

② 糖尿病と骨代謝

1. 糖尿病患者の骨折リスク

骨粗鬆症は骨強度が低下し、骨折リスクが高まる疾患である。骨強度は骨密度と骨質によって規定される。骨密度は骨ミネラル量で規定され、骨質は骨の材質特性や骨構造など多彩な因子によって規定されている。骨強度が低下すれば骨折リスクは上昇する¹⁾。骨折の既往が地域在住高齢者の生命予後を悪化させる重大なリスク因子であることは以前から知られているが、近年2型糖尿病患者においても椎体骨折の既往が糖尿病の状態に依存せずに死亡率を上昇させる因子であることが報告された²⁾。

1型糖尿病では、大腿骨近位部骨折の相対リスクが約3～7倍に上昇する^{3～6)}。1型糖尿病患者の骨密度は低いが、その低下の程度に比べて骨折リスクが不釣り合いに高いことが報告されている⁴⁾。したがって、1型糖尿病では骨密度低下に加え骨質劣化が生じており、両者の影響で骨強度が低下していると考えられる。また、1型糖尿病では若年時より全骨折および大腿骨近位部骨折の相対リスクが上昇することが報告されている⁵⁾。

骨質の影響がより強いのは2型糖尿病である。2型糖尿病患者は非糖尿病患者に比して骨密度が有意に高い⁷⁾にもかかわらず、大腿骨近位部骨折の相対リスクは1.3～2.8倍に上昇する^{3,4,8)}。大腿骨頸部の骨密度が同等であれば、2型糖尿病群では非糖尿病群と比較して、大腿骨近位部骨折リスクが上昇する⁹⁾。一方で複数のメタ解析において、椎体骨折リスクの上昇は明らかではない^{3,4,10)}とされるが、日本人の2型糖尿病では既存椎体骨折を認める割合が高いとする報告もある¹¹⁾。

コホート研究であるRotterdam研究では、観察開始時にHbA1c 7.5%以上の2型糖尿病群では、非糖尿病群と比較して全骨折のリスクが1.47倍に上昇していた¹²⁾。一方、HbA1c 7.5%未満の2型糖尿病群は、非糖尿病群と比較して骨折リスクに有意差を認めなかった。また、別の前向きコホート研究⁴⁾やネステッド・ケースコントロール研究¹³⁾では、1型糖尿病患者内での比較では、HbA1cの上昇は骨折リスクの上昇と有意な相関があると報告された⁴⁾。このように血糖コントロールの状況は骨折リスクに影響する。

一方、2型糖尿病患者のなかで比較すると大腿骨頸部骨密度のTスコアが1減少すると、大腿骨近位部骨折の相対リスクが男性で5.71倍、女性で1.88倍となった⁹⁾。したがって、糖尿病患者のなかでより骨折リスクが高い患者を検出する際に、骨密度測定は有用であると考えられる。

糖尿病で骨質が劣化する機序として、①酸化・糖化に伴う酸化ストレスや最終糖化産物(advanced glycation endproducts: AGEs)の増加によるコラーゲン架橋修飾によるコラーゲン強度の低下、②糖新生亢進に伴う骨でのビタミンB₆欠乏状態による酵素依存性コラーゲン架橋形成の抑制によるコラーゲン強度の低下、③高ホモシステイン血症による酸化ストレス亢進、④ビタミンD欠乏などがあげられ、これらが複合的に骨の材質劣化を促進すると考えられている^{14,15)}。一方、糖尿病では骨リモデリングの亢進はなく、骨芽細胞の機能は抑制されている¹⁶⁾。

2. 糖尿病治療薬と骨代謝

糖尿病治療薬のなかで骨折リスクに関連すると現時点で明確にされているのはチアゾリジン誘導体のみである。チアゾリジン誘導体は間葉系幹細胞を脂肪細胞へ分化誘導するため、その代償として骨芽細胞への分化が抑制される。実際にADOPT (A Diabetes outcome progression trial) の後付け解析¹⁷⁾によると、女性ではロシグリタゾン (チアゾリジン誘導体) 群はメトホルミン群の1.81倍、グリブリド群の2.13倍に骨折の相対リスクが上昇した。一方、男性では3剤間で骨折リスクの差はなかった。チアゾリジン誘導体 (ロシグリタゾン、ピオグリタゾン) 投与群と非投与群を比較した10のRCTのメタ解析では、チアゾリジン誘導体群で骨折の相対リスクは1.45倍に上昇した¹⁸⁾。そのうち性別で解析されている5つの無作為試験のメタ解析では、女性は2.23倍に骨折リスクが上昇し、男性ではリスク上昇がなかったとされている¹⁸⁾。一方、IRIS (Insulin resistance intervention after stroke) 試験では、虚血性脳血管障害発症後のインスリン抵抗性のある非糖尿病患者において、ピオグリタゾン投与群はプラセボ群と比べて骨折の相対リスクが1.53倍に上昇し、性別の解析では男性においてのみ有意性が示された¹⁹⁾。

インスリン使用患者では、骨折リスクが高いという報告^{8,20)}や、逆に骨折リスクに影響しないとの報告²¹⁾もあり、一定の見解が得られていない²²⁾。

DPP-4阻害薬については、RCTの後付け解析をメタ解析で行った結果、DPP-4阻害薬投与群で骨折リスクが0.60倍に低下すると報告された²³⁾。一方、21万人を対象とした後ろ向きコホート研究では、DPP-4阻害薬は骨折リスクに影響しなかったとされている²⁴⁾。このようにDPP-4阻害薬と骨折リスクについては一定の見解が得られておらず、近年のメタ解析でもDPP-4阻害薬は統計学的に有意な骨折リスクの変化をもたらさないと結論されている²⁵⁾。

GLP-1受容体作動薬については、2014年に発表されたメタ解析では、骨折リスクに影響しないと報告された²⁶⁾。一方、2015年に発表されたメタ解析では、リラグルチド群で骨折リスクの有意な低下が認められている²⁷⁾。ただし、これらのメタ解析に引用された研究は、骨折を評価するようにデザインされたものではないことを考慮する必要がある²⁸⁾。

メトホルミンの骨折リスクへの影響については一定の見解は得られていないが、大きな影響はないと考えられる^{17,20)}。

SGLT2阻害薬については、CANVAS studyでは骨折を増加させる²⁹⁾と報告されたが、別のメタ解析では骨折発症を抑制するとされ³⁰⁾、骨折リスクについて統一した見解が得られていない。

3. 糖尿病における骨粗鬆症治療薬

RCTにおける2型糖尿病患者を抽出した後付け解析では、アレンドロネート投与による腰椎と大腿骨頸部骨密度の上昇において、非糖尿病と2型糖尿病群で有意差を認めなかった³¹⁾。日本におけるリセドロネートの第Ⅲ相試験の後付け解析では、本薬剤は2型糖尿病患者の腰椎骨密度を有意に上昇させた³²⁾。これらの報告では骨折の新規発症と糖尿病の有無についての解析はなされていない。

骨形成促進薬であるテリパラチドを投与したDANCE study (The Direct Analysis of Non-vertebral Fractures in the Community Experience) の後付け解析では、2型糖尿病患者における腰椎と大腿骨頸部の骨密度は非糖尿病群と同様に上昇した³³⁾。また、テリパラチドの使用は非椎体骨折の新規発症を2型糖尿病群、非糖尿病群ともに有意に抑制し、両群間において

その効果に有意差を認めなかった³³⁾。

RCT (MORE : Multiple Outcomes of Raloxifene Evaluation) の後付け解析によると、ラロキシフェンは2型糖尿病患者で椎体骨折を有意に抑制した³⁴⁾。

アレンドロネートあるいはラロキシフェンを投与した場合の骨折リスクに関するコホート研究では、両薬剤ともに糖尿病患者と非糖尿病患者との間で有意差を認めなかった³⁵⁾。この結果は、アレンドロネートとラロキシフェンの骨折抑制効果は糖尿病患者においても非糖尿病患者と同程度であることを示唆している。

[引用文献]

- 1) 骨粗鬆症の予防と治療ガイドライン 2015 年版, ライフ・サイエンス出版
- 2) Miyake H, Kanazawa I, Sugimoto T : Association of bone mineral density, bone turnover markers, and vertebral fractures with all-cause mortality in type 2 diabetes mellitus. *Calcif Tissue Int* **102** : 1-13, 2018
- 3) 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* **166** : 495-505, 2007
- 4) Vestergaard P : Discrepancies in bone mineral density and fracture risk in patients with type 1 and type 2 diabetes : a meta-analysis. *Osteoporos Int* **18** : 427-444, 2007
- 5) Weber DR, Haynes K, Leonard MB et al : Type 1 diabetes is associated with an increased risk of fracture across the life span : a population-based cohort study using The Health Improvement Network (THIN). *Diabetes Care* **38** : 1913-1920, 2015
- 6) Hothersall EJ, Livingstone SJ, Looker HC et al : Contemporary risk of hip fracture in type 1 and type 2 diabetes : a national registry study from Scotland. *J Bone Miner Res* **29** : 1054-1060, 2014
- 7) Ma L, Oei L, Jiang L et al : Association between bone mineral density and type 2 diabetes mellitus : a meta-analysis of observational studies. *Eur J Epidemiol* **27** : 319-332, 2012
- 8) Melton LJ 3rd, Leibson CL, Achenbach SJ et al : Fracture risk in type 2 diabetes : update of a population-based study. *J Bone Miner Res* **23** : 1334-1342, 2008
- 9) Schwartz AV, Vittinghoff E, Bauer DC et al : Association of BMD and FRAX score with risk of fracture in older adults with type 2 diabetes. *JAMA* **305** : 2184-2192, 2011
- 10) Dytfeld J, Michalak M : Type 2 diabetes and risk of low-energy fractures in postmenopausal women : meta-analysis of observational studies. *Aging Clin Exp Res* **29** : 301-309, 2017
- 11) Yamamoto M, Yamaguchi T, Yamauchi M et al : Diabetic patients have an increased risk of vertebral fractures independent of BMD or diabetic complications. *J Bone Miner Res* **24** : 702-709, 2009
- 12) 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* **36** : 1619-1628, 2013
- 13) Vavanikunnel J et al : Association Between Glycemic Control and Risk of Fracture in Diabetic Patients: A Nested Case-Control Study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2019 May 1;104(5):1645-1654. doi: 10.1210/jc.2018-01879.
- 14) Schwartz AV, Garnero P, Hillier TA et al : Pentosidine and increased fracture risk in older adults with type 2 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab* **94** : 2380-2386, 2009
- 15) Saito M, Kida Y, Kato S et al : Diabetes, collagen, and bone quality. *Curr Osteoporos Rep* **12** : 181-188, 2014
- 16) Yamamoto M, Yamaguchi T, Nawata K et al : Decreased PTH levels accompanied by low bone formation are associated with vertebral fractures in postmenopausal women with type 2 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab*. **97** : 1277-1284, 2012
- 17) 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* **31** : 845-851, 2008
- 18) Loke YK, Singh S, Furberg CD : Long-term use of thiazolidinediones and fractures in type 2 diabetes : a meta-analysis. *CMAJ* **180** : 32-39, 2009
- 19) Viscoli CM, Inzucchi SE, Young LH et al : Pioglitazone and risk for bone fracture : Safety data from a randomized clinical trial. *J Clin Endocrinol Metab* **102** : 914-922, 2017
- 20) Monami M, Cresci B, Colombini A et al : Bone fractures and hypoglycemic treatment in type 2 diabetic patients : a case-control study. *Diabetes Care* **31** : 199-203, 2008
- 21) Vestergaard P, Rejnmark L, Mosekilde L : Relative fracture risk in patients with diabetes mellitus, and the impact of insulin and oral antidiabetic medication on relative fracture risk. *Diabetologia* **48** : 1292-1299,

2005

- 22) Dede AD, Tournis S, Dontas I et al : Type 2 diabetes mellitus and fracture risk. *Metabolism* **63** : 1480-1490, 2014
- 23) Monami M, Dicembrini I, Antenore A et al : Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors and bone fractures : a meta-analysis of randomized clinical trials. *Diabetes Care* **34** : 2474-2476, 2011
- 24) Driessen JH, van Onzenoort HA, Henry RM et al : Use of dipeptidyl peptidase-4 inhibitors for type 2 diabetes mellitus and risk of fracture. *Bone* **68** : 124-130, 2014
- 25) Mamza J, Marlin C, Wang C et al : DPP-4 inhibitor therapy and bone fractures in people with type 2 diabetes- A systematic review and meta-analysis. *Diabetes Res Clin Pract* **166** : 288-298, 2016
- 26) 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* **6** : 260-266, 2014
- 27) 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* **48** : 107-115, 2015
- 28) Mabileau G : Use of GLP-1 mimetic in type 2 diabetes mellitus : is it the end of fragility fractures? *Endocrine* **48** : 1-2, 2015
- 29) Neal B, Perkovic V, Mahaffey KW et al : Canagliflozin and cardiovascular and renal events in type 2 diabetes. *N Engl J Med* **377** : 644-657, 2017
- 30) Ruanpeng D, Ungprasert P, Sangtian J et al : Sodium-glucose cotransporter 2 (SGLT2) inhibitors and fracture risk in patients with type2 diabetes mellitus. *Diabetes Metab Res Rev* **33**(6) : doi: 10.1002/dmrr.2903, 2017. Epub 2017 Jun 16.
- 31) Keegan TH, Schwartz AV, Bauer DC et al : Effect of alendronate on bone mineral density and biochemical markers of bone turnover in type 2 diabetic women : the fracture intervention trial. *Diabetes Care* **27** : 1547-1553, 2004
- 32) Inoue D, Muraoka R, Okazaki R et al : Efficacy and safety of risedronate in osteoporosis subjects with comorbid diabetes, hypertension, and/or dyslipidemia : a post hoc analysis of phase III trials conducted in Japan. *Calcif Tissue Int* **98** : 114-122, 2016
- 33) Schwartz AV, Pavo I, Alam J et al : Teriparatide in patients with osteoporosis and type2 diabetes. *Bone* **91** : 152-158, 2016
- 34) 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* **19** : 764-772, 2004
- 35) Vestergaard P, Rejnmark L, Mosekilde L : Are antiresorptive drugs effective against fractures in patients with diabetes? *Calcif Tissue Int* **88** : 209-214, 2011