

# Diabetes øger risikoen for frakturer

Jakob Starup-Linde<sup>1,2</sup>, Azra Karahasanovic<sup>3,4</sup>, Peter Vestergaard<sup>2,5</sup> & Pia Eiken<sup>3,6</sup>

## STATUSARTIKEL

1) Medicinsk Endokrinologisk Afdeling, Aarhus Universitetshospital

2) Klinisk Institut, Aalborg Universitet

3) Kardiologisk, Nefrologisk, Endokrinologisk Afdeling, Nordsjællands Hospital

4) Det Sundhedsvidenskabelige Fakultet, Københavns Universitet

5) Endokrinologisk Afdeling, Aalborg Universitetshospital

6) Institut for Klinisk Medicin, Københavns Universitet

Ugeskr Læger  
2015;177:V08150663

Diabetes mellitus (DM) og osteoporose er hyppigt forekommende sygdomme i den danske befolkning med en prævalens på hhv. ca. 300.000 og ca. 500.000, dog med et vist overlap [1, 2]. Diabetes er også kendetegnet ved forekomsten af mikrovaskulære og makrovaskulære komplikationer, og inden for den seneste årrække har der været øget opmærksomhed på relationen mellem diabetes og osteoporose.

## DIABETES OG FRAKTURER

I en metaanalyse af observationelle studier rapporteres det, at i forhold til personer, som ikke havde diabetes, havde patienter med type 1-DM (T1DM) en 6,9 gange øget risiko for en hoftefraktur, og patienter med type 2-DM (T2DM) havde en 1,4 gange øget risiko for en hoftefraktur [3]. Risikoen for at få en hoftefraktur er hos patienter med diabetes sammenlignet med hos personer, som ikke har diabetes, øget relativt mere før 60-årsalderen end efter [4]. En øget frakturrisiko kan skyldes en nedsat knoglestyrke, der er relateret til knoglematrix, mineralisering og struktur. Men også øget faldtendens pga. hypoglykæmi og komplikationer (neuropati og retinopati) hos patienter med diabetes kan påvirke frakturrisikoen negativt. Hos patienter med diabetes ændrede justering for tidligere fald og hypoglykæmiepisoder dog ikke frakturrisikoen [5, 6], ligesom tilstedeværelsen af neuropati eller retinopati ikke øgede frakturrisikoen, hvorimod den var øget hos patienter med diabetes uden komplikationer [7]. Knoglemineraltætheden (BMD) er en stærk frakturprædiktør og et diagnostisk mål for osteoporose. BMD er lavere for patienter med T1DM end for personer uden diabetes, men ikke i et omfang, der forklarer den øgede frakturrisiko [3]. BMD er endda højere for patienter med T2DM end for personer uden diabetes trods øget risiko

for frakturer [3]. I tiårsfrakturprædiktionsmodellen, Fracture Risk Assessment Tool, underestimeres frakturrisikoen hos patienter med T2DM med brug af gængse frakturprædiktører inklusive BMD [8]. Cirkulerende knoglemarkører, der reflekterer knogleomsætningen, er i en metaanalyse påvist at give både nedsat knogleformation og resorption hos personer med diabetes sammenlignet med hos personer uden diabetes [9]. Studier med knoglevævsbiopsier er få og små og giver ikke noget entydigt resultat. Det er foreslået, at glykosylering af kollagen i knoglevævet skaber svækkede kollagenkrydsbindinger hos patienter med diabetes, hvilket ville kunne forklare den øgede frakturrisiko. Dette er dog endnu ikke påvist i nogen studier med mennesker.

Således synes den øgede frakturrisiko hos patienter med diabetes hverken at kunne forklares med BMD, knogleomsætningshastighed eller fald. Knoglestyrken hos patienter med diabetes synes at være nedsat i forhold til, hvad der anslås med gængse frakturprædiktører. Dette kan skyldes en nedsat knoglestyrke, der ikke reflekteres i mineraliseringen af knoglevævet.

## Hyperglykæmi og knogleomsætning

DM er kendetegnet ved og diagnosticeres blandt andet ved øget fasteglukoseniveau og glykeret hæmoglobin. Knogleomsætningen, reflekteret ved knogleomsætningsmarkører, reduceres kraftigt ved skift fra faste til ikkefastetilstand. Hos raske unge personer sænkede både knogleresorptions- og knogleformationsmarkører efter en oral glukosetoleranstest (OGTT) allerede i løbet af 20 minutter [10]. Et fald er observeret i knogleresorptionsmarkøren, krydsbundet kollagen (CTX), efter en OGTT hos patienter med T2DM, dog var faldet mindre end hos personer, som ikke havde diabetes [11]. Sekretion af tarmhormonet glukagonlignende peptid 2 (GLP-2) kan i forbindelse med en OGTT være den direkte årsag til en reduktion af CTX og knogleformationsmarkører, da indtag af GLP-2 er påvist at øge BMD og sænke CTX. Knogleomsætningen kan hos patienter med diabetes være påvirket pga. eleverede blodglukoseniveauer og ændret tarmhormonrespons, hvilket kan forklare det lavere niveau af knogleformations- og knogleresorptionsmarkører hos personer med diabetes [9]. At patienter med T2DM indtager hyppigere og større måltider end patienter uden diabetes, kan også påvirke knogleomsætningshastigheden. Den omtalte metaanalyse af knogleomsætningsmarkører

## FAKTABOKS

- ▶ Diabetes type 1 og type 2 er begge associeret med en øget risiko for fraktur.
- ▶ Knoglemineraltæthed og andre risikofaktorer for fraktur kan ikke forklare den øgede frakturrisiko.
- ▶ Brug af glitazoner øger frakturrisikoen.
- ▶ Andre antidiabetika synes at være frakturneutrale.
- ▶ Det er uvist, om antiosteoporotisk behandling har frakturpræventiv effekt hos patienter med diabetes.

viste også stor heterogenitet mellem studierne, hvilket også kan forklares af blodglukoseniveauer, da den målte blodglukoseværdi på et givent tidspunkt kan variere hos patienter med diabetes [9]. In vitro-tilsætning af glukose til serum i forskellige koncentrationer ændrede ikke på målingen af knoglemarkørerne, hvorfor målefejl ikke er en sandsynlig årsag til den nedsatte omsætnings hastighed. Knoglemineraliseringsmarkøren knoglespecifik basisk fosfatase var i metaanalysen og flere andre studier [9, 12] uændret og endda højere hos patienter med diabetes end hos patienter uden diabetes, hvilket sammenholdt med de nedsatte knogleomsætningsmarkører kan tyde på en hypermineralisering af knoglerne hos patienter med diabetes. Dette støttes af resultaterne af in vitro-studier, hvor hyperglykæmi reducerede osteoblast- og osteoklastaktiviteten, men samtidig øgede osteoblasternes mineralisering [12, 13]. Hyperglykæmi kan således sænke både resorption og formation hos patienter med diabetes og efterlade knoglerne hypermineraliserede i forhold til den reelle mængde knoglevæv, hvorved man ved at benytte BMD overestimerer knoglestyrken og underestimerer frakturrisikoen, hvilket er det, der faktisk observeres hos patienter med diabetes.

#### Antidiabetika, knogler og frakturer

I de danske guidelines fra Sundhedsstyrelsen [14] er diabetes endnu ikke indført som risikofaktor for osteoporose. Dog anerkendes både T1DM og T2DM som risikofaktorer i de europæiske guidelines [15], men en vejledning om medicinsk intervention ved osteoporose hos patienter med diabetes mangler. Antidiabetisk behandling kan have en direkte indvirkning på knoglerne. I det følgende gennemgås de specifikke antidiabetika.

##### Insulin

Osteoporose hos unge patienter med T1DM førte til hypotesen om, at insulin har en direkte knogleanabol effekt. Et studie af syv års observationsvarighed med patienter med T1DM viste, at intensiv insulinterapi og en markant forbedring i glykæmisk kontrol var associeret med stabil BMD [16]. I andre studier blev der påvist en øget risiko for frakturer hos patienter, som havde T2DM og var i insulinbehandling [17, 18]. Et dansk case-kontrol-studie viste, at insulinbehandling ikke øgede frakturincidensen, tværtimod så man en nonsignifikant tendens hen mod en reduktion i frakturrisiko [7]. Der mangler randomiserede kontrollerede studier, hvorfor det ikke kan konkluderes, om associationerne skyldes behandlingen eller er en komplikation i forbindelse med selve sygdommen.

##### Metformin

Resultaterne fra celle- og dyrestudier tyder på, at metformin kan have en direkte knogleanabol effekt ved at



Hoftefrakturer er hyppige hos patienter med diabetes.

stimulere proliferation og differentiation af osteoblast-cellelinjer. I et dansk case-kontrol-studie fandt man nedsat frakturrisiko ved metforminbehandling [7], mens man i andre studier ikke fandt en association [17].

##### Sulfonurinstoffer

Sulfonurinstoffer er i flere studier primært blevet sammenlignet med anden antidiabetisk behandling. Disse studier viste både nedsat risiko for frakturer, ingen association eller en mulig øget risiko [19, 20]. Dog rapporterede man i et observationelt studie om en øget risiko for hoftebrud hos ældre patienter, som havde T2DM og brugte sulfonurinstoffer [21]. Igen foreligger der ingen randomiserede placebokontrollerede forsøg.

##### Glitazoner

Behandling med glitazoner er i observationelle og randomiserede studier påvist at have en negativ effekt på knoglerne i form af øget frakturrisiko [19]. Der er stadig debat om, hvorvidt glitazoners skadelige effekt er lige så stor hos mænd som hos kvinder.

##### Glukagonlignende peptid-1

GLP-1 secernerer af celler i vores tarmsystem. GLP-1 indgår sammen med andre hormoner i inkretinsystemet, som hæmmer glukagonfrigivelse og ventrikeltømmning og fremmer insulinsekretion efter fødeindtag. Begge hormoner inaktiveres af dipeptidyl peptidase-4 (DPP-4). Resultaterne af in vitro- og dyrestudier tyder på, at inkretiner påvirker knoglemetabolismen. Der er fundet receptorer for *gastric inhibitory peptide*, der secernerer sammen med GLP-1 i både osteoblaster og osteocytter. To metaanalyser af GLP-analoger viste henholdsvis en øget frakturrisiko ved brug af exenatid, men reduceret risiko ved brug af liraglutid [22] og ingen association [23], mens en metaanalyse af DPP-

4-inhibitorer viste reduceret frakturrisiko [24]. Det skal dog pointeres, at frakturerne i størstedelen af studierne i metaanalyserne for både GLP-1 analoger og DPP-4-inhibitorer var registreret som bivirkninger og ikke som endepunkter, og at studierne havde en kort opfølgningsperiode.

#### *Sodium-glucose cotransporter-inhibitorer*

*Sodium-glucose cotransporter* (SGLT)-2-inhibitorer hæmmer genoptagelsen af glukose i nyrerne, hvorved glukoseudskillelsen øges, hvilket har givet anledning til bekymring angående calciumbalancen. Da SGLT-2 øger diuresen, vil det føre til en øget udskillelse af calcium. Dette kan øge knogleresorptionen med mobilisering af calcium fra skelettet og øget udskillelse i urinen. I et to-årsopfølgingsstudie med dapagliflozinbehandling var der kun én fraktur i behandlingsgruppen [25]. En analyse af fase 2- og fase 3-studier med dapagliflozin viste ingen øget frakturrisiko [26]. Dog viste et randomiseret studie, hvor patienter med T2DM og moderat nyreinsufficiens fik dapagliflozin, en øget frakturrisiko. Imidlertid havde syv ud af 13 patienter, der fik frakturer, en anamnese med neuropati og hypotension med muligvis øget faldtendens [27]. Frakturrisikoen i overekstremiteterne blev angivet som værende højere ved brug af canagliflozin end ved brug af anden antidiabetika [28].

#### *Livsstil*

Diætetisk induceret vægttab kan måske i sig selv få BMD til at falde, mens kombinationen af kalorierestriktion ved T2DM og motion kan bevare BMD.

Det eneste antidiabetikum med en dokumenteret effekt på frakturrisiko er glitazon, der øger risikoen. De andre antidiabetika viser modsatte associationer, hvorfor det ikke er muligt for nuværende at konkludere, om de enkelte præparater er gavnlige eller skadelige i forhold til frakturrisiko.

I de større randomiserede kontrollerede sikkerhedsstudier af antidiabetika med kardiovaskulær sygdom som endepunkt vil det være ønskværdigt, at frakturer i fremtiden indgår som et endepunkt til vurdering af frakturrisikoen.

#### **Frakturprævention hos patienter med diabetes**

Basisbehandlingen til forebyggelse af osteoporose er et dagligt tilskud (kost og tableter) af minimum 800-1.000 mg calcium og 20 mikrogram (800 IE) D-vitamin. Behandlingsmålet for 25-hydroxycholecalciferol er 75 nmol/l, hvilket betyder, at de fleste skal have mere end de nævnte 20 mikrogram. Calcium- og D-vitaminindtag alene er ikke tilstrækkeligt til at stoppe knogletabet. Der er i dag forskellige behandlingsmuligheder ved osteoporose. Behandlingerne omfatter præparater, der hæmmer knoglenedbrydningen (antiresorptiva). De har forskellige angrebsvinkler på osteo-

klasterne og forskellig knogleopbyggende effekt (anabol behandling), der stimulerer osteoblasterne. Der foreligger dog ingen randomiserede studier, hvor studiepopulationen udelukkende omfatter patienter med diabetes. Patienter med diabetes kan i de fleste tilfælde deltage i fase 3-studier af nye behandlinger af osteoporose, og post hoc-analyser tyder på samme behandlings effekt på BMD hos patienter med diabetes som hos personer, der ikke har diabetes [29]. Ligeledes findes der i en dansk registerundersøgelse en lige så god frakturpræventiv effekt af antiresorptiva hos patienter med diabetes som hos patienter, der ikke har diabetes [30].

#### **KONKLUSION**

Den stigende prævalens af patienter med diabetes gør, at selv svage associationer til frakturrisiko kan resultere i et stort antal frakturer. Patienter med diabetes har øget risiko for fraktur, hvilket ikke kan forklares med en øget faldtendens eller af en nedsat BMD. Paradokset mellem den øgede frakturrisiko og ikke tilsvarende reducerede BMD kan forklares med hyperglykæmi, der kan sænke knogleomsætningen, men samtidig hypermineralisere knoglevævet hos patienter med diabetes. Behandling med glitazoner øger frakturrisikoen for kvinder med diabetes, mens alle andre antidiabetika ikke synes at øge frakturrisikoen. Der er dog en stor mangel på randomiserede studier, hvor antidiabetika og frakturrisiko hos patienter med diabetes bliver evalueret. Antiresorptiva kan have en god effekt på frakturprævention hos patienter med diabetes, men randomiserede undersøgelser mangler.

#### **SUMMARY**

Jakob Starup-Linde, Azra Karahasanovic, Peter Vestergaard & Pia Eiken:

Diabetes increases the risk of fractures  
Ugeskr Læger 2015;177:Vo8150663

Diabetes is associated with an increased risk of fracture, however, neither bone mineral density, falls, diabetes complications nor other risk factors can explain why. Among patients with diabetes, hyperglycaemia may have detrimental effects on bone, but also use of anti-diabetic treatment may have an impact on fracture risk. In this article we assess the relationship between diabetes, bone and fracture and the effects of hyperglycaemia and anti-diabetic treatment on bone. Furthermore, fracture preventive measures in patients with diabetes are evaluated.

**KORRESPONDANCE:** Jakob Starup-Linde. E-mail: jakob.Linde@auh.rm.dk  
**ANTAGET:** 29. september 2015

**PUBLICERET PÅ UGESKRIFTET.DK:** 30. november 2015

**INTERESSEKONFLIKTER:** Forfatterens ICMJE-formularer er tilgængelige sammen med artiklen på Ugeskriftet.dk

#### **LITTERATUR**

1. Vestergaard P, Rejnmark L, Mosekilde L. Osteoporosis is markedly underdiagnosed: a nationwide study from Denmark. *Osteoporos Int* 2005;16:134-41.

2. <http://www.ssi.dk/Sundhedsdataogit/Sundhedsvaesenet%20i%20tal/Specifikke%20omraader/Diabetes.aspx> (2. okt 2015).
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* 2007;18:427-44.
4. Leslie WD, Morin SN, Lix LM et al. Does diabetes modify the effect of FRAX risk factors for predicting major osteoporotic and hip fracture? *Osteoporos Int* 2014;25:2817-24.
5. Vestergaard P, Rejnmark L, Mosekilde L. Diabetes and its complications and their relationship with risk of fractures in type 1 and 2 diabetes. *Calcif Tissue Int* 2009;84:45-55.
6. Bonds DE, Larson JC, Schwartz AV et al. Risk of fracture in women with type 2 diabetes: the Women's Health Initiative Observational Study. *J Clin Endocrinol Metab* 2006;91:3404-10.
7. Vestergaard P, Rejnmark L, Mosekilde L. Relative fracture risk in patients with diabetes mellitus, and the impact of insulin and oral anti-diabetic medication on relative fracture risk. *Diabetologia* 2005;48:1292-9.
8. Giangregorio LM, Leslie WD, Lix LM et al. FRAX underestimates fracture risk in patients with diabetes. *J Bone Miner Res* 2012;27:301-8.
9. Starup-Linde J, Eriksen SA, Lykkeboe S et al. Biochemical markers of bone turnover in diabetes patients – a meta-analysis, and a methodological study on the effects of glucose on bone markers. *Osteoporos Int* 2014;25:1697-708.
10. Clowes JA, Allen HC, Prentis DM et al. Octreotide abolishes the acute decrease in bone turnover in response to oral glucose. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88:4867-73.
11. Chailurkit LO, Chanprasertyothin S, Rajatanavin R et al. Reduced attenuation of bone resorption after oral glucose in type 2 diabetes. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2008;68:858-62.
12. Starup-Linde J, Vestergaard P. Biochemical bone turnover markers in diabetes mellitus – a systematic review. *Bone* 24. feb 2015 (e-pub ahead of print).
13. Garcia-Hernandez A, Arzate H, Gil-Chavarria I et al. High glucose concentrations alter the biomineralization process in human osteoblastic cells. *Bone* 2012;50:276-88.
14. <https://sundhedsstyrelsen.dk/da/medicin/tilskud/individuelle-tilskud/enkelttilskud/vejledende-kriterier/osteoporose-bisfosfonater,-denosumab-og-raloxifen> (13. aug 2015).
15. Kanis JA, McCloskey EV, Johansson H et al. European guidance for the diagnosis and management of osteoporosis in postmenopausal women. *Osteoporos Int* 2013;24:23-57.
16. Campos Pastor MM, Lopez-Ibarra PJ, Escobar-Jimenez F et al. Intensive insulin therapy and bone mineral density in type 1 diabetes mellitus: a prospective study. *Osteoporos Int* 2000;11:455-9.
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* 2008;31:199-203.
18. 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.
19. Gilbert MP, Pratley RE. The impact of diabetes and diabetes medications on bone health. *Endocr Rev* 2015;36:194-213.
20. Palermo A, D'Onofrio L, Eastell R et al. Oral anti-diabetic drugs and fracture risk, cut to the bone: safe or dangerous? *Osteoporos Int* 2015;26:2073-89.
21. Rajpathak SN, Fu C, Brodovicz KG et al. Sulfonylurea use and risk of hip fractures among elderly men and women with type 2 diabetes. *Drugs Aging* 2015;32:321-7.
22. 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* 2015;48:107-15.
23. 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* 2014;6:260-6.
24. Monami M, Dicembrini I, Antenore A et al. Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors and bone fractures: a meta-analysis of randomized clinical trials. *Diabetes Care* 2011;34:2474-6.
25. Bolinder J, Ljunggren O, Johansson L et al. Dapagliflozin maintains glycaemic control while reducing weight and body fat mass over 2 years in patients with type 2 diabetes mellitus inadequately controlled on metformin. *Diabetes Obes Metab* 2014;16:159-69.
26. Ptaszynska A, Johnsson KM, Parikh SJ et al. Safety profile of dapagliflozin for type 2 diabetes: pooled analysis of clinical studies for overall safety and rare events. *Drug Saf* 2014;37:815-29.
27. Kohan DE, Fioretto P, Tang W et al. Long-term study of patients with type 2 diabetes and moderate renal impairment shows that dapagliflozin reduces weight and blood pressure but does not improve glycemic control. *Kidney Int* 2014;85:962-71.
28. 2015 Janssen Pharmaceuticals I. INVOKANA (canagliflozin). 1-41. 2015. Ref Type: Generic. <https://www.invokanahcp.com/prescribing-information.pdf>. (6. okt 2015).
29. 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* 2004;27:1547-53.
30. Vestergaard P, Rejnmark L, Mosekilde L. Are antiresorptive drugs effective against fractures in patients with diabetes? *Calcif Tissue Int* 2011;88:209-14.