

Osteoporóza a diabetes mellitus – klinické aspekty

M. ŽUREK, P. HORÁK

III. interní klinika - nefrologická, revmatologická a endokrinologická, FN Olomouc

SOUHRN

Žurek M., Horák P.: **Osteoporóza a diabetes mellitus – klinické aspekty**

Diabetes mellitus 1. a 2. typu je onemocnění spojené se zvýšeným rizikem vzniku nízkenergetických zlomenin. Hodnoty denzity kostního minerálu jsou u diabetiků 1. typu většinou sníženy, u diabetiků 2. typu bývají normální nebo vyšší při srovnání s obecnou populací. Poruchy mikroarchitektoniky kostní tkáně jsou u DM 1. i 2. typu diagnostikovatelné pomocí periferní počítačové tomografie s vysokým rozlišením, nebo stanovením trabekulárního kostního skóre. Novotvorba kosti je u diabetu obou typů snížena. Pacienti s diabetem a anamnézou prodělané nízkenergetické zlomeniny nebo ti, kteří mají denzitometrický nález v pásmu osteoporózy dle definice Světové zdravotnické organizace (WHO) mají zvýšeno riziko fraktur. Pro použití specifických léků nejsou v této specifické indikaci k dispozici žádné dlouhodobé údaje, proto jsou využívána léčiva s prokázanou účinností z registračních studií u postmenopauzální osteoporózy.

Klíčová slova: diabetes mellitus, osteoporóza, riziko zlomenin, hodnoty denzity kostního minerálu, léčba osteoporózy

SUMMARY

Žurek M., Horák P.:

Osteologický bulletin 2016;21(1):18–23

Adresa: MUDr. Martin Žurek, Ph.D., III. interní klinika – nefrologická, revmatologická a endokrinologická, I. P. Pavlova 6, Olomouc 779 00, e-mail: martin.zurek@fnol.cz

Došlo do redakce: 15. 1. 2016

Přijato k tisku: 8. 6. 2016

Úvod

Osteoporóza je onemocnění skeletu charakterizované sníženou kostní denzitou (BMD), změněnou kvalitou kosti, které je spojeno se zvýšeným výskytem nízkenergetických zlomenin. Osteoporotické zlomeniny krčku stehenní kosti a obratlových těl jsou spojeny se zvýšenou morbiditou a mortalitou [1]. Diabetes mellitus (DM) je onemocnění

s vysokou a stále narůstající prevalencí. Dlouholetý průběh DM je provázen vznikem mikrovaskulárních (nefropatie, neuropatie, retinopatie) a makrovaskulárních (akutní koronární syndrom, cévní mozkové příhody, obliterující ateroskleróza dolních končetin) komplikací. Diabetická osteopatie je významnou komorbiditou u DM 1. i 2. typu. U diabetiků se můžeme setkat s různými formami onemoc-

nění skeletu, kromě osteoporózy také s osteomalácií, osteodystrofií či osteopetrózou [2].

Diabetes mellitus a riziko zlomenin

Vyšší výskyt zlomenin u DM 1. a 2. typu než odpovídá jejich výskytu v obecné populaci je znám déle než 20 let. Hojení dislokovaných zlomenin léčených otevřenou repozicí je u DM 1. a 2. typu při srovnání s obecnou populací prodloužené [3]. Výsledky norské studie Nord-Trondelag Health Survey prokázaly statisticky zvýšené riziko vzniku zlomenin kyčle u žen s DM 1. typu (RR 6,9, CI 2,2–21,6) při srovnání se ženami bez diabetu (při adjustaci na věk, BMI a kouření). Absolutní počet zlomenin kyčle však byl u DM 1. typu nízký ($n = 3$). Muži s DM 1. typu neměli riziko zlomeniny kyčle statisticky významně zvýšeno. Ženy s DM 2. typu ve věku 50–74 let při trvání DM více jak 5 let měly statisticky významně vyšší riziko zlomeniny kyčle (RR 1,8; 95% CI, 1,1–2,9) při srovnání s kontrolami bez diabetu [4]. Rovněž ve studii provedené u populace zdravotních sester (Nurses' Health Study) byl po dobu více jak 20 let sledován výskyt zlomenin kyčle. Ženy s DM 1. typu měly zvýšené riziko zlomeniny kyčle (RR 6,4; CI 3,9–10,3) stejně jako ženy s DM 2. typu (RR 2,2; CI 1,8–2,7) při srovnání se ženami bez diabetu. Relativní riziko bylo kalkulováno po adjustaci na BMI, kouření, fyzickou aktivitu, menopauzu, denní příjem vápníku, vitamínu D, bílkovin a užívání hormonální substituční léčby. Relativní riziko zlomeniny se zvyšovalo s dobou od diagnózy DM 2. typu (doba trvání > 12 let – RR 3,1 (CI 2,3 až 4,0) [5]. Ve Women's Health Initiative (WHI) studii, byl u postmenopauzálních žen s DM zjištěn nárůst rizika fraktur až o 20 % pro všechny typy zlomenin (zlomeniny krčku stehenní kosti, proximálního humeru, obratlových těla a nohy) při srovnání s kontrolami bez diabetu [6]. Metaanalýza Vestergaarda z roku 2007 zahrnovala celkem 5 studií zabývajících se problematikou výskytu zlomenin u DM. V této metaanalýze bylo stanoveno riziko vzniku zlomeniny krčku stehenní kosti u DM 1. typu RR 6,94 (95% CI, 3,25–14,78), u DM 2. typu RR 1,38 (95% CI, 1,25–1,53). Relativní riziko zlomenin zjištěné metaanalýzou bylo významně vyšší, než riziko zlomeniny odhadované pouze z hodnot BMD (RR = 1,4) [7]. V metaanalýze Janghorbaniho z roku 2007, která zahrnovala celkem 16 studií, bylo zjištěno zvýšené riziko zlomenin jak u mužů s DM 2. typu (RR 1,4; 95% CI 1,2–6,6), tak i u žen RR 2,1 (95% CI, 1,6–2,7). Relativní riziko zlomenin krčku stehenní kosti u DM 1. typu bylo také vyšší než v obecné populaci (RR = 6,3; 95% CI, 2,6–15,1) [8]. Nálezy metaanalýz ukazují na to, že oba typy diabetu jsou spojeny se zvýšeným rizikem zlomeniny krčku stehenní kosti, riziko je výrazně vyšší u DM 1. typu. Výsledky těchto pozorování jsou konzistentní ve studiích v Evropě i Spojených státech a vztah mezi diabetem a zlomeninami je pozorován jak u žen, tak i mužů. Hodnocení výskytu vertebrálních zlomenin je ve velkých observačních studiích obtížné. Vyšší výskyt jak klinicky zřejmých zlomenin obratlových těl, tak výskyt morfometrických deformit obratlů byl zjištěn u DM 2. typu opět při srovnání s nediabetiky [6,9]. Pacienti s DM 1. typu po kombinované transplantaci slinivky břišní a ledvin mají podobně jako pacienti po jiných orgánových transplantacích

zvýšený výskyt osteoporotických zlomenin včetně fraktur obratlových těl [10].

Diabetes mellitus a hodnoty denzity kostního minerálu (BMD)

Vzhledem k počátku DM 1. typu v mladším věku, bývá pro chybějící anabolický vliv inzulínu dosaženo suboptimálního vrcholu kostní hmoty „peak bone mass“ [11,12]. Děti a dospívající s diabetem 1. typu mají sníženou denzitu kostního minerálu (BMD) v oblasti distálního předloktí, nižší hodnoty BMD v oblasti bederní páteře však všechny studie neprokázaly [13]. Dospělí s DM 1. typu mají obvykle normální hodnoty BMD u bederní páteře, ale hodnoty BMD u proximálního femuru jsou při srovnání s nediabetickou populací nižší [14,15]. Metaanalýza studií zabývajících se hodnocením BMD a rizikem zlomenin u DM 1. typu našla výrazně nižší BMD proximálního konce stehenní kosti (Z-skóre, $-0,37 \pm 0,16$) a bederní páteře (Z-skóre, $-0,22 \pm 0,01$). Mírně snížené hodnoty BMD však nevysvětlují pozorované vysoké riziko zlomenin. Vyšší věk a delší trvání diabetu byly spojeny s nálezem snížených hodnot BMD v oblasti L páteře, ne však u kyčle. Nebyl zjištěn žádný vztah mezi BMD a BMI nebo hodnotami glykovaného hemoglobinu A1c. Vyšší věk a delší doba trvání onemocnění jsou rizikové faktory pro nález nízké hodnoty BMD bederní páteře u DM 1. typu. Delší doba trvání onemocnění souvisí úzce s větším rizikem rozvoje diabetických komplikací, chybí však přesvědčivá data o prokazující souvislosti výskytu komplikací se sníženými hodnotami BMD u DM 1. typu. Již citovaná metaanalýza Vestergaarda z roku 2007 prokázala u DM 2. typu, že hodnoty BMD proximálního konce stehenní kosti (Z-skóre, $0,27 \pm 0,01$) a bederní páteře (Z-skóre, $0,41 \pm 0,01$) jsou při srovnání s nediabetickou populací dokonce vyšší [7]. V metaanalýze observačních studií autorů Ma et al. z roku 2011 se hodnoty BMD u DM 2. typu od obecné populace nelišily. Vyšší index tělesné hmotnosti (BMI) byl identifikován jako jeden z důležitých faktorů, přispívající k vyšším hodnotám BMD u DM 2. typu [16]. Výše uvedená zjištění byla primárně založena na výsledcích z Evropy a Severní Ameriky. Studie sledující hodnoty BMD u DM 2. typu v populaci východní Asie přinesly méně konzistentní výsledky. Je to způsobeno nejspíše tím, že v tomto regionu DM 2. typu není tak silně spojen s nadváhou či obezitou [9,17,18]. Studie čínských autorů přinesla zjištění, že starší ženy s DM 2. typu a vyšším BMI měly vyšší hodnoty BMD, zatímco ženy s DM 2. typu s normální hmotností měly hodnoty BMD nižší při srovnání s nediabetickou populací [19,20]. Longitudinálním sledováním změn BMD se zabývalo jen málo autorů. Zrychlený úbytek BMD byl nalezen pouze u žen kavkazského etnika s DM 2. typu, tento nález však nebyl potvrzen v kavkazské mužské populaci ani u afroamerických žen i mužů [21–23]. Zřejmě i vzhledem k nejisté době začátku DM 2. typu nebyl také nalezen jasný vztah mezi dobou od diagnózy a hodnotami BMD [24–28]. Zvýšené riziko zlomenin u pacientů s DM 2. typu při normálních nebo vyšších hodnotách BMD naznačuje, že za vyšší riziko zlomenin jsou pravděpodobně odpovědné i jiné kvalitativní vlastnosti kosti, a ne pouze její kvantita. Klasické stanovení BMD metodou dvoufotonové absorpcio-

metrie sice představuje zlatý standard a jde o nejčastěji využívané vyšetření při diagnostice osteoporózy, ale přinejmenším v případě diabetiků 2. typu se o dobrý diagnostický nástroj nejedná.

Diabetes a poruchy mikroarchitektoniky kosti

Jsou to zejména poruchy kostní mikroarchitektury doprovázené sníženou kvalitou kosti, které zodpovídají za zvýšené riziko zlomenin u diabetiků [29]. Klasickou kostní densitometrií však není možné tyto změny spolehlivě diagnostikovat [30,31].

HRpQCT (periferní kvantitativní počítačová tomografie s vysokým rozlišením) je neinvazivní trojrozměrné zobrazení umožňující stanovení objemové denzity kostního minerálu (vBMD), což je při srovnání s areální denzitou kostního minerálu (aBMD) metoda přesnější, umožňující rozlišit denzitu kosti trabekulární od denzity kosti kompaktní [32]. Vyšetření žen s DM 2. typu, které již prodělaly osteoporotickou frakturu metodou HRpQCT, prokázalo zvýšenou porozitu kortikálního typu kosti včetně a bérkové [33]. Zvýšená porozita kortikální kosti se vyskytuje především u diabetiků s mikrovaskulárními komplikacemi diabetu [34]. Naopak objemová denzita kostního minerálu (vBMD) trabekulární kosti včetně a bérkové je u DM 2. typu vyšší než u jedinců bez diabetu [35]. Pacienti s DM 1. typu a mikrovaskulárními komplikacemi vykazují značný úbytek kortikální i trabekulární kosti u distálního radia a bérkové kosti ve srovnání se zdravými kontrolami [36]. Toto vyšetření se využívá zatím v rámci výzkumu, není dostupné v rámci rutinní diagnostiky osteoporózy.

Trabekulární kostní skóre (TBS) je novější parametr založený na hodnocení nehomogenity jednotlivých „pixelů“ získaných při klasickém densitometrickém skenu bederní páteře [37]. TBS bederní páteře je schopno predikovat výskyt osteoporotických zlomenin nezávisle na hodnotách BMD. V retrospektivní kohortové studii stanovení trabekulárního kostního skóre TBS bederní páteře u žen s diabetem identifikovalo více žen s prodělanou zlomeninou než stanovení

BMD. TBS bederní páteře je citlivější při identifikaci žen po menopauze s diabetem se zvýšeným rizikem zlomeniny, u nichž je BMD je paradoxně zvýšeno. TBS bederní páteře identifikuje lépe osteoporotické zlomeniny u pacientů s DM a zachycuje větší část diabetiků s rizikem zlomenin než BMD. Kombinované vyšetření BMD a TBS zlepšuje predikci vzniku zlomenin v diabetické populaci [37]. Ve studiích byla využita také modifikace magnetické rezonance micro-MRI zobrazení, která prokázala alteraci kostní mikroarchitektury trabekulární kosti tibie mladých žen se začátkem DM 1. typu v dětství [38].

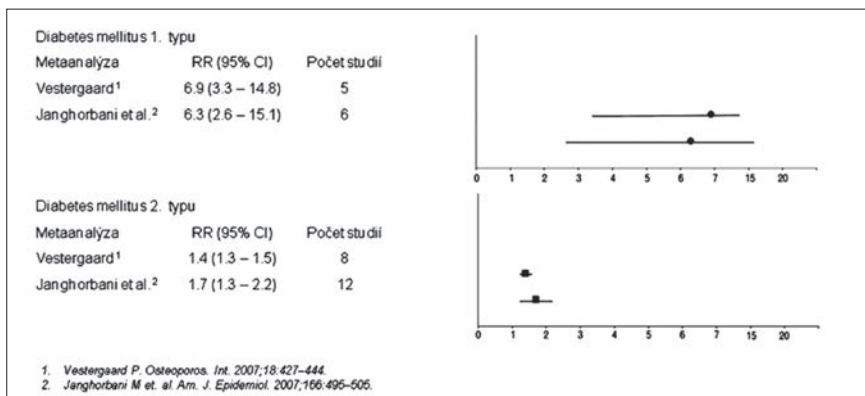
Změny kostní remodelace u diabetiků

Diabetická osteopatie je charakteristická celkovým snížením kostního obrátu, s převahou útlumu novotvorby kosti. Tato skutečnost je dokumentovaná především v pracích zabývajících se stanovením biochemických markerů kostní remodelace, které jsou u osob s diabetem při porovnání s nediabetiky většinou sníženy [39–42]. U DM 2. typu jsou nacházeny snížené biochemické ukazatele novotvorby kosti (specifické kostní alkalické fosfatázy, osteokalcinu), ale také nižší hladiny ukazatelů kostní resorpce (např. karboxyterminální peptid kolagenu typu 1) [43]. Nedekarboxylovatelná forma osteokalcinu zřejmě ovlivňuje také glukózovou homeostázu, ale její přesná role není u člověka plně objasněna a většina poznatků pochází z prací na zvířatech [44]. Snížení osteokalcinu a současné snížení parathormonu u postmenopauzálních žen s DM 2. typu bylo spojeno s vyšším rizikem zlomeniny obratlů [45]. Histomorfometricky byla porucha kostí novotvorby prokázána u myši se streptozocinem indukovaným DM [46], stejně tak byl prokázán úbytek trabekulární kosti a snížení pevnosti kosti u kry s diabetem [47]. Velmi málo prací se zabývalo histomorfometrickým vyšetřením kosti u pacientů s DM. Histomorfometrická data u 6 diabetiků s DM 2. typu a 2 mužů s DM 1. typu odpovídala snížené kostní remodelaci [48]. Další studie s malým počtem vyšetřených diabetiků histomorfometricky potvrdila útlum kostní remodelace [49], další však tento náleznepotvrdily [50,51].

Významná role v patogenezi osteoporózy u DM 2. typu byla nedávno přiřazena sklerostinu. Sklerostin je produkt inhibující anabolickou Wnt signální cestu osteogeneze, jeho produkce je inhibována estrogeny a parathormonem. Cirkulující hladiny sklerostinu jsou u DM 2. typu zvýšeny, zatímco u DM 1. typu se od kontrolní skupiny nediabetiků nelišily [52]. Zajímavým poznatkem je fakt, že u DM 1. a 2. typu nebyl pozorován inhibiční efekt PTH na produkci sklerostinu popsáný u nediabetické populace [52,53]. Hladina sklerostinu koreluje u postmenopauzálních žen s DM 2. typu s výskytem vertebrálních zlomenin [54]. Hladina sklerostinu u DM 1. a 2. typu pozitivně korelovala s dobou trvání onemocnění, s hladinou glykovaného

Obr.

Diabetes mellitus 1. a 2. typu a riziko zlomeniny krčku stehenní kosti metaanalýzy kohortových studií a studií případů a kontrol



hemoglobinu a negativně s některými biomarkery kostního obrátu [56]. Zvýšené hladiny sklerostinu byly nalezeny u pacientů s DM 2 typu s vyššími hodnotami BMD, s prodělanými zlomeninami obratlů a aterosklerotickým postižením (abnormální tloušťkou intimy-medie, s nálezem karotických plátů a aortálních kalcifikací) [57]. Podání protilátek neutralizujících efekt sklerostinu v animálním modelu u krys bylo schopno zabránit negativním dopadům DM 2. typu na skelet [58]. Romosozumab, monoklonální protilátka inhibující efekt sklerostinu, je nyní v III. fázi klinického zkoušení v léčbě osteoporózy u postmenopauzálních žen a v budoucnu by mohla být vhodným lékem v léčbě osteoporózy rovněž u nemocných DM 2. typu [59].

Identifikace nemocných DM s vysokým rizikem zlomeniny

DM 1. a 2. typu je nezávislým rizikovým faktorem pro nízkooenergetické zlomeniny. Zvýšené riziko zlomenin souvisí s nálezem snížených hodnot kostního minerálu u DM 1. typu, skutečné riziko zlomenin u DM 1. typu je však vyšší než jeho odhad z hodnot BMD. U DM 2. typu jsou hodnoty BMD normální nebo i zvýšené, proto hraje densitometrické vyšetření k identifikaci nemocných se zvýšeným rizikem zlomeniny omezené pouze omezenou roli. Periferní CT s vysokým rozlišením (HpQCT) prokazuje u pacientů s mikrovaskulárními komplikacemi zvýšenou kortikální porozitu, ale jde o metodu výzkumnou poskytující důležité poznatky o patofyziologii diabetické osteopatie, její širší zavedení do praxe však zatím možné není. Trabekulární kostní skóre (TBS) v oblasti bederní páteře je slibnou metodou, která v kombinaci s klasickou kostní densitometrií může poskytnout další informace týkající se rizika zlomenin [60]. Rizikové faktory osteoporotických zlomenin jsou diabetiků stejné jako v obecné populaci. DM 1. typu je zahrnut jako rizikový faktor zlomenin v nástroji pro odhad absolutního rizika zlomeniny FRAX v sekci sekundární osteoporóza. DM 2. typu však v kalkulaci odhadu absolutního rizika FRAX zahrnut není, proto je riziko zlomeniny odhadované pomocí tohoto nástroje podhodnoceno [61,62]. V současné době se jako vysoce rizikové jeví pacienti s diabetem a anamnézou prodělané nízkooenergetické zlomeniny (zvláště kyčle nebo obratlových těl), nebo ti, kteří mají hodnoty T-skóre v pásmu osteoporózy dle definice WHO.

Léčba osteoporózy u diabetes mellitus

Stejně jako v případě ostatních komplikací diabetu je na místě snaha o co nejlepší kompenzaci choroby, ačkoliv chybí přesvědčivá data, že by adekvátně vedená léčba snižovala riziko zlomenin. Existují však přesvědčivé důkazy o tom, že hyperglykemie zhoršuje funkci osteoblastů [63]. Špatná kompenzace diabetu zhoršuje odpověď osteoblastů a osteoklastů na 1,25 (OH)₂ vitamín D u DM 2. typu [64]. Špatná kontrola DM 1. typu u žen je spojena s nižšími hodnotami BMD především u krčku stehenní kosti, s nízkými hodnotami markerů osteogeneze (osteokalcin), ale s normálními markery osteoresorpce (N-telopeptid), což vede k negativní kostní bilanci [65]. Zlepšení kompenzace diabetu vede ke

zvýšení markerů kostního obrátu (jak osteoresorpce, tak novotvorby) u žen i mužů s DM, zřejmě zprostředkovaně cestou zvýšení hladiny inzulínu podobného růstového faktoru 1 (IGF-1) [66]. Zlepšení kompenzace špatně kontrolovaného DM 2. vede ke zvýšení hladiny osteokalcinu a poklesu markerů osteoresorpce [67]. Z obecných principů léčby osteoporózy jsou na prvním místě indikována nefarmakologická opatření, pravidelná pohybová aktivita a prevence pádu. Základem farmakoterapie je zajištění adekvátního příjmu kalcia (1 000–1 200 mg/den) a vitamínu D (800–1 000 IU/den). Existuje jen několik málo prací zabývajících se problematikou léčby osteoporózy u diabetiků [68–73]. V léčbě osteoporózy u diabetiků nemáme k dispozici vědecky podložená data dokazující snížení rizika zlomenin u této konkrétní populace. Léčba bisfosfonáty zvyšuje BMD u diabetiků ve stejném rozsahu jako nediabetiků. Ve studii FIT (Fracture Intervention Trial) nebyl pozorován rozdíl mezi diabetiky a nediabetiky při hodnocení změn BMD při podávání alendronátu [70]. Léčba alendronátem po dobu 3 let u starších žen s diabetem 2. typu vedla ke vzestupu BMD o 6,6 % v bederní páteři a k vzestupu BMD o 2,4 % v oblasti kyčle [71]. Jiná práce popsala zpomalení úbytku kostní hmoty v oblasti distálního předloktí a významné snížení markerů osteoresorpce při léčbě alendronátem u postmenopauzálních žen s diabetem 2. typu [72]. Jiní autoři však vzestup BMD u žen s DM 2. typu po menopauze léčebných bisfosfonáty po dobu téměř 5 let neprokázali [73]. Dlouhodobé účinky bisfosfonátů na denzitu kostního minerálu a na pevnosti kostí nebyly u DM 1. typu zkoumány. V studii MORE bylo při léčbě raloxifenem pozorováno snížení rizika zlomenin diabetiků srovnatelné s nediabetiky. Sledování efektu anabolických preparátů jako jsou analoga PTH a monoklonální protilátky proti sklerostinu je zatím omezeno pouze na zvířecí modely s diabetem. Nezodpovězená tak zůstává otázka, zda je u diabetiků výhodnější léčba osteoanabolická či léčba antiresorpční s přihlédnutím k mechanismu úbytku kostní hmoty [74,75].

Závěr

Diabetes mellitus je onemocnění, které vede k chronickým komplikacím, k nimž patří i diabetická osteopatie. Zvýšený výskyt zlomenin při srovnání s nediabetickou populací je pozorován především u DM 1. typu, hodnoty BMD jsou u diabetiků 1. typu sníženy, především v důsledku chybění anabolického vlivu inzulínu. U pacientů s DM 2. typu je riziko zlomenin zvýšeno také, přestože hodnoty BMD jsou při srovnání se zdravou populací stejné nebo vyšší. Celkový útlum kostní remodelace, poruchy kostní mikroarchitektoniky jsou schopny vysvětlit zvýšenou fragilitu kostí. Možnosti identifikace nemocných se zvýšeným rizikem zlomeniny jsou především u DM 2. typu omezené. Snaha o dosažení co nejlepší kontroly diabetu je obzvláště důležitá z důvodu prevence mikrovaskulárních komplikací diabetu (retinopatie, neuropatie), které mohou vést ke zvýšení rizika pádu a následně k vzniku zlomeniny. Pro použití klasických antiresorpčních i osteoanabolických léků v této specifické indikaci nejsou k dispozici žádné dlouhodobé údaje, účinnostní data jsou převzata s post-hoc analýz registračních studií u postmenopauzální osteoporózy. V bu-

doucnu by měly být provedeny studie, které by cíleně hodnotily ovlivnění rizika zlomenin při léčbě osteoporózy u DM 1. a 2. typu.

Literatura

- NIH Consensus Development Panel on Osteoporosis Prevention D and T. Osteoporosis prevention, diagnosis, and therapy. *JAMA* 2001;285:785–795.
- Jackuliak P, Payer J. Osteoporosis, fractures, and diabetes. *Int J Endocrinol* 2014; 2014:1–10.
- Loder RT. The influence of diabetes mellitus on the healing of closed fractures. *Clin Orthop Relat Res* 1988;210–216.
- Forsén L, Meyer HE, Midthjell K, and Edna TH. Diabetes mellitus and the incidence of hip fracture: results from the Nord-Trøndelag Health Survey. *Diabetologia* 1999;42:920–925.
- Janghorbani M, Feskanich D, Willett WC, Hu F. Prospective Study of Diabetes and Risk of Hip Fracture: The Nurses' Health Study. *Diabetes Care* 2006; 29:1573–1578.
- Bonds DE, Larson JC, Schwartz A V, Strotmeyer ES, Robbins J, Rodriguez BL et al. Risk of fracture in women with type 2 diabetes: the Women's Health Initiative Observational Study. *J Clin Endocrinol Metab* 2006;91:3404–3410.
- Vestergaard P. Discrepancies in bone mineral density and fracture risk in patients with type 1 and type 2 diabetes – a meta-analysis. *Osteoporos Int* 2007;18: 427–444.
- 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.
- Yamamoto M, Yamaguchi T, Yamauchi M, Kaji H, Sugimoto T. Diabetic patients have an increased risk of vertebral fractures independent of BMD or diabetic complications. *J Bone Miner Res* 2009;24:702–709.
- Rakel A, Sheehy O, Rahme E, Leloir J. Does diabetes increase the risk for fractures after solid organ transplantation? A nested case-control study. *J Bone Miner Res* 2007;22:1878–1884.
- Kemink SA, Hermus AR, Swinkels LM, Lutterman JA, Smals AG. Osteopenia in insulin-dependent diabetes mellitus: prevalence and aspects of pathophysiology. *J Endocrinol Invest* Kemink, S. A. Division of Endocrinology, University Hospital Nijmegen, The Netherlands.; 2000;23:295–303.
- Dooms L, Bouillon R, Ravltssin E. Influence of Age, Sex, and Insulin on Osteoblast Function: Osteoblast Dysfunction in Diabetes Mellitus. *J Clin Endocrinol Metab* 1995;80:1194–1202.
- Weber G, Beccaria L, de' Angelis M, Mora S, Galli L, Cazzuffi M et al. Bone mass in young patients with type I diabetes. *Bone Miner* 1990;8:23–30.
- Compston JE, Smith EM, Matthews C, Schofield P. Whole body composition and regional bone mass in women with insulin-dependent diabetes mellitus. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 1994;41:289–293.
- Mastrandrea LD, Wactawski-Wende J, Donahue RP, Hovey KM, Clark A, Quattrin T. Young women with type 1 diabetes have lower bone mineral density that persists over time. *Diabetes Care* 2008;31:1729–1735.
- 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;27:319–332.
- Majima T, Komatsu Y, Yamada T, Koike Y, Shigemoto M, Takagi C, Hatanaka I, Nakao K. Decreased bone mineral density at the distal radius, but not at the lumbar spine or the femoral neck, in Japanese type 2 diabetic patients. *Osteoporos Int* 2005;16:907–913.
- Shan PF, Wu XP, Zhang H, Cao XZ, Yuan LQ, Liao EY. Age-related boneminerale density, osteoporosis rate and risk of vertebral fracture in mainland Chinese women with type 2 diabetes mellitus. *J Endocrinol Invest* 2011;34:190–196.
- Yamamoto M, Yamaguchi T, Yamauchi M, Kaji H, Sugimoto T. Bone mineral density is not sensitive enough to assess the risk of vertebral fractures in type 2 diabetic women. *Calcif Tissue Int* 2007;80:353–358.
- Hamann C, Kirschner S, Günther K-P, Hofbauer LC. Bone, sweet bone—osteoporotic fractures in diabetes mellitus. *Nat Rev Endocrinol Nature Publishing Group*; 2012;8:297–305. 21. Khalil N, Sutton-Tyrrell K, Strotmeyer ES, Greendale G a., Vuga M, Selzer F et al. Menopausal bone changes and incident fractures in diabetic women: A cohort study. *Osteoporos Int* 2011;22:1367–1376.
- Schwartz AV, Ewing SK, Porzig AM, McCulloch CE, Resnick HE, Hillier T et al. Diabetes and change in bone mineral density at the hip, calcaneus, spine, and radius in older women. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2013;4:1–9.
- Hamilton EJ, Rakic V, Davis W, Paul Chubb S, Kamber N, Prince RL et al. A five-year prospective study of bone mineral density in men and women with diabetes: the Fremantle Diabetes Study. *Acta Diabetol* 2012;49:153–158.
- Vasilkova O, Mokhort T, Sanec I, Sharshakova T, Hayashida N, Takamura N. Testosterone is an independent determinant of bone mineral density in men with type 2 diabetes mellitus. *Clin Chem Lab Med* 2011;49:99–103.
- Hadjidakis DI, Androulakis II, Mylonakis AM, Sfakianakis ME, Raptis E, Papaefstathiou G et al. Diabetes in postmenopause: different influence on bone mass according to age and disease duration. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2009; 117:199–204.
- Di Somma C, Rubino M, Faggiano A et al. Spinal deformity index in patients with type 2 diabetes. *Endocrine* 2013;43:651–658.
- Anaforoglu I, Nar-Demirer A, Bascil-Tutuncu N, Ertorer ME. Prevalence of osteoporosis and factors affecting bone mineral density among postmenopausal Turkish women with type 2 diabetes. *J Diabetes Complic* 2009;23:12–17.
- Strotmeyer ES, Cauley JA, Schwartz AV, et al. Diabetes is associated independently of body composition with BMD and bone volume in older white and black men and women: the Health, Aging, and Body Composition Study. *J Bone Miner Res* 2004;19:1084–1091.
- Schaffler MB, Burr DB. Stiffness of compact bone: effects of porosity and density. *J Biomech* 1988;21:13–16.
- Seeman E. Is a change in bone mineral density a sensitive and specific surrogate of anti-fracture efficacy? *Bone* 2007;41:308–317.
- Holzer G, von Skrbensky G, Holzer LA, Pichl W. Hip fractures and the contribution of cortical versus trabecular bone to femoral neck strength. *J Bone Miner Res* 2009;24:468–474.
- MacNeil JA, Boyd SK. Accuracy of high-resolution peripheral quantitative computed tomography for measurement of bone quality. *Med Eng Phys* 2007; 29:1096–1105.
- Patsch JM, Burghardt AJ, Yap SP et al. Increased cortical porosity in Type 2 diabetic postmenopausal women with fragility fractures. *J Bone Miner Res*;28: 313–324.
- Shanbhogue VV, Hansen S, Frost M, Jørgensen NR, Hermann AP, Henriksen JE, Brixen K. Compromised cortical bone compartment in type 2 diabetes mellitus patients with microvascular disease. *Eur J Endocrinol* 2015;174:115–124.
- Burghardt AJ, Issever AS, Schwartz AV et al. High-resolution peripheral quantitative computed tomographic imaging of cortical and trabecular bone microarchitecture in patients with type 2 diabetes mellitus. *J Clin Endocrinol Metab* 2010; 95:5045–5055.
- Shanbhogue VV, Hansen S, Jørgensen NR, Brixen K, Gravholt CH. Bone Geometry, Volumetric Density, Microarchitecture, and Estimated Bone Strength Assessed by HR-pQCT in Klinefelter Syndrome. *J Bone Miner Res* 2014;29: 2474–2482.
- Leslie WD, Aubry-Rozier B, Lamy O, Hans D. TBS (trabecular bone score) and diabetes-related fracture risk. *J Clin Endocrinol Metab* 2013;98:602–609.
- Abdalahman N, McComb C, Foster JE, McLean J, Lindsay RS, McClure J et al. Deficits in Trabecular Bone Microarchitecture in Young Women With Type 1 Diabetes Mellitus. *J Bone Miner Res* 2015;30:1386–1393.
- Rakel A, Sheehy O, Rahme E, LeLorier J. Osteoporosis among patients with type 1 and type 2 diabetes. *Diabetes Metab* 2008;34:193–205.
- Oz SG, Guven GS, Kilicarslan A, Calik N, Beyazit Y, Sozen T. Evaluation of bone metabolism and bone mass in patients with type-2 diabetes mellitus. *J Natl Med Assoc* 2006;98:1598–1604.
- Dobnig H, Piswanger-Solkner JC, Roth M, Obermayer-Pietsch B, Tiran A, Strele A, Maier E, Maritschnegg P, Sieberer C, Fahrleitner-Pammer A. Type 2 diabetes mellitus in nursing home patients: effects on bone turnover, bone mass, and fracture risk. *J Clin Endocrinol Metab* 2006;91:3355–3363.
- Krakauer JC, McKenna MJ, Buderer NF, Rao DS, Whitehouse FW, Parfitt AM. Bone loss and bone turnover in diabetes. *Diabetes* 1995;44:775–782.
- Gerdhem P, Isaksson A, Akesson K, Obrant KJ. Increased bone density and decreased bone turnover, but no evident alteration of fracture susceptibility in elderly women with diabetes mellitus. *Osteoporos Int* 2005;16:1506–1512.
- Clemens TL, Karsenty G. The osteoblast: An insulin target cell controlling glucose homeostasis. *J. Bone Miner Res* 2011;26:677–680.
- Yamamoto M, Yamaguchi T, Nawata K, Yamauchi M, Sugimoto T. Decreased PTH levels accompanied by low bone formation are associated with vertebral fractures in postmenopausal women with type 2 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab* 2012;97:1277–1284.
- Verhaeghe J, Visser WJ, Einhorn TA, Bouillon R. Osteoporosis and diabetes: Lessons from the diabetic BB rat. *Horm Res* 1990; 34:245–248.
- Silva MJ, Brodt MD, Lynch MA, McKenzie JA, Tanouve KM, Nyman JS, Wang X. Type 1 diabetes in young rats leads to progressive trabecular bone loss, cessation of cortical bone growth, and diminished whole bone strength and fatigue life. *J Bone Miner Res* 2009; 24:1618–1627.
- Krakauer JC, McKenna MJ, Buderer NF, Rao DS, Whitehouse FW, Parfitt AM. Bone loss and bone turnover in diabetes. *Diabetes* 1995;44:775–782.
- Bouillon R. Diabetic bone disease. *Calcif Tissue Int* 1991 49:155–160.
- McNair P. Bone mineral metabolism in human type 1 (insulin dependent) diabetes mellitus. *Dan Med Bull* 1988 35:109–121.
- Armas LAG, Akhter MP, Drincic A, Recker RR. Trabecular bone histomorphometry in humans with Type 1 Diabetes Mellitus. *Bone* 2012;50:91–96.
- Gennari L, Merlotti D, Valenti R, Ceccarelli E, Ruvio M, Pietrini MG, Capodarca C, Franci MB, Campagna MS, Calabro A, Cataldo D, Stolkakis K, Dotta F, Nuti R. Circulating sclerostin levels and bone turnover in type 1 and type 2 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab* 2012;97:1737–1744.
- Gaudio A, Privitera F, Battaglia K, Torrisi V, Sidoti MH, Pulvirenti I, et al. Sclerostin levels associated with inhibition of the Wnt/ β -catenin signaling and reduced bone turnover in type 2 diabetes mellitus. *J Clin Endocrinol Metab* 2012; 97:3744–3750.
- Ardawi MS, Akhtar DH, Alshaikh A et al. Increased serum sclerostin and decreased serum IGF-1 are associated with vertebral fractures among postmenopausal women with type-2 diabetes. *Bone* 2013;56:355–362.
- Gennari L, Merlotti D, Valenti R, Ceccarelli R, Ruvio M, Pietrini MG, et al. Circulating sclerostin levels in type 1 and type 2 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab* 2012;97:1737–1744.

56. Yamamoto M, Yamauchi M, Sugimoto T. Elevated sclerostin levels are associated with vertebral fractures in patients with type 2 diabetes mellitus. *J Clin Endocrinol Metab* 2013;98:4030–4037.
57. Morales-Santana S, Garcia-Fontana B, Garcia-Martin A, RozasMoreno P, Garcia-Salced JA, Reyes-Garcia R, et al. Atherosclerotic disease in type 2 diabetes is associated with an increase in sclerostin levels. *Diabetes Care* 2013;36:1667–1674.
58. Hamann C, Rauner M, Höhna Y et al. Sclerostin antibody treatment improves bone mass, bone strength, and bone defect regeneration in rats with type 2 diabetes mellitus. *J Bone Miner Res* 2013;28:627–638.
59. ClinicalTrials.gov [homepage on the Internet]. Romosozumab. ClinicalTrials.gov A service of the US National Institutes of Health. Available from: <http://clinicaltrials.gov/ct2/results?term=romosozumab&Search=Search>. Accessed February 11, 2015.
60. Inzerillo AM, Epstein S. Osteoporosis and diabetes mellitus. *Rev Endocr Metab Disord* 2004;53:261–268.
61. 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: 2184–2192.
62. Giangregorio LM, Leslie WD, Lix LM et al. FRAX underestimates fracture risk in patients with diabetes. *J Bone Miner Res* 2012;27:301–308.
63. Leslie WD, Rubin MR, Schwartz AV, Kanis JA. Type 2 diabetes and bone. *J Bone Miner Res* 2012;27:2231–2237.
64. Inaba M, Terada M, Koyama H, et al. Influence of high glucose on 1,25-dihydroxyvitamin D3-induced effect on human osteoblast-like MG-63 cells. *Journal of Bone and Mineral Research* 1995;10:1050–1056.
65. Inaba M, Nishizawa Y, Mita K et al. Poor glycemic control impairs the response of biochemical parameters of bone formation and resorption to exogenous 1,25-Dihydroxyvitamin D3 in Patients with Type 2 Diabetes. *Osteoporosis International* 1999;9:525–531.
66. Danielson KK, Elliott ME, LeCaire T, Binkley, Palta M. Poor glycemic control is associated with low BMD detected in premenopausal women with Type 1 Diabetes. *Osteoporosis International* 2009;20:923–933.
67. Rosato MT, Schneider SH, Shapses SA. Bone turnover and insulinlike growth factor I levels increase after improved glycemic control in noninsulin-dependent diabetes mellitus. *Calcified Tissue International* 1998;63:107–111.
68. Okazaki R, Totsuka Y, Hamano K, et al. Metabolic improvement of poorly controlled noninsulin-dependent diabetes mellitus decreases bone turnover. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 1997;82:2915–2920.
69. Dawson-Hughes B, Mithal A, Bonjour JP et al. IOF position statement: vitamin D recommendations for older adults. *Osteoporosis International* 2010;21:1151–1154.
70. Rizzoli R, Boonen S, Brandi ML et al. Vitamin D supplementation in elderly or postmenopausal women: a 2013 update of the 2008 recommendations from the European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis and Osteoarthritis (ESCEO). *Curr Med Res Opin.* 2013;29:305–313.
71. Murphy MG, Weiss S, McClung M, Schnitzer T, Cerchio K, Connor J et al. Effect of alendronate and MK-677 (a growth hormone secretagogue), individually and in combination, on markers of bone turnover and bone mineral density in postmenopausal osteoporotic women. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86:1116–1125.
72. Keegan TH, Schwartz A V, Bauer DC, Sellmeyer DE, Kelsey JL. Effect of alendronate on bone mineral density and biochemical markers of bone turnover in type 2 diabetic women: the fracture intervention trial. *Diabetes Care* 2004;27: 1547–1553.
73. Ikeda T. Long-Term Effect of Alendronate on Bone Mineral Density in Postmenopausal Type 2 Diabetes Mellitus. *J Diabetes Metab* 2012;01:2–5.
74. 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;24:1314–1320.
75. Hamann C, Rauner M, Höhna Y, Bernhardt R, Mettelsiefen J, Goettsch C, Günther KP, Stolina M, Han CY, Asuncion FJ, Ominsky MS, Hofbauer LC. Sclerostin antibody treatment improves bone mass, bone strength, and bone defect regeneration in rats with type 2 diabetes mellitus. *J Bone Miner Res* 2013;28: 627–638.