

甜蜜的脆弱：糖尿病與骨質疏鬆症之關聯性

吳書婷^{1,3} 陳擇穎^{2,3} 蔡嘉仁^{2,3} 陳榮福^{2,3}

高雄長庚醫院 ¹內科部 ²內分泌暨新陳代謝科
³長庚大學 醫學院

摘要

隨著我國逐漸進入高齡化社會以及現代生活型態改變，糖尿病和骨質疏鬆症患者日益增多。相當多的研究在探討糖尿病和骨質疏鬆症兩者之間的關係，根據研究指出糖尿病患者有相對較高的骨折風險，其中的病理生理機制部分了解，但仍無確切的定論。目前評估骨折風險的工具在糖尿病患者身上相對容易低估。仍有眾多因子會增加並且影響糖尿病患的骨折風險。「糖化終產物-糖化終產物受器-氧化壓力軸」近年來被提出會降低骨骼密度進而增加糖尿病患者的骨骼脆度。其他像是糖尿病的併發症：視網膜病變、神經病變、以及血管病變也都與骨折風險相關。近年研究證實，有些降血糖藥物亦可能會影響骨骼代謝、增加骨折的風險。糖尿病患者在治療骨質疏鬆症的策略與非糖尿病患者應當相同。

關鍵詞：糖尿病 (Diabetes)
骨質疏鬆症 (Osteoporosis)
骨折 (Fracture)
糖化終產物 (Advanced glycation end products)

前言

隨著人口老化與生活型態及飲食習慣改變，糖尿病的盛行率逐年上升，位居國人死因第五名。WHO 在 1997 年提出在未來 20 年糖尿病的盛行率會大幅上升，而國際糖尿病聯盟 (International Diabetes Federation, IDF) 的統計，2015 年全球約有四億一千五百萬人罹患糖尿病；2040 年全球糖尿病人口將會達到六億四千兩百萬，表示每 10 個人當中就有一人是糖尿病患者。2015 年全世界的糖尿病病人約有 46.5% 尚未被診斷出來。回到國內目前狀況，依據國民健康署 102-103 年「國民營養健康狀況變遷

調查」發現，18 歲以上國人糖尿病盛行率為 12.4% (男性 14.4%；女性 10.3%)，估計台灣糖尿病患者數目高達 150 萬人。糖尿病患者常會伴隨併發症，包括大血管病變 (如心臟血管疾病)、小血管病變 (如視網膜病變、腎臟病變) 及末梢神經病變，因此糖尿病的防治是非常重要的健康議題。

骨質疏鬆症因老年人口逐年增加亦成為重要的醫學與公共衛生的議題。骨質疏鬆症的盛行率與老年化相關造成的骨質流失有關，在全世界每年因為骨鬆造成骨折的病患超過 890 萬人，其中以髖部骨折最為常見，根據統計，預估 2050 年全球的髖部骨折病人數大幅增加到

620 萬人，其中亞洲病人數將佔全球一半。國際骨質疏鬆症聯盟 (IOF) 指出超過 50 歲的女性，每三人當中就有一人可能會經歷骨質疏鬆導致的骨折，髖部骨折後因此無法自由行走的比率高達 40%，然而高達 20% 的病患在骨折後第一年內因其他疾病原因死亡。在台灣，髖部骨折依照全民健保資料庫於 1996 至 2000 年顯示 65 歲以上男性年發生率為每 10 萬人中有 225 人，女性年發生率為每 10 萬人中有 505 人¹。糖尿病和骨質疏鬆症兩個疾病的相關性在這幾年來一直被探討，兩個疾病在老年化社會中發生率逐年上升，有許多共通的致病因子，其造成的併發症和醫療花費也快速上升。近年來，許多研究證實糖尿病與骨質疏鬆症是息息相關的。

骨折風險評估工具

現今醫療系統常常使用雙能量 X 光骨密度儀 (DXA) 來測量骨密度，作為診斷的依據。但是這項工具並不能當作診斷的唯一依賴。世界衛生組織推廣使用臨床危險因子及股骨頸骨礦物質密度計算出預測未來 10 年內髖部及其他重要骨質疏鬆症相關骨折發生的風險測量工具 (FRAX)，此工具可以直接反應個人骨折風險，可以幫助找出可受益於治療的低骨量及骨質疏鬆症中的高風險族群。當 FRAX (WHO 訂定的 10 年骨折風險) 全身主要骨折風險大於 20% 或髖部骨折風險大於 3% 時即應接受治療。國外許多研究指出藉由骨質密度 T-score 值和 FRAX 則會低估糖尿病患者的骨折風險^{2,3}。因為糖尿病對骨結構和骨品質的不良影響，以及糖尿病相關的神經病變和視力損傷導致容易跌倒有關，因此 FRAX 計算公式僅單純將第一型糖尿病患者列入危險因子，仍可能會低估其骨折風險。

糖尿病是骨質疏鬆症的風險因子

在骨質疏鬆症中有許多已知風險因子，其中包括老年、體重過輕、曾經有過骨折病史或家族骨折史、長期使用類固醇、類風濕性關節炎、吸菸、酗酒等等。在國外 2011 年系統性文獻回顧研究中，探討骨折相關的風險因子，其

中第一型糖尿病和第二型糖尿病分別歸類在中度與中度風險因子項目中⁴。

糖尿病患之骨質密度

大多數研究發現第二型糖尿病患比一般人具有高達三倍的骨折風險，其中以髖部骨折為最大宗^{5,6}。糖尿病在骨質密度的影響上，研究指出第一型糖尿病患在前臂、股骨有較低的骨質密度，與在年幼發病缺乏胰島素有關^{7,8}，然而第二型糖尿病患者在腰椎、股骨頸、和橈骨則有較高的骨質密度⁹。

第二型糖尿病患體重多屬超重，身體質量指數 (BMI) 與骨質密度有強烈的正相關性¹⁰，因此或許可以解釋第二型糖尿病患有較高的骨質密度。但當研究在調整扣除 BMI 這項因子後，發現仍然有較高的骨質密度。表示應有其他的因素會導致較高的骨質密度，像是高胰島素血症 (hyperinsulinemia)^{11,12,13}。儘管在第二型糖尿病患有較高的骨質密度，但其骨折風險卻有所增加。許多研究發現他們有較高的骨質流失，進一步導致有較高的骨折風險^{14,15,16}。Schwartz AV 等學者所進行的前瞻性研究中，收錄了 9,679 位 65 歲以上的女性，他們發現儘管老年糖尿病女性患者有較高的骨質密度，他們與非糖尿病患者相比，則有較高的骨質密度流失速率，尤其是在髖部、脊椎、跟骨等部位¹⁶。因此仍然懷疑第二型糖尿病患者的骨折風險升高可能是因為糖尿病持續的高血糖會進而損害骨骼結構和骨品質。

糖尿病骨骼的結構與脆性

高解像度的週邊量化電腦斷層 (HR-pQCT) 儀器可以評估骨骼的骨骼微結構，因此被用來研究糖尿病患者的骨骼結構變化與其脆弱度。Burghardt 等人進行橫斷面研究發現停經後婦女合併第二型糖尿病與非糖尿病患者相比，富含骨小樑的海綿骨沒有差異，但在皮質骨有較大的孔隙與較低的皮質骨密度，進而影響骨強度¹⁷。

骨基質是由有機物質和無機鹽所構成，其中有機物質中包含大量的第 1 型膠原蛋白，

高達九成。長期高血糖會造成糖化作用 (glycation)，糖分子和蛋白質分子產生化學反應，最終會形成糖化終產物 (advanced glycation end products, AGEs)，進而與骨骼細胞表面受器作用產生大量自由基並促進發炎反應，造成各種併發症。當它進入骨基質，骨骼的膠原蛋白被糖化，使骨品質和結構變差，減弱骨強度¹⁸。Tang SY 等人研究利用將人類疏鬆骨浸泡在核糖溶液中 (ribosylation) 模擬糖尿病長期高血糖的環境，增加 AGEs 的含量，發現骨基質的品質減弱，增加膠原蛋白的脆弱性，進而造成顯微性破壞¹⁹。

糖尿病患之骨骼代謝

在第一型糖尿病，骨骼代謝主要以骨骼生成不足為主。許多研究發現第一型糖尿病患者血清中有較低的骨骼生成指標骨鈣素 (osteocalcin) 的濃度，此外，低骨鈣素即代表著不佳血糖控制。另外，血清中造骨細胞的合成調節因子 IGF-1 (insulin growth factor 1) 以及骨頭生成指標 bALP (bone-specific alkaline phosphatase) 也較低。然而代表骨骼再吸收指標 urine deoxypyridinoline 與控制組相比卻沒有差異²⁰。

第二型糖尿病因為有胰島素抗性現象，在肌肉細胞中，會藉由改變訊號分子，抑制葡萄糖載體蛋白 (glucose transporter, GLUT4) 的表現，在脂肪細胞會產生大量的脂肪酸的毒性。但造骨細胞 (osteoblast) 主要會表現 GLUT1 和 GLUT3，則不受胰島素影響。GLUT1 主要功能是在早期造骨細胞分化和藉由糖解作用進而產生 ATP 能量去合成膠原蛋白和進行礦物化作用。長期高血糖和肥胖會改變造骨細胞和噬骨細胞的這些受器和傳遞訊號，影響造骨細胞的分化與成熟²¹。大部分的研究指出第二型糖尿病患者骨骼代謝轉換減少。有一篇大型的綜合分析發現糖尿病患者與正常人比，骨骼生成指標骨鈣素 (osteocalcin) 和骨骼再吸收指標 CTX (C-terminal telopeptides of Type I collagen) 較低，但是其他骨骼代謝指標卻沒有差異²²。其中可能造成 CTX 減少的原因與腸泌素 (incretin) 有

關²³，因此在第二型糖尿病患者身上，頻繁進食會更加降低骨骼代謝轉換。這些研究顯示骨骼代謝指標或許可以用來當作預估骨折風險的因子，但仍需要更大型的研究去探討。

所以無論在第一型糖尿病或第二型糖尿病患者，他們發生骨折的風險都比正常人高。骨折的風險可能性與疾病的病程長短和慢性的併發症有關。加拿大研究發現在新診斷的糖尿病患者有較低的骨折風險，但在長期糖尿病患者的風險卻高於一般人，其骨質疏鬆骨折的相對風險增為 1.15 (95% CI 1.09-1.22) 而髖部骨折的相對風險為 1.40 (95% CI 1.28-1.53)²⁴。在一個橫斷面研究中，Viégas 等學者發現在停經後的糖尿病患者合併視網膜病變有較高的脊椎骨骨折的風險²⁵。同樣的，有些研究顯示神經病變也與骨折風險正相關²⁶。

肌少症與骨質疏鬆症

隨著高齡化社會的來臨，肌少症 (sarcopenia) 的盛行率逐漸上升，而肌少症與骨質疏鬆症兩者之間的關係密切。根據 2010 年歐洲共識，Cruz-Jentof 等人提出胰島素的減少和胰島素抗性的增加，可能會造成肌少症²⁷。許多研究指出肌少症在髖部骨折、脊椎骨折都是很重要的角色 (Iolascon et al., 2013, Oliveira, A. et al., 2015)^{28,29}。肌少症會造成肌肉質量的減少和肌肉力量降低，人就會疲倦無力、步態不穩、跌倒風險上升。上海華東醫院探討在中國年老病患肌少症與骨折部位的相關性，發現在女性較常在脊椎骨和髖部骨折，而男性則是髖部和腳踝骨折³⁰。

由上述結果可以發現在第二型糖尿病早期，肥胖和胰島素抗性相對骨骼代謝有保護的作用，高胰島素血症 (hyperinsulinemia) 能夠維持骨骼強度。當糖尿病持續進展，β 細胞功能的衰退導致胰島素缺乏，導致骨骼生成不足或骨骼代謝轉換降低，其次，產生的氧化壓力和糖化終產物還有小血管病變等加速老化的過程，進而惡化骨品質和骨強度。糖尿病患者時常併發多種器官併發症，亦會增加跌倒風險，在服用降血糖藥物時，若控制不當，容易產生低血

糖，病患可能因此跌倒，當血糖太高，或酮酸中毒出現，則因意識改變而增加跌倒風險。

降血糖藥物與骨折風險

有許多的研究發現不佳的血糖控制會增加骨折的風險。因此，良好的血糖控制是很重要的，可以改善糖尿病患者的骨骼完整性。近年研究證實有些降血糖藥物可能會增加骨折的風險。metformin 是最常使用的第二型糖尿病第一線藥物。在動物實驗上發現 metformin 對造骨細胞的分化有正向幫助，而且在噬骨細胞的分化是負向抑制的³¹。大部分的研究顯示 metformin 對於骨折風險沒有影響^{32,33}，且在丹麥的大型研究發現 metformin 使用與非糖尿病患者相比，有相對較低的骨折風險³⁴。

Thiazolidinedione(TZD) 類降血糖藥為胰島素增敏劑，rosiglitazone 及 pioglitazone 於 1999 上市之後，許多研究顯示 TZD 降血糖的效果佳，但長期使用有可能出現副作用，像是體重上升、水腫。美國 FDA 於 2006 年在分析上述兩項藥品上市後另一個臨床試驗 ADOPT(A Diabetes Outcome Progression Trial) 顯示：女性患者使用 rosiglitazone 相較於其他用藥有較高的骨折發生率，其骨折部位多發生於遠側上肢或下肢，在男性則沒有此現象，且這些骨折的發生部位與停經後婦女因骨質疏鬆導致骨折的部位(臍部及脊椎)有所不同³⁵。另外有兩篇大型綜合分析研究發現長期使用 pioglitazone 會增加女性的骨折風險，而男性不會^{36,37}。而其中最近在 2014 發表的文獻中收錄了 24,544 受試者，結果不僅顯示在女性有較高的骨折相對風險，亦比較在骨質密度的改變，TZD 比其他糖尿病藥物在女性病患的腰椎、股骨頸、髖部都有統計意義且較大程度的骨骼流失³⁷。

而 PPAR- γ 主要調節脂肪、葡萄糖、和胰島素的代謝，同時它在骨骼代謝和細胞分化上也是很重要的角色。PPAR-r 蛋白有兩種異構物，PPAR- γ 1 和 PPAR- γ 2。TZD 主要作用在細胞核內 PPAR- γ 2 的接受器上，則可刺激骨髓間葉幹細胞(mesenchymal stem cell)，誘導脂肪細胞分化，抑制造骨細胞分化，並且增加發炎性

RANKL 的表現並促進噬骨細胞生成(osteoclastogenesis)^{38,39,40}。許多研究顯示 rosiglitazone 活化 PPAR- γ 會降低骨質密度、骨骼體積、改變骨骼的微結構^{38,41,42}。

在動物實驗發現老化及雌激素缺乏會加速使用 rosiglitazone 所造成的骨質流失^{38,42}，所以在使用 TZD 藥物時應考量其可能增加骨折的風險。也因為現有 TZD 的副作用，國際藥界計畫另外也在努力研發 PPAR- γ 的新型調節劑 netoglitazone、INT131、MSDC-0602，維持降血糖的功效，減少對骨骼的影響，但仍在動物實驗階段，仍需更多的臨床研究去探討潛在對骨骼的副作用⁴³⁻⁴⁵。

Sulfonylurea，主要作用是增加胰島素的分泌。ADOPT 研究和 Rochester 研究都指出使用 glibenclamide 對骨骼影響和骨折風險沒有影響^{46,47}，但是在 ADOPT 研究發現 glibenclamide 的治療會降低血液中骨骼生成指標(P1NP)⁴⁸。使用 sulfonylurea 最常發生的併發症就是低血糖，尤其是在老年人身上，當低血糖發生時就容易跌倒，進而增加骨折。近日有篇大型的系統性回顧，探討在老年糖尿病患在使用 sulfonylurea 時跌倒與跌倒相關的骨折之間的風險性。Lapane 等人發現眾多的研究並沒有顯示用 sulfonylurea 藥物會增加跌倒或骨折的風險⁴⁹，但此篇回顧分析有很多限制，而且多數的研究原本的設計並不是直接去評估 sulfonylurea 在跌倒及骨折的風險。

近年來發展出許多新機轉的降血糖藥物，以 GLP-1 促效劑和 DPP-4 抑制劑兩種藥品最為人注意，GLP-1 促效劑除了有效降低血糖，也有減重的功效。目前台灣有 exenatide (商品名 Byetta)，liraglutide (商品名 Vitoza)，dulaglutide (商品名 Trulicity)。當人體進食後，腸道 L 細胞會分泌腸泌素(incretin)—GLP-1，會刺激 β 細胞分泌胰島素，抑制 α 細胞分泌昇糖素，進而達到降血糖的效果，但不久就會被 DPP-4 酵素分解。除了血糖調整，在骨骼代謝上也扮演重要的角色⁵⁰⁻⁵²。

然而在動物實驗上認為腸泌素有助於骨骼合成的功效，但在人類的研究上 GLP-1 促效劑

對骨骼的影響卻相對少。在 Mabileau 等學者發表的統合分析文獻中發現第二型糖尿病患使用 GLP-1 促效劑對於骨折的風險與其他降血糖藥物相比沒有影響⁵³。在最近一篇 Su B 等學者發表的統合分析探討 GLP-1 促效劑和骨折風險的相關性，其中使用 liraglutide 有助於減少骨折的風險 (O.R.=0.38, 95% CI 0.17-0.87)，而 exenatide 治療的病人有高達兩倍的骨折風險 (O. R.=2.09, 95% CI 1.03-4.21)⁵⁴。值得注意的是，使用 exenatide 的病人因為有較多的體重減輕、較高的糖化血色素、及可能發生低血糖的情況，進而可能導致病人容易有較高的骨折風險。但是本篇研究因有較低的骨折樣本數，研究介入時間較短，故無法真正的去判定 GLP-1 促效劑對於骨折的風險的影響。因此在使用 GLP-1 促效劑時要平衡降血糖的益處和對骨骼的傷害，還需要更多臨床研究去探討其藥物對骨骼的影響。

在一篇大型的統合分析研究中，發現使用 DPP-4 抑制劑可以相對降低病人的骨折風險 (O. R.=0.60, 95% CI 0.37-0.99, P = 0.045)⁵⁵。但在另篇回溯性的世代研究⁵⁶，研究者利用英國的 Clinical Practice Research Datalink (CPRD) 資料庫分析 2007~2012 年的資料，發現 DPP-4 抑制劑並不會與骨折風險有相關性，但本研究中使用 DPP-4 抑制劑治療時間其實不長，只有 1.3 年，可能無法真正的去探討與骨折風險的相關性，故需要更多的研究，及更長期 DPP-4 抑制劑使用，方能探討本類藥物對骨骼的可能影響。

目前 SGLT-2 抑制劑是第二型糖尿病治療的新熱門選擇，透過將葡萄糖由腎臟尿液中排出的機制，來達到降血糖的治療效果，目前已上市的 SGLT2 抑制劑包括了 Empagliflozin (商品名 Jardiance)，Dapagliflozin (商品名 Forxiga) 和 Canagliflozin (台灣未上市)，這類藥物有減輕體重的功效，但同時因為利尿且尿糖增加的效果使得泌尿道和生殖器感染風險上升，也因為有輕度的脫水作用，所以在腎功能不全的患者使用時要特別注意⁵⁷。因為 SGLT2 抑制劑會影響鈣磷離子變化，可能進一步干擾骨骼代謝，

Ljunggren 等學者進行雙盲安慰劑控制研究，探討第二型糖尿病患使用 dapagliflozin 藥物對骨骼生成或再吸收的指標上的變化⁵⁸。研究中指出有些微增加血中的磷和鎂離子的濃度，但是在鈣離子或 25OH-vitamin D 或副甲狀腺濃度卻沒有改變。此外，骨骼代謝指標 (P1NP, CTX) 和骨質密度在 50 週的 dapagliflozin 治療療程下亦沒有呈現統計學上的差別。相反的，在一篇研究腎功能不全糖尿病患者使用 dapagliflozin 的文獻中，顯示有較高的骨折風險，而且與藥物劑量有關，5 位骨折病患使用 5mg dapagliflozin 的劑量，其餘 8 位則是 10mg 的劑量⁵⁹。另外去年美國食藥署根據研究報告，警告 canagliflozin 會增加相對 35% 的骨折風險⁶⁰。目前仍不清楚這樣的風險是藥物所致還是研究本身參加者特性，Taylor 等學者提出 SGLT-2 抑制劑可能造成骨骼代謝的不佳影響可能的機制⁶¹。藥物在近曲小管阻擋 SGLT-2 的作用，降低鈉離子的運輸，進一步促使鈉磷共同運輸蛋白增加血中磷離子的濃度。因此刺激副甲狀腺體的分泌，促進骨骼吸收。SGLT-2 抑制劑藥物是否對骨骼代謝有其副作用，仍需要更長期的研究觀察分析。

糖尿病患者骨質疏鬆症的治療

目前沒有一致的糖尿病患相關骨鬆或骨折的治療指引，Hofbauer 等人建議第一型糖尿病患者應該有適當的血糖控制，預防並及早評估視網膜病變，神經病變，腎病變，和血管疾病等併發症。而第二型糖尿病患者更要及早視力檢查、規律的運動增強肌肉的力量，當有其他可能相關的疾病，如甲狀腺功能異常、腸道消化不良，更應及早檢查骨質密度⁶²。

糖尿病患者在治療骨質疏鬆症的策略與非糖尿病患者應當相同。根據美國國家骨鬆基金會 NOF (National Osteoporosis Foundation) 指引⁶³，骨質疏鬆症之預防與治療包括從生活型態上的改變，如適量攝取維生素 D (每日 800-1000 IU)、鈣劑 (每日 1000-1200 毫克)；從事足量日照與負重運動，如快走、慢跑、太極拳，以增強骨骼和改善病患的平衡感；戒煙，戒酒和其他不良生活習慣。年老患者更應在日常生

活中預防跌倒，評估可能的跌倒危險因子，改善居家環境。若經檢查診斷為骨質疏鬆症，或評估後具有高骨折風險者，應及早使用骨質疏鬆藥物進行治療。

目前只有少數的臨床試驗在探討如何治療糖尿病相關的骨骼強度不足，但有研究指出糖尿病患者對於抗破骨類藥物的反應與非糖尿病患相同。例如，在 MORE (Multiple Outcomes of Raloxifene Evaluation) study 中發現 raloxifene 在降低脊椎骨骨折的風險與糖尿病無關⁶⁴。另外，alendronate 在治療上，無論患者是否有糖尿病史，都能改善脊椎和髖部的骨質密度⁶⁵。在丹麥境內針對 16524 名糖尿病患進行的研究發現雙磷酸鹽類和 raloxifene 等藥物的抗骨折療效在糖尿病患者與對照組間沒有差異，另外第一型糖尿病患者與第二型糖尿病患者相比亦沒有差別⁶⁶。

治療骨質疏鬆症的藥物種類越來越多，目前以雙磷酸鹽類為治療主流。但是有動物研究發現，高濃度的雙磷酸鹽治療會造成糖化終產物 (advanced glycation end products, AGE) 增加，進而改變骨基質的品質降低骨骼強度^{67,68}，另外，在長達 3 年使用 incadronate 的狗身上，發現 pentosidine 的含量增加，這些發現都推斷長期或高劑量使用雙磷酸鹽⁶⁹，可能會造成雙磷酸鹽相關的非典型骨折⁷⁰，但在臨床上這種藥物不良反應事件的風險率是很低的，尚需更多研究探討。

日本學者山岸昌一提出糖尿病患者骨骼疾病的可能機轉⁷¹，糖化終產物-糖化終產物受器-氧化壓力軸 (AGE-RAGE-oxidative stress axis) 在造骨細胞與噬骨細胞扮演重要的角色，最終降低骨質密度，造成骨質疏鬆症。因此，若能抑制糖化終產物的生成、抑制糖化終產物-糖化終產物受器-氧化壓力軸，或許對於糖尿病患者在骨質疏鬆症預防治療上可以提供另外治療策略。依據目前的文獻，所有治療骨鬆的藥物，對糖尿病患者一樣有效，並不建議特別考慮。

結 論

隨著高齡人口的增加和生活型態的改變，糖尿病和骨質疏鬆症兩者的關係錯綜複雜，並且糖尿病本身就是骨折的一項高度風險因子，治療最重要的是及早發現高骨折風險群，避免使用可能會惡化骨質的藥物，當確定為高骨折風險者，及早開始服用骨鬆藥物、補充維生素 D 和鈣片，對糖尿病患者的照護不該只侷限在血糖控制上，應該全方面的避免其他併發症的共同產生。

參考文獻

1. Chie WC, Yang RS, Liu JP, Tsai KS. High incidence rate of hip fracture in Taiwan: Estimated from a nationwide health insurance database. *Osteoporosis Int* 2004; 15: 998-1002.
2. Schwartz AV. Association of BMD and FRAX score with risk of fracture in older adults with type 2 diabetes. *JAMA* 2011; 305: 2184-2192.
3. Giangregorio LM, Leslie WD, Lix LM, et al. FRAX underestimates fracture risk in patients with diabetes. *J Bone Miner Res* 2012; 27: 301-8.
4. Espallargues M, Sampietro-Colom L, Estrada MD, et al. Identifying bone-mass-related risk factors for fracture to guide bone densitometry measurements: A systematic review of the literature. *Osteoporosis Int* 2001; 12: 811-22.
5. Vestergaard P. Discrepancies in bone mineral density and fracture risk in patients with type 1 and type 2 diabetes—a meta-analysis. *Osteoporosis Int* 2006; 18: 427-44.
6. Janghorbani M, Van Dam RM, Willett WC, Hu FB. Systematic review of type 1 and type 2 diabetes Mellitus and risk of fracture. *Am J Epidemiol* 2007; 166: 495-505.
7. HUI SL, EPSTEIN S, JOHNSTON CC. A prospective study of bone mass in patients with type I Diabetes. *J Clin Endocrinol Metab* 1985; 60: 74-80.
8. Weber G, Beccaria L, de' Angelis M, Mora S, Galli L, Cazzuffi MA, Turba F. Bone mass in young patients with type I diabetes. *Bone Miner* 1990; 8: 23-30.
9. Barrett-Connor E. Sex differences in osteoporosis in older adults with non-insulin-dependent diabetes mellitus. *JAMA* 1992; 268: 3333-7.
10. Ma L, Oei L, Jiang L, Estrada K, Chen H, Wang Z, et al. Association between bone mineral density and type 2 diabetes mellitus: A meta-analysis of observational studies. *EJE* 2012; 27: 319-32.
11. Strotmeyer ES, Cauley JA, Schwartz AV, et al. Diabetes is associated independently of body composition with BMD and bone volume in older white and black men and women: The health, aging, and body composition study. *J Bone Miner Res* 2004; 19: 1084-91.

12. de Liefde II, van der Klift M, de Laet CEDH, van Daele PLA, Hofman A, Pols HAP. Bone mineral density and fracture risk in type-2 diabetes mellitus: The Rotterdam study. *Osteoporosis Int* 2005; 16: 1713-20.
13. Oei L, Zillikens MC, Dehghan A, et al. High bone mineral density and fracture risk in type 2 diabetes as skeletal complications of inadequate glucose control: The Rotterdam study. *Diabetes Care* 2013; 36: 1619-28.
14. Keegan THM, Schwartz AV, Bauer DC, Sellmeyer DE, Kelsey JL. Effect of Alendronate on bone mineral density and biochemical markers of bone turnover in type 2 diabetic women: The fracture intervention trial. *Diabetes Care* 2004; 27: 1547-53.
15. Khalil N, Sutton-Tyrrell K, Strotmeyer ES, et al. Menopausal bone changes and incident fractures in diabetic women: A cohort study. *Osteoporosis Int* 2010; 22: 1367-76.
16. Schwartz AV, Ewing SK, Porzig AM, et al. Diabetes and change in bone mineral density at the hip, Calcaneus, spine, and radius in older women. *Front Endocrinol* 2013; 4.
17. 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.
18. Saito M, Marumo K. Effects of collagen Crosslinking on bone material properties in health and disease. *Calcif Tissue Int* 2015; 97: 242-61.
19. Tang SY, Zeenath U, Vashishth D. Effects of non-enzymatic glycation on cancellous bone fragility. *Bone* 2007; 40: 1144-51.
20. Massé PG, Pacifique MB, Tranchant CC, et al. Bone metabolic abnormalities associated with well-controlled type 1 diabetes (IDDM) in young adult women: A disease complication often ignored or neglected. *JACN* 2010; 29: 419-29.
21. Dienelt A, zur Nieden NI. Hyperglycemia Impairs Skeletogenesis from embryonic stem cells by affecting Osteoblast and Osteoclast differentiation. *Stem Cells Dev* 2011; 20: 465-74.
22. Starup-Linde J, Eriksen SA, Lykkeboe S, Handberg A, Vestergaard P. Biochemical markers of bone turnover in diabetes patients—a meta-analysis, and a methodological study on the effects of glucose on bone markers. *Osteoporosis Int* 2014; 25: 1697-708.
23. Henriksen DB, Alexandersen P, Bjarnason NH, et al. Role of gastrointestinal hormones in Postprandial reduction of bone Resorption. *J Bone Miner Res* 2003; 18: 2180-9.
24. Leslie WD, Lix LM, Prior HJ, Derksen S, Metge C, O'Neil J. Biphasic fracture risk in diabetes: A population-based study. *Bone* 2007; 40: 1595-601.
25. Viégas M, Costa C, Lopes A, Griz L, Medeiro M, Bandeira F. Prevalence of osteoporosis and vertebral fractures in postmenopausal women with type 2 diabetes mellitus and their relationship with duration of the disease and chronic complications. *J Diabetes Complications* 2011; 25: 216-21.
26. Strotmeyer ES, Cauley JA, Schwartz AV, et al. Reduced peripheral nerve function is related to lower hip BMD and Calcaneal QUS in older white and black adults: The health, aging, and body composition study. *J Bone Miner Res* 2006; 21: 1803-10.
27. Cruz-Jentoft AJ, Baeyens JP, Bauer JM, et al. Sarcopenia: European consensus on definition and diagnosis: Report of the European working group on Sarcopenia in older people. *Age Ageing* 2010; 39: 412-23.
28. Iolascon G, Giamattei MT, Moretti A, Di Pietro G, Gimigliano F, Gimigliano R. Sarcopenia in women with vertebral fragility fractures. *Aging Clin Exp Res* 2013; 25: 129-31.
29. Oliveira A, Vaz C. The role of sarcopenia in the risk of osteoporotic hip fracture. *Clin Rheumatol* 2015; 34: 1673-80.
30. Hong W, Cheng Q, Zhu X, et al. Prevalence of Sarcopenia and its relationship with sites of fragility fractures in elderly Chinese men and women. *PLoS One* 2015; 10: e0138102.
31. Jang WG, Kim EJ, Bae I-H, et al. Metformin induces osteoblast differentiation via orphan nuclear receptor SHP-mediated transactivation of Runx2. *Bone* 2011; 48: 885-93.
32. Kanazawa I, Yamaguchi T, Yamamoto M, Sugimoto T. Relationship between treatments with insulin and oral hypoglycemic agents versus the presence of vertebral fractures in type 2 diabetes mellitus. *J Bone Miner Metab* 2010; 28: 554-60.
33. Colhoun HM, Object object, Livingstone SJ, et al. Hospitalised hip fracture risk with rosiglitazone and pioglitazone use compared with other glucose-lowering drugs. *Diabetologia* 2012; 55: 2929-37.
34. Vestergaard P, Rejnmark L, Mosekilde L. Diabetes and its complications and their relationship with risk of fractures in type 1 and 2 diabetes. *Calcif Tissue Int* 2008; 84: 45-55.
35. Kahn SE, Haffner SM, Heise MA, et al. Glycemic durability of Rosiglitazone, Metformin, or Glyburide Monotherapy. *N Engl J Med* 2006; 355: 2427-43.
36. Loke YK, Singh S, Furberg CD. Long-term use of thiazolidinediones and fractures in type 2 diabetes: A meta-analysis. *CMAJ* 2009; 180: 32-9.
37. Zhu Z-N, Jiang Y-F, Ding T. Risk of fracture with thiazolidinediones: An updated meta-analysis of randomized clinical trials. *Bone* 2014; 68: 115-23.
38. Lazarenko OP, Rzonca SO, Hogue WR, Swain FL, Suva LJ, Lecka-Czernik B. Rosiglitazone induces decreases in bone mass and strength that are reminiscent of aged bone. *Endocrinology* 2007; 148: 2669-80.
39. Wan Y, Chong L-W, Evans RM. PPAR- γ regulates osteoclastogenesis in mice. *Nat Med* 2007; 13: 1496-503.
40. Sun H, Kim JK, Mortensen R, Mutyaba LP, Hankenson KD, Krebsbach PH. Osteoblast-Targeted suppression of PPAR γ increases osteogenesis through activation of mTOR signaling. *Stem Cells* 2013; 31: 2183-92.
41. Rzonca SO, Suva LJ, Gaddy D, Montague DC, Lecka-Czernik B. Bone is a target for the Antidiabetic compound Rosiglitazone. *Endocrinology* 2004; 145: 401-6.
42. Sottile V, Seuwen K, Kneissel M. Enhanced marrow Adipogenesis and bone Resorption in estrogen-deprived rats treated with the PPAR γ Agonist BRL49653 (Rosiglitazone). *Calcif Tissue Int* 2004; 75: 329-37.
43. Lazarenko OP, Rzonca SO, Suva LJ, Lecka-Czernik B. Netoglitazone is a PPAR- γ ligand with selective effects on bone and fat. *Bone* 2006; 38: 74-84.
44. Lee DH, Huang H, Choi K, Mantzoros C, Kim YB. Selective

- PPAR modulator INT131 normalizes insulin signaling defects and improves bone mass in diet-induced obese mice. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2012; 302: E552-60.
45. Fukunaga T, Zou W, Rohatgi N, Colca JR, Teitelbaum SL. An Insulin-Sensitizing Thiazolidinedione, which minimally Activates PPAR γ , does not cause bone loss. *J Bone Miner Res* 2015; 30: 481-8.
46. Melton LJ, Leibson CL, Achenbach SJ, Therneau TM, Khosia S. Fracture risk in type 2 diabetes: Update of a population-based study. *J Bone Miner Res* 2008; 23:1334-42.
47. Kahn SE, Haffner SM, Heise MA, et al. Glycemic durability of rosiglitazone, metformin, or glyburide monotherapy. *N Engl J Med* 2006; 355: 2427-43.
48. Lecka-Czernik B. Safety of Antidiabetic therapies on bone. *Clin Rev Bone Miner Metab* 2012; 11: 49-58.
49. Lapane KL, Yang S, Brown MJ, Jawahar R, Pagliasotti C, Rajpathak S. Sulfonylureas and risk of falls and fractures: A systematic review. *Drugs Aging* 2013; 30: 527-47.
50. Clowes JA, Khosla S, Eastell R. Potential role of Pancreatic and Enteric hormones in regulating bone turnover. *J Bone Miner Res* 2005; 20: 1497-506.
51. Xie D, Zhong Q, Ding K-H, et al. Glucose-dependent insulinotropic peptide-overexpressing transgenic mice have increased bone mass. *Bone* 2007; 40: 1352-60.
52. Zhong Q, Itokawa T, Sridhar S, Ding K, et al. Effects of glucose-dependent insulinotropic peptide on osteoclast function. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2006; 292: E543-8.
53. Mabileau G, Mieczkowska A, Chappard D. Use of glucagon-like peptide-1 receptor agonists and bone fractures: A meta-analysis of randomized clinical trials (胰高血糖素样肽-1受体激动剂的使用与骨折的关系：一项对随机临床试验的meta分析). *J Diabetes* 2013; 6: 260-6.
54. 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* 2014; 48: 107-15.
55. Monami M, Dicembrini I, Antenore A, Mannucci E. Dipeptidyl Peptidase-4 inhibitors and bone fractures: A meta-analysis of randomized clinical trials. *Diabetes Care* 2011; 34: 2474-6.
56. Driessen JHM, van Onzenoort HAW, Henry RMA, et al. Use of dipeptidyl peptidase-4 inhibitors for type 2 diabetes mellitus and risk of fracture. *Bone* 2014; 68: 124-30.
57. 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.
58. 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.
59. Kohan DE, Fioretto P, Tang W, List JF. Long-term study of patients with type 2 diabetes and moderate renal impairment shows that dapagliflozin reduces weight and blood pressure but does not improve glycemic control. *Kidney Int* 2014; 85: 962-71.
60. Mikhail, N. Place of sodium-glucose co-transporter type 2 inhibitors for treatment of type 2 diabetes. *World J Diabetes* 2014; 5: 854-9.
61. Taylor SI, Blau JE, Rother KI. Possible adverse effects of SGLT2 inhibitors on bone. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2015; 3: 8-10.
62. Hofbauer LC, Brueck CC, Singh SK, Dobnig H. Osteoporosis in patients with diabetes Mellitus. *J Bone Miner Res* 2007; 22: 1317-28.
63. Cosman F, de Beur SJ, LeBoff MS, et al. Clinician's guide to prevention and treatment of osteoporosis. *Osteoporosis Int* 2014; 25: 2359-81.
64. Johnell O, Kanis JA, Black DM, et al. Associations between baseline risk factors and vertebral fracture risk in the multiple outcomes of Raloxifene evaluation (MORE) study. *J Bone Miner Res* 2004; 19: 764-72.
65. Keegan THM, Schwartz AV, Bauer DC, Sellmeyer DE, Kelsey JL. Effect of Alendronate on bone mineral density and biochemical markers of bone turnover in type 2 diabetic women: The fracture intervention trial. *Diabetes Care* 2004; 27: 1547-53.
66. Vestergaard P, Rejnmark L, Mosekilde L. Are Antiresorptive drugs effective against fractures in patients with diabetes? *Calcif Tissue Int* 2010; 88: 209-14.
67. Allen MR, Gineyts E, Leeming DJ, Burr DB. Bisphosphonates alter trabecular bone collagen cross-linking and isomerization in beagle dog vertebra. *Osteoporosis Int* 2007; 19: 329-37.
68. Tang SY, Allen MR, Phipps R, Burr DB, Vashishth D. Changes in non-enzymatic glycation and its association with altered mechanical properties following 1-year treatment with risendronate or alendronate. *Osteoporosis Int* 2008; 20: 887-94.
69. Saito M, Mori S, Mashiba T, Komatsubara S, Marumo K. Collagen maturity, glycation induced-pentosidine, and mineralization are increased following 3-year treatment with incadronate in dogs. *Osteoporosis Int* 2008; 19: 1343-54.
70. Shane E, Burr D, Ebeling PR, et al. Atypical subtrochanteric and diaphyseal femoral fractures: Report of a task force of the american society for bone and mineral research. *J Bone Miner Res* 2010; 25: 2267-94.
71. Yamagishi S. Role of advanced Glycation end products (AGEs) in osteoporosis in diabetes. *Curr Drug Targets* 2011; 12: 2096-102.

Sweet and Fragile — Relationship between Diabetes and Osteoporosis

Shu-Ting Wu^{1,3}, Tse-Ying Chen^{2,3}, Chia-Jen Tsai^{2,3}, and Jung-Fu Chen^{2,3}

*¹Department of Internal Medicine, ²Division of Metabolism,
Kaohsiung Chang Gung Memorial Hospital;*

³Chang Gung University College of Medicine, Kaohsiung, Taiwan

As the number of older adults in the population rises and lifestyle changes, the prevalence of diabetes and osteoporosis is expected to increase. Substantial studies have investigated the relationship between diabetes and osteoporosis. There is growing evidence indicate the diabetes mellitus is associated with greater fracture risk, and the pathophysiology of diabetic bone disease is partially understood. Currently, standard diagnostic tools for fracture prediction tend to underestimate the fracture risk of patients with diabetes. Contributing factors to increased fracture risk in diabetes is complicated and multifactorial. The “AGEs-RAGE-oxidative stress system” is one of pathophysiological role in decreased BMD and increased bone fragility in diabetes. Complications of diabetes, such as retinopathy, neuropathy, and vascular complications are also related to the risk of fracture. Several studies have described that antidiabetic drugs are indispensable for glycemic control, and they also modulate the bone metabolism and fracture risk. Strategies to prevent and treatment osteoporosis in patients with diabetes are the same as for those without diabetes. (J Intern Med Taiwan 2017; 28: 65-73)