

La estrecha relación entre diabetes mellitus tipo 2 y osteoporosis: una revisión de la evidencia

Daniel Martínez-Laguna

Centro de Atención Primaria Sant Martí de Provençals. Institut Català de la Salut. Grupo de Investigación GREMPAL. Instituto Universitario de Investigación en Atención Primaria Jordi Gol. Barcelona

INTRODUCCIÓN

Diabetes mellitus tipo 2 (DM2) y osteoporosis son dos patologías muy frecuentes en nuestras consultas, especialmente en los pacientes de edad avanzada. La DM2 afecta en el mundo a más de 285 millones de personas, y se estima que afectará a más de 430 millones de pacientes en el año 2030¹. En España se estima que afecta a un 12-15 % de la población². La osteoporosis es una enfermedad silente que afecta a un elevado número de pacientes, y su principal manifestación es la fractura. Se considera que en Europa, en el año 2010, más de 27 millones de pacientes presentaban osteoporosis³. En el año 2000 se estima que se produjeron en el mundo más de 9 millones de nuevas fracturas por fragilidad, 1,6 millones a la altura del fémur y 1,4 millones de fracturas vertebrales sintomáticas⁴. En España se estima una prevalencia de osteoporosis por densitometría por encima del 12 %⁵, y la incidencia de fractura de fémur en mujeres en el período 2007-2010 fue de 709 por 100 000 personas/año⁶.

En los últimos años disponemos de diferentes datos que apuntan hacia una estrecha relación entre ambos procesos, y se observa un mayor riesgo de fracturas osteoporóticas en los pacientes con DM2. A continuación revisaremos la evidencia disponible.

UN MAYOR RIESGO DE FRACTURA OSTEOPORÓTICA DURANTE TODA LA HISTORIA NATURAL DE LA DIABETES MELLITUS TIPO 2

Diferentes estudios han analizado la relación entre DM2 y riesgo de fractura en las diferentes etapas de la enfermedad. En relación con los estadios previos a la DM2, en el estudio de Rotterdam⁷ los pacientes con intolerancia a la glucosa presentaban una disminución significativa del riesgo de fracturas. Disponemos de pocos datos al respec-

to, pero un reciente trabajo⁸ en pacientes con prediabetes apreció un riesgo similar de fracturas en comparación con la población sana.

En los últimos años diferentes estudios han examinado si existe un mayor riesgo de fractura de fémur, de muñeca, vertebral y global en pacientes con DM2. Si bien los datos son claros a favor de un mayor riesgo de fractura global y de cadera, los datos en relación con fractura de muñeca y vertebral son controvertidos.

En pacientes diabéticos, el mismo estudio de Rotterdam⁷ observó un aumento del 33 % del riesgo de fractura no vertebral (riesgo relativo [RR] = 1,33; intervalo de confianza [IC] del 95 % = 1,00-1,77), que era significativo en pacientes que recibían algún fármaco para la DM2 (RR = 1,69; IC del 95 % = 1,16-2,46). En el estudio de Tromsø⁹ se halló en mujeres con DM2 un aumento del riesgo de fractura de fémur (RR = 2,2; IC del 95 % = 1,2-3,6). En la cohorte de la Women's Health Initiative¹⁰ se objetivó un aumento del riesgo global de fracturas del 20 % (RR = 1,20; IC del 95 % = 1,11-1,30) y del 46 % para fractura de fémur (RR = 1,46; IC del 95 % = 1,17-1,83). En el Nurse's Health Study¹¹ también se evidenció un mayor riesgo de fractura de fémur (RR = 2,2; IC del 95 % = 1,8-2,7), sobre todo en los diabéticos de años de evolución. En un estudio de cohortes en Canadá¹² se observó un mayor riesgo de fractura global y fémur (RR = 1,15; IC del 95 % = 1,09-1,22 y RR = 1,40; IC del 95 % = 1,28-1,53, respectivamente) en los pacientes de larga evolución de la DM2, hecho que no se dio en los pacientes de corta duración o con diagnóstico reciente. Un estudio de casos y controles de Dinamarca¹³ también describe un mayor riesgo de fracturas global (*odds ratio* [OR] = 1,2; IC del 95 % = 1,1-1,3), de fémur (OR = 1,4; IC del 95 % = 1,2-1,6) y de húmero (OR = 1,2; IC del 95 % = 1,0-1,5), pero no de fracturas vertebrales.

Un metaanálisis de todos los estudios de cohortes y casos y controles¹⁴ concluyó que los pacientes con DM2 presenta-

ban un mayor riesgo de fractura de fémur (RR = 1,7; IC del 95 % = 1,3-2,2), pero no del resto de fracturas.

Dos recientes trabajos nos aportan datos nuevos. En un estudio de cohortes en población escocesa¹⁵, únicamente las mujeres con DM2 presentaban un discreto aumento del riesgo de fractura de fémur (RR = 1,05; IC del 95 % = 1,01-1,10), pero no los hombres con DM2. Este mayor riesgo se evidenció en los pacientes con obesidad y mayor duración de la enfermedad. El otro trabajo es un estudio de cohortes español¹⁶ de pacientes con DM2 en el cual se observa que en los primeros seis años de la enfermedad ya se aprecia un aumento del riesgo del 20 % para fractura de fémur (RR = 1,20; IC del 95 % = 1,06-1,35), pero no para el total de fracturas (RR = 0,97; IC del 95 % = 0,92-1,02).

Por todo lo expuesto anteriormente y por los resultados observados en estudios *in vivo*, se ha llegado a considerar que las fracturas osteoporóticas son otra complicación más de la DM2, añadidas a las ya conocidas complicaciones micro y macrovasculares¹⁷.

LA DENSIDAD MINERAL ÓSEA EN LOS PACIENTES CON DIABETES MELLITUS TIPO 2

Contrariamente a lo esperado, los pacientes con DM2, a pesar de presentar un mayor riesgo de fracturas osteoporóticas, tienen unos niveles de masa ósea igual o superior en comparación con los sujetos controles.

Diferentes estudios observacionales apuntan hacia esta asociación (tabla 1). Un reciente metaanálisis¹⁸, que incluyó 15 estudios observacionales, concluye que los niveles de densidad mineral ósea (DMO) a la altura de la columna lumbar, el cuello del fémur y el fémur total se encuentran aumentados en los pacientes con DM2 en comparación con los controles. Señala que existe una elevada heterogeneidad entre los diferentes estudios analizados y, después de aplicar metarregresión, concluye que una edad joven, el sexo masculino, un índice de masa corporal (IMC) alto y unos niveles altos de hemoglobina glucosilada (HbA_{1c}) se asocian con mayores niveles de DMO en pacientes con DM2.

Los diferentes resultados observados entre los estudios se pueden explicar por las diferencias entre peso, IMC, duración de la enfermedad, presencia o no de complicaciones asociadas a la DM2 y el uso de fármacos antidiabéticos, que pueden actuar como confusores.

Se ha postulado que el aumento de la DMO puede estar relacionado con un elevado IMC¹⁸, hecho muy frecuente

Tabla 1. Características de los principales estudios observacionales que analizan la relación entre densidad mineral ósea y diabetes mellitus tipo 2

Estudio	Características principales	Relación entre DM2 y DMO
Barret-Connor et al.	Estudio transversal, EE. UU., ambos sexos	Mayor DMO en CL y CF en mujeres NS en varones
Sosa et al.	Estudio de casos y controles, España, mujeres	NS
Tuominen et al.	Estudio de casos y controles, Finlandia, ambos sexos	NS
Kao et al.	Estudio transversal, EE. UU., ambos sexos	Mayor DMO en CL en mujeres NS en varones
Dennison et al.	Estudio transversal, UK, ambos sexos	Mayor DMO en CL y CF en ambos sexos
Bridges et al.	Estudio de casos y controles, UK, varones	NS
Gerdhem et al.	Estudio transversal, Suecia, mujeres	Mayor DMO en CL y CF
De Liefde et al.	Estudio transversal, Holanda, ambos sexos	Mayor DMO en CL y CF en ambos sexos
Majima et al.	Estudio de casos y controles, Japón, ambos sexos	NS
Schwartz et al.	Estudio de casos y controles, EE. UU., ambos sexos	Mayor DMO en CF en ambos sexos
Bonds et al.	Estudio transversal, EE. UU., mujeres	Mayor DMO en CL y fémur total
Rakic et al.	Estudio de casos y controles, Australia, ambos sexos	Mayor DMO en CL y CF en mujeres Mayor DMO en CF y NS en CL en varones
Hadzibegovic et al.	Estudio de casos y controles, Croacia, mujeres	Mayor DMO en CL y CF
Anaforoglu et al.	Estudio de casos y controles, Turquía, mujeres	NS
Yaturu et al.	Estudio de casos y controles, EE. UU., varones	Mayor DMO en CL y menor DMO en CF

CF: cuello del fémur; CL: columna lumbar; DM2: diabetes mellitus tipo 2; DMO: densidad mineral ósea; EE. UU.: Estados Unidos; NS: sin diferencias significativas; UK: Reino Unido.

en los pacientes diabéticos. La pérdida de peso en estos pacientes se ha descrito asociada a una pérdida de la DMO femoral¹⁹. También se ha establecido una correlación positiva

entre DMO y niveles de HbA_{1c} ^{18,20}, lo que indica que los niveles altos de DMO pueden ser una complicación del mal control metabólico.

FISIOPATOLOGÍA DE LA FRACTURA OSTEOPORÓTICA EN EL PACIENTE CON DIABETES MELLITUS TIPO 2

Diferentes trabajos han descrito un remodelado óseo frenado en los pacientes con DM2 en comparación con los no diabéticos. Un reciente metanálisis²¹ observa unos niveles inferiores en los niveles de osteocalcina y del telopeptido carboxiterminal, pero no en el resto de marcadores. La influencia del control metabólico en el remodelado óseo no se conoce bien, puesto que el efecto de la hiperglucemia en diferentes estudios se asocia a un aumento o descenso del remodelado^{22,23}.

Estos resultados se han confirmado mediante el uso de técnicas histomorfométricas. El uso de la tomografía axial computarizada periférica, una técnica no invasiva, nos permite analizar por separado el componente trabecular del cortical. Disponemos de pocos estudios comparativos entre sujetos con DM2 y sanos; en la mayoría no se observan diferencias significativas. Dos recientes trabajos detectan diferencias entre pacientes con DM2 con y sin fracturas, y aprecian en los pacientes diabéticos con fracturas unos niveles inferiores de DMO volumétrica medida por tomografía axial computarizada periférica²⁴ y un aumento de la porosidad cortical²⁵.

La microindentación, técnica mínimamente invasiva, permite estudiar la calidad ósea *in vivo*. En un estudio que compara sujetos con DM2 con sujetos sanos¹⁷, se halló en los primeros una menor resistencia ósea, indicador de una peor «calidad» ósea.

Como posibles causantes de estas alteraciones se han descrito diferentes agentes implicados. Uno de ellos es la esclerostina, un potente inhibidor de la formación ósea, mediante la inhibición de la vía Wnt- β -catenina. Los niveles de esclerostina se encuentran aumentados en los pacientes con DM2 y se correlacionan positivamente con la duración de la DM2, la HbA_{1c} y la DMO²⁶. Además, los niveles elevados de esclerostina se han asociado con la presencia de fracturas vertebrales en pacientes diabéticos²⁷. Otro de estos agentes es la adiponectina, secretada por el tejido graso; sus niveles disminuyen con el aumento de peso. La adiponectina estimula la proliferación y diferenciación de los osteoblastos. Los niveles de adiponectina en pacientes con DM2 se correlacionan de forma inversa con la masa ósea y se asocian

con un aumento del riesgo de fracturas vertebrales en hombres con DM2²⁸.

Es conocido que los niveles elevados de glucosa plasmática provocan hipercalciuria, y esto podría tener un efecto sobre la mineralización ósea. Algunos trabajos²⁷ apuntan a que los pacientes con DM2 presentan unos niveles inferiores de parathormona, hecho que podría explicar el aumento de la pérdida urinaria de calcio.

Además, un estado de hiperglucemia crónica, junto con el estrés oxidativo, puede provocar una acumulación de productos de glucosilación avanzada (AGE) en el hueso, lo que causaría una alteración de la calidad ósea (por interferir en la diferenciación de los osteoblastos y disminuir los niveles circulantes de las células precursoras osteogénicas) y favorecería la aparición de fracturas^{29,30}. Los AGE se han descrito en diferentes mecanismos implicados en la fragilidad ósea (tabla 2).

Tabla 2. Mecanismos asociados a los productos de glucosilación avanzada implicados en un aumento del riesgo de fracturas

- Descenso de la diferenciación de células madre mesenquimales a células de la línea osteoblástica
- Estimulación de la apoptosis de los osteoblastos
- Descenso de la acción de los osteoblastos
- Descenso de la formación de osteoclastos y su actividad
- Aumento de la rigidez del colágeno
- Descenso de la ductilidad del colágeno

FACTORES DE RIESGO DE FRACTURA EN PACIENTES CON DIABETES MELLITUS TIPO 2

Independiente de los factores de riesgo clásico de fracturas como el antecedente personal y familiar de fractura, el tabaquismo y el uso de corticoides, entre otros, se ha descrito una serie de factores de riesgo muy estrechamente asociados a la DM2 que pueden aumentar el riesgo de fractura en estos pacientes (tabla 3).

Se ha reseñado un aumento del riesgo de **caídas** en los pacientes diabéticos, en particular en las mujeres con DM2 en comparación con las no diabéticas³¹⁻³⁴. De hecho, en los adultos mayores, la DM2 se ha considerado un factor de riesgo para las caídas, incluso después de controlar por la falta de equilibrio³⁵.

Las **hipoglucemias**, una complicación frecuente en los pacientes tratados con determinados fármacos, también se han asociado con un aumento del riesgo de caí-

Tabla 3. Factores de riesgo de fractura osteoporótica propios de los pacientes con diabetes mellitus tipo 2

- Caídas frecuentes
- Hipoglucemias
- Pérdida de visión (cataratas y retinopatía diabética)
- Nefropatía diabética
- Polineuropatía diabética
- Obesidad
- Mal control metabólico
- Años de evolución de la diabetes mellitus tipo 2
- Algunos fármacos antidiabéticos

das y de fracturas, incluso después de ajustar por variables confusoras³⁶.

La **pérdida de visión**, provocada por la presencia de cataratas o lesiones de retinopatía diabética, se asocia también a un aumento de fracturas³⁷.

La **nefropatía diabética** también se ha descrito como un factor de riesgo asociado a fracturas³³. Un reciente trabajo mostró que los niveles de creatinina sérica y de albúmina en orina de 24 horas en los pacientes con DM2 se asociaban de forma inversa con los niveles de DMO en la columna lumbar y el fémur³⁸.

La **polineuropatía diabética** puede provocar dolor, problemas de equilibrio y alteraciones en la longitud y velocidad del paso, con lo que aumenta el riesgo de caídas. Un estudio³⁹ ha descrito un incremento del remodelado óseo en varones con neuropatía diabética, lo que eleva la susceptibilidad a desarrollar osteoporosis.

La **obesidad** es una comorbilidad altamente asociada a la DM2. Si bien siempre se había considerado el bajo peso ($IMC \leq 19 \text{ kg/m}^2$) un factor de riesgo de fracturas clásico, recientes estudios apuntan hacia una asociación entre obesidad y algunas fracturas osteoporóticas, tanto en hombres⁴⁰ como en mujeres⁴¹. Esta asociación es dependiente del lugar: se evidencia un mayor riesgo de fractura de húmero o costal múltiple^{42,43}. Un reciente trabajo¹⁶ observa un mayor riesgo de fractura de fémur en pacientes con DM2 con obesidad de grado II.

El **mal control metabólico** medido por la HbA_{1c} es también un conocido factor de riesgo. En el estudio de Rotterdam²⁰ se vio que un valor basal de $HbA_{1c} \geq 7,5 \%$ se asociaba con un aumento del riesgo de fractura, pero no si la $HbA_{1c} < 7,5 \%$. En otro trabajo⁴⁴ se ha observado un mayor riesgo de fractura de cadera si la $HbA_{1c} > 9 \%$.

Los **años de evolución** de la enfermedad se han relacionado con un mayor riesgo de fractura, debido al efecto nocivo crónico de la hiperglucemia mantenida y el depósito de AGE en el hueso. Si bien la mayoría de estudios señala que el riesgo de fractura aumenta con los años de evolución (10 o más años)^{11,45}, datos actuales indican ya un incremento del riesgo en los primeros años de la enfermedad¹⁶.

EFFECTO DE LOS DIFERENTES FÁRMACOS ANTIDIABÉTICOS SOBRE EL METABOLISMO ÓSEO Y EL RIESGO DE FRACTURA

Estudios *in vitro* y con animales muestran que la **metformina** tiene un efecto protector sobre los osteoblastos e inhibe la diferenciación de los osteoclastos. A pesar de ello, la mayoría de estudios apunta a que tiene un efecto neutro sobre el riesgo de fractura⁴⁶.

Si bien un estudio⁴⁷ apunta hacia un efecto protector de las **sulfonilureas** sobre el riesgo de fracturas, algunas limitaciones metodológicas de este hacen que sean necesarios más estudios.

Las **glitazonas** se han asociado a efectos negativos sobre el metabolismo óseo y el riesgo de fracturas. Inducen la apoptosis de los osteoblastos y osteocitos. Se asocian a una reducción de la DMO lumbar y femoral, tanto en hombres como en mujeres, aunque solo se ha visto un aumento del riesgo de fracturas en mujeres posmenopáusicas⁴⁸.

Aunque la **insulina** es un agente anabólico y no sería de esperar un efecto negativo sobre la DMO, diferentes trabajos señalan un aumento del riesgo de fracturas^{11,37,45,49-51}. Se piensa que una posible explicación sería una mayor frecuencia de hipoglucemias en los pacientes tratados con insulina, lo que favorecería las caídas, junto con el hecho de que son pacientes de años de evolución de la DM2 y, en consecuencia, son de esperar los efectos dañinos de una hiperglucemia crónica.

En relación con los **inhibidores de la dipeptidil peptidasa 4**, estudios en animales muestran un aumento de la biodisponibilidad de péptidos gastrointestinales que tienen un efecto sobre el remodelado óseo, estimulando la formación e inhibiendo la resorción nocturna. Si bien un metaanálisis⁵² de todos los ensayos clínicos apunta hacia un efecto protector frente a fracturas osteoporóticas, debido al corto plazo de seguimiento son necesarios más estudios. Un reciente estudio de cohortes⁵³ no encuentra diferencias en el riesgo de fracturas, en comparación con el resto de pacientes.

Los **análogos del péptido similar al glucagón tipo 1**, según los resultados de un metaanálisis⁵⁴ y de un estudio de cohortes más reciente⁵⁵, parecen tener un efecto neutro sobre el riesgo de fracturas.

Por último, los datos sobre los **inhibidores del cotransportador de sodio-glucosa tipo 2** son muy limitados. En un estudio⁵⁶ en pacientes tratados con dapagliflozina durante 50 semanas no se detectaron diferencias en marcadores de remodelado óseo ni en DMO.

LA VALORACIÓN DEL RIESGO DE FRACTURA OSTEOPORÓTICA EN LOS PACIENTES CON DIABETES MELLITUS TIPO 2

A igual valor de DMO y edad, un paciente con DM2 presenta un mayor riesgo de fractura que uno no diabético. Por tanto, la capacidad predictiva de la DMO sola es baja y son necesarias otras herramientas.

En los últimos años disponemos de diferentes herramientas para el cálculo del riesgo absoluto de fracturas; la más utilizada es FRAX[®]. Pero FRAX[®] no incluye dentro de sus variables la DM2. Diferentes estudios ponen de manifiesto que FRAX[®] infraestima el riesgo de fractura en pacientes con DM2⁵⁷⁻⁶⁰. En uno de estos trabajos⁶⁰ se observó que los diabéticos, en comparación con los no diabéticos, a igual puntuación de FRAX[®] presentaban un mayor riesgo real de fractura. Otro estudio⁵⁷ concluyó que la capacidad predictiva para fractura de fémur y fracturas principales se elevaba si se consideraba el valor de la HbA_{1c} y la presencia de hipoglucemias; y la capacidad predictiva para fractura de fémur aumentaba si se tenían en cuenta la presencia de neuropatía en las mujeres o las complicaciones macrovasculares en el varón.

La DM2 sí que se considera una variable binaria en otra herramienta para el cálculo de riesgo de fractura osteoporótica, el QFracture. Pero su gran limitación es que no se ha validado para fuera del Reino Unido.

LA RELACIÓN ENTRE VITAMINA D Y LA DIABETES MELLITUS TIPO 2

Por último, cabe comentar la curiosa relación que existe entre vitamina D, DM2 y osteoporosis.

La prevalencia de hipovitaminosis D en pacientes con DM2 es elevada⁶¹, y los niveles bajos de esta se han asociado con unos valores elevados de HbA_{1c}, independientemente de los años de duración de la DM2, los fármacos y la presencia de nefropatía⁶².

Este déficit se asocia a un mayor riesgo de fractura, tanto por los efectos negativos directos sobre el remodelado óseo como por producir debilidad muscular y alteraciones en el equilibrio, aumentando el riesgo de caídas. En un estudio transversal⁶³ se observó un incremento de riesgo de fractura vertebral en los pacientes con DM2 con niveles de vitamina D inferiores a 20 ng/ml, pero no en mujeres.

También disponemos de estudios epidemiológicos que demuestran un mayor riesgo de desarrollar DM2 en aquellos pacientes con hipovitaminosis D⁶⁴. Esto podría deberse al hecho de que la vitamina D se une a la célula β -pancreática estimulando la secreción de insulina y favoreciendo la conversión de proinsulina en insulina. Por tanto, unos niveles bajos de vitamina D podrían provocar un hipoinsulinismo. Además, la vitamina D estimula la expresión del receptor de la insulina y, por tanto, su déficit produciría resistencia a la insulina.

BIBLIOGRAFÍA

1. Whiting DR, Guariguata L, Weil C, Shaw J. IDF Diabetes Atlas: Global estimates of the prevalence of diabetes for 2011 and 2030. *Diabetes Res Clin Pract* 2011;94:311-21.
2. Soriguer F, Goday A, Bosch-Comas A, Bordiú E, Calle-Pascual A, Carmena R, et al. Prevalence of diabetes mellitus and impaired glucose regulation in Spain: the Di@bet.es Study. *Diabetologia* 2012;55:88-93.
3. Hernlund E, Svedbom A, Ivergård M, Compston J, Cooper C, Stenmark J, et al. Osteoporosis in the European Union: medical management, epidemiology and economic burden. A report prepared in collaboration with the International Osteoporosis Foundation (IOF) and the European Federation of Pharmaceutical Industry Associations (EFPIA). *Arch Osteoporos* 2013;8:136.
4. Johnell O, Kanis JA. An estimate of the worldwide prevalence and disability associated with osteoporotic fractures. *Osteoporos Int* 2006;17:1726-33.
5. Curiel MD, García J, Carrasco J. Prevalencia de osteoporosis determinada por densitometría en la población femenina española. *Med Clin (Barc)* 2001;116:86-8.
6. Azagra R, López-Expósito F, Martín-Sánchez Jc, Aguyé A, Moreno N, Cooper C, et al. Changing trends in the

- epidemiology of hip fracture in Spain. *Osteoporos Int* 2014;25:1267-74.
7. De Liefde II, Van der Klift M, De Laet CEDH, Van Daele PL A, Hofman A, Pols HP. Bone mineral density and fracture risk in type-2 diabetes mellitus: the Rotterdam Study. *Osteoporos Int* 2005;16:1713-20.
 8. Martínez-Laguna D, Nogués-Solán X, Díez-Pérez A, Soria-Castro A, Carbonell-Abella C, Arias-Moliz I, et al. Riesgo de fractura asociado a los estadios previos al diagnóstico de diabetes mellitus tipo 2: estudio de casos-controles anidados (cohorte DIAFOS). *Rev Osteoporos Metab Min* 2013;02:73-8.
 9. Ahmed LA, Joakimsen RM, Berntsen GK, Fønnebo V, Schirmer H. Diabetes mellitus and the risk of non-vertebral fractures: the Tromsø study. *Osteoporos Int* 2006;17:495-500.
 10. Bonds DE, Larson JC, Schwartz AV, Strotmeyer ES, Robbins J, Rodríguez BL, 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.
 11. Janghorbani M, Feskanich D, Willett WC, Hu F. Prospective study of diabetes and risk of hip fracture: the nurses' health study. *Diabetes Care* 2006;29:1573-8.
 12. Leslie WD, Lix LM, Prior HJ, Derksen S, Metge C, O'Neil J. Biphasic fracture risk in diabetes: a population-based study. *Bone* 2007;40:1595-601.
 13. Vestergaard P, Rejnmark L, Mosekilde L. Relative fracture risk in patients with diabetes mellitus, and the impact of insulin and oral antidiabetic medication on relative fracture risk. *Diabetologia* 2005;48:1292-9.
 14. Janghorbani M, Van Dam RM, Willett WC, Hu FB. Systematic review of type 1 and type 2 diabetes mellitus and risk of fracture. *Am J Epidemiol* 2007;166:495-505.
 15. Hothersall EJ, Livingstone SJ, Looker HC, Ahmed SF, Cleland S, Leese GP, et al. Contemporary risk of hip fracture in type 1 and type 2 diabetes: a national registry study from Scotland. *J Bone Miner Res* 2014;29:1054-60.
 16. Martínez-Laguna D, Tebe C, Javaid MK, Nogues X, Arden NK, Cooper C, et al. Incident type 2 diabetes and hip fracture risk: a population-based matched cohort study. *Osteoporos Int* 2015;26:827-33.
 17. Farr JN, Drake MT, Amin S, Melton LJ, McCready LK, Khosla S. In vivo assessment of bone quality in postmenopausal women with type 2 diabetes. *J Bone Miner Res* 2014;29:787-95.
 18. Ma L, Oei L, Jiang L, Estrada K, Chen H, Wang Z, et al. Association between bone mineral density and type 2 diabetes mellitus: a meta-analysis of observational studies. *Eur J Epidemiol* 2012;27:319-32.
 19. Schwartz AV, Sellmeyer DE, Strotmeyer ES, Tylavsky F A, Feingold KR, Resnick HE, et al. Diabetes and bone loss at the hip in older black and white adults. *J Bone Miner Res* 2005;20:596-603.
 20. Oei L, Zillikens MC, Dehghan A, Buitendijk GHS, Castaño-Betancourt MC, Estrada K, 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* 2013;36:1619-28.
 21. Starup-Linde J, Eriksen S A, Lykkeboe S, Handberg A, Vestergaard P. 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.
 22. Shu A, Yin MT, Stein E, Cremers S, Dworakowski E, Ives R, et al. Bone structure and turnover in type 2 diabetes mellitus. *Osteoporos Int* 2012;23:635-41.
 23. Kanazawa I, Yamaguchi T, Yamamoto M, Yamauchi M, Yano S, Sugimoto T. Serum osteocalcin/bone-specific alkaline phosphatase ratio is a predictor for the presence of vertebral fractures in men with type 2 diabetes. *Calcif Tissue Int* 2009;85:228-34.
 24. Heilmeier U, Carpenter DR, Patsch JM, Harnish R, Joseph GB, Burghardt AJ, et al. Volumetric femoral BMD, bone geometry, and serum sclerostin levels differ between type 2 diabetic postmenopausal women with and without fragility fractures. *Osteoporos Int* 2015;26:1283-93.
 25. Patsch JM, Burghardt AJ, Yap SP, Baum T, Schwartz AV, Joseph GB, et al. Increased cortical porosity in type 2 diabetic postmenopausal women with fragility fractures. *J Bone Miner Res* 2013;28:313-24.
 26. García-Martín A, Rozas-Moreno P, Reyes-García R, Morales-Santana S, García-Fontana B, García-Salcedo JA, et al. Circulating levels of sclerostin are increased in patients with type 2 diabetes mellitus. *J Clin Endocrinol Metab* 2012;97:234-41.
 27. Ardawi M-SM, Akhbar DH, AlShaikh A, Ahmed MM, Qari MH, Rouzi AA, et al. Increased serum sclerostin and decreased serum IGF-1 are associated with vertebral fractures among postmenopausal women with type-2 diabetes. *Bone* 2013;56:355-62. doi:10.1016/j.bone.2013.06.029.
 28. Kanazawa I, Yamaguchi T, Yamamoto M, Yamauchi M, Yano S, Sugimoto T. Relationships between serum adiponectin levels versus bone mineral density, bone metabolic markers, and vertebral fractures in type 2 diabetes mellitus. *Eur J Endocrinol* 2009;160:265-73.
 29. Leslie WD, Rubin MR, Schwartz AV, Kanis JA. Type 2 diabetes and bone. *J Bone Miner Res* 2012;27:2231-7.
 30. Yamamoto M, Yamaguchi T, Yamauchi M, Yano S, Sugimoto T. Serum pentosidine levels are positively associated with the presence of vertebral fractures in postmenopausal women with type 2 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab* 2008;93:1013-9.
 31. Gregg E, Beckles G, Williamson D, Leveille S, Langlois J, Engelgau M, et al. Diabetes and physical disability among older U.S. adults. *Diabetes Care* 2000;23:1272-7.
 32. Patel S, Hyer S, Tweed K, Kerry S, Allan K, Rodin A, et al. Risk factors for fractures and falls in older women with type 2 diabetes mellitus. *Calcif Tissue Int* 2008;82:87-91.

33. Schwartz AV, Vittinghoff E, Sellmeyer DE, Feingold KR, De Rekeneire N, Strotmeyer ES, et al. Diabetes-related complications, glycemic control, and falls in older adults. *Diabetes Care* 2008;31:391-6.
34. Pijpers E, Ferreira I, De Jongh RT, Deeg DJ, Lips P, Stehouwer CD A, et al. Older individuals with diabetes have an increased risk of recurrent falls: analysis of potential mediating factors: the Longitudinal Ageing Study Amsterdam. *Age Ageing* 2012;41:358-65.
35. Roman de Mettelinge T, Cambier D, Calders P, Van Den Noortgate N, Delbaere K. Understanding the relationship between type 2 diabetes mellitus and falls in older adults: a prospective cohort study. *PLoS One* 2013;8:2-6.
36. Johnston SS, Conner C, Aagren M, Ruiz K, Bouchard J. Association between hypoglycaemic events and fall-related fractures in Medicare-covered patients with type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab* 2012;14:634-43.
37. Ivers RQ, Cumming RG, Mitchell P, Peduto AJ. Diabetes and risk of fracture: The Blue Mountains Eye Study. *Diabetes Care* 2001;24:1198-203.
38. Chen HL, Deng LL, Li JE. Prevalence of osteoporosis and its associated factors among older men with type 2 diabetes. *Int J Endocrinol* 2013;2013:285729.
39. Rasul S, Ilhan A, Wagner L, Luger A, Kautzky-Willer A. Diabetic polyneuropathy relates to bone metabolism and markers of bone turnover in elderly patients with type 2 diabetes: greater effects in male patients. *Gend Med* 2012;9:187-96.
40. Nielson CM, Marshall LM, Adams AL, LeBlanc ES, Cawthon PM, Ensrud K, et al. BMI and fracture risk in older men: the osteoporotic fractures in men study (MrOS). *J Bone Miner Res* 2011;26:496-502.
41. Compston JE, Flahive J, Hosmer DW, Watts NB, Siris ES, Silverman S, et al. Relationship of weight, height, and body mass index with fracture risk at different sites in postmenopausal women: the Global Longitudinal study of Osteoporosis in Women (GLOW). *J Bone Miner Res* 2014;29:487-93.
42. Premaor MO, Compston JE, Fina Avilés F, Pagès-Castellà A, Nogués X, Díez-Pérez A, et al. The association between fracture site and obesity in men: a population-based cohort study. *J Bone Miner Res* 2013;28:1771-7.
43. Prieto-Alhambra D, Premaor MO, Fina Avilés F, Hermosilla E, Martínez-Laguna D, Carbonell-Abella C, et al. The association between fracture and obesity is site-dependent: a population-based study in postmenopausal women. *J Bone Miner Res* 2012;27:294-300.
44. Li CI, Liu CS, Lin WY, Chen CC, Yang SY, Chen HJ, et al. Glycated hemoglobin level and risk of hip fracture in older people with type 2 diabetes: a competing risk analysis of taiwan diabetes cohort study. *J Bone Miner Res* 2015;30(7):1338-46.
45. Melton LJ, Leibson CL, Achenbach SJ, Therneau TM, Khosla S. Fracture risk in type 2 diabetes: update of a population-based study. *J Bone Miner Res* 2008;23:1334-42.
46. Jeyabalan J, Viollet B, Smitham P, Ellis SA, Zaman G, Bardin C, et al. The anti-diabetic drug metformin does not affect bone mass in vivo or fracture healing. *Osteoporos Int* 2013;24:2659-70.
47. Lapane KL, Yang S, Brown MJ, Jawahar R, Pagliasotti C, Rajpathak S. Sulfonylureas and risk of falls and fractures: a systematic review. *Drugs Aging* 2013;30:527-47.
48. Zhu ZN, Jiang YF, Ding T. Risk of fracture with thiazolidinediones: an updated meta-analysis of randomized clinical trials. *Bone* 2014;68:115-23.
49. Nicodemus KK, Folsom AR. Type 1 and type 2 diabetes and incident hip fractures in postmenopausal women. *Diabetes Care* 2001;24:1192-7.
50. Lipscombe LL, Jamal SA, Booth GL, Hawker GA. The risk of hip fractures in older individuals with diabetes: a population-based study. *Diabetes Care* 2007;30:835-41.
51. Schwartz AV, Sellmeyer DE, Ensrud KE, Cauley JA, Tabor HK, Schreiner PJ, et al. Older women with diabetes have an increased risk of fracture: a prospective study. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86:32-8.
52. Monami M, Dicembrini I, Antenore A, Mannucci E. Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors and bone fractures: a meta-analysis of randomized clinical trials. *Diabetes Care* 2011;34:2474-6.
53. Driessen JHM, Van Onzenoort HAW, Henry RMA, Lalmohamed A, Van den Bergh JP, Neef C, et al. Use of dipeptidyl peptidase-4 inhibitors for type 2 diabetes mellitus and risk of fracture. *Bone* 2014;68C:124-30.
54. 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.
55. Driessen JHM, Henry RMA, Van Onzenoort HAW, Lalmohamed A, Burden AM, Prieto-Alhambra D, et al. Bone fracture risk is not associated with the use of glucagon-like peptide-1 receptor agonists: a population-based cohort analysis. *Calcif Tissue Int* 2015;97:104-12.
56. Ljunggren Ö, Bolinder J, Johansson L, Wilding J, Langkilde AM, Sjöström CD, et al. Dapagliflozin has no effect on markers of bone formation and resorption or bone mineral density in patients with inadequately controlled type 2 diabetes mellitus on metformin. *Diabetes Obes Metab* 2012;14:990-9.
57. Carnevale V, Morano S, Fontana A, Annese MA, Fallarino M, Filardi T, et al. Assessment of fracture risk by the FRAX algorithm in men and women with and without type 2 diabetes mellitus: a cross-sectional study. *Diabetes Metab Res Rev* 2014;30:313-22.
58. Giangregorio LM, Leslie WD, Lix LM, Johansson H, Oden A, McCloskey E, et al. FRAX underestimates fracture risk in patients with diabetes. *J Bone Miner Res* 2012;27:301-8.

59. Leslie WD, Morin SN, Lix LM, Majumdar SR. Does diabetes modify the effect of FRAX risk factors for predicting major osteoporotic and hip fracture? *Osteoporos Int* 2014;25:2817-24.
60. Schwartz AV, Vittinghoff E, Bauer DC, Hillier TA, Strotmeyer ES, Ensrud KE, et al. Association of BMD and FRAX score with risk of fracture in older adults with type 2 diabetes. *JAMA* 2011;305:2184-92.
61. Muscogiuri G, Sorice GP, Ajjan R, Mezza T, Pilz S, Prioletta A, et al. Can vitamin D deficiency cause diabetes and cardiovascular diseases? Present evidence and future perspectives. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2012;22:81-7.
62. Zoppini G, Galletti A, Targher G, Brangani C, Pichiri I, Negri C, et al. Glycated haemoglobin is inversely related to serum vitamin D levels in type 2 diabetic patients. *PLoS One* 2013;8:8-11.
63. Kim YJ, Park SO, Kim TH, Lee JH, Kim SH. The association of serum 25-hydroxyvitamin D and vertebral fractures in patients with type 2 diabetes. *Endocr J* 2012;60:179-84.
64. Song Y, Wang L, Pittas AG, Del Gobbo LC, Zhang C, Manson JE, et al. Blood 25-hydroxy vitamin D levels and incident type 2 diabetes: a meta-analysis of prospective studies. *Diabetes Care* 2013;36:1422-8.