

Poruchy rovnováhy pri diabetes mellitus

Balance disorders in the presence of diabetes mellitus

Igor Straka¹, Alice Kušnírová¹, Marián Šaling^{1,2}

¹ II. neurologická klinika LF UK a UNB, Nemocnica akad. L. Déreza, Bratislava

² Ústav normálnej a patologickej fyziológie, Centrum experimentálnej medicíny SAV, Bratislava

✉ MUDr. Igor Straka | straka0105@gmail.com | www.fmed.uniba.sk

Kľúčové slová

diabetes mellitus
pády
polyneuropatia
posturálna instabilita
závrat

Key words

diabetes mellitus
dizziness
falls
polyneuropathy
postural instability

Doručené do redakcie/

Received 4. 9. 2018

Prijaté po recenzii/

Accepted 5. 11. 2018

Abstrakt

Diabetes mellitus je chronické metabolické ochorenie so stále stúpajúcou prevalenciou. Nedostatočná kompenzácia diabetes mellitus vedie ku vzniku komplikácií, ktoré zahŕňajú okrem iného polyneuropatie, retinopatie, vestibulárne dysfunkcie a encefalopatie. Tie môžu mať za následok poruchy rovnováhy. Instabilita postoja a chôdze vedie k rekurentným pádom, ktoré významne zhoršujú kvalitu života pacientov a komplikáciami zaťažujú zdravotný systém. V manažmente posturálnej instability je najdôležitejšia precízna kontrola samotného ochorenia a cielena rehabilitácia postoja a chôdze.

Abstract

Diabetes mellitus is a chronic metabolic disease with an ever-increasing prevalence. Inadequate compensation of diabetes mellitus leads to the development of complications which, among other complaints, include polyneuropathy, retinopathy, vestibular dysfunctions and encephalopathy. These may result in balance disorders. Instability of posture and gait leads to recurrent falls which significantly reduce patients' quality of life and burden the health care system due to complications. Within the management of postural instability precise control of the disease itself is most important, as well as targeted rehabilitation of posture and gait.

Úvod

Diabetes mellitus (DM) je komplexné chronické metabolické ochorenie so zvyšujúcou sa prevalenciou [1]. DM postihuje periférny aj centrálny nervový systém a spôsobuje funkčné cerebrálne poruchy. Chronické komplikácie DM vznikajú na podklade mikro- a makroangiopatických zmien. Kľúčovú úlohu pri vzniku chronických komplikácií má nedostatočná kontrola glykémie. U pacientov s DM patrí k častým neurologickým prejavom porucha rovnováhy vnímaná ako závrat. Môžu byť prejavom akútnych metabolických komplikácií (hypo- alebo hyperglykémie), ale častejšie sa s nimi stretávame pri chronických neurologických prejavoch, ktoré sú už spôsobené štruktúrnymi zmenami. Medzi stavy vedúce k poruchám rovnováhy a závratom u pacientov s DM patria diabetická polyneuropatia, retinopatia, vestibulárna dysfunkcia a encefalopatia.

Diabetická periférna polyneuropatia

Najčastejšou chronickou komplikáciou DM je diabetická polyneuropatia. Výskyt diabetickej polyneuropatie je približne u 30 % u hospitalizovaných pacientov a asi u 20–30 %

ambulantných pacientov [2]. Patogenéza je multifaktoriálna a podieľajú sa na nej najmä metabolické a cievne zmeny [3,4]. Pri DM 1. typu (DM1T) trvá rozvoj diabetickej polyneuropatie dlhšie, ako pri DM2T. Pri DM2T môže niekedy diagnóza polyneuropatie dokonca upozorňovať na existenciu diabetu ako takého [5]. Pri diabetickej polyneuropatii je najčastejšie difúzne postihnutie senzitivných a motorických periférnych nervov (zvyčajne distálnych). Podstatne zriedkavejšie sa prejavujú ako fokálne neuropatie [6].

Diabetická periférna neuropatia (DPN) je charakterizovaná príznakmi a symptómami periférnej nerveovej dysfunkcie u pacientov s DM pri vylúčení iných príčin neuropatie [7]. Senzitívnymi príznakmi sú trpnutie, brnenie, svalové krampe a neuropatická bolesť, ktoré začínajú od chodidla a šíria sa proximálnym smerom a majú tzv. „pančuškovitý“ charakter (obr). Tieto príznaky sú distribuované relatívne symetricky a zvyčajne sa zhoršujú v noci a v pokoji. Motorické prejavy DPN sa vyskytujú až pri závažnejšom difúznom poškodení periférneho nervového systému, a to poruchami rovnováhy a slabosťou v končatinách [3,8,9].

Mozog si vytvára vlastnú predstavu o priestore na základe syntézy informácií z vestibulárneho, zrakového a somatosenzorického systému (propriocepcia) [10]. Poruchy rovnováhy pri DPN sa objavujú pri závažnom postihnutí periférnych nervov dolných končatín, čo má za následok narušenie somatosenzorickej aferencie, zníženie sily dolných končatín a tiež zmeny centrálného nervového systému [11]. Alterácia periférnej somatosenzorickej aferencie vedie k závažnému zníženiu informácií o pozícii, orientácii a pohybe jednotlivých častí tela, ako aj o orientácii tela v gravitačnom poli zeme. Porušenie proprioceptívnej aferencie, ktorá spôsobuje ataxiu nezávislú od polohy hlavy, sa v úvode dokáže kompenzovať zrakovou aferenciou. Ľahšie formy sa manifestujú pri nedostatočnom osvetlení, ťažšie formy pacienti už nedokážu kompenzovať ani pri dobrom osvetlení [12]. Pacienti s diabetickou polyneuropatiou majú vyššie riziko pádov. Väčšina pádov sa vyskytuje počas lokomócie, čo napovedá tomu, že najväčším problémom môže byť udržiavanie dynamickej rovnováhy počas chôdze [11]. Pacienti vykazujú väčšie vychýlenie ťažiska od stredového bodu počas chôdze (majú väčší rozsah kolísania v predozadnej aj bočnej línii oproti zdravým kontrolám). V pokojovom postoji s otvorenými očami bolo preukázané, že u pacientov s DPN je o 66 % zvýraznené kolísanie, ktoré sa následne zhoršuje pri postoji so zatvorenými očami. Tak tiež zníženie citlivosti na vibrácie a strata citlivosti na tlak sú spojené so zvýšeným rizikom opakovaných pádov. To podporuje teóriu, že senzorká spätná väzba (propriocepcia) hrá kľúčovú úlohu pri plynulej chôdzi a pri udr-

žiavaní rovnováhy [13,14,15]. Porucha chôdze pri DPN je charakterizovaná pomalšou chôdzou, zníženou kadeniou, skrátením dĺžky kroku a menej akcelerovanými pohybovými vzorcami [16]. Pacienti s bolestivou formou DPN majú väčšiu variáciu v dĺžke kroku, v rýchlosti kroku a viac padajú [17].

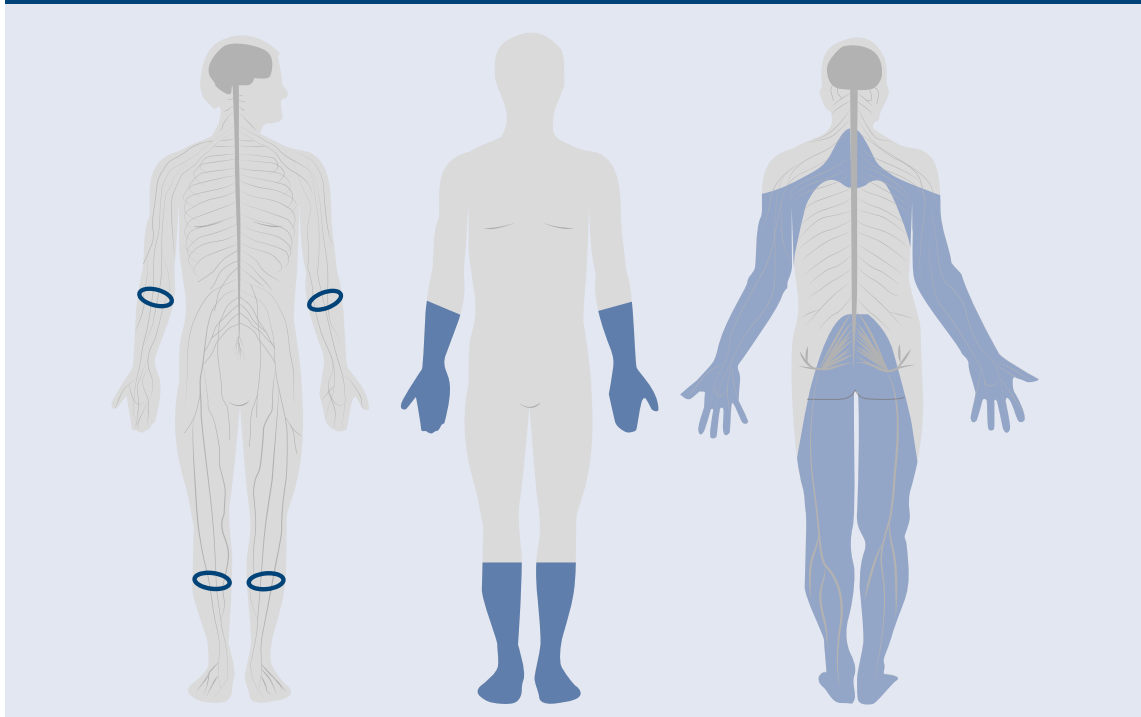
V diagnostike DPN je najdôležitejšie elektromyografické vyšetrenie (EMG) a vylúčenie iných príčin polyneuropatie. Keď sa už objaví posturálna instabilita, svoje významné zastúpenie má posturografické vyšetrenie. Statická alebo dynamická posturografia jednak kvantifikuje rozsah instability postoja, ale aj umožní špecifikovať dominujúcu príčinu alterácie vzpriameného postoja. U pacientov s významne narušenou proprioceptívnou informáciou je na grafe znázornený typický nález pri postoji s očami zatvorenými. Pozorujeme zvýšenie frekvencie výchylek tela so zvýšenou rýchlosťou výchylek, čo sa prejaví vo frekvenčnej analýze oploštením frekvenčného spektra. Uvedené zmeny odrážajú zvýšené úsilie pacientov udržať stabilitu postoja.

Kauzálnu liečbu predstavuje udržiavanie euglykémie a kyselina alfa-lipoová (antioxidans). Nemenej dôležitou je symptomatická liečba bolesti a cieľená rehabilitácia [4].

Diabetická autonómna neuropatia a ortostatická hypotenzia

Diabetická autonómna neuropatia (DAN) je jednou z najzávažnejších komplikácií DM, je často prehlíadaná a neskoro diagnostikovaná. Predstavuje formu periférnej neu-

Obr | Distribúcia senzitivných príznakov u pacientov s diabetickou polyneuropatiou. Upravené podľa [9]



ropatie, kedy dochádza k postihnutiu autonómnych nervových vlákien (parasympatických a sympatických). Je sprevádzaná intoleranciou námahy, ortostatickou hypotenziou, obštipáciou, gastroparézou, sudomotorickou dysfunkciou a je taktiež spojená s vyššou kardiovaskulárnou mortalitou [18,19].

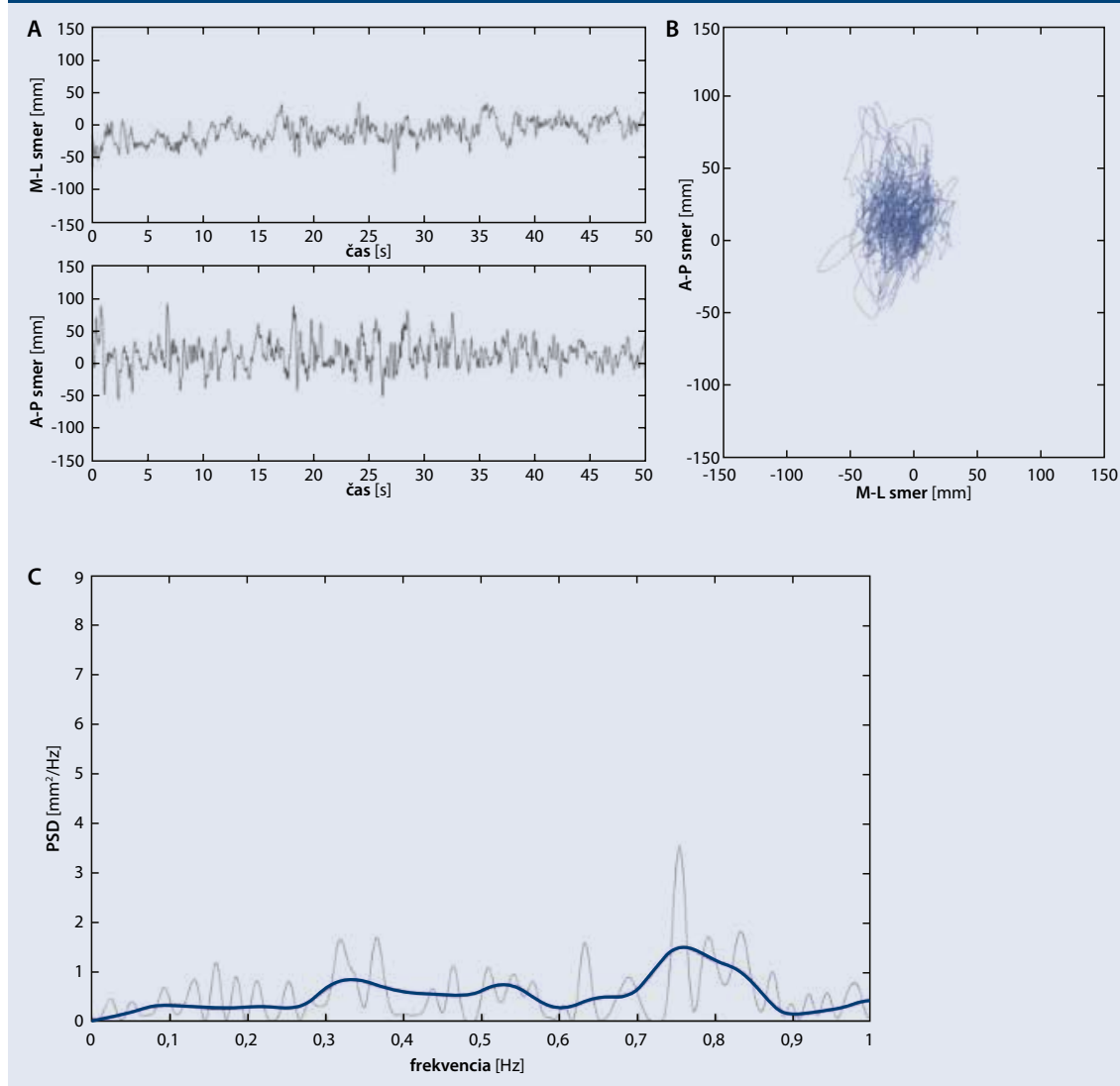
Ortostatická hypotenzia môže byť subjektívne vnímaná ako závrat alebo prekolapsový stav. Je definovaná ako pokles systolického tlaku krvi o viac ako 20 mm Hg a pokles diastolického tlaku krvi o viac ako 10 mm Hg do 3 minút po postavení sa. V diagnostike sa používa Schellongov test, Head-up tilt test alebo holterovské tlakové vyšetrenie. V terapii je nutná dôsledná edukácia pacienta o mechanizme ortostatickej hypotenzie a režimové opat-

renia o prevencii pádov a synkopy. V rámci režimových opatrení je vhodný zvýšený príjem tekutín a solí (napr. minerály s vyšším obsahom soli), ako aj nosenie elastických bandáží. Je nutné vysadiť lieky, ktoré môžu potencovať ortostatickú hypotenziu (ev. modifikovať terapiu). Z liekov sa môže použiť midodrin, droxidopa, fludrokortizón [20].

Diabetická retinopatia

Diabetická retinopatia, popri diabetickej neuropatii, predstavuje mikroangiopatickú komplikáciu DM, ktorá môže viesť k slepote. V patogenéze ja najdôležitejšia nedostatočná kompenzácia DM [21]. Zrak sa mnohokrát zúčastňuje na kompenzácií ďalších senzorických deficitov

Graf | Ukážka typického stabilografického nálezu u pacienta s polyneuropatiou. A – stabilogramy v anterioposteriornom (A-P) a bočnom smere (M-L), všimnite si zvýšenú hustotu výchyliet tela s prevahou v A-P smere B – statokinezigram priemetu oporných síl na podložke C – typická ukážka frekvenčného spektra výchyliet (PSD) tela u pacienta s polyneuropatiou



(vestibulárneho a somatosenzorického). Pri poškodení zraku dochádza k zhoršeniu regulácie postoja a chôdze prostredníctvom nedostatočnej zrakovkej kontroly, a tým aj ku zlyhávaniu kompenzačných mechanizmov. Bola zaznamenaná silná asociácia v prípade diabetickej retinopatie a rizika pádu [22].

Poruchy vestibulárneho systému a DM

Vestibulárny systém je odlišný od propioceptívneho systému najmä formou sensorického vstupu a je taktiež zodpovedný za získavanie priestorových informácií. Na vzorke viac ako 21 000 pacientov bolo dokázané, že prevalencia vestibulárnej dysfunkcie sa zvyšuje s vekom a u pacientov s DM sa vyskytuje o 70 % častejšie [23]. Morfológické štúdie preukázali, že zmeny mikrovaskulárnych a spojivových tkanív, ako aj zmeny metabolizmu tekutiny vo vnútornom uchu môžu prispieť k poškodeniu otolitov u ľudí s DM [24]. Mechanizmus vzniku vestibulárnej dysfunkcie pri DM je znázornený na schéme.

Klinické vyšetrenie zamerané na okulomotoriku a detailné vestibulárne vyšetrenie preukázali, že u pacientov vo veku od 6 do 28 rokov s DM1 je prítomná centrálna aj periférna vestibulárna dysfunkcia [25]. Frekvencia abnormálnych odpovedí je vyššia u pacientov s dlhším trvaním ochorenia, s komplikáciami v zmysle retinopatie a neuropatie a u pacientov s nevyrovnanými glykémiami [26]. Aj napriek týmto zmenám pacienti neudávajú pocit závratu alebo poruchy rovnováhy, čo môže byť zapríčinené symetrickým poškodením funkcie vestibulárneho aparátu (avšak vo vyššom veku už tento locus minoris resistencie môže prispieť k rýchlejšej manifestácii vestibulárnej dysfunkcie). U ľudí s DM1T bola dysfunkcia vestibulárneho systému pozorovaná častejšie ako sluchová dysfunkcia (60 % oproti 30 %), čo naznačuje, že metabolické poruchy môžu rýchlejšie ovplyvniť homeostázu vestibulárneho orgánu, ako homeostázu kochley [25].

Pre lepšie porozumenie vplyvu DM na vestibulárnu dysfunkciu je potrebné komplexné vyšetrenie vestibulárneho aparátu (posturografia, kalorimetria a videonystagmografia). Použitím správnych vyšetrovacích metód sa dajú identifikovať deficity, zvoliť správne smerovanie liečby a zlepšiť tak celkovo výsledky pacienta. Na hodnotenie funkčnosti a účasti na každodenných aktivitách sa môžu použiť štandardizované dotazníky [27].

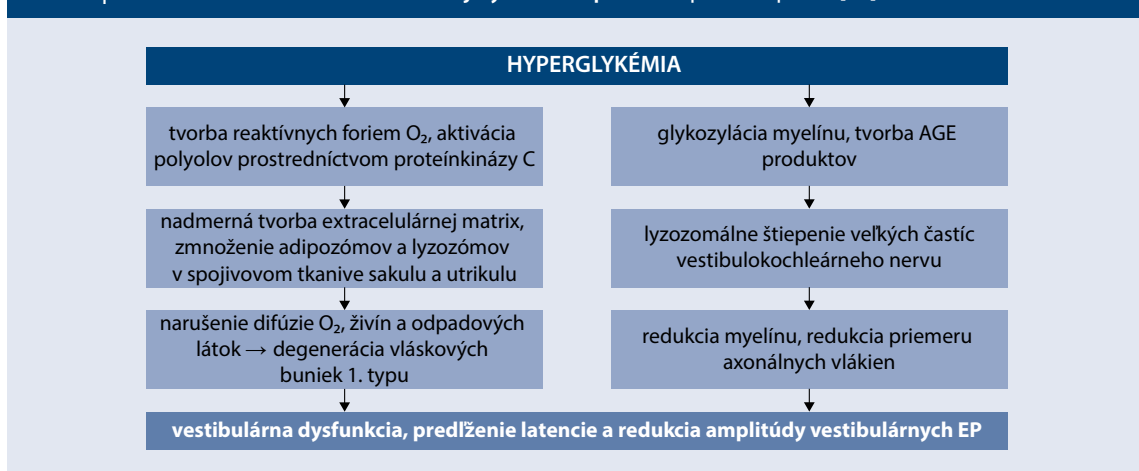
Diabetická encefalopatia

Diabetická encefalopatia je charakterizovaná elektrofyziologickými, štruktúrnymi, neurochemickými a degeneratívnymi zmenami, ktoré vedú ku kognitívnej dysfunkcii. Podľa novších konceptov, popri chronickej hyperglykémii a dyslipidémii, diabetická encefalopatia je najvýznamnejší rizikový faktor kognitívnej dysfunkcie, demencie a Alzheimerovej choroby (označovanej aj ako diabetes mellitus 3. typu) [28,29]. Medzi príznaky diabetickej encefalopatie patria bolesti hlavy, slabosť, podráždenosť, zhoršenie koncentrácie a pozornosti, poruchy pamäti, problémy s rečou, poruchy nálady a emócií, apatia, dvojité alebo zahmlené videnie a v neposlednom rade aj neistota pri chôdzi a závraty (čo je spôsobené zmenami na úrovni centrálného nervového systému a vegetatívnej dystónie). Prítomnosť diabetickej encefalopatie, okrem priamej príčinnej súvislosti s instabilitou postoja a chôdze, významne znižuje schopnosť kompenzácie sensorických deficitov, čím sa poruchy postoja stávajú dlhotrvajúcimi. K prevencii vzniku diabetickej encefalopatie opäť patrí dôsledná kompenzácia DM. V liečbe sa ukazujú perspektívnymi antioxidanty a vazodilatačná liečba (napr. extrakt z listov Ginkgo biloba – EGb 761) [30].

Pády

Ukázalo sa, že prítomnosť a stupeň závažnosti DPN zvyšuje posturálnu instabilitu [31]. Riziko pádu u pacientov s DM vo veku viac ako 70 rokov je úzko spojené aj s komplikáciami pádov, ako sú napr. zlomeniny. Bez ohľadu na pohlavie majú pacienti s DM vyššie riziko vzniku zlome-

Schéma | Mechanizmus vzniku vestibulárnej dysfunkcie pri DM. Upravené podľa [26]



AGE – neskoré produkty pokročilej glykácie/Advanced Glycation End products EP – evokované potenciály O₂ – kyslík

nín ako dospelí bez DM s rovnakou hustotou kostného tkaniva [32]. Zhoršená kvalita kostí môže byť spôsobená vyššou koncentráciou neskorých produktov pokročilej glykémie v kostiach, ktorá zvyšuje riziko zlomenín o 64 % u ľudí s DM v porovnaní so zdravými jedincami [33].

Avšak treba si uvedomiť, že vo väčšine prípadov ide o multifaktoriálnu príčinu náhlych pádov. Okrem ťažkej formy diabetickej polyneuropatie s významnou stratou somatosenzorickej informácie sa zároveň u pacientov stretávame s poruchou zraku, a takisto významným faktorom môže byť aj vestibulárna dysfunkcia. Môžeme hovoriť o multisenzorickej príčine náhlych pádov, pretože je výrazne zhoršená kompenzácia somatosenzorického deficitu ostatnými senzoričnými systémami. Najťažšiu formu instability postoja s pádmi predstavuje kombinácia diabetickej polyneuropatie s cerebrálnou dysfunkciou – pri diabetickej a vaskulárnej encefalopatii s difúznym poškodením bielej hmoty. Uvedené difúzne poškodenia mozgu významne znižujú schopnosť kompenzovať stratu informácie z dolných končatín a takisto dochádza k narušeniu integrácie informácií z rôznych senzoričných vstupov.

Vplyv fyzickej aktivity na posturálnu instabilitu pri DM

Aeróbne cvičenia, cviky zamerané na posilňovanie a ich kombinovaním je preukázané, že tieto cvičenia zlepšujú kontrolu glykémie, celkovú fyzickú silu, rovnováhu a chôdzu u pacientov s DM [34]. Cviky zamerané na rovnováhu zlepšujú posturálnu kontrolu a celkové klinické výsledky. Avšak intenzita a trvanie, ako aj závažnosť prítomných komplikácií DM môže ovplyvňovať výsledky cvičenia. U pacientov s DM k pádom prispievajú okrem instability aj ďalšie faktory, ako napr. únava, nevhodná obuv, faktory prostredia, komorbidity, polyfarmácia alebo poruchy pozornosti. Preto je dôležité pri manažmente prevencie a terapie porúch rovnováhy pri DM brať do úvahy aj tieto rizikové faktory [35]. Z dôvodu somatosenzorických a zrakových porúch majú pacienti s DM obmedzenú schopnosť hodnotenia senzoričných informácií. Preto je vhodné zvážiť zakomponovanie pomôcky pri chôdzi, najmä u tých pacientov, ktorí majú obavy a úzkosť z pohybovania sa vo vonkajšom prostredí, resp. sú limitovaní pri pohybe kvôli častým závratom. U pacientov s DM je preukázaný deficit vestibulookulárneho a optokinetického reflexu pri udržiavaní rovnováhy počas dynamickej aktivity, preto je odporúčané použiť cvičenia zamerané na udržanie stabilného pohľadu, čím sa zníži riziko pádu [36].

Záver

Poruchy rovnováhy pri DM predstavujú častý problém, ku ktorému vedú viaceré chronické komplikácie samotného ochorenia. Objavujú sa v pokročilom štádiu DM a indikujú závažné postihnutie nervového systému – jednak periférneho, ale aj centrálného. Instabilita postoja môže viesť k pádom, často s následkom závažných

zlomenín, niekedy až s fatálnym koncom. V dôsledku instability postoja a pádov dochádza u pacientov k výraznému obmedzeniu mobility, čo významne znižuje ich kvalitu života a zaťažuje zdravotný a sociálny systém.

Najdôležitejšou pre prevenciu posturálnej instability pri DM je dôsledná kontrola samotného ochorenia (kontrola glykémie) a predchádzanie diabetickej komplikácii. Nemenej dôležitým momentom je zachovanie mobility pacienta. V manažmente pacientov má svoje významné postavenie cieľená rehabilitácia postoja a chôdze.

Literatúra

1. Mokáň M, Galajda P, Prídavková D et al. Prevalencia diabetes mellitus a metabolického syndrómu na Slovensku. *Diabetes a obezita* 2006; 6(12): 10–16.
2. Papanas N, Zeigler D. Risk factors and comorbidities in diabetic neuropathy: an update. *Rev Diabetes Stud* 2015; 12(1–2): 48–62. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1900/RDS.2015.12.48>>.
3. Hajaš G. Diabetickej polyneuropatia. *Neurol Praxi* 2018; 19(3): 161–171.
4. Cibulčík F. Symptomatická liečba diabetickej neuropatie. *Súč Klin Pr* 2009; 1: 21–24.
5. Kaňovský P. Poruchy chůze a pády ve stáří. *Neurol Praxi* 2003; 4(1): 21–25.
6. Edwards JL, Vincent A, Cheng T et al. Diabetic neuropathy: mechanisms to management. *Pharmacol Ther* 2008; 120(1): 1–34. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.pharmthera.2008.05.005>>.
7. Tanenberg RJ, Donofrio PD. Neuropathic problems of lower limbs in diabetic patients. In: Bowker JH, Pfeifer MA (eds). *The Diabetic Foot*. 7th ed. Mosby Elsevier: Philadelphia 2008: 33–40. ISBN 9780323041454.
8. Dixit S, Maiya A. Diabetic peripheral neuropathy and its evaluation in a clinical scenario: a review. *J Postgrad Med* 2014; 60(1): 33–40.
9. Dewanjee S, Das S, Das AK et al. Molecular mechanism of diabetic neuropathy and its pharmacotherapeutic targets. *Eur J Pharmacol* 2018; 833: 472–523. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.ejphar.2018.06.034>>.
10. Jeřábek J. Pohled neurologa na problematiku závratů a poruch rovnováhy. *Neurol Praxi* 2007; 8(6): 338.
11. Alam U, Riley DR, Jugdey RS et al. Diabetic Neuropathy and Gait: A Review. *Diabetes Ther* 2017; 8(6): 1253–1264. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1007/s13300-017-0295-y>>.
12. Kurča E. Nevestibulárne závraty. *Neurol Praxi* 2017; 18(3): 133–136.
13. Brown SJ, Handsaker JC, Bowling FL et al. Diabetic peripheral neuropathy compromises balance during daily activities. *Diabetes care* 2015; 38(6): 1116–1122. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.2337/dc14-1982>>.
14. Ferber R, Osternig LR, Woollacott MH et al. Reactive balance adjustments to unexpected perturbations during human walking. *Gait Posture* 2002; 16(3): 238–248.
15. Schwartz AV, Hillier TA, Sellmeyer DE et al. Older women with diabetes have a higher risk of falls: a prospective study. *Diabetes Care* 2002; 25(10): 1749–1754.
16. Menz HB, Lord SR, St George R et al. Walking stability and sensorimotor function in older people with diabetic peripheral neuropathy. *Arch Phys Med Rehabil* 2004; 85(2): 245–252.
17. Lalli P, Chan A, Garven A et al. Increased gait variability in diabetes mellitus patients with neuropathic pain. *J Diabetes Complications* 2013; 27(3): 248–254. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.jdiacomp.2012.10.013>>.
18. Vinik AI, Maser RE, Mitchell BD et al. Diabetic autonomic neuropathy. *Diabetes Care* 2003; 26(5): 1553–1579.
19. Vučković-Rebrina S, Barada A, Smirčić-Duvnjak L. Diabetic Autonomic Neuropathy. *Diabetologia Croatica* 2013; 42–43: 73–79. Dostupné z WWW: <www.idb.hr/diabetologia/13no3-2.pdf>.
20. Ricci F, De Caterina R, Fedorowski A. Orthostatic Hypotension: Epidemiology, Prognosis, and Treatment. *J Am Coll Cardiol*

- 2015; 66(7): 848–860. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.jacc.2015.06.1084>>.
21. Sosna T. Diabetická retinopatie. *Med Praxi* 2009; 6(5): 270–275.
22. Ivers RQ, Cumming RG, Mitchell P et al. Diabetes and risk of fracture: the Blue Mountains Eye Study. *Diabetes Care* 2001; 24(7): 1198–1203.
23. Agrawal Y, Carey JP, Della Santina CC et al. Disorders of balance and vestibular function in US adults: data from the National Health and Nutrition Examination Survey, 2001–2004. *Arch Intern Med* 2009; 169(10): 938–944. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1001/archinternmed.2009.66>>. Erratum in *Arch Intern Med* 2009; 169(15):1419.
24. Walley M, Anderson E, Phippen MW et al. Dizziness and Loss of Balance in Individuals With Diabetes: Relative Contribution of Vestibular Versus Somatosensory Dysfunction. *Clin Diabetes* 2014; 32(2): 76–77. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.2337/diaclin.32.2.76>>.
25. Klagenberg KF, Zeigelboim BS, Jurkiewicz AL et al. Vestibulo-cochlear manifestations in patients with type I diabetes mellitus. *Braz J Otorhinolaryngol* 2007; 73(3): 353–358.
26. D'Silva LJ, Lin J, Staecker H et al. Impact of Diabetic Complications on Balance and Falls: Contribution of the Vestibular System. *Physical Therapy* 2016; 96(3): 400–409. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.2522/ptj.20140604>>.
27. McCaslin DL, Jacobson GP, Grantham SL et al. The influence of unilateral saccular impairment on functional balance performance and self-report dizziness. *J Am Acad Audiol* 2011; 22(8): 542–549; quiz 560–1. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.3766/jaaa.22.8.6>>.
28. Soares E, Nunes S, Reis F et al. Diabetic encephalopathy: the role of oxidative stress and inflammation in type 2 diabetes. *Int J Interferon Cytokine Mediat Res* 2012; 6(4): 75–85. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/https://doi.org/10.2147/IJICMR.S29322>>.
29. Mijnhout GS, Scheltens P, Diamant M et al. Diabetic encephalopathy: A concept in need of a definition. *Diabetologia* 2006; 49(6): 1447–1448. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1007/s00125-006-0221-8>>.
30. Vieira LL, de Lima Soares RG, da Silva Felipe SM et al. Physiological targets for the treatment of diabetic encephalopathy. *Cent Nerv Syst Agents Med Chem* 2016; 17(1): 78–86.
31. Coriveau H, Prince F, Hebert R et al. Evaluation of postural stability in elderly with diabetic neuropathy. *Diabetes Care* 2000; 23(8): 1187–1191.
32. Yau RK, Strotmeyer ES, Resnick HE et al. Diabetes and risk of hospitalized fall injury among older adults. *Diabetes Care* 2013; 36(12): 3985–3991. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.2337/dc13-0429>>.
33. Strotmeyer ES, Cauley JA, Schwartz AV et al. Nontraumatic fracture risk with diabetes mellitus and impaired fasting glucose in older white and black adults: the health, aging, and body composition study. *Arch Intern Med* 2005; 165(14): 1612–1617. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1001/archinte.165.14.1612>>.
34. Reid RD, Tulloch HE, Sigal RJ et al. Effects of aerobic exercise, resistance exercise or both, on patient-reported health status and well-being in type 2 diabetes mellitus: a randomised trial. *Diabetologia* 2010; 53(4): 632–640. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1007/s00125-009-1631-1>>.
35. Tilling LM, Darawil K, Britton M. Falls as a complication of diabetes mellitus in older people. *J Diabetes Complications* 2006; 20(3): 158–162. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.jdiacomp.2005.06.004>>.
36. Nicholson M, King J, Smith PF et al. Vestibulo-ocular, optokinetic and postural function in diabetes mellitus. *Neuroreport* 2002; 13(1): 153–157.