

( $p=0.002$ ). However,  $\log(\text{BAP})$  did not correlate with any parameter.

#### Simple correlations between bone remodeling and indices of glucose metabolism

Simple correlation analyses were performed between bone markers versus indices of glucose metabolism in men (Table 2) and in postmenopausal women (Table 3). In men,  $\log(\text{OC})$  significantly and negatively correlated with fasting plasma glucose (FPG) and  $\text{HbA}_{1c}$  ( $p=0.004$  and  $p=0.006$ , respectively).  $\log(\text{ucOC})$  significantly and negatively correlated with FPG and  $\text{HbA}_{1c}$  ( $p=0.013$  and  $p<0.001$ ).  $\text{ucOC}/\text{OC}$  ratio significantly and negatively correlated with  $\text{HbA}_{1c}$  ( $p=0.017$ ).  $\log(\text{uNTX})$  significantly and negatively correlated with fasting C-peptide ( $p=0.012$ ). On the other hand, in postmenopausal women,  $\log(\text{OC})$  significantly and negatively correlated with  $\text{HbA}_{1c}$  ( $p=0.039$ ).  $\log(\text{ucOC})$  significantly and negatively correlated with  $\text{HbA}_{1c}$  ( $p=0.026$ ). However,  $\log(\text{BAP})$  did not correlate with any parameter.

#### Adjusted analyses between bone markers versus adiponectin and body composition parameters

Next, to investigate whether bone markers were related to fat metabolism independent of age, duration of diabetes, body stature, and renal function as well as glucose

metabolism, multiple regression analyses adjusted for age, duration of diabetes, body height, weight, serum creatinine, FPG,  $\text{HbA}_{1c}$ , and fasting C-peptide were performed between the levels of bone markers versus fat mass and serum adiponectin level in men and postmenopausal women (Table 4). In men,  $\log(\text{OC})$  and  $\log(\text{ucOC})$  significantly and negatively correlated with %trunk fat and V/S ratio (at least  $p<0.05$ ).  $\text{ucOC}/\text{OC}$  ratio significantly and positively correlated with  $\log(\text{adiponectin})$  ( $p=0.015$ ).  $\log(\text{uNTX})$  significantly and negatively correlated with %trunk fat, visceral fat area, and V/S ratio ( $p=0.004$ ,  $p=0.016$ , and  $p=0.032$ , respectively). In postmenopausal women,  $\log(\text{OC})$  significantly and negatively correlated with %trunk fat and visceral fat area ( $p=0.029$  and  $p=0.034$ , respectively).  $\log(\text{OC})$  and  $\log(\text{uNTX})$  significantly and positively correlated with  $\log(\text{adiponectin})$ ; ( $p<0.001$  and  $p=0.036$ , respectively). In contrast,  $\log(\text{BAP})$  did not correlate with any parameter in either men or postmenopausal women.

#### Adjusted analyses between bone remodeling and indices of glucose metabolism

Next, to investigate whether bone markers were related to glucose metabolism independent of age, duration of diabetes, body stature, and renal function, as well as fat mass and serum adiponectin, multiple regression analyses

**Table 4** Adjusted analyses between the values of bone markers versus fat mass or serum adiponectin level in men and postmenopausal women with type 2 diabetes

	Log(OC)		Log(ucOC)		ucOC/OC		Log(BAP)		Log(uNTX)	
	$\beta$	$p$	$\beta$	$p$	$\beta$	$p$	$\beta$	$p$	$\beta$	$p$
Men										
%Fat	-0.19	0.123	-0.07	0.603	-0.01	0.928	-0.25	0.064	-0.24	0.052
%Trunk fat	-0.26	0.004	-0.27	0.003	-0.16	0.108	-0.06	0.552	-0.26	0.004
Visceral fat area	-0.16	0.188	-0.08	0.487	-0.09	0.491	-0.10	0.441	-0.28	0.016
Subcutaneous fat area	-0.01	0.980	0.19	0.271	0.18	0.323	-0.17	0.374	0.03	0.883
Visceral/subcutaneous fat ratio	-0.18	0.024	-0.19	0.017	-0.12	0.171	-0.11	0.215	-0.17	0.032
Log(adiponectin)	-0.07	0.405	0.13	0.114	0.21	0.015	-0.05	0.544	-0.02	0.852
Postmenopausal women										
%Fat	-0.04	0.806	-0.18	0.334	-0.18	0.313	0.18	0.317	-0.15	0.401
%Trunk fat	-0.26	0.029	-0.22	0.075	-0.07	0.573	-0.06	0.660	-0.22	0.075
Visceral fat area	-0.36	0.034	-0.29	0.096	-0.07	0.687	0.13	0.478	-0.20	0.254
Subcutaneous fat area	-0.04	0.854	-0.17	0.459	-0.25	0.250	0.07	0.772	-0.25	0.270
Visceral/subcutaneous fat ratio	-0.18	0.110	-0.12	0.334	0.01	0.904	0.13	0.298	0.03	0.789
Log(adiponectin)	0.41	<0.001	0.17	0.149	-0.08	0.455	0.02	0.884	0.24	0.036

Multiple regression analysis was performed between bone markers versus fat mass, glucose metabolism, or serum adiponectin adjusted for age, duration of diabetes, body height, weight, serum creatinine, fasting plasma glucose,  $\text{HbA}_{1c}$ , and fasting C-peptide

Log logarithm, OC osteocalcin, ucOC undercarboxylated osteocalcin, BAP bone-specific alkaline phosphatase, uNTX urinary N-terminal cross-linked telopeptide of type-I collagen,  $\beta$  standard partial regression coefficient,  $p$  probability value

adjusted for age, duration of diabetes, body height, weight, serum creatinine, %fat, %trunk fat, visceral and subcutaneous fat area, V/S ratio, and log(adiponectin) were performed between the levels of bone markers versus FPG, HbA<sub>1c</sub>, and fasting C-peptide in men and postmenopausal women (Table 5). In men, log(OC) and log(ucOC) significantly and negatively correlated with FPG ( $p=0.003$  and  $p<0.001$ ), and log(ucOC) significantly and negatively correlated with HbA<sub>1c</sub> ( $p=0.017$ ). In postmenopausal women, log(OC) significantly and negatively correlated with FPG ( $p=0.045$ ). In contrast, ucOC/OC ratio, log(BAP), and log(uNTX) did not correlate with any parameter in either men or postmenopausal women.

We also performed simple correlations and adjusted analyses between bone remodeling and parameters for fat/glucose metabolism after excluding patients using insulin. The results were almost similar, although some of them were not significant because the statistical power was lost due to the reduction in the study population (data not shown).

## Discussion

In this study, we found that the serum ucOC value was negatively correlated with %trunk fat and V/S ratio and that ucOC/OC ratio positively correlated with serum adiponectin level in men. In addition, ucOC level was negatively correlated with FPG and HbA<sub>1c</sub> in men. These findings suggest that ucOC is associated with fat mass, especially visceral fat, as well as with glucose level in diabetic men. Taken together, the present study seems to be the first clinical one suggesting that not only OC but also ucOC is associated with lipid/glucose metabolism in type 2 diabetes.

Recent studies have shown that fat mass could influence bone metabolism independent of body weight through adipocytokines, which are secreted from adipocytes [9, 11, 25]. On the other hand, recent two animal studies have shown that OC derived from osteoblasts function as a hormone regulating glucose metabolism and fat mass [14, 15]. Lee et al. showed that mice deficient of *ESP*, a model of gain of osteocalcin bioactivity, displayed decreased fat mass, and increased serum adiponectin levels [14]. In contrast, they showed that OC-deficient mice displayed increased fat mass and decreased serum adiponectin levels [14]. Ferron et al. showed that recombinant ucOC injection decreased fat mass and increased the expression of adiponectin from white fat in wild-type mice [15]. They have also shown that ucOC regulated  $\beta$  cell gene expression and affected plasma glucose levels in vivo [14, 15]. These experiments suggest that bone metabolism and lipid/glucose metabolism may have a common pathogenetic basis between them, which seems to accord with our clinical findings.

Several studies have indicated that hyperglycemia induces a low turnover of bone by evoking osteoblast dysfunction and suppressing serum OC levels [26, 27]. We and others have also shown that serum OC, a marker for mature osteoblasts, was increased, whereas BAP, a marker for immature osteoblasts, was decreased after treatments of diabetes [24, 28]. Our recent in vitro study has shown that advanced glycation end-products in combination with high glucose-decreased OC expression and mineralization in osteoblastic MC3T3-E1 cells [29]. On the other hand, studies on bone resorption status in diabetes are limited, and the results are conflicting [24, 28, 30]. Our previous clinical findings showed that glucose levels were not

**Table 5** Adjusted analyses between the values of bone markers versus glucose metabolism-related parameters in men and postmenopausal women with type 2 diabetes

	Log(OC)		Log(ucOC)		ucOC/OC		Log(BAP)		Log(uNTX)	
	$\beta$	$p$	$\beta$	$p$	$\beta$	$p$	$\beta$	$p$	$\beta$	$p$
Men										
Fasting plasma glucose	-0.28	0.003	-0.32	<0.001	-0.17	0.063	0.04	0.661	-0.04	0.684
HbA <sub>1c</sub>	-0.17	0.085	-0.22	0.017	-0.10	0.282	-0.02	0.841	-0.14	0.121
Fasting C-peptide	-0.10	0.387	-0.15	0.191	-0.12	0.321	0.01	0.927	-0.09	0.454
Postmenopausal women										
Fasting plasma glucose	-0.23	0.045	-0.22	0.089	-0.08	0.534	-0.09	0.487	-0.06	0.676
HbA <sub>1c</sub>	-0.18	0.153	-0.18	0.220	-0.03	0.843	-0.20	0.170	0.07	0.649
Fasting C-peptide	0.06	0.711	-0.03	0.849	-0.12	0.495	0.00	0.988	-0.08	0.638

Multiple regression analysis was performed between bone markers versus fat mass, glucose metabolism, or serum adiponectin adjusted for age, duration of diabetes, body height, weight, serum creatinine, %fat, %trunk fat, visceral fat area, subcutaneous fat area, visceral/subcutaneous fat ratio, and log(adiponectin)

Log logarithm, OC osteocalcin, ucOC undercarboxylated osteocalcin, BAP bone-specific alkaline phosphatase, uNTX urinary N-terminal cross-linked telopeptide of type-I collagen, HbA<sub>1c</sub> hemoglobin A<sub>1c</sub>,  $\beta$  standard partial regression coefficient,  $p$  probability value

significantly associated with uNTX [31] and that this bone resorption marker was not changed during glycemic control [24]. In this study, we found that the values of OC and ucOC, but not BAP or uNTX, were associated with glucose levels. These findings suggest that mature osteoblast function is specifically affected by glucose metabolism in type 2 diabetes.

Previous studies on non-diabetic mice and humans showed that serum OC could modulate insulin sensitivity and secretion [14, 15, 18, 19]. However, Shea et al. recently reported that serum ucOC was not associated with the parameters of insulin resistance in non-diabetic subjects [32]. We found that there was no significant correlation between OC or ucOC versus fasting C-peptide, which is a surrogate marker for endogenous insulin secretion, in diabetic patients. Thus, the association between OC or ucOC versus glucose levels in this study seems to be not because OC-modulated insulin sensitivity or secretion, but because high glucose levels suppressed osteoblast function and OC expression. The lack of associations between OC or ucOC versus fasting C-peptide in this study might be partly explained by the existence of diabetes, or alternatively, by the fact that our patients have received several treatments that affect insulin secretion, including sulfonylureas and exogenous insulin. We are unable to completely exclude the effects of these drugs when interpreting insulin secretion or sensitivity in our study population.

This study has several limitations in addition to not excluding subjects who underwent insulin or sulfonylurea treatments. First, the sample size was not large enough to make definite conclusions. Second, the subjects in this study included a wide range of ages. Therefore, we cannot exclude the possibility that there are age-related differences between bone metabolism and glucose/fat metabolism, although the multiple regression analyses were performed adjusted for age. Third, we analyzed only subjects who visited Shimane University Hospital, a tertiary center, for evaluation or treatment of diabetes mellitus and osteoporosis. Therefore, the study results only apply to diabetic subjects, and the patients enrolled in this study might have relatively severe states of the disorders and might not be representative of other Japanese men and postmenopausal women with the disorders. Fourth, although many of the variables evaluated in terms of correlation with OC are internally correlated with each other (for example, % fat mass, %trunk fat, BMI, and weight), the statistical significance ( $p$  value < 0.05) was not adjusted for multiple testing. Fifth, measurement of ucOC could be affected not only by vitamin K status, but also by the total amount of OC in the sample [33]. Therefore, the difficulties of measuring ucOC might affect the results in the present study. Finally, the conclusions of this study are weakened by its cross-sectional design and the absence of age-

matched healthy controls. In addition, we could not reproduce the association of the serum ucOC level with fat mass and glucose level in the postmenopausal women. These sex-related differences might depend on the background data such as age, fat mass, serum adiponectin, and serum ucOC level (Table 1). Therefore, further studies are needed to clarify the mechanism responsible for the lack of this association in women.

In conclusion, we found that ucOC and ucOC/OC ratio were associated with visceral fat mass and serum adiponectin levels as well as with plasma glucose level in men with type 2 diabetes. These findings support the recent observation that bone metabolism and its markers, OC and ucOC, link to glucose/fat metabolism.

**Funding sources** None

**Conflicts of interest** None.

## References

1. Lim S, Joung H, Shin CS, Lee HK, Kim KS, Shin EK, Kim HY, Lim MK, Cho SI (2004) Body composition changes with age have gender-specific impacts on bone mineral density. *Bone* 35:792–798
2. Felson DT, Zhang Y, Hannan MT, Anderson JJ (1993) Effects of weight and body mass index on bone mineral density in men and women. *J Bone Miner Res* 8:567–573
3. Glauber HS, Vollmer WM, Nevitt MC, Ensrud KE, Orwoll ES (1995) Body weight versus body fat distribution, adiposity, and frame size as predictors of bone density. *J Clin Endocrinol Metab* 80:1118–1123
4. Maeda K, Okubo K, Shimomura I, Mizuno K, Matsuzawa Y, Matsubara K (1997) Analysis of an expression profile of genes in the human adipose tissue. *Gene* 190:227–235
5. Weyer C, Funahashi T, Tanaka S, Hotta K, Matsuzawa Y, Pratley RE, Tataranni PA (2001) Hypoadiponectemia in obesity and type 2 diabetes: close association with insulin resistance and hyperinsulinemia. *J Clin Endocrinol Metab* 86:1930–1935
6. Arita Y, Kihara S, Ouchi N, Takahashi M, Maeda K, Miyagawa J, Hotta K, Shimomura I, Nakamura T, Miyaoka K, Kuriyama H, Nishida M, Yamashita S, Okubo K, Matsubara K, Muraguchi M, Ohmoto Y, Funahashi T, Matsuzawa Y (1999) Paradoxical decrease of an adipose-specific protein, adiponectin, in obesity. *Biochem Biophys Res Commun* 257:79–83
7. Combs TP, Berg AH, Obici S, Scherer PE, Rossetti L (2001) Endogenous glucose production is inhibited by the adipose-derived protein Acrp30. *J Clin Invest* 108:1875–1881
8. Berg AH, Combs TP, Du X, Brownlee M, Scherer PE (2001) The adipocyte-secreted protein Acrp30 enhances hepatic insulin action. *Nat Med* 7:947–953
9. 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
10. Berner HS, Lyngstadaas SP, Spahr A, Monjo M, Thommesen L, Drevon CA, Syversen U, Reseland JE (2004) Adiponectin and its receptors are expressed in bone-forming cells. *Bone* 35:842–849

11. Kanazawa I, Yamaguchi T, Yamamoto M, Yamauchi M, Yano S, Sugimoto T (2009) Relationships between serum adiponectin levels versus bone mineral density, bone metabolic markers, and vertebral fractures in type 2 diabetes mellitus. *Eur J Endocrinol* 160:265–273
12. Hauschka PV, Lian JB, Cole DE, Gundberg CM (1989) Osteocalcin and matrix protein: vitamin K-dependent proteins in bone. *Physiol Rev* 69:990–1047
13. Price PA (1989) Gla-containing proteins of bone. *Connect Tissue Res* 21:51–57
14. Lee NK, Sowa H, Hinoi E, Ferron M, Ahn JD, Confavreux C, Dacquin R, Mee PJ, McKee MD, Jung DY, Zhang Z, Kim JK, Mauvais-Jarvis F, Ducy P, Karsenty G (2007) Endocrine regulation of energy metabolism by the skeleton. *Cell* 130:456–469
15. Ferron M, Hinoi E, Karsenty G, Ducy P (2008) Osteocalcin differentially regulates beta cell and adipocyte gene expression and affects the development of metabolic diseases in wild-type mice. *Proc Natl Acad Sci USA* 105:5266–5270
16. Kanazawa I, Yamaguchi T, Yamamoto M, Yamauchi M, Kurioka S, Yano S, Sugimoto T (2009) Serum osteocalcin level is associated with glucose metabolism and atherosclerosis parameters in type 2 diabetes mellitus. *J Clin Endocrinol Metab* 94:45–49
17. Kindblom JM, Ohlsson C, Ljunggren O, Karlsson MK, Tivesten A, Smith U, Mellstrom D (2009) Plasma osteocalcin is inversely related to fat mass and plasma glucose in elderly Swedish men. *J Bone Miner Res* 24:785–791
18. Fernandez-Real JM, Izquierdo M, Ortega F, Gorostiaga E, Gomez-Ambrosi J, Moreno-Navarrete JM, Fruhbeck G, Martinez C, Idoate F, Salvador J, Forga L, Ricart W, Ibanez J (2009) The relationship of serum osteocalcin concentration to insulin secretion, sensitivity, and disposal with hypocaloric diet and resistance training. *J Clin Endocrinol Metab* 94:237–245
19. Pitass AG, Harris SS, Eliades M, Stark P, Dawson-Hughes B (2009) Association between serum osteocalcin and markers of metabolic phenotype. *J Clin Endocrinol Metab* 94:827–832
20. Kaji H, Tobimatsu T, Naito J, Iu MF, Yamauchi M, Sugimoto T, Chihara K (2006) Body composition and vertebral fracture risk in female patients treated with glucocorticoid. *Osteoporos Int* 17:627–633
21. Sugimoto T, Nishiyama K, Kuribayashi F, Chihara K (1997) Serum levels of insulin-like growth factor (IGF) I, IGF-binding protein (IGFBP)-2, and IGFBP-3 in osteoporotic patients with and without spinal fractures. *J Bone Miner Res* 12:1272–1279
22. Kaji H, Nomura R, Yamauchi M, Chihara K, Sugimoto T (2006) The usefulness of bone metabolic indices for the prediction of changes in bone mineral density after parathyroidectomy in patients with primary hyperparathyroidism. *Horm Metab Res* 38:411–416
23. Nishimura J, Arai N, Tohmatsu J (2007) Measurement of serum undercarboxylated osteocalcin by ECLIA with the “Picolumi ucOC” kit. *Clin Calcium* 17:1702–1708 (in Japanese)
24. Kanazawa I, Yamaguchi T, Yamamoto M, Yamauchi M, Yano S, Sugimoto T (2009) Adiponectin is associated with changes in bone markers during glycemic control in type 2 diabetes mellitus. *J Clin Endocrinol Metab* 94:3031–3037
25. Lee NK, Karsenty G (2008) Reciprocal regulation of bone and energy metabolism. *Trends Endocrinol Metab* 19:161–166
26. Verhaeghe J, Suiker AM, Nyomba BL, Visser WJ, Einhorn TA, Dequeker J, Bouillon R (1989) Bone mineral homeostasis in spontaneously diabetic BB rats. II. Impaired bone turnover and decreased osteocalcin synthesis. *Endocrinology* 124:573–582
27. Gerdhem P, Isaksson A, Akesson K, Obrant KJ (2005) Increased bone density and decreased bone turnover, but no evident alteration of fracture susceptibility in elderly women with diabetes mellitus. *Osteoporos Int* 16:1506–1512
28. Okazaki R, Totsuka Y, Hamano K, Ajima M, Miura M, Hirota Y, Hata K, Fukumoto S, Matsumoto T (1997) Metabolic improvement of poorly controlled noninsulin-dependent diabetes mellitus decreases bone turnover. *J Clin Endocrinol Metab* 82:2915–2920
29. Ogawa N, Yamaguchi T, Yano S, Yamauchi M, Yamamoto M, Sugimoto T (2007) The combination of high glucose and advanced glycation end-products (AGEs) inhibits the mineralization of osteoblastic MC3T3-E1 cells through glucose-induced increase in the receptor for AGEs. *Horm Metab Res* 39:871–875
30. Rosato MT, Schneider SH, Shapses SA (1998) Bone turnover and insulin-like growth factor I levels increase after improved glycemic control in noninsulin-dependent diabetes mellitus. *Calcif Tissue Int* 63:107–111
31. Kanazawa I, Yamaguchi T, Yamamoto M, Yamauchi M, Yano S, Sugimoto T (2008) Combination of obesity with hyperglycemia is a risk factor for the presence of vertebral fractures in type 2 diabetic men. *Calcif Tissue Int* 83:324–331
32. Shea MK, Gundberg CM, Meigs JB, Dallal GE, Saltzman E, Yoshida M, Jacques PF, Booth SL (2009) Gamma-carboxylation of osteocalcin and insulin resistance in older men and women. *Am J Clin Nutr* 90:1230–1235
33. Gundberg CM, Nieman SD, Abrams S, Rosen H (1998) Vitamin K status and bone health: an analysis of methods for determination of undercarboxylated osteocalcin. *J Clin Endocrinol Metab* 83:3258–3266

2. 慢性合併症—その他

# 骨病変

Bone Disorders

山本昌弘 Masahiro Yamamoto 杉本利嗣 Toshitsugu Sugimoto

2000年の米国国立衛生研究所(National Institutes of Health; NIH)のコンセンサス会議において、骨粗鬆症は骨強度が低下して骨折しやすくなる骨格疾患と定義された。古くより長期に血糖コントロール不良の糖尿病患者には骨粗鬆症が多いことが知られていたが、近年メタ解析により、1型糖尿病ならびに2型糖尿病のいずれも大腿骨頸部骨折リスクが高いことが示され、糖尿病では骨粗鬆症のリスクが高いことが改めて確認された。

## 病期・分類

糖尿病は原発性骨粗鬆症の診断基準(2000年度改訂版)において、続発性骨粗鬆症に分類される。上述のメタ解析では糖尿病の病型を問わずDXA(dual-energy X-ray absorptiometry)法によるBMD(bone mineral density;骨密度)で予測される以上に大腿骨頸部骨折リスクが高かったり、対照群と異なり椎体骨折もBMD非依存性に骨折リスクが増加する<sup>2)</sup>。骨強度は「BMD」と「骨質」の要因から構成されることから、糖尿病患者では骨質低下により骨強度が低下しやすいと考えられている。

一方、一部の糖尿病治療薬が骨折に影響することが指摘されている。大規模調査において、インスリン分泌刺激薬やメトホルミンは有意な骨折リスクの増加の報告はなく、インスリン治療者の骨折リスクについては意見が分かれている。一方1年以上のチアゾリジン誘導體服用者では、性別にかかわらず、腰椎および大腿骨頸部のBMDが低下し、女性では全骨折リスクが増加することがメタ解析で明らかとなった。若年者では足部や下肢長幹

骨骨折のような非脆弱性骨折が増加し、高齢者では大腿骨頸部骨折および椎体骨折が増加することが示されている。同薬はPPAR $\gamma$ (peroxisome proliferator-activated receptor $\gamma$ ;核内受容体型転写因子)を介して骨芽細胞の分化を低下させ、骨形成が低下して骨強度が低下すると考えられている。

## 検査・診断

現在のところ糖尿病を含め続発性骨粗鬆症に対する個別の骨粗鬆症の診断基準は存在しない。原発性骨粗鬆症の診断基準(表1)に従い、低骨密度に起因する骨強度の低下による骨折リスクの有無を判定する。すなわち低骨量が原因で軽微な外力によって発生した非外傷性骨折(脆弱性骨折)歴の有無と、BMDまたは胸腰椎2方向の脊椎エックス線像による骨粗鬆化判定の2項目によって診断する。4cm以上の身長短縮は椎体骨折の可能性が高いので、エックス線撮影を行い椎体骨折の判定基準に従い椎体骨折の有無を判別する。

一般に糖尿病患者、とりわけ男性は椎体の骨棘や腹部大動脈の石灰化がBMD計測値に影響するため、腰椎に加えて大腿骨近位部のBMD測定を行い骨量低下の有無の判断をすることが望ましい。「脆弱性骨折」がない場合、①BMD値がYAM(young adult mean;若年成人平均値)の70%未満であれば「骨粗鬆症」、②70~80%ならば「骨量減少」と診断する。「脆弱性骨折」を有する場合には、BMD値がYAMの70%未満でなくとも骨粗鬆症と診断される。

一方、既述したように糖尿病では骨質の影

**表1 原発性骨粗鬆症の診断基準**

低骨量をきたす骨粗鬆症以外の疾患または続発性骨粗鬆症を認めず、骨評価の結果が下記の条件を満たす場合、原発性骨粗鬆症と診断する。

I. 脆弱性骨折 <sup>注1)</sup> あり			
II. 脆弱性骨折なし			
	骨密度値 <sup>注2)</sup> YAM:若年成人平均値(20~44歳)	脊椎エックス線像での 骨粗鬆化 <sup>注3)</sup>	従来の骨萎縮度 判定基準
正常	YAMの80%以上	なし	骨萎縮なし
骨量減少	YAMの70~80%	疑いあり	骨萎縮度I度
骨粗鬆症	YAMの70%未満	あり	骨萎縮度II度以上

注1) 脆弱性骨折: 低骨量(骨密度がYAMの80%未満、あるいは脊椎エックス線像で骨粗鬆化がある場合)が原因で、軽微な外力によって発生した非外傷性骨折。骨折部位は脊椎、大腿骨頸部、橈骨遠位端、その他。

注2) 骨密度は原則として腰椎骨密度とする。ただし、高齢者において、脊椎変型などのために腰椎骨密度の測定が適当でないと判断される場合には、大腿骨頸部骨密度とする。これらの測定が困難な場合は、橈骨、第二中手骨、踵骨の骨密度を用いる。

注3) 脊椎エックス線像での骨粗鬆化の評価は、従来の骨萎縮度判定基準を参考にして行う。

(折茂 肇他: 日本骨代謝学会雑誌 2001; 18: 76-82より引用)

響を強く受ける。骨質は構造特性と材質特性から構成されるが、AGEs (advanced glycation end-products; 終末糖化物質) が後者と関係することが報告されている。AGEsの1つであるペントシジンは、動物実験により骨基質のコラーゲン架橋に影響し、骨の材質特性を劣化させ骨強度を低下させることが知られている。近年ペントシジンの増加が閉経後2型糖尿病女性の椎体骨折リスクと有意に相関することが見出され、ペントシジンが材質特性を反映した骨質マーカーとなりうる可能性が示唆されている。しかしペントシジンの測定は保険診療では認められておらず、日常診療で利用できる骨質評価法の確立は今後の課題である。

### 治療・予後

糖尿病患者の骨粗鬆症治療では骨質改善作用のあるものが適していると考えられる。高ホモシステイン血症による骨量低下のない骨

質低下モデルにおいて、ラロキシフェンは骨内のペントシジン含有量を低下させ骨強度が増すことが示されており、糖尿病患者の骨折防止効果が期待される。しかし糖尿病患者を対象にした、現在の限られた骨粗鬆症治療薬の臨床成績からは、対照群と同等のBMD増加効果があるビスホスホネートが糖尿病患者の骨粗鬆症治療において第一選択になるものと思われる。

糖尿病治療薬の選択も重要である。米国糖尿病協会および欧州糖尿病学会は2型糖尿病患者治療において、ピオグリタゾン骨量減少のない患者に対して処方するよう推奨した<sup>3)</sup>。私見ではあるが、原発性骨粗鬆症において骨密度とは独立した骨折の危険因子として同定されている、高齢、既存骨折、喫煙、飲酒、ステロイド使用歴、骨折家族歴、運動不足および易転倒性の有無を考慮して糖尿病治療薬を選択すると、骨折リスクの増加を防ぎうると思われる。

### 文献

- 1) 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: 427-444.
- 2) Yamamoto M, et al: Diabetic patients have an increased risk of vertebral fractures independent of bone mineral density or diabetic complications. *J Bone Miner Res* 2009; 24: 702-709.
- 3) Nathan DM, et al: Management of hyperglycemia in type 2 diabetes: a consensus algorithm for the initiation and adjustment of therapy: update regarding thiazolidinediones: a consensus statement from the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. *Diabetes Care* 2008; 31: 173-175.

## 臨床

## 2. 生活習慣病の骨折リスクと骨質

Fracture risk and bone quality in patients with lifestyle-related disease

山本 昌弘

Masahiro Yamamoto(助教) / 島根大学医学部内科学講座内科学第一

key words

代表的な生活習慣病である糖尿病や高血圧症では骨折リスクが高い。特に糖尿病では骨密度で予測される以上に骨折の相対危険度が高く、骨強度の低下に骨質がかかわっている。近年、骨質を反映するマーカーとして終末糖化物質のペントシジンが注目されている。その他の生活習慣病のなかにも骨密度とは独立して骨強度に影響するものがある。今後、これらと骨質とのかかわりや、骨強度に対する寄与度を明らかにしてゆく必要がある。

生活習慣病  
糖尿病  
骨質  
ペントシジン

## はじめに

厚生労働省によると生活習慣病は「食習慣、運動習慣、喫煙、飲酒等の生活習慣が、その発症・進行に関与する疾患群」と定義され、さまざまな疾患が含まれる。近年、糖尿病や高血圧症では骨折リスクが高いことが明らかとなり、特に糖尿病では骨質の劣化が骨強度の低下にかかわりがあることが明らかとなった。本稿では代表的な生活習慣病を中心に、各疾患の骨折リスクならびに、その骨強度に対する骨質のかかわりについて現在の知見を概説する。

## 糖尿病と骨折リスク

糖尿病の病型は、インスリン分泌低下を主体とする1型糖尿病(type 1 diabetes mellitus : T1DM)と、インスリン抵抗性を背景とする2型糖尿病(type 2 diabetes mellitus : T2DM)に大別される。メタ解析によれば dual-energy X-ray absorptiometry (DXA)法による T2DM 患者の大腿骨頸部および椎体の骨密度(bone mineral density : BMD)の Z 値は、非糖尿病患者よりも高値であり、BMD から推定される骨折リスクは低いと予測されたが、大腿骨頸部骨折の相対危険度が高いことが示された<sup>1)</sup>。我々は椎体骨折に対して検討を行ったところ<sup>2)</sup>、T2DM は年齢、体格指数(body mass

index : BMI)、腰椎 BMD とは独立した椎体骨折の危険因子であること、T2DM 群は有意に対照群より BMD が高く、その椎体骨折は BMD では予測できないことを明らかにした(表1)。骨強度は BMD と骨質で規定されることから<sup>3)</sup>、T2DM では骨質が低下して骨脆弱性が亢進していると考えられる。

骨質は骨の構造特性と材質特性から構成される。骨代謝マーカーを用いた骨代謝回転の評価は、現在一般臨床で利用可能な材質特性を反映する骨質評価法であるが、T2DM 患者における椎体骨折の判別に有用ではなかった<sup>2)</sup>。近年、加齢や糖尿病により増加する終末糖化物質(advanced glycation end-products : AGEs)の一つであるペントシジンが、骨の材質特性を反映した

表1 年齢, BMIで補正後の椎体骨折と各部位の骨密度の関係

女性				男性			
対照群				対照群			
独立変数	OR	(95% CI)	P	独立変数	OR	(95% CI)	P
L <sub>2-4</sub> 腰椎	0.20	(0.14-0.29)	0.001	L <sub>2-4</sub> 腰椎	0.25	(0.09-0.71)	0.009
大腿骨頸部	0.34	(0.26-0.46)	0.001	大腿骨頸部	0.17	(0.05-0.61)	0.006
橈骨遠位1/3	0.36	(0.27-0.47)	0.001	橈骨遠位1/3	0.23	(0.08-0.65)	0.006
2型糖尿病				2型糖尿病			
L <sub>2-4</sub> 腰椎	0.95	(0.62-1.44)	0.793	L <sub>2-4</sub> 腰椎	0.84	(0.60-1.20)	0.343
大腿骨頸部	1.11	(0.70-1.75)	0.659	大腿骨頸部	0.90	(0.62-1.29)	0.557
橈骨遠位1/3	1.01	(0.63-1.62)	0.960	橈骨遠位1/3	1.16	(0.81-1.67)	0.408

対照群では各部位の骨密度は有意に椎体骨折と関係し、各部位の骨密度が1標準偏差 (SD) 増加すると椎体骨折の危険率が約1/5に低下するのに対し、2型糖尿病群では性別や骨密度の測定部位にかかわらず椎体骨折と有意な相関がみられなかった。

(文献2)より改変)

骨脆弱性の指標として有用である可能性が示されている。Saitoらは、自然糖尿病発症ラットにおいて、糖尿病発症直後から骨コラーゲン内のペントシジン含有量が増加すること、ならびにBMDの低下がないにもかかわらず、骨強度が低下することを示し、糖尿病の骨脆弱性亢進が骨の材質特性低下によることを明らかにした<sup>4)</sup>。骨内ペントシジン含有量は血液中のペントシジン濃度と正相関することから<sup>5)</sup>、我々は糖尿病性腎症のないT2DM患者の血清ペントシジン濃度を測定し、椎体骨折との関係を検討した。閉経後女性において、BMDやHbA1c、腎機能、糖尿病合併症の有無などは独立して、血清ペントシジン濃度の増加は椎体骨折リスクの増加と関連することを見出した<sup>6)</sup>。尿を用いた検討でも臨床骨折ならびに椎体骨折と関係することが確認され<sup>7)</sup>、ペントシジン濃度の測定は骨の材質特性を反映したマーカーと

表2 多変量解析後における2型糖尿病患者のペントシジン濃度と骨折の関係

	OR	(95% CI)	P
椎体骨折			
血清ペントシジン	2.50	(1.09-5.73)	0.030
尿中log(ペントシジン)	5.93	(2.08-16.94)	0.001
臨床骨折			
尿中log(ペントシジン)	1.42	(1.10-1.83)	0.007

血清ならびに尿中ペントシジン濃度の増加は、有意に骨折と相関する。

なり得る可能性がある(表2)。

一方T1DMはT2DMと異なりBMD Z値は低値だが、BMDにより推計される骨折リスク以上に大腿骨頸部骨折の相対危険度が高く<sup>1)</sup>、骨質低下の関与が想定されていた。インスリン分泌を枯渇させたT1DMモデルの動物実験では、骨量減少に加えてペントシジンの骨内含有量の増加を伴い骨強度が低下していたことから、その骨脆弱性亢進に材質特性の低下が関与していることが示された<sup>8)</sup>。

以上のように糖尿病では、その病型にかかわらず骨折リスクが高く、その機序として骨コラーゲンの材質特性低下による骨質低下が骨脆弱性をもたらしていると考えられる。

### 高中性脂肪血症と骨折リスク

脂質異常症は高LDL血症、低HDL血症および高中性脂肪血症に分類される。このなかで中性脂肪(triglyceride: TG)と骨折との関連が報告されている。



Yamaguchi らは214名の閉経後女性においてTGと骨折との関係を検討した<sup>9)</sup>。年齢、閉経後年齢、BMIおよび体脂肪組織の割合(% fat)による補正後において、TGとBMDには有意な相関を認めなかったが、TGが低下すると椎体骨折の相対危険度が増加することを見出した。同様に1,176名の閉経後白人女性を対象とした大規模研究では、年齢、閉経後年数、BMI、% fat、喫煙、身体活動性などによる補正後において、椎体骨折あり群では骨折なし群に比較して有意にTGが低値であった<sup>10)</sup>。この2つの報告では、TGと骨折との関係の検討においてBMDを補正因子に加えておらず、TGがBMDと独立して骨折に関与する因子であるかを直接的に明示していない。しかしこれらの報告では、TGはBMDと相関がないことを提示しており、低TG血症はBMDと独立して骨折に関与することが示唆された。

以上のように閉経後女性では、TGはBMDと相関がなく、低TG血症はBMDとは独立した骨折の危険因子と考えられる。

### 高血圧症と骨折リスク

Vestergaard らは住民ベースの case-control 研究により、降圧剤を含む種々の内服歴、飲酒や喫煙などの生活習慣などによる調整後において、高血圧症は大腿骨頸部骨折の危険因子であることを示した<sup>11)</sup>。しかし、この報告ではBMDで調整した結果の提示はなく、高血圧症がBMDとは独立した骨折危

険因子、すなわち骨質に影響を与える因子かどうかは明らかにされていない。また、降圧剤投与による血圧低下に関連した転倒頻度の増加が考えられるが、このような骨外因子の骨折に対する影響は検討されていない。

以上のように高血圧症は骨折リスクの増加と関係するが、その骨強度の低下に対する骨質の関与は不明である。

### 体脂肪量・内臓型肥満と骨折リスク

肥満は骨への加重が増え、BMDを増加させて骨折リスクを低下させることが古くから知られている<sup>12)-14)</sup>。身体組成は脂肪組織と筋肉組織に二分されるが、DXAで測定された% fatの増加は、体重を含む多変量解析後においてBMDと負に相関することが明らかにされた<sup>15)16)</sup>。さらに% fatの増加は、男性および閉経前女性において全身骨BMDとは独立して非椎体骨折リスクの増加に関係することが報告されている<sup>16)</sup>。我々はT2DM男性において、% fatや内臓脂肪面積の増加とBMDおよび椎体骨折の関係について検討したところ<sup>17)</sup>。前述の結果と同様に、体重の補正後において、% fatや内臓脂肪面積はBMDと負に相関することを見出した。一方、椎体骨折に対する検討では、多変量解析後において% fatは有意な関係を認めなかったが、内臓脂肪面積の増加は、BMDとは独立して椎体骨折リスクの低下と関係することを明らかにした。

脂肪組織と骨組織をつなぐ因子としてアディポネクチン(Adipo)がある。

Adipo欠損マウスでは、骨量および骨強度が増加することが知られている<sup>18)</sup>。我々はT2DM男性においてAdipoと骨折の関係について検討したところ、多変量解析による補正後において、血清Adipo濃度の増加が椎体骨折リスクの増加と関係することを報告した<sup>19)</sup>。この研究ではBMDを調整因子に加えておらず、血清Adipo濃度がBMDと独立して骨強度に影響する因子であることを明示していない。しかし、内臓脂肪の増加は血清Adipo濃度の低下と関係することから<sup>20)</sup>、前述の内臓脂肪面積増加による椎体骨折リスクの低下において血清Adipo濃度が関与しているものと考えられる。

% fatや内臓脂肪面積の増加は、いずれもBMDと独立した骨折リスクの増加および低下と関係する因子であり、骨質との関連が推測される。脂肪組織の骨強度に対する影響は、脂肪分布や糖尿病の有無など基礎疾患の影響を受ける可能性があり、今後も詳細な検討が必要である。

### まとめ

以上、代表的な生活習慣病における各々の骨折リスクについて概説した。これらのなかで糖尿病の骨強度は材質特性低下による骨質低下の影響を強く受けることが示唆された。中性脂肪や体脂肪量のように、生活習慣病に関連した病態のなかにはBMDとは独立して骨強度に影響するものがあり、今後これらと骨質とのかわりや骨強度に対する寄与度を明らかにしてゆく必要

があると思われる。

文 献

1) 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

2) 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

3) Anonymous : Osteoporosis prevention, diagnosis, and therapy. *JAMA* **285** : 785-795, 2001

4) Saito M, Fujii K, Mori Y, et al : Role of collagen enzymatic and glycation induced cross-links as a determinant of bone quality in spontaneously diabetic WBN/Kob rats. *Osteoporos Int* **17** : 1514-1523, 2006

5) Odetti P, Rossi S, Monacelli F, et al : Advanced glycation end products and bone loss during aging. *Ann N Y Acad Sci* **1043** : 710-717, 2005

6) Yamamoto M, Yamaguchi T, Yamauchi M, et al : Serum pentosidine levels are positively associated with the presence of vertebral fractures in postmenopausal women with type 2 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab* **93** : 1013-1019, 2008

7) 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

8) Silva MJ, Brodt MD, Lynch MA, et al : Type 1 diabetes in young rats leads to progressive trabecular bone loss, cessation of cortical bone growth, and diminished whole bone

strength and fatigue life. *J Bone Miner Res* **24** : 1618-1627, 2009

9) Yamaguchi T, Sugimoto T, Yano S, et al : Plasma lipids and osteoporosis in postmenopausal women. *Endocr J* **49** : 211-217, 2002

10) Bagger YZ, Rasmussen HB, Alexandersen P, et al : Links between cardiovascular disease and osteoporosis in postmenopausal women ; serum lipids or atherosclerosis per se? *Osteoporos Int* **18** : 505-512, 2007

11) Vestergaard P, Rejnmark L, Mosekilde L : Hypertension is a risk factor for fractures. *Calcif Tissue Int* **84** : 103-111, 2009

12) Edelstein SL, Barrett-Connor E : Relation between body size and bone mineral density in elderly men and women. *Am J Epidemiol* **138** : 160-169, 1993

13) Hannan MT, Felson DT, Anderson JJ : Bone mineral density in elderly men and women ; results from the Framingham osteoporosis study. *J Bone Miner Res* **7** : 547-553, 1992

14) Nguyen TV, Sambrook PN, Eisman JA : Bone loss, physical activity, and weight change in elderly women ; the Dubbo Osteoporosis Epidemiology Study. *J Bone Miner Res* **13** : 1458-1467, 1998

15) Zhao LJ, Liu YJ, Liu PY, et al :

Relationship of obesity with osteoporosis. *J Clin Endocrinol Metab* **92** : 1640-1646, 2007

16) Hsu YH, Venners SA, Terwedow HA, et al : Relation of body composition, fat mass, and serum lipids to osteoporotic fractures and bone mineral density in Chinese men and women. *Am J Clin Nutr* **83** : 146-154, 2006

17) Yamaguchi T, Kanazawa I, Yamamoto M, et al : Associations between components of the metabolic syndrome versus bone mineral density and vertebral fractures in patients with type 2 diabetes. *Bone* **45** : 174-179, 2009

18) Williams GA, Wang Y, Callon KE, et al : *In vitro* and *in vivo* effects of adiponectin on bone. *Endocrinology* **150** : 3603-3610, 2009

19) Kanazawa I, Yamaguchi T, Yamamoto M, et al : Relationships between serum adiponectin levels versus bone mineral density, bone metabolic markers, and vertebral fractures in type 2 diabetes mellitus. *Eur J Endocrinol* **160** : 265-273, 2009

20) Arita Y, Kihara S, Ouchi N, et al : Paradoxical decrease of an adipose-specific protein, adiponectin, in obesity. *Biochem Biophys Res Commun* **257** : 79-83, 1999

山本 昌弘 (Masahiro Yamamoto)

1996年 島根医科大学卒業 同 第一内科入局  
加藤 譲教授のもと下垂体疾患および糖尿病の  
研修  
2004年 杉本利剛教授着任後より糖尿病の骨代謝の研究に  
従事  
資格 : 日本内分泌学会専門医, 日本糖尿病学会専門医



日本臨牀 68巻 増刊号9 (2010年11月20日発行) 別刷

# 糖尿病性細小血管症(第2版)

—発症・進展制御の最前線—

## IV. その他話題の糖尿病合併症

### 骨粗鬆症

山本昌弘 杉本利嗣

## IV. その他話題の糖尿病合併症

### 骨粗鬆症

Osteoporosis

山本昌弘 杉本利嗣

**Key words** : 骨質, 椎体骨折, 終末糖化物質, ペントシジン, 骨密度

#### はじめに

古くより長期に血糖コントロールが不良の糖尿病患者では骨粗鬆症が多いことが知られていた。近年メタ解析により1型糖尿病(T1DM)ならびに2型糖尿病(T2DM)のいずれも大腿骨頸部骨折リスクが高く<sup>1)</sup>, T2DMの存在は骨密度とは独立した椎体骨折の危険因子であることが明らかにされ<sup>2)</sup>, 糖尿病は骨粗鬆症のリスク因子であることが改めて確認された。

#### 1. 病因・病態

2000年の米国国立衛生研究所(NIH)のコンセンサス会議において, 骨粗鬆症は骨強度が低下して骨折しやすくなる骨格疾患で, 骨強度は‘骨密度’と‘骨質’の要因から構成されると定義された<sup>3)</sup>。骨密度または骨質が低下すると骨折リスクが増加するが, T1DMおよびT2DMの骨粗鬆症の病態は, 異なる点が存在する。

##### a. 2型糖尿病と骨折

上述のメタ解析では, dual-energy X-ray absorptiometry(DXA)法によるT2DMの骨密度は, 対照群と比較して高値であり, 骨折リスクは低いと予想されたが, 実際には大腿骨頸部の骨折リスクは高値であった(0.77倍 vs. 1.38倍)<sup>1)</sup>。同様に我が国の50歳以上の男性および閉経後女性における椎体骨折に対する検討では, T2DM

の椎体, 大腿骨頸部および橈骨遠位端のいずれの部位の骨密度も対照群より有意に高値であったが, 多変量解析後において骨密度と椎体骨折の間に有意な相関を認めなかった<sup>2)</sup>。これらの結果は, T2DMでは骨密度非依存的に骨折リスクが増加しており, 骨質低下により骨強度が低下していることを示している。

##### b. 1型糖尿病と骨折

T1DMでは上述のメタ解析により, T2DMと異なり対照群より骨密度は低値であったが, 骨密度から予測される以上に骨折リスクが高値であった(1.42倍 vs. 6.94倍)<sup>1)</sup>。インスリンが枯渇したT1DMでは, インスリンによる骨同化作用の低下, 血清IGF-1やオステオカルシン低値に反映される骨形成の低下があり, 思春期以前にT1DMを発症すると最大骨量が十分に獲得できず, 骨量が低下する。これに加えて, インスリン分泌を枯渇させたT1DMモデルの動物実験では, 骨量減少とともに, 後述する骨内ペントシジン含有量の増加が観察されたことから, 骨の材質特性低下も骨折リスクの増加に寄与していることが示されている<sup>4)</sup>。すなわちT1DMでは, 骨密度低下と骨質低下の両者が合併して骨折リスクが増加していると考えられる。

##### c. 終末糖化物質と骨質

糖尿病の骨強度は骨質の影響を強く受ける。骨質は骨の構造特性と材質特性から成り立つ。

Masahiro Yamamoto, Toshitsugu Sugimoto: Internal Medicine 1, Shimane University Faculty of Medicine 島根大学医学部内科学講座 内科学第一

0047-1852/10/¥40/頁/JCOPY

コラーゲンは骨の石灰化の土台を形成し、骨の材質特性を決定する重要な要素である。終末糖化物質(advanced glycation end-products: AGEs)は高血糖や加齢により増加し、コラーゲンに作用して骨の材質特性に影響を与える物質である。大腿骨頸部骨折者では、骨コラーゲン分画内にAGEsの一つであるペントシジンが非骨折者と比較して有意に増加している<sup>9)</sup>。自然糖尿病発症ラットでは、糖尿病発症直後から骨内ペントシジン含有量が増加し、骨密度の低下がないにもかかわらず骨強度が低下することが示された<sup>6)</sup>。この実験結果は、骨コラーゲン内ペントシジン含有量が骨密度とは独立した骨強度に影響する因子、すなわち骨質の中でも材料特性を反映する因子であることを示唆している。

AGEsの骨質に対する影響は次のように考えられている。ペントシジンはリジンとアルギニンペントースが架橋した構造を有し、高血糖や酸化ストレス亢進状態において、非酵素的に生成する。このような状態では、コラーゲン分子に存在するリジンやアルギニン残基はペントシジン合成に利用されやすく、生理的架橋形成部位以外でコラーゲン分子間が結合した‘過剰架橋’状態が生じる<sup>7)</sup>。このような状態ではコラーゲン線維は弾性を失い、曲げ強度が低下して骨強度が低下すると考えられている。またこのリジン残基は正常なコラーゲン架橋形成に必要であることから、ペントシジン形成で消費されると正常架橋形成数が減少し、全長の短いコラーゲン線維が形成され骨強度が低下することも考えられている。

#### d. 内因性分泌型終末糖化物質受容体と骨質

AGEsはこれを認識する受容体(receptor for AGE: RAGE)が存在する。RAGE knockoutマウスでは骨密度が増加することから、RAGEを介した骨強度低下の機序が想定される。内因性分泌型RAGE(endogenous secretory RAGE: esRAGE)は、細胞膜貫通部を欠き細胞外へ分泌される splicing variantで、細胞外でAGEsと結合し、細胞表面上のRAGEにAGEsが結合することを阻害する‘おとり受容体’である。T2DM

において性別にかかわらず、esRAGE低値、またはリガンドであるAGEsに対し相対的にesRAGEが不足すると、骨密度とは独立して椎体骨折リスクが高くなることが示され<sup>8)</sup>、RAGEを介する骨質低下機序の存在が示唆されている。

## 2. 診 断

### a. 骨量に基づく骨粗鬆症の診断

現在のところ糖尿病を含め続発性骨粗鬆症に対する個別の骨粗鬆症の診断基準は存在しない。骨量低下に起因する骨強度低下の有無を評価するために、原発性骨粗鬆症の診断基準に従って<sup>9)</sup>、軽微な外力によって発生した非外傷性骨折(脆弱性骨折)の病歴の有無を聴取し、骨密度検査を行う。4cm以上の身長短縮は椎体骨折の可能性が高いので、胸腰椎2方向の脊椎X線撮影を行い椎体骨折の判定基準<sup>9)</sup>に従い椎体骨折の有無を診断する。一般に糖尿病患者、とりわけ男性は椎体の骨棘や腹部大動脈の石灰化が骨密度計測値に影響するため、腰椎に加えて大腿骨近位部の骨密度測定を行い骨量低下の有無の判断をすることが望ましい。‘脆弱性骨折’がない場合、1)骨密度値が若年成人平均値(young adult mean: YAM)の70%未満であるならば‘骨粗鬆症’、2)YAM 70-80%ならば‘骨量減少’と診断する。‘脆弱性骨折’を有する場合には、骨密度値がYAMの80%未満であれば骨粗鬆症と診断する。

### b. 骨折リスクによる治療介入者の選別

原発性骨粗鬆症には、診断基準とは別に臨床的危険因子の保有に基づき治療介入を決定する薬物治療開始基準がある。骨量減少症と診断された患者は、骨粗鬆症患者よりも骨折リスクは低いものの罹患者数が多いため、実際の骨折発生数は骨粗鬆症患者よりも多い。脆弱性骨折を予防し生活の質の維持改善を図るため、閉経後女性または50歳以上の男性の骨量減少患者で、WHOのメタ解析で同定された過度のアルコール摂取、現在の喫煙、大腿骨頸部骨折の家族歴など臨床的骨折危険因子を有する者は、骨粗鬆症の診断基準を満たしていなくても薬物治療の開始が推奨されている。このWHOのメタ解析

IV

その他話題の糖尿病合併症

表1 閉経後2型糖尿病女性におけるペントシジンと骨折の関係(文献<sup>10,11</sup>より改変)

	OR(95%CI)	p
椎体骨折		
血清ペントシジン <sup>a)</sup>	2.50 <sup>a</sup> (1.09-5.73)	0.030
尿中ペントシジン <sup>b)</sup>	5.93 <sup>b</sup> (2.08-16.94)	0.001
臨床骨折		
尿中ペントシジン <sup>b)</sup>	1.42 <sup>b</sup> (1.10-1.83)	0.007

<sup>a)</sup>多変量調整後、血清ペントシジンが1SD増加したときの骨折の相対危険度

<sup>b)</sup>多変量調整後、log(尿中ペントシジン)が1SD増加したときの骨折の相対危険度

では、ステロイド使用と関節リウマチが臨床的危険因子に選択されている。近年糖尿病患者の骨折に関するデータが急速に蓄積されてきており、今後糖尿病が臨床的危険因子と見なされるときがくると思われる。

#### c. 骨質に基づく骨折リスクの評価

糖尿病患者の骨粗鬆症は骨質低下を特徴とするが、現在のところ確立された骨質評価法は存在しない。骨代謝マーカーを用いた骨代謝回転の評価は、現在日常診療で利用可能な骨質評価法であるが、T2DMの椎体骨折判別に有用ではない<sup>2)</sup>。一方血液中のペントシジン濃度は骨内含含有量と正相関し、T2DM閉経後女性では多変量調整後において、血清ならびに尿中ペントシジン濃度が増加すると椎体骨折および臨床骨折リスクが増加することが明らかにされた<sup>10,11)</sup>(表1)。これらの結果は、ペントシジンが材質特性を反映した骨質マーカーとなりうる可能性を示唆しており、糖尿病における骨折リスク評価法の有力な候補と考えられる。しかし骨粗鬆症診断目的にペントシジンを保険診療で測定することは認可されておらず、日常診療で利用できる骨質評価法の確立は今後の課題である。

#### d. 糖尿病治療薬と骨折リスク

糖尿病治療薬の骨代謝への影響が指摘されている。住民ベースの検討により、インスリン分泌刺激薬やメトホルミン投与による骨折リスクは増加がない、または低下すると報告されている。インスリン使用者の骨折リスクについては

意見が分かれている。一方1年以上のチアゾリジン誘導体服用者では、性別にかかわらず、腰椎および大腿骨頸部の骨密度が低下し、女性では全骨折リスクが増加することがメタ解析で明らかとなった<sup>12)</sup>。若年者では足部や下肢長幹骨骨折のような非脆弱性骨折が増加したが、高齢者では大腿骨頸部骨折および椎体骨折のような骨粗鬆症と関係の深い骨折が増加することが示されている。チアゾリジン系薬剤は核内受容体転写因子 peroxisome proliferator-activated receptor gamma(PPAR $\gamma$ )のagonistであり、骨髄の間葉系細胞から骨芽細胞へ分化するマスター遺伝子であるRunx2の発現を低下して<sup>13)</sup>脂肪細胞形成が促進される一方、骨形成が低下し骨密度が低下すると考えられている。

### 3. 治療

糖尿病患者を対象にした骨粗鬆症治療薬の臨床成績は限られており、現在の知見からは、対照群と同等の骨密度増加効果のあるビスホスホネートが糖尿病患者の骨粗鬆症治療において第一選択になるものと思われる。

糖尿病患者の骨粗鬆症の病態からは、骨質改善作用のあるものが適していると考えられる。実験的に高ホモシステイン血症を誘導して作製された骨量低下のない骨質低下モデルにおいて、ラロキシフェン投与は骨内ペントシジン含有量が低下し骨強度が増加することが示されており<sup>14)</sup>、糖尿病患者の骨折防止効果を有することが期待される。

骨折の予防には糖尿病治療薬の選択も重要である。米国糖尿病協会および欧州糖尿病学会は2型糖尿病患者治療において、ピオグリタゾンを骨量減少のない患者に対して処方するよう推奨した<sup>15)</sup>。これに加えて、私見ではあるが、原発性骨粗鬆症において骨密度とは独立した骨折の危険因子として同定されている、高齢、既存骨折、喫煙、飲酒、ステロイド使用歴、骨折家族歴、運動不足および易転倒性の有無を考慮して糖尿病治療薬を選択することが、骨折リスクの増加抑制に重要と思われる。

## ■ 文 献

- 1) 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.
- 2) Yamamoto 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.
- 3) Anonymous: Osteoporosis prevention, diagnosis, and therapy. *JAMA* 285: 785–795, 2001.
- 4) Silva MJ, et al: Type 1 diabetes in young rats leads to progressive trabecular bone loss, cessation of cortical bone growth, and diminished whole bone strength and fatigue life. *J Bone Miner Res* 24: 1618–1627, 2009.
- 5) Saito M, et al: Reductions in degree of mineralization and enzymatic collagen cross-links and increases in glycation-induced pentosidine in the femoral neck cortex in cases of femoral neck fracture. *Osteoporos Int* 17: 986–995, 2006.
- 6) Saito M, et al: Role of collagen enzymatic and glycation induced cross-links as a determinant of bone quality in spontaneously diabetic WBN/Kob rats. *Osteoporos Int* 17: 1514–1523, 2006.
- 7) 齋藤 充: 骨粗鬆症治療薬の骨材質特性への効果. *CLINICAL CALCIUM* 18: 364–372, 2008.
- 8) Yamamoto M, et al: Low serum level of the endogenous secretory receptor for advanced glycation end-products (esRAGE) is a risk factor for prevalent vertebral fractures independent of bone mineral density in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 32: 2263–2268, 2009.
- 9) 折茂 肇ほか: 原発性骨粗鬆症の診断基準. *日骨代謝会誌* 18: 76–82, 2001.
- 10) Yamamoto M, et al: Serum pentosidine levels are positively associated with the presence of vertebral fractures in postmenopausal women with type 2 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab* 93: 1013–1019, 2008.
- 11) Schwartz AV, et al: Pentosidine and increased fracture risk in older adults with type 2 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab* 94: 2380–2386, 2009.
- 12) Loke YK, et al: Long-term use of thiazolidinediones and fractures in type 2 diabetes: a meta-analysis. *CMAJ* 180: 32–39, 2009.
- 13) Jeon MJ, et al: Activation of peroxisome proliferator-activated receptor-gamma inhibits the Runx2-mediated transcription of osteocalcin in osteoblasts. *J Biol Chem* 278: 23270–23277, 2003.
- 14) Saito M, et al: Raloxifene ameliorates detrimental enzymatic and nonenzymatic collagen cross-links and bone strength in rabbits with hyperhomocysteinemia. *Osteoporos Int* 21: 655–666, 2010.
- 15) Nathan DM, et al: Management of hyperglycemia in type 2 diabetes: a consensus algorithm for the initiation and adjustment of therapy: update regarding thiazolidinediones: a consensus statement from the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. *Diabetes Care* 31: 173–175, 2008.

## IV

その他話題の糖尿病合併症

## 7

## 骨病変

山本昌弘, 杉本利嗣

1948年 Albrightにより, 長期に血糖コントロールが不良の糖尿病患者では骨粗鬆症にいたることが報告され, 糖尿病は続発性骨粗鬆症の一疾患と考えられている。

メタ解析により1型糖尿病では, 対照群より dual-energy X-ray absorptiometry (DXA) 法による骨密度 (bone mineral density; BMD) が低値で, 相対骨折危険度が高いことが確認され<sup>1,2)</sup>, 1型糖尿病では BMD 低値に基づく骨折危険度が高まっていると考えられている。インスリンは骨同化作用を有していることから, 若年に発症した1型糖尿病は最大骨量 (peak bone mass) に負の影響を与え, 骨粗鬆症を招いている可能性がある。また1型糖尿病では血清インスリン様成長因子-I (IGF-I) 濃度やオステオカルシンに代表される骨形成マーカーが低値であり, 骨量減少症との関連が示唆されている。

一方, 2型糖尿病では, 大規模臨床研究を含むメタ解析により, 2型糖尿病患者の大腿骨頸部および椎体の推定 BMD Z 値 (年齢を考慮した BMD

の標準偏差値) は, 1型糖尿病と異なり, 非糖尿病患者よりも高値であるにもかかわらず, 大腿骨頸部骨折の相対危険度が1.38~1.7倍増加していることが明らかとなった<sup>1,2)</sup>。50歳以上の男性および閉経後女性における筆者らの検討では, 年齢, BMI, 腰椎 BMD の調整後において2型糖尿病の存在が独立した既存椎体骨折の危険因子であること, また対照群と異なり BMD は既存椎体骨折と関連しないことが示され<sup>3)</sup>, 2型糖尿病では BMD 非依存性の骨脆弱性が存在することが明らかとなった。2000年の米国国立衛生研究所 (NIH) のコンセンサス会議において, 骨粗鬆症は「骨強度の低下を特徴とし, 骨折のリスクが増大しやすくなる骨格疾患」と定義され, 骨強度は「骨密度」と「骨質」の要因から構成されると報告された。2型糖尿病患者では BMD では現せない骨強度低下の存在, すなわち骨質の低下が骨脆弱性に関与していることが示唆される。

骨質は構造特性と材質特性から成り立つ。近年糖化終末物質 (advanced glycation end-products; AGEs) の1つであるペントシジンが, 骨基質のコラーゲン架橋に影響し, 材質特性が変化して骨強度が低下することが示され, 血清ペントシジン濃度が閉経後2型糖尿病女性の椎体骨折リスクを予測する有用なマーカーになり得る可能性を筆者らは提言している<sup>4)</sup>。しかし現在のところ日常診療で利用できる有用な骨質評価法は確立していない。

## トピックス

ADOPT 試験および PERISCOPE 試験の副作用報告において, チアゾリジン系薬剤投与群が, メトホルミンやスルホニルウレア薬投与群に比し有意に骨折の合併率が高かった。しかしこれらの骨折は必ずしも骨粗鬆症に好発する部位ではなく, チアゾリジン系薬剤と脆弱性骨折との関連は今のところ確定的ではない。

- ・ Kahn SE et al : Glycemic durability of rosiglitazone, metformin, or glyburide monotherapy. *N Engl J Med* 355 : 2427-2443, 2006
- ・ Nissen SE et al : Comparison of pioglitazone vs glimepiride on progression of coronary atherosclerosis in patients with type 2 diabetes : the PERISCOPE randomized controlled trial. *JAMA* 299 : 1561-1573, 2008

## 診断と検査

糖尿病による続発性骨粗鬆症に対する独立した診断基準は存在せず, 原発性骨粗鬆症の診断基準<sup>5)</sup>に従い, 脆弱性骨折 (低骨量を背景に軽微な外力によって発生した非外傷性骨折) の有無と, BMD または胸腰椎2方向の脊椎 X線像による骨



粗鬆化判定の2項目によって診断する。一般に糖尿病患者、とりわけ男性は椎体の骨棘形成や腹部大動脈の石灰化が強く BMD 計測値に影響を及ぼすため、腰椎に加えて大腿骨頸部の BMD 測定を行い骨量低下の有無の判断をすることが望ましい。椎体骨折の判定基準<sup>5)</sup>に従い椎体骨折の有無を判別する。「脆弱性骨折」がない場合、① BMD 値が若年成人平均値 (young adult mean ; YAM) の70%未満であれば「骨粗鬆症」、②70~80%ならば「骨量減少」と診断する。「脆弱性骨折」を有する場合には、BMD 値が YAM の70%未満でなくとも骨粗鬆症と診断する。

## 治療の一般方針

### 1 治療方針の立て方

糖尿病患者を対象にした骨粗鬆症の治療成績の報告は限られており、1型糖尿病および2型糖尿病において骨折防止効果を示した根拠のある治療法は存在しない。1型糖尿病の骨脆弱性は主に骨量減少に基づくことから、骨量増加作用のある薬剤の選択が望ましいと考えられる。また強化インスリン療法は骨吸収マーカーである血清 TRACP を低下させることから、骨強度に対し保護的に作用する可能性がある。

2型糖尿病の骨脆弱性は骨質低下に基づくと考えられるが、骨質改善作用が立証された骨粗鬆症治療薬は存在しない。ただし骨量減少を伴う閉経後2型糖尿病では、経口ビスホスホネートが原発性骨粗鬆症群と同等の BMD 増加作用があることが報告されている。

### 2 薬物療法

ビスホスホネート製剤は、破骨細胞機能を抑制することにより骨吸収を抑制し、骨量増加をもたらす薬剤である。経口ビスホスホネート製剤には連日製剤と週1回製剤の2種類の剤型が存在するが、臨床効果や副作用は同等であり服用コンプライアンスを考慮して選択する。食道炎・食道潰瘍を避けるため180 mL以上の十分な飲水を行い、服用後30分以上横たわらないようにする。また食物中の多価金属陽イオンと結合しやすいため、

早朝空腹時に服用し30分以上飲食を避ける。重篤な副作用では歯科処置を契機に顎骨壊死が報告されている。主に経静脈投与製剤での副作用だが経口製剤での報告例がある。糖尿病は顎骨壊死のリスク因子であり、長期服用者では、歯科処置の際には一時中止も考慮する。妊娠・授乳中の女性への投与は禁忌だが、同剤は骨基質に沈着後長期に血中に放出されることから、妊娠する可能性のある女性には治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合に投与を行う。小児への安全性は確立していない。

### 3 その他の治療法

高血糖状態やインスリン作用不全状態では骨形成が低下することから、今後骨形成促進作用のある副甲状腺ホルモン (PTH) 製剤による治療が期待される。

一方、糖尿病治療薬の骨代謝への影響が指摘されている。インスリン分泌刺激薬やメトホルミン投与は相対骨折危険率を低下させるとの報告がある。インスリン使用者の骨折危険度が高いとの報告もあるが、交絡因子で未調整であることから、その結果の解釈には注意が必要である。

チアゾリジン系薬は骨密度を低下させ、臨床試験の副作用報告において骨折危険度を増加させる可能性が示唆されている (トピックス参照)。米国糖尿病協会 (ADA) および欧州糖尿病学会 (EASD) は2型糖尿病患者の血糖管理において、2nd line の糖尿病治療薬に位置づけたピオグリタゾン骨量減少のない患者に対して処方するよう推奨している。

### 処方例

- ① アクトネル (17.5 mg) 1錠、またはベネット (17.5 mg) 1錠、またはボナロン (35 mg) 1錠、またはフォサマック (35 mg) 1錠、週1回起床時
- ② アクトネル (2.5 mg) 1錠、またはベネット (2.5 mg) 1錠、またはボナロン (5 mg) 1錠、またはフォサマック (5 mg) 1錠、1日1回起床時

### 生活指導

転倒は非椎体骨折につながる主因であるが、糖尿病患者では転倒の相対危険度が有意に高く、バランス不良、関節炎や心血管障害の存在および抗不安薬や睡眠導入薬の使用が糖尿病患者の転倒危険因子として知られている。高齢者の転倒による外傷防止策として日常的な運動、ビタミンDやカルシウム補充、向精神薬の中止、白内障の手術、ヒッププロテクターの装着が推奨されおり、糖尿病患者の骨折防止策としても有用と思われる。

### 文 献

- 1) 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
- 2) Janghorbani M et al : Systematic review of type 1 and type 2 diabetes mellitus and risk of fracture. *Am J Epidemiol* **166** : 495-505, 2007
- 3) Yamamoto M et al : Diabetic patients have an increased risk of vertebral fractures independent of bone mineral density or diabetic complications. *J Bone Miner Res* **24** : 702-709, 2009
- 4) Yamamoto M et al : Serum pentosidine levels are positively associated with the presence of vertebral fractures in postmenopausal women with type 2 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab* **93** : 1013-1019, 2008
- 5) 折茂 肇ほか : 原発性骨粗鬆症の診断基準. *日骨代謝会誌* **18** : 76-82, 2001

