

Diabetická osteopatie u diabetiků 1. typu léčených inzulínovou pumpou

I. KUČEROVÁ, L. DOHNALOVÁ

¹Osteocentrum, Interní oddělení Nemocnice České Budějovice, a. s.

²Diabetologické centrum, Interní oddělení Nemocnice České Budějovice, a. s.

SOUHRN

Kučerová I., Dohnalová L.: **Diabetická osteopatie u diabetiků 1. typu léčených inzulínovou pumpou**

Diabetickou osteopatií rozumíme difúzní kostní postižení u diabetiků, kterou v praxi potvrzujeme poklesem kostní denzity. Poprvé byla popsána před více než 80 lety, jako rentgenové známky kostní retardace u dětských diabetiků [1]. Posledních 20 let, díky narůstajícím poznatkům o patofyziologii kostního metabolismu, dochází k lepšímu pochopení mechanismů kostního postižení hlavně u diabetiků 1. typu. Jejich dopad na manifestaci diabetické osteopatie ale zůstává stále nejasný. Vztah mezi diabetem a kostní chorobou je komplexní v závislosti na průběhu a typu diabetu, jeho komplikacích a dalších faktorech mimo diabetes – např. věk, klimakterium, hypogonadismus. Důležitou roli hraje různá patogeneze DM 1. a 2. typu. Zatímco u diabetiků 1. typu nacházíme nižší kostní denzitu, u diabetiků 2. typu je kostní denzita stejná nebo i vyšší ve srovnání s nediabetiky. Poslední metaanalýzy potvrzují vyšší riziko zlomenin u diabetu 1. i 2. typu. V našem sdělení se věnujeme kostnímu postižení u DM 1. typu se snahou upozornit na tuto problematiku, která je v praxi opomíjena kvůli zastínění jinými závažnějšími komplikacemi diabetu. Cílem není podat komplexní přehled patofyziologických a epidemiologických dat diabetické osteopatie. Vyšetřili jsme soubor 34 mladých diabetiků 1. typu léčených inzulínovou pumpou s cílem prokázat příznivý vliv pravidelných metabolických kontrol na BMD v komparaci s nediabetiky stejného věku a posoudit korelaci mezi dobou trvání DM 1. typu a BMD a mezi HbA1c a BMD. Diabetici 1. typu měli nižší BMD v oblasti proximálního femuru včetně krčku. Rozdíl v BMD přetrvával i ve vztahu k BMI ($p < 0,05$). Neprokázali jsme vliv trvání DM 1. typu na BMD a vliv HbA1c na BMD.

Klíčová slova: kostní denzita a kvalita, diabetes mellitus 1. typu, inzulín, osteoformace, vitamín D

SUMMARY

Kučerová I., Dohnalová L.: **Diabetic osteopathy in type 1 diabetics using insulin pump therapy**

Diabetic osteopathy is diffuse bone involvement in diabetics. In clinical practice, it is confirmed by decreased bone mineral density (BMD). It was first described more than 80 years ago as radiological signs of bone growth retardation in diabetic children [1]. As a result of an increasing knowledge of the pathophysiology of bone metabolism, the past 20 years have witnessed better understanding of the mechanisms of bone involvement, especially in type 1 diabetics. However, their impact on the manifestation of diabetic osteopathy remains unclear.

The association between diabetes and bone disease is complex, depending on the course and type of diabetes, its complications and other factors outside diabetes, such as age, menopause or hypogonadism. An important role is played by different pathogenesis of type 1 and type 2 diabetes. In type 1 diabetes, low bone density is observed whereas type 2 diabetics' bone density is the same as or even higher than in non-diabetics. Recent meta-analyses have confirmed a higher risk of fractures in both type 1 and type 2 diabetes.

The article is concerned with bone involvement in type 1 diabetes. In clinical practice, this condition is frequently neglected due to other, more serious complications of diabetes. The aim was not to provide a comprehensive overview of pathophysiological and epidemiological data for diabetic osteopathy.

A group of 34 young type 1 diabetics treated with insulin pump therapy were examined to prove the positive effect of regular metabolic check-ups on BMD, as compared with non-diabetics of the same age, and to assess the correlation between type 1 diabetes duration and BMD as well as between HbA1c and BMD. Type 1 diabetics had lower BMD in the proximal femoral region including the neck. The difference in BMD was also related to BMI ($p < 0.05$). There was no effect of type 1 diabetes duration or HbA1c on BMD.

Keywords: bone density and quality, type 1 diabetes, insulin, bone formation, vitamin D

Osteologický bulletin 2011;16(3):64–68

Adresa: MUDr. Irena Kučerová, Interní odd. Nemocnice České Budějovice, a. s. – Osteocentrum, B. Němcové 54, 370 01 České Budějovice, e-mail: kucerova2002@centrum.cz

Došlo do redakce: 29. 6. 2011

Přijato k tisku: 2. 8. 2011

Úvod

Snížená kostní denzita byla potvrzena ve většině klinických studií u diabetiků 1. typu, s převahou postižení apendikulárního skeletu oproti osovému skeletu [1–7]. Diabetes mellitus (DM) 1. typu je dnes na seznamu rizikových fakto-

rů osteoporózy dle evropských doporučených postupů pro diagnostiku osteoporózy 2008 [8].

Počáteční pokles denzity při nepřítomnosti jiných komplikací diabetu nebývá výrazný. Vysoké procento diabetiků 1. typu má osteopenii. Incidence je vyšší ve srovnání s ne-

diabetiky stejného věku [9,10]. Kostní postižení může být přítomno již v době diagnózy diabetu a u rostoucích dětí a adolescentů ovlivnit růst kostní hmoty [11]. Pokles kostní hmoty koreluje s poklesem svalové hmoty u diabetiků 1. typu s nízkou tělesnou hmotností a nízkou fyzickou aktivitou. Periferní kvantitativní computerová tomografie na radiu prokázala u 20 % dětských diabetiků sníženou kortikální mineralizaci spolu se sníženou svalovou hmotou dle CSA (cross-sectional area = průřezová plocha kosti) [12]. Většina studií uvádí pokles BMD v závislosti na době trvání diabetu jako projev metabolických důsledků tohoto onemocnění. Nižší BMD prokážeme rovněž u dospělých, u kterých došlo k manifestaci diabetu po 30. roce věku, po dosažení vrcholu kostní hmoty [13]. Vývoj diabetické osteopatie ovlivňují negativně komplikace diabetu. Diabetici s periferní angopatií a neuropatií mívají nižší BMD krčku femuru [14]. Samotná retinopatie je považována za důležitý faktor v progresi diabetické osteopenie [15,16]. Nevyjasněná zůstává otázka vlivu pohlaví na diabetickou osteopatii. Není jednoznačný ani vztah mezi glykemickými kontrolami (HbA1c) a BMD [14–16].

Diabetici mají zvýšené riziko nevertebrálních fraktur, především proximálního femuru. Riziko je vyšší u DM 1. typu oproti DM 2. typu a narůstá po 60. roce věku v korelaci s diabetickými komplikacemi a riziky pádů [17,18–21]. Skutečná incidence zlomenin u diabetiků 1. typu neodpovídá kalkulovanému výskytu dle věku a BMD nejspíše vzhledem k poruše kvality kosti a vysokému riziku pádů. V prospektivní americké studii publikované v r. 2006 bylo sledováno 109 983 žen po dobu 22 let. Riziko zlomeniny proximálního femuru bylo vyšší u DM 1. typu (RR 6,4, 95 % CI: 3,9–10,3) oproti DM 2. typu (RR 2,2, 95 % CI: 1,8–2,7) [20]. Zvýšené relativní riziko zlomeniny proximálního femuru u DM 1. typu bylo prokázáno metanalýzou 5 studií (RR 6,94, 95 % CI: 3,25–14,78) [3].

Diabetes ovlivňuje kostní metabolismus mnoha způsoby. Všechny mechanismy snižují pevnost kosti a zvyšují fragilitu poruchou mikroarchitektury kosti. Je také zpomalen proces hojení kosti.

Hlavní roli hraje absolutní nedostatek inzulínu s poklesem IGF-1 a hyperglykemie. Inzulín a IGF-1 mají anabolický účinek na kost zprostředkovaný receptory na osteoblastech. Při jejich snížení dochází k útlumu kostní novotvorby a diferenciaci osteoblastů, je porušena tvorba osteoidu i syntéza kolagenu. Negativní účinek na kost má pravděpodobně i nedostatek amylinu u DM 1. typu, dalšího peptidu produkovaného fyziologicky pankreatickými beta buňkami [22–26].

U mladých diabetiků s častou dekompenzací je prokázána porucha osy GH/IGF, kdy nacházíme zvýšenou hladinu GH a nízkou hladinu IGF-1. Tato dysregulace způsobuje neadekvátní kostní formaci [13]. Signálem poklesu osteoformace může být snížená koncentrace osteokalcinu, kostního izoenzymu-ALP nebo PICP, prokázaná v některých studiích [23,24]. U diabetiků 1. typu můžeme vzácněji najít i zvýšenou kostní resorpci, hlavně v počátečních stádiích choroby v rámci dekompenzace diabetu a ketózy.

Opakované hyperglykemie působí toxicky na kost. Závažným důsledkem je tvorba konečných produktů glykace kolagenu typu 1 (AGE), která je ireverzibilní a snižuje pevnost a kvalitu kolagenu [25]. Vlivem hyperglykemie

a stimulací adipogenních transkripčních faktorů (PPAR 2, resistin) dochází k převaze adipogeneze nad tvorbou osteoblastů z pluripotentní mezenchymální buňky. Výsledkem je zvýšená kumulace tuku v kostní dřeni, která se zhoršuje se stárnutím kosti a poruchami prokrvení kostní dřene [22,25,27].

U diabetiků se setkáváme s minerálovou dysbalancí, která je způsobena zvýšenými ztrátami vápníku a hořčíku močí při osmotické diuréze, poruchami vstřebávání vápníku. Epidemiologické studie prokazují vysokou prevalenci nedostatku vitamínu D u diabetiků 1. i 2. typu [13,14,27,28]. Vitamín D neplní u diabetiků jenom svou fyziologickou roli, ovlivňuje i autoimunitní pochody a je nezbytný pro normální sekreci inzulínu a funkci beta buněk. Jeho deficit je rizikovým faktorem pro vznik diabetu 1. a 2. typu, dále autoimunitních onemocnění. Experimentální práce uvádějí negativní korelaci mezi hladinou 25 (OH)D₃ a sekrecí inzulínu indukovanou glukózou. Epidemiologické a preventivní studie diabetu prokazují snížení rizika DM 1. typu při dostatečné saturaci vitamínem D u dětí v komparaci s dětmi bez substituce [29,30].

Cíl práce

- Prokázat příznivý vliv pravidelných metabolických kontrol u diabetiků 1. typu léčených inzulínovou pumpou na BMD v komparaci s nediabetiky.
- Posoudit korelaci mezi dobou trvání DM 1. typu a BMD a mezi HbA1c a BMD.
- Zhodnotit laboratorní ukazatele kostní remodelace (Ca, osteokalcin, ALP-kostní izoenzym, beta CrossLaps, 25 (OH)D₃).

Materiál a metody

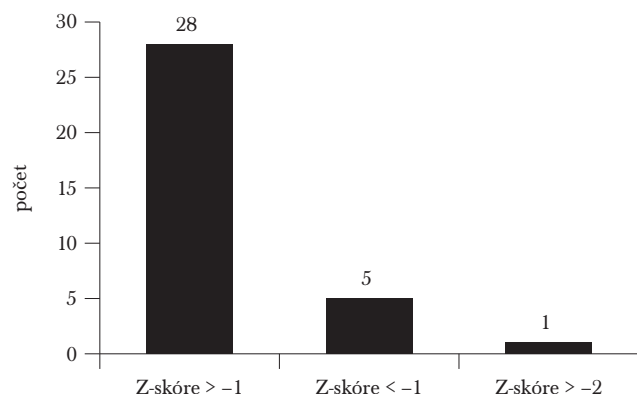
Soubor tvořilo 34 dospělých diabetiků 1. typu (C peptid < 0,01 nmol/l), pravidelně sledovaných v diabetologické ordinaci a léčených inzulínovou pumpou. Nikdo z nemocných

Tabulka 1
Charakteristika souboru

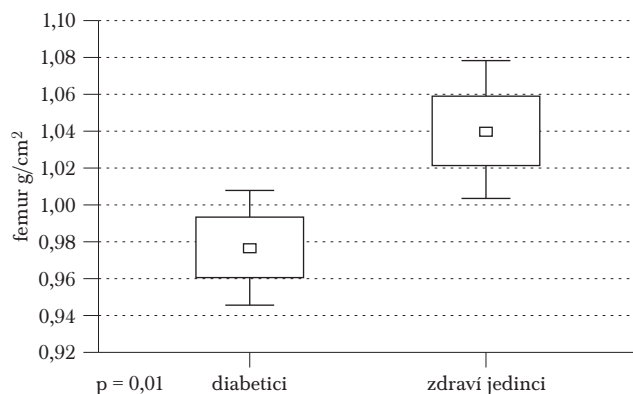
	Diabetici 1. typu	Kontrolní skupina
Počet	34	34
Muži	12	13
Ženy	22	21
Věk (19–45)	34,6 ± 7,9	35,0 ± 8,8
BMI	25,1 ± 3,1	24,6 ± 4,3
Délka DM I (roky)	19 ± 7,8	
Léčba pumpou (roky)	5,7 ± 3,6	
HbA1c (2,8–4 %)	6,7 ± 1,1	
DM bez komplikací (n)	2	
Albuminurie (n)	9	
Polyneuropatie (n)	8	
Retinopatie (n)	27	

neměl jiné chronické onemocnění včetně celiakie, popírali abusus alkoholu, 2 diabetici byli kuřáci. Komplikace diabetu hodnoceny dle zdravotní dokumentace. Všichni diabetici měli normální funkci štítné žlázy, kreatinin zvýšen pouze u 1 nemocného. Nikdo v diabetické skupině neužíval vápník ani vitamín D, orální kontraceptiva nebo steroidy. Kontrolní skupinu tvořilo 34 nediabetiků stejného věku, u kterých nebylo známé žádné onemocnění ovlivňující kostní metabolismus. Ženy v diabetické i kontrolní skupině byly ve fertilním věku. Charakteristika souboru viz tab. 1.

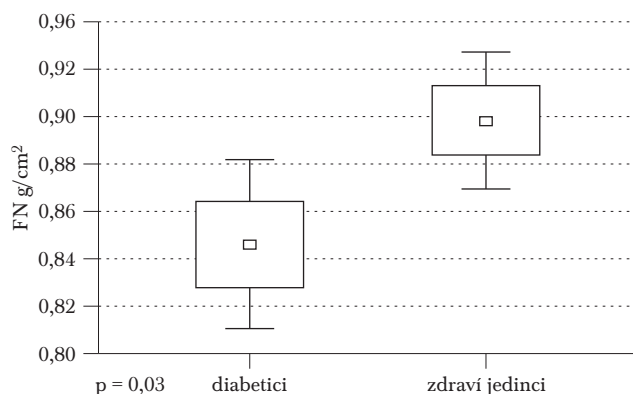
Graf 1
Skupina diabetiků dle Z-skóre



Graf 2
BMD proximálního femuru (g/cm²)



Graf 3
BMD krčku femuru (g/cm²)



Kostní denzita byla měřena pomocí dvouenergieové rentgenové absorpciometrie DXA na přístroji Hologic Delphi W v oblasti L páteře a proximálního femuru. Byla hodnocena kostní denzita BMD v g/cm² a Z-skóre. Na přístroji byla prováděna pravidelná kontrola kvality. Variační koeficient (CV) byl 0,330 %, SD: 0,003 g/cm².

Zlomeniny v diabetické skupině byly úměrné úrazu a nezařadili jsme je do hodnocení: nevertebrální zlomeniny (mimo proximální femur) prodělalo 6 diabetiků, 1 diabetik měl v anamnéze kompresivní zlomeninu hrudního obrátle.

Byla provedena tato laboratorní vyšetření (7,00–8,00 hod. nalačno): osteokalcin (LIA) ug/l, β-CrossLaps (ECLIA-Elecsys) ug/l, ALP- kostní izoenzym (EIA) ukat/l, HbA1c (HPLC, kalibrace IFCC) %, 25 (OH)D₃ vitamínu (RIA) (norma 30–80 ug/l). Základní biochemická vyšetření byla čerpána z diabetologické dokumentace.

Statistická analýza byla provedena programem STATISTICA. Všechna testování byla provedena na hladině významnosti p menší než 0,05.

Výsledky

Skupina diabetiků pro hodnocení v praxi byla rozdělena dle Z-skóre v oblasti L páteře nebo proximálního femuru (graf 1). V kontrolní skupině měl pouze 1 subjekt Z-skóre nižší než –1, ostatní měli Z-skóre větší než –1.

Statistickou analýzou byl prokázán významný rozdíl v BMD (g/cm²) a Z-skóre mezi diabetiky a kontrolní skupinou v oblasti proximálního femuru (p = 0,01) a krčku femuru (p = 0,03) (graf 2, 3). Statisticky významný byl rozdíl BMD proximálního femuru (p = 0,001) a krčku (p = 0,009) mezi oběma skupinami s přihlédnutím k BMI. V oblasti L1-4 byl statisticky významný rozdíl mezi oběma skupinami pouze v hodnotě Z-skóre, ne BMD (g/cm²) (graf 4 a, b, 5). Nebyly prokázány statisticky významné korelace mezi délkou trvání diabetu a BMD (r = 0,04 femur, r = –0,02 LS), mezi HbA1c a BMD (r = –0,17).

Kostní markery nebyly statisticky hodnoceny. Nikdo z diabetiků neměl snížené hodnoty osteokalcinu nebo kostního izoenzymu ALP pod referenční hodnotu. Naopak u 8 diabetiků hodnoty osteokalcinu převyšovaly 120 %, u 7 z nich jsme mohli vyloučit redukci renálních funkcí. Marker osteoresorpce beta CrossLaps byl v referenčních mezích u všech nemocných. 1x byla zachycena hypokalcemie u diabetičky s deficitem vitamínu D. Nižší hladina 25 (OH)D₃ vitamínu byla prokázána u 57 % diabetiků.

Diskuze

Vztah mezi diabetem a kostním postižením u diabetiků 1. typu je dnes nepopiratelný. U dětských diabetiků 1. typu je porušen růst a tvorba kvalitní kosti. Pokles BMD je alespoň zpočátku mírný, dle epidemiologických šetření může postihnout až 70 % diabetiků 1. typu. Kostní fragilita se zvyšuje s věkem. Denzitometricky tyto změny verifikujeme hlavně v dospělosti, v korelaci s délkou trvání diabetu a narůstajícími komplikacemi. V našem souboru diabetiků byla průměrná doba trvání choroby 19 let, 94 % diabetiků mělo minimálně 1 komplikaci. I přes intenzivní léčbu diabetu, včetně používání inzulinové pumpy byl prokázán statisticky významný rozdíl kostní denzity v proximálním femuru včetně krčku mezi diabetiky a kontrolní zdravou skupinou. Na L páteři rozdíl významný nebyl. Nález je v korelaci s údaji

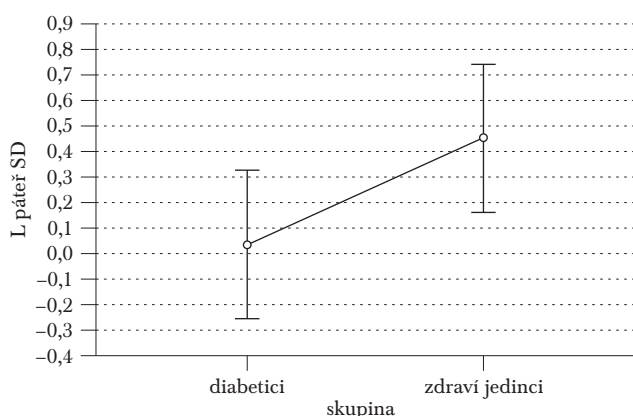
o postižení hlavně apendikulárního skeletu dle studií. Celkově jsme nižší BMD našli u 17,6 % diabetiků ($n = 6$) s převahou mužů ($n = 5$, věk $37,6 \pm 7,9$). Průměrný pokles denzity činil u všech 6 diabetiků $17,2 \pm 4,7$ % (11–24 %). Nepřítomnost korelace mezi BMD, trváním diabetu a HbA1c potvrzuje nejasný vztah mezi glykemickými kontrolami a BMD.

U žádného nemocného v diabetické skupině jsme neprokázali supresi kostního obratu ani zvýšenou osteoresorpci. Sedm nemocných (5 mužů a 2 ženy) mělo vyšší hodnotu osteokalcinu (120–150 %) a normální hodnotu kostního izoenzymu ALP bez jasného vztahu k poklesu kostní denzity. U malého vzorku nemocných a variabilitě osteokalcinu považujeme nález za nespecifický. Lze pouze spekulovat

o možném příznivém účinku kontinuální aplikace inzulinu na osteoformaci. Četnost deficitu 25 (OH) D_3 vitamínu (57 %) byla hodnocena dle výše uvedených referenčních hodnot a je v souladu s doporučenými hodnotami tohoto vitamínu s ohledem na muskuloskeletální systém a riziko pádů u starších osob [31]. Někteří experti uvádějí deficit 25 (OH) $D_3 \leq 20$ ug/l jako prahovou hodnotu vlivu na PTH [32]. V tomto případě by četnost deficitu byla 29 % ($n = 10$).

Naše sledování mělo svá omezení. Šetření bylo provedeno na malém počtu nemocných s velkým věkovým rozpětím 19–45 let. Z ekonomických důvodů nebylo provedeno laboratorní vyšetření kostní remodelace ani hladiny 25 (OH) D_3 vitamínu u kontrolní skupiny. U mužů jsme nedokončili vyšetření hladiny pohlavních hormonů.

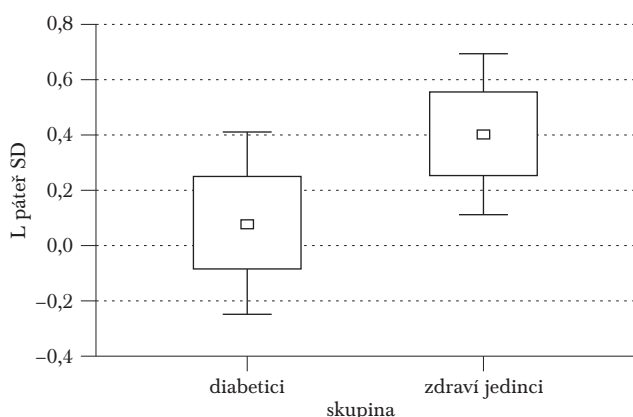
Graf 4a
L 1-4 (Z-skóre)
skupina; průměry MNČ
současný efekt: $F(1,65) = 4,0649$, $p = ,04792$
(vypočteno pro průměry spoj. nezáv. prom.)
vertikály označují 0,95 intervaly spolehlivosti



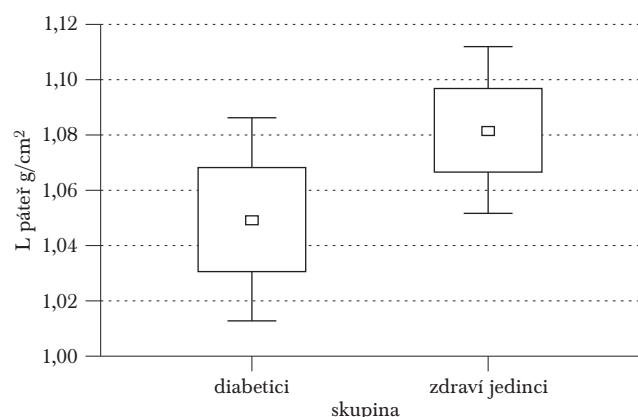
Graf 5a
L 1-4 (g/cm²)
skupina; průměry MNČ
současný efekt: $F(1,65) = 3,5285$, $p = ,06481$
(vypočteno pro průměry spoj. nezáv. prom.)
vertikály označují 0,95 intervaly spolehlivosti



Graf 4b
L 1-4 (Z-skóre)
□ průměr □ průměr ± SmCh ▮ průměr ± 1,96 · SmCh



Graf 5b
L 1-4 (g/cm²)
□ průměr □ průměr ± SmCh ▮ průměr ± 1,96 · SmCh



Dosažená hladina významnosti p ukazuje, že se prokázal statisticky významný rozdíl mezi diabetiky a zdravými jedinci v průměrné hodnotě proměnné L páteř (Z-skóre). Dále se prokázal statisticky významný vliv BMI.

Dosažená hladina významnosti p ukazuje, že se neprokázal statisticky významný rozdíl mezi diabetiky a zdravými jedinci v průměrné hodnotě proměnné L páteř g/cm². Prokázal se statisticky významný vliv BMI.

Závěr

Diabetická osteopatie se projevuje difúzním postižením skeletu s poruchou kvality kostí, zvýšenou fragilitou i sníženou kostní densitou u diabetiků 1. typu. Incidence narůstá s věkem a diabetickými komplikacemi. Na souboru 34 dospělých diabetiků 1. typu léčených inzulinovou pumpou jsme prokázali nižší kostní densitu u 17,6 % diabetiků s převahou mužů. Incidenci považujeme za nízkou s ohledem na dobu trvání diabetu a diabetické komplikace u nemocných. Rozdíl v kostní densitě byl statisticky významný na proximálním femuru včetně krčku mezi oběma skupinami v komparaci s kontrolní skupinou. Na druhé straně absolutní pokles kostní density zjištěný ve skupině diabetiků je v praxi obtížně odlišitelný od variací density v běžné populaci. Laboratorní ukazatele hodnotíme v souboru příznivě. Kromě jedné opakované hypokalcemie u diabetičky s deficitem vitamínu D jsme neprokázali minerálovou dysbalanci. Nebyly přítomny známky suprese kostního obratu ani zvýšená osteoresorpce. Nízká hladina 25 (OH)₂D₃ vitamínu (< 20 ug/l) byla přítomna u 29 % diabetiků. Bohužel jsme neměli možnost provést statistickou analýzu s kontrolní skupinou.

Součástí vyšetření diabetiků 1. typu by mělo být od počátku hodnocení vápníkové bilance a hladiny vitamínu D spolu se zahájením všech preventivních opatření včetně posilování svalové síly. Význam denzitometrického vyšetření narůstá při diabetických komplikacích, doprovodných poruchách příjmu potravy a dalších rizikových faktorech.

Seznam zkratk:

BMI	– index tělesné hmotnosti
BMD	– kostní minerální hustota
Z-skóre	– standardní odchylka od průměrné hodnoty osob stejného pohlaví a věku
PICP	– C terminální propeptid kolagenu I
HbA _{1c}	– glykovaný hemoglobin
IGF-1	– inzulinu podobný růstový faktor
GH	– růstový hormon
PPAR 2	– receptory aktivované peroxisomovým proliferátorem

Literatura

- Brandi ML. Bone health and diabetes. *Medicographia* 2010;32:364–369.
- Inzerillo AM, Epstein S. Osteoporosis and diabetes mellitus. *Review in Endocrine & Metabolic Disorders* 2004;5:261–268.
- Vesetrgaard P. Discrepancies in bone mineral density and fracture risk in patients with type 1 and type 2 diabetes – meta-analysis. *Osteoporos Int* 2007; 18:424–444.
- Mastrandrea LD, Wactawski-Wende J, Donahue RP et al. Young women with type 1 diabetes have lower bone mineral density that persists over time. *Diabetes Care* 2008;31:1729–1735.
- Danielson KK, Elliott ME, LeCaire T et al. Poor glycemic control is associated with low BMD detected in premenopausal women with type 1 diabetes. *Osteoporos Int* 2009;20:923–933.
- Rakic V, Davis WA, Chubb SAP et al. Bone mineral density and its determinants in diabetes: the Fremantle Diabetes Study. *Diabetologia* 2006;49:863–871.
- Léger J, Marinovic D, Alberti C et al. Lower Bone Mineral Content in Children with Type 1 Diabetes Mellitus Is Linked to Female Sex, Low Insulin-Like Growth Factor Type I Levels, and High Insulin Requirement. *J Clin Endocrinol Metab* 2006;91:3947–3953.
- Kanis JA, Burlet N, Cooper C et al. European guidance for the diagnosis and management of osteoporosis in postmenopausal women. *Osteoporos Int* 2008;19:399–428.
- McCabe LR. Understanding the pathology and mechanisms of type I diabetic bone loss. *J Cell Biochem* 2007;102:1343–1357.
- Merlotti D, Gennari L, Dotta F et al. Mechanisms of impaired bone strength in type 1 and 2 Diabetes. *Nutrition, Metabolism & Cardiovascular Diseases* 2010; 20:683–690.
- Lopez-Ibarra PJ, Pastor MM, Escobar-Jimenez F et al. Bone mineral density at time of clinical diagnosis of adult-onset type 1 diabetes mellitus. *Endocr Pract* 2001;7:346–351.
- Bechtold S, Dirlenbach I, Raile K. Early manifestation of type 1 diabetes in children is a risk factor for changed bone geometry: data using peripheral quantitative computed tomography. *Pediatrics* 2006;118:6217–6234.
- Thrall KM, Lumpkin CHK, Bunn RC et al. Is insulin an anabolic agent in bone? Dissecting the diabetic bone for clues. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2005;289:735–745.
- Räkel A, Sheehy O, Rahme E et al. Osteoporosis among patient with type 1 and type 2 diabetes. *Diabetes & Metabolism* 2008;34:193–205.
- 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;11:455–459.
- Mathiassen B, Nielsen S, Johansen JS et al. Long-term bone loss in insulin-dependent diabetic patients with microvascular complications. *J Diabet Complications*. 1999;4(4):145–149.
- Miao J, Brismar K, Nyren O et al. Elevated Hip Fracture Risk in Type 1 Diabetic Patients: a population – based cohort study in Sweden. *Diabetes Care* 2005;28:2850–2855.
- Nicodemus KK, Folsom AR, Folsom BA et al. Type 1 and Type 2 Diabetes and Incident Hip Fractures in Postmenopausal Women. *Diabetes care* 2001;24: 1192–1197.
- Janghorbani M, Van Dam RM, Willett WC et al. Systematic Review of Type 1 and Type 2 Diabetes Mellitus and Risk of Fracture. *Am J Epidemiol* 2007;166: 495–505.
- Janghorbani M, Feskanich D, Willett WC et al. Prospective Study of Diabetes and Risk of hip fracture: The Nurses' Health Study. *Diabetes Care* 2006;29: 1573–1578.
- Isidro ML, Ruano B. Bone Disease in Diabetes. *Current Diabetes Reviews* 2010;6:144–155.
- Wongdee K, Charoenphandhu N. Osteoporosis in diabetes mellitus: Possible cellular and Molecular mechanisms. *World J Diabetes* 2011;15:41–48.
- Schwartz AV. Diabetes mellitus: Does it Affect Bone? *Calcif Tissue Int* 2003; 73:515–519.
- Brown SA, Sharpless JL. Osteoporosis: An Under – appreciated Complication of Diabetes. *Clinical Diabetes* 2004;22:10–20.
- Palička V. Léky ovlivňující kostní metabolismus u diabetiků. *Vnitř Lék* 2009;55: 368–370.
- Svačina Š. Diabetická osteopatie: onemocnění kdysi sporné a pravděpodobně významné. *Vnitř Lék* 2010;56:736–738.
- de Paula FJA, Horowitz MC, Rosen CJ. Novel insights into the relationship between diabetes and osteoporosis. *Diabetes Metab Res Rev* 2010;26:622–630.
- Janner M, Ballinari P, Mullis PE et al. High prevalence of vitamin D deficiency in children and adolescents with type 1 diabetes. *Swiss Med Wkly* 2010;140:w13091.
- Mathieu CH, Badenhop K. Vitamin D and type 1 diabetes mellitus: state of art. *Trends Endocrinol Metab* 2005;16:261–266.
- Danescu LG, Levy S, Levy J. Vitamin D and diabetes mellitus. *Endocr* 2009; 35:11–17.
- Dawson – Hughes B. Serum 25-hydroxyvitamin D and functional outcomes in the elderly. *Am J Clin Nutr* 2008;88:537S–540S.
- Boonen S, Bischoff-Ferrari HA, Cooper C et al. Addressing the Musculoskeletal Components of Fracture Risk with Calcium and Vitamin D: A review of the Evidence. *Calcif Tissue Int* 2006;78:257–270.