

Tip 1 Diyabet ve Osteoporoz *Type 1 Diabetes and Osteoporosis*

Özet

Tip 1 Diyabet mellitus (DM) hastalarında uzamış yaşam beklentisi ile kardiyovasküler hastalıklar, osteoporoz ve kognitif bozulmalar gibi yaşa bağlı gelişebilecek komplikasyonlar daha çok önem kazanmaya başlamıştır. Tip 1 Dm ve osteoporoz ilişkisi oldukça karmaşık olup bu konuda yapılmış pek çok çalışma bulunmaktadır. Glisemik kontrol ve uzun süreli diyabetin, düşük kemik mineral yoğunluğu (KMD) ve kemik fraktür riski ile ilişkili olduğu bilinmektedir. Ayrıca Tip 1 diyabetteki mevcut insulin eksikliğinin kemik yapısının oluşumu üzerine negatif etkisi olduğu da ileri sürülmüştür. Sonuç olarak tıpkı Tip 2 Dm olduğu gibi Tip 1 DM hastalarında da osteoporoz riski normal popülasyondan yüksektir ve tanı koymada gecikme yaşanmaktadır. Bu nedenle yaşam beklentisi uzamış olan Tip 1 DM'li hasta grubunda bu hastalığın erken tanınip tedavisi önemli bir ko-morbidite olan fraktür riskinde azalmaya neden olacağı düşünülmektedir.

Abstract

The complications like cardiovascular diseases, osteoporosis and cognitive deteriorations that are seen in elderly has become more important as the increase of long life expectancy among Type 1 Diabetes mellitus (DM). It is very well known that long duration of diabetes and glysemic control is associated with bone mineral density and bone fragility risk. Also insulin deficiency in Type 1 DM is provided to be a negative factor on bone structure. As a result likely in Type 2 DM, osteoporosis is more common among Type 1 DM than normal population and diagnosis delays. It is been thought that the early diagnosis and treatment of osteoporosis may decrease the risk of fracture which is an important comorbidity, in Type 1 diabetic patients.

Vaka

30 yaşında erkek hasta 8 yıldır Tip 1 Diyabetes mellitus (DM) tanısı ile takip edilmekte, 1 yıldır da Reynoud sendromu tanısı mevcut. Glukoz regülasyonu amacıyla sürekli olarak günde üç defa 11 ünite insulin aspart ve günde 1 defa 24 ünite insulin glarjin ve beraberinde akarboz 50 mg 3 defa ve metformin 1000

Doç. Dr. Fatma Ela KESKİN
SBÜ, Gaziosmanpaşa Taksim Eğitim
ve Araştırma Hastanesi
Endokrinoloji, Diyabet ve
Metabolizma Hastalıkları

**Yazışma Adresleri /Address for
Correspondence:**

SBÜ, Gaziosmanpaşa Taksim Eğitim
ve Araştırma Hastanesi Endokrinoloji,
Diyabet ve Metabolizma Hastalıkları
Gaziosmanpaşa /İstanbul

Tel/phone: +90 212 945 30 00
E-mail:?????

Anahtar Kelimeler:

Tip 1 diyabet, osteoporoz,
kırık

Keywords:

Type 1 diabetes mellitus,
osteoporosis, fracture

mg 2 defa kullanmaktaymış. Hastanın tanı konduğunda ilk başvuru yaptığı merkez tip 1 veya tip 2 ayırıcı tanısını yapmamış. Endokrinoloji, diyabet ve metabolizma hastalıkları kliniğimize ilk olarak kırık oluşumu ve sırt ağrısı şikayeti ile başvurdu. Hastanın yapılan tetkiklerinde c-peptit düzeyi 0.027, anti GAD (glutamik asit dekarboksilaz) pozitif, adacık hücre antikoru pozitif, anti-insulin antikoru pozitif tespit edildi. Hastanın Tip 1 DM olduğu anlaşılacak şekilde oral antidiyabetik tedavisi kesilip, insulin tedavisine devam edildi.

Hastanın kırık etiolojisini araştırmak amaçlı çekilen kemik dansitometresinde 2015 Haziran tarihinde Z skorunun lomber total de -3.5 ve femur boynu -2.2 ile totalde -2.3 olduğu tespit edildi. Hastada tespitedilen bu bulgular sonucunda sekonder osteoporoz için olası nedenler araştırıldı. Travma öyküsü olmayan hastanın çekilen sol ayak magnetik rezonans (MR) görüntülemesinde lateral cuneiform kemikte diffüz ödem T2A görüntülerde stres farktörü düşündüren hiperintensiteler saptandı ve lomber MR da L4 vertebrada çökme fraktörü tespit edildi.

Glukoz: 160 mg/dl **Tokluk kan şekeri:** 234 mg/dl

HBA1C: % 8.4

sT4: 1.14 ng/dl, **TSH:** 1.5 mIU/ml, anti TPO, anti Tg normal

Ca: 9.5mg/dl, **Fosfor:** 3.5 mg/dl, **PTH:** 22.1 pg/ml, **ALP:** 107 U/L, **vit D3:** 18.8 ng/ml

FSH: 2,39 mIU/mL, **LH:** 2,4 mIU/mL,

GH: 0.98 ng/mL, **IGF1 ng/mL:** 283, **Total testesteron:** 440 ng/dL, **bazal kortizol** 11.3 ug/dL,

ACTH: 12, pg/mL 1mg dexametazon süpresyon testi 0.76 ug/dL (<1.8 ug/dL)

Prolaktin: 6.7 ng/mL

Anti-gliadin A ve G ile anti-endomisyum antikoru negatif, HLAB27 negatif.

Hastanın FSH ve LH değerleri düşük olduğu için çekilen hipofiz MR ı normal. Patolojik bulgu yok.

Hastanın mevcut bulguları eşliğinde değerlendirilerek yapılarak sekonder osteoporoz açısından Tip 1 DM dışında ek patolojisi olmadığı tespit edildi. Hastaya d vit düzeyi hedef sınırın altında olduğu için D-vit replasmanı yapıldı ve hastaya oral kalsiyum ve d vit replasmanı başlandı. Hastanın kan şekeri düzeyleri regüle olmadığı hedef kan şekere ulaşmak amacıyla ve uç organ komplikasyonlarından korumak üzere insulin tedavisi revize edildi. İnsulin aspart 18(S)+18(Ö)+20(A) ünite ve insulin glargin 300 25 Ü

ile hedef kan şekeri elde edildi ve hastanın HBA1c düzeyi %7.2'e kadar indi. Hastaya osteoporoz tedavisi için Rekombinant human PTH (teriparatide) günlük sc enjeksiyonu başlandı. Hasta 18 ay teriparatide tedavisi aldı. Teriparatide tedavisinin 1. yılında lomber total Z skoru -2.9'a, femur total -1.9'a geriledi. 18 ay sonunda ise lomber total Z skoru -2.7'a, femur total -1.7'e geriledi. Hastanın ek patolojik kırığı oluşmadı ve sırt ağrıları geriledi. Hastanın şuan tedavisine oral bifosfonat ve kalsiyum-d vitamini ile devam edilmektedir.

Tip 1 Diabet ve Osteoporoz

Türkiye'deki Tip 1 diyabet prevalansı yıllar içerisinde artmaktadır. 1921-1922 yıllarında insulinin keşfi ile tip 1 Diyabetes mellitusa (DM) bağlı akut komplikasyonlardan ölüm oranlarında ciddi düşüş saptandı. Sonraki yıllarda yeni insulin analoglarının, devamlı glukoz monitorizasyon sistemlerinin ve insulin pompalarının kullanıma girmesi ile tip 1 DM li hastalarda belirgin hipoglisemi oluşmadan hedef HBA1c düzeylerine ulaşmaya başlandı (1). Ek olarak mikrovasküler komplikasyonlarda da belirgin olarak azalma tespit edilmektedir (2, 3). Bütün bunların sonucu olarak Tip 1 DM'li hastalarda uzun dönem yaşam beklentisi ve 60 yaşın üstünde olan Tip 1 DM'li hasta sayısı artmaktadır (4). Bu gelişmeler ışığında tip 1 DM hastalarında uzamış yaşam beklentisi ile kardiyovasküler hastalıklar, osteoporoz ve kognitif bozulmalar gibi yaşa bağlı gelişebilecek komplikasyonlar daha çok önem kazanmaya başlamıştır. Tip 2 DM seyri sırasında oluşan komplikasyonlar ve ko-morbiditeler çok iyi bilinirken, Tip 1 DM de durum biraz daha az bilinmektedir.

Tip 1 dm ve osteoporoz ilişkisi oldukça kompleksdir. Bu konuda yapılmış pek çok çalışma bulunmakla beraber henüz bir görüş birliği oluşturulamamıştır. Birçok araştırmacı tip 1 DM de düşük kemik yoğunluğu olduğunu doğrularken (5-9) başka araştırmacılar bu sonuçların çok kararlı ve kalıcı olmadığını ileri sürdüler (10-12).

Osteoporoz düşük kemik yoğunluğu ve kemiğin özellikle vertebra, kalça ve kaburgada meydana gelen kemik mikro yapısının bozukluğu ile karakterize durumdur. Kemiğin mineral yoğunluğundaki azalma, kemik kalitesindeki bozulma ile kemik üzerinde olan basınç stresi frajilite kırıklarına yol açabilir (13). Kemikte kırık meydana gelene kadar osteoporoz boy kısıtlı

ğı, bel ağrısı, engellilik, çeşitli deformiteler, yürüme bozukluğu gibi non spesifik bulgular ile sessiz kalabilir (14). Tip 1 ve Tip 2 DM 'in osteoporozu nasıl neden oldukları ayrı moleküler mekanizmalarla tanımlanmıştır. Her iki grupta da yaş, etnik köken, ırk ve KMD' nin osteoporoz üzerine etkili olduğu görülmüş (15).

Çalışmalarda Tip 1 DM li osteoporotik hastaların düşük KMD' ye sahip olması Tip 2 DM li hastalarda yüksek KMD nin koruyucu olduğunu düşündürmüştür (16, 17). Ek olarak osteoporoz riski en yüksek olarak kadınlarda özellikle de postmenapozal beyaz kadınlarda tespit edilmiştir. Maalesef Tip 1 DM li hastalarda osteoporoz ve kırık riski çok iyi aydınlatılamamıştır. Tip 1 DM de kemik sağlığını etkileyen çok fazla faktör olduğu düşünülmektedir. Bazıları kötü glisemik kontrol ve uzun süreli diyabetin düşük KMD ve kemik fraktür riski ile ilişkili olduğunu (18, 19) düşünürken bazıları da bu görüşü savunmamaktadır (20).

Osteoporoz yanı sıra Tip 1 DM de fraktür riski de pek çok çalışmada araştırılmış ve 14 çalışmanın derlendiği, 27,300 tip 1 DM li hastayı içeren bir meta-analizde Tip 1 DM li hastalarda kırık riski %7.6 olarak tespit edilirken, diyabetik olmayan bireylerde riskin %3.1'lerde olduğu saptanmıştır. Tip 1 DM li hastalarda risk yaklaşık üç kat artış göstermektedir. Tip 1 DM'li hastalarda rölatif olarak kalça fraktürü 3.78 defa ve spinal fraktür riski 2.88 defa artmış bulundu (1).

Tip 2 DM için de yıllar içerisinde osteoporoz ve kırık riski üzerine çelişkili yorumlar yapılmıştır (17). Beden kütle indeksi artışı (BKİ) ile korele bulunan; BKİ artışı ile düşük kırık ve osteoporoz riski nedeniyle Tip 2 DM 'li hastalarda azalmış osteoporoz riski olduğu speküle edilmiştir (21). Fakat son yıllarda ortaya konan epidemiyolojik ve klinik çalışmalarda Tip 2 DM'in artmış BKİ ine rağmen veya BKİ den bağımsız olarak kırık riskinde artışa neden olduğu gösterilmiştir. Hatta bu riskin Tip 1 DM den daha ılımlı olmasına rağmen normal popülasyondan yaklaşık 1.7 kat yüksek olduğu gösterilmiştir. Risk daha az olmasına rağmen Tip 2 DM in etkilediği çok daha fazla sayıda ve maalesef tüm bunlara rağmen diyabetli hastalar osteoporoz riski açısından çok az taranmakta ve tedavi edilmektedir (22, 23). Çok iyi bilindiği üzere kırık riskini ölçmek amaçlı valide edilmiş bir ölçüm metodu olan fraktüre risk assessment tool (FRAX) algoritminde, Tip 1 ve Tip 2 DM risk faktörleri olarak belirlenmiştir (24).

Diyabet ve osteoporoz riskini ortaya çıkarmaya odaklanan çoğu klinik çalışmada bir takım metodolojik problemle bulunmaktadır. Düşük örnek sayısı, çalışma grupları arasındaki heterojenite, KMD ölçümlerinde kullanılan farklı teknik ve farklı ölçüm bölgelelerinin olması bunlardan sadece birkaçıdır. Kırık riskinin öngörülebilirliğinin belirlenmesindeki zorluklar diyabetiklerde görülen osteoporozun tedavisinde de kısıtlama ve zorluklar getirmektedir.

Tip 1 DM ile Tip 2 DM arasındaki kemik yoğunluklarının incelendiği pek çok çalışmada, her iki diyabet tipinde de femur boynu KMD ölçümlerinin Lomber vertebra KMD den daha düşük olduğu görülmüş (17, 25). Femur boynunda lomber vertebradan daha düşük tespit edilen KMD sonucu diyabetiklerde osteoporozun tercihen apendiküler iskelet ve dominat olarak kortikal kemikten başladığını düşündürmektedir. Bu duruma sebep olabilecek muhtemel bir açıklama D vitamini eksikliği sonucu gelişen sekonder hiperparatiroidinin neden olabileceği kortikal kemik kaybı olarak ortaya konmuşsa da bu sonuç için ileri araştırmalar yapılması gerekmektedir. Yüksek Lomber vertebra BMD skorları için bulunan başka bir açıklama ise Tip 2 DM li hastalarda o bölgelerde çokça tespit edilen dejeneratif değişiklikler ve deneratif skeletal hiperostoz olabilir (17). Sonuç olarak diyabetli hastalarda osteoporoz araştırması her iki bölgeyi de içeren ölçümlerle yapılmalı ve hatta mümkünse özellikle ağırlıklı olarak kortikal kemiği içeren ön kol ölçümlerinin de olması önerilmektedir. Aynı çalışmada Tip1 ve Tip 2 DM arasında frajilite kırıkları sıklığı açısından anlamlı fark tespit edilmedi. KMD skorları üzerinde VKİ ve yaşın etkili olduğu görülürken diyabete spesifik parametrelerden HBA1C, diyabet süresi ve vasküler komplikasyon gibi faktörlerin etkisi tespit edilmemiştir. Fakat Bruckner ve arkadaşlarının çalışmasında (17) kadın Tip 1 DM'lu koroner arter hastalarında daha düşük BMD skorları bulunmuş. Bu sonuç vasküler hasarın kemik metabolizması ile ilgili olduğunu ve ateroskleroz-düşük kemik yoğunluğu birlikteliği varlığını düşündüren hipotezleri desteklemiştir. Tip 1 diyabetteki mevcut insülin eksikliğinin kemik yapısının oluşumu üzerine negatif etkisi üzerinde de durulmuştur.

Diyabetik hastalarda hali hazırda osteoporoz ve kırık riski araştırmasında kullanılan aletler kMD T skoru ve FRAX'dır. Yalnız şu da iyi bilinmelidir ki FRAX

diyabetiklerde yalancı düşük risk vermektedir. Kırık riski %20 nin üzerinde çıkarsa özellikle tip 2 Dm varlığında % 20 üzerinde gibi yorumlamak gerekiyor (23). Diyabetiklerdeki diğer bir önemli nokta ise tedavide kullanılan ajanlar ve glisemik kontrolün kırık riski üzerine etkisidir. Tip 2 DM tedavisinde kullanılan ajanlardan thiazolinedionların özellikle kadınlarda kırık riskini artırdığı ortaya konmuştur. Son yıllarda kullanımı artmış olan sodyum-glukoz co-transporter 2 inhibitörlerinin kırık riski olan diyabetik hastalarda kullanımından kaçınılmalıdır. Tip 1 Diyabetiklerde kullanılan insülinlerin prospektif çalışmalarda BMD yi arttırdıkları, ama beraberinde fraktür riskini de arttırdıkları gösterilmiş. İnsülinlerin kemik turnover belirteçleri üzerindeki etkileri ise bilinmemektedir (26). Schwartz'ın çalışmasında insülin kullananlarda düşme riskinin ve buna bağlı olarak da kırık riskinin arttığı gösterilmiştir (23).

Tedavi

Osteoporoz tedavisinde diyabetik hastalarda Tip 1 ve Tip 2 DM arasında tedavi açısından fark bulunmamaktadır. Sadece Tip 2 DM de kullanılan ve osteoporozu neden olabilecek ilaçlar açısından dikkatli olunması gerekmektedir. İyi metabolik kontrol osteoporozu önleyebilir. Uygun kalsiyum ve d vitamini replasmanı yapılmalıdır. Egzersiz olarak uygun şekilde denge, düşmeyi önleme ve ağırlık egzersizleri yapılmalıdır. Hastaların sigara, alkol, fazla kafein gibi potansiyel osteoporoz risk faktörlerinden uzak durulmaları gerekmektedir. Kullanılan diğer ilaçların mutlaka gözden geçirilmesi, glukokortikoid gibi osteoporoz potansiyeli yüksek ilaçlardan uzak durulması. Düşmelere karşı hipotansiyon, aritmi gibi kardiyovasküler faktörlerin düzenlenmesi. Varsa idrarla olan kalsiyum atılımının engellenmesi gerekir. Tip 1 DM li hastalarda sıkı glukoz kontrolü ile hiperkalsiüri azalır, fosfat reabsorpsiyonu artar. 25OH d vitamini eksikliği varsa yerine konmalıdır. Tip 1 DM için 19-50 yaş arası en az 600 İÜ/gün, 50-70 yaş 600 İÜ/gün düşmenin önlenmesi için 65+ için 800 İÜ/gün D vitamini+1000 mg elementer kalsiyum, alması gerekmektedir. Antirezortif ilaçların etkisi bakımından diyabetik olan ve olmayanlar ile Tip 1 DM ve Tip 2 DM lu hastalar arasında fark yok (27). Hatta osteoporoz tedavisinde kullanılan ilaçlar açısından diyabetli hastaların normal osteoporotik hastalardan bir farkı da bulunmamıştır.

Sonuç olarak Tip 1 Diyabette de tıpkı Tip 2 Diyabet de olduğu gibi osteoporoz ve kırık riski artmıştır. Patogenez açısından mekanizma net olarak ortaya konmamasıyla beraber erken insülin azalmasının erken kemik kaybına neden olduğu bilinmektedir. Tip 1 DM de osteoporozun çoğu zaman tanı almakta geciktiği bilinmektedir. Hastalar osteoporoz riskine karşı daha erken taranmalıdır. Tedavi konusunda normal osteoporotik hastalar ile aralarında fark bulunmamaktadır. Tip 1 DM ve osteoporoz hakkında çok farklı görüşler olduğu için daha kapsamlı prospektif çalışmalara ihtiyaç vardır.

Kaynaklar

1. 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):1134-42.
2. Shah VN, Moser EG, Blau A, Dhingra M, Garg SK. The future of basal insulin. *Diabetes Technol Ther.* 2013;15(9):727-32.
3. Atkinson MA, Eisenbarth GS, Michels AW. Type 1 diabetes. *Lancet.* 2014;383(9911):69-82.
4. Miller RG, Secrest AM, Sharma RK, Songer TJ, Orchard TJ. Improvements in the life expectancy of type 1 diabetes: the Pittsburgh Epidemiology of Diabetes Complications study cohort. *Diabetes.* 2012;61(11):2987-92.
5. Alexopoulou O, Jamart J, Devogelaer JP, Brichard S, de Nayer P, Buysschaert M. Bone density and markers of bone remodeling in type 1 male diabetic patients. *Diabetes Metab.* 2006;32(5 Pt 1):453-8.
6. Hadjidakis DJ, Raptis AE, Sfakianakis M, Mylonakis A, Raptis SA. Bone mineral density of both genders in Type 1 diabetes according to bone composition. *J Diabetes Complications.* 2006;20(5):302-7.
7. 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):427-44.
8. Liu EY, Wactawski-Wende J, Donahue RP, Dmochowski J, Hovey KM, Quattrin T. Does low bone mineral density start in post-teenage years in women with type 1 diabetes? *Diabetes Care.* 2003;26(8):2365-9.
9. Rakic V, Davis WA, Chubb SA, Islam FM, Prince RL, Davis TM. Bone mineral density and its determinants in diabetes: the Fremantle Diabetes Study. *Diabetologia.* 2006;49(5):863-71.
10. Lunt H, Florkowski CM, Cundy T, Kendall D, Brown LJ, Elliot JR, et al. A population-based study of bone mineral density in women with longstanding type 1 (insulin dependent) diabetes. *Diabetes Res Clin Pract.* 1998;40(1):31-8.

11. Olmos JM, Perez-Castrillon JL, Garcia MT, Garrido JC, Amado JA, Gonzalez-Macias J. Bone densitometry and biochemical bone remodeling markers in type 1 diabetes mellitus. *Bone Miner.* 1994;26(1):1-8.
12. Rozadilla A, Nolla JM, Montana E, Fiter J, Gomez-Vaquero C, Soler J, et al. Bone mineral density in patients with type 1 diabetes mellitus. *Joint Bone Spine.* 2000;67(3):215-8.
13. Kurra S, Siris E. Diabetes and bone health: the relationship between diabetes and osteoporosis-associated fractures. *Diabetes Metab Res Rev.* 2011;27(5):430-5.
14. DeShields SC, Cunningham TD. Comparison of osteoporosis in US adults with type 1 and type 2 diabetes mellitus. *J Endocrinol Invest.* 2018.
15. Roy B. Biomolecular basis of the role of diabetes mellitus in osteoporosis and bone fractures. *World J Diabetes.* 2013;4(4):101-13.
16. de L, II, van der Klift M, de Laet CE, van Daele PL, Hofman A, Pols HA. Bone mineral density and fracture risk in type-2 diabetes mellitus: the Rotterdam Study. *Osteoporos Int.* 2005;16(12):1713-20.
17. Leidig-Bruckner G, Grobholz S, Bruckner T, Scheidt-Nave C, Nawroth P, Schneider JG. Prevalence and determinants of osteoporosis in patients with type 1 and type 2 diabetes mellitus. *BMC Endocr Disord.* 2014;14:33.
18. Neumann T, Samann A, Lodes S, Kastner B, Franke S, Kiehnopf M, et al. Glycaemic control is positively associated with prevalent fractures but not with bone mineral density in patients with Type 1 diabetes. *Diabet Med.* 2011;28(7):872-5.
19. 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.
20. Ahmed LA, Joakimsen RM, Berntsen GK, Fonnebo V, Schirmer H. Diabetes mellitus and the risk of non-vertebral fractures: the Tromso study. *Osteoporos Int.* 2006;17(4):495-500.
21. Heath H, 3rd, Melton LJ, 3rd, Chu CP. Diabetes mellitus and risk of skeletal fracture. *N Engl J Med.* 1980;303(10):567-70.
22. 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(5):495-505.
23. Schwartz AV, Vittinghoff E, Bauer DC, Hillier TA, Strotmeyer ES, Ensrud KE, et al. Association of BMD and FRAX score with risk of fracture in older adults with type 2 diabetes. *JAMA.* 2011;305(21):2184-92.
24. Kanis JA, Johnell O, Oden A, Johansson H, McCloskey E. FRAX and the assessment of fracture probability in men and women from the UK. *Osteoporos Int.* 2008;19(4):385-97.
25. 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(9):1729-35.
26. Diabetes and Metabolic Bone Health, Meet the professor clinical case management, *ENDO*, 2017, 63-65.
27. Vestergaard P, Rejnmark L, Mosekilde L. Are antiresorptive drugs effective against fractures in patients with diabetes? *Calcif Tissue Int.* 2011;88(3):209-14.