

## 糖尿病の合併症としての骨粗鬆症

メタデータ	言語: jpn 出版者: 公開日: 2018-07-17 キーワード (Ja): キーワード (En): 作成者: 尾形, 真規子, 井出, 理沙, 富岡, 光枝, 滝澤, 美保, 岩崎, 直子, 内潟, 安子 メールアドレス: 所属:
URL	<a href="http://hdl.handle.net/10470/00031895">http://hdl.handle.net/10470/00031895</a>

## 糖尿病の合併症としての骨粗鬆症

<sup>1</sup>淑徳大学看護栄養学部栄養学科<sup>2</sup>東京女子医科大学糖尿病センター（糖尿病・代謝内科）オガタ マキコ<sup>1,2</sup>・イデ リサ<sup>2</sup>・トミオカ ミツエ<sup>2</sup>  
尾形真規子<sup>1,2</sup>・井出 理沙<sup>2</sup>・富岡 光枝<sup>2</sup>  
タキザワ ミホ<sup>2</sup>・イワサキ ナオコ<sup>2</sup>・ウチガタ ヤスコ<sup>2</sup>  
滝澤 美保<sup>2</sup>・岩崎 直子<sup>2</sup>・内潟 安子<sup>2</sup>

（受理 平成29年2月15日）

## Osteoporosis as a Complication of Diabetes

Makiko OGATA<sup>1,2</sup>, Risa IDE<sup>2</sup>, Mitsue TOMIOKA<sup>2</sup>,  
Miho TAKIZAWA<sup>2</sup>, Naoko IWASAKI<sup>2</sup> and Yasuko UCHIGATA<sup>2</sup><sup>1</sup>School of Nutrition College of Nursing and Nutrition, Shukutoku University<sup>2</sup>Diabetes Center, Tokyo Women's Medical University School of Medicine

Bone fractures occur 5-7 times more often with type 1 diabetes, and type 2 diabetes was also recently identified as a risk factor for fractures (relative risk, 1.4-1.7). Moreover, poor blood glucose control results in a high prevalence of bone fracture in patients with type 2 diabetes. In addition to diabetic neuropathy, nephropathy, and retinopathy, arteriosclerotic diseases are also a common complication of diabetes. Therefore, osteoporosis should be considered as a complication or sequela of diabetes. Insulin secretion stimulates osteoblast maturation; in contrast, osteocalcin and sclerostin, which are involved in bone metabolism, affect insulin secretion and sensitivity. Furthermore, resting energy expenditure was associated with a serum bone turnover marker in postmenopausal women with type 2 diabetes in our cross-sectional study. An interplay between glucose metabolism and bone metabolism has been identified both in vitro and in vivo, and the pathology of osteoporosis differs between type 1 and type 2 diabetes. Although it is difficult to diagnose osteoporosis before a fracture, the early diagnosis of osteoporosis by considering glucose metabolism in patients with diabetes is important. In this review, the pathophysiology of osteoporosis in patients with diabetes and the effect of glucose metabolism are discussed.

**Key Words:** diabetes mellitus, osteoporosis

## はじめに

骨粗鬆症は、骨折を招く骨強度が慢性的に低下した病態である。骨強度は骨密度と骨質の2つの要因からなる。骨粗鬆症の診断においては骨密度の低下を主たる診断根拠として行われてきた。しかし、日本の診断基準は、骨質低下による骨折についても考

慮し、変化してきている。骨密度のみならず、骨質が大きく影響する疾患として注目されているのが糖尿病である。しかし、糖尿病は一つの疾患として考えるには、その病態自体が様々な要因から成り立っている。この様々な病態と骨粗鬆症の起因が重なる部分があり、加えて糖代謝と骨代謝は様々なレベル

---

✉: 尾形真規子 〒260-8703 千葉県千葉市中央区仁戸名町 673 淑徳大学看護栄養学部

E-mail: makiko.ogata@soc.shukutoku.ac.jp

doi: 10.24488/jtwmu.87.Extra2\_E142

Copyright © 2017 Society of Tokyo Women's Medical University

で影響しあっていることが分かってきている。これらのことが糖尿病の骨粗鬆症の病態をさらに複雑にしている。

### 骨粗鬆症とは

骨粗鬆症は骨強度の低下を特徴として骨折リスクが増大する骨格疾患として定義されている。日本人においては介護が必要になる疾患の第4位が骨折・転倒である<sup>1)</sup>。骨折してしまうと、例えば高齢者における大腿骨頸部骨折患者では5年生存率が約50%と胃がんより予後が不良な結果となる<sup>2)3)</sup>。また骨粗鬆症患者は、冠動脈疾患のハイリスクと考えられている喫煙者や、早期から介入の可能な高血圧症患者や高脂血症患者よりも発症リスクが高いことが報告されている<sup>4)</sup>。また骨粗鬆症を治療することで、生存率が改善すると報告されており<sup>5)</sup>、骨粗鬆症の有病率を下げ、治療率を上げることは高齢者医療を考える上で大切である。先進国において骨折発生数が減少に転じていないのは日本だけとの報告もあり<sup>6)</sup>、高齢者人口が増加している本邦においても骨粗鬆症の早期診断と治療が重要と思われる。

以前は、骨密度を中心に、本邦では成人骨密度の平均値 young adult mean (YAM) の70%以下、WHOの基準ではその標準偏差であるTスコアで-2.5以下を骨粗鬆症と診断していた。しかし、近年になり骨強度の構成因子として、骨密度だけでなく、骨質も大きく関係していることが分かってきたため、日本では大腿骨頸部や椎体骨骨折などの家族歴や骨折の既往歴などを考慮に入れた診断基準となっている<sup>7)</sup>。この骨質が骨粗鬆症進展に大きな影響を与えており、骨密度の異常のみでの予後判定を難しくしている疾患として、その頻度から重要である疾患が糖尿病である。

### 糖尿病患者の骨代謝

骨粗鬆症は骨のリモデリングバランスの破綻が発症の一因といわれている。リモデリングとは、破骨細胞による骨吸収が行われる一方で骨芽細胞による骨形成が行われるという代謝のことで、骨吸収サイクルが3週間程度、骨形成サイクルが3~6か月といわれている<sup>8)</sup>。血液や尿の代謝マーカーとして、骨吸収サイクルを反映する骨吸収マーカー、骨形成サイクルを反映する骨形成マーカーがあり、さらにそれ以外に骨マトリックス関連マーカーがある。骨粗鬆症診療や治療効果判定にこれらの骨代謝マーカーが用いられるようになってきている。

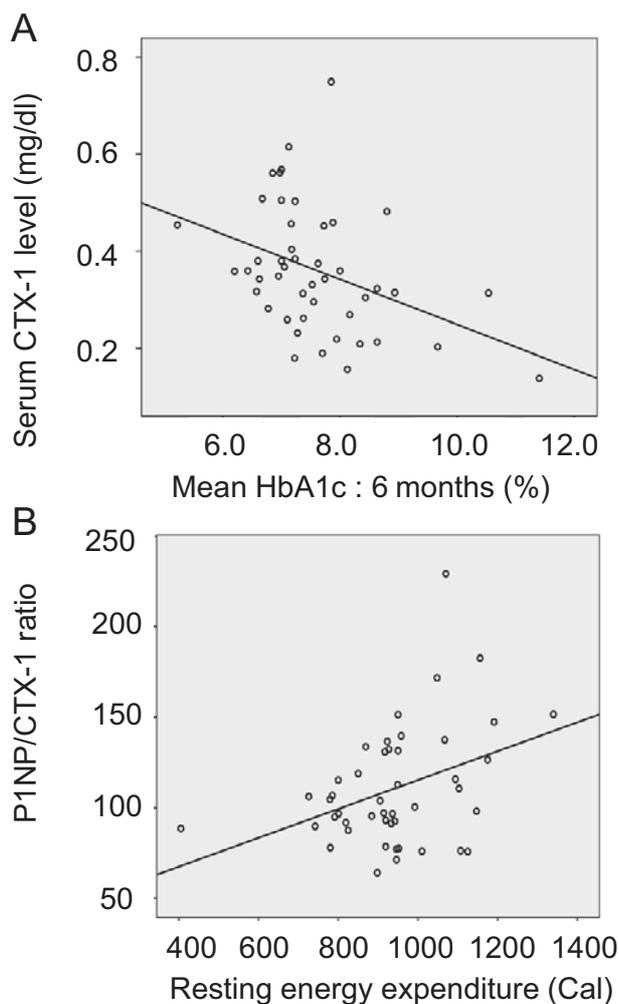
1型糖尿病患者ではインスリン欠乏状態のため、

骨芽細胞の分化・成熟が抑制されることから、骨形成の低下による骨粗鬆症発症機転というのは異論がないところであるが、2型糖尿病に関しては、骨代謝回転が亢進しているという報告と低下しているという報告の両者がある。しかし、メタ解析によると2型糖尿病患者において、骨代謝回転は低下しているという結果となっている<sup>9)</sup>。亢進していると判断する根拠としては、高血糖による尿中のカルシウム排泄亢進が、代償的に副甲状腺ホルモンの過剰分泌を招き、これが骨代謝回転亢進の原因となると考えられている。しかし、糖尿病患者において副甲状腺ホルモンは、カルシウム濃度に比し比較的low値であることが報告されている<sup>10)</sup>。血糖コントロールをすることにより骨代謝回転が亢進している状態が改善されるとの報告もある<sup>11)</sup>が、血糖コントロールが著しく不良な患者が対象であり、食事摂取量低下による影響やインスリン欠乏状態改善効果も否めない。我々は1年以上当科外来に通院している2型糖尿病患者で、高血圧、高脂血症以外の合併症がなく、ホルモン治療の既往やサプリメントを服用していない、閉経後女性50名を対象とした検討を行った。その結果、骨吸収マーカー carboxy-terminal collagen crosslinks-1 (CTX-1) は過去6か月間のHbA1c値と負の相関を示した (Fig. 1A)<sup>12)</sup>。このことから、少なくとも閉経後女性においては、我々が日常臨床で接する糖尿病治療を継続している患者においては、血糖コントロールが不良であると骨吸収が抑制された、いわゆる骨代謝回転が低下した状態であることが示唆される。

### インスリンと骨代謝

糖代謝と骨代謝の関連は様々な報告がされている。骨芽細胞にはインスリン受容体が存在し、インスリンはそのインスリン受容体を介して分化・成熟を促し、receptor activator of nuclear factor- $\kappa$ B ligand (RANKL) 発現を介して破骨細胞が活性化されることで、正常な骨リモデリング制御に関与していると考えられている。また、破骨細胞から溶かされた骨マトリックス内の低カルボキシル化オステオカルシンは、一部血中に移行し、インスリン分泌やインスリン感受性に関与することが分かっている。インスリン欠乏状態である1型糖尿病では骨芽細胞の増殖・分化が抑制され、アポトーシスが抑制されず、骨粗鬆症が進展すると考えられている<sup>13)</sup>。

古くから1型糖尿病患者では骨折リスクが高いことが知られており、そのリスクは健常者の5~7倍で



**Fig. 1** Correlation diagram of the relationship between basal metabolism and bone metabolism

A: Correlation between serum carboxy-terminal collagen crosslinks-1 (CTX-1) levels and mean glycated hemoglobin (HbA1c) levels for the previous 6 months ( $y = -0.05x + 0.71$ ;  $r^2 = 0.140$ ).

B: Correlation between resting energy expenditure (REE) and the procollagen type 1 N-terminal propeptide (P1NP) to CTX-1 ratio ( $y = 0.08x + 35.58$ ;  $r^2 = 0.144$ ).

Source: Ogata M et al. Nutrition 31: 1394-1401, 2015

あることが示されている。加えて、1型糖尿病患者では骨折リスクが上昇する時期が健常者よりも約10年早く、30歳代から骨折リスクが増える<sup>14)</sup>。一方で、骨量に関しては、インスリンを補充することで思春期には骨量が回復することが報告されている<sup>15)</sup>が、英国における3万人規模の調査では、1型糖尿病群は非糖尿病群に比して、骨折リスクが若年層を含む全年齢層で高いことが示されており<sup>16)</sup>、このことから、インスリンを補充だけでは骨折リスクの減少につながらないことが示唆される。

### 糖尿病患者の骨密度

2型糖尿病ではどうかというと、30歳以上の糖尿病患者に対する調査で1型糖尿病群は非糖尿病群に比して男女にかかわらずどの部位においても骨密度が低下していたが、2型糖尿病群は非糖尿病群よりも男女にかかわらず骨密度が高いことが示されている<sup>17)</sup>。Rotterdam studyでも開始時は2型糖尿病群の骨密度が高いことが示されており<sup>18)</sup>、2型糖尿病患者の骨折リスクは高くはないのではないかと考えられていた。しかしその後、2型糖尿病患者における骨折リスクの検討が多く重ねられ、メタ解析において2型糖尿病患者では非糖尿病者に比して大腿骨近位部骨折リスクが1.4~1.7倍に高いことが示された<sup>19)</sup>。また、骨折リスクの高い閉経後女性を対象とした研究でも、年齢や体重、転倒頻度で補正後も2型糖尿病患者では骨折リスクが有意に上昇することが認められている。Rotterdam studyの観察開始時より8年後のデータでは、HbA1c 7.5%以上の血糖コントロール不良群では対照群に比し大腿骨頸部が細く、骨密度は上昇していたものの非糖尿病群および血糖コントロール良好群よりも骨折リスクが上昇していた<sup>20)</sup>。本検討では2型糖尿病ではコントロール不良により、骨径が細くなり、脆弱な骨質の皮質骨が肥厚し、その結果骨密度測定結果が上昇するのではないかと考察されている。しかし、骨密度が低下することは2型糖尿病患者においても骨折リスクであることが分かっている<sup>21)</sup>。健常者に比べ、血糖コントロール不良の2型糖尿病患者では、骨密度から予測されるより骨折リスクが高くなるであろう。一方1型糖尿病患者においても、インスリンが補充されると、思春期には骨量は対照群レベルとなることが報告されている<sup>15)</sup>が、全年齢において骨折リスクは対照群より有意に高い<sup>16)</sup>。さらに骨密度低下の程度から推定される骨折リスクよりも実際の骨折リスクは2型糖尿病と同じく高い<sup>22)</sup>ことから、1型糖尿病患者においても2型糖尿病患者と同様に、骨質が骨脆弱性に関与していることが示唆される。その要因として考えられるのは高血糖の持続である。高血糖持続は終末糖化産物(AGEs)の増加をもたらす。AGEsの受容体は骨芽細胞にも発現している。加齢とともに大腿骨の海綿骨中のAGEsは増加するが、AGEsが増加すればするほど大腿骨海綿骨の脆弱性が高まることが報告されている<sup>23)</sup>。2型糖尿病のみならず、1型糖尿病モデルマウスにおいても、AGEsの一構造体であるペントシジンが高値である

と、コラーゲン架橋が脆弱化し、骨折リスクが高まることが示されている<sup>24)25)</sup>。また、1型糖尿病で骨折の既往のある患者では骨のペントシジン値が高く、石灰化が亢進していることが報告されている<sup>26)</sup>。

ほかに骨代謝に関与する病態として肥満がある。肥満者では、本来は骨折リスクが低い。しかしながら、糖尿病に至る前の段階においては、肥満があると骨密度が上昇し骨折リスクは低くなるが、肥満で糖尿病を有していると、骨密度や体重で補正しても健常者に比べて骨折リスクが上昇する<sup>27)28)</sup>。その要因として、アディポカインのひとつであるレプチンが骨芽細胞の増殖を抑制することが報告されており<sup>29)30)</sup>、またエネルギー産生に関与する交感神経系も骨代謝を制御していることが動物実験で示されている<sup>31)</sup>。エネルギー代謝としては健常者で体重が増加すると基礎代謝が上昇するが耐糖能障害のある肥満者では体重当たりの基礎代謝が低下することが報告されている<sup>32)</sup>。アジア人と同様に、コーカシアンより基礎代謝が低いとされるアメリカンブラックを対象とした検討において、BMIで補正後も基礎代謝と骨密度は有意に相関することが示されており<sup>33)</sup>、ヒトにおいてもエネルギー産生系は、直接骨代謝に関与している可能性が示唆されている。当センターにおける閉経後2型糖尿病女性患者を対象とした検討でも、骨形成マーカー/骨吸収マーカーと基礎代謝量は相関した(Fig. 1B)<sup>12)</sup>。このことは、基礎代謝と骨代謝の密接な関係性を示唆する。

#### 骨粗鬆症を考慮した糖尿病治療

インスリン欠乏状態、インスリン抵抗性の状態、エネルギー代謝が低い状態など高血糖に至る病態により、骨代謝への影響は異なると考えられる。高血糖状態では骨質が落ち、骨密度が高いにもかかわらず骨折が増える。1型糖尿病患者はインスリン療法で管理することで骨代謝マーカーが改善することが報告されており<sup>34)</sup>、2型糖尿病においても血糖コントロールを良好に保つことで骨代謝マーカーが改善することが報告されている<sup>11)</sup>。さらに、糖尿病の合併症である網膜症、腎症、神経障害を有すると骨折リスクが上昇することが示されている<sup>14)</sup>。糖尿病網膜症のある患者では、白内障による同程度の視力障害を有する患者に比べて有意に骨折リスクが高かったこと<sup>35)</sup>から、網膜症の進行と同様に、高血糖の持続の影響が骨折リスクに繋がったことが考えられる。網膜症の発症は10年以上の血糖コントロール状況が影響するとされており<sup>36)</sup>、報告されている短期間のコ

ントロールでは骨への影響を判断するのは難しいのかもしれない<sup>37)</sup>。the Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes study (ACCORD study)では通常療法(平均HbA1c 7.5%)群と厳格コントロール(平均HbA1c 6.4%)群では転倒・骨折頻度に差はなかった<sup>38)</sup>ことから、いたずらに厳格なコントロールは骨粗鬆症予防のためには必要ないと考えられる。しかし前述のRotterdam studyではHbA1c 7.5%以上の群では骨折リスクが高く<sup>20)</sup>、また入院患者の転倒外傷はHbA1c 8%以上で多くなり<sup>39)</sup>、さらにTaiwan Diabetes Studyでは血糖変動が大きい群では骨折リスクが高くなることが報告されている<sup>40)</sup>。したがって、血糖変動がない、ある程度のHbA1cを保った血糖コントロールが骨折予防の意味でも重要である。

一方で、古くから減量は骨折リスクとなることが分かっている。閉経後の女性では10%以上の減量は、その後平均1年半の間の非椎体骨折リスクを68%上昇するとされ<sup>41)42)</sup>、さらに減量による骨折リスクの増加傾向は、5年後まで認められたことが報告されている<sup>43)</sup>。したがって、高齢者における運動療法を伴わない、過激な減量による糖尿病治療は、骨粗鬆症治療の観点から望ましくない。しかし、1年間の観察では、運動療法に留意しても、食事療法を徹底し、減量した2型糖尿病患者では、血糖コントロールが改善したにもかかわらず骨密度が低下したと報告されており<sup>44)</sup>、糖尿病患者においては、骨粗鬆症の診断・治療を食事療法と同時に考慮する必要があると思われる。また骨粗鬆症を助長すると報告されているチアゾリジン薬や、臨床的には明らかではないが理論上助長する可能性があるSGLT2阻害薬など、薬物選択時に考慮し、血糖コントロールを行うことも大切である<sup>45)~47)</sup>。骨粗鬆症治療薬としては、HbA1cと骨吸収マーカーが負の相関を示し、現在、主に用いられている骨吸収抑制薬は血糖コントロール不良例では治療効果が薄くなる可能性があることを示唆する。一方で、骨吸収抑制薬使用にて低カルボキシル化オステオカルシンが低下することからインスリン抵抗性が起こることが、マウスで報告されているが、臨床的にはメタ解析でも骨粗鬆症治療による血糖コントロールや体重変化等に大きな影響はなかったとされている<sup>48)49)</sup>。反対に骨吸収抑制薬にて糖尿病発症予防効果が認められたことが報告されている<sup>50)</sup>。発症のみならず治療効果の面で見ても、糖尿病と骨粗鬆症は深く関わっている。

## おわりに

糖尿病患者における骨粗鬆症は、糖尿病の病態によりその病態も異なる。糖尿病患者においては、骨粗鬆症も糖尿病の合併症として捉える必要があり、糖尿病の病態を考慮した早期診断・治療が重要であると考えられる。

開示すべき利益相反はない。

## 文 献

- 厚生労働省：「国民生活基礎調査（平成25年）の結果から グラフでみる世帯の状況」, pp50 (2014)
- Ensrud KE, Ewing SK, Taylor BC et al: Frailty and risk of falls, fracture, and mortality in older women: the study of osteoporotic fractures. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* **62**: 744–751, 2007
- Looker AC: Dysmobility syndrome and mortality risk in US men and women age 50 years and older. *Osteoporos Int* **26**: 93–102, 2015
- Tankó LB, Christiansen C, Cox DA et al: Relationship between osteoporosis and cardiovascular disease in postmenopausal women. *J Bone Miner Res* **20**: 1912–1920, 2005
- Lyles KW, Colón-Emeric CS, Magaziner JS et al: Zoledronic Acid in Reducing Clinical Fracture and Mortality after Hip Fracture. *N Engl J Med* **357**: nihpa40967, 2007
- Cooper C, Cole ZA, Holroyd CR et al: Secular trends in the incidence of hip and other osteoporotic fractures. *Osteoporos Int* **22**: 1277–1288, 2011
- 「骨粗鬆症の予防と治療ガイドライン2015年版」(日本骨粗鬆症学会, 日本骨代謝学会, 日本骨粗鬆症財団編), (2015)
- Martin TJ, Sims NA, Ng KW: Regulatory pathways revealing new approaches to the development of anabolic drugs for osteoporosis. *Osteoporos Int* **19**: 1125–1138, 2008
- Starup-Linde J, Vestergaard P: Management of endocrine disease: Diabetes and osteoporosis: cause for concern? *Eur J Endocrinol* **173**: R93–R99, 2015
- Sugimoto T, Ritter C, Morrissey J et al: Effects of high concentrations of glucose on PTH secretion in parathyroid cells. *Kidney Int* **37**: 1522–1527, 1990
- Okazaki R, Totsuka Y, Hamano K et al: Metabolic improvement of poorly controlled noninsulin-dependent diabetes mellitus decreases bone turnover. *J Clin Endocrinol Metab* **82**: 2915–2920, 1997
- Ogata M, Ide R, Takizawa M et al: Association between basal metabolic function and bone metabolism in postmenopausal women with type 2 diabetes. *Nutrition* **31**: 1394–1401, 2015
- Motyl KJ, McCauley LK, McCabe LR: Amelioration of type I diabetes-induced osteoporosis by parathyroid hormone is associated with improved osteoblast survival. *J Cell Physiol* **227**: 1326–1334, 2012
- Miao J, Brismar K, Nyrén O et al: Elevated hip fracture risk in type 1 diabetic patients: a population-based cohort study in Sweden. *Diabetes Care* **28**: 2850–2855, 2005
- Bechtold S, Putzker S, Bonfig W et al: Bone size normalizes with age in children and adolescents with type 1 diabetes. *Diabetes Care* **30**: 2046–2050, 2007
- 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
- Tuominen JT, Impivaara O, Puukka P et al: Bone mineral density in patients with type 1 and type 2 diabetes. *Diabetes Care* **22**: 1196–1200, 1999
- van Daele PL, Stolk RP, Burger H et al: Bone density in non-insulin-dependent diabetes mellitus. The Rotterdam Study. *Ann Intern Med* **122**: 409–414, 1995
- 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
- 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
- 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
- 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
- Tang SY, Zeenath U, Vashishth D: Effects of non-enzymatic glycation on cancellous bone fragility. *Bone* **40**: 1144–1151, 2007
- Saito M, Fujii K, Soshi S 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
- Saito M, Marumo K: Collagen cross-links as a determinant of bone quality: a possible explanation for bone fragility in aging, osteoporosis, and diabetes mellitus. *Osteoporos Int* **21**: 195–214, 2010
- Farlay D, Armas LA, Gineyts E et al: Nonenzymatic Glycation and Degree of Mineralization Are Higher in Bone From Fractured Patients With Type 1 Diabetes Mellitus. *J Bone Miner Res* **31**: 190–195, 2016
- Kanazawa I, Yamaguchi T, Yamamoto M et al: 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, 2008
- Neglia C, Argentiero A, Chitano G et al: Diabetes and Obesity as Independent Risk Factors for Osteoporosis: Updated Results from the ROIS/EMEROS Registry in a Population of Five Thou-

- sand Post-Menopausal Women Living in a Region Characterized by Heavy Environmental Pressure. *Int J Environ Res Public Health* **13**: 1067, 2016
- 29) **Kajimura D, Lee HW, Riley KJ et al**: Adiponectin regulates bone mass via opposite central and peripheral mechanisms through FoxO1. *Cell Metab* **17**: 901–915, 2013
  - 30) **Turner RT, Kalra SP, Wong CP et al**: Peripheral leptin regulates bone formation. *J Bone Miner Res* **28**: 22–34, 2013
  - 31) **Farr JN, Charkoudian N, Barnes JN et al**: Relationship of sympathetic activity to bone microstructure, turnover, and plasma osteopontin levels in women. *J Clin Endocrinol Metab* **97**: 4219–4227, 2012
  - 32) **Tanaka S, Kuroda T, Saito M et al**: Overweight/obesity and underweight are both risk factors for osteoporotic fractures at different sites in Japanese postmenopausal women. *Osteoporos Int* **24**: 69–76, 2013
  - 33) **Martin K, Wallace P, Rust PF et al**: Estimation of resting energy expenditure considering effects of race and diabetes status. *Diabetes Care* **27**: 1405–1411, 2004
  - 34) **Campos Pastor MM, López-Ibarra PJ, Escobar-Jiménez F et al**: Intensive insulin therapy and bone mineral density in type 1 diabetes mellitus: a prospective study. *Osteoporos Int* **11**: 455–459, 2000
  - 35) **Ivers RQ, Cumming RG, Mitchell P et al**: Diabetes and risk of fracture: The Blue Mountains Eye Study. *Diabetes Care* **24**: 1198–1203, 2001
  - 36) **Hirose A, Furushima D, Yamaguchi N et al**: Prediction of retinopathy at 20 years after onset in younger-onset type 1 diabetes using mean metabolic memory-free HbA1c values: the importance of using HbA1c data of total, not partial, diabetes duration. *Diabetes Care* **36**: 3812–3814, 2013
  - 37) **Majumdar SR, Leslie WD, Lix LM et al**: Longer Duration of Diabetes Strongly Impacts Fracture Risk Assessment: The Manitoba BMD Cohort. *J Clin Endocrinol Metab* **101**: 4489–4496, 2016
  - 38) **Schwartz AV, Margolis KL, Sellmeyer DE et al**: Intensive glycemic control is not associated with fractures or falls in the ACCORD randomized trial. *Diabetes Care* **35**: 1525–1531, 2012
  - 39) **Yau RK, Strotmeyer ES, Resnick HE et al**: Diabetes and risk of hospitalized fall injury among older adults. *Diabetes Care* **36**: 3985–3991, 2013
  - 40) **Chiang JI, Li TC, Li CI et al**: Visit-to-visit variation of fasting plasma glucose is a predictor of hip fracture in older persons with type 2 diabetes: the Taiwan Diabetes Study. *Osteoporos Int* **27**: 3587–3597, 2016
  - 41) **Ensrud KE, Cauley J, Lipschutz R et al**: Weight change and fractures in older women. Study of Osteoporotic Fractures Research Group. *Arch Intern Med* **157**: 857–863, 1997
  - 42) **Ensrud KE, Ewing SK, Stone KL et al**: Intentional and unintentional weight loss increase bone loss and hip fracture risk in older women. *J Am Geriatr Soc* **51**: 1740–1747, 2003
  - 43) **Compston JE, Wyman A, FitzGerald G et al**: Increase in Fracture Risk Following Unintentional Weight Loss in Postmenopausal Women: The Global Longitudinal Study of Osteoporosis in Women. *J Bone Miner Res* **31**: 1466–1472, 2016
  - 44) **Schwartz AV, Johnson KC, Kahn SE et al**: Effect of 1 year of an intentional weight loss intervention on bone mineral density in type 2 diabetes: results from the Look AHEAD randomized trial. *J Bone Miner Res* **27**: 619–627, 2012
  - 45) **Vestergaard P**: Bone metabolism in type 2 diabetes and role of thiazolidinediones. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes* **16**: 125–131, 2009
  - 46) **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
  - 47) **Taylor SI, Blau JE, Rother KI**: Possible adverse effects of SGLT2 inhibitors on bone. *Lancet Diabetes Endocrinol* **3**: 8–10, 2015
  - 48) **Alba M, Xie J, Fung A et al**: The effects of canagliflozin, a sodium glucose co-transporter 2 inhibitor, on mineral metabolism and bone in patients with type 2 diabetes mellitus. *Curr Med Res Opin* **32**: 1375–1385, 2016
  - 49) **Schwartz AV, Schafer AL, Grey A et al**: Effects of antiresorptive therapies on glucose metabolism: Results from the FIT, HORIZON-PFT and FREEDOM trials. *J Bone Miner Res* **28**: 1348–1354, 2013
  - 50) **Vestergaard P**: Risk of newly diagnosed type 2 diabetes is reduced in users of alendronate. *Calcif Tissue Int* **89**: 265–270, 2011