

Bone mineral density in type 2 diabetic patients aged 50 years or older in men and postmenopausal women in Korea

Jeong-Ran Cho*, Dong Jin Chung**

*Professor, Dept. of Health Administration, Kwangju Women's University, Gwangju, Korea

**Professor, Dept. of Internal Medicine, Chonnam National University Medical School, Gwangju, Korea

[Abstract]

Relationship between bone mineral density (BMD) and type 2 diabetes is still inconsistent. Recently, many epidemiologic data show that fracture risk is increased in type 2 diabetic patients regardless of BMD status. In this study, we used nation-wide data from 2008 to 2011 Korea National Health and Nutrition Examination Survey (KNHANES) to analyze the BMD status in patients with type 2 diabetes compared to non-diabetics. We included subjects aged 50 years or older in men (N=2,959, 2,430 without diabetes, 529 with type 2 diabetes) and postmenopausal women (N=2,902, 2,479 without diabetes, 423 with type 2 diabetes). Subjects with history of medication for osteoporosis or with illness or malignancy affecting bone metabolism were excluded. Data of anthropometric measurements and demographic characteristics were collected by trained examiner. Serum was separated from peripheral venous blood samples obtained after 8 hours of fasting. BMD was measured at lumbar spine and femur using dual-energy X-ray absorptiometry (DXA). There was a significant positive association between lumbar spine BMD and type 2 diabetes after adjusting age, gender, body mass index, monthly house income, education level, physical activity, daily calcium intake and vitamin D concentration by multiple regression analysis in all subjects. In the subgroup analysis by gender, this association was maintained both in male and female after adjusting those confounding factors. However, femur BMD was not different between type 2 diabetic and non-diabetic subjects. In conclusion, lumbar spine BMD was significantly higher in type 2 diabetic patients aged 50 years or more in men and postmenopausal women compared to non-diabetic subjects.

▶ **Key words:** KNHANES, diabetes, bone mineral density, osteoporosis, fracture

-
- First Author: Jeong-Ran Cho, Corresponding Author: Dong Jin Chung
 - *Jeong-Ran Cho (jrcho@kwu.ac.kr), Dept. of Health Administration, Kwangju Women's University
 - **Dong Jin Chung (djchung@chonnam.ac.kr), Dept. of Internal Medicine, Chonnam National University Medical School
 - Received: 2021. 07. 28, Revised: 2021. 08. 09, Accepted: 2021. 08. 13.
 - This study used the data from The Fourth and Fifth Korea National Health and Nutrition Examination Survey(KNHANES IV-V), 2008-2011, Korea Centers for Disease Control and Prevention

[요 약]

2형 당뇨병환자에서 골밀도는 다양하게 보고되고 있다. 최근의 여러 역학조사 연구에 의하면 2형 당뇨병 환자에서 골밀도 상태와 무관하게 골절 위험이 증가한다는 보고들이 많다. 본 연구에서는 전국민을 대상으로 한 표본조사로부터 얻은 질병관리본부의 국민건강영양조사 2008-2011년 자료를 이용하여 2형 당뇨병이 있는 50세 이상 남성 및 폐경후여성에서 골밀도를 확인하고자 하였다. 골다공증약물을 사용한 경우 및 당뇨병 이외에 골밀도에 영향을 미치는 질환 및 악성질환 등이 있는 대상은 제외하였다. 신체계측, 설문조사, 혈액검사 등과 함께 이중에너지흡수방사선을 이용하여 요추 및 대퇴골에서 측정된 골밀도 결과를 이용하였다. 연령, 체질량지수, 월 가구수입, 교육수준, 신체활동, 1일 칼슘섭취량, 혈중 비타민 D 농도를 포함하는 다중회귀분석을 시행한 결과 2형 당뇨병이 있는 50세 이상 남성 및 폐경후여성 모두에서 당뇨병이 없는 군과 비교하여 요추골밀도가 유의하게 높게 나타났다.

▶ **주제어:** 국민건강영양조사, 당뇨병, 골다공증, 골밀도, 골절

I. Introduction

연령의 증가는 골다공증 및 당뇨병 모두에 대해 매우 중요한 위험인자로서 연령의 증가에 따라 유병율이 크게 증가하며 두 질환 모두 전세계 어느 지역에서나 흔하게 볼 수 있는 대사질환이다[1]. 골다공증은 골절을, 당뇨병은 급, 만성합병증을 일으키게 되는 질환으로서 평균수명이 증가하고 있는 상황에서 연령의 증가에 따라 이 두가지 질환을 함께 가지고 있는 경우도 많아지고 두 질환 모두에 의한 합병증 발생 위험은 훨씬 더 증가하게 된다. 따라서 당뇨병과 골다공증과의 관련성에 대해서는 최근들어 매우 많은 연구가 이루어지고 있는 중요한 의학적 주제이다[2-4]. 국내의 경우 2008년 7월부터 2011년 5월까지 이중에너지방사선측정법 (Dual-Energy X-ray Absorptiometry, DXA)으로 측정된 골밀도(BMD; bone mineral density)를 분석한 결과, 50세 이상 골다공증 유병률은 22.4% (남성 7.5%, 여성 37.3%)로 나타났고[5], 2013년부터 2016년까지 국민건강영양조사(Korea National Health and Nutrition Examination Survey, KNHANES) 자료를 이용하여 분석한 결과에 따르면 한국인 성인에서 당뇨병 유병율은 14.4%로 나타났으며[6], 이러한 유병율은 과거에 비해 크게 증가한 수준으로서[7] 향후 유병율은 더욱 더 증가할 전망이다.

1형 당뇨병환자(Type 1 DM; T1DM; Type 1 diabetes mellitus)에서는 췌장 베타세포의 파괴로 인한 인슐린 결핍으로 인해 골밀도가 감소하고 골절이 증가하는 것으로 오래전부터 잘 알려져왔다[8]. 2형 당뇨병환자(Type 2 DM; T2DM; Type 2 diabetes mellitus)에서는 과거에는 골밀도가 높은 경우가 많고 골절 위험은 감소한다는 보고들이 있었으나 최근의 대규모 역학조사 연구들에서는 골

밀도와 무관하게 골절 위험이 증가하는 것으로 보고되고 있다[9-11]. 이와 같이 T1DM 및 T2DM 환자 모두에서 골절 위험이 증가하는 것으로 보고되고 있지만 그 관련성은 T1DM에서 T2DM에 비해 훨씬 강하게 나타난다 [10,12-14].

Type 1 DM의 인슐린 결핍 및 Type 2 DM의 인슐린 저항성에 의한 고혈당, 최종당화산물 (AGEs, Advanced glycation endproducts) 증가, 염증성 사이토카인의 변화 등이 골재형성에 부정적으로 영향을 미쳐서 골소실에 기여할 것으로 추정되고 있다[15,16]. 당뇨병환자에서는 경구혈당강하제 또는 인슐린 치료와 같이 혈당 조절 과정에서 저혈당이 흔히 발생할 수 있으며 이것은 낙상 위험을 증가시키는 요인이 된다. 그외에도 당뇨병성 신경병증, 당뇨병성 족부병변, 당뇨병성 망막증, 백내장, 동반된 심혈관질환, 각종 약물, 기립성 저혈압, 자율신경병증 등 여러 가지 상황에서 낙상 위험이 증가할 수 있고 골절 위험이 증가할 수 있다[17-19].

당뇨병과 골다공증과의 관련성에 대한 기전은 아직까지 다 밝혀지지 않은 상황이지만, 일부 연구자들은 당뇨병 환자에서 골밀도, 골재형성의 변화, 골절위험 증가 등에 대해 “당뇨병성 골질환 (diabetic bone disease)” 이라는 정의를 사용하기도 하며 당뇨병성 합병증의 하나로 분류를 해야한다는 주장도 있다[20].

본 연구에서는 전국민을 대상으로 질병관리본부에서 시행한 국민건강영양조사 자료를 이용하여 2형 당뇨병환자에서의 골밀도를 당뇨병이 없는 군과 비교하고자 본 연구를 시행하였다.

II. Subjects and Methods

1. Subjects

국민건강영양조사는 국민건강증진법 제16조에 근거하여 독립적으로 시행하던 '국민영양조사'와 '국민건강조사'를 통합하여 1998년부터 시행중인 전국단위의 건강 및 영양조사로서[21], 현재 제8기 1차년도(2019) 조사 결과까지 발표되어 있다. 본 연구는 질병관리본부에서 주관한 국민건강영양조사에서 골밀도 검사를 시행하였던 2008년부터 2011년까지의 원시자료(제4기 및 제5기)를 이용하여 (KNHANES, Korea National Health and Nutrition Examination Survey, 2008-2011; Korea Centers for Disease Control and Prevention)[21,22], 2형 당뇨병이 있는 50대 이상의 남성 및 폐경후 여성을 대상으로 당뇨병이 없는 군과 비교하여 골밀도에 차이가 있는지 확인하고자 하였다. 제4기(2007-2009) 조사는「2005년 인구주택총조사(통계청)」추출틀에 근거하여 조사대상을 선정하였으며, 표본추출은 3단계 층화집락표본추출방법을 사용하였고, 1차 추출단위는 동읍면, 2차 추출단위는 조사구, 3차 추출단위는 가구로 하여 연간 200개 표본조사구를 추출하여 4,600가구를 대상으로 조사하였다[21]. 제5기(2010-2012)에는 매년 192개 표본조사구를 추출하여 3,840가구를 대상으로 실시하였고, 일반주택 표본조사구는 2009년 주민등록인구의 통반리조사구에서, 아파트 표본조사구는 아파트시세조사 자료의 아파트단지조사구에서 추출하였다. 시도별로 1차 층화하고, 일반지역은 26개 층, 아파트지역은 24개 층으로 2차 층화한 후 표본조사구를 추출하였다[22]. 건강설문조사와 검진조사는 이동검진센터에서 실시하였고, 건강설문조사의 전체 항목은 면접방법으로 조사하였으며, 건강설문조사 항목 중 흡연, 음주 등 건강행태영역은 자기기입식으로 조사하였다. 검진조사는 직접 계측, 관찰, 검체 분석 등의 방법으로 수행하였다.

연구 대상자들 중 골다공증약제를 투여받고 있는 사람은 제외하였고 뇌졸중, 심근경색증, 류마티스성 관절염, 골관절염, 결핵, 천식, 만성폐쇄성폐질환, 신부전, 각종 악성종양, 간경변증 등으로 진단 받은 경우에도 연구 대상에서 제외하였으며, 2형 당뇨병 환자 및 당뇨병이 없는 50세 이상의 남성 2,959명 및 폐경후여성 2,902명을 대상으로 하였다.

2. Methods

2.1 Characteristics of subjects

연구대상자 특성들 중 성별, 연령, 체질량지수, 허리둘레, 비만도, 교육수준, 월 가구소득, 1년간 음주빈도, 흡연

상태, 1주당 걷기 횟수, 1주간 근력운동 일수, 하루 칼슘 섭취량 등을 조사하였다. 교육수준은 초졸이하, 중졸, 고졸, 대졸이상으로 분류하였고 가구소득은 하, 중하, 중상, 상으로 분류하였으며 음주빈도는 1개월간의 음주 횟수를 기준으로 분류하였고, 흡연상태는 비흡연자, 과거흡연자, 현재흡연자로 구분하였다.

2.2 Clinical and laboratory examinations

신체계측은 신장은 0.1 cm 단위까지, 체중은 0.1 kg, 허리둘레는 0.1 cm 단위까지 측정하였고, 체질량지수는 체중(kg)을 신장(m)의 제곱으로 나눈 값을 사용하였으며, 18.5 kg/m² 미만은 저체중, 18.5 이상이면서 25 kg/m² 미만은 정상, 25 kg/m² 이상은 비만으로 분류하였다. 혈압은 수은혈압계를 사용하여 1차 혈압 측정후 30초간 휴식을 취한 후 2, 3차 혈압을 측정하여 2, 3차 혈압 측정치의 평균값을 사용하였다. 공복상태에서 공복혈당, 당화혈색소(HbA_{1c}), 총콜레스테롤, 고밀도지단백콜레스테롤, 저밀도지단백콜레스테롤, 중성지방, BUN, creatinine, 비타민 D (25OHD), ALP (alkaline phosphatase), PTH (parathyroid hormone) 등을 측정하였다. 1일 칼슘섭취량은 24시간 기억회상법을 이용하여 조사하였다.

2.3 Bone mineral density

골밀도검사는 이중에너지흡수방사선측정법(DXA; Dual energy X-ray absorptiometry) (Hologic®, Hologic Discovery, Hologic, USA)을 이용하여 제 1-4 요추 및 대퇴골전체, 대퇴골경부에서 측정된 결과를 이용하였다.

2.4 Statistical Analysis

자료는 연속변수의 경우 평균±표준오차로 범주형변수에 대해서는 대상의 수(%)로 표시하였다. 골밀도검사는 2008년 7월부터 2011년 5월까지 조사됨에 따라, 도입 첫 해인 2008년은 별도의 가중치를 사용하였고, 차년도부터는 검진조사 기본가중치를 사용하였으며[21], 2011년 5월 192개중 80개 조사구로 조사완료되어 2011년도 자료에는 별도의 가중치를 사용하였다[22]. 국민건강영양조사는 층화집락표본추출방법을 사용하여 표본추출한 복합표본설계 (complex sampling design) 조사자료로서 층화변수, 집락변수, 년도별 해당 가중치를 적용하여 SPSS (version 27, IBM® SPSS® Statistics, SPSS Inc., Chicago, IL, USA) 프로그램의 복합표본 분석을 이용하였다. 당뇨병과 요추, 대퇴골전체, 대퇴골경부 골밀도와와의 관련성을 확인하기 위해 연령, 성별, 체질량지수, 교육수준, 월 가구수

Table 1. Anthropometric and lifestyle characteristics according to the presence of type 2 diabetes aged 50 years or older in male and postmenopausal women

Variables	Men (N=2,959)		Women (N=2,902)	
	Non-diabetics (N=2,430)	Type 2 diabetes (N=529)	Non-diabetics (N=2,479)	Type 2 diabetes (N=423)
Age (years)	59.8±0.1	60.8±0.4*	61.4±0.2	64.7±0.5***
Age of menarche (years)	-	-	15.7±0.0	15.7±0.1
Age of menopause (years)	-	-	49.2±0.1	48.7±0.3
YSM (years)	-	-	12.4±0.3	15.9±0.8***
Duration of diabetes (years)	-	7.7±0.4		7.7±0.4
Height (cm)	167.4±0.1	166.7±0.2*	153.8±0.1	153.4±0.2
Weight (kg)	66.4±0.2	68.9±0.5***	56.3±0.1	59.3±0.5***
Body mass index (kg/m ²)	23.6±0.0	24.7±0.1***	23.7±0.0	25.1±0.2***
Obesity		<i>p</i> =0.000		<i>p</i> =0.000
Underweight	88(3.2)	5(0.6)	73(2.7)	7(1.6)
Normal	1597(65.2)	290(50.4)	1613(66.4)	203(48.5)
Obesity	741(31.6)	233(49.0)	791(30.9)	213(49.9)
Waist circumference (cm)	84.7±0.2	88.2±0.4***	81.0±0.2	86.3±0.5***
Systolic BP (mmHg)	124.0±0.5	124.9±0.9	124.1±0.5	130.4±1.0***
Diastolic BP (mmHg)	78.8±0.3	77.2±0.5*	76.5±0.2	75.9±0.5
Hypertension		<i>p</i> =0.000		<i>p</i> =0.000
No	1249(52.5)	194(37.3)	1362(56.8)	130(31.9)
Yes	1176(47.5)	332(62.7)	1115(43.2)	291(68.1)
Education level		<i>p</i> =0.095		<i>p</i> =0.000
≤Elementary school	800(29.5)	171(29.4)	1492(56.5)	314(72.0)
Middle school	508(21.4)	120(23.8)	391(18.1)	47(10.7)
High school	656(28.3)	154(31.7)	451(19.8)	52(15.2)
≥College	462(20.8)	81(15.1)	138(5.6)	9(2.2)
Monthly household income level		<i>p</i> =0.005		<i>p</i> =0.023
Low	592(20.1)	160(27.1)	789(29.1)	168(36.7)
Middle low	632(25.6)	138(27.8)	671(27.7)	111(28.2)
Middle high	553(23.9)	113(22.2)	514(22.5)	80(20.4)
High	625(30.4)	109(23.0)	468(20.6)	59(14.7)
Alcohol consumption		<i>p</i> =0.144		<i>p</i> =0.315
<1/month	685(26.1)	173(29.9)	1821(71.6)	331(77.5)
1-4/month	681(28.9)	140(28.0)	483(21.1)	68(16.4)
≥2/week	1057(45.0)	212(42.1)	166(7.3)	20(6.1)
Smoking status		<i>p</i> =0.343		<i>p</i> =0.666
Current smoker	1416(58.7)	312(62.7)	152(7.2)	26(6.1)
Ex-smoke	546(22.6)	124(21.1)	23(1.0)	5(1.5)
Non-smoker	466(18.7)	93(16.2)	2300(91.7)	390(92.4)
Walking exercise/week		<i>p</i> =0.889		<i>p</i> =0.362
No	339(14.2)	76(13.2)	438(17.5)	88(20.6)
1-2	365(15.7)	64(15.8)	362(14.8)	53(12.6)
≥3	1722(70.1)	387(70.9)	1674(67.7)	279(66.8)
Strength exercise/week		<i>p</i> =0.408		<i>p</i> =0.127
No	1602(63.7)	349(64.9)	2098(84.3)	377(87.8)
1-2	299(14.1)	54(11.5)	144(6.2)	20(6.6)
≥3	524(22.2)	123(23.6)	231(9.5)	23(5.6)
Calcium intake (mg/day)	558.3±9.5	573.0±25.4	429.5±7.5	446.6±49.1

Values are presented as mean±standard error or numbers (%), N: number of subjects, YSM; years since menopause, BP; blood pressure. **p*<0.05, ****p*<0.001 vs non-diabetic subjects in each gender.

입, 1일 칼슘섭취량, 비타민 D 농도, 흡연, 음주, 신체활동 등의 변수들을 포함하는 다중회귀분석을 시행하였고 통계적 유의성은 유의수준 0.05 미만으로 정의하였다.

Table 2. Laboratory characteristics according to the presence of type 2 diabetes aged 50 years or older in male and postmenopausal women

Variables	Men (N=2,959)		Women (N=2,902)	
	Non-diabetics (N=2,430)	Type 2 diabetes (N=529)	Non-diabetics (N=2,479)	Type 2 diabetes (N=423)
Fasting blood glucose (mg/dL)	96.7±0.2	142.2±2.2***	94.5±0.2	141.3±2.2***
HbA _{1c} (%)	5.7±0.0	7.1±0.0***	5.7±0.0	7.4±0.0***
Total-cholesterol (mg/dL)	190.1±0.8	183.7±2.0**	203.5±0.8	198.9±2.2*
HDL-cholesterol (mg/dL)	46.1±0.2	42.6±0.5***	49.0±0.2	45.6±0.7***
LDL-cholesterol (mg/dL)	116.0±1.6	102.8±3.2***	126.6±1.5	122.4±4.4
Triglyceride (mg/dL)	159.8±3.5	194.8±8.3***	133.4±2.1	167.8±5.3***
BUN (mg/dL)	15.8±0.1	16.4±0.2**	15.1±0.1	16.2±0.3***
Creatinine (mg/dL)	0.94±0.00	0.97±0.01**	0.71±0.00	0.76±0.01**
25OHD (ng/mL)	21.3±0.2	20.6±0.4	18.4±0.2	18.1±0.4
Alkaline phosphatase (U/L)	236.8±1.9	242.5±3.8	254.7±1.8	268.6±5.2
Parathyroid hormone (pg/mL)	65.2±0.7	64.4±1.3	66.8±0.7	66.1±1.4

Values are presented as mean±standard error, N: number of subjects, * $p<0.05$, ** $p<0.01$, *** $p<0.001$ vs non-diabetic subjects in each gender. 25OHD; 25-hydroxyvitamin D.

Table 3. Bone mineral density an T-score according to the presence of type 2 diabetes aged 50 years or older in male and postmenopausal women

Variables		Men (N=2,959)		Women (N=2,902)	
		Non-diabetics (N=2,430)	Type 2 diabetes (N=529)	Non-diabetics (N=2,479)	Type 2 diabetes (N=423)
BMD (g/cm ²)	L1-4	0.942±0.003	0.976±0.007***	0.808±0.003	0.825±0.007*
	Femur neck	0.760±0.002	0.770±0.006	0.632±0.002	0.624±0.006
	Total femur	0.936±0.002	0.957±0.007**	0.781±0.002	0.778±0.006
T-score	L1-4	-0.67±0.03	-0.39±0.06***	-1.72±0.03	-1.57±0.06*
	Femur neck	-0.68±0.02	-0.60±0.05	-1.59±0.02	-1.66±0.05
	Total femur	-0.02±0.02	0.12±0.05**	-0.60±0.02	-0.62±0.05

Values are presented as mean±standard error or numbers (%). N: number of subjects, BMD; bone mineral density, L1-4; 1st to 4th lumbar spines, * $p<0.05$, ** $p<0.01$, *** $p<0.001$ vs non-diabetics in each gender, ### $p<0.001$ by χ^2 -analysis in men.

III. Results

1.1 Demographic, lifestyle, health behavior and laboratory factors

남성 2,959명 중 2형 당뇨병이 있는 남성이 529명, 당뇨병이 없는 남성은 2,430명으로 평균 연령은 각각 60.8±0.4세 및 59.8±0.1세로 남성에서 약간 더 나이가 많았고, 여성 2,902명중 2형 당뇨병이 있는 여성은 423명, 당뇨병이 없는 여성은 2,479명으로 평균 연령은 각각 64.7±0.5세 및 61.4±0.2세로 2형 당뇨병이 있는 여성에서 더 나이가 많았다. 2형 당뇨병이 있는 남녀 모두 당뇨병 이환기간은 7.7±0.4년으로 차이가 없었다. 허리둘레, 체중, 비만도, 고혈압의 빈도는 남녀 모두 2형 당뇨병 환자에서 더 높게 나타났다 (Table 1). 교육수준은 2형 당뇨병이 있는 여성에서 더 낮게 나타났고 월 가구소득은 2형 당뇨병이 있는 남녀 모두에서 더 낮게 나타났다. 기타 1주당 걷기 운동, 1주당 근력운동 횟수, 흡연 및 음주상태, 1일 칼슘섭취량은 남녀 모두 양 군간에 차이가 없었다 (Table 1). 공복혈당은 2형 당뇨병 남성 및 여성에서 각각 142.2±2.2 mg/dL 및 141.3±2.2 mg/dL로, 당화혈색소

는 각각 7.1% 및 7.4%로 당뇨병이 없는 군에 비해 높게 나타났다. 총-콜레스테롤은 남녀 모두에서, 저밀도-콜레스테롤은 2형 당뇨병이 있는 남성 환자에서 당뇨병이 없는 군에 비해 낮게 나타났고, 중성지방은 남녀 모두 2형 당뇨병 환자에서 더 높게 나타났다. 비타민 D, ALP, PTH 등은 양 군간에 차이가 없었다 (Table 2).

1.2 Comparison of bone mineral density

골밀도 검사 결과 요추 골밀도는 2형 당뇨병이 있는 남성 및 여성 각각에서 0.976±0.007 g/cm² 및 0.825±0.007 g/cm²로 당뇨병이 없는 남성 및 여성 각각의 0.942±0.003 g/cm² 및 0.808±0.003 g/cm²에 비해 통계적으로 유의하게 높게 나타났다. 대퇴골경부 골밀도는 양 군간에 차이가 없었으나 대퇴골전체 골밀도는 2형 당뇨병이 있는 남성에서 0.957±0.007 g/cm²로 당뇨병이 없는 남성에서의 0.936±0.002 g/cm²에 비해 유의하게 높게 나타났다. T-score 역시 골밀도 검사와 유사한 결과를 보였다 (Table 3).

Table 4. Clinical and lifestyle factors associated with bone mineral density by multiple regression analysis in all subjects

	L1-4		Total femur		Femur neck	
	$\beta \pm SE$	<i>p</i> -value	$\beta \pm SE$	<i>p</i> -value	$\beta \pm SE$	<i>p</i> -value
Age (years)	-0.003±0.000	0.000	-0.005±0.000	0.000	-0.005±0.000	0.000
Gender (ref: women)	0.122±0.006	0.000	0.142±0.004	0.000	0.114±0.004	0.000
Body mass index (kg/m ²)	0.013±0.001	0.000	0.014±0.001	0.000	0.010±0.001	0.000
Type 2 diabetes (ref: yes)	-0.023±0.007	0.000	-0.008±0.005	0.081	-0.003±0.004	0.511
Smoking status (ref: Ex- or non-smoker)	-0.012±0.006	0.045	-0.008±0.004	0.056	-0.009±0.004	0.036
Monthly household income level (ref: High)		0.298		0.009		0.017
Low	-0.012±0.007	0.102	-0.018±0.006	0.001	-0.015±0.005	0.003
Middle low	-0.012±0.007	0.078	-0.012±0.005	0.012	-0.011±0.005	0.019
Middle high	-0.009±0.007	0.202	-0.009±0.006	0.120	-0.004±0.005	0.391
Education level (ref: ≥College)		0.000		0.000		0.000
≤Elementary school	-0.058±0.009	0.000	-0.029±0.007	0.000	-0.029±0.006	0.000
Middle school	-0.026±0.009	0.004	-0.012±0.007	0.099	-0.018±0.007	0.006
High school	-0.021±0.008	0.013	-0.010±0.007	0.127	-0.012±0.006	0.041
Walking exercise/week (ref: ≥3)		0.156		0.001		0.067
No	-0.006±0.006	0.353	-0.012±0.004	0.007	-0.005±0.004	0.287
1-2	-0.011±0.006	0.067	-0.016±0.005	0.001	-0.010±0.004	0.025
Strength exercise/week (ref: ≥3)		0.169		0.832		0.948
No	0.005±0.007	0.414	0.002±0.005	0.699	0.001±0.005	0.815
1-2	0.018±0.009	0.060	0.004±0.007	0.544	0.002±0.007	0.749
Calcium intake (mg/day)	0.000±0.000	0.012	0.000±0.000	0.022	0.000±0.000	0.033
25OHD (ng/mL)	0.001±0.000	0.001	0.002±0.000	0.000	0.001±0.000	0.000

SE; standard error, L1-4; 1st to 4th lumbar spines, 25OHD; 25-hydroxyvitamin D

1.3 Factors associated with bone mineral density

2형 당뇨병이 골밀도에 미치는 영향을 확인하기 위해 남녀 모두를 대상으로 연령, 성별, 체질량지수, 흡연상태, 월 가구소득, 교육수준, 1주당 걷기운동 횟수, 1주당 근력 운동 횟수, 1일 칼슘섭취량, 혈중 비타민 D 농도 등을 포함하는 다중회귀분석을 시행한 결과, 요추 및 대퇴골 모든 부위에서 여성, 연령, 흡연은 골밀도 감소와 관련이 있었고 체질량지수, 칼슘섭취량 및 혈중 비타민 D 농도 등은 골밀도 증가와 관련이 있었다. 한편, 걷기 운동 횟수가 많을수록 대퇴골전체 골밀도가 더 높았고 월 가구소득이 낮을 경우 대퇴골 골밀도가 더 낮았으며 교육수준이 낮을수록 요추 및 대퇴골 골밀도가 모두 더 낮게 나타났다. 2형 당뇨병 환자에서 이러한 변수들을 모두 보정한 상태에서도 당뇨병이 없는 군과 비교하여 대퇴골 골밀도는 차이가 없었으나 요추골밀도는 유의하게 더 높게 나타났다 (Table 4). 남성 및 여성 각각에 대해 이러한 모든 변수들을 보정한 다중회귀분석을 시행한 결과에서도 2형 당뇨병이 있는 남녀 모두에서 당뇨병이 없는 군에 비해 요추골밀도가 높게 나타났다 (Figure 1).

IV. Discussion

본 연구결과 2형 당뇨병이 있는 50세 이상 남성 및 폐경 후여성 모두에서 요추골밀도가 당뇨병이 없는 군에 비해 유의하게 높게 나타남을 확인할 수 있었다. 이러한 결과는 40-59세 4,986명을 대상으로 한 최근의 연구에서 T2DM이 있는 남녀 환자 모두에서 요추골밀도가 당뇨병이 없는 군에 비해 유의하게 높게 나타나 본 연구와 유사한 결과를 보여주었고[23], 기존에 T2DM에서 골밀도가 증가하는 것으로 보고한 다른 연구결과들과 유사하다[10,24-27].

1형 당뇨병 환자에서는 요추 및 대퇴골 골밀도가 모두 감소되어 있고[28,29], 골절 위험 또한 증가하는 것으로 알려져 있다[4,30-32]. 그러나, 2형 당뇨병환자에서의 골밀도는 당뇨병이 없는 사람에 비해 낮거나, 비슷하거나, 높다는 다양한 보고들이 있다[29,33-36]. 일부 연구들에서 2형 당뇨병에서 골밀도가 더 높고 골절 위험이 감소한다고 보고한 경우들이 있지만, 최근의 연구들에서는 2형 당뇨병 환자에서 골밀도는 더 높지만 골절 위험은 증가한다는 보고들이 많다. 55세 이상 5,931명의 남녀를 대상으로 한 연구에 의하면 2형 당뇨병 남녀에서 당뇨병이 없는 군에 비

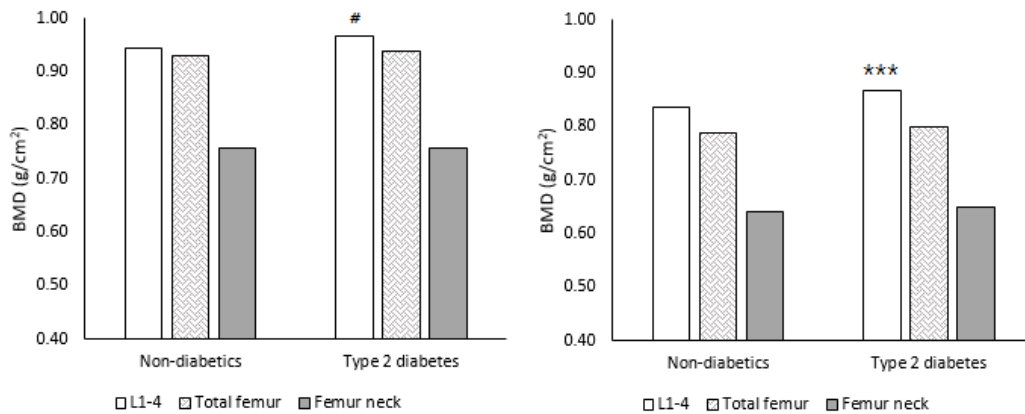


Fig. 1. Bone mineral density (BMD) in non-diabetic and type 2 diabetic patients. BMD was adjusted for age, body mass index, household income, education level, walking exercise, strength exercise, calcium intake, and vitamin D concentration by multiple regression analysis in men (left) and women (right). L1-4; 1st to 4th lumbar spines, * $p < 0.05$, *** $p < 0.001$ vs non-diabetics.

해 골밀도가 더 높고 비척추골절 위험도 OR가 0.63으로 더 낮은 것으로 보고한 바 있고 [37], 82,094명의 당뇨병 성인 및 236,682명의 당뇨병이 없는 대조군에 대한 후향적 연구에서 새롭게 당뇨병을 진단받은 경우에 골다공증 골절 및 고관절 골절 위험 RR (rate ratio)이 각각 0.91, 0.83으로 낮게 나타내[38] 당뇨병 환자에서 골절 위험이 감소함을 보고하고 있다. 그러나, 많은 연구들이 2형 당뇨병환자에서 당뇨병이 없는 경우에 비해 골밀도가 더 높지만 골절 위험은 오히려 증가한다는 결과들을 보고하고 있다. 420명의 T2DM 환자에 대해 12.2년간 추적조사한 결과 혈당조절이 잘 되지 않은 2형 당뇨병환자에서 혈당조절이 잘 되고 있는 T2DM 및 정상인에 비해 골밀도는 높았으나 골절 위험도는 T2DM 및 정상인에 비해 1.62배 및 1.47배 높은 것으로 나타났[39]. 55세 이상인 2형 당뇨병 남녀 6,655명, 비당뇨병 남녀 5,863명을 대상으로 6.8년 동안 추적조사한 연구에서도 요추 및 대퇴골 경부 골밀도가 높았음에도 불구하고 비척추골절 위험은 HR 1.33으로 더 증가하였다[24]. 폐경후여성 32,089명을 대상으로 11년간 시행한 전향적 연구에서도 2형 당뇨병여성은 당뇨병이 없는 여성에 비해 고관절 골절 위험이 1.7배로 높게 나타났[32]. 16개 연구를 대상으로 한 메타분석에서도 2형 당뇨병이 있는 경우에 당뇨병이 없는 군에 비해 고관절 골절 위험이 남성에서는 RR 2.8, 여성에서는 RR 2.1로 높게 나타났[10]. 이와 같이 많은 연구들에서 T2DM에서 고관절 골절 위험 증가와의 관련성을 보고하고 있고 (RR 1.79)[10], 손목 골절 및 족부 골절 위험도 T2DM에서 더 흔히 발생하는 것으로 보고하고 있다[24,40].

척추골절 위험 증가와 관련해서도 본 연구 및 다른 연구들[10,23-27]에서 2형 당뇨병환자에서 요추골밀도가 더

높은 것으로 확인되었으나, Melton 등의 연구에 의하면 30년간 추적조사한 연구에서 당뇨병이 있을 경우 척추골절 발생이 3.7배 증가하는 것으로 보고한 바 있다[3]. 50세 이상 시골지역 주민을 대상으로 국내에서 이루어진 연구에서 척추골절 발생율은 남성에서 10.5%, 여성에서 17.3%로 나타났[41]. 국내 3차 의료기관에 내원한 2형 당뇨병이 있는 2,239명의 폐경후여성에서 시행한 척추골절 유병율 조사에서는 43.3%로 매우 높은 유병율을 보였으며 연령 및 기존의 골절력 외에 심혈관질환이 있을수록 골절 위험이 높은 것으로 나타났[42].

이와같이, 2형 당뇨병 환자에서 골밀도만으로는 골절 위험 증가를 설명하기 어렵고 다른 요인들이 많이 작용함을 시사한다고 하겠다. 연구자에 따라 연구 결과가 다양하게 나타나는 것 또한 2형 당뇨병환자에서 골밀도 및 골절에 관여하는 매우 많은 변수들이 영향을 미치기 때문일 것으로 생각되고 있고 여기에는 저혈당 및 당뇨병성 만성합병증의 동반, 여러가지 약물 사용 등이 영향을 미칠 것으로 생각되고 있다. 당뇨병환자에서 혈당 조절을 위해 사용하는 경구혈당강하제 또는 인슐린에 의해 저혈당이 흔히 발생할 수 있고 이에 따른 낙상 위험의 증가가 골절 위험의 증가에 크게 관여할 것으로 생각되고 있다. 당뇨병성 말초신경합병증과 균형감각 이상[43], 당뇨병성 망막증[9], 및 신기능 감소는[44] 낙상 및 골절 위험 증가와 관련이 있고, 동반된 합병증이 많을수록 골절 위험은 더 증가하는 것으로 알려져 있다[3,43]. 당뇨병성 신경병증이 있을 경우 균형감각의 감소로 인해, 또는 당뇨병성 망막증, 백내장 등이 있을 경우 시력감소로 인한 낙상 위험의 증가로 인해 골절 위험이 증가할 수 있다[45,46]. Vestergaard 등은 당뇨병성 신증이 동반되어 있을 경우 골절 위험이 증

가한다고 하였다[47]. 한 연구에 의하면 당뇨병성 망막증이 있을 경우에 골절 상대위험도 RR이 5.4로 증가하는 것으로 나타났다[46]. 당뇨병의 이환기간과 골절 위험과의 관련성에 대해서는 결과들이 일정하지 않은데 이것은 당뇨병이 진단되는 시점이 매우 다양하고 실제로는 당뇨병으로 진단을 받기 이전부터 혈당 상승이 있었으나 증상이 없이 지내는 기간이 많을 수 있기 때문에 당뇨병 이환기간에 대한 정보가 정확하지 않을 수 있지만[2,48], 일반적으로는 당뇨병의 이환기간이 증가할수록 T1DM[31] 및 T2DM[13,49] 모두에서 골절 위험이 증가하는 것으로 생각되고 있다[38].

T1DM에서 골다공증 골절의 증가는 요추 및 대퇴골 골밀도가 낮으므로 부분적으로 설명이 가능하다[50]. 그러나 T2DM에서는 골밀도가 더 높음에도 불구하고 골절 위험이 증가한다는 것이 언뜻 설명하기 어려운 점으로서[9,24], Yamamoto 등은 골밀도 또는 당뇨병성 만성합병증 동반 상태와 무관하게 척추골절 위험이 증가하며 이것은 2형 당뇨병환자에서 뼈의 질적인 문제 (poor bone quality)가 있을 수 있음을 시사한다고 하였다[51]. 골재형성, 미세구조, 골기질 및 미네랄의 강도 및 구성 등의 변화 등이 poor bone quality에 기여할 것으로 생각되고 있고[52], 최종당화산물 (AGEs, advanced glycation end-products)의 증가가 당뇨병 환자에서 뼈의 질적인 문제를 일으킬 수 있을 것으로 생각되고 있다[53,54].

이와 같이 많은 요인들이 2형 당뇨병 환자에서 골밀도 또는 골절 위험에 영향을 미칠 수 있으나, 혈당조절이 불량할수록 골소실이 증가할 수 있으므로[55], 혈당조절을 잘 하는 것이 골다공증의 예방에 중요할 것으로 생각되고 [56], 엄격한 혈당조절에 의한 만성합병증의 예방이 당뇨병환자에서 골다공증 및 골절을 예방하기 위해 매우 중요하며 아울러 낙상의 위험을 예방하는 것 또한 매우 중요하다고 할 수 있다.

골밀도 감소는 골절의 독립적인 위험인자로서[57], 낮은 골밀도는 골절 위험 증가와 분명히 관련이 있다 [42,58,59]. 전술한 많은 연구결과들에 근거할 때 T2DM 환자에서는 같은 T-score 및 연령이라고 하더라도 당뇨병이 없는 대조군에 비해 골절 위험이 더 높은 것으로 나타나고 있고[60], T2DM이 있는 여성은 T-score가 0.5 units 정도 낮은 대조군과 골절 위험이 동일할 것으로 생각되고 있다[60]. 따라서 2형 당뇨병 환자에서는 골절 예방을 위해 보다 더 이른 시기에 적극적인 치료가 필요할 것으로 생각된다.

본 연구의 제한점으로는, 첫째, 당뇨병환자에서 혈당조절을 위해 사용하는 여러가지 경구혈당강하제들도 약제에 따라서 골밀도에 영향을 미칠 수 있는 것으로 알려져 있으나 본 연구 자료에서는 세부적인 약제에 대한 자료는 확인할 수 없었다. 둘째, 설문조사 등의 과정에서 대상자 스스로의 기억에 의존하는 것에 따른 정보 오류의 가능성, 셋째, 단면조사 연구의 한계점 등이 있을 수 있다. 하지만 본 연구 결과의 장점은 한 지역이나 의료기관이 아닌 전국민을 대상으로 한 국가기관인 질병관리본부 주도의 국민건강영양조사 결과 자료라는 점이다.

V. Conclusions

국민건강영양조사 자료를 이용하여 분석한 본 연구 결과 2형 당뇨병이 있는 50세 이상의 남성 및 폐경후여성에서 요추골밀도가 당뇨병이 없는 남녀에 비해 유의하게 증가되어 있었다. 높은 골밀도에도 불구하고 골절 위험의 증가를 보고하고 있는 많은 역학조사 결과들에 근거할 때 당뇨병환자에서 낙상의 위험이 되는 저혈당의 예방 및 적극적인 혈당조절에 의한 만성합병증의 예방이 중요할 것으로 사료되며 당뇨병이 없는 군에 비해 보다 더 조기에 골다공증에 대한 적극적인 치료가 필요할 것으로 보인다.

REFERENCES

- [1] S. Mohsin, M. M. Baniyas, R. S. AlDarmaki, K. Tekes, H. Kalasz, E. A. Adegate. "An update on therapies for the treatment of diabetes-induced osteoporosis", *Expert Opin Biol Ther*, Vol. 19, No. 9. pp. 937-948, Sep 2019. DOI: 10.1080/14712598.2019.1618266.
- [2] L. C. Hofbauer, C. C. Brueck, S. K. Singh, H. Dobnig. "Osteoporosis in patients with diabetes mellitus", *J Bone Miner Res*, Vol. 22, No. 9. pp. 1317-1328, Sep 2007. DOI: 10.1359/jbmr.070510.
- [3] L. J. Melton, 3rd, C. L. Leibson, S. J. Achenbach, T. M. Thorneau, S. Khosla. "Fracture risk in type 2 diabetes: update of a population-based study", *J Bone Miner Res*, Vol. 23, No. 8. pp. 1334-1342, Aug 2008. DOI: 10.1359/jbmr.080323.
- [4] A. V. Schwartz. "Diabetes Mellitus: Does it Affect Bone?", *Calcif Tissue Int*, Vol. 73. pp. 515-519, 2003.
- [5] Y. H. Kim. "Osteoporosis or low bone mass in adults aged 50 years old and above in Republic of Korea, 2008-2011", *Public*

- Health Weekly Report, KCDC, Vol. 7, No. 42. pp. 939-942, 2014.
- [6] B. Y. Kim, J. C. Won, J. H. Lee, H. S. Kim, J. H. Park, K. H. Ha, K. C. Won, D. J. Kim, K. S. Park. "Diabetes Fact Sheets in Korea, 2018: An Appraisal of Current Status", *Diabetes Metab J*, Vol. 43, No. 4. pp. 487-494, Aug 2019. DOI: 10.4093/dmj.2019.0067.
- [7] K. H. Yoon, J. H. Lee, J. W. Kim, J. H. Cho, Y. H. Choi, S. H. Ko, P. Zimmet, H. Y. Son. "Epidemic obesity and type 2 diabetes in Asia", *Lancet*, Vol. 368, No. 9548. pp. 1681-1688, Nov 11 2006. DOI: 10.1016/S0140-6736(06)69703-1.
- [8] W. Goodman, M. Hori. "Diminished bone formation in experimental diabetes. Relationship to osteoid maturation and mineralization.", *Diabetes*, Vol. 33. pp. 825-831, 1984.
- [9] P. Vestergaard. "Discrepancies in bone mineral density and fracture risk in patients with type 1 and type 2 diabetes--a meta-analysis", *Osteoporos Int*, Vol. 18, No. 4. pp. 427-444, Apr 2007.
- [10] M. Janghorbani, R. M. Van Dam, W. C. Willett, F. B. Hu. "Systematic review of type 1 and type 2 diabetes mellitus and risk of fracture", *Am J Epidemiol*, Vol. 166, No. 5. pp. 495-505, Sep 1 2007.
- [11] S. R. Singh, F. Ahmad, A. Lal, C. Yu, Z. Bai, H. Bennett. "Efficacy and safety of insulin analogues for the management of diabetes mellitus: a meta-analysis", *Cmaj*, Vol. 180, No. 4. pp. 385-397, Feb 17 2009.
- [12] L. Forsen, H. E. Meyer, K. Midthjell, T. H. Edna. "Diabetes mellitus and the incidence of hip fracture: results from the Nord-Trøndelag Health Survey", *Diabetologia*, Vol. 42, No. 8. pp. 920-925, Aug 1999.
- [13] M. Janghorbani, D. Feskanich, W. C. Willett, F. Hu. "Prospective study of diabetes and risk of hip fracture: the Nurses' Health Study", *Diabetes Care*, Vol. 29, No. 7. pp. 1573-1578, Jul 2006.
- [14] K. K. Nicodemus, A. R. Folsom, S. Iowa Women's Health. "Type 1 and type 2 diabetes and incident hip fractures in postmenopausal women", *Diabetes Care*, Vol. 24, No. 7. pp. 1192-1197, Jul 2001. DOI: 10.2337/diacare.24.7.1192.
- [15] A. M. Inzerillo, S. Epstein. "Osteoporosis and diabetes mellitus", *Rev Endocr Metab Disord*, Vol. 5, No. 3. pp. 261-268, Aug 2004.
- [16] G. Leidig-Bruckner, R. Ziegler. "Diabetes mellitus a risk for osteoporosis?", *Exp Clin Endocrinol Diabetes*, Vol. 109 Suppl 2. pp. S493-514, 2001. DOI: 10.1055/s-2001-18605.
- [17] S. Brown, L. Julie. "Osteoporosis: An Under-appreciated Complication of Diabetes", *Cinical Diabetes*, Vol. 22. pp. 10-20, 2004.
- [18] D. L. Chau, S. V. Edelman, M. Chandran. "Osteoporosis and diabetes", *Curr Diab Rep*, Vol. 3, No. 1. pp. 37-42, Feb 2003.
- [19] D. E. Bonds, J. C. Larson, A. V. Schwartz, E. S. Strotmeyer, J. Robbins, B. L. Rodriguez, K. C. Johnson, K. L. Margolis. "Risk of fracture in women with type 2 diabetes: the Women's Health Initiative Observational Study", *J Clin Endocrinol Metab*, Vol. 91, No. 9. pp. 3404-3410, Sep 2006.
- [20] N. Napoli, R. A. Incalzi, G. De Gennaro, C. Marcocci, R. Marfella, R. Papalia, F. Purrello, C. Ruggiero, U. Tarantino, F. Tramontana, C. Conte. "Bone fragility in patients with diabetes mellitus: A consensus statement from the working group of the Italian Diabetes Society (SID), Italian Society of Endocrinology (SIE), Italian Society of Gerontology and Geriatrics (SIGG), Italian Society of Orthopaedics and Traumatology (SIOT)", *Nutr Metab Cardiovasc Dis*, Vol. 31, No. 5. pp. 1375-1390, May 6 2021. DOI: 10.1016/j.numecd.2021.01.019.
- [21] "The guideline of 4th (2007-2009) Korea National Health and Nutrition Survey (KNHANES IV)", Korea Centers for Disease Control and Prevention. pp. 1-227, 2008.
- [22] "The guideline of 5th (2010-2012) Korea National Health and Nutrition Survey (KNHANES V)", Korea Centers for Disease Control and Prevention. pp. 1-291, 2012.
- [23] X. Yao, X. Xu, F. Jin, Z. Zhu. "The Correlation of Type 2 Diabetes Status with Bone Mineral Density in Middle-Aged Adults", *Diabetes Metab Syndr Obes*, Vol. 13. pp. 3269-3276, 2020. DOI: 10.2147/DMSO.S268592.
- [24] L. de, II, M. van der Klift, C. E. de Laet, P. L. van Daele, A. Hofman, H. A. Pols. "Bone mineral density and fracture risk in type-2 diabetes mellitus: the Rotterdam Study", *Osteoporos Int*, Vol. 16, No. 12. pp. 1713-1720, Dec 2005.
- [25] G. Leidig-Bruckner, S. Grobholz, T. Bruckner, C. Scheidt-Nave, P. Nawroth, J. G. Schneider. "Prevalence and determinants of osteoporosis in patients with type 1 and type 2 diabetes mellitus", *BMC Endocr Disord*, Vol. 14. pp. 33, Apr 11 2014. DOI: 10.1186/1472-6823-14-33.
- [26] K. H. Li, Y. T. Liu, Y. W. Yang, Y. L. Lin, M. L. Hung, I. C. Lin. "A positive correlation between blood glucose level and bone mineral density in Taiwan", *Arch Osteoporos*, Vol. 13, No. 1. pp. 78, Jul 16 2018. DOI: 10.1007/s11657-018-0494-9.
- [27] M. Jang, H. Kim, S. Lea, S. Oh, J. S. Kim, B. Oh. "Effect of duration of diabetes on bone mineral density: a population study on East Asian males", *BMC Endocr Disord*, Vol. 18, No. 1. pp. 61, Sep 5 2018. DOI: 10.1186/s12902-018-0290-y.
- [28] M. Munoz-Torres, E. Jodar, F. Escobar-Jimenez, P. J. Lopez-Ibarra, J. D. Luna. "Bone mineral density measured by dual X-ray absorptiometry in Spanish patients with insulin-dependent diabetes mellitus", *Calcif Tissue Int*, Vol. 58, No. 5. pp. 316-319, May 1996.
- [29] J. T. Tuominen, O. Impivaara, P. Puukka, T. Ronnema. "Bone mineral density in patients with type 1 and type 2 diabetes", *Diabetes Care*, Vol. 22, No. 7. pp. 1196-1200, Jul 1999.
- [30] L. A. Ahmed, R. M. Joakimsen, G. K. Berntsen, V. Fonnebo, H. Schirmer. "Diabetes mellitus and the risk of non-vertebral fractures: the Tromso study", *Osteoporos Int*, Vol. 17, No. 4. pp. 495-500, 2006.

- [31] J. Miao, K. Brismar, O. Nyren, A. Ugarph-Morawski, W. Ye. "Elevated hip fracture risk in type 1 diabetic patients: a population-based cohort study in Sweden", *Diabetes Care*, Vol. 28, No. 12. pp. 2850-2855, Dec 2005. DOI: 10.2337/diacare.28.12.2850.
- [32] K. K. Nicodemus, A. R. Folsom. "Type 1 and type 2 diabetes and incident hip fractures in postmenopausal women", *Diabetes Care*, Vol. 24, No. 7. pp. 1192-1197, Jul 2001.
- [33] R. S. Weinstock, R. S. Goland, E. Shane, T. L. Clemens, R. Lindsay, J. P. Bilezikian. "Bone mineral density in women with type II diabetes mellitus", *J Bone Miner Res*, Vol. 4, No. 1. pp. 97-101, Feb 1989.
- [34] G. Isaia, L. Bodrato, V. Carlevatto, M. Mussetta, G. Salamano, G. M. Molinatti. "Osteoporosis in type II diabetes", *Acta Diabetol Lat*, Vol. 24, No. 4. pp. 305-310, Oct-Dec 1987.
- [35] E. Barrett-Connor, T. L. Holbrook. "Sex differences in osteoporosis in older adults with non-insulin-dependent diabetes mellitus", *Jama*, Vol. 268, No. 23. pp. 3333-3337, Dec 16 1992.
- [36] M. Wakasugi, R. Wakao, M. Tawata, N. Gan, K. Koizumi, T. Onaya. "Bone mineral density measured by dual energy x-ray absorptiometry in patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus", *Bone*, Vol. 14, No. 1. pp. 29-33, 1993.
- [37] P. L. van Daele, R. P. Stolk, H. Burger, D. Algra, D. E. Grobbee, A. Hofman, J. C. Birkenhager, H. A. Pols. "Bone density in non-insulin-dependent diabetes mellitus. The Rotterdam Study", *Ann Intern Med*, Vol. 122, No. 6. pp. 409-414, Mar 15 1995.
- [38] W. D. Leslie, L. M. Lix, H. J. Prior, S. Derksen, C. Metge, J. O'Neil. "Biphasic fracture risk in diabetes: a population-based study", *Bone*, Vol. 40, No. 6. pp. 1595-1601, Jun 2007.
- [39] L. Oei, M. C. Zillikens, A. Dehghan, G. H. Buitendijk, M. C. Castano-Betancourt, K. Estrada, L. Stolk, E. H. Oei, J. B. van Meurs, J. A. Janssen, A. Hofman, J. P. van Leeuwen, J. C. Witteman, H. A. Pols, A. G. Uitterlinden, C. C. Klaver, O. H. Franco, F. Rivadeneira. "High bone mineral density and fracture risk in type 2 diabetes as skeletal complications of inadequate glucose control: the Rotterdam Study", *Diabetes Care*, Vol. 36, No. 6. pp. 1619-1628, Jun 2013. DOI: 10.2337/dc12-1188.
- [40] A. V. Schwartz, D. E. Sellmeyer, K. E. Ensrud, J. A. Cauley, H. K. Tabor, P. J. Schreiner, S. A. Jamal, D. M. Black, S. R. Cummings. "Older women with diabetes have an increased risk of fracture: a prospective study", *J Clin Endocrinol Metab*, Vol. 86, No. 1. pp. 32-38, Jan 2001.
- [41] C. S. Shin, M. J. Kim, S. M. Shim, J. T. Kim, S. H. Yu, B. K. Koo, H. Y. Cho, H. J. Choi, S. W. Cho, S. W. Kim, S. Y. Kim, S. O. Yang, N. H. Cho. "The prevalence and risk factors of vertebral fractures in Korea", *J Bone Miner Metab*, Vol. 30, No. 2. pp. 183-192, Mar 2012. DOI: 10.1007/s00774-011-0300-x.
- [42] D. J. Chung, H. J. Choi, Y. S. Chung, S. K. Lim, S. O. Yang, C. S. Shin. "The prevalence and risk factors of vertebral fractures in Korean patients with type 2 diabetes", *J Bone Miner Metab*, Vol. 31, No. 2. pp. 161-168, Mar 2013. DOI: 10.1007/s00774-012-0398-5.
- [43] E. S. Strotmeyer, J. A. Cauley, A. V. Schwartz, M. C. Nevitt, H. E. Resnick, D. C. Bauer, F. A. Tylavsky, N. de Rekeneire, T. B. Harris, A. B. Newman. "Nontraumatic fracture risk with diabetes mellitus and impaired fasting glucose in older white and black adults: the health, aging, and body composition study", *Arch Intern Med*, Vol. 165, No. 14. pp. 1612-1617, Jul 25 2005.
- [44] A. V. Schwartz, E. Vittinghoff, D. E. Sellmeyer, K. R. Feingold, N. de Rekeneire, E. S. Strotmeyer, R. I. Shorr, A. I. Vinik, M. C. Odden, S. W. Park, K. A. Faulkner, T. B. Harris, A. Health, S. Body Composition. "Diabetes-related complications, glycemic control, and falls in older adults", *Diabetes Care*, Vol. 31, No. 3. pp. 391-396, Mar 2008. DOI: 10.2337/dc07-1152.
- [45] S. Patel, S. Hyer, K. Tweed, S. Kerry, K. Allan, A. Rodin, J. Barron. "Risk Factors for Fractures and Falls in Older Women with Type 2 Diabetes Mellitus", *Calcif Tissue Int* Jan 4 2008.
- [46] R. Q. Ivers, R. G. Cumming, P. Mitchell, A. J. Peduto. "Diabetes and risk of fracture: The Blue Mountains Eye Study", *Diabetes Care*, Vol. 24, No. 7. pp. 1198-1203, Jul 2001.
- [47] P. Vestergaard, L. Rejnmark, L. Mosekilde. "Diabetes and its complications and their relationship with risk of fractures in type 1 and 2 diabetes", *Calcif Tissue Int*, Vol. 84, No. 1. pp. 45-55, Jan 2009.
- [48] P. Vestergaard, L. Rejnmark, L. Mosekilde. "Relative fracture risk in patients with diabetes mellitus, and the impact of insulin and oral antidiabetic medication on relative fracture risk", *Diabetologia*, Vol. 48, No. 7. pp. 1292-1299, Jul 2005.
- [49] A. V. Schwartz, T. A. Hillier, D. E. Sellmeyer, H. E. Resnick, E. Gregg, K. E. Ensrud, P. J. Schreiner, K. L. Margolis, J. A. Cauley, M. C. Nevitt, D. M. Black, S. R. Cummings. "Older women with diabetes have a higher risk of falls: a prospective study", *Diabetes Care*, Vol. 25, No. 10. pp. 1749-1754, Oct 2002. DOI: 10.2337/diacare.25.10.1749.
- [50] M. R. Rubin. "Bone cells and bone turnover in diabetes mellitus", *Curr Osteoporos Rep*, Vol. 13, No. 3. pp. 186-191, Jun 2015. DOI: 10.1007/s11914-015-0265-0.
- [51] M. Yamamoto, T. Yamaguchi, M. Yamauchi, H. Kaji, T. Sugimoto. "Diabetic patients have an increased risk of vertebral fractures independent of BMD or diabetic complications", *J Bone Miner Res*, Vol. 24, No. 4. pp. 702-709, Apr 2009.
- [52] C. Conte, S. Epstein, N. Napoli. "Insulin resistance and bone: a biological partnership", *Acta Diabetol*, Vol. 55, No. 4. pp. 305-314, Apr 2018. DOI: 10.1007/s00592-018-1101-7.
- [53] L. J. Dominguez, M. Barbagallo, L. Moro. "Collagen overglycosylation: a biochemical feature that may contribute to bone quality", *Biochem Biophys Res Commun*, Vol. 330, No. 1. pp. 1-4, Apr 29 2005.

- [54] S. Kume, S. Kato, S. Yamagishi, Y. Inagaki, S. Ueda, N. Arima, T. Okawa, M. Kojiro, K. Nagata. "Advanced glycation end-products attenuate human mesenchymal stem cells and prevent cognate differentiation into adipose tissue, cartilage, and bone", *J Bone Miner Res*, Vol. 20, No. 9. pp. 1647-1658, Sep 2005.
- [55] F. Gregorio, S. Cristallini, F. Santeusano, P. Filippini, P. Fumelli. "Osteopenia associated with non-insulin-dependent diabetes mellitus: what are the causes?", *Diabetes Res Clin Pract*, Vol. 23, No. 1. pp. 43-54, Feb 1994.
- [56] G. Valerio, A. del Puente, A. Esposito-del Puente, P. Buono, E. Mozzillo, A. Franzese. "The lumbar bone mineral density is affected by long-term poor metabolic control in adolescents with type 1 diabetes mellitus", *Horm Res*, Vol. 58, No. 6. pp. 266-272, 2002.
- [57] W. D. Leslie, S. N. Morin, L. M. Lix, S. R. Majumdar. "Does diabetes modify the effect of FRAX risk factors for predicting major osteoporotic and hip fracture?", *Osteoporos Int*, Vol. 25, No. 12. pp. 2817-2824, Dec 2014. DOI: 10.1007/s00198-014-2822-2.
- [58] L. M. Giangregorio, W. D. Leslie, L. M. Lix, H. Johansson, A. Oden, E. McCloskey, J. A. Kanis. "FRAX underestimates fracture risk in patients with diabetes", *J Bone Miner Res*, Vol. 27, No. 2. pp. 301-308, Feb 2012. DOI: 10.1002/jbmr.556.
- [59] M. Viegas, C. Costa, A. Lopes, L. Griz, M. A. Medeiro, F. Bandeira. "Prevalence of osteoporosis and vertebral fractures in postmenopausal women with type 2 diabetes mellitus and their relationship with duration of the disease and chronic complications", *J Diabetes Complications*, Vol. 25, No. 4. pp. 216-221, Jul-Aug 2011. DOI: 10.1016/j.jdiacomp.2011.02.004.
- [60] A. V. Schwartz, E. Vittinghoff, D. C. Bauer, T. A. Hillier, E. S. Strotmeyer, K. E. Ensrud, M. G. Donaldson, J. A. Cauley, T. B. Harris, A. Koster, C. R. Womack, L. Palermo, D. M. Black, G. Study of Osteoporotic Fractures Research, G. Osteoporotic Fractures in Men Research, A. Health, G. Body Composition Research. "Association of BMD and FRAX score with risk of fracture in older adults with type 2 diabetes", *Jama*, Vol. 305, No. 21. pp. 2184-2192, Jun 1 2011. DOI: 10.1001/jama.2011.715.

Authors



Jeong-Ran Cho received the B.S., M.S. and Ph.D. degrees in Computer Science from Chonnam National University, Korea, in 1987, 1989 and 1999, respectively. Dr. Cho joined the faculty of Kwangju Women's

University, Gwangju, Korea, in 1994. She is currently a Professor in the Department of Health Administration at Kwangju Women's University. She is interested in database, parallel computing, internet and mobile computing, and multimedia contents service.



Dong Jin Chung received the B.S. M.S. and M.D. degrees in Chonnam National University Medical School, Korea, in 1988, 1991 and 1998, respectively. Dr. Chung joined the faculty of Chonnam National

University Medical School, Gwangju, Korea, in 1996. He is currently a Professor in the Department of Internal Medicine in Chonnam National University Medical School. He is interested in endocrine diseases including bone metabolism.