

Diabet ve Osteoporoz

Diabetes Mellitus and Osteoporosis

Dilek Durmuş*, Turgut Topal**

ÖZET

Osteoporoz kemik mikromimarisinde bozulma ve kemik yoğunluğundaki düşme ile kemik kırılabilirliğinin arttığı bir iskelet hastalığıdır.

Diabet ve osteoporoz ilişkisini gösteren çalışmalar az ve tartışmalıdır. Diabetle oluşan kemik kaybını açıklamak üzere diabette osteoporoz yapabilecek faktörler araştırılmıştır. Bu araştırmalar hem in vitro hem de in vivo düzeyinde yapılmış ve çeşitli sonuçlara ulaşılmıştır. Bu sonuçlar özetle vasküler ve nöropatik mekanizmalar, zayıf glisemik kontrol, anormal olan kalsiyum ve D vitamini metabolizması, sekonder olarak yükselen paratiroid hormon sekresyonu ile oluşan hiperkalsiüri, insülinin ve insülin benzeri büyüme faktörü I'in rolü üzerinde durmaktadır.

Dünyanın farklı bölümlerinde tip I ve tip II diabette yapılan çalışmalarda kemik mineral yoğunluğu değerlerinde ve kırık riski oranlarında çok farklı sonuçlar elde edilmiştir. Bu da çeşitli toplumların yaş, diabet süresi ve insülin vb. birçok faktörden farklı etkilenmesi şeklinde ifade edilmiştir. Bu nedenle diabet ve osteoporozda risk faktörlerini, insidansı belirlemek üzere daha fazla ve uzun süreli çalışmalara ihtiyaç bulunmaktadır.

Anahtar kelimeler: Diabet, osteoporoz

SUMMARY

Osteoporosis is a condition of bone fragility resulting from micro-architectural deterioration and decreased bone mass.

Studies on the presence of a generalized osteoporosis related to diabetes mellitus (DM) are few and controversial. Factors associated with osteoporosis diabetes in which may account for the pathogenesis of diabetic bone loss have been studied. This article will review the relevant literature relating to diabetes and osteoporosis including cellular and animal models. These studies include vascular and neuropathic mechanism, poor glysemic control, abnormalities of calcium and vitamin D metabolism and hypercalciuria with secondary increase in parathyroid hormone secretion, the role of insulin and insulin like growth factor I.

It appears that there is a great deal of variability in the bone mineral density and fracture rates in both type I and type II DM. This may reflect multiple factors such as the population, age, duration of diabetes and insulin use. There is need for further longitudinal studies, including the incidence and risk factors for osteoporosis in DM.

Key words: Diabetes mellitus, osteoporosis

PATOGENEZ: OSTEOLAST VE KEMİK DÖNGÜSÜ

Tip I Diabetes Mellitusun (DM) patogenezinde otoimmün ve/veya metabolik bozukluklar suçlanmaktadır. Tip I DM sonucu oluşan insülin yetmez-

liğinin kemik oluşumunda bozukluğa sebep olabileceği bildirilmiştir. Bu hipotez, deneysel çalışmalarla ve insanlarda yapılan kemik histolojisi çalışmalarıyla desteklenmiştir. Örneğin diabetik ratlarda yapılan bir çalışma sonucu dinamik kemik histolojisinde ve osteoid yapısında bozulma ile oste-

(*) Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi, Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Anabilim Dalı

(**) Gülhane Askeri Tıp Akademisi, Fizyoloji Anabilim Dalı

oblast sayısında azalma gösterilmiştir (1,2). Ayrıca DM'de kemik döngüsünün ve osteoblastların direkt etkilenebileceği ve bunun da osteoporoz nedeni olabileceği bildirilmiştir. Farelerle yapılan bir çalışmada T hücre ilişkili otoimmün DM modelinde kontrol grubu ile karşılaştırılan diabetik hayvanlarda radyografik olarak total kemik oluşumunda anlamlı azalma gözlenmiştir (3). Streptozotosin ile oluşturulmuş DM'li ratlarda kontrollerine göre kemik hacminde ve osteoklast sayısında azalma bulunmuştur (4). Tip I DM'li 420 çocuk ve 125 erişkin, tip II DM'li 16 hintli ve 61 kafkasyalı hastada yapılan bir çalışmada ise benzer yaş gruplarıyla karşılaştırıldığında osteokalsin ve insülin benzeri büyüme hormonu I (IGF I) seviyesinde anlamlı azalma gösterilmiştir (5).

İNSÜLİNİN ROLÜ

İnsülin iskelet büyüme faktörüdür. IGF I ve insülin benzeri büyüme hormonu II (IGF II) gibi diğer büyüme faktörleri, sitokinler, hormonlardan bağımsız olarak diabetik kemik metabolizmasında değişimlere sebep olmaktadır. Yapılan çalışmalarda diabetik ratlara insülin tedavisi verildiğinde anormal olan kemik döngüsü ve kemik mineral yoğunluğu düzeyleri (KMY) normale dönmüştür (4,6). Tip I DM'li 62 hastada yapılan bir çalışmada yoğun insülin tedavisinden 7 yıl sonra tüm bölgelerde KMY normal, tartarata dirençli asit fosfazazda azalma ve parathormon (PTH)'da artış saptanmıştır. Bu çalışmalar sonucu Tip I DM'de iyi metabolik kontrol ve yeterli kalori alımının KMY'de artış ve kemik resorpsiyon parametrelerinde azalmaya neden olarak kemik kütesinin korunmasına yardımcı olduğu bildirilmiştir (7,8). Tip II DM'de insülin seviyelerinin rolü Rotterdam çalışmalarında değerlendirilmiştir. Bu çalışmada yüksek insülin ve yüksek glukoz seviyesi ile kırk arasındaki ilişki zayıf bulunmuştur (9). Bu çalışmaya zıt diğer bir çalışmada ise tip II DM'de kalça kırığı riskinde artış tespit edilmiştir. (10).

IGF I'İN ROLÜ

IGF I kemik formasyonunun düzenleyicisi olarak görev yapar. Osteoblastlar, IGF I ve insülin reseptörleri

törü içerir ve kemik hücrelerine aminoasit alımını ve kollojen sentezini uyandır. Yapılan bir çalışmada diabetik hayvanlarda IGF I seviyesi düşük bulunmuştur (11). Diabetik ratlarda azalan IGF I ve insülinin, osteoblast sayısında düşüşe neden olabileceği bildirilmiştir. Ayrıca insülin yetmezliğinin iskelete etkisi IGF I infüzyonu ile düzeltilebilmiştir (12).

Tip I DM'li hastalardaki osteopeninin şiddetini ve mevcudiyetini değerlendiren bir çalışmada lumbosakral KMY'de kadınların % 21'inde, erkeklerin % 4'ünde osteoporoz bulunmuştur. Femur boyun KMY'sinde % 57 erkekte osteopeni ve % 14 osteoporoz, kadınların % 43'ünde osteopeni saptanmıştır. Femur osteopenisi olan erkeklerde IGF I ve osteokalsin seviyeleri düşük bulunmuştur (13) (Tablo 1). Yapılan bir çalışmada ise diabetli kadınlarda kollojen tip I alfa 1 geni değerlendirilmiştir. Bu genin osteoporoz için risk taşıyan hastalarda osteoporozun erken tespiti için kullanılabileceği bildirilmiştir (14).

VASKÜLER FAKTÖRLERİN ROLÜ

Mikroanjyopati tip I ve tip II DM'nin en önemli komplikasyonudur. Kemik dokusundaki mikroanjyopati diabetik osteopenide önemli bir nedendir. Non-obez tip II DM benzeri Cohen diabetik rat modelinde kemik ve mikrovasküler değişimler incelenmiştir. Bu çalışma sonucunda mikroanjyopatının başladıktan sonraki dönemde osteoporozun patogeneze katkı yaptığı gösterilmiştir (15). Diabetik hastalarda yapılan bir çalışmada alt ekstremitelerde kan akımının azaldığı durumlarda kalkaneus ve kalçada kemik kaybı hızının arttığı ortaya konmuştur (16). Bu bilgilerle mikrovasküler komplikasyonlar diabetik osteopeninin progresyonu için kritik gözükmektedir (13). Ancak hala klinik çalışmalar devam etmektedir.

BESLENMENİN ROLÜ

Az veya aşırı kalori alımı kemik oluşumunun azalmasına sebep olabilmektedir. Duedonal kalsiyum malabsorpsiyonu diabetik hayvanlarda yapılan bir çalışmada gösterilmiştir (17). DM'de 1,25 OH D vitamin değerleri azalmıştır. Vitamin D reseptörleri

Tablo 1: Tip I DM'li hastalardaki KMY Ölçüm Sonuçları

	Kadın (%)		Erkek (%)	
	Osteopeni	Osteoporoz	Osteopeni	Osteoporoz
Lumbosakral KMY	0	21	0	4
Femur boyun KMY	43	0	57	14

nin pankreatik hücrelerde lokalize olduğu ve vitamin D yetmezliğinin insülin sekrestyonundaki bozukluk ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Vitamin D verilen farelerde daha az insülin defektinin tespit edilmesi de vitamin D'nin immün düzenleyici rolünün olabileceğini düşündürmüştür (18).

Normoinsülinemik Tip II DM'li hastalarda 1,25 (OH)₂ D₃'e osteoklast ve osteoblastların cevabı bozulur. Mikroalbüminürlü diabetiklerde, normoalbuminürlü vakalarda ve kontrollerine göre osteokalsin seviyeleri gibi 1,25 (OH)₂ D₃ ve 25 OH vitamin D anlamlı olarak düşük bulunmuştur (19). Kontrol çalışma vakalarında D vitamini almış Tip I DM'li çocuklarda osteoporoz gelişme riskinin azaldığı bildirilmiştir (20). Tip I DM'li annelerden doğan çocuklarda renal kalsiyum ve magnezyumun intrauterin kullanımıyla kemik hastalığı arasındaki ilişki açık olmamakla birlikte ortaya konmuştur (21).

KMY İLE İLGİLİ ÇALIŞMALAR

Deneyssel diabetik hayvan modellerinde diabetik hayvanların normale karşılaştırıldığında KMY'lerinde azalma tespit edilmiştir (15,22,23).

Tip I DM'li hastalarda yapılan bir çalışmada kontrol grubu ile karşılaştırıldığında lomber omurların KMY'lerinde değişme olmazken femur boynunda %10 azalma bildirilmiştir. Nöropati yalnızca femur boynu KMY'si ile koreledir. Bu verilerle Tip I DM'li hastalarda periferik osteopeni oranı yüksek bulunmuştur (24). Tip I DM'li hastalarda yapılan büyük klinik bir çalışmada ön kol kemik kitlesinde orta derecede azalma gösterilmiştir (25). Tip II DM'li hastalardaki osteopeni riski Tip I DM'deki gibi açık değildir. Tip II DM'li hastalarda yapılan çalışmalarda ön kol kemik mineral yoğunluğu azalmış, lomber ve femur bölgesinde anlamlı değişiklik tespit edilmemiştir (25). Tip II DM'li hastalarda yapılan başka bir çalışmada kontrole karşılaştırıldığında KMY artışı saptanmıştır (26). Başka bir çalışmada 30 yaş ve sonrasında DM gelişen ve insülinle tedavi edilen tüm tip I ve Tip II DM'lilerin KMY'sine bakılmış ve Tip I DM'de femur boynu KMY'si daha düşük bulunmuştur (27). Postmenopozal Tip I DM'lilerde KMY değerlerinin rölatif olarak düşük olduğu bildirilmiştir (28). Tip II DM'li erkek, Tip I DM'li kadın ve erkeklerle yapılan uzun süreli bir çalışmada proksimal femur kitlesinde azalma tespit edilmiştir. Tip II DM'li kadınlar diabetik osteopeniden korunmuş olabilecekleri bil-

dirilmiştir (29). Tip I ve Tip II DM'li hastalardaki kemik kitlesindeki değişime neyin sebep olduğu iyi bilinmemektedir. Yapılan bir çok çalışmada KMY ve metabolik kontrol arasındaki ilişkide tam olarak açıklanamamıştır.

KIRIKLA İLGİLİ ÇALIŞMALAR

Norveç'te yapılan 'Trondelag Health Survey' çalışmasının sonuçlarında Tip I DM'li hastalardaki kalça kırığı riskinin rölatif olarak arttığı gösterilmiş ayrıca diabet süresinin bunda önemli rol oynadığı bildirilmiştir (30). Son yapılan çalışmalarda 25'den daha az vücut kitle indeksi (VKI) olan Tip I ve Tip II DM'li kadınlarda non-vertebral kırık riskinin arttığı, 25 ve üzerinde VKI'a sahip erkek ve kadınlarda kırık riskinde değişme olmadığı gösterilmiştir. Tip II DM'de nöropatik ve iskemik nedenlere bağlı olarak tarsal ve metatarsal kemiklerde stres kırıklarının yaygın olduğu bildirilmiştir (31). Başka bir çalışmada ayak kırığı insülin ile ilişkili bulunmuştur (32). Yüksek insülin seviyesi bulunan hastalarda yüksek KMY değerleri tespit edilmiş ve bu hastaların daha düşük kırık riski taşıdığı belirtilmiştir (33).

İnsülin tedavisi almama, hastalık süresinin uzunluğu, ilerlemiş kortikal katarakt ve diabetik retinopatinin varlığı kırık riskinde artışa sebep olmaktadır (34). Uzun süredir Tip II DM'si bulunan kadınlarda diabeti olmayan kadınlara göre kalça kırığı riskinde artış bulunmuştur. Postmenopozal diabetli kadınlarda diabeti olmayanlara göre kalça kırığı riskinde artış saptanmıştır (35). Yapılan başka bir çalışmada Tip II DM'li kadınlarda kırığa ait net bir veri tespit edilemezken, Tip II DM'li yaşlı kadınlarda kırık riskinde artış ortaya konmuştur (36). Diabetli hastalarda yapılan çalışmalarda KMY değerlerinde ve kırık riski oranlarında çok çeşitli sonuçlar elde edilmiştir. Bu da çeşitli toplumların yaş, diabet süresi, insülin gibi birçok faktörlerden farklı etkilenmesi şeklinde yorumlanmıştır (34,35,36).

DM İLE İLGİLİ OSTEOPOROZUN SEKONDER SEBEPLERİ

Primer hiperparatiroidizm, hipertiroidi ve çölyak hastalığı (ÇH) düşük KMY ve Tip I DM ile ilişkili hastalıklardır. Prevalansı %1-7 olan ÇH genel popülasyonda tedavi edildiğinde geri dönüşümlüdür. ÇH Tip I DM'li hastalarda osteopeninin sekonder nedenidir (37).

AMYLİNLE İLGİLİ ÇALIŞMALAR

Amylin (AMY), pankreatik beta hücrelerinden insülinle birlikte salınan 37 aminoasitli bir peptittir ve Tip I DM'lilerde yoktur. Sıklıkla osteopeni ile ilişkilidir. Kalsitonin reseptörlerine bağlanan AMY plazma Ca konsantrasyonunu düşürür, osteoklast aktivitesini azaltır ve osteoblastları uyarır. AMY ile yapılan bir çalışmada tedavi edilmemiş diabetik ratların, diabetik olmayan ratlara göre kemik gücü ve total kemik mineral dansiteleri daha düşük bulunmuştur. AMY ya da AMY ve insülinle tedavi edilen diabetik ratlarda kemik gücü diabetik olmayan kontrolleriyle benzer bulunmuştur. Osteoblastik aktiviteyi gösteren osteokalsinin plazma konsantrasyonunu tedavi edilmeyen diabetiklerde, AMY ile tedavi edilen ya da diabetik olmayan kontrollerine göre belirgin düşük bulunmuştur. Kemik resorpsiyon göstergesi olan üriner deoksipiridinolin seviyesi AMY tedavisi alanlarla almayanlar arasında benzer tespit edilmiştir (38,39).

Tüm bu çalışmaların sonucunda, AMY'nin hem kemik resorpsiyonunu hem de kemik formasyonunu artırması nedeniyle kemikte gelişim sağladığı bildirilmiştir (38,39).

LEPTİN İLE İLGİLİ ÇALIŞMALAR

Leptin, Tip II DM'de kemik kitlesi ve osteoblast fonksiyonunun düzenlenmesini sağlar. Leptinin dışarıdan eklendiğinde osteoblast hücresinde çoğalma ve farklılaşmaya sebep olduğu, kemik dokusunun yeniden oluşmasını sağlayan sinyalleri ürettiği ve hücrede anti-apoptotik etki yaptığı bildirilmiştir (40).

Tablo 2: Osteoporoz Tedavisi İçin Tavsiyeler.

Beslenme	Vitamin D ve yeterli Ca desteği
	Glukozun regülasyonu ve düzenli
diabetik diyet	
Egzersiz	Kemik sağlığı
	Kas gücü artışı
	Koordinasyon ve denge
	Düşmelerin engellenmesi
	Glukoz regülasyonuna etki
Tedavi ajanları	Alendronat, Risedronat, İbandronat, Raloksifen, Kalsitonin Teriparatid, Estrojen
Düşmelerin engellenmesi	

TEDAVİ

Yapılan öalışmalarda DM'de osteopeni, osteoporoz ve kırık tanımlanmasına rağmen genel bir tedavi şekli bildirilmemiştir. Sadece 'National Osteoporosis Foundation' tarafından diabetik osteopeni ve osteoporoz için yapılmış tavsiyeler bulunmaktadır (41) (Tablo 2).

SONUÇ

Yapılan tüm çalışmaların sonucunda, Tip I DM'de KMY'nin azaldığı gösterilmiş fakat Tip II DM'nin KMY'ye etkisi konusunda açık bir fikir ortaya konmamıştır.

Diabetteki osteoporozu belirleyen en önemli faktörler cinsiyet, hastalığın süresi ve hastalığın başlama yaşı mıdır?

Diabetik hastalarda genetik incelemeyle ve IGF I seviyeleri ölçülerek osteoporoz için yüksek riskli grupta olup olmadığı belirlenebilir mi?

Ayak bileği ve ayak kırıklarının önceden tespiti için periferik BMD ölçümü yapılmalı mı?

Diabetik osteoporozda optimal tedavi nedir?

Kemik formasyonunda bir defekt varsa anabolik bir ajan mı kullanmak uygundur?

Sonuçta, diabet ve osteoporoz konusunda bunlar gibi cevap bekleyen bir çok soru vardır. Halen osteoporozda risk faktörlerini, insidansı ve tedavinin nasıl olacağını belirlemek üzere daha fazla ve uzun süreli çalışmalara ihtiyaç bulunmaktadır.

KAYNAKLAR

1. Shires R, Teitelbaum SL, Bergfeld MA, Fallon MD, et al. The effect of streptozotocin-induced chronic diabetes mellitus on bone and mineral homeostasis in the rat. *J Lab Clin Med* 1981;97(2): 231-240.
2. Goodman WG, Hori MT. Diminished bone formation in experimental diabetes. Relationship to osteoid maturation and mineralization. *Diabetes* 1984;33:825-831.
3. Thrailkill KM, Liu L, Wahl EC, Liu Z, et al. New bone formation is impaired in a model of type I diabetes mellitus. 25 th Annual Meeting ASBMR, september 19-23 Minneapolis, Minnesota, 2003:SA 406 .
4. Mishima N, Sahara N, Shirakawa M, Ozawa H. The effect of streptozotocin-induced diabetes mellitus on alveolar bone deposition in the rat. *Arch Oral Biol* 2002; 47(12):843-849.
5. Bouillon R, Bex M, Van Herck E, Laureys J, et al. Influence of age, sex and insulin on osteoblast function: Osteoblast dysfunction in diabetes mellitus. *J*

- Clin Endocrinol Metab* 1995; 80(4):1194-1202.
6. Glajchen N, Epstein S, Ismail F, Thomas S, et al. Bone mineral metabolism in experimental diabetes mellitus: Osteocalcin as a measure of bone remodeling. *Endocrinology* 1988;123(1):290-295.
 7. CamposPastor MM, Lopez-Ibarra PJ, Escobar-Jimenez F, Serrano Pardo MD, et al. Intensive insulin therapy and bone mineral density in type I diabetes mellitus: A prospective study. *Osteoporosis Int* 2000; 11(5):455-459.
 8. Bonfanti R, Mora S, Prinster C, Bognetti E, et al. Bone modeling indexes at onset and during the first year of follow-up in insulin-dependent diabetic children. *Calcif Tissue Int* 1997;60(5):397-400.
 9. Stolk RP, Van Daele PL, Pols HA, Burger H, et al. Hyperinsulinemia and bone mineral density in an elderly population: The Rotterdam study. *Bone* 1996;18(6):545-549.
 10. Nelson DA, Jacober SJ. Why do older women with diabetes have an increased fracture risk? *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86(1):29-31.
 11. Boullion R, Verhaeghe J, Visser WJ, Suiker AMH. Bone and mineral metabolism in the long term diabetic BB rat. *The Endocrine Society, 71st Annual Meeting* 1989, Seattle Washington, P:1627.
 12. Scheiwiller E, Guler HP, Merryweather J, Scandella C, et al. Growth restoration of insulin-deficient diabetic rats by recombinant human insulin-like growth factor I. *Nature* 1986 (6084);323:169-171.
 13. Munoz-Torres M, Jodar E, Escobar-Jimenez F, Lopez-Ibarra PJ, et al. Bone mineral density measured by dual X-ray absorptiometry in Spanish patients with insulin-dependent diabetes mellitus. *Calcif Tissue Int* 1996;58(5):316-319.
 14. Hampson G, Evans C, Peptitt RJ, Evans WD, et al. Bone mineral density, collagen type 1 alpha 1 genotypes and bone turnover in premenopausal women with diabetes mellitus. *Diabetologia* 1998;41(11):1314-20.
 15. Amir G, Rosenmann E, Sherman Y, Greenfeld Z, et al. Osteoporosis in the Cohen diabetic rat: Correlation between histomorphometric changes in bone and microangiopathy. *Lab Invest* 2002;82(10):1399-1405.
 16. Vogt MT, SanValentin R, Forrest KY, Nevitt MC, et al. Bone mineral density and blood flow to the lower extremities: The study of osteoporotic fractures. *J Bone Miner Res* 1997;12(2):283-289.
 17. Nyomba BL, Verhaeghe J, Thomasset M, Lissens W, et al. Bone mineral homeostasis in spontaneously diabetic BB rats I. Abnormal vitamin D metabolism and impaired active intestinal calcium absorption. *Endocrinology* 1989;124(2):565-572.
 18. Chertow BS, Sivitz WI, Baranetsky NG, Clark SA, et al. Cellular mechanism of insulin release: The effect of vitamin D deficiency and repletion on rat insulin secretion. *Endocrinology* 1983;113(4):1511-1518.
 19. Verrotti A, Basciani F, Carre F, Morgese G. Calcium metabolism in adolescents and young adults with type I diabetes mellitus without and with persistent microalbuminuria. *J Endocrinol Invest* 1999;22(3):198-202.
 20. Vitamin D supplement in early childhood and risk for type I (insulin dependent) diabetes mellitus. The EURODIAB substudy group. *Diabetologia* 1999;42:51-54.
 21. Mughal MZ, Eelloo J, Sibartie S, Roberts SA, et al. Intrauterine programming of urinary calcium and magnesium excretion in children born to mothers with insulin dependent diabetes mellitus. 25 th Annual Meeting ASBMR, Sept. 19-23, Minneapolis, Minnesota, 2003:P: 426.
 22. Ahmad T, Ohlsson C, Saaf M, Ostenson CG, et al. Skeletal changes in type II diabetic Goto-Kakizaki rats. *J Endocrinol* 2003;178:111-116.
 23. Mathey J, Horcajada-Molteni MN, Chanteranne B, Picherit C, et al. Bone mass in obese diabetic Zucker rats: Influence of treadmill running. *Calcif Tissue Int* 2002;70(4):305-311.
 24. Kemink SA, Hermus AR, Swinkels LM, Lutterman JA, et al. Osteopenia in insulin-dependent diabetes mellitus; prevalence and aspects of pathophysiology. *J Endocrinol Invest* 2000;23(5):295-303.
 25. Leidig-Bruckner G, Ziegler R. Diabetes mellitus a risk for osteoporosis? *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2001;109(suppl 2):S493-514.
 26. El Miedany YM, El Gaafary S, el Baddini MA. Osteoporosis in older adults with non-insulin-dependent diabetes mellitus: Is it sex related? *Clin Exp Rheumatol* 1999; 17(5):561-567.
 27. Touminen JT, Impivaara O, Puukka P, Ronnema T. Bone mineral density in patients with type I and type II diabetes. *Diabetes Care* 1999;22(7):1196-1200.
 28. Christensen JO, Svendsen OL. Bone mineral in pre and post menopausal women with insulin-dependent and non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Osteoporosis Int* 1999;10:307-311.
 29. Buysschaert M, Cauwe F, Jamart J, Brichant C, et al. Proximal femur density in type I and II diabetic patients. *Diabetes Metab* 1992;18(1):32-37.
 30. Forsen L, Meyer HE, Midthjell K, Edna TH. Diabetes mellitus and the incidence of hip fracture: Results from the Nord-Trondelag Health Survey. *Diabetologia* 1999;42(8):920-925.
 31. Ahmed LA, Joakimsen RM, Berntsen GK, Fonnebo V. Diabetes mellitus and the risk of non-vertebral fractures. 25 th Annual Meeting ASBMR, Sept 19-23, Minneapolis, Minnesota, 2003,P:273.

32. Seeley DG, Kelsey J, Jergas M, Nevitt MC, et al. Predictors of ankle and foot fractures in older women. *The study of Osteoporotic Fractures Research Group. J Bone Res* 1996;11(9):1347-1355.
33. Stolk RP, Van Daele PL, Pols HA, Burger H, et al. Hyperinsulinemia and bone mineral density in an elderly population: *The Rotterdam Study. Bone* 1996;18(6):545-9.
34. Ivers RQ, Cumming RG, Mitchell P, Peduto AJ. Diabetes and risk of fracture: *The Blue Mountains Eye Study. Diabetes Care* 2001;24(7):1198-1203.
35. Nicodemus KK, Folsom AR. Iowa Women's Health Study. Type I and type II diabetes and incident hip fractures in postmenopausal women. *Diabetes Care* 2001;24:1192-1197.
36. Leidig-Bruckner G, Ziegler R. Diabetes mellitus a risk for osteoporosis. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2001;109(suppl 2):S493-514.
37. Lunt H, Florkowski CM, Cook HB, Whitehead MR. Bone mineral density, type I diabetes and celiac disease. *Diabetes Care* 2001;24(4):791-792.
38. Horcajada-Molteni MN, Chanteranne B, Lebecquep JA, Davicco MJ, et al. Amylin and bone metabolism in streptozotocin-induced diabetic rats. *J Bone Miner Res* 2001;16(5):958-965.
39. Romero DF, Bryer HP, Rucinski B, Isserow JA, et al. Amylin increases bone volume but cannot ameliorate diabetic osteopenia. *Calcif Tissue Int* 1995;56(1):54-61.
40. Gordeladze JQ, Reseland JE. A unified model for the action of leptin on bone turnover. *J Cell Biochem* 2003;88:706-712.
41. National Osteoporosis Foundation, *Physician's Guide to prevention and Treatment of Osteoporosis*, 2003. 1232, 22nd Street NW, Washington, d.C.20037-1292.