UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO
FACULTAD DE MEDICINA

77B
2Ej.

CURSO DE ESPECIALIZACION EN MEDICINA INTERNA

DENSITOMETRIA OSEA Y OSTEOPENIA
EN DIABETES MELLITUS TIPO II

TESIS DE POSTGRADO
PARA OBTENER EL DIPLOMA DE ESPECIALISTA EN
MEDICINA INTERNA

PRESENTA: DR. MARIO ANTONIO ROJAS DIAZ

SERVICIO DE MEDICINA INTERNA
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES
"DR. BERNARDO SEPULVEDA G"
CENTRO MEDICO NACIONAL SIGLO XXI

I M S S

MEXICO D.F. 1993

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

Universidad Nacional
Autónoma de México

UNAM – Dirección General de Bibliotecas Tesis Digitales Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS © PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis está protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

DENSITOMETRIA OSEA Y OSTEOPENIA
EN DIABETES HELLITUS TIPO II

DR. MARIO ANTONIO ROJAS DIAZ

Handwritten signature
DR. JOSE MALABE CHEREN

JEFE DEL SERVICIO DE MEDICINA INTERNA
PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE MEDICINA INTERNA

Handwritten signature
DR. NIELS WACHER RODARTE

JEFE DE ENSEÑANZA

A MI FAMILIA, EN ESPECIAL A MIS PADRES

QUE GRACIAS A SU COMPRESION Y AYUDA PUDE CULMINAR OTRO LOGRO.

QUE A PESAR DE LA DISTANCIA EXISTENTE ENTRE NOSOTROS, SIEMPRE ESTAN

PRESENTES EN MI MENTE Y EN MI CORAZON, DANDOME VALOR

PARA SEGUIR ADELANTE.

A MI TIA CECILIA, QUIEN ESTANDO AHORA CON DIOS,

FUE UN APOYO PARA EL INICIO DE MI VIDA PROFESIONAL.

AGRADECIMIENTOS

POR LA COLABORACION PRESTADA PARA EL DESARROLLO DEL PRESENTE TRABAJO

DR. JOSE HALABE CHEREM

DRA. AMADA WILKINS GAMIZ

DRA. ELENA VALENCIA JIMENEZ

DENSITOMETRIA OSEA Y OSTEOPENIA EN DIABETES MELLITUS TIPO II

ANTECEDENTES

La Diabetes Mellitus Tipo II ocurre en el 85% de todos los casos de diabetes, como enfermedad endócrina es causa de múltiples alteraciones y es un importante factor de riesgo para el desarrollo de osteoporosis(1). La prevalencia es de 10 a 15% en la población mayor de 50 años y aproximadamente la mitad corresponde a mujeres con osteoporosis sintomática(2). Los sujetos con diabetes mellitus tipo II pueden cursar con osteopenia(3,4). Estudios han estimado que la osteopenia en pacientes diabéticos resulta en un incremento de dos a seis veces más en relación a los controles para el riesgo de fractura de cadera y/o cabeza femoral(5).

Se ha postulado que la insulina tiene un papel directo en la formación del hueso. Esta hipótesis plantea una marcada actividad osteoblástica, y la fosfatasa alcalina se relaciona con la presencia o ausencia de las concentraciones fisiológicas de insulina(7). Los resultados indican que la insulina incrementa la fosfatasa alcalina en un valor de 48%, y por lo tanto tiene un efecto estimulador directo en la actividad osteoblástica, y en ausencia de este efecto, hay disminución ósea(7). Así mismo la alteración o pérdida de calcio, fósforo y metabolismo de vitamina D en pacientes diabéticos puede sumarse a los factores desmineralizantes del hueso; donde juegan un papel importante enfermedades agregadas como: mal absorción intestinal, disminución de la conversión de vitamina D en riñón, o incrementos en la eliminación de estos elementos secundarios a cambios hormonales(9,12). Otros autores consideran que la

alteración metabólica está con mayor énfasis en la alteración del metabolismo de la vitamina D y/o en la secreción de hormona paratiroides, que en forma directa se correlaciona con la disminución importante de calcio ionizado y magnesio sérico(11,12). La relación de hipomagnesemia y osteopenia, está en base a la hipocalcemia secundaria, a la modificación de secreción de parathormona y a la baja concentración de $1,25(OH)2D3$ (13) fenómeno que se presenta como factor de riesgo para osteoporosis en pacientes diabéticos y alcohólicos.

Existe en la actualidad gran controversia en relación a osteopenia y sujetos con diabetes mellitus tipo II, debido a que la mayor parte de los grupos de investigación niegan dicha asociación; esto en base a que la población es de mayor edad, es heterogénea, y puede verse modificada por enfermedades coexistentes(21). Los grupos de subpoblación pueden cursar con densidades óseas incrementadas, normales o bajas(15,16,19,22). Por otra parte se han reportado series en las cuales el mayor porcentaje de disminución de masa ósea correspondió a diabéticos tipo II, equivalente a un 56%; donde el 49% correspondió a hombres y más del 60% a mujeres; en relación a 42.5% en diabéticos tipo I. En los sujetos con diabetes mellitus tipo II, el peor pronóstico correspondió a los tratados con hipoglucemiantes orales, seguidos de aquellos con tratamiento dietético(23). Hay quienes consideran que los resultados en diabéticos tipo II es contradictorio probablemente relacionado a la variedad de sobrepeso de los mismos(19). Otro factor que se ha visto que modifica los resultados es la relación con

osteoporosis durante la menopausia, secundaria a la producción endógena de estrógenos por tejido adiposo(22,24).

Se ha visto que existen factores agregados que modifican la densidad ósea en pacientes diabéticos tipo I y II, como es el tabaquismo(25,26), la ingesta de esteroides y el daño hepático(28,29).

Por la fuerte asociación entre diabetes mellitus y osteoporosis(7), la densitometría ósea, juega actualmente un papel importante en el diagnóstico y prevención(32). Se considera que la densitometría ósea es la llave para el diagnóstico temprano, contando hoy en día con diferentes métodos para realizarla: Absorción Dual de Fotones (DPA), Absortometría Dual de Energía de Rayos X (DRA), Absortometría Unica de Fotones (SPA) y Tomografía Computada Cuantitativa (QCT) (29,31,38). El determinar que tipo de hueso es dañado en la diabetes, se basa en en buscar la disminución del contenido mineral óseo o densidad ósea en el hueso cortical y trabecular(29,33). Hasta hace algunos años no existía una conformidad en relación al sitio óseo de mayor osteopenia; hay trabajos enfocados solo a esqueleto axial o apendicular(33,34). Al realizar un estudio comparativo entre los diferentes métodos de densitometría y la región ósea ideal se encontró una sensibilidad de 84% para la medición del hueso trabecular a nivel radial con especificidad del 90%, mientras los valores a nivel de columna lumbar se presentaron con una sensibilidad del 68%(35). Un factor visto en la pérdida ósea es la disminución del mismo con la edad, se ha descrito que durante la tercera década de la vida, la densidad mineral ósea

incrementa y declina entre los 45 a 75 años, en un 0.0095 g/cm²/año en columna lumbar y 0.0052 g/cm² - 0.0078 g/cm²/año en fémur dependiendo del sitio(36); lo cual podría modificar los resultados en sujetos con diabetes mellitus tipo II. Los resultados demuestran que las regiones anatómicas ideales, de acuerdo a los coeficientes de varicación, corresponden a nivel de cuello femoral, columna lumbar (L2 - L4) y triángulo de Ward(36,37,38,39); siendo menor a nivel lumbar por la modificación que se aprecia ante la suma de elementos posteriores de la cintura pelvica(36).

MATERIAL Y METODOS

Se seleccionaron pacientes con Diabetes Mellitus Tipo II, pertenecientes a la consulta externa del Servicio de Medicina Interna del Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional Siglo XXI. Durante el período comprendido de Julio a Diciembre de 1992. Se consideraron como criterios de inclusión: pacientes mayores de 18 años y menores de 75 años, con diagnóstico establecido de diabetes mellitus tipo II, no importando el tiempo de evolución y el tratamiento utilizado. Como criterios de exclusión: pacientes con diabetes mellitus tipo I, menores de 18 años, mayores de 75 años, con insuficiencia renal crónica (creatinina sérica mayor de 5.0 mg/dl), antecedente de diálisis peritoneal, enfermedad hepática, enfermedad endócrina (hipotiroidismo, hipoparatiroidismo, hipogonadismo), diagnóstico previo de osteoporosis, manejo con esteroides, enfermedades neoplásicas y enfermedades óseas.

A los pacientes se les envió al departamento de Laboratorio Clínico, en donde se realizó determinaciones de: hemoglobina, leucocitos, glucosa (dos determinaciones a intervalo de un mes), urea, creatinina, electrolitos séricos (sodio, potasio, cloro, magnesio, calcio y fósforo), pruebas de funcionamiento hepático, depuración de creatinina y albúmina en orina de 24 horas. Se consideró que un paciente se encontraba en control metabólico cuando el promedio de las dos determinaciones de glucosa correspondía a menos de 200mg/dl; y para valorar el daño renal se consideró anormal cuando la depuración de creatinina era menor al

40 por ciento.

A todos los pacientes se les realizó examen físico, y se incluyeron los siguientes datos en la hoja de registro: edad, sexo, peso, talla, antecedente de tabaquismo (promedio de cigarrillos día y años de tabaquismo), antecedentes patológicos, complicaciones tardías secundarias a diabetes, tiempo de evolución de la enfermedad, dieta para diabético (ausente o presente), y tratamiento utilizado (si los pacientes se habían manejado con dos hipoglucemiantes o más, se consideraba el último tratamiento si este era mayor a dos años).

Los pacientes seleccionados se enviaron al departamento de Radiodiagnóstico del mismo hospital, donde se les realizó Densitometría Ósea por medio de Densitómetro Dual de Fotones (Lunar DP3 y SP2 System). De las cuatro áreas de determinación ósea que reporta el aparato (triángulo de Wards, cabeza femoral, cuello femoral y columna lumbar) se consideraron para el análisis del estudio las densidades óseas registradas a nivel de cuello femoral derecho y columna lumbar (L2 - L4).

El objetivo del presente estudio es valorar la utilidad de la densitometría ósea y el grado de osteopenia en pacientes con diabetes mellitus tipo II.

RESULTADOS

Se captaron a partir de la consulta externa 44 pacientes, de los cuales se excluyeron a ocho pacientes, cinco por no completar los estudios de gabinete y laboratorio (densitometría 3, laboratorio 2), y tres en los que se detectó al momento de análisis la presencia de osteoporosis (2 hombres) e hipotiroidismo (1 mujer). En total se incluyeron 36 pacientes, 16 hombres (44%) y 20 mujeres (56%). Con rango de edad entre 29 a 73 años y promedio de 58.2 años.

El peso de la población osciló entre 33 a 88 kg, con media para los hombres de 69.8 kg y 64 kg para las mujeres; en relación a la talla el rango correspondió entre 140 a 172 cm, con media para los hombres de 165.4 cm y 151.2 cm para las mujeres.

El 83% de la población (81% hombres y 85% mujeres) no llevaba una dieta adecuada, la cual se les proporcionó previamente por el servicio de dietología del mismo hospital. En relación al hábito de fumar, los hombres presentaron el mayor porcentaje con 69% (n=11), predominando en la población el antecedente de tabaquismo negado (53%); de los pacientes con tabaquismo positivo el 41% consumía más de 10 cigarrillos por día, con una media en años de 28.

Entre los antecedentes de importancia destacó la hipertensión arterial sistólica en el 53% de la población, predominando en el sexo masculino; seguida en un 31% de pacientes sin antecedentes, correspondiendo el mayor número al grupo de mujeres (40%). La cardiopatía isquémica ocupó el tercer lugar, representando el 25% en los hombres y 10% en las mujeres.

La evolución de la enfermedad en la población presentó un rango de seis meses a 26 años, muy similar en los dos grupos, con una media para los hombres de 13.3 años y 10.6 años para las mujeres. En relación al manejo el 96% había sido manejado con hipoglucemiantes orales y el restante 4% con manejo dietético. El tratamiento predominante en un 53% correspondió al uso de glibenclamida, seguida en un 17% a la utilización de tolbutamida, 4% con insulina de acción intermedia (quienes previamente se habían controlado con hipoglucemiante oral, rango para el hipoglucemiante de 5 a 23 años), el porcentaje restante se divide entre la combinación de hipoglucemiantes y dieta. Es de resaltar que los cuatro pacientes controlados con insulina correspondieron al grupo de mujeres, y solo una de ellas utilizaba una dosis mayor a 20 unidades día.

La complicación más frecuente en la población estudiada correspondió a retinopatía diabética en un 53%, seguida de nefropatía en 36% y sin complicaciones en 31%; el porcentaje restante correspondió a neuropatía.

En relación a los resultados de laboratorio, los valores de hemoglobina y leucocitos se registraron en límites normales (14.3g y 7,720/mm³). El promedio de glucosa para la población en general se registró en 192.3 mg/dl (r=72 - 348mg/dl); correspondiendo a 178.1 mg/dl para los hombres (r=72 - 348 mg/dl) y 203.7 mg/dl para las mujeres (r=100 - 326 mg/dl). El 53% del grupo de estudio se encontraba metabólicamente controlado y solo el 8% presentaba cifras mayores a 300 mg/dl. Las cifras de urea y creatinina correspondieron a 58.1 mg (r=25 - 131 mg) y 1.54 mg

($r=0.6 - 4.0$ mg) en el grupo total; el valor medio registrado para los hombres fué superior en relación a las mujeres (65.4mg vs 52.4 mg y 1.93 mg vs 1.23 mg). El 30.5% de la población en general presentó creatinina sérica mayor a 1.5 mg. La depuración de creatinina se realizó en 32 pacientes, con rango de depuración de 10.4 a 99.0%, y media de 44.8% para los hombres y 43.5% para las mujeres; donde el 53% de la población cursó con depuración menor del 40%. De estos 32 pacientes el 69% presentó proteinuria, con media de 7.1g ($r=0.3g - 21.0g$).

Los resultados de densitometría ósea realizados a nivel de cuello femoral derecho se expresaron en g/cm², cada paciente se comparó con un sujeto sano de las mismas características (peso, talla, sexo, edad); expresando en porcentaje la diferencia existente entre el paciente y el control: Las cifras registradas a nivel de cuello femoral derecho para mujeres correspondió a 0.792 g/cm² $\pm$ 0.157 g/cm² y de 0.879 g/cm² $\pm$ 0.152 g/cm² para los hombres; para el grupo de estudio en total 0.831 g/cm² $\pm$ 0.159 g/cm². En relación al porcentaje alcanzado, los hombres reportaron 101.3% y las mujeres estuvieron abajo con 91.8%.

Para los valores registrados a nivel de columna lumbar (L2 - L4) la media del grupo correspondió a 1.055 g/cm² ($r=0.734 - 1.520$ g/cm²); donde las mujeres presentaron 0.966 g/cm² $\pm$ 0.134 g/cm² y los hombres 1.166 g/cm² $\pm$ 0.157 g/cm²; quedando las mujeres 10% abajo de lo normal y los hombres en el 100%.

Al analizar la influencia del tabaquismo sobre el índice de masa ósea se obtuvo los siguientes resultados: 1) Con antecedente de tabaquismo: a nivel de cuello femoral derecho 92.4% y en columna

lumbar 95.1% (densidad ósea $0.812 \text{ g/cm}^2 \pm 0.156 \text{ g/cm}^2$ a nivel de cuello femoral derecho y $1.089 \text{ g/cm}^2 \pm 0.184 \text{ g/cm}^2$ en L2 - L4).

2) Sin antecedente de tabaquismo: a nivel de cuello femoral 99.2% y 94% en columna lumbar (densidad ósea $0.848 \text{ g/cm}^2 \pm 0.164 \text{ g/cm}^2$ y $1.024 \text{ g/cm}^2 \pm 0.164 \text{ g/cm}^2$ respectivamente).

Cuando se compararon los resultados de las densidades óseas y la relación con la depuración de creatinina, se observó que a nivel de cuello femoral el porcentaje correspondió a 94.2% para pacientes con depuración menor al 40% y de 95.3% para aquellos con depuración mayor al 40%; y a nivel de L2 - L4 91.6% para los pacientes con depuración menor al 40% y 95.9% para mayores de 40%.

El porcentaje de disminución de masa ósea entre los pacientes metabólicamente controlados (glucosa menor a 200 mg/dl) y aquellos no controlados, reveló en el grupo masculino 106.4% en cuello femoral y 104.2% en columna lumbar, contra 84.6% y 91% respectivamente; y en el grupo femenino 88.7% en cuello femoral y 94.2% en columna lumbar, contra 93.8% y 88.9% respectivamente.

DISCUSION

Actualmente existe gran controversia en relación a Diabetes Mellitus Tipo II y osteopenia, la gran mayoría de los trabajos publicados muestran una fuerte asociación entre osteopenia y Diabetes Mellitus Tipo I(1,11,19); sin embargo un pequeño grupo de investigadores sostienen que es mayor la presencia de osteopenia en diabéticos tipo II en un 56% comparada con los pacientes diabéticos tipo I, afectando en un 60% a las mujeres y 40% a los hombres. En los sujetos con diabetes mellitus tipo II el peor pronóstico se asoció al uso de hipoglucemiantes orales, seguido de aquellos que solo utilizaban manejo dietético(23).

Al analizar nuestros resultados observamos que la densidad ósea a nivel de cuello femoral derecho y columna lumbar (L2 - L4) está disminuida en un 10% para las mujeres en relación a su grupo control (100%); no así para los hombres quienes presentaron 101.3% a nivel de cuello femoral y 100.1% en columna lumbar. Esta disminución del 10% observada en el grupo de mujeres se encuentra aún dentro del rango de normalidad, lo que se ha observado comunmente en la población diabética tipo II (1,14,15,16).

Se ha reportado que en la diabetes mellitus tipo II la osteopenia es secundaria a factores modificantes como es la edad, sexo, y la presencia de enfermedad renal crónica, entre otros(21). Al correlacionar los pacientes con daño renal (depuración de creatinina menor al 40%) y aquellos con función renal conservada, se encontró que los porcentajes obtenidos en la densitometria ósea para la población total no mostraron diferencia

significativa, tanto a nivel de cuello femoral como columna lumbar (94.2% vs 95.3%; 91.6% vs 95.9%). Al analizarse por sexo las mujeres con depuración menor al 40% obtuvieron déficit de 11% a nivel de cuello femoral y 12.5% en columna lumbar en comparación a los hombres (100%). Para este subgrupo la edad no mostró influencia sobre la osteopenia presente, debido a que el promedio de edad para los hombres es de 62.2 años y para las mujeres 60.3 años. En el grupo de sujetos con depuración mayor al 40% las mujeres reportaron un déficit óseo de 8% a nivel de cuello femoral y 9% en columna lumbar, en relación a los hombres. El tabaquismo como factor de riesgo para el desarrollo de osteopenia(25,26), reportó en nuestro estudio mayor afección a nivel de cuello femoral derecho para los fumadores (92.4% vs 99.2%); no así en la medición realizada en columna lumbar, donde los fumadores obtuvieron mejor porcentaje (95.1% vs 94.0%). Esto deja en duda la influencia del tabaco sobre la presencia de osteopenia; predominando nuevamente la influencia del sexo femenino.

Se ha mencionado que los hipoglucemiantes orales aumentan el riesgo de osteopenia en comparación al manejo dietético. Dicha relación no se puede analizar en nuestro estudio, debido a que solo el 8% (n=3) de los pacientes se encontraban manejados con dieta. Es de notar que el 83% de la población (n=30) no seguía una dieta adecuada para diabético.

Nuestros resultados revelan que el descontrol metabólico tiene influencia sobre la osteopenia, sobresaliendo las cifras obtenidas en el grupo de hombres. El porcentaje de afección en

relación al grupo control para los hombres, con glucosas arriba de 200 mg/dl, mostró una disminución al 88.7% a nivel de cuello femoral derecho y de 94.2% en columna lumbar, comparado a 106.6% y 104.2% respectivamente en los pacientes con glucosas menores a 200 mg/dl. En las mujeres la diferencia encontrada no es tan importante, debido a que los valores obtenidos varían entre 88.9% y 93.8% a nivel de columna lumbar y cuello femoral para mujeres con mal control metabólico en comparación a 89.6% y 91.0% en las metabólicamente controladas.

En nuestro estudio no podemos concluir que exista una relación entre Osteopenia y Diabetes Mellitus Tipo II, posiblemente existen otros factores asociados que tienen mayor influencia sobre la absorción del hueso. Esto en base a que el grupo de mujeres presentó el porcentaje de mayor afección ósea. Observando en forma clara como el mal control metabólico aparentemente muestra influencia sobre la osteopenia (predominantemente en hombres). Estos resultados no difieren de los publicados con anterioridad, y reafirma que existen subpoblaciones que cursan con densidades óseas incrementadas, normales o bajas.

DENSITOMETRIA OSEA Y OSTEOPENIA EN D.M. TIPO II SEXO

DENSITOMETRIA OSEA Y OSTEOPENIA EN D.M. TIPO II

CARACTERISTICAS DE LA POBLACION

CARACTERISTICAS	HOMBRES	MUJERES
NUMERO	16 (44%)	20 (56%)
EDAD	60-8 (45-73)	56.2 (29-73)
PESO (Kg)	69.8 (55-88)	64 (33-84)
TALA (cm)	165.4 (158-172)	151.2 (140-168)
DIETA SI	3 (19%)	3 (15%)
NO	13 (81%)	17 (85%)
TABAQUISMO SI	11 (69%)	6 (30%)
NO	5 (31%)	14 (70%)
EVOLUCION (AÑOS)	13.3 (1-26)	10.6 (6/12-24)
HIPOGLUCEMIANTES (AÑOS)	14.1 (1-26)	8 (6/12-20)

DENSITOMETRIA OSEA Y OSTEOPENIA EN D.M. TIPO II ANTECEDENTES PATOLOGICOS

DENSITOMETRIA OSEA Y OSTEOPENIA EN D.M. TIPO II COMPLICACIONES TARDIAS

DENSITOMETRIA OSEA Y OSTEOPENIA EN D.M. TIPO II TRATAMIENTO UTILIZADO

DENSITOMETRIA OSEA Y OSTEOPENIA EN D.M. TIPO II CONTROL METABOLICO

DENSITOMETRIA OSEA Y OSTEOPENIA EN D.M. TIPO II DEPURACION DE CREATININA

DENSITOMETRIA OSEA Y OSTEOPENIA EN D.M. TIPO II

DENSIDAD OSEA EN AREA DE ESTUDIO

ESTA TESIS NO DEBE
SALIR DE LA BIBLIOTECA

DENSITOMETRIA OSEA Y OSTEOPENIA EN D.M. TIPO II

PORCENTAJE DE DENSIDAD OSEA EN AREA DE ESTUDIO

DENSITOMETRIA OSEA Y OSTEOPENIA EN D.M. TIPO II

PORCENTAJE DE DENSIDAD OSEA Y TABAQUISMO

DENSITOMETRIA OSEA Y OSTEOPENIA EN D.M. TIPO II

PORCENTAJE DE DENSIDAD OSEA Y DEPURACION DE CREATININA

DENSITOMETRIA OSEA Y OSTEOPENIA EN D.M. TIPO II

PORCENTAJE DE DENSIDAD OSEA Y CONTROL METABOLICO

REFERENCIAS

- 1) Auwerx J, Dequeker J, Bovillan R, et al: Mineral metabolism and bone mass at peripheral and axial skeleton in diabetes mellitus. *Diabetes* 1988; 37: 8-12.
- 2) Hamis M, Hadden W, Kndwler W, Bennett: Prevalence of diabetes and impaired glucosa tolerance and plasma glucosa leveles in U.S.A population aged 20-74. *Diabetes* 1987; 13: 523-34.
- 3) Hui S, Epstein S, Johnston C: A prospective study of bone mass in patients with tipe I diabetes. *J Clin Endocrinol Met* 1985; 60: 74-80.
- 4) Shore R, Chesney R, Mazess R, et al: Osteopenia in juvenile diabetes. *Calcit Tissue Int* 1981; 33: 455-57.
- 5) Mc Nair P, Madsbad S, Christiansen C, et al: Osteopenia in insulin triated diabetes. *Diabetology* 1978; 15: 87-90.
- 6) Wang XY: Diabetic osteopathy. *Chung-Hua-Fang- She-Hsueh-Tsa-Chih* 1989; 23: 31-4.
- 7) Rubinascci A, Bonitorti F, Tessari L: Effect of insulin on the activity of bone alkaline phosphatase in culture. *Minerva-Endocrinol* 1991; 16: 187-91.
- 8) Rico H, Hernández E, Cabranes J, Gómez C: Suggestion of a deficient osteoblastic function in diabetes mellitus; the possible cause of osteopenia in diabetics. *Calcif-Tissue-Int* 1989; 45: 71-3.
- 9) Kocian J, Brunora J: Diabetic ostopathies 1. Etiologic factors and theorioteccal prerequisites for the developent of bone desmineralization in diabetics. *Vnitr-Lek* 1989; 35: 582-6.
- 10) Shao A, Wang F, Hu Yf: Calcium metabolism and osteopathy in

diabetes mellitus. Contrib-Nephrol 1991; 90: 212-6.

11) Saggese G, Bertelloni S, Baroncelli G, et al: Bone desmineralization and impaired mineral metabolism in insulin dependent diabetes mellitus. A possible role of magnesium deficiency. Helv-Paediatr-Acta 1989; 43: 405-14.

12) León M, Larrodera L, Glede G: Study of bone loss in diabetes mellitus type I. Diabetes Res Clin Pract 1989; 6: 237-42.,

13) Fatemi S, Ryzen E, Flores L, et al: Effect of experimental human magnesium depletion on paratiroid hormone secretion and 1,25- dihidroxivitamin D metabolism. J Clin Endocrinol Metab 1991; 73: 1067-72.

14) Buyschaeit M, Cauwe F, Jamart J, et al: Proximal femur density in type I and II diabetic patients. Diabete-Metab 1992; 18: 32-7.

15) Levin M, Boisseau V, Avioli L: Effects of diabetes mellitus on bone mass in juvenile and adult onset diabetes. N Engl J Med 1976; 294: 241-45.

16) Wiske P, Wentwoth S, Norton J, et al: Evaluation of bone mass and growth in young diabetics. Metabolism 1982; 31: 348-54.

17) Santiago J, Mc Alister W, Ratzan S, et al: Decreased cortical thickness and osteopenia in children with diabetes mellitus. J Clin Endocrinol Met 1977; 45: 845-48.

18) Saito K: Bone changes in diabetes mellitus. Nippon-Seikeigeka Zasshi 1988; 62: 1189-98.

19) Mc Nair P: Bone mineral metabolism in human type I diabetes mellitus. Dan Med Bull 1989; 35:109-21.

20) Mc Nair P, Madsbad S, Christensen M: Bone mineral loss

insulin-treated diabetes mellitus: Studies on pathogenesis. Acta Endocrinol 1979; 463-72.

21) Hough F: Alterations of bone and mineral metabolism in diabetes mellitus. S Afr Med 1987; 72: 116-19.

22) De Lecow I: Alterations of bone and mineral metabolism in diabetics measured by the 125 I photon-absorption technique. Diabetes 1977; 26: 1130-35.

23) Kocian J, Brunove J: Diabetic osteopathies 2. Vnitr-Lek 1989; 35: 656-64.

24) Johnston C, Hill S, Longcope C: Bone mass and sex steroid concentrations in postmenopausal caucasian diabetics. Metabolism 1985; 34: 544-50.

25) Christensen E, Madsbad S: Smoking and diabetes mellitus. Ugeskr-Laeger 1989; 151: 3050-3.

26) Mc Nair P, Christensen M, Madsbad S, et al: Bone loss in patients with diabetes mellitus: effects of smoking. Miner Electrolyte Metab 1980; 3: 94-7.

27) Cockram C: Fractures due to severe generalised osteoporosis in a 44 year old male with diabetes mellitus. Diabtes Res Clin Pract 1988; 5: 77-80.

28) Cadwell J, Furst D: The efficacy and safety of low-dose corticosteroids for rheumatoid arthritis. Semin Arthritus-Rheum 1991; 21: 1-11.

29) Diaz C, Palacios M, Rapado A, et al: Cortical and trabecular bone lesions in insulin dependent diabetes mellitus. Rev Clin Esp 1991; 189: 408-11.

30) Condy F, Humphreys S, Watkins P, et al: Hyperparathyroid bone

- disease in diabetic renal failure. *Diabetes Res* 1990; 14: 191-6.
- 31) Singh A, Holmen R: Radiographic techniques for early detection of osteoporosis. *J Assoc Acad Minor Phys* 1991; 2: 36-9.
- 32) Alhava E: Bone density measurements. *Calcif Tissue-Int* 1991; 49: 521-3.
- 33) Bland J, Brooks D, Kent D, et al: Evaluation and clinical significance of appendicular skeletal assessment by radiographic photodensitometry. *J Manipulation Physiol Ther* 1989; 12: 113-9.
- 34) Van Berckam, Birkenhagar J, Van Veen L, et al: Noninvasive axial and peripheral assesment of bone mineral cuntent: a comparasion between osteoporotic women and normal subjets. *J Bone Miner Res* 1989; 4: 679-85.
- 35) Schneider P, Borner W, Rendl J, et al: Significance of 2 different bone density measurement methods in the assessment of mineral content of the peripheral and axial skeleton. *Z-Orthop* 1992; 130: 16-21.
- 36) Haddaway M, David M, McCall I: Bone mineral density in healty normal women and reproducibility of measurements in spine and hip using dual-energy x-ray absortimetry. *Br J Radiol* 1992; 65: 213-7.
- 37) Lilley J, Walters B, Healh D: In vivo and in vitro precision for bone density measured by dual-energy x-ray absorption. *Osteoporosis Int* 1991; 1: 141-6.
- 38) Kelsen J, Browner W, Seely D, et al: Risk factors for fractures of the distal forearm and proximal humerus. The study of osteoporotic fractures reseasrch group. *Am J Epidemiol* 1992;

135: 177-89.

39) Fokunaga M, Tomomitsu T, Ono S, et al: Determination of vertebral bone mineral density with new dual energy x-ray absorptometry using multiple detectors: fundamental studies. Radiat Med 1992; 10: 34-43.