# 第十七章　糖尿病的其他共病症

## 1. 骨質疏鬆

| 臨床建議 | 證據等級 | 臨床建議強度 | 華人資料 |
|---|---|---|---|
| 已經發生骨折、年齡高於 65 歲的停經後女性、70 歲以上男性，和年齡較上述低、但有骨質疏鬆高風險的病人，建議定期檢查骨密度 [555] | 高 | 強烈建議 | 有 |
| 減低糖尿病人骨質流失及骨折的風險 | 高 | 強烈建議 | |

依世界衛生組織的定義，骨質疏鬆是一種因骨骼強度減弱，致使個人增加骨折危險性的疾病。骨骼強度，包括骨密度和骨骼品質；涵蓋骨骼結構、骨骼代謝轉換、結構損傷堆積，和礦物化的過程 [556]。

第 1 型糖尿病人的骨密度較低，其中 50-60% 的病人，有骨量偏低；14-20% 的病人，有骨質疏鬆的現象 [557]，罹患糖尿病超過 5 年以上的病人，發現其骨密度下降的程度，似乎和糖尿病的發病時間有關 [558]。在一篇綜合分析中，發現第 1 型糖尿病族群比起非糖尿病族群有 3.16 倍的骨折風險，其中男性約為 2 倍，女性約為 4 倍，若以位置來區分，股骨及脊椎的骨折風險分別為 3.78 及 2.88 倍。[559]

第 2 型糖尿病人，由於體重較重，常有正常甚至較高的骨密度，但仍有較高的機率發生骨折，股骨及脊椎的骨折風險分別為 1.2 及 1.16 倍，這主要和骨骼的品質，和其它跌倒的風險因子有關（表一），例如根據健保資料庫分析，嚴重低血糖病史的第 2 型糖尿病人有 1.7 倍股骨骨折的風險 [560-562]。由於第 2 型糖尿病人骨密度並沒較低，因此使用 DXA 及 FRAX 等評估骨折風險的工具時常會

低估骨折風險，需多加注意。

糖尿病用藥也可能會對骨質密度或骨折風險造成影響 ( 表二 )。Metformin 及 sulfonylurea 一般來說沒有太大影響。Thiazolidinedione 由於抑制了 IGF-1 在骨骼的表現，使得間質幹細胞變成脂肪細胞而不是造骨細胞，進而導致骨密度下降 [563]。在 A Diabetes Outcome Progression Trial（ADOPT）研究報告中，thiazolidinedione 有增加女性周邊骨折的機會，比起使用 metformin 組的 7.3% 骨折風險，使用 rosiglitazone 則有 15.1％ [245]。至於 sodium-glucose cotransporter-2 inhibitor (SGLT2i) 可能與骨鬆骨折有相關，在 canagliflozin 的 CANVAS 研究中，發現相對於安慰劑組的 2.6%，canagliflozin 組有 4.0% 的骨折風險或是相對危險值 (hazard ratio) 約 1.2 倍左右，可能是因藥物造成跌倒的機會增加所導致，或是和腎小管增加磷的回收，進而增加副甲狀腺素有關 [428, 564, 565]；然而在其他 SGLT2i 類並沒有相關報告。至於 dipeptidyl peptidase 4 inhibitor (DPP4) 或是 GLP-1 analogues 目前都沒有增加骨折風險的報告。另外使用胰島素的族群骨折風險也較高，除有可能和胰島素本身作用有關之外，主要使用族群常是糖尿病罹病時間長，血糖控制較不佳或有較多並存的大血管病變有關。[565]

至於血糖控制情形與骨質密度及骨折風險是否有相關，在綜合分析中認為彼此是沒有相關的 [566]，然而在近日台灣糖尿病照護網的研究報告，發現 HbA1c 在 9.0~10% 以及 10% 以上的風險比起 HbA1c 在 6-7% 的病人分別相對會增加 24 以及 32% 的骨折風險 [567]。

針對第 2 型糖尿病的老年人，於第一次看診時即建議評估跌倒的風險，之後建議每年重新評估跌倒的風險，並教育病人及其照顧者預防跌倒的相關知識與技巧，減少使用會增加跌倒風險的藥物 ( 例如：精神科用藥、止痛藥等 )，避免發生低血糖，定期檢查視力，

並要矯正視力缺損，提醒病人及照顧者檢視家中設施是否會有導致跌倒的風險，必要時可轉介病人至復健科做增強肌耐力、肌肉強度步態及平衡訓練及減少肌少症的發生 [568, 569]。

一般骨質疏鬆的處理原則，可分為非藥物治療和藥物治療二種。然而，針對糖尿病人，是否該立即使用藥物預防或處理骨質疏鬆，目前尚無一致性指引建議。但建議病人補充鈣質 (1000-1200mg/day) 和維他命 D(800-1000IU/day) 的攝取，尤其糖尿病人血中維他命 D 濃度（25-OH vit D）常較低 [570]。充分的運動及適當的家中擺設和避免其它骨質疏鬆的風險因子，針對第 1 型糖尿病人，建議定期追蹤骨密度，且血糖的控制對於改善骨骼的脆性和預防糖尿病相關的併發症，仍有其助益。至於已經發生骨折的糖尿病人，骨質疏鬆處理的藥物，由於並沒有大規模糖尿病人骨鬆藥物治療研究，建議參考非糖尿病人的研究結果，使用減少骨吸收或增加骨形成的兩者藥物皆有一定療效 [571]，期待未來有專屬相關長期治療研究。

表一　糖尿病人跌倒的風險因子

| 和視力有關 | 和步態平衡有關 |
|---|---|
| 1．糖尿病視網病變 | 1．周邊神經病變 |
| 2．晚期的白內障（視野缺損） | 2．足部潰瘍 |
| 3．視網膜病變經雷射治療（周邊和夜間視力降低） | 3．夜間多尿、頻尿、經常上廁所絆倒 |
| 4．低血糖 | 4．神經反射降低 |

源自參考文獻 [560]

表二

| 藥物 | 細胞的作用<br>Effects in vitro | 動物骨密度影響<br>Effects in vivo: animals bone density | 人類骨密度影響<br>Effects in vivo: humans bone density | 人類骨折影響<br>Effects in vivo: human fractures |
|---|---|---|---|---|
| TZD | 增加脂肪形成<br>減少造骨細胞 | 減少 | 減少 | 不變 / 增加 |
| Insulin | 增加骨間質 | 增加 | 增加 | 增加 |
| Metformin | 造骨細胞增加 | ? | ? | 不變 |
| GLP1 RA | 造骨細胞增加<br>破骨細胞減少 | 增加 | 不變 | 不變 |
| DPP4 i | 造骨細胞增加<br>破骨細胞減少 | 增加 | ? | 不變 |
| SU | ? | ? | ? | 不變 |
| SGLT-2 i | ? | ? | ? | 增加<br>(canagliflozin) |

源自參考文獻 [572]

## 2、糖尿病人的口腔衛生 [573, 574]

| 臨床建議 | 證據等級 | 臨床建議強度 | 華人資料 |
|---|---|---|---|
| 血糖控制良好的糖尿病人，其罹患牙周病的比率較低，且會減少牙周齒槽骨破壞的程度和速度。 | 高 | 強烈建議 | |

### 糖尿病人更需要注重口腔衛生的原因

#### 學理

牙周病已經被美國糖尿病學會認為是糖尿病人的重要慢性併發症之一。此二種疾病的交互影響，正被廣泛的研究，並成為公共衛生宣導的課題之一。

糖尿病人血液內的糖分，進入牙齦溝液內的量比非糖尿病人高，使得細菌容易滋生。此外，糖尿病人唾液分泌較少，黏膜較乾（口腔和舌頭有灼熱感），使得細菌和黴菌更容易滋長。特別是血糖控制不佳的糖尿病人，較容易產生齲齒和牙周病，此二種口腔疾病都是由牙菌斑內的細菌所引起。

另外，糖尿病也使得原有的口腔疾病更加嚴重，例如：糖尿病人的白血球功能較差，使防衛細菌的能力降低；又因體內晚期最終糖化產物（advanced glycation end products，AGEs）的堆積，刺激發炎細胞產生細胞激素 (cytokines)，過度的炎性反應，再加上牙菌斑內細菌組成的改變，因而增加牙齒周圍的牙齦和齒槽骨組織的感染，加速牙周病的進行。晚期最終糖化產物也改變結締組織內膠原纖維的代謝，造成膠原蛋白代謝功能異常，導致膠原蛋白合成減少。此外，糖尿病人的末梢微血管較不暢通，無法有效發揮血液運輸的功能，更降低了口腔組織和牙周組織在受到細菌侵害後的復原能力。

若有齲齒可經由充填材料復形，或製作牙套恢復牙齒之外形來治療，但牙周病病情的進展，其症狀並不影響生活作息，以致常被

病人忽略；等到症狀嚴重到牙齒動搖時才來就診，而此時因牙根周圍的支持骨頭已經被大量破壞，大多無法經由牙周治療來挽救。至終，因牙齒鬆脫或被拔除而成為缺牙，影響咬合和造成咀嚼功能喪失等的不良後果。

## 流行病學

經由流行病學的調查已證實：糖尿病人更容易罹患牙周病。

（一）糖尿病人罹患牙周病的機會為非糖尿病人的 2-3 倍。

（二）年輕的糖尿病人，或罹患糖尿病病史較長者 (10 年以上 ) 會有較嚴重的牙周破壞，特別是口腔衛生不佳的病人更為常見。

（三）糖尿病人的牙周狀況和血糖有關。研究發現血糖控制不佳的糖尿病人，其牙周齒槽骨破壞的程度或速率，是血糖控制佳者的 4-11 倍。

（四）臨床上有慢性牙周炎病史的糖尿病人，若發生急性牙周膿腫的現象，或於口腔內突然出現多處牙齦膿腫時，其血糖常有明顯偏高的反應。

## 治療效果

學者研究認為，某些細胞激素，既是造成牙周組織破壞的物質，也會影響糖尿病人的胰島素阻抗。牙周病人因牙周病的致病細菌引起牙周組織的發炎反應，引發附近組織及血液內發炎介質 - 細胞激素 IL-1，TNF-α 的濃度明顯增加；而糖尿病人的免疫細胞也因受到晚期糖化終產物的刺激，使體內的 IL-1，TNF-α 更加升高。這樣不僅會增加糖尿病人的胰島素阻抗，使血糖的控制更為困難，也使得牙周組織發炎狀況更加嚴重。

臨床研究顯示，罹患嚴重牙周炎且血糖控制不佳的病人，在接受了有效的牙周治療後，牙齦發炎和流血情況有顯著的改善，此時血糖與糖化血色素也會降低。甚且有些病人在接受牙周治療後，可以減少胰島素的用量。

因此，對糖尿病人而言，選擇適當的飲食、妥善控制血糖外，還建議維持良好的口腔衛生，定期進行口腔檢查與治療。若能如此，則可保持與非糖尿病人同樣的口腔健康。

### 糖尿病人常見的口腔疾病：

1、牙周病。

2、齲齒。

3、口乾、口角炎、口腔或舌頭有灼熱感。

4、口腔黏膜有黴菌感染或出現扁平苔蘚。

### 如何知道我有口腔疾病？

1、食用冰、熱飲或甜食時，牙齒會感到酸痛。

2、刷牙時會流血。

3、有口臭或難聞氣味。

4、牙齦萎縮、牙齒變長、牙縫變大。

5、牙齦腫大或壓擠牙齦時，會有膿液從縫隙流出來。

6、牙齒有搖動感或吃較硬食物時有無力感。

7、口腔黏膜有變白、變紅，或變硬、粗糙，有觸痛感。

8、牙面有蛀洞（齲齒）或變色。

若有上述的情形時，請找牙醫師做診斷及治療。造訪牙醫師時記得帶上您近期的餐前與餐後的血糖值及糖化血色素值，並告知自己的糖尿病病史、進展和目前身體的狀況，供醫師參考。牙醫師會根據您的血糖控制狀況，執行適當且必要的治療。您若無上述的口腔疾病，每年也一定要做定期口腔檢查。早期預防、早期診斷、早期治療，是避免口腔疾病纏身的最佳方法。

### 如何維持良好的口腔衛生？

居家口腔保健的首要方針是做好口腔清潔，以減少細菌滋生、防止齲齒、保護牙周組織。

1. 先請牙醫師指導符合你個人有效且正確的刷牙方式，特別是對牙齦附近齒頸部和牙縫的清潔。
2. 每日至少二次 ( 餐後或睡前 )，使用牙刷、牙線，或用牙間刷在牙面上做徹底地磨擦，清除附著在牙齒咬合面、頰舌側和鄰接面上的牙菌斑。

### 糖尿病人口腔照護臨床指引

若要更深入瞭解糖尿病人的口腔狀況，和如何維護糖尿病人的口腔衛生，請參考「糖尿病人口腔照護 2013 臨床指引」[575]。

## 3. 糖尿病與癌症

除了攝護腺癌之外，糖尿病會增加許多種癌症的發生，包括大腸直腸癌、胃癌、乳癌、腎臟癌、膀胱癌、及子宮內膜癌等。[576-588]( 註 1) 糖尿病增加癌症發生的原因與肥胖、胰島素阻抗、血糖控制不良、吸菸、發炎反應、感染 ( 如幽門桿菌、結核菌及人類乳突病毒等 )、各種共病症及一些糖尿病用藥的潛在風險等有關。為了預防糖尿病人的癌症發生，病人建議接受一些疫苗的接種、減少過多的體重、健康飲食、適度運動、避開可能的致癌因子 ( 如吸菸、飲酒、空污、致癌化學物等 )、並積極合理地控制血糖及相關共病症。為了早期診斷與有效治療，也建議適時接受癌症篩檢。

註 1：在台灣及其他亞洲人的研究指出，糖尿病也會增加攝護腺癌的發生。另外在國人的研究顯示糖尿病並未增加甲狀腺癌的發生風險。