

糖尿病與骨質疏鬆症

郭仁富 杜思德

彰化基督教醫院鹿基分院 內分泌新陳代謝科

摘要

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已是國內的重要流行病。越來越多的研究證實糖尿病和骨質疏鬆症之間的關聯性。糖尿病患者有較高的骨折風險，但確切的機轉目前仍沒有定論。骨骼生成不足或骨骼代謝轉換減少、骨骼結構的改變、視網膜病變和神經病變增加跌倒的風險、降血糖藥物的使用（如 thiazolidinediones）都可能是原因之一。中軸型的雙能量 X 光吸收儀 (dual energy X-ray absorptiometry, DXA) 測量的骨質密度是目前骨質疏鬆症的診斷依據，但骨質密度在糖尿病患者無法完整預估骨折風險，搭配 fracture risk assessment tool (FRAX) 可以補 DXA 的不足。充分之鈣質和維生素 D 的攝取、規律的運動、適當的血糖控制可以降低骨折的風險。雖然證據有限，骨鬆藥物 (bisphosphonates、raloxifen) 降低骨折風險的效果在糖尿病患者似乎是沒有差異，在第 1 型或第 2 型糖尿病患者亦沒有差別。

關鍵詞：糖尿病 (Diabetes)
骨質疏鬆症 (Osteoporosis)
雙能量 X 光吸收測量儀 (Dual energy X-ray absorptiometry, DXA)

根據行政院衛生署「國民營養健康狀況變遷調查計畫」結果顯示，糖尿病的盛行率已由 1993~1996 年的 5.33% 上升到 2005~2008 年的 9.05%。男性的糖尿病盛行率由 1993~1996 年的 4.28%，到 2005~2008 年的 10.91%，女性的盛行率由 1993~1996 年的 6.43%，到 2005~2008 年的 7.23%。不論男女，年齡愈高糖尿病盛行率就愈高，19~44 歲的盛行率低於 5%，但是到了 45~64 歲女性超過 10%，男性更是超過 18%，老年人 (> 65 歲) 男女性的盛行率更分別達到 27.7% 與 24%¹。此次調查計畫亦針對 1,121 位 19 歲以上民眾，進行雙能量 X 光吸收測量儀

(dual energy X-ray absorptiometry, DXA) 掃描並分析，結果顯示：女性骨質疏鬆多比男性嚴重，且年齡越大越嚴重 (表一)²。

在中國大陸，糖尿病的盛行率為 9.7% (男性為 10.6%，女性為 8.8%)，糖尿病前期的盛行率為 15.5% (男性為 16.1%，女性為 14.9%)，也就是說有 9 千 2 百 40 萬個大陸人有糖尿病，1 億 4 千 8 百 20 萬個大陸人為糖尿病前期。糖尿病的盛行率隨年齡的增加而增加，60 歲以上者高達 20.4%³。骨質疏鬆症在中國大陸的盛行率介於 6.6~19.3%，骨折的盛行率為 5.1~26.6%，因研究方法、地區、性別、測量骨質密度的部

表一：民國 93-97 年國民營養健康狀況變遷調查

骨質疏鬆 (Osteoporosis)				
	腰椎部位	股骨頸部位	前臂部位	其他部位
男性	4.3%	10.7%	11.6%	22.6%
女性	12.6%	12.1%	25.0%	41.2%
低骨密度 (Low bone mass)				
	腰椎部位	股骨頸部位	前臂部位	其他部位
男性	28.8%	53.0%	22.7%	
女性	34.7%	41.4%	26.1%	

說明：1. 行政院衛生署委託中央研究院執行國民營養健康狀況變遷調查，由中央研究院生物醫學科學研究所潘文涵研究員及調查研究專題中心杜素豪副研究員共同主持，於民國 93 年規劃，94 年到 97 年進行調查，由中央研究院生物醫學科學研究所協同中央研究院調查專題中心執行，訓練及督導專職訪員至 48 個鄉鎮市區進行訪查。目的在探討 0-6 歲、19 歲以上之年齡性別層的飲食、營養及健康狀況。於調查時利用雙能量 X 光吸收測量儀，對受訪之個案進行全身骨質密度檢測，以得知國人之腰椎、股骨頸、及前臂三特定部位骨質疏鬆現況。

2. 此次調查針對 1,121 位 19 歲以上民眾，進行骨密度掃描並分析，結果顯示：男性骨密度皆高於女性，且鉀、菸鹼酸、維生素 B12 攝取量和每星期日光曝曬率，與女性骨密度有正相關，男性前臂骨密度亦和維生素 B12 攝取量及維生素 D 的營養狀況成正相關。此外，研究報告顯示 241 位 50 歲以上者，有「骨質疏鬆」或未達骨質疏鬆但已屬「低骨密度」者分析資料如附表 1，調查發現：女性具有骨質疏鬆者之比例，較男性高。

位而有所不同⁴。在香港，50 歲以上的婦女有 34.1~37% 其脊椎符合骨質疏鬆症，同年齡層的男性則有 7%⁴。

因此可以看出隨著人口快速增加、老化和生活形態的改變，糖尿病和骨質疏鬆症已不再只是西方國家的議題，海峽兩岸，面臨同樣的挑戰⁵。

糖尿病和骨質疏鬆症兩個疾病看似不相干卻有許多共通點：兩者的發生率都持續上升、兩者都有眾多的致病因子、初期症狀都不明顯，但假以時日都會大大影響生活品質。隨著人類平均壽命不斷延長，糖尿病和骨質疏鬆症的發生率、併發症及醫療支出也快速攀升⁶。近年來，許多證據更顯示糖尿病與骨質疏鬆症是息息相關的⁷⁻⁸。

糖尿病與骨折

大多數的研究都發現糖尿病患者有較高的骨折風險，骨折的部位以髌部為大宗⁹。新加坡一項收錄 63,257 位華人，追蹤 12 年的研究證實糖尿病患者發生髌部骨折的相對風險幾乎是沒有糖尿病者的 2 倍 (relative risk 1.98, 95% CI 1.71-2.29)。罹患糖尿病時間小於 5 年者，髌部

骨折的相對風險為 1.40 (95% CI 1.08-1.82)；罹患糖尿病時間超過 15 年者，髌部骨折的相對風險增為 2.66 (95% CI 2.04-3.47)¹⁰。

DXA 顯示第 1 型糖尿病患者的骨質密度較低，但髌部骨折的相對風險 (RR=6.94, 95% CI 3.25-14.78) 遠高於骨質密度的預估值，這表示除了骨質密度之外還有其他因素會影響骨骼強度 (bone strength)¹¹。Schwartz AV 等人分析 3 項研究 (包括 Study of Osteoporotic Fractures [December 1998-July 2008]；Osteoporotic Fractures in Men Study [March 2000-March 2009]；Health, Aging, and Body Composition study [April 1997-June 2007])。共收錄了 9,449 位女性，7,436 位男性。)發現，第 2 型糖尿病患者，不論是男性或女性，股骨頸部位的 T score 都比沒有糖尿病者來得高。在控制了年齡後，股骨頸部位的 T score 每減少 1 單位，第 2 型糖尿病的女性患者髌部骨折的相對風險 (age-adjusted hazard ratios) 增為 1.88 (95% CI 1.43-2.48)，非脊椎骨折 (nonspine fracture) 的相對風險增為 1.52 (95% CI 1.31-1.75)；男性患者髌部骨折的相對風險增為 5.71 (95% CI 3.42-9.53)，非脊椎骨折的相對風險增為 2.17 (95% CI 1.75-2.69)¹²。大陸

的研究發現，身體質量指數 (body mass index, BMI) $<25\text{kg}/\text{m}^2$ 的停經後婦女合併第 2 型糖尿病患者其髌部、股骨頸部位的骨質密度比沒有糖尿病患者來得低，BMI $\geq 25\text{kg}/\text{m}^2$ 的停經後婦女則無此差異。在停經後婦女合併第 2 型糖尿病的患者中，BMI $<25\text{kg}/\text{m}^2$ 者其髌部、股骨頸部位的骨質密度不足 (osteopenia) 或骨質疏鬆的比例都比 BMI $\geq 25\text{kg}/\text{m}^2$ 者來的高¹³。雖然第 2 型糖尿病患者的骨折風險較一般人高，但骨質密度卻可能減少、正常或增加。綜合上述研究顯示，骨質密度在糖尿病患者無法完整反映骨折風險¹⁴。

機 轉

高血糖引起的多尿會增加鈣和磷的流失。不論是第 1 型還是第 2 型糖尿病的患者都比一般人更容易維生素 D 缺乏¹⁵。高血糖會抑制噬骨細胞 (osteoclast) 和造骨細胞 (osteoblast) 的分化與成熟¹⁶。高血糖、氧化壓力 (oxidative stress) 和醣化作用 (nonenzymatic glycation) 產生的醣化終極產物 (advanced glycation end-product, AGE) 會與第一型膠原質 (type 1 collagen) 產生交叉結合 (cross-link) 而改變骨骼結構¹⁷。

第 1 型糖尿病患者的骨骼改變主要是由於骨骼生成 (bone formation) 不足而非骨質吸收 (bone resorption) 過多。在發病初期，高血糖加上趨發炎性細胞激素 (pro-inflammatory cytokines)，包括腫瘤壞死因子 (tumor necrosis factor- α , TNF- α) 增加，導致造骨細胞活性的減少和死亡¹⁸。持續的高血糖會增加氧化壓力，引發骨髓的微血管病變 (microangiopathy)¹⁹，增加造骨細胞的死亡和骨髓的脂肪化 (adiposity)。實驗證實胰島素對骨骼有增生 (anabolic) 的效果，胰島素不足會減少造骨細胞的數量和活性，降低骨骼代謝轉換 (turnover)。胰島素對骨骼的調控可能是藉由 IGF-1 (insulin growth factor 1) 途徑。胰島素會抑制 IGFBP-1 (IGF binding protein-1) 在造骨細胞的表現，胰島素缺乏時會導致 IGFBP-1 增加而減少游離的 IGF-1，使得骨骼生成減少。研究發現，30~40 歲的第 1 型糖尿病患者骨質不足和骨質疏鬆的比例為對照組的兩倍，腰椎第 1

節、第 2 節、第 1-2 節和股骨華德氏三角 (femur Ward's triangle) 的骨質密度低於對照組。與對照組相比，第 1 型糖尿病婦女血中鈣離子濃度較高，維生素 D [$1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$] 濃度較低，副甲狀腺素濃度與對照組沒有差異。代表骨骼生成因子的骨鈣素 (osteocalcin) 和 IGF-1 減少，而代表骨骼再吸收的生化指標 urinary deoxypyridinoline 與對照組沒有差異²⁰。

Shu A 等人發現，停經後的第 2 型糖尿病婦女 DXA 測得的骨質密度與對照組沒有差異，電腦斷層掃描 (quantitative computed tomography, QCT) 顯示第 2 型糖尿病患者脛骨 (tibia) 的皮質骨橫切面小於對照組²¹。其他的研究發現第 2 型糖尿病患者的海綿骨密度 (trabecular volumetric density) 較高，皮質骨密度 (cortical density) 與一般人相似，骨骼體積 (bone volume) 和橫切面 (cross-sectional area) 則較低²²⁻²⁴。海綿骨的密度較高可以補橫切面減少的不足，使骨骼維持正常的抗壓性 (compressive bone strength)。但皮質骨密度和橫切面都減少，使得骨骼抗彎曲 (bending) 的能力變差而易骨折。

Shu A 等人亦發現，停經後的第 2 型糖尿病患者 P1NP (procollagen type I amino-terminal propeptide) 和骨鈣素的血中濃度都比對照組低 (P1NP 34.3 ± 16 vs. 57.3 ± 28 ng/ml, $p=0.005$ ；骨鈣素 4.5 ± 2 vs. 6.2 ± 2 nmol/L, $p=0.001$)，CTX (C-terminal telopeptides of Type I collagen) 和 NTX (N-telopeptide) 的血中濃度則沒有差異²¹。大陸的研究也顯示，第 2 型糖尿病患者骨鈣素的濃度低於對照組 ($P < 0.05$)，尤其是在 BMI $\geq 25\text{kg}/\text{m}^2$ 的患者¹³。這表示第 2 型糖尿病患者骨質疏鬆症是因骨骼生成不足或骨骼代謝轉換減少。

Rotterdam study 發現在第 2 型糖尿病已接受降血糖藥物治療的患者其骨折的風險較高 (RR 1.69, 95% CI 1.16-2.46)，但在新診斷為第 2 型糖尿病的患者其骨折風險與一般人無異 (RR 1.01, 95% CI 0.68-1.52)，而葡萄糖不耐 (impaired glucose tolerance, IGT) 的患者甚至有較低的非脊椎骨折風險 (RR 0.80, 95% CI 0.63-1.00)²⁵。加拿大的研究亦發現新診斷為第 2 型糖尿病的患者骨折風險較低，病齡超過 5 年以上者骨折

風險高於一般人²⁶。從這些結果顯示，葡萄糖失耐和第2型糖尿病剛發病的患者因胰島素抵抗造成的高胰島素血症 (hyperinsulinemia) 維繫骨骼強度於不墜。但隨著罹病時間的增加，一方面由於 β 細胞功能的衰退導致胰島素缺乏，因此導致骨骼生成不足或骨骼代謝轉換降低。一方面由於醣化終極產物與骨骼第一型膠原質結合而改變骨骼結構。所以，第2型糖尿病患者的骨折風險可能是由於骨骼結構的改變加上容易跌倒所導致¹⁴。第2型糖尿病患者常有的男性性腺功能低下症 (male hypogonadism) 也會引起骨質疏鬆症²⁷⁻²⁸。

愈來愈多的證據顯示，脂肪組織和骨骼不再只是儲藏和保護的角色，而是具有內分泌的功能，兩者的關係更是密不可分。脂肪組織會分泌細胞激素 (cytokine)，增加發炎反應，介白素 (IL-1、IL-6、IL-11)、腫瘤壞死因子會活化噬骨細胞的生成，抑制造骨細胞的成熟。此外，脂肪組織也會分泌脂肪素 (adipokine) 來調控骨骼發育。瘦素 (leptin) 可以作用在下視丘，活化交感神經而減少造骨細胞增生，也可以直接作用在造骨細胞促進其分化。瘦素對骨骼的作用似乎取決於血中濃度的高低。相較於一般人，第1型糖尿病患者瘦素濃度較低，第2型糖尿病患者則是沒有差異或增加，但確切造成骨質疏鬆的機轉仍不清楚¹⁷。

脂泌素 (adiponectin) 會促進胰島素的敏感性，在肥胖和第2型糖尿病患者的血中濃度較低。大陸一項針對華人女性的研究顯示，脂泌素是停經後婦女骨質密度的預測因子之一，與停經前婦女的骨質密度無關；脂泌素與停經後婦女的骨骼代謝轉換指標 (bone turnover markers)，包括血清骨質特異性鹼性磷酸酶 (bone-specific alkaline phosphatase)、NTX (bone cross-linked N-telopeptides of type I collagen) 有正相關²⁹。Kanazawa I 等人則發現第2型糖尿病男性患者脂泌素的濃度與腰椎和股骨頭的骨質密度呈負相關，與 N-terminal cross-linked telopeptide of type-I collagen 的尿中濃度成正相關；脂泌素越低，脊椎骨折的風險越高³⁰。因此，脂泌素可能是藉由促進骨骼吸收造成骨骼流失，

增加骨折的風險³¹。

胰島素增敏劑 (thiazolidinediones, TZD) 與骨質疏鬆症

ADOPT (A Diabetes Outcome Progression Trial) 發現，使用 rosiglitazone 的第2型糖尿病患者，相較於使用 metformin 或 glyburide 者，女性有較高的骨折風險³²。包括 1,840 位女性和 2,511 位男性，經過平均 4 年的追蹤，使用 rosiglitazone 的女性發生骨折的風險分別為使用 metformin 者的 1.81 倍、使用 glyburide 者的 2.13 倍；男性發生骨折的風險沒有差異。使用 rosiglitazone 者下肢骨折的發生率高於使用 metformin 者 (5.58% vs 3.05%, $p < 0.01$) 和使用 glyburide 者 (5.6% vs 1.32%, $p < 0.05$)。使用 rosiglitazone 者上肢骨折的發生率高於使用 metformin 者 (3.41% vs 1.69%, $p = 0.0753$) 和使用 glyburide 者 (3.41% vs 1.32%, $p < 0.05$)。髖部和脊椎骨折的發生率在三組並沒有差異性。RECORD (Rosiglitazone Evaluated for Cardiac Outcomes and Regulation of Glycaemia in Diabetes) 針對 4,447 位第2型糖尿病患者追蹤 5~7 年，發現使用 rosiglitazone 者有較高的骨折發生率 (RR 1.57, 95% CI 1.26-1.97, $p < 0.0001$)，女性的骨折發生率高於男性 (RR 1.82, 95% CI 1.37-2.41 vs 1.23, 95% CI 0.85-1.77)。使用 rosiglitazone 者上肢 (RR 1.57, 95% CI 1.12-2.19) 和遠端下肢 (RR 2.60, 95% CI 1.67-4.04) 的骨折風險明顯增加，髖部、股骨、脊椎的骨折則沒有差異性³³。Pioglitazone 的上市後藥品安全報告也證實使用 pioglitazone 的女性有較高的骨折發生率，骨折最常發生在上、下肢的遠端³⁴。

長期使用 TZD 才會增加骨折風險？

ADOPT 發現，rosiglitazone 造成的骨折風險在經過 12 個月的療程後才與 metformin 和 glyburide 有統計學上的差異性。一篇使用 rosiglitazone 和 pioglitazone 的隨機對照研究 (randomized controlled trials) 和 觀測研究 (observational studies) 的整合分析 (meta-analysis) 證實長期使用 (超過 1 年) TZD 會使女性骨折風險倍增，男性則沒有影響³⁵。蕭斐元分析

2000~2005 年全民健保資料庫，從第 2 型糖尿病患者中收集 18,003 骨折患者和 90,015 位對照組，探討第 2 型糖尿病患者使用 thiazolidinediones 與因骨折而住院的關聯性。骨折患者使用 TZD 的比例較高 (骨折患者 5.99% vs 對照組 4.06%)。TZD 的使用與因骨折而住院有關聯性，使用的時間越久，發生骨折的風險越高 (<30 天，OR 1.32 [95% CI 1.09-1.54]， $p=0.005$ ；30~180 天，1.42 [95% CI 1.24-1.62]， $p<0.0001$ ；>180 天，1.54 [95% CI 1.37-1.74]， $p<0.0001$)。但即便使用 TZD 的時間小於 30 天，骨折風險還是增加了 32%³⁶。

TZD 不會增加男性的骨折風險？

Mancini T 等人發現合併使用 rosiglitazone 和 metformin 的第 2 型糖尿病男性患者比起單用 metformin 者有較高的脊椎骨折盛行率 (66.7% vs. 27.3%； $p=0.01$)。在排除年齡、BMI 後，合併使用 rosiglitazone 和 metformin 仍與脊椎骨折的發生率有關 (odds ratio 6.5，C.I. 1.3-38.1， $p=0.03$)³⁷。加拿大一項 84,339 人的世代研究發現使用 TZD 者比使用磺醯脲素 (sulfonylurea) 者增加 28% 週邊骨折的風險 (HR 1.28，95% CI 1.10-1.48)。與使用磺醯脲素者相比，使用 pioglitazone 者女性 (HR 1.76，95% CI 1.32-2.38) 和男性 (HR 1.61，95% CI 1.18-2.20) 的週邊骨折風險會增加³⁸。Aubert RE 等人針對美國藥局和醫院處方簽的用藥分析發現無論男女，使用 TZD 者 (69,047 人，平均年齡 56 歲，59% 為男性，48% 使用 rosiglitazone) 發生骨折的機率比對照組 (75,352 人，平均年齡 56 歲，51% 為男性) 多了 39% (adjusted HR 1.39，95% CI 1.32-1.46)。使用 pioglitazone (adjusted HR 1.43，95% CI 1.34-1.52) 和 rosiglitazone (adjusted HR 1.47，95% CI 1.38-1.56) 導致的骨折風險相仿³⁹。上述研究都證實了 TZD 亦會增加男性的骨折風險。Aubert RE 等人發現女性無論是否大於 50 歲，男性大於 50 歲，使用 TZD 者都有較高的骨折風險³⁹。由此推論可能是男性在先天上骨折的風險較女性低，所以需要較長的時間才能反映使用 TZD 導致的骨折風險。

TZD 只會增加週邊骨的骨折，不影響中軸骨？

大多數的研究都顯示 TZD 會增加週邊骨的骨折，脊椎和髖部骨折則沒有統計學上的差異。經過 2 年的追蹤，第 2 型糖尿病使用 rosiglitazone 者腰椎和股骨大轉子 (trochanter) 的骨質流失大於未使用者，股骨頸和髖部的骨質密度不論 rosiglitazone 使用與否都有減少，但使用 rosiglitazone 者和未使用者之間並沒有統計學上的差異⁴⁰。Mancini T 等人發現合併使用 rosiglitazone 和 metformin 的第 2 型糖尿病男性患者比起單用 metformin 者有較高的脊椎骨折盛行率 (66.7% vs. 27.3%； $p=0.01$)。即使在排除年齡、BMI 後，合併使用 rosiglitazone 和 metformin 仍與脊椎骨折的發生率有關 (odds ratio 6.5，C.I. 1.3-38.1， $p=0.03$)³⁷。蕭斐元的分析亦發現 TZD 會增加脊椎 (adjusted HR 1.70，95% CI 1.31-2.20)、髖部 (adjusted HR 1.53，95% CI 1.30-1.80) 的骨折風險³⁶。

TZD 導致骨質疏鬆症的可能機轉

PPARs (peroxisome proliferator-activated receptors) 代表一個蛋白質家族，控制脂肪、肝臟、肌肉的能量代謝轉換。這些蛋白質也控制骨骼的代謝轉換和細胞分化⁴¹。TZD 是藉由與 PPAR- γ transcription factor 結合而活化其作用。目前認為 PPAR- γ 的活化對骨骼的影響有 (1) 增加骨骼流失：PPAR- γ 會減少骨骼生成，增加骨骼吸收。ADOPT 發現，使用 rosiglitazone 的女性患者骨骼再吸收指標 C-terminal telopeptide for type 1 collagen 的血中濃度增加，使用 metformin 或 glyburide 者則是下降⁴²。(2) 增加骨髓的脂肪：造骨細胞和脂肪細胞皆源自骨髓 mesenchymal stem cells，PPAR- γ 會改變間葉系幹細胞 (mesenchymal stem cells) 的分化，減少造骨細胞的數目，增加脂肪細胞的數目，增加 RANKL (receptor activator for nuclear factor- κ B ligand) 的製造而促進噬骨細胞新生作用 (osteoclastogenesis)⁴³。可能的機轉包括抑制 Wnt⁴⁴、transforming growth factor- β /bone morphogenetic protein、IGF-1 的訊號傳遞路徑 (signaling pathway)⁴⁵。動物試驗發現，老化

(aging) 和雌激素 (estrogen) 缺乏也會影響 TZD 造成的骨骼流失⁴¹。rosiglitazone 在年輕的動物會減少骨骼生成，在年老的動物則是增加骨骼吸收。在雌激素缺乏的情況下，TZD 會導致骨細胞 (osteocyte) 死亡 (apoptosis)⁴⁶。

其他降血糖藥物與骨質疏鬆症

雖然胰島素有促進造骨的效果，但流行病學研究卻顯示使用胰島素的第 2 型糖尿病患者骨折風險較高⁴⁷⁻⁴⁸。可能的原因包括疾病嚴重度較高或併發症較多、低血糖導致跌倒的風險增加⁴⁹。

研究證實 metformin 不但不像 TZD 會增加骨折的風險^{48,50}，甚至可以減少骨折風險⁴⁷。動物實驗發現，metformin 可以保護造骨細胞免於醣化終極產物的傷害⁵¹。Metformin 可以藉由調控 AMPK (AMP-activated protein kinase)、Runx2 (runt-related transcription factor 2) 來促進造骨細胞成熟⁵²⁻⁵³，增加骨骼生成⁵⁴。

動物實驗發現，類升糖素肽-1 (glucagon-like peptide-1, GLP-1) 可以改善高血糖所引起的骨骼生成不足和結構異常⁵⁵。Nuche-Berenguer B 等人比較血糖正常、第 2 型糖尿病和胰島素抵抗的動物發現，骨鈣素、OPG (osteoprotegerin) 和 RANKL mRNA 的血中濃度在第 2 型糖尿病組和胰島素抵抗組都比血糖正常組低。Exendin-4 可以增加骨鈣素濃度，提升 OPG/RANKL 的比值，改善骨骼結構異常。可能的機轉為藉由調控 Wnt 途徑來增加 OPG 的轉錄 (transcription)，促進骨骼生成⁵⁶。Bunck MC 等人將 69 位接受 metformin 的第 2 型糖尿病患者分成 2 組，1 組併用 1 天 2 次的 exenatide，1 組併用 1 天 1 次的 insulin glargine。經過 44 週的治療後，兩組以 DXA 測得的骨質密度並沒有統計學上的差異⁵⁷。

糖尿病患者骨質疏鬆症的治療

骨質疏鬆症之防治與篩檢策略

目前只有 NOF (National Osteoporosis Foundation) 將糖尿病列為骨質疏鬆症的危險因子之一，但並沒有建議對糖尿病患者作例行性的骨質密度

篩檢。健保局對於內分泌失調可能加速骨質流失者所給付的中軸型的雙能量 X 光吸收儀亦不包括糖尿病 (限副甲狀腺機能過高須接受治療者、腎上腺皮質過高者、腦下垂體機能不全影響鈣代謝者、甲狀腺機能亢進症者、醫源性庫欣氏症候群者)。有學者建議第 1 型糖尿病患者一旦停經就該施行 DXA，第 2 型糖尿病患者則是比照 NOF 的建議⁵⁸。筆者認為可以參照中華民國骨質疏鬆症學會公布的“台灣成人骨質疏鬆症防治之共識及指引”⁵⁹，停經後的糖尿病患者或是 50 歲以上的男性糖尿病患者建議自費施行 DXA。在判讀 DXA 時要注意的是老年人可能會因腰椎退化性關節炎或壓迫性骨折造成較高骨質密度之假象。Schwartz AV 等人的分析發現，就像類固醇引起的骨質疏鬆症 (glucocorticoid induced osteoporosis, GIOP) 一樣，在相同的 T score，第 2 型糖尿病患者比沒有糖尿病的民眾有更高的骨折風險 (第 2 型糖尿病的停經婦女股骨頸部位的 T score 為 -1.9 時，其 10 年內髖骨骨折風險已與一般停經婦女 T 值為 -2.5 時相當；第 2 型糖尿病年長男性患者股骨頸部位的 T score 為 -2.1 時，其 10 年內髖骨骨折風險已與一般年長男性 T 值為 -2.5 時相當)。Schwartz AV 等人的分析亦證實 Fracture Risk Assessment Tool (FRAX) 可以用來預測第 2 型糖尿病患者患者的十年骨折風險，但由於 FRAX 的危險因子中不包括糖尿病，所以亦會低估糖尿病患者的骨折風險¹²。

糖尿病患者鈣和維生素 D 的攝取應比照 NOF 的建議，50 歲以上的成年人每天應攝食 1200mg 的鈣，800-1000 國際單位的維生素 D；50 歲以下者每天應攝食 1000mg 的鈣，400-800 國際單位的維生素 D。根據民國 100 年 1 月 1 日生效的全民健康保險藥品給付規定，活性維生素 D3 製劑 (如 alfacalcidol；calcitriol) 的給付範圍已包括停經後婦女患有脊椎壓迫性骨折或髖骨骨折病患。

規律的運動可以改善第 2 型糖尿病人血糖的控制、減輕心血管疾病的風險和幫助體重的控制。負重式運動 (如慢跑、騎單車、步行、提重等) 可增加骨骼量。肌力訓練可以保持患者

肌肉之力量與協調性，保持病患之平衡感，減少跌倒的風險。中華民國糖尿病臨床照護指引的建議是每週至少應有 150 分鐘以上中等強度的有氧體能活動，包括健走、健身體操、騎腳踏車、休閒性球類活動等，運動到額頭流汗的程度。或者也可進行強度較中等強度稍強的體能活動（例如：跳舞、有氧運動、慢跑等），運動到身體流汗、心跳加速的程度，每週至少 3 日，每日至少 20 分鐘⁶⁰。

其他關於骨質疏鬆症的防治應比照中華民國骨質疏鬆症學會的建議，包括避免菸酒；強調預防跌倒，注意使用會造成低血壓、低血糖、暈眩等危險狀況之藥物，減少環境障礙，及校正視力等。有需要時，病患應使用拐杖、行走輔助器及髖部保護墊等裝置⁵⁹。

適當的血糖控制

適當的血糖控制，可以減少視網膜病變和神經病變的風險和進展，進而降低跌倒的風險。

長期血糖控制不良會減少第 1 型糖尿病患者腰椎的骨質密度⁶¹⁻⁶²，降低副甲狀腺素、維生素 D[1,25(OH)2D3]、IGF-1、骨鈣素的血中濃度¹⁹。Neumann T 等人更發現，血糖控制不良會增加第 1 型糖尿病患者骨折的盛行率 (OR 1.92, 95%CI 1.09-2.75)⁶³。血糖控制不良與骨質密度的關聯性在第 2 型糖尿病患者身上卻不是如此。Cutrim DM 等人針對正常人 (A1C 6.3%)、第 2 型糖尿病患者血糖控制良好 (A1C 7.45%)、第 2 型糖尿病患者血糖控制不良 (A1C 12.5%) 三組進行比較。腰椎和股骨頭的骨質密度，副甲狀腺素、維生素 D[1,25(OH)2D3]、IGF-1 的血中濃度三組並沒有差異。血糖控制不良組的血清骨質特異性鹼性磷酸酶濃度高於另外兩組，骨鈣素血中濃度低於另外兩組。Urinary deoxypyridine 的濃度三組並沒有差異⁶⁴。日本和大陸的研究都證實第 2 型糖尿病患者的骨鈣素血中濃度與 A1C 成反比，與 HOMA (homeostasis model assessment) 測得的胰島細胞功能成正比⁶⁵⁻⁶⁶。研究發現，不論是第 1 型糖尿病或第 2 型糖尿病患者，高血糖會增加血清骨質特異性鹼性磷酸酶濃度，降低骨鈣素濃度^{13,20}。Kanazawa I 等人

發現，經過 1 個月的血糖控制 (A1C 從 10% 降到 8.8%) 可以提高第 2 型糖尿病患者的骨鈣素濃度，降低血清骨質特異性鹼性磷酸酶濃度⁶⁷。骨鈣素反映的是成熟的造骨細胞功能，血清骨質特異性鹼性磷酸酶反映的是未成熟的造骨細胞功能。這表示血糖控制可以刺激造骨細胞分化，促進骨骼生成。動物實驗亦證明以胰島素療法積極的控制血糖可以促進骨頭癒合⁶⁸。

對於停經後、65 歲以上、骨質缺乏 (T score -1~-2.5) 合併使用 TZD 的糖尿病患者應更積極的防治骨質疏鬆症。對於已經有骨質疏鬆症、低衝擊性撞擊引起骨折 (low-impact fracture) 的病史、FRAX 評估 10 年內髖骨骨折風險 $\geq 3\%$ 或主要骨鬆性骨折 (臨床性脊椎、髖骨、前臂及肱骨骨折) 的風險 $\geq 20\%$ 者應考慮停止使用 TZD⁶⁹ 或合併使用骨鬆藥物⁷⁰。與 metformin 併用，可以在不影響血糖控制的前提下減少 TZD 的劑量⁷¹。

骨鬆藥物

雖然糖尿病患者的骨質疏鬆症主因於骨骼生成不足或骨骼代謝轉換減少，但促進造骨之藥物如副甲狀腺素 (teriparatide) 在糖尿病患者的報告仍付之闕如。

Fracture Intervention Trial 顯示，297 位第 2 型糖尿病婦女在接受 3 年的 alendronate 治療後，腰椎的骨質密度增加 6.6% (對照組增加 0.9%)，髖部的骨質密度增加 2.4% (對照組減少 1.9%)，血清骨質特異性鹼性磷酸酶濃度減少 29.7% (對照組減少 7.6%)，CTX 減少 42.8% (對照組減少 10.9%)，NTX 減少 52.4% (對照組減少 22.9%)⁷²。Alendronate 增加骨質密度或降低骨骼代謝轉換的效果在糖尿病和非糖尿病患者並沒有差異。Vestergaard P 等人在丹麥境內針對 16,524 位糖尿病患者進行 10 年的追蹤，骨鬆藥物 [雙磷酸鹽類 (bisphosphonates)、raloxifen] 降低骨折風險的效果在糖尿病患者和對照組並沒有差異，在第 1 型或第 2 型糖尿病患者亦沒有差別⁷³。日本的研究亦證實第 2 型糖尿病患者使用 3 年的 alendronate，降低骨骼代謝轉換和增加腰椎骨質密度的效果與對照組沒

有差異，但由於個案數太少，無法評估降低骨折風險的效果⁷⁴。雙磷酸鹽類可以降低糖尿病患者骨折風險的機轉可能是在於雙磷酸鹽類可以矯正醣化終極產物對造骨細胞的傷害⁷⁵。糖尿病患者使用雙磷酸鹽類要注意的是，糖尿病是雙磷酸類藥物引發顎骨壞死 (bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws) 的危險因子之一⁷⁶。可能的機轉包括高血糖降低骨骼代謝轉換、高血糖引起的微血管病變和內皮細胞功能不全 (endothelial dysfunction)，導致骨頭不易癒合和容易感染^{68,77}。

結 論

不論是第 1 型或是第 2 型的糖尿病患者都有較高的骨折風險。或許糖尿病和骨質疏鬆症兩者之間的關係錯綜複雜，尚無定論，但也印證了牽一髮而動全身的道理，對糖尿病患者的照護不應只侷限在血糖高低而忽略其他的併發症。當務之急應該是比照中華民國骨質疏鬆症學會公布的“台灣成人骨質疏鬆症防治之共識及指引”，落實糖尿病患者對骨質疏鬆症的防治、篩檢與治療。

參考文獻

- Chang HY, Hsu CC, Pan WH, et al. Gender differences in trends in diabetes prevalence from 1993 to 2008 in Taiwan. *Diabetes Res Clin Pract* 2010;90:358-64.
- 行政院衛生署國民營養健康調查：女性骨質疏鬆較男性嚴重，2009。
- Yang W, Lu J, Weng J, et al. Prevalence of diabetes among men and women in China. *N Engl J Med* 2010; 362: 1090-101.
- Wang Y, Tao Y, Hyman ME, Li J, Chen Y. Osteoporosis in china. *Osteoporos Int* 2009; 20: 1651-62.
- Tan DA. Changing disease trends in the Asia-Pacific. *Climacteric* 2011; 1-6.
- Pietschmann P, Patsch JM, Schernthaner G. Diabetes and bone. *Horm Metab Res* 2010; 42: 763-8.
- Isidro ML, Ruano B. Bone disease in diabetes. *Curr Diabetes Rev* 2010; 6: 144-55.
- Yaturu S. Diabetes and skeletal health. *J Diabetes* 2009; 1: 246-54.
- Khazai NB, Beck GR Jr, Umpierrez GE. Diabetes and fractures: an overshadowed association. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes* 2009; 16: 435-45.
- Koh WP, Wang R, Ang LW, et al. Diabetes and risk of hip fracture in the Singapore Chinese Health Study. *Diabetes Care* 2010; 33: 1766-70.
- 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.
- Schwartz AV, Vittinghoff E, Bauer DC, et al. Study of Osteoporotic Fractures (SOF) Research Group; Osteoporotic Fractures in Men (MrOS) Research Group; Health, Aging, and Body Composition (Health ABC) Research Group. Association of BMD and FRAX score with risk of fracture in older adults with type 2 diabetes. *JAMA* 2011; 305: 2184-92.
- Zhou Y, Li Y, Zhang D, Wang J, Yang H. Prevalence and predictors of osteopenia and osteoporosis in postmenopausal Chinese women with type 2 diabetes. *Diabetes Res Clin Pract* 2010; 90: 261-9.
- Merlotti D, Gennari L, Dotta F, Lauro D, Nuti R. Mechanisms of impaired bone strength in type 1 and 2 diabetes. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2010; 20: 683-90.
- Takiishi T, Gysemans C, Bouillon R, Mathieu C. Vitamin D and diabetes. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2010; 39: 419-46.
- Dienelt A, Zur Nieden NI. Hyperglycemia impairs skeletogenesis from embryonic stem cells by affecting osteoblast and osteoclast differentiation. *Stem Cells Dev* 2010; 20: 465-74.
- de Paula FJ, Horowitz MC, Rosen CJ. Novel insights into the relationship between diabetes and osteoporosis. *Diabetes Metab Res Rev* 2010;26:622-30.
- Coe LM, Irwin R, Lippner D, McCabe LR. The bone marrow microenvironment contributes to type 1 diabetes induced osteoblast death. *J Cell Physiol* 2011;226:477-83.
- Oikawa A, Siragusa M, Quaini F, et al. Diabetes mellitus induces bone marrow microangiopathy. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2010;30:498-508.
- 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. *J Am Coll Nutr* 2010; 29: 419-29.
- Shu A, Yin MT, Stein E, Cremers S, et al. Bone structure and turnover in type 2 diabetes mellitus. *Osteoporos Int* 2011. Online First.
- Cauley JA, Blackwell T, Zmuda JM, et al. Osteoporotic Fractures in Men Study. Correlates of trabecular and cortical volumetric bone mineral density at the femoral neck and lumbar spine: the osteoporotic fractures in men study (MrOS). *J Bone Miner Res* 2010; 25: 1958-71.
- Petit MA, Paudel ML, Taylor BC, et al. Osteoporotic Fractures in Men (MrOS) Study Group. Bone mass and strength in older men with type 2 diabetes: the Osteoporotic Fractures in Men Study. *J Bone Miner Res* 2010; 25: 285-91.
- 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.
- de Liefde I, van der Klift M, de Laet CE, van Daele PL, Hofman A, Pols HA. Bone mineral density and fracture risk

- in type-2 diabetes mellitus: the Rotterdam study. *Osteoporos Int* 2005; 16: 1713-20.
26. 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.
 27. Corona G, Monami M, Rastrelli G, et al. Type 2 diabetes mellitus and testosterone: a meta-analysis study. *Int J Androl* 2010 (article first published online).
 28. Fukui M, Nakamura N. Bone and Men's Health. Association between serum testosterone and bone mineral density in patients with diabetes. *Clin Calcium* 2010; 20: 206-11.
 29. Wu N, Wang QP, Li H, Wu XP, Sun ZQ, Luo XH. Relationships between serum adiponectin, leptin concentrations and bone mineral density, and bone biochemical markers in Chinese women. *Clin Chim Acta* 2010; 411: 771-5.
 30. Kanazawa I, Yamaguchi T, Yamamoto M, Yamauchi M, Yano S, Sugimoto T. Relationships between serum adiponectin levels versus bone mineral density, bone metabolic markers, and vertebral fractures in type 2 diabetes mellitus. *Eur J Endocrinol* 2009; 160: 265-73.
 31. Magni P, Dozio E, Galliera E, Ruscica M, Corsi MM. Molecular aspects of adipokine-bone interactions. *Curr Mol Med* 2010; 10: 522-32.
 32. Kahn SE, Zinman B, Lachin JM, et al. Rosiglitazone-associated fractures in type 2 diabetes: an Analysis from A Diabetes Outcome Progression Trial (ADOPT). *Diabetes Care* 2008; 31: 845-51.
 33. Home PD, Pocock SJ, Beck-Nielsen H, et al. Rosiglitazone evaluated for cardiovascular outcomes in oral agent combination for type 2 diabetes (RECORD): a multicentre, randomized, open-label trial. *Lancet* 2009; 373: 2125-35.
 34. Spanheimer R, for Takeda Pharmaceuticals North America, Inc. Observation of an increased incidence of fractures in female patients who received long-term treatment with ACTOS (pioglitazone HCl) tablets for type 2 diabetes mellitus. Letter to healthcare providers, 2007. Available from <http://www.fda.gov/medwatch/safety/2007/Actosmar0807.pdf>. Accessed 2009.
 35. 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.
 36. Hsiao FY, Mullins CD. The association between thiazolidinediones and hospitalisation for fracture in type 2 diabetic patients: a Taiwanese population-based nested case-control study. *Diabetologia* 2010; 53: 489-96.
 37. Mancini T, Mazziotti G, Doga M, et al. Vertebral fractures in males with type 2 diabetes treated with rosiglitazone. *Bone* 2009; 45: 784-8.
 38. Dormuth CR, Carney G, Carleton B, Bassett K, Wright JM. Thiazolidinediones and fractures in men and women. *Arch Intern Med* 2009; 169: 1395-402.
 39. Aubert RE, Herrera V, Chen W, Haffner SM, Pendergrass M. Rosiglitazone and pioglitazone increase fracture risk in women and men with type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab* 2010; 12: 716-21.
 40. Berberoglu Z, Yazici AC, Demirag NG. Effects of rosiglitazone on bone mineral density and remodelling parameters in Postmenopausal diabetic women: a 2-year follow-up study. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2010;73:305-12.
 41. Lecka-Czernik B. PPARs in bone: the role in bone cell differentiation and regulation of energy metabolism. *Curr Osteoporos Rep* 2010; 8: 84-90.
 42. Zinman B, Haffner SM, Herman WH, et al. Effect of rosiglitazone, metformin, and glyburide on bone biomarkers in patients with type 2 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab* 2010; 95: 134-42.
 43. Kawai M, Rosen CJ. PPAR γ : a circadian transcription factor in adipogenesis and osteogenesis. *Nat Rev Endocrinol* 2010; 6: 629-36.
 44. Gustafson B, Eliasson B, Smith U. Thiazolidinediones increase the wingless-type MMTV integration site family (WNT) inhibitor Dickkopf-1 in adipocytes: a link with osteogenesis. *Diabetologia* 2010; 53: 536-40.
 45. Shockley KR, Lazarenko OP, Czernik PJ, et al. PPAR gamma 2 nuclear receptor controls multiple regulatory pathways of osteoblast differentiation from marrow mesenchymal stem cells. *J Cell Biochem* 2009; 106: 232-46.
 46. Mabilletau G, Mieczkowska A, Edmonds ME. Thiazolidinediones induce osteocyte apoptosis and increase sclerostin expression. *Diabet Med* 2010; 27: 925-32.
 47. Melton LJ 3rd, Leibson CL, Achenbach SJ, Therneau TM, Khosla S. Fracture risk in type 2 diabetes: update of a population-based study. *J Bone Miner Res* 2008; 23: 1334-42.
 48. 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.
 49. Berlie HD, Garwood CL. Diabetes medications related to an increased risk of falls and fall-related morbidity in the elderly. *Ann Pharmacother* 2010; 44: 712-7.
 50. Monami M, Cresci B, Colombini A, et al. Bone fractures and hypoglycemic treatment in type 2 diabetic patients: a case-control study. *Diabetes Care* 2008; 31: 199-203.
 51. Schurman L, McCarthy AD, Sedlinsky C, et al. Metformin reverts deleterious effects of advanced glycation end-products (AGEs) on osteoblastic cells. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2008; 116: 333-40.
 52. Jang WG, Kim EJ, Lee KN, Son HJ, Koh JT. AMP-activated protein kinase (AMPK) positively regulates osteoblast differentiation via induction of Dlx5-dependent Runx2 expression in MC3T3E1 cells. *Biochem Biophys Res Commun* 2011; 404: 1004-9.
 53. Jang WG, Kim EJ, Bae IH, et al. Metformin induces osteoblast differentiation via orphan nuclear receptor SHP-mediated transactivation of Runx2. *Bone* 2011; 48: 885-93.
 54. Shah M, Kola B, Bataveljic A, Arnett TR, Viollet B, Saxon L, Korbonits M, Chenu C. AMP-activated protein kinase (AMPK) activation regulates in vitro bone formation and bone mass. *Bone* 2010; 47: 309-19.
 55. Nuche-Berenguer B, Moreno P, Esbrit P, et al. Effect of GLP-1 treatment on bone turnover in normal, type 2 diabetic,

- and insulin-resistant states. *Calcif Tissue Int* 2009; 84: 453-61.
56. Nuche-Berenguer B, Moreno P, Portal-Nuñez S, Dapía S, Esbrit P, Villanueva-Peñacarrillo ML. Exendin-4 exerts osteogenic actions in insulin-resistant and type 2 diabetic states. *Regul Pept* 2010; 159: 61-6.
 57. 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.
 58. Kurra S, Siris E. Diabetes and bone health: the relationship between diabetes and osteoporosis-associated fractures. *Diabetes Metab Res Rev* 2011; 27: 430-5.
 59. 中華民國骨質疏鬆症學會. 台灣成人骨質疏鬆症防治之共識及指引, 2008。
 60. 中華民國糖尿病學會, 中華民國糖尿病臨床照護指引, 2010。
 61. Heilman K, Zilmer M, Zilmer K, Tillmann V. Lower bone mineral density in children with type 1 diabetes is associated with poor glycemic control and higher serum ICAM-1 and urinary isoprostane levels. *J Bone Miner Metab* 2009; 27: 598-604.
 62. Danielson KK, Elliott ME, LeCaire T, Binkley N, Palta M. Poor glycemic control is associated with low BMD detected in premenopausal women with type 1 diabetes. *Osteoporos Int* 2009;20:923-33.
 63. Neumann T, Sämman A, Lodes S, et al. Glycaemic control is positively associated with prevalent fractures but not with bone mineral density in patients with Type 1 diabetes. *Diabet Med* 2011; 28: 872-5.
 64. Cutrim DM, Pereira FA, de Paula FJ, Foss MC. Lack of relationship between glycemic control and bone mineral density in type 2 diabetes mellitus. *Braz J Med Biol Res* 2007; 40: 221-7.
 65. Kanazawa I, Yamaguchi T, Tada Y, Yamauchi M, Yano S, Sugimoto T. Serum osteocalcin level is positively associated with insulin sensitivity and secretion in patients with type 2 diabetes. *Bone* 2011; 48: 720-5.
 66. Zhou M, Ma X, Li H, et al. Serum osteocalcin concentrations in relation to glucose and lipid metabolism in Chinese individuals. *Eur J Endocrinol* 2009; 161: 723-9.
 67. Kanazawa I, Yamaguchi T, Yamauchi M, et al. Adiponectin is associated with changes in bone markers during glycemic control in type 2 diabetes mellitus. *J Clin Endocrinol Metab* 2009; 94: 3031-7.
 68. Retzepi M, Donos N. The effect of diabetes mellitus on osseous healing. *Clin Oral Implants Res* 2010; 21: 673-81.
 69. Riche DM, Travis King S. Bone loss and fracture risk associated with thiazolidinedione therapy. *Pharmacotherapy* 2010; 30: 716-27.
 70. Bloomgarden ZT. Type 2 diabetes: uses of thiazolidinediones and insulin. *Diabetes Care* 2011; 34: e11-6.
 71. Lecka-Czernik B. Bone loss in diabetes: use of antidiabetic thiazolidinediones and secondary osteoporosis. *Curr Osteoporos Rep* 2010; 8: 178-84.
 72. Keegan TH, Schwartz AV, Bauer DC, Sellmeyer DE, Kelsey JL; fracture intervention trial. 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.
 73. Vestergaard P, Rejnmark L, Mosekilde L. Are antiresorptive drugs effective against fractures in patients with diabetes? *Calcif Tissue Int* 2011; 88: 209-14.
 74. Iwamoto J, Sato Y, Uzawa M, et al. Three-year experience with alendronate treatment in postmenopausal osteoporotic Japanese women with or without type 2 diabetes. *Diabetes Res Clin Pract* 2011. (in press corrected proof)
 75. Gangoiti MV, Cortizo AM, Arnol V, Felice JI, McCarthy AD. Opposing effects of bisphosphonates and advanced glycation end-products on osteoblastic cells. *Eur J Pharmacol* 2008; 600: 140-7.
 76. Wimalawansa SJ. Bisphosphonate-associated osteomyelitis of the jaw: guidelines for practicing clinicians. *Endocr Pract* 2008; 14: 1150-68.
 77. Urade M. Diabetes mellitus and bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws. *Clin Calcium* 2009; 19: 1332-8.

Diabetes and Osteoporosis

Jeng-Fu Kuo, and Shih-Te Tu

*Division of Endocrinology and Metabolism,
Department of Internal Medicine,
Changhua Christian Hospital Lukang Branch, Changhua, Taiwan*

Diabetes and osteoporosis have become endemic in Taiwan as a result of the increasing aging population and Western lifestyle. More and more studies proved the relationship between diabetes and osteoporosis. Diabetes is associated with an increased risk of fractures though the pathophysiological mechanisms are still controversial. Decrease in bone formation or bone turnover, altered bone composition, diabetic retinopathy and neuropathy are all related to the risk of osteoporosis and falls. Hypoglycemic drugs such as thiazolidinediones may further increase the excessive risk. Measurements of bone mineral density with dual energy X-ray absorptiometry may underestimate the risk of fracture in the diabetics. Fracture Risk Assessment Tool may make up the shortage of BMD-based prediction of fracture risk. Adequate calcium and vitamin D intake, regular exercise, appropriate glycemic control can decrease the risk of fracture. Although the data are limited, diabetes does not seem to affect the anti-fracture effectiveness of bisphosphonates or raloxifene. (J Intern Med Taiwan 2011; 22: 243-253)