

## 당뇨병과 골다공증

진흥용

전북대학교 의과대학 내분비대사내과, 전북대학교병원 의생명연구원

## Diabetes Mellitus and Osteoporosis

Heung Yong Jin

Division of Endocrinology and Metabolism, Department of Internal Medicine, Chonbuk National University Medical School, Research Institute of Clinical Medicine of Chonbuk National University-Biomedical Research Institute of Chonbuk National University Hospital, Jeonju, Korea

### Abstract

Diabetes mellitus, which is a well-known chronic metabolic disorder with diverse complications, affects over 10% and up to nearly 20% of older adults; its prevalence is increasing rapidly. Fracture is also important issue in a large proportion of older adults and osteoporosis is a common cause of fracture. Therefore, both diabetes and increased fracture risks due to osteoporosis have become serious concerns and health problems in aging societies these days. However, the mechanisms of and exact relationship between diabetes and bone conditions are not fully understood and remain controversial issues because observational and animal studies do not show consistent results. Nonetheless, we should not overlook that bone quality and fractures are also important in older diabetic patients just as in the non-diabetic general population. Therefore, we need a better understanding of how diabetes and its treatment relate to bone health; this will improve morbidity and mortality in older diabetic and osteoporosis patients. Until these questions are answered, we should continue treating diabetic patients for osteoporosis with well-known current medications to improve bone mineral density besides including optimal glucose control and management of micro and macro vascular complications.

**Keywords:** Bone and bones, Diabetes, Osteoporosis

Corresponding author: Heung Yong Jin

Division of Endocrinology and Metabolism, Department of Internal Medicine, Chonbuk National University Medical School, 20 Geonji-ro, Deokjin-gu, Jeonju 54907, Korea, E-mail: mdjinhy@jbnu.ac.kr

Received: Oct. 10, 2017; Accepted: Oct. 12, 2017

This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/>) which permits unrestricted non-commercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

Copyright © 2017 Korean Diabetes Association

## 서론

평균수명이 늘어나고 이에 따라 노인 인구가 증가하면서 다양한 만성질환이 사회적 문제가 되고 있다. 이 중 하나가 고령의 당뇨병 환자에서 골다공증 및 골절과 동반되는 문제이다. 수십 년 전부터 꾸준히 증가해오고 있는 당뇨병 환자의 유병률은 고령에서는 최근에 거의 20%에 다다르며, 고령에서는 여러 가지 합병증이 추가적으로 동반될 수 있기에 더욱 사회적 문제가 되는 만성질환이다. 골격계의 질환은 이러한 고령층에서 더욱 중요한 건강과 삶의 질 문제가 될 수 있고 이 중에서 골절은 연령의 증가와 함께 급격하게 증가하는 것으로 보고되고 있다. 따라서 골절이 동반된 고령의 당뇨병 환자는 당뇨병의 합병증과 함께 골절의 치유가 지연될 수 있고 이로 인해 수명 기간의 단축과 사망률 증가라는 문제가 제기될 수 있다[1-3]. 골다공증은 골량의 감소뿐만 아니라 골질의 감소로 인하여 전반적인 골강도가 저하되고 이로 인해 골절의 위험성이 증가되는 질환으로 정의되고 있다[4]. 이러한 골다공증의 증가가 전세계적으로 나타나고 있는 고령화와 함께 당뇨병 환자에서도 문제가 될 수 있는 연관성이 있어 당뇨병과 골절의 위험성을 증가시키는 골다공증 간의 관계는 역학적인 연관성 외에 병태생리학적 인 인과관계에 대해 더 많은 이해의 필요성이 요구된다. 따라서 본 종설에서는 당뇨병 환자에서 골질환 특히 골다공증의 발생과 골절의 위험이 증가될 수 있는 원인과 기전에 대해 보고된 연구결과들에 대해 간략하게 정리해보고자 한다.

## 본론

### 1. 당뇨병 환자에서 골다공증 및 골절의 위험도

당뇨병 환자에서는 주로 족부 질환과 관련된 국소적인 골질환의 문제들이 제기되어왔으나 이외에도 전반적인 골질환 및 골다공증에 대한 경각심을 가지고 개별적인 골다공증과 골절의 위험도 평가가 필요하다[5,6]. 최근 Kim 등[7]이 발표한 한국인 제2형 당뇨병 환자에서의 고관절 골절의 증

가가 남녀 각각 1.84, 1.73배 증가하고, 특히 50~64세 연령대의 당뇨병 환자에서 남녀 각각 2.7, 2.54배 증가한다는 연구결과는 당뇨병 환자에서 골다공증과 골절의 증가가 더는 간과해서는 안 되는 중요한 문제임을 강조하고 있다.

제1형 당뇨병에서는 골밀도의 감소가 관찰되고 이와 함께 고관절의 골절 위험도 증가되는 것으로 알려져 있으나 모든 연구결과들이 일관된 결과를 보여주고 있지는 않다[8,9]. 동물실험에서 보여주는 골표지자들이 감소된 조골세포 및 파골세포들의 상태를 시사하는 것과 달리 임상연구결과들에서는 연구결과들마다 골표지자들의 결과들이 일관되게 나타나지 않는 점은 앞으로 많은 연구들이 필요함을 제시하고 있다. 물론 제2형 당뇨병 환자들에서는 골밀도가 감소하지 않고 오히려 증가되어 있다고 보고되었기 때문에 골절의 위험이 증가되리라고는 여겨지지 않았다. 그러나 고관절의 증가뿐만 아니라 근위 상완골과 발목 등 다른 부위에서도 골절의 위험이 증가되는 것으로 보고되면서 제2형 당뇨병을 가지고 있는 고령의 환자에서는 특정 부위 골절의 위험성에 대한 경각심을 제시하고 있다. 물론 이러한 골밀도 증가가 관찰되는 제2형 당뇨병 환자에서의 골절 증가라는 역설적인 개념은 고령의 제2형 당뇨병 환자에서 신경병증과 시력의 저하, 뇌졸중 등 동반된 여러 가지 문제로 인한 낙상의 증가 및 골밀도로 설명되지 않는 골질의 문제 등 추가적으로 고려되어야 될 점이 많음을 간과해서는 안되겠다.

### 2. 당뇨병 환자에서 골다공증 발생의 병태생리학적 관계

당뇨병과 골밀도 및 골절과의 관계를 살펴보면 당뇨병이 골에 미치는 영향을 여러 가지 면에서 생각해 볼 수 있다. 물론 골밀도가 감소하지 않고 오히려 증가하는 것으로 알려진 제2형 당뇨병과 골밀도가 감소되는 제1형 당뇨병이 다를 수 있으나 공통적으로 고혈당으로 인한 부산물의 증가 특히 advanced glycation end products (AGEs)의 높은 농도는 골강도의 감소를 초래할 수 있다[10]. 당뇨와 연관된 고칼슘뇨증도 골소실을 야기할 수 있고[11], 골생성에 관여할 수 있는 insulin-like growth factor-1의 감소도 골질 변

화의 원인 중의 하나로 고려될 수 있다[12,13]. 물론 당뇨병에서 흔하게 발생하는 신기능의 저하나 미세혈관 합병증들도 골소실과 골강도의 약화에 관여될 수 있다[14,15]. 최근 “Fujiwara-kyo osteoporosis risk in men (FORMEN)” 연구에서는 인슐린 저항성과 관련되어 감소된 trabecular bone score와 골다공증의 위험을 보고하고 있기도 하다[16]. 그러나 당뇨병 환자에서 골다공증 발생과 골절의 위험을 증가시키는 경로와 정도에 대한 근거들이 아직은 부족하고, 또한 여러 관찰연구나 기초 연구를 통해 당뇨병 환자에서 골다공증 유병률 및 골절 발생 정도를 분석하고, 이를 통해 실제 환자들에서 발생하는 빈도를 규명할 수 있는 연구들이 필요한 실정이다.

### 3. 당뇨병과 골다공증 관리의 연관성

당뇨병 환자들은 이미 잘 알려져 있는 급성합병증 외에도 다양한 혈관계와 신경계의 만성 합병증으로 삶의 질과 수명 기간에 영향을 받고 있다. 이와 더불어 골다공증과 골절 등을 포함한 골질환들은 잘 알려진 당뇨병 합병증의 악화와 함께 이러한 합병증들에 의해 치유가 지연되거나 발생할 수 있는 상호 간의 연관성에 대해 인지되고 포괄적으로 함께 관리되어야 한다. 당뇨병 환자에서 골질환은 당뇨병에 관련된 골수염이나 샤르코관절염이 잘 알려져 있으나 이외 당뇨병 합병증에 따른 낙상의 위험성은 골절의 위험을 증가시킨다는 것에 대해 환자나 의료진 모두 잘 인지하고 있다. 당뇨병 환자에서 골다공증은 이상혈당이나 고혈당이 골질 및 골강도에 영향을 줄 수 있는지 여부와 동반된 미세혈관 합병증이 골상태에 어떠한 영향을 줄 수 있는지가 규명되어야 골다공증에 미치는 영향을 판단해 볼 수 있다. 앞에서 언급한 기전 중의 하나인 당뇨병 환자에서의 고혈당은 AGEs가 뼈의 콜라겐에 축적됨으로써 골강도의 약화가 초래될 수 있고 이와 함께 연령 증가에 따른 당뇨병 환자에서의 체중 감소와 이에 따른 골소실의 증가도 골밀도의 감소 없이도 골절이 증가되는 부분적인 원인으로 추정되고 있기 때문에 당뇨병의 치료인 엄격한 혈당 조절을 포함한 적절한 영양 관

리와 운동요법이 당뇨병 환자에서 골다공증을 포함한 골질환의 발생 및 악화 예방에도 효과가 있을 것으로 판단해볼 수 있다[17,18].

### 4. 당뇨병 환자에서 골다공증의 치료 및 관리

당뇨병 치료와 합병증의 적극적인 관리가 골질환 및 골다공증의 치료에 도움이 되는지 여부는 명확하지 않으나 당뇨병이 없는 환자에서의 골다공증 치료와 관리방법은 당뇨병이 있는 환자에서도 동일하게 적용될 수 있고 유사한 효과를 기대해볼 수 있다. 다만 당뇨병 환자들은 혈당 조절을 위해 인슐린을 포함한 여러 약제들을 복용하고 있고 당뇨병의 진행에 따른 합병증을 고려해서 좀 더 세심하게 약제 선택이 이루어져 하겠다. 제1형과 2형 당뇨병 환자들 모두 특정 부위 골절 위험이 증가할 수 있고 이는 혈당 조절뿐만 아니라 저혈당 및 고령으로 인한 낙상의 예방이 중요함을 환자들에게 교육해야 한다. 물론 현재 사용하고 있는 약제들이 당뇨병 환자에서도 동일한 효과를 보이고 있는지 여부에 대해서는 더 많은 연구들이 진행되어야 하겠으나 골밀도에 근거해 골보존의 정도는 유사한 효과를 기대할 수 있기에 [19,20] 당뇨병 환자에서도 동일하게 적극적인 골다공증 약제 사용과 함께 다양한 골질환에 대한 치료와 예방을 고려해야 되겠다.

## 결론

제1형과 2형 당뇨병 환자에서 골다공증은 잘 알려진 당뇨병의 만성 합병증과 함께 연령을 고려해서 정기적인 검사를 통해 조기에 진단되고 혈당 조절과 함께 지속적으로 관리되어야 한다. 이를 위해 고령화, 당뇨병, 골다공증, 골절이라는 복잡하게 얽혀진 여러 위험인자 및 질환들의 관계가 더 명확하게 규명되어야 하겠다. 또한 당뇨병 환자에서 고혈당 및 고혈당의 조절방법이 골다공증과 골절에 미치는 영향뿐만 아니라 골성분의 변화에 미치는 효과 등 다양한 연구들도 당뇨병 환자에서 골다공증을 포함한 여러 가지 골질환의

예방과 뼈의 건강 증진을 위해 필요할 것으로 생각된다.

## REFERENCES

- Lieberman D, Fried V, Castel H, Weitzmann S, Lowenthal MN, Galinsky D. Factors related to successful rehabilitation after hip fracture: a case-control study. *Disabil Rehabil* 1996;18:224-30.
- Dubey A, Aharonoff GB, Zuckerman JD, Koval KJ. The effects of diabetes on outcome after hip fracture. *Bull Hosp Jt Dis* 2000;59:94-8.
- Loder RT. The influence of diabetes mellitus on the healing of closed fractures. *Clin Orthop Relat Res* 1988;(232):210-6.
- Kanis JA. Assessment of fracture risk and its application to screening for postmenopausal osteoporosis: synopsis of a WHO report. WHO Study Group. *Osteoporos Int* 1994;4:368-81.
- Leidig-Bruckner G, Ziegler R. Diabetes mellitus a risk for osteoporosis? *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2001;109 Suppl 2:S493-514.
- Isidro ML, Ruano B. Bone disease in diabetes. *Curr Diabetes Rev* 2010;6:144-55.
- Kim SH, Kim YM, Yoo JS, Choe EY, Kim TH, Won YJ. Increased risk of hip fractures in Korean patients with type 2 diabetes: a 6-year nationwide population-based study. *J Bone Miner Metab* 2016. doi: 10.1007/s00774-016-0798-z. [Epub ahead of print]
- Nicodemus KK, Folsom AR; Iowa Women's Health Study. Type 1 and type 2 diabetes and incident hip fractures in postmenopausal women. *Diabetes Care* 2001;24:1192-7.
- Melchior TM, Sørensen H, Torp-Pedersen C. Hip and distal arm fracture rates in peri- and postmenopausal insulin-treated diabetic females. *J Intern Med* 1994;236:203-8.
- Paul RG, Bailey AJ. Glycation of collagen: the basis of its central role in the late complications of ageing and diabetes. *Int J Biochem Cell Biol* 1996;28:1297-310.
- Raskin P, Stevenson MR, Barilla DE, Pak CY. The hypercalciuria of diabetes mellitus: its amelioration with insulin. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1978;9:329-35.
- Dills DG, Allen C, Palta M, Zaccaro DJ, Klein R, D'Alessio D. Insulin-like growth factor-I is related to glycemic control in children and adolescents with newly diagnosed insulin-dependent diabetes. *J Clin Endocrinol Metab* 1995;80:2139-43.
- Jehle PM, Jehle DR, Mohan S, Böhm BO. Serum levels of insulin-like growth factor system components and relationship to bone metabolism in Type 1 and Type 2 diabetes mellitus patients. *J Endocrinol* 1998;159:297-306.
- Wientroub S, Eisenberg D, Tardiman R, Weissman SL, Salama R. Is diabetic osteoporosis due to microangiopathy? *Lancet* 1980;2:983.
- Vogt MT, Cauley JA, Kuller LH, Nevitt MC. Bone mineral density and blood flow to the lower extremities: the study of osteoporotic fractures. *J Bone Miner Res* 1997;12:283-9.
- Iki M, Fujita Y, Kouda K, Yura A, Tachiki T, Tamaki J, Winzenrieth R, Sato Y, Moon JS, Okamoto N, Kurumatani N. Hyperglycemia is associated with increased bone mineral density and decreased trabecular bone score in elderly Japanese men: The Fujiwara-kyo osteoporosis risk in men (FORMEN) study. *Bone* 2017;105:18-25.
- Vashishth D, Gibson GJ, Khoury JI, Schaffler MB, Kimura J, Fyhrie DP. Influence of nonenzymatic glycation on biomechanical properties of cortical bone. *Bone* 2001;28:195-201.
- Arakaki H, Owan I, Kudoh H, Horizonzo H, Arakaki K, Ikema Y, Shinjo H, Hayashi K, Kanaya F. Epidemiology

- of hip fractures in Okinawa, Japan. *J Bone Miner Metab* 2011;29:309-14.
19. Dimai HP, Domej W, Leb G, Lau KH. Bone loss in patients with untreated chronic obstructive pulmonary disease is mediated by an increase in bone resorption associated with hypercapnia. *J Bone Miner Res* 2001;16:2132-41.
20. Jude EB, Selby PL, Burgess J, Lilleystone P, Mawer EB, Page SR, Donohoe M, Foster AV, Edmonds ME, Boulton AJ. Bisphosphonates in the treatment of Charcot neuroarthropathy: a double-blind randomised controlled trial. *Diabetologia* 2001;44:2032-7.