

② 糖尿病と骨代謝

1. 糖尿病患者の骨折リスク

骨強度は、骨密度と骨質の2つの要因から構成される。骨密度は骨ミネラル量で規定され、骨質はコラーゲン線維や骨構造などで規定される。骨強度の低下により骨折リスクが上昇する¹⁾。

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^{2~5)}。1型糖尿病では、骨密度が低下し、骨密度低下は骨折リスクを上昇させる。しかし、骨密度低下から予測される大腿骨近位部骨折の相対リスクは1.4倍と推定されており、実際の相対リスク3~7倍はこれよりも明らかに高値である³⁾。したがって、1型糖尿病では骨密度低下に加えて骨質の劣化が生じており、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型糖尿病では若年の時から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⁴⁾。

2型糖尿病では、非糖尿病に比して骨密度が有意に高い⁶⁾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^{2,3,7)}。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⁸⁾。日本人の2型糖尿病を対象とした研究でも、骨密度は対照群より高値であるが、椎体骨折の有病率が高い⁹⁾。このように、2型糖尿病の骨代謝の特徴は、骨密度の上昇と骨質の劣化であり、骨質劣化による骨強度低下作用が骨密度上昇の影響を上回るために、骨折リスクは非糖尿病よりも上昇する。

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¹⁰⁾。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では、1 型糖尿病群内で比較すると、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。

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 倍に上昇した⁸⁾。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は、高血糖からの酸化ストレス、コラーゲン線維への最終糖化産物 (advanced glycation endproducts : AGEs) の蓄積および皮質骨の多孔化が示唆されている^{11,12)}。

2. 糖尿病治療薬と骨代謝

チアゾリジン薬は PPAR γ を活性化することで骨髄間質細胞の脂肪細胞への分化を促進し骨芽細胞への分化を抑制する。RCT (ADOPT 研究) の後付け解析¹³⁾ によると、女性ではロシグリタゾン (チアゾリジン薬) 群はメトホルミン群の 1.81 倍、グリブド群の 2.13 倍に骨折リス

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。チアゾリジン薬(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のメタアナリシスでは、チアゾリジン薬群で1.45倍の骨折リスク上昇が認められた¹⁴⁾。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アナリシスでは、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¹⁴⁾。他のメタアナリシスでも女性での骨折リスク上昇が報告されている¹⁵⁾。別の検討では、チアゾリジン薬の使用患者(7万人)は骨折リスクが非使用患者の1.4倍となり、また男性患者でも有意なリスク上昇を認めた¹⁶⁾。

インスリン使用患者では、骨折リスクが高いという報告^{7,17)}や、逆に骨折リスクに影響しないとの報告¹⁸⁾もあり、一定の見解が得られていない¹⁹⁾。

DPP-4阻害薬については、RCTの後付け解析をメタアナリシスで行った結果、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²⁰⁾。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²¹⁾。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いない。

GLP-1受容体作動薬については、2014年に発表されたメタアナリシスでは、骨折リスクに影響しないと報告された²²⁾。一方、2015年に発表されたメタアナリシスでは、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²³⁾。ただし、これらのメタアナリシス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²⁴⁾。そのため、GLP-1受容体作動薬と骨折リスクの関連を明らかにするには、更なる研究が必要である²⁴⁾。

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^{13,17)}。

SGLT2阻害薬については、アメリカFDA(U.S. Food and Drug Administration)のDrug Safety Communicationのなかで、カナグリフロジン群はプラセボ群と比較して、骨密度の低下と骨折リスクの上昇を認めたと報告されている²⁵⁾。

3. 糖尿病における骨粗鬆症治療薬

2型糖尿病患者にアレンドロネートを投与した検討では、腰椎骨密度や大腿骨頸部骨密度の上昇を認めた²⁶⁾。日本人を対象とした検討でも、2型糖尿病患者にアレンドロネートを投与すると、腰椎骨密度は有意に上昇した²⁷⁾。また、骨吸収抑制薬(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は、糖尿病患者でも非糖尿病患者と同様であった²⁸⁾。RCT(MORE研究)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²⁹⁾。

[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) 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
- 3) 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
- 4) 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
- 5) 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
- 6) 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
- 7) 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
 - 8) 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
 - 9) 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
 - 10) 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
 - 11) 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
 - 12) Saito M, Kida Y, Kato S et al : Diabetes, collagen, and bone quality. *Curr Osteoporos Rep* **12** : 181-188, 2014
 - 13) 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
 - 14) 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
 - 15) Bazelier MT, de Vries F, Vestergaard P et al : Risk of fracture with thiazolidinediones : an individual patient data meta-analysis. *Front Endocrinol (Lausanne)* **4** : 11, 2013
 - 16) Aubert RE, Herrera V, Chen W et al : Rosiglitazone and pioglitazone increase fracture risk in women and men with type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab* **12** : 716-721, 2010
 - 17) 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
 - 18) 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
 - 19) Dede AD, Tournis S, Dontas I et al : Type 2 diabetes mellitus and fracture risk. *Metabolism* **63** : 1480-1490, 2014
 - 20) 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
 - 21) 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
 - 22) 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
 - 23) 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
 - 24) Mabileau G : Use of GLP-1 mimetic in type 2 diabetes mellitus : is it the end of fragility fractures? *Endocrine* **48** : 1-2, 2015
 - 25) FDA Drug Safety Communication : FDA revises label of diabetes drug canagliflozin (Invokana, Invokamet) to include updates on bone fracture risk and new information on decreased bone mineral density. <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm461449.htm>
 - 26) 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
 - 27) 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* **93** : 166-173, 2011
 - 28) Vestergaard P, Rejnmark L, Mosekilde L : Are antiresorptive drugs effective against fractures in patients with diabetes? *Calcif Tissue Int* **88** : 209-214, 2011
 - 29) 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