al (2012) Circulating sclerostin levels and bone turnover in type 1 and type 2 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab* 97(5):1737–1744
18. van Lierop AH, Hamdy NA, van der Meer RW et al (2012) 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* 166(4):711–716
19. Yamamoto M, Yamauchi M, Sugimoto T (2013) Elevated sclerostin levels are associated with vertebral fractures in patients with type 2 diabetes mellitus. *J Clin Endocrinol Metab* 98(10):4030–4037
20. Ardawi MS, Akhbar DH, Alshaikh A et al (2013) Increased serum sclerostin and decreased serum IGF-1 are associated with vertebral fractures among postmenopausal women with type-2 diabetes. *Bone* 56(2):355–362
21. Verhaeghe J, van Herck E, Visser WJ, Suiker AM, Thomasset M, Einhorn TA, Faerman E, Bouillon R (1990) Bone and mineral metabolism in bb rats with long-term diabetes. Decreased Bone Turnover Osteop. <https://doi.org/10.2337/diab.39.4.477>
22. Achemial L, Tellal S, Rkiouak F et al (2005) Bone metabolism in male patients with type 2 diabetes. *Clin Rheumatol* 24(5):493–496
23. Lee NK, Sowa H, Hinoi E et al (2007) Endocrine regulation of energy metabolism by the skeleton. *Cell* 130(3):456–469
24. Ferron M, McKee MD, Levine RL, Ducy P, Karsenty G (2012) Intermittent injections of osteocalcin improve glucose metabolism and prevent type 2 diabetes in mice. *Bone* 50(2):568–575
25. Gilbert MP, Pratley RE (2015) The impact of diabetes and diabetes medications on bone health. *Endocr Rev* 36:194–213. <https://doi.org/10.1210/er.2012-1042>
26. Suzuki K, Kurose T, Takizawa M et al (2005) Osteoclastic function is accelerated in male patients with type 2 diabetes mellitus: the preventive role of osteoclastogenesis inhibitory factor/osteoprotegerin (OCIF/OPG) on the decrease of bone mineral density. *Diabetes Res Clin Pract* 68(2):117–125
27. Ali AA, Weinstein RS, Stewart SA, Parfitt AM, Manolagas SC, Jilka RL (2005) Rosiglitazone causes bone loss in mice by suppressing osteoblast differentiation and bone formation. *Endocrinology* 146(3):1226–1235
28. Sottile V, Seuwen K, Kneissel M (2004) Enhanced marrow adipogenesis and bone resorption in estrogen-deprived rats treated with the PPAR γ agonist BRL49653 (rosiglitazone). *Calcif Tissue Int* 75(4):329–337
29. Shen W, Chen J, Punyanitya M, Shapses S, Heshka S, Heymsfield SB (2007) MRI-measured bone marrow adipose tissue is inversely related to DXA-measured bone mineral in Caucasian women. *Osteoporos Int* 18(5):641–647
30. Grey A, Bolland M, Gamble G et al (2007) The peroxisome proliferator-activated receptor- γ agonist rosiglitazone decreases bone formation and bone mineral density in healthy postmenopausal women: a randomized, controlled trial. *J Clin Endocrinol Metab* 92(4):1305–1310
31. Habib ZA, Havstad SL, Wells K, Divine G, Pladevall M, Williams LK (2010) Thiazolidinedione use and the longitudinal risk of fractures in patients with type 2 diabetes mellitus. *J Clin Endocrinol Metab* 95(2):592–600
32. Kanazawa I, Yamaguchi T, Yano S, Yamauchi M, Yamamoto M, Sugimoto T (2007) Adiponectin and AMP kinase activator stimulate proliferation, differentiation, and mineralization of osteoblastic MC3T3-E1 cells. *BMC Cell Biol* 8:51
33. Mai QG, Zhang ZM, Xu S et al (2011) Metformin stimulates osteoprotegerin and reduces RANKL expression in osteoblasts and ovariectomized rats. *J Cell Biochem* 112(10):2902–2909
34. Borges JL, Bilezikian JP, Jones-Leone AR et al (2011) A randomized, parallel group, double-blind, multicentre study comparing the efficacy and safety of Avandamet (rosiglitazone/metformin) and metformin on long-term glycaemic control and bone mineral density after 80 weeks of treatment in drug-naïve type 2 diabetes mellitus patients. *Diabetes Obes Metab* 13(11):1036–1046
35. Vestergaard P, Rejnmark L, Mosekilde L (2005) Relative fracture risk in patients with diabetes mellitus, and the impact of insulin and oral antidiabetic medication on relative fracture risk. *Diabetologia* 48(7):1292–1299
36. Monami M, Cresci B, Colombini A et al (2008) Bone fractures and hypoglycemic treatment in type 2 diabetic patients: a case-control study. *Diabetes Care* 31(2):199–203
37. Kanazawa I, Yamaguchi T, Yamamoto M, Sugimoto T (2010) Relationship between treatments with insulin and oral hypoglycemic agents versus the presence of vertebral fractures in type 2 diabetes mellitus. *J Bone Miner Metab* 28(5):554–560
38. Zinman B, Haffner SM, Herman WH et al (2010) Effect of rosiglitazone, metformin, and glyburide on bone biomarkers in patients with type 2 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab* 95(1):134–142
39. Majumdar SR, Josse RG, Lin M, Eurich DT (2016) Does Sitagliptin affect the rate of osteoporotic fractures in type 2 diabetes? Population-based cohort study. *J Clin Endocrinol Metab* 101(5):1963–1969
40. Monami M, Dicembrini I, Antenore A, Mannucci E (2011) Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors and bone fractures: a meta-analysis of randomized clinical trials. *Diabetes Care* 34(11):2474–2476
41. Josse RG, Majumdar SR, Zheng Y et al (2017) Sitagliptin and risk of fractures in type 2 diabetes: Results from the TECOS trial. *Diabetes Obes Metab* 19(1):78–86
42. Bunck MC, Eliasson B, Cornér A et al (2011) Exenatide treatment did not affect bone mineral density despite body weight reduction in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab* 13(4):374–377
43. Mabileau G, Mieczkowska A, Chappard D (2014) Use of glucagon-like peptide-1 receptor agonists and bone fractures: a meta-analysis of randomized clinical trials. *J Diabetes* 6(3):260–266
44. Zhang YS, Weng WY, Xie BC et al (2018) Glucagon-like peptide-1 receptor agonists and fracture risk: a network meta-analysis of randomized clinical trials. *Osteoporos Int* 29(12):2639–2644
45. Strojek K, Yoon KH, Hrubá V, Elze M, Langkilde AM, Parikh S (2011) Effect of dapagliflozin in patients with type 2 diabetes who have inadequate glycaemic control with glimepiride: a randomized, 24-week, double-blind, placebo-controlled trial. *Diabetes Obes Metab* 13(10):928–938
46. Ricci TA, Heymsfield SB, Pierson RN Jr, Stahl T, Chowdhury HA, Shapses SA (2001) Moderate energy restriction increases bone resorption in obese postmenopausal women. *Am J Clin Nutr* 73(2):347–352
47. Ljunggren Ö, Bolinder J, Johansson L et al (2012) 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* 14(11):990–999
48. Carbone S, Dixon DL (2019) The CANVAS Program: implications of canagliflozin on reducing cardiovascular risk in patients with type 2 diabetes mellitus. *Cardiovasc Diabetol* 18(1):64. <https://doi.org/10.1186/s12933-019-0869-2> (Published 2019 May 28)
49. Mahaffey KW, Jardine MJ, Bompont S et al (2019) Canagliflozin and cardiovascular and renal outcomes in type 2 diabetes mellitus and chronic kidney disease in primary and secondary cardiovascular prevention groups. *Circulation* 140(9):739–750
50. Raisangani M, Preneet B, Kohn B, Yakar S (2017) Skeletal growth and bone mineral acquisition in type 1 diabetic children; abnormalities of the GH/IGF-1 axis. *Growth Horm Igf Res* 34:13–21
51. Campos Pastor MM, López-Ibarra PJ, Escobar-Jiménez F, Ferrero 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):455–459
52. Cummings SR, Black DM, Nevitt MC et al (1993) Bone density at various sites for prediction of hip fractures. The Study of Osteoporotic Fractures Research Group. *Lancet* 341(8837):72–75
53. Greer RM, Portelli SL, Hung BS-M, Cleghorn GJ, McMahon SK, Batch JA et al (2013) Serum vitamin D levels are lower in Australian children and adolescents with type 1 diabetes than in children without diabetes. *Pediatr Diabetes* 14(1):31–41
54. Daga RA, Laway BA, Shah ZA, Mir SA, Kotwal SK, Zargar AH (2012) High prevalence of vitamin D deficiency among newly diagnosed youth-onset diabetes mellitus in north India. *Arquivos Brasileiros De Endocrinol Metabol* 56:423–428
55. Angellotti E, Pittas AG (2017) The role of vitamin D in the prevention of type 2 diabetes: to D or not to D? *Endocrinology* 158(7):2013–2021
56. Vestergaard P, Rejnmark L, Mosekilde L (2011) Are antiresorptive drugs effective against fractures in patients with diabetes? *Calcif Tissue Int* 88(3):209–214

Hinweis des Verlags. Der Verlag bleibt in Hinblick auf geografische Zuordnungen und Gebietsbezeichnungen in veröffentlichten Karten und Institutsadressen neutral.

Hier steht eine Anzeige.