

# Manažment osteoporózy u diabetika

## Osteoporosis management in diabetic patient

Peter Jackuliak, Magdaléna Kovářová, Martin Kužma, Zdenko Killinger, Juraj Payer

V. interná klinika LF UK a UNB, Nemocnica Ružinov, Bratislava

✉ doc. MUDr. Peter Jackuliak, PhD., MPH | peter.jackuliak@fmed.uniba.sk | www.fmed.uniba.sk

Doručené do redakcie 13. 4. 2021

Prijaté po recenzii 28. 4. 2021

### Abstrakt

Diabetes mellitus (DM) a osteoporóza predstavujú dve závažné civilizačné ochorenia, ktorých incidencia narastá. Osteoporóza a osteoporotické zlomeniny sú už akceptovanou závažnou komorbiditou a komplikáciou diabetes mellitus. V rámci manažmentu diabetika je nutné cielene po riziku osteoporózy a zlomenín pátrať, ako aj následne prijať adekvátne preventívne a liečebné opatrenia. V liečbe osteoporózy u DM sa využívajú dostupné antiresorpčné a osteoanabolické preparáty. Väčšina údajov o ich efekte pochádza len z klinickej praxe. Z diabetologického hľadiska je nutné dosiahnuť optimálnu glykemickú kompenzáciu, avšak s ohľadom na efekt antidiabetík na kosť. V uvedenom prehľade sú uvedené údaje z klinických štúdií o efekte antiporotík u diabetikov, ako aj efekte antidiabetík na kosť.

**Kľúčové slová:** antidiabetická terapia – antiresorpčná terapia – diabetes mellitus – osteoporotická fraktúra

### Abstract

Diabetes mellitus and osteoporosis are two serious civilization diseases with increasing incidence. Osteoporosis and osteoporotic fractures are already accepted as a severe co-morbidity and complications of diabetes mellitus. In management of diabetic patients is necessary to identify the high-risk group for osteoporosis and fractures, and to take appropriate preventive and therapeutic options. Available antiresorptive and osteoanabolic drug agents, which are used to treat osteoporosis, are effective also in diabetes patients. Most of the data of their effects in diabetics come only from clinical practice. But it is also necessary to achieve optimal glycemic control, with regard to the effect of antidiabetics on bone. This review provides data from clinical studies on the effect of antiporotics in diabetics as well as the effect of antidiabetics on bone.

**Key words:** antidiabetic therapy – antiresorptive therapy – diabetes mellitus – osteoporotic fracture

### Úvod

V posledných rokoch sa závažným problémom u diabetes mellitus (DM) 1. typu aj 2. typu (DM1T, DM2T) stala fragilita kostí, riziko osteoporózy a osteoporotických fraktúr (tab. 1) [1]. U pacientov s DM1T je 2- až 6-násobne vyššie riziko osteoporotickej fraktúry než u nediabetickej populácie [2]. Podľa jednej recentnej analýzy, skoro polovica pacientov s DM1T malo aspoň 1 fraktúru po diagnostikovaní DM [3]. Výskyt bol vyšší pri dlhšom trvaní DM, diagnóze DM pred 20. rokom života, rodu, rodinnej anamnéze osteoporózy. Pacienti s DM2T majú 1,2- až 3-násobne vyššie riziko fraktúry v porovnaní s nediabetickej populáciou, čiastočne ide o fraktúry bedra, ale hlavne o zlomeniny horných končatín a členka [4,5]. Väčšie riziko fraktúr je hlavne u pacientov s BMI < 30 kg/m<sup>2</sup> v porovnaní s obeznými jedincami [6], u pacientov s trvaním DM2T

< 10 rokov, nízkou fyzickou aktivitou, vyšším vekom, na liečbe inzulínom [5]. Dôležitým rizikovým faktorom je zvýšené riziko pádov [7,8].

Patogenéza kostných zmien u diabetikov je komplexná. Diabetes ovplyvňuje kostný metabolizmus viacerými mechanizmami [9]. Diabetici majú znížený počet a alterované funkcie osteoblastov. Taktiež je prítomná porucha diferenciácie osteoblastov – kmeňové bunky (MSC – Mesenchymal Stem Cells) sa diferencujú na adipocyty, čo vedie k adipozite kostnej drene, v ktorej adipocyty produkujú zápalové cytokíny a chemokíny. V dôsledku toho sa v kostnej dreni akumulujú proinflamačné makrofágy M1. Porucha osteocytov vedie k zvýšenej expresii sklerostínu, inhibítora osteoblastov a RANKL. Je tiež zvýšený fibroblastový rastový faktor 23 (Fibroblast Growth Factor 23 – FGF23), čo podmieňuje aj tvorbu aktívneho D-hor-

mónu. Zníženie počtu endoteliálnych progenitorových buniek (Endothelial Progenitor Cells – EPC) vedie k zníženej permeabilite ciev, čo podmieňuje mikrohypoxiu kosti. Zvýšenie počtu koncových produktov pokročilej glykácie (Advanced glycation end products – AGEs) v dôsledku metabolickej (de)kompenzácie tiež negatívne alteruje kostnú matrix, čo vyúsťuje ku väčšej kortikálnej porozite.

Osteoporotické fraktúry sú akceptované v medzinárodných odporúčaníach ako komorbidita DM, a teda pri komplexnom manažmente diabetika musíme myslieť aj na prevenciu a liečbu osteoporózy [10]. Na druhej strane najmä starší pacienti s DM2T majú zvýšené riziko zlomenín (bedra, proximálneho humeru a členku) aj v dôsledku komorbidít a diabetických komplikácií [11–14].

### Diagnostika osteoporózy u diabetikov

V rámci diagnostiky osteoporózy u pacientov s diabetes mellitus sú dnes už vypracované algoritmy (schéma 1), ktoré sú zosumarizovaním súčasných poznatkov o tzv. diaporóze. Jeden z posledných a teda najaktuálnejších je odporúčanie tzv. Bone and Diabetes Working Group pri Medzinárodnej nadácii osteoporózy (International Osteoporosis Foundation – IOF), ktorá pod vedením prof. S. Ferrariho vypracovala guidelines **Diagnosis and management of bone fragility in diabetes: an emerging challenge.** [15]

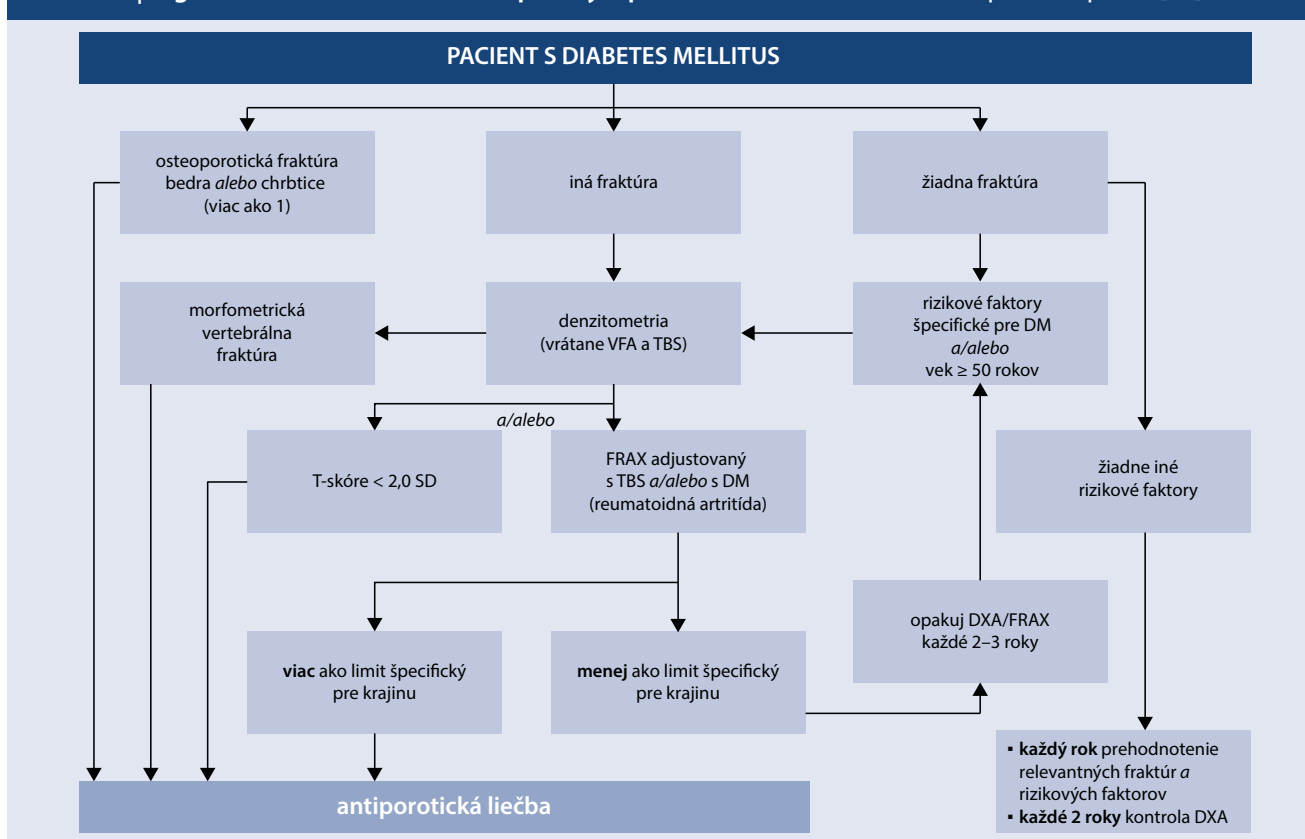
V rámci diagnostiky osteoporózy, najmä diabetikov s DM2T je dôležité okrem hodnotenia kvantity kostnej hmoty hodnotiť aj jej kvalitu, najmä využitím nových modalít, ako je trabekulárne kostné skóre (Trabecular

Tab. 1 | Vplyv DM a prediabetes na košť. Upravené podľa [1]

|                                   | DM1T                          | DM2T                          | prediabetes                      |
|-----------------------------------|-------------------------------|-------------------------------|----------------------------------|
| riziko fraktúr                    | ↑↑                            | ↑                             | ?                                |
| kostná hustota                    | ↓                             | ↔ alebo ↑                     | ↔ alebo ↑                        |
| kostný obrat                      | ↓                             | ↓↓                            | ↓?                               |
| adipozita kostnej drene           | ↔                             | ↑↑                            | ?                                |
| kostná matrix – AGEs              | ↑                             | ↑                             | ?                                |
| mikroarchitektúra/geometria kosti | ↑ zvýšená kortikálna porozita | ↑ zvýšená kortikálna porozita | ↓ trabekulárna a kortikálna košť |

AGEs – koncové produkty pokročilej (neenzymatickej) glykácie/Advanced Glycation Endproducts ↑ – zvýšenie ↓ – zníženie ↔ – bez zmeny (oproti kontrole) ? – neznáme zmeny

Schéma 1 | Algoritmus manažmentu osteoporózy u pacienta s diabetes mellitus. Upravené podľa [15]



DXA – denzitometria FRAX – nástroj pre výpočet rizika zlomenín/Fracture Risk Assessment Tool TBS – trabekulárne kostné skóre/Trabecular Bone Score VFA – hodnotenie vertebrálnych fraktúr/Vertebral Fracture Assessment

Pre diabetes špecifické rizikové faktory: trvanie DM > 5 rokov; liečba DM: inzulín, glitazóny, gliflozíny; HbA<sub>1c</sub> > 7 %; mikrovaskulárne komplikácie: periférna a autonómna neuropatia, retinopatia, nefropatia

Bone Score – TBS) [16–18]. Pri hodnotení len hustoty kostného minerálu (Bone Mineral Density – BMD) sa diskutuje o znížení prahu T-skóre na  $-2,0$  SD ako hodnoty, kedy treba iniciovať antiporotickú terapiu [19]. Pri využití nástroja FRAX (Fracture Risk Assessment Tool) je riziko hlavne u DM2T podhodnotené (v dotazníku nie je vôbec uvedený ako rizikový faktor), a preto sa odporúča uviesť rizikový faktor „9. reumatoidná artritída“, pretože riziko pri DM2T a pri reumatoidnej artritíde je porovnateľné [20,21].

## Manažment osteoporózy u diabetikov

Pri liečbe diabetika z osteologického hľadiska je nutné brať do úvahy dva základné pohľady: akú antiporotickú liečbu treba zvoliť a ako liečiť samotný diabetes mellitus. O efekte antiporotík u diabetikov sa vie len málo. Väčšina údajov pochádza len z reálnej klinickej praxe. V klinických štúdiách je málo prác, ktoré cielene porovnávali efekt antiporotík u diabetikov. Väčšinou sa jedná len o post-hoc analýzy hlavných štúdií pre daný liek. Prehľad používaných antiabetík a údajov o ich efekte u pacientov s DM uvádza tab. 2.

**Alendronát** zvyšuje kostnú denzitu (Bone Mineral Density – BMD) u rozličných skupín postmenopauzálnych žien. Efekt alendronátu u diabetikov sledovala štúdia kolektívu Keegan T et al [22]. Využili údaje zo štúdie FIT (Fracture Intervention Trial), čo bola randomizovaná, dvojito zaslepená, placebom kontrolovaná štúdia, ktorá potvrdila redukciu osteoporotických fraktúr u postmenopauzálnych žien s osteoporózou [23]. Retrospektívna analýza podskupiny pacientok s DM2T ( $n = 297$ ), u ktorých bola prítomnosť DM zisťovaná na základe anamnézy (anamnestický údaj, liečba inzulínom alebo perorálnym anti-diabetikom), alebo ako glykémia nalačno  $\geq 7$  mmol/l. 3-ročná liečba alendronátom bola u týchto pacientok spojená so zvýšením BMD o 6,6 % v lumbo-sakrálnej (LS) oblasti, 2,4 % v oblasti bedra (hip). V skupine liečenej placebom došlo naopak k poklesu BMD (teda s výnimkou oblasti LS, v ktorej nebola žiadna zmena).

Liečba alendronátom bola dobre tolerovaná [22]. Tým sa potvrdil rovnaký efekt alendronátu u diabetickej aj nediabetickej populácie.

Na druhej strane existujú aj štúdie, ktoré efekt alendronátu na zmenu BMD nepreukázali. Jednalo sa ale len o malú kohortu postmenopauzálnych žien (vek  $67,6 \pm 7,3$  rokov) s dlhším trvaním DM2T ( $12,8 \pm 6,8$  rokov) [24].

Efekt **risedronátu** u diabetikov bol analyzovaný z kombinovaných údajov 3 klinických štúdií III. fázy. Jednalo sa o kohortu 885 pacientov, z ktorých DM malo 53 pacientov (vs 832 pacientov bez DM). Efekt risedronátu na BMD nebol rozdielny u diabetikov oproti nediabetickej populácii. Pokles kostných markerov (NTX, CTX, BAP) bol u diabetikov o niečo menší, ale štatistická významnosť nedosiahol. Čiže aj risedronát je u pacientov s DM rovnako efektívny pri liečbe osteoporózy [25].

Efekt **raloxifénu** u diabetikov bol nepriamo sledovaný univariatnou analýzou 30 rizikových faktorov vertebrálnych zlomenín v štúdiu MORE (Multiple Outcomes of Raloxifene Evaluation). Napriek menšiemu množstvu pacientov bol raloxifén efektívnejší u pacientov s DM2T vs bez DM ( $p = 0,04$ ). Zaujímavým zistením bolo, že u pacientov s vyššou hladinou triacylglycerolov, najmä u mladších a s nižšou hodnotou BMD v LS-oblasti bol väčší efekt raloxifénu na redukciu vertebrálnych fraktúr [26]. A práve pacienti s DM2T majú typickú aterogénnu dyslipidémiu s vysokými hodnotami triacylglycerolov, čo nepriamo môže svedčiť na benefičný efekt raloxifénu u diabetikov [27,28].

Efekt **teriparatidu** sledovala štúdia DANCE (Direct Analysis of Nonvertebral Fracture in the Community Experience Study), ktorá zahŕňala 4 092 pacientov (291 pacientov s DM2T vs 3 751 bez DM). Podobne ako v nediabetickej populácii aj u pacientov s DM došlo v priebehu liečby k redukcii incidencie non-vertebrálnych fraktúr, vzostupu BMD a zníženiu bolestí chrbta. Tento efekt bol prítomný už po 6 mesiacoch a pretrvával celých 24 mesiacov liečby [29]. Podobné efekty teriparatidu na klinické fraktúry u diabetikov po 6 mesiacoch liečby potvrdila

Tab. 2 | Liečba osteoporózy u pacientov s diabetes mellitus

| liek                 | dávka                 | forma aplikácie | efekt na fraktúry              | hodnotený efekt u DM |
|----------------------|-----------------------|-----------------|--------------------------------|----------------------|
| alendronát           | 70 mg 1-krát týždenne | per os          | non-vertebrálne<br>vertebrálne | klinické štúdie      |
| risedronát           | 35 mg 1-krát týždenne | per os          | non-vertebrálne<br>vertebrálne | klinická prax        |
| ibandronát*          | 150 mg 1-krát mesačne | per os          | vertebrálne                    | klinická prax        |
| raloxifén*           | 60 mg denne           | per os          | vertebrálne                    | klinické štúdie      |
| stroncium ranelát*   | 2 g denne             | per os          | non-vertebrálne<br>vertebrálne | klinická prax        |
| ibandronát*          | 3 mg každé 3 mesiace  | intravenózne    | vertebrálne                    | klinická prax        |
| kyselina zoledronová | 5 mg 1-krát ročne     | intravenózne    | non-vertebrálne<br>vertebrálne | klinická prax        |
| denosumab            | 60 mg každých 6 mes.  | subkutánne      | non-vertebrálne<br>vertebrálne | klinická prax        |
| teriparatid          | 20 µg denne           | subkutánne      | vertebrálne                    | klinické štúdie      |

\* len u postmenopauzálnych žien

aj štúdiá Real-World Effectiveness of Teriparatide. U diabetickej populácie (n = 527) došlo k redukcii vertebrálnych fraktúr (o 86 %, p < 0,0001), nonvertebrálnych fraktúr (o 68 %, p = 0,0018) a všetkých klinických fraktúr (o 77 %, p < 0,0001). Efekt redukcie fraktúr bol vyšší než v nediabetickej populácii [30].

Vzhľadom na patofyziológiu osteoporózy u diabetikov, u ktorej sa zdôrazňuje inhibícia formácie, aktivity a prežívania osteoklastov, by vzhľadom na svoj mechanizmus mal byť účinný aj **denosumab**. Štúdie venujúce sa efektu denosumabu u diabetikov ale chýbajú. Práve prebieha intervenčná štúdiá (ClinicalTrials.gov Identifier: NCT03457818) na efekt denosumabu u pacientov s DM2T. Výsledky by mohli byť známe v lete 2021. Primárnym cieľom je dokázať pozitívny efekt na zníženie kortikálnej porozity pomocou HR-pQCT (High Resolution peripheral Quantitative Computed Tomography) u diabetikov liečeným denosumabom. Vychádza z poznatkov a záverov QCT imaging substudy, podskupiny zo štúdie FREEDOM (Fracture Reduction Evaluation of Denosumab in Osteoporosis) [31], ktorá preukázala u 58 pacientov s osteoporózou (n = 32 denosumab, n = 26 placebo) zníženie porozity proximálneho femuru pri liečbe denosumabom [32].

V literatúre sa dokonca stretne aj s prvými údajmi o tom, že blokáda RANKL by mohla mať aj pozitívny efekt na glukózový metabolizmus. Napoli et al preukázali, že liečba denosumabom u pacientok s DM2T bez antidibetickej liečby mala vplyv na pokles glykémie nalačno v porovnaní s placebovým ramenom (o -0,4 mmol/l; 95%CI -0,7 až -0,1; p = 0,02) [33].

Spočiatku bola teória, že nekarboxylovaný osteokalín (Undercarboxylated Osteocalcin – ucOC) pôsobí u animálnych modelov hlodavcov ako hormón, ktorý stimuluje inzulínovú senzitivitu a sekréciu [34]. Ak teda ucOC má podobnú úlohu u ľudí, potom by antiresorpčná terapia, ktorá redukuje ucOC, mohla zvyšovať riziko inzulínovej rezistencie a DM. Ale post-hoc analýza 3 štúdií FIT (Fracture Intervention Trial) s alendronátom (N = 6151), HORIZON-PFT (Health Outcomes and Reduced Incidence with Zoledronic Acid Once Yearly Pivotal Fracture Trial; N = 7 113) s kyselinou zoledrónovou a FREEDOM (Fracture Reduction Evaluation of Denosumab in Osteoporosis Every 6 Months; N = 7 076) s deno-

sumabom preukázala, že antiresorpčná terapia nemá klinicky významný vplyv na glykémiu nalačno, telesnú hmotnosť, či riziko DM u postmenopauzálnych žien [35]. Dokonca recentne bola publikovaná práca, ktorá preukázala, že 70 mg alendronátu 1-krát ročne zlepšuje glykémiu nalačno, glykovaný hemoglobín a inzulínemiu [36]. Bolo to potvrdené na kohorte 60 postmenopauzálnych žien vo veku 45 až 60 rokov, ktoré boli rozdelené na intervenčné a placebové rameno. V skupine liečenej alendronátom došlo k výraznejšiemu poklesu glykémie nalačno (-0,5 mmol/l vs -0,1 mmol/l; p = 0,002), HbA<sub>1c</sub> (-0,2 % vs -0,09 %; p = 0,015). Samozrejme sú potrebné ďalšie práce preukazujúce eventuálny prídavný benefičný efekt antiresorpčnej terapie na glykémiu.

Základom manažmentu diabetických komplikácií a teda aj kostných diabetických komplikácií je **dosiahnutie optimálnej glykemickej kompenzácie**. Mnohé účinné anti-diabetiká môžu ale ovplyvňovať kostný metabolizmus, a to pozitívne ale aj negatívne [37,38]. Za posledné roky narastá počet údajov o vplyve antidiabetík na kostnú hustotu a riziko fraktúr (tab. 3) [39–41]. Problémom klinickej praxe na hodnotenie efektu antidiabetík na kosť je fakt, že veľká väčšina pacientov má kombinovanú anti-diabetickú liečbu [4]. Avšak pri manažmente diabetika z osteologického hľadiska by sa mal brať do úvahy aj efekt antidiabetík na kostný metabolizmus. Yavropoulou et al v retrospektívnej analýze potvrdili, že práve anti-diabetiká majú signifikantný vplyv na výskyt osteoporotických fraktúr (F = 4,260; p = 0,042), ako aj vplyv na 10-ročné riziko vzniku osteoporotickej fraktúry hodnotenej pomocou FRAX [42,43].

**Metformín**, ako základný liek manažmentu DM2T, má dokázané, že zvyšuje proliferáciu a diferenciáciu osteoblastov a potencuje tvorbu kolagénu typu 1. Na druhej strane inhibuje diferenciáciu adipocitov [47,48]. Početné štúdie preukázali benefičný proosteogénny vplyv metformínu in vitro. Liečba metformínom dokáže in vitro znížiť vystimulovanú osteoformáciu v dôsledku AGEs [49,50]. Analýza kohorty Rochester potvrdila, že metformín dokáže znížiť riziko fraktúr u pacientov s DM2T (HR 0,7) [49]. Výsledky štúdií vplyvu metformínu na kostný metabolizmus sú stále nejednoznačné [51], avšak sumárne môžeme tvrdiť, že zlepšuje kostnú hustotu a negatívne neovplyvňuje riziko fraktúr. Zároveň pri jeho

Tab. 3 | Efekt antidiabetík na kostný metabolizmus. Upravené podľa [44–46]

| antidiabetikum           | markery kostného obratu |                | BMD  | riziko fraktúr |
|--------------------------|-------------------------|----------------|------|----------------|
|                          | osteofornačné           | osteoresorpčné |      |                |
| inzulín                  | ??                      | ??             | ↑    | ↓/↔            |
| sulfonylureové preparáty | ↑/↔                     | ↓/↔            | ??   | ↔              |
| metformín                | ↓/↔                     | ↓/↔            | ↑/↔  | ↓/↔            |
| tiazolidindióny          | ↓↓/↔                    | ↑↑/↔           | ↓↓/↔ | ↑↑             |
| GLP1 RA                  | ↔                       | ↓↓             | ↑/↔  | ↔/??           |
| DPP4-inhibítory          | ↓/↔                     | ↔              | ??   | ↓/↔            |
| SGLT2-inhibítory         | ↔                       | ↔              | ↔    | ↑/↔            |

?? – neznámy efekt ↑ – zvýšenie ↓ – zníženie ↔ – neutrálny vplyv (nevedie k zmene)

komplexnom pôsobení pozitívne ovplyvňuje iné diabetické komplikácie, a tým prispieva aj k redukcii iných rizikových faktorov vzniku osteoporotických fraktúr.

**Sulfonylureové preparáty** účinne znižujú glykémiu a sú často používané ako druholíniová terapia (po metformíne). Samozrejme dosiahnutie optimálnej glykemickej kompenzácie bude mať pozitívny efekt aj na kostný metabolizmus, najmä cez zvýšenie sekrecie IGF1 [52]. Mehta et al na kongrese ADA 2014 prezentovali ale prvé údaje o tom, že liečba sulfonylureovými preparátmi zvyšuje riziko fraktúr. Retrospektívne analyzoval údaje z registra MORE (Medical Outcomes for Effectiveness and Economics), pričom výskyt fraktúr bol u 6,8 % všetkých pacientov užívajúcich metformín, u 10,9 % pacientov užívajúcich glitazóny a u 9,7 % pacientov užívajúcich sulfonylureové preparáty. V porovnaní s metformínom mali glitazóny (HR 1,40;  $p < 0,0001$ ) ale aj sulfonylureové preparáty (HR 1,09;  $p = 0,0054$ ) zvýšené riziko fraktúr [53,54].

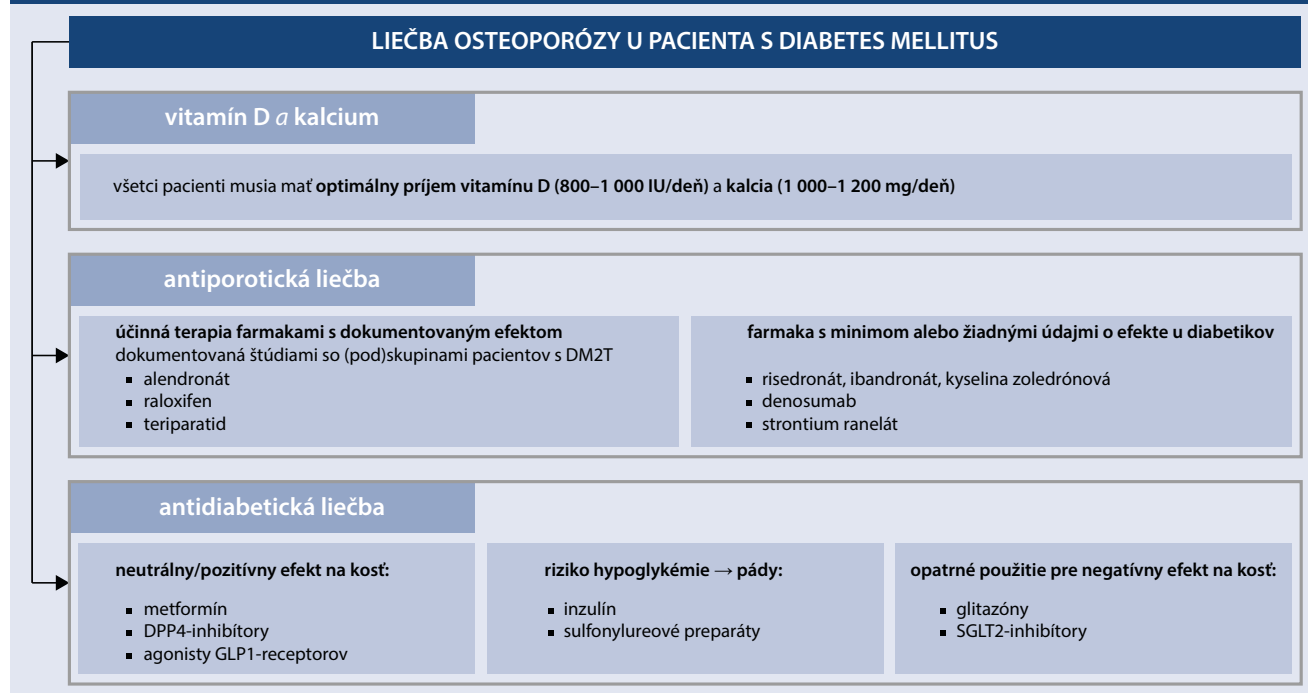
**Glitazóny (tiazolidíndióny)** zvyšujú inzulínovú senzitivitu, pretože pôsobia ako aktivátory PPAR $\gamma$  (Peroxisome Proliferator-Activated Receptor gamma). PPAR $\gamma$  sú tiež exprimované v kostnej dreni, na osteoblastoch i osteoklastoch a majú dôležitú úlohu v procese diferenciácie prekursorových buniek na osteoblasty [55]. Glitazóny zvyšujú adipozitu kosti, znižujú aromátázovú aktivitu, potencujú diferenciáciu osteoklastov, čo všetko vedie k zvýšenému odbúraniu kostnej hmoty [56,57]. Metaanalýza dlhodobého efektu glitazónov na kosť potvrdila zníženie kostnej hustoty u žien (ale nie u mužov) tak u rosiglitazónu, ako aj u pioglitazónu [57]. Vyvíjajú sa ale nové analógy tiazolidíndiónov s nízkou afinitou k PPAR $\gamma$ , ktoré by mohli mať neutrálny vplyv z pohľadu kostného metabolizmu [58].

Inkretínová liečba zahŕňa dve skupiny antidiabetík – receptorové agonisty GLP1 (GLP1 RA) a inhibitory dipeptidylpeptidázy 4 (DPP4i, gliptíny). Štúdie preukázali že GLP1 RA, ale aj iné inkretíny (GIP a GLP2) môžu mať pozitívny efekt – antiresorpčný a osteoanabolický. Mechanizmus zahŕňa rôzne metabolické cesty – Wnt/beta-catenin, OPG/RANKL (Osteoprotegerin/Receptor activator of nuclear factor kappa-B ligand) či pôsobenie sklerostínu [59]. Metaanalýza 28 štúdií o efekte DPP4i na kosť preukázala 40% redukcii fraktúr u pacientov liečených DPP4i v porovnaní s placebom či inými antidiabetikami [60]. Z klinického pohľadu používanie GLP1 RA a DPP4i má benefičný vplyv na kostnú hustotu a minimálne neutrálny vplyv na riziko fraktúr.

Inhibícia **nátrium-glukózového kotransportéra 2** je nová účinná modalita liečby. Vzhľadom na ovplyvnenie tubulárnych mechanizmov je predpoklad, že zasiahnu aj do kalcium-fosfátového metabolizmu. Prvé štúdie s dapagliflozínom nepreukázali zmeny hladín sérového kalcia či vitamínu D, avšak mierny vzostup hladín magnézia, fosfátov a parathormónu [61,62]. Dapagliflozín nemal žiadny vplyv na zmeny markerov kostného obratu u postmenopauzálnych žien [63]. Avšak nedávno publikované práce preukázali zvýšený výskyt fraktúr pri užívaní dapagliflozínu a kanagliflozínu [64,65]. Americká lieková agentúra FDA (Food and Drug Administration) vydala v novembri 2015 varovanie ohľadne zvýšeného rizika fraktúr pri liečbe kanagliflozínom. Preto použitie tejto skupiny u rizikových skupín z osteologického hľadiska by sa malo zvažovať.

Liečba **inzulínom** u nedostatočne glykemicky kompenzovaných pacientov s DM1T viedla aj k zlepšeniu kostnej hustoty a markerov kostného obratu [66]. V priebehu posledných rokov bol dokázaný vplyv inzulínu a IGF1 v pro-

Schéma 2 | Algoritmus liečby diabetika s osteoporózou



cese diferenciácie osteoblastov [67,68]. Inzulín ale zasahuje aj do mnohých iných metabolických cyklov, ktoré súvisia s kostným metabolizmom, napr. Wnt/ $\beta$ -katenin signalizácia či metabolizmus BMP2 [67]. Avšak niektoré štúdie potvrdili zvýšený výskyt vertebrálnych fraktúr u pacientov s DM2T liečených inzulínom [69]. Treba si ale uvedomiť, že pacienti s DM2T liečení inzulínom sú väčšinou pacienti s dlhším trvaním DM alebo s diabetickými komplikáciami. Inzulínová terapia je asociovaná aj s vyšším výskytom hypoglykemických epizód, ktoré zvyšujú riziko pádov, a tým prispievajú k zvýšenému riziku fraktúr [70,71]. Na druhej strane zlepšenie glykemickej kompenzácie dosiahnutej inzulínovou terapiou viedlo k zlepšeniu diabetických komplikácií a k redukcii pádov [72].

## Záver

Osteoporóza a osteoporotické fraktúry sú závažným problémom diabetikov. V rámci komplexného manažmentu diabetes mellitus treba cielene po rizikových pacientoch pátrať, včas ich identifikovať a následne správne manažovať (schéma 2). Z hľadiska diabetológie je nutné dosiahnuť optimálnu glykemickú kompenzáciu, pričom volíme antidiabetiká s pozitívnym či neutrálnym efektom na kosť (metformín, gliptíny a GLP1 RA). Z pohľadu osteológie sú glitazóny a sulfonylureové preparáty rizikové, podobne aj pri gliflozínach je riziko fraktúr zvýšené. Inzulínová terapia je benefičná hlavne u diabetikov s DM1T, pri ktorom prevažuje pozitívny osteoanabolický efekt inzulínu. U diabetikov s DM2T má význam hlavne s cieľom dosiahnuť optimálnu glykemickú kompenzáciu avšak s ohľadom na riziko hypoglykémii, ktoré môžu zvyšovať riziko pádov. Pri manažmente osteoporózy je základom adekvátna suplementácia kalcia a vitamínu D. Z bežných antiporotík sú u diabetikov efektívne bisfosfonáty a denosumab. Taktiež u závažnej osteoporózy je možné použiť osteoanabolickú liečbu teriparatidom, ktorý je aj u diabetikov efektívny.

*Autori prehlasujú, že nemajú konflikt záujmov.*

## Literatúra

1. Costantini S, Conte C. Bone health in diabetes and prediabetes. *World J Diabetes* 2019; 10(8): 421–445. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.4239/wjd.v10.i8>>.
2. Shah VN, Shah CS, Snell-Bergeon JK. Type 1 diabetes and risk of fracture: meta-analysis and review of the literature. *Diabet Med* 2015; 32(9): 1134–1142. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1111/dme.12734>>.
3. Dhaliwal R, Foster NC, Boyle C et al. Determinants of fracture in adults with type 1 diabetes in the USA: Results from the T1D Exchange Clinic Registry. *J Diabetes Complications* 2018; 32(11): 1006–1011. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.jdiacomp.2018.08.016>>.
4. 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(7): 1292–1299. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1007/s00125-005-1786-3>>.
5. Wang H, Ba Y, Xing Q et al. Diabetes mellitus and the risk of fractures at specific sites: a meta-analysis. *BMJ Open* 2019; 9(1): e024067. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1136/bmjopen-2018-024067>>.
6. Moayeri A, Mohamadpour M, Mousavi SF et al. Fracture risk in patients with type 2 diabetes mellitus and possible risk factors: a system-

atic review and meta-analysis. *Ther Clin Risk Manag* 2017; 13: 455–468. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.2147/TCRM.S131945>>.

7. Maurer MS, Burcham J, Cheng H. Diabetes mellitus is associated with an increased risk of falls in elderly residents of a long-term care facility. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2005; 60(9): 1157–1162. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1093/gerona/60.9.1157>>.
8. Patel S, Hyer S, Tweed K et al. Risk factors for fractures and falls in older women with type 2 diabetes mellitus. *Calcif Tissue Int* 2008; 82(2): 87–91. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1007/s00223-007-9082-5>>.
9. Picke A-K, Campbell G, Napoli N et al. Update on the impact of type 2 diabetes mellitus on bone metabolism and material properties. *Endocr Connect* 2019; 8(3): R55-R70. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1530/EC-18-0456>>.
10. [American Diabetes Association]. 4. Comprehensive Medical Evaluation and Assessment of Comorbidities: Standards of Medical Care in Diabetes 2020. *Diabetes Care* 2020; 43(Suppl 1): S37-S47. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.2337/dc20-S004>>.
11. Cummings SR, Nevitt MC, Browner WS et al. Risk factors for hip fracture in white women. Study of Osteoporotic Fractures Research Group. *N Engl J Med* 1995; 332(12): 767–773. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1056/NEJM199503233321202>>.
12. Schwartz AV, Sellmeyer DE, Ensrud KE et al. Older women with diabetes have an increased risk of fracture: a prospective study. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86(1): 32–38. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1210/jcem.86.1.7139>>.
13. Forsén L, Meyer HE, Midthjell K et al. Diabetes mellitus and the incidence of hip fracture: results from the Nord-Trøndelag Health Survey. *Diabetologia* 1999; 42(8): 920–925. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1007/s001250051248>>.
14. Michaelsson K, Holmberg L, Mallmin H et al. Diet and hip fracture risk: a case-control study. Study Group of the Multiple Risk Survey on Swedish Women for Eating Assessment. *Int J Epidemiol* 1995; 24(4): 771–782. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1093/ije/24.4.771>>.
15. Ferrari SL, Abrahamsen B, Napoli N et al. Diagnosis and management of bone fragility in diabetes: an emerging challenge. *Osteoporos Int* 2018; 29(12): 2585–2596. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1007/s00198-018-4650-2>>.
16. Leslie WD, Aubry-Rozier B, Lamy O et al. TBS (trabecular bone score) and diabetes-related fracture risk. *J Clin Endocrinol Metab* 2013; 98(2): 602–609. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1210/jc.2012-3118>>.
17. Ebrahimpur M, Sharifi F, Nezhad FA et al. Effect of diabetes on BMD and TBS values as determinants of bone health in the elderly: Bushehr Elderly Health program. *J Diabetes Metab Disord* 2019; 18(1): 99–106. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1007/s40200-019-00395-1>>.
18. Jackuliak P, Kužma M, Killinger Z et al. Good long-term glycemic compensation is associated with better trabecular bone score in postmenopausal women with type 2 diabetes. *Physiol Res* 2019; 68(Suppl 2): S149-S156. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.33549/physiol-res.934304>>.
19. Schwartz AV, Vittinghoff E, Bauer DC et al. Association of BMD and FRAX score with risk of fracture in older adults with type 2 diabetes. *JAMA* 2011; 305(21): 2184–2192. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1001/jama.2011.715>>.
20. Leslie WD, Rubin MR, Schwartz AV et al. Type 2 diabetes and bone. *J Bone Miner Res* 2012; 27(11): 2231–2237. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1002/jbmr.1759>>.
21. Giangregorio LM, Leslie WD, Lix LM et al. FRAX underestimates fracture risk in patients with diabetes. *J Bone Miner Res* 2012; 27(2): 301–308. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1002/jbmr.556>>.
22. 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(7): 1547–1553. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.2337/diacare.27.7.1547>>.
23. Cummings SR, Black DM, Thompson DE et al. Effect of alendronate on risk of fracture in women with low bone density but without vertebral fractures: results from the Fracture Intervention Trial. *JAMA*

- 1998; 280(24): 2077–2082. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1001/jama.280.24.2077>>.
24. Dagdelen S, Sener D, Bayraktar M. Influence of type 2 diabetes mellitus on bone mineral density response to bisphosphonates in late postmenopausal osteoporosis. *Adv Ther* 2007; 24(6): 1314–1320. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1007/BF02877778>>.
25. Inoue D, Muraoka R, Okazaki R et al. Efficacy and Safety of Risedronate in Osteoporosis Subjects with Comorbid Diabetes, Hypertension, and/or Dyslipidemia: A Post Hoc Analysis of Phase III Trials Conducted in Japan. *Calcif Tissue Int* 2016; 98(2): 114–122. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1007/s00223-015-0071-9>>.
26. Johnell O, Kanis JA, Black DM et al. Associations Between Baseline Risk Factors and Vertebral Fracture Risk in the Multiple Outcomes of Raloxifene Evaluation (MORE) Study. *J Bone Miner Res* 2004; 19(5): 764–772. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1359/JBMR.040211>>.
27. Hirano T. Pathophysiology of Diabetic Dyslipidemia. *J Atheroscler Thromb* 2018; 25(9): 771–782. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.5551/jat.RV17023>>.
28. Jialal I, Singh G. Management of diabetic dyslipidemia: An update. *World J Diabetes* 2019; 10(5): 280–290. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.4239/wjcd.v10.i5.280>>.
29. Schwartz AV, Pavo I, Jahangir Alam J et al. Teriparatide in patients with osteoporosis and type 2 diabetes. *Bone* 2016; 91: 152–158. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.bone.2016.06.017>>.
30. Langdahl BL, Silverman S, Fujiwara S et al. Real-world effectiveness of teriparatide on fracture reduction in patients with osteoporosis and comorbidities or risk factors for fractures: Integrated analysis of 4 prospective observational studies. *Bone* 2018; 116: 58–66. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.bone.2018.07.013>>.
31. Cummings SR, San Martin J, McClung MR et al. Denosumab for Prevention of Fractures in Postmenopausal Women with Osteoporosis. *N Engl J Med* 2009; 361(8): 756–765. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa0809493>>.
32. Zebaze R, Libanati C, McClunget MR et al. Denosumab Reduces Cortical Porosity of the Proximal Femoral Shaft in Postmenopausal Women With Osteoporosis. *J Bone Miner Res* 2016; 31(10): 1827–1834. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1002/jbmr>>.
33. Napoli N, Pannaciuoli N, Vittinghoff E et al. Effect of denosumab on fasting glucose in women with diabetes or prediabetes from the FREEDOM trial. *Diabetes Metab Res Rev* 2018; 34(4): e2991. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1002/dmrr.2991>>.
34. Ferron M, Wei J, Yoshizawa T et al. Insulin signaling in osteoblasts integrates bone remodeling and energy metabolism. *Cell* 2010; 142(2): 296–308. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.cell.2010.06.003>>.
35. Schwartz AV, Schafer AL, Greyet A et al. Effects of antiresorptive therapies on glucose metabolism: results from the FIT, HORIZON-PFT, and FREEDOM trials. *J Bone Miner Res* 2013; 28(6): 1348–1354. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1002/jbmr.1865>>.
36. Fard MK, Aminorroaya A, Kachuei A et al. Alendronate improves fasting plasma glucose and insulin sensitivity, and decreases insulin resistance in prediabetic osteopenic postmenopausal women: A randomized triple-blind clinical trial. *J Diabetes Investig* 2019; 10(3): 731–737. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1111/jdi.12944>>.
37. Hayakawa N, Suzuki A. Diabetes mellitus and osteoporosis. Effect of antidiabetic medicine on osteoporotic fracture. *Clin Calcium* 2012; 22(9): 1383–1390.
38. Jackuliak P, Kuzma M, Payer J. Effect of antidiabetic treatment on bone. *Physiol Res* 2019; 68(Suppl 2): S107–S120. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.33549/physiolres.934297>>.
39. Paul TV, Thomas N. Impact of oral antidiabetic agents on bone metabolism. *Indian J Med Res* 2015; 141(4): 385–388. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.4103/0971-5916.159244>>.
40. McCarthy AD, Cortizo AM, Sedlinsky C. Metformin revisited: Does this regulator of AMP-activated protein kinase secondarily affect bone metabolism and prevent diabetic osteopathy. *World J Diabetes* 2016; 7(6): 122–133. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.4239/wjcd.v7.i6.122>>.
41. Gilbert MP, Pratley RE. The Impact of Diabetes and Diabetes Medications on Bone Health. *Endocr Rev* 2015; 36(2): 194–213. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1210/er.2012-1042>>.
42. Majumdar SR, Leslie WD, Lix LM et al. Longer Duration of Diabetes Strongly Impacts Fracture Risk Assessment: The Manitoba BMD Cohort. *J Clin Endocrinol Metab* 2016; 101(11): 4489–4496. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1210/jc.2016-2569>>.
43. Yavropoulou M, Mousiolis A, Kolokouri V et al. Anti-diabetic treatment as an additional factor in a FRAX based evaluation of osteoporotic fracture risk. *Endocrine Abstracts* 2015; 37: EP300. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1530/endoabs.37.EP300>>.
44. Schwartz AV. Diabetes and Metabolism of Bone. In: Danoff A (ed). *ENDO 2017: Meet-The-Professor Endocrine Case Management*. Endocrine Society: Washington, DC 2017: 63–65. ISBN 978-1879225329.
45. Palermo A, D'Onofrio L, Eastell R et al. Oral anti-diabetic drugs and fracture risk, cut to the bone: safe or dangerous? A narrative review. *Osteoporos Int* 2015; 26(8): 2073–2089. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1007/s00198-015-3123-0>>.
46. Lecka-Czernik B. Safety of Anti-Diabetic Therapies on Bone. *Clinical Rev Bone Miner Metab* 2013; 11(1): 49–58. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1007/s12018-012-9129-7>>.
47. Molinuevo MS, Schurman L, McCarthy AD et al. Effect of metformin on bone marrow progenitor cell differentiation: In vivo and in vitro studies. *J Bone Miner Res* 2010; 25(2): 211–221. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1359/jbmr.090732>>.
48. Sundararaghavan V, Mazur MM, Evans B et al. Diabetes and bone health: latest evidence and clinical implications. *Ther Adv Musculoskelet Dis* 2017; 9(3): 67–74. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1177/1759720X16687480>>.
49. Melton LJ, Leibson CL, Achenbach SJ et al. Fracture risk in type 2 diabetes: update of a population-based study. *J Bone Miner Res* 2008; 23(8): 1334–1342. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1359/jbmr.080323>>.
50. Russo GT, Giandalia A, Romeo EL et al. Fracture Risk in Type 2 Diabetics: Current Perspectives and Gender Differences. *Int J Endocrinol* 2016; 2016: 1615735. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1155/2016/1615735>>.
51. 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(2): 199–203. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.2337/dc07-1736>>.
52. Lapane KL, Yang S, Brown MJ et al. Sulfonylureas and risk of falls and fractures: a systematic review. *Drugs Aging* 2013; 30(7): 527–547. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1007/s40266-013-0081-0>>.
53. Mehta S, Teigland C, Kfuri A et al. Comparative Safety of Oral Anti-diabetic Therapy on Risk of Fracture in Patients with Diabetes. In: American Diabetes Association Scientific Sessions 2014; 165-OR. Dostupné z WWW: <<https://professional.diabetes.org/meeting/scientific-sessions/74th-scientific-sessions-2014>>.
54. Tucker ME. Medscape Sulfonylureas May Up Fracture Risk in Diabetes, Along With TZDs. 2014. Dostupné z WWW: <<https://www.medscape.com/viewarticle/826774>>.
55. Berberoglu Z, Yazici AC, Demirag NG. Effects of rosiglitazone on bone mineral density and remodelling parameters in Postmenopausal diabetic women: a 2-year follow-up study. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2010; 73(3): 305–312. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1111/j.1365-2265.2010.03784.x>>.
56. Mieczkowska A, Baslé MF, Chappard D et al. Thiazolidinediones induce osteocyte apoptosis by a G protein-coupled receptor 40-dependent mechanism. *J Biol Chem* 2012; 287(28): 23517–23526. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1074/jbc.M111.324814>>.
57. Loke YK, Singh S, Furberg CD. Long-term use of thiazolidinediones and fractures in type 2 diabetes: a meta-analysis. *CMAJ* 2009; 180(1): 32–39. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1503/cmaj.080486>>.
58. Fukunaga T, Zou W, Rohatgi N et al. An Insulin-Sensitizing Thiazolidinedione, Which Minimally Activates PPAR $\gamma$ , Does Not Cause Bone Loss. *J Bone Miner Res* 2015; 30(3): 481–488. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1002/jbmr.2364>>.

59. Ceccarelli E, Guarino EG, Merlotti D et al. Beyond Glycemic Control in Diabetes Mellitus: Effects of Incretin-Based Therapies on Bone Metabolism. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2013; 4(73). Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.3389/fendo.2013.00073>>.
60. 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(11): 2474–2476. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.2337/dc11-1099>>.
61. Nauck MA, Del Prato S, Meier JJ et al. Dapagliflozin Versus Glipizide as Add-on Therapy in Patients With Type 2 Diabetes Who Have Inadequate Glycemic Control With Metformin: A randomized, 52-week, double-blind, active-controlled noninferiority trial. *Diabetes Care* 2011; 34(9): 2015–2022. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.2337/dc11-0606>>.
62. List JF, Woo V, Morales E et al. Sodium-Glucose Cotransport Inhibition with Dapagliflozin in Type 2 Diabetes. *Diabetes Care* 2009; 32(4): 650–657. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.2337/dc08-1863>>.
63. Ljunggren Ö, Bolinder J, Johansson L 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(11): 990–999. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1111/j.1463-1326.2012.01630.x>>.
64. 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(4): 962–971. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1038/ki.2013.356>>.
65. Watts NB, Bilezikian JP, Usiskin K et al. Effects of Canagliflozin on Fracture Risk in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus. *J Clin Endocrinol Metab* 2016; 101(1): 157–166. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1210/jc.2015-3167>>.
66. Campos Pastor MM, López-Ibarra PJ, Escobar-Jiménez F et al. Intensive insulin therapy and bone mineral density in type 1 diabetes mellitus: a prospective study. *Osteoporos Int* 2000; 11(5): 455–459. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1007/s001980070114>>.
67. Fowlkes JL, Clay Bunn R, Thrailkill KM. Contributions of the Insulin/Insulin-Like Growth Factor-1 Axis to Diabetic Osteopathy. *J Diabetes Metab* 2011; 1(Suppl). Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.4172/2155-6156.S1-003>>.
68. Zhukouskaya VV, Shepelkevich AP, Chiodini I. Bone Health in Type 1 Diabetes: Where We Are Now and How We Should Proceed. *Adv Endocrin* 2014; 2014: ID 982129. Dostupné z DOI: <<https://doi.org/10.1155/2014/982129>>.
69. Kanazawa I, Yamaguchi T, Yamamoto M et al. 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(2): 265–273. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1530/EJE-08-0642>>.
70. Chandran M. Diabetes Drug Effects on the Skeleton. *Calcif Tissue Int* 2017; 100(2):133–149. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1007/s00223-016-0203-x>>.
71. Ferrari S. Diabetes and Bone. *Calcif Tissue Int* 2017; 100(2): 107–108. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1007/s00223-017-0234-y>>.
72. Quandt SA, Stafford JM, Bell RA et al. Predictors of Falls in a Multiethnic Population of Older Rural Adults With Diabetes. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2006; 61(4): 394–398. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1093/gerona/61.4.394>>.