

Efekt antidiabetickej liečby na kosť

Peter Jackuliak, Martin Kužma, Juraj Payer

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

Súhrn

Diabetes mellitus a osteoporóza sú závažné chronické ochorenia s narastajúcou incidenciou a významne ovplyvňujúce morbiditu a mortalitu pacientov. V súčasnosti máme mnohé účinné a bezpečné antidiabetiká, ktoré dokážu zlepšiť glykemickú kompenzáciu diabetika a redukovat' výskyt diabetických komplikácií. V rámci manažmentu diabetika treba brať do úvahy ale efekt antidiabetík na kostný metabolizmus a riziko fraktúr. Zvýšené riziko fraktúr bolo už dávno popisované pri liečbe glitazónmi, hlavne u postmenopauzálnych žien. Avšak aj liečba sulfonylureovými preparátmi môže mať negatívny dopad na kosť. Tieto výsledky podmienili aj hodnotenie efektu nových preparátov (inkretíny a SGLT2 inhibítory) na kostný metabolizmus. Cieľom tohto prehľadu je zosumarizovať aktuálne poznatky o efekte antidiabetickej terapie na kostný metabolizmus a na fraktúry. A taktiež sa pokúsiť vytvoriť algoritmus osteologického manažmentu pacienta s diabetes mellitus 2. typu.

Kľúčové slová: antidiabetická terapia – diabetes mellitus – osteoporóza – riziko osteoporotickej fraktúry

Antidiabetic drugs and their effect on bone

Summary

It is well established that osteoporosis and diabetes are prevalent diseases with significant associated morbidity and mortality. Patients with diabetes mellitus are at an increased risk of bone fractures. Today we have several groups of effective and safe antidiabetic drugs, which are very given often in combination. Although diabetes-related complications are important in the etiology, the effects of medications on bone metabolism and fracture risk should not be neglected, because the diabetes medication may affect also bone health and fracture risk. Increased risk of fracture has been identified with use of thiazolidinediones, most definitively in women. Also treatment with sulfonyleureas can have negative adverse effect on bone. One consequence of these findings has been greater attention to fracture outcomes in trials of new diabetes medication (incretins and SGLT2 inhibitors). The aim of the review is to summarize effects of antidiabetic treatment on bone – bone mineral density, fractures and bone turnover markers. The authors also try to recommend a strategy how to treat a diabetic patient regarding the risk of osteoporotic fractures.

Key words: antidiabetic drugs – diabetes mellitus – fracture risk – osteoporosis

Úvod

Osteoporóza a metabolické ochorenia kostí sa považujú za komorbidity, ktoré sa často vyskytujú u pacientov s diabetes mellitus (DM). Podľa niektorých údajov je osteoporóza jednou z chronických komplikácií DM. Tak samotný DM ako aj diabetické komplikácie ovplyvňujú kosť a vedú ku kostným zmenám [1,2]. U oboch typov DM (1. aj 2. typ) je dokázaný zvýšený výskyt osteoporotických fraktúr, čo môže tiež ovplyvňovať morbiditu a mortalitu, ako aj kvalitu života diabetikov [3,4]. U pacientov s DM 1. typu (DM1T) je znížená kostná hustota, čím je vysvetliteľný vyšší výskyt fraktúr. Avšak pacienti s DM 2. typu (DM2T) majú kostnú hustotu často v pásme normy, alebo len mierne zníženú (do pásma osteopénie), a napriek tomu majú zvýšené riziko osteoporotických fraktúr, ktoré sa vysvetľuje zmenami kvality kosti [5–7].

Základom manažmentu diabetických komplikácií, a teda aj kostných diabetických komplikácií je dosiahnutie optimálnej glykemickej kompenzácie. Mnohé účinné antidiabetiká môžu ale ovplyvňovať kostný metabolizmus, a to ako pozitívne, tak aj negatívne [8]. Za posledné roky narastá počet údajov o vplyve antidiabetík na kostnú hustotu a riziko fraktúr [9–11]. Problémom klinickej praxi na hodnotenie efektu antidiabetík na kosť je fakt, že veľká väčšina pacientov má kombinovanú antidiabetickú liečbu [12]. 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 antidiabetiká majú signifikantný vplyv na výskyt osteoporotických fraktúr, ako aj vplyv na 10-ročné riziko vzniku osteoporotickej fraktúry hod-

notenej pomocou FRAX® (Fracture Risk Assessment Tool) [13,14], tab. 1.

Antidiabetiká s vplyvom na kostný metabolizmus

Metformín

Je dokázané, že metformín, ako základný liek manažmentu DM2T, zvyšuje proliferáciu a diferenciáciu osteoblastov a potencuje tvorbu kolagénu typu 1. Na druhej strane inhibuje diferenciáciu adipocytov [18,19]. Početné štúdie preukázali benefity proosteogénny vplyv metformínu in vitro. Je nutné ale podotknúť, že existujú aj štúdie, v ktorých efekt metformínu na kosť a diferenciáciu kostných buniek bol neutrálny [20]. Zaujímavé sú výsledky nedávnych štúdií na animálnych modeloch, v ktorých metformín zlepšoval regeneračnú schopnosť kosti, zvyšoval reparačné procesy a pozitívne vplýval na mikroarchitektoniku kosti [21,22]. V patogenéze kostných zmien u diabetikov sa zdôrazňuje aj negatívny vplyv akumulácie koncových produktov glykácie – AGEs (advanced glycation end products) na kosť aj na kolagén. Táto akumulácia narastá vekom a samozrejme významne závisí od glykemickej kompenzácie [23]. Liečba metformínom dokáže in vitro znížiť vystimulovanú osteoformáciu v dôsledku AGEs [24,25]. Analýza Rochester kohorty potvrdila, že metformín dokáže znížiť riziko fraktúr u pacientov s DM2T (hazard ratio 0,7) [24]. Aj keď iná štúdia ADOPT (A Diabetes Outcome Progression Trial) tento benefity efekt metformínu na znižovanie rizika fraktúr nepotvrdila [26], ale ukázala, že metformín znižuje markery kostného obratu [27].

Výsledky štúdií vplyvu metformínu na kostný metabolizmus sú stále nejednoznačné [28], avšak sumárne môžeme tvrdiť, že zlepšuje kostnú hustotu a negatívne neovplyvňuje riziko fraktúr. Zároveň pri jeho komplexnom pôsobení pozitívne ovplyvňuje iné diabetické komplikácie, a tým prispieva aj k redukcii iných rizikových faktorov vzniku osteoporotických fraktúr.

Sulfonylureové preparáty

Tieto antidiabetiká účinne znižujú glykémiu a sú často používané ako druholíniová terapia (po metformíne). Údaje o ich efekte na kosť sú rozporuplné a limitované. Samo-

zrejme dosiahnutie optimálnej glykemickej kompenzácie bude mať pozitívny efekt aj na kostný metabolizmus, najmä cez zvýšenie sekrécie IGF1 [29]. Štúdia ADOPT a Rochesterova kohorta preukázali, že liečba glyburidom neovplyvňovala ani kostnú hustotu ani riziko fraktúr [24,26]. Liečba glyburidom v uvedených štúdiách znižovala osteoformačné markery [27]. Metha et al na kongrese ADA v roku 2014 prezentoval 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 [30,31].

Na základe starších údajov majú sulfonylureové preparáty neutrálny vplyv na kostný metabolizmus (kostnú hustotu a markery kostného obratu). Avšak vzhľadom na novšie údaje o zvýšenom riziku osteoporotických fraktúr by sa u rizikových skupín diabetikov (riziko osteoporózy) ich použitie malo prehodnotiť. Nevýhodou je aj zvýšené riziko hypoglykémii u daných preparátov a s tým súvisiace vyššie riziko pádov, ako dôležitého faktoru vzniku osteoporotickej zlomeniny.

Glitazóny (tiazolidíndióny)

Glitazóny zvyšujú inzulínovú senzitivitu, pretože pôsobia ako aktivátory PPAR γ (peroxisome proliferator-activated receptor gamma). PPAR γ sú tiež exprimované v kostnej dreni, na osteoblastoch i osteoklastoch a majú dôležitú úlohu v procese diferenciácie prekursorových buniek na osteoblasty [32]. V dôsledku ich pôsobenia je negatívne ovplyvnená kostná formácia. Glitazóny taktiež zvyšujú adipozitu kosti, znižujú aromatazovú aktivitu, potencujú diferenciáciu osteoklastov, čo všetko vedie k zvýšenému odbúravaniu kostnej hmoty [33,34].

Rosiglitazón u postmenopauzálnych žien viedol k zníženiu kostnej hustoty (BMD – bone mineral density) o 2,56 % v oblasti krčka femuru a o 2,18 % v oblasti lumbálnej chrbtice [32]. Taktiež metaanalýza dlhodobého efektu glitazónov na kosť potvrdila zníženie kostnej hustoty u žien (ale nie u mužov) tak u rosiglitazónu ako aj u pioglitazónu [34].

Tab. 1. Efekt antidiabetík na kostný metabolizmus [15–17]

antidiabetikum	markery kostného obratu		BMD	riziko fraktúr
	osteoformačné	osteoresorpčné		
inzulín	??	??	↑	↓ ↔
sulfonylureové preparáty	↑ ↔	↓ ↔	??	↔
metformín	↓ ↔	↓ ↔	↑ ↔	↓ ↔
tiazolidíndióny	↓↓ ↔	↑↑ ↔	↓↓ ↔	↑↑
agonisty GLP1 receptoru	↔	↓↓	↑ ↔	↔ ??
DPP4 inhibitory	↓ ↔	↔	??	↓ ↔
SGLT2 inhibitory	↔	↔	↔	↑ ↔

↔ neutrálny efekt ↓ pokles ↑ nárast

Vzhľadom na to, že glitazóny znižujú kostnú hustotu a zvyšujú riziko osteoporotických fraktúr, by sa nemali používať na liečbu DM u postmenopauzálnych žien a všetkých pacientov so zvýšeným rizikom osteoporózy.

Vyvíjajú sa ale nové analógy tiazolidindiónov s nízkou afinitou k PPAR γ , ktoré by mohli mať neutrálny vplyv z pohľadu kostného metabolizmu [35].

Inkretíny

Zistenie, že enterálne podanie glukózy je väčším inzulínotropným stimulom ako intravenózne podanie, viedlo k ďalšiemu sledovaniu tzv. inkretínového efektu. U diabetikov bol popísaný znížený inkretínový efekt. Preto jeho možné ovplyvnenie predstavuje dôležitú terapeutickú možnosť v liečbe DM2T [36,37]. Inkretínová liečba zahŕňa 2 skupiny antidiabetík – agonisty GLP1 receptoru (GLP1RAs) a inhibítory dipeptidyl-peptidázy 4 (DPP4i). Na animálnych modeloch sa ukázalo, že po príjme stravy dochádza k útlmu kostnej resorpcie. Zodpovednosť sa už dávno pripisovala práve hormónom, ktoré sa uvoľnia po príjme stravy – glukagónu podobný peptid 1 (GLP1) a žalúdočný inhibičný polypeptid (gastric inhibitory polypeptide – GIP). Teda deficit inkretínov môže negatívne ovplyvňovať kostný obrat. Štúdie preukázali, že GLP1, ale aj iné inkretíny (GIP a GLP2) môžu mať pozitívny efekt – antiresorpčný a osteoanabolický. Mechanizmus zahŕňa rôzne metabolické cesty – Wnt/ β -catenin, OPG/RANKL (osteoprotegerin/receptor activator of nuclear factor κ -B ligand) či pôsobenie sklerostínu (schéma 1) [38]. Receptory pre GIP a GLP sa nachádzajú aj na osteoblastoch a aj na osteoklastoch.

Na animálnych modeloch sa preukázalo, že genetické poruchy GLP1 receptoru vedú ku kortikálnej osteopénii a zvyšujú fragilitu kostí v dôsledku zvýšenia osteoresorpcie osteoklastami a zníženia hladiny kalcitonínu [39]. GLP1 agonista exendín-4 vedie k poklesu osteoresorpčných markerov a zvýšeniu osteoformačných markerov [40,41]. Účinok inkretínov u ľudí skúmal Henriksen et al, ktorý preukázal zníženie osteoresorpcie po podaní GLP [42,43]. Iné štúdie preukázali, že dlhodobé podávanie GLP1 agonistu exenatidu nevedie k zvýšenému riziku fraktúr [44]. Nedávno Mabileau et al vo svojej práci ukázali, že exenatid a liraglutid ne-

ovplyvňujú riziko osteoporotickej fraktúry u DM2T [45]. Tento výsledok potvrdili aj ďalšie práce, či analýzy národných registrov [46,47].

Metaanalýza 28 štúdií o efekte inhibítorov DPP4 na kosť preukázala 40% redukciu fraktúr u pacientov liečených inhibítormi DPP4 v porovnaní s placebom či inými antidiabetikami [48]. Nedávno Josse et al analyzoval incidenciu fraktúr v štúdií TECOS (Trial Evaluating Cardiovascular Outcomes with Sitagliptin). Výskyt fraktúr bol v 2,6 % z celého súboru, pričom bol asociovaný s prítomnosťou DM, avšak nebol vo vzťahu k liečbe sitagliptínom [49].

Na základe údajov z experimentálnych ale aj humánnych modelov môžeme tvrdiť, že inkretíny majú aj mnohé „extraglykemické“ benefity a jedným z nich je pozitívny vplyv na kostný metabolizmus, a to priamo alebo nepriamo (napr. cez C-bunky štítnej žľazy a kalcitonín) – potencujú osteoformáciu a inhibujú osteoresorpciu (schéma 2). Z klinického pohľadu používanie agonistov GLP1 receptorov a inhibítorov DPP4 má benefičný vplyv na kostnú hustotu a minimálne neutrálny vplyv na riziko fraktúr.

Schéma 2. Efekt inkretínov na kostný metabolizmus

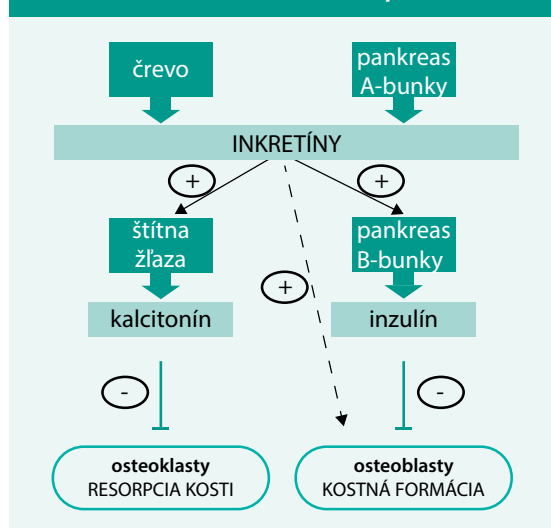


Schéma 1. Úloha Wnt-signálnej cesty v regulácii diferenciácie kostných buniek

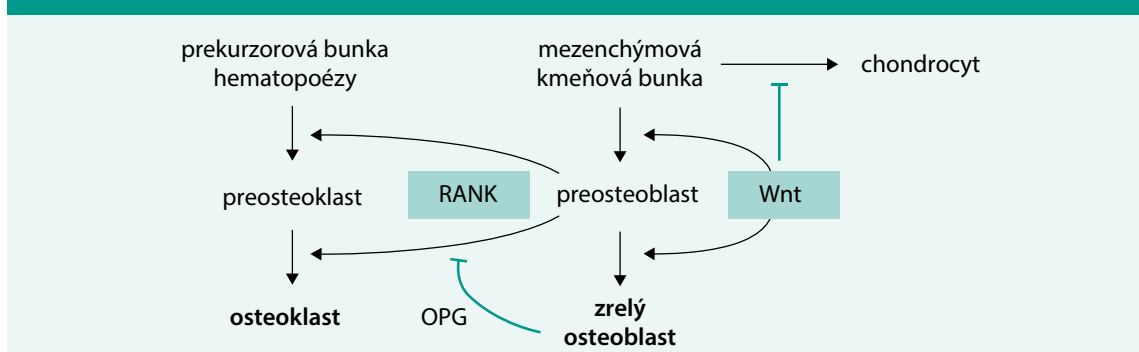
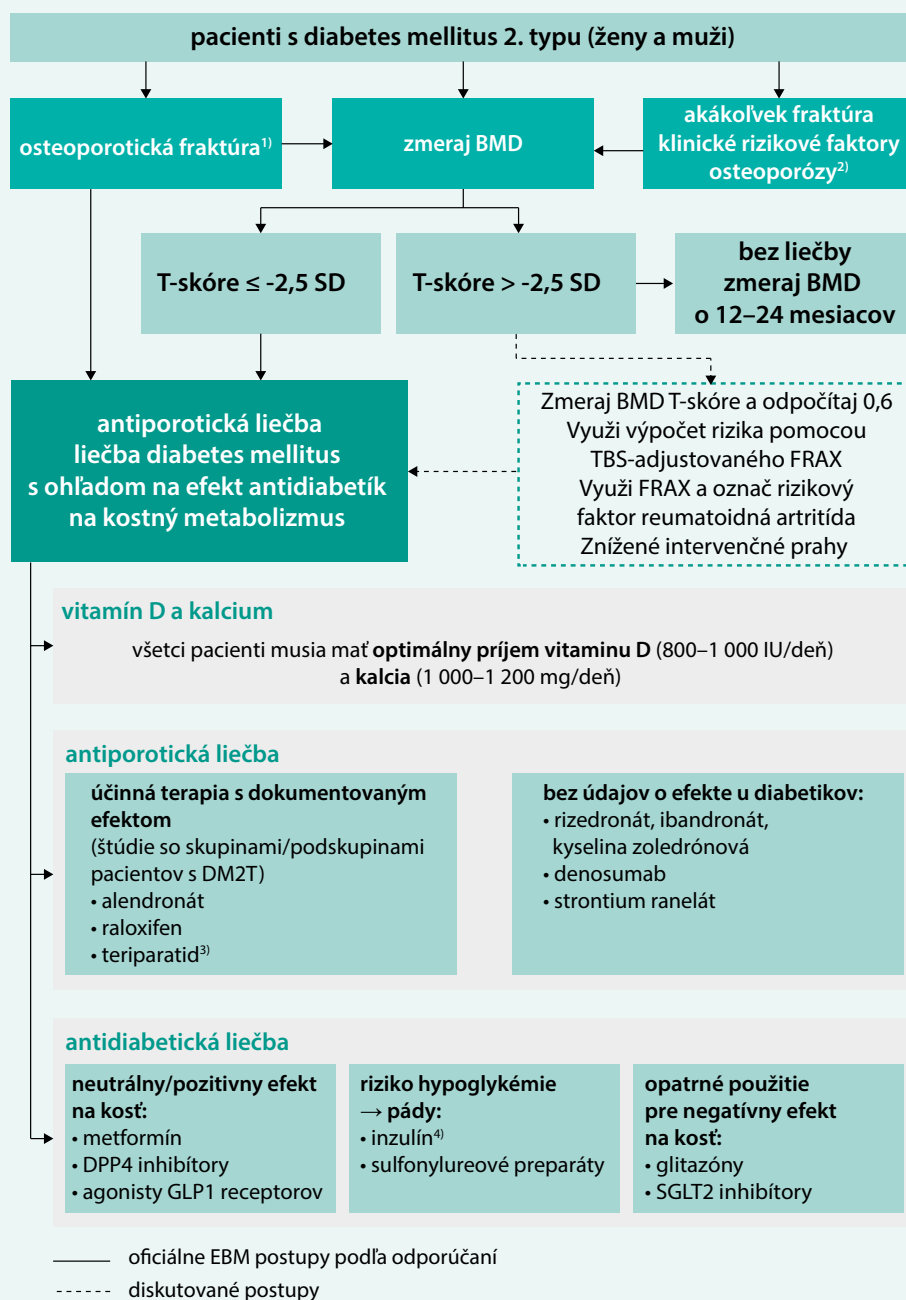


Schéma 3. Odporúčaný „osteologický“ algoritmus manažmentu diabetika s DM2T

**Vysvetlivky:**

¹⁾Osteoporotické fraktúry – „fragility“ fraktúry, nízko-energetické fraktúry – typické ako bedro, chrbtica, distálne predlaktie. Diabetici majú ale zvýšené riziko aj iných fraktúr – členok, ramenná kosť, panva.

²⁾Klinické rizikové faktory pre osteoporózu: ženy vo veku nad 50 rokov; muži vo veku nad 65 rokov; predchádzajúca zlomenina; rodinná anamnéza fraktúry bedra; alkohol; fajčenie; kortikoterapia; hypogonadizmus; riziko pádov; liečba inzulínom

³⁾Teriparatid je indikovaný podľa špecifických indikačných kritérií pre osteoanabolickú terapiu u ťažkej osteoporózy.

⁴⁾Ak je liečba inzulínom indikovaná/potrebná hneď na úvod liečby DM sa jeho použitie odporúča aj ako prvotná terapia (z osteologického a komplexného hľadiska benefit prevažuje riziko). Pacienti liečení inzulínom majú vyššie riziko pádov, epizódy hypoglykémii, majú závažnejšiu a ťažšiu formu DM s rozvinutými komplikáciami a inými komorbiditami → všetky tieto faktory zvyšujú riziko osteoporotických fraktúr

DPP4 – dipeptidyl-peptidáza 4 GLP1 – glucagon like peptide 1 SGLT2 – sodium-glucose cotransporter 2

Selektívne inhibítory nátrium-glukózového kotransportéra 2

U DM2T je zvýšená reabsorpcia glukózy v proximálnom tubule obličky v dôsledku toho, že dochádza k zníženiu počtu SGLT2 v epiteli tubulov. Je to adaptácia na zvýšenú ponuku glukózy v primárnom ultrafiltráte. Inhibícia týchto kotransportérov 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 [50,51]. Dapagliflozín nemal žiadny vplyv na zmeny markerov kostného obratu u postmenopauzálnych žien [52]. Avšak nedávno publikované práce preukázali zvýšený výskyt fraktúr pri užívaní dapagliflozínu a kanagliflozínu [53,54]. Americká lieková agentúra FDA (Food and Drug Administration) vydala v novembri roku 2015 varovanie ohľadne zvýšeného rizika fraktúr pri liečbe kanagliflozínom. V štúdiách kanagliflozín dokonca zvyšoval kostný obrat [55,56]. Patofyziologicky sa vplyv inhibítorov SGLT2 na kosť dá vysvetliť jednak priamym efektom na resorpciu kalcia a fosfátov, ale aj mnohými nepriamymi vplyvmi. SGLT2 inhibícia zvyšuje influx (vtok) fosfátov, a teda zvyšuje sérovú hladinu fosforu, čo môže stimulovať sekréciu parathormónu a viesť k osteoresorpcii [57]. Zníženie hmotnosti môže mať tiež negatívny vplyv na kostnú hustotu [58]. Pokles hmotnosti vedie k zmenám mechanickej záťaže na kosť, ale taktiež môže viesť k redukcii aktivity aromatázy a teda zníženiu hladín estrogénov [59–61].

Inhibítory SGLT2 sú novou a účinnou modalitou liečby DM2T, avšak z osteologického hľadiska predstavujú nevhodnú liečbu, ktorá zvyšuje riziko fraktúr. Preto použitie u rizikových skupín by sa malo zvažovať.

Inzulín

Znížený „peak bone mass“ u DM1T viedol k hypotéze, že inzulín má dôležitý osteoanabolický efekt na kosť [62–64]. Thraill et al. potvrdil tento anabolický vplyv inzulínu na osteoblasty (v dôsledku dôkazu inzulínových receptorov na ich povrchu) [65]. 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 procese diferenciácie osteoblastov [67,68]. Inzulín ale zasahuje aj do mnohých iných metabolických cyklov, ktoré súvisia s kostným metabolizmom, napr. Wnt/ β -catenin signalizácia či metabolizmus kostného morfogenetického proteínu 2 (bone morphogenetic protein 2 – BMP2) [67]. Leidig-Bruckner et al. zistili, že nebol rozdiel v BMD u pacientok s DM2T liečených diétou alebo perorálnymi antidiabetikami (PAD) alebo inzulínom. Avšak u mužov liečených inzulínom bola hodnota BMD signifikantne znížená – LS-MEAN \pm SD (Least Significant Change – Mean + Standard Deviation – priemerná najnižšia signifikantná zmena kostnej denzity so štandardnou odchýlkou); femoral neck – BMD $0,86 \pm 0,02$ g/cm²; lumbal

spine – BMD $1,035 \pm 0,02$ g/cm² [69]. Taktiež aj niektoré iné štúdie potvrdili zvýšený výskyt vertebrálnych fraktúr u pacientov s DM2T liečených inzulínom [70]. Treba si ale uvedomiť, že pacienti s DM2T liečení inzulínom sú väčšinou pacienti s dlhším trvaním DM a/alebo diabetickejšími komplikáciami. Inzulinoterapia je asociovaná aj s vyšším výskytom hypoglykemických epizód, ktoré zvyšujú riziko pádov, a tým prispievajú k zvýšenému riziku fraktúr [4,71].

Na druhej strane zlepšenie glykemickej kompenzácie dosiahnutej inzulinoterapiou viedlo zlepšeniu diabetickejších komplikácií a k redukcii pádov [72].

Inzulín ako základný a najúčinnjší liek diabetológie má osteoanabolický vplyv. Jeho podávanie vysoko prevažuje všetky riziká z osteologického hľadiska. Nejednoznačné výsledky u DM2T súvisia viac s inými faktormi prispievajúcimi k riziku fraktúr a zmenám kostného metabolizmu (diabeticke komplikácie a komorbidity, pády a iné).

Záver

Na základe vyššie uvedených dostupných údajov o efekte antidiabetík na kosť sme vytvorili algoritmus manažmentu osteoporózy u pacientov s DM2T (schéma 3).

V prvom kroku je nutné identifikovať rizikového pacienta. Základným diagnostickým kritériom je denzitometrické vyšetrenie a/alebo prítomnosť osteoporotickej fraktúry. Okrem toho máme aj iné nástroje na identifikáciu rizikových skupín diabetickejších 2. typu – modifikovaný FRAX, modifikovanie nameraných hodnôt T-skóre a.i. Tieto zatiaľ ešte nie sú ale v oficiálnych odporúčaniach.

Pri zistení osteoporózy je základom adekvátna suplementácia kalcia a vitamínu D. U zrejmej osteoporózy (T-skóre $\leq -2,5$ SD) a/alebo prítomnej osteoporotickej fraktúry je indikovaná aj antiporotická liečba. Keďže sú u diabetickejších znížené markery kostného obratu, zvažovalo sa či je antiresorpčná terapia vhodnou voľbou [73]. Výsledky štúdií efektu antiresorpčnej terapie u diabetickejších sú nejednoznačné a pomerne limitované. Štúdia FIT (Fracture Intervention Trial) preukázala, že alendronát je rovnako efektívny u žien diabetickejších aj nediabetickejších [74]. Analýza podskupiny štúdie RUTH (Raloxifene Use for the Heart Trial) tiež potvrdila, že raloxifén redukuje riziko fraktúr u diabetickejších rovnako ako u nediabetickej populácie [75]. Čiže bisfosfonáty a raloxifén sa javia ako účinné antiporotiká pre pacientov s DM [76]. Post-hoc analýza štúdie DANCE (The Direct Assessment of Non-vertebral Fractures in Community Experience) skúmala efekt osteoanabolických liečby teriparatidom u diabetickej populácie. Počas liečby došlo u diabetickejších k zníženiu incidencie nonvertebrálnych fraktúr, zvýšeniu BMD a ústupu bolesti chrbta [77].

Samozrejme základom manažmentu diabetickejších komplikácií je dosiahnutie adekvátnej glykemickej kompenzácie. Pri liečbe treba brať do úvahy aj efekt antidiabetík na kosť. Na základe teraz dostupných faktov môžeme tvrdiť, že metformín a inkretíny sú z kostného pohľadu benefitnejšie než glitazóny, sulfonyleureové preparáty či SGLT2 inhibítory. Liečbu inzulínom napriek

nejednoznačným výsledkom tiež možno považovať za benefičnú a môže viesť aj k zlepšeniu kostného zdravia diabetika.

Literatúra

- Kurra S, Siris E. Diabetes and bone health: the relationship between diabetes and osteoporosis-associated fractures. *Diabetes Metab Res Rev* 2011; 27(5): 430–435. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1002/dmrr.1197>>.
- Jackuliak P, Payer J. Osteoporosis, Fractures, and Diabetes. *Int J Endocrinol* 2014; 2014: 820615. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1155/2014/820615>>.
- Nazrun AS, Tzar MN, Mokhtar SA et al. A systematic review of the outcomes of osteoporotic fracture patients after hospital discharge: morbidity, subsequent fractures, and mortality. *Ther Clin Risk Manag* 2014; 10: 937–948. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.2147/TCRM.S72456>>.
- 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>>.
- Vestergaard P, Rejnmark L, Mosekilde L. Diabetes and its complications and their relationship with risk of fractures in type 1 and 2 diabetes. *Calcif Tissue Int* 2009; 84(1): 45–55. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1007/s00223-008-9195-5>>.
- 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(4): 427–444.
- Hough FS, Pierroz DD, Cooper C et al. Mechanisms and evaluation of bone fragility in type 1 diabetes mellitus. *Eur J Endocrinol* 2016; 174(4): R127–R138. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1530/EJE-15-0820>>.
- Hayakawa N, Suzuki A. Diabetes mellitus and osteoporosis. Effect of antidiabetic medicine on osteoporotic fracture. *Clin Calcium* 2012; 22(9): 1383–1390. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.ccc.2012.09.001>>.
- Paul T, 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>>.
- 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. <<http://dx.doi.org/10.4239/wjd.v7.i6.122>>.
- 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>>.
- Vestergaard P, Rejnmark L, Mosekilde L. Relative fracture risk in patients with diabetes mellitus, and the impact of insulin and oral antidiabetic medication on relative fracture risk. *Diabetologia* 2005; 48(7): 1292–1299.
- 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.
- 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>>.
- Schwartz AV. Diabetes and Metabolism of Bone. In: Leahy J, Danoff A (ed.) *ENDO 2017: Meet-The-Professor Endocrine Case Management*. Washington DC 2017: 63–65. ISBN 978-1-943550-02-9. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1210/MTP5.9781943550043>>.
- 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>>.
- Lecka-Czernik B. Safety of Anti-Diabetic Therapies on Bone. *Clinical Rev Bone Miner Metab* 2013; 11(1): 49–58.
- Molinie 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>>.
- 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>>.
- Hegazy SK. Evaluation of the anti-osteoporotic effects of metformin and sitagliptin in postmenopausal diabetic women. *J Bone Miner Metab* 2015; 33(2): 207–212. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1007/s00774-014-0581-y>>.
- Sedlinsky C, Molinuevo MS, Cortizo AM et al. Metformin prevents anti-osteogenic in vivo and ex vivo effects of rosiglitazone in rats. *Eur J Pharmacol* 2011; 668(3): 477–485. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.ejphar.2011.07.033>>.
- Gu Q, Gu Y, Yang H et al. Metformin Enhances Osteogenesis and Suppresses Adipogenesis of Human Chorionic Villous Mesenchymal Stem Cells. *Tohoku J Exp Med* 2017; 241(1): 13–19. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1620/tjem.241.13>>.
- Schurman L, McCarthy AD, Sedlinsky C et al. Metformin Reverts Deleterious Effects of Advanced Glycation End-Products (AGEs) on Osteoblastic Cells. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2008; 116(6): 333–340. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1055/s-2007-992786>>.
- 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>>.
- Russo GT, Giandalia A, Romeo EL et al. Fracture Risk in Type 2 Diabetes: Current Perspectives and Gender Differences. *Int J Endocrinol* 2016; 2016: 1615735. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1155/2016/1615735>>.
- Kahn SE, Zinman B, Lachin JM et al. Rosiglitazone-Associated Fractures in Type 2 Diabetes. An analysis from A Diabetes Outcome Progression Trial (ADOPT). *Diabetes Care* 2008; 31(5): 845–851. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.2337/dc07-2270>>.
- Zinman B, Haffner SM, Herman WH et al. Effect of rosiglitazone, metformin, and glyburide on bone biomarkers in patients with type 2 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab* 2010; 95(1): 134–142. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1210/jc.2009-0572>>.
- 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.
- 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>>.
- Mehta S. Comparative Safety of Oral Antidiabetic Therapy on Risk of Fracture in Patients with Diabetes. *American Diabetes Association 2014 Scientific Sessions 2014*, 165-OR. Dostupné z DOI: <<https://professional.diabetes.org/meeting/scientific-sessions/74th-scientific-sessions-2014>>.
- Tucker ME. Sulfonylureas May Up Fracture Risk in Diabetes along with TZDs. *American Diabetes Association 2014 Scientific Sessions 2014*. Dostupné z WWW: <http://www.medscape.com/viewarticle/826774>.
- 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>>.
- Mieczkowska A, Basle 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>>.
- 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>>.
- Fukunaga T, Zou W, Rohatgi N et al. An Insulin-Sensitizing Thiazolidinedione, Which Minimally Activates PPARγ, 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>>.

36. Marchetti P, Lupi R, Bugliani M et al. A local glucagon-like peptide 1 (GLP-1) system in human pancreatic islets. *Diabetologia* 2012; 55(12): 3262–3272. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1007/s00125-012-2716-9>>.
37. Whalley NM, Pritchard LE, Smith DM et al. Processing of proglucagon to GLP-1 in pancreatic alpha-cells: is this a paracrine mechanism enabling GLP-1 to act on beta-cells? *J Endocrinol* 2011; 211(1): 99–106. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1530/JOE-11-0094>>.
38. Ceccarelli E, Guarino E, 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>>.
39. Yamada C, Yamada Y, Tsukiyama K et al. The murine glucagon-like peptide-1 receptor is essential for control of bone resorption. *Endocrinology* 2008; 149(2): 574–579.
40. Meng J, Ma X, Wang N et al. Activation of GLP-1 Receptor Promotes Bone Marrow Stromal Cell Osteogenic Differentiation through β -Catenin. *Stem Cell Reports* 2016; 6(4): 579–591. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.stemcr.2016.02.002>>.
41. Ma X, Meng J, Jia M et al. Exendin-4, a Glucagon-Like Peptide-1 Receptor Agonist, Prevents Osteopenia by Promoting Bone Formation and Suppressing Bone Resorption in Aged Ovariectomized Rats. *J Bone Miner Res* 2013; 28(7): 1641–1652. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1002/jbmr.1898>>.
42. Henriksen DB, Alexandersen P, Hartmann B et al. Four-month treatment with GLP-2 significantly increases hip BMD: a randomized, placebo-controlled, dose-ranging study in postmenopausal women with low BMD. *Bone* 2009; 45(5): 833–842. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.bone.2009.07.008>>.
43. Holst JJ, Windeløv JA, Boer GA et al. Searching for the physiological role of glucose-dependent insulinotropic polypeptide. *J Diabetes Investig* 2016; 7(Suppl 1): 8–12. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1111/jdi.12488>>.
44. Bunck MC, Eliasson B, Cornér A et al. Exenatide treatment did not affect bone mineral density despite body weight reduction in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab* 2011; 13(4): 374–377. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1111/j.1463-1326.2010.01355.x>>.
45. Mabileau G, Mieczkowska A, Irwin N et al. Optimal bone mechanical and material properties require a functional glucagon-like peptide-1 receptor. *J Endocrinol* 2013; 219(1): 59–68. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1530/JOE-13-0146>>.
46. Su B, Sheng H, Zhang M et al. Risk of bone fractures associated with glucagon-like peptide-1 receptor agonists' treatment: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Endocrine* 2015; 48(1): 107–115. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1007/s12020-014-0361-4>>.
47. Driessen JH, van Onzenoort HA, Starup-Linde J et al. Use of Glucagon-Like-Peptide 1 Receptor Agonists and Risk of Fracture as Compared to Use of Other Anti-hyperglycemic Drugs. *Calcif Tissue Int* 2015; 97(5): 506–515. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1007/s00223-015-0037-y>>.
48. 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>>. Erratum in *Diabetes Care* 2014; 37(1): 312.
49. Josse RG, Majumdar SR, Zheng Y et al. Sitagliptin and risk of fractures in type 2 diabetes: Results from the TECOS trial. *Diabetes Obes Metab* 2017; 19(1): 78–86. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1111/dom.12786>>.
50. 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>>.
51. 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>>.
52. 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>>.
53. 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>>.
54. 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>>.
55. Bilezikian JP, Watts NB, Usiskin K et al. Evaluation of Bone Mineral Density and Bone Biomarkers in Patients With Type 2 Diabetes Treated With Canagliflozin. *J Clin Endocrinol Metab* 2016; 101(1): 44–51. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1210/jc.2015-1860>>.
56. Rosenstock J, Aggarwal N, Polidori D et al. Dose-Ranging Effects of Canagliflozin, a Sodium-Glucose Cotransporter 2 Inhibitor, as Add-On to Metformin in Subjects with Type 2 Diabetes. *Diabetes Care* 2012; 35(6): 1232–1238. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.2337/dc11-1926>>.
57. Taylor SI, Blau JE, Rother KI. Possible adverse effects of SGLT2 inhibitors on bone. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2015; 3(1): 8–10. <[http://dx.doi.org/10.1016/S2213-8587\(14\)70227-X](http://dx.doi.org/10.1016/S2213-8587(14)70227-X)>.
58. Tahrani AA, Barnett AH, Bailey CJ. SGLT inhibitors in management of diabetes. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2013; 1(2): 140–151. Dostupné z DOI: <[http://dx.doi.org/10.1016/S2213-8587\(13\)70050-0](http://dx.doi.org/10.1016/S2213-8587(13)70050-0)>.
59. Martin RB. The importance of mechanical loading in bone biology and medicine. *J Musculoskelet Neuronal Interact* 2007; 7(1): 48–53.
60. Gonnelli S, Caffarelli C, Tanzilli L et al. The association of body composition and sex hormones with quantitative ultrasound parameters at the calcaneus and phalanges in elderly women. *Calcif Tissue Int* 2011; 89(6): 456–463. <<http://dx.doi.org/10.1007/s00223-011-9534-9>>.
61. Liu M, Goss PE, Ingle JN et al. Aromatase Inhibitor-Associated Bone Fractures: A Case-Cohort GWAS and Functional Genomics. *Mol Endocrinol* 2014; 28(10): 1740–1751. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1210/me.2014-1147>>.
62. Hofbauer LC, Brueck CC, Singh SK et al. Osteoporosis in Patients with Diabetes Mellitus. *J Bone Miner Res* 2007; 22(9): 1317–1328.
63. Moayeri A, Mohamadpour M, Mousavi SF et al. Fracture risk in patients with type 2 diabetes mellitus and possible risk factors: a systematic review and meta-analysis. *Ther Clin Risk Manag* 2017; 13: 455–468. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.2147/TCRM.S131945>>.
64. Klein GL. Insulin and bone: Recent developments. *World J Diabetes* 2014; 5(1):14–16. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.4239/wjd.v5.i1.14>>.
65. Thrallkill KM, Lumpkin CK, Bunn RC et al. Is insulin an anabolic agent in bone? Dissecting the diabetic bone for clues. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2005; 289(5): E735–745.
66. Campos Pastor MM, Lopez-Ibarra PJ, Escobar-Jimenez 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.
67. Fowlkes JL, Bunn RC, Thrallkill KM. Contributions of the Insulin/Insulin-Like Growth Factor-1 Axis to Diabetic Osteopathy. *J Diabetes Metab* 2011; 1(3). pii: S1–003. 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 ENDOCRINOL* 2014; 2014: Article ID 982129. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1155/2014/982129>>.
69. Leidig-Bruckner G, Grobholz S, Bruckner T et al. Prevalence and determinants of osteoporosis in patients with type 1 and type 2 diabetes mellitus. *BMC Endocr Disord* 2014; 14: 33. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1186/1472-6823-14-33>>.
70. 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>>.

71. 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>>.
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.
73. Starup-Linde J, Vestergaard P. Biochemical bone turnover markers in diabetes mellitus – A systematic review. *Bone* 2016; 82: 69–78. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.bone.2015.02.019>>.
74. Keegan THM, 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 2004. *Diabetes Care* 2004; 27(7): 1547–1553.
75. Ensrud KE, Stock JL, Barrett-Connor E et al. Effects of Raloxifene on Fracture Risk in Postmenopausal Women: The Raloxifene Use for The Heart Trial. *J Bone Miner Res* 2008; 23(1): 112–120.

76. Vestergaard P, Rejnmark L, Mosekilde L. Are antiresorptive drugs effective against fractures in patients with diabetes? *Calcif Tissue Int* 2011; 88(3): 209–214. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1007/s00223-010-9450-4>>.

77. Schwartz AV, Pavo I, 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>>.

MUDr. Peter Jackuliak, PhD.

✉ jackuliak@ru.unb.sk

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

www.unb.sk

Doručeno do redakce 31. 7. 2017

Přijato po recenzi 4. 9. 2017