

## Cukrzyca typu 1 a zaburzenia funkcjonowania tkanki kostnej

### *Type 1 diabetes mellitus and dysfunction of bone status*

<sup>1,2</sup>Leszek Szewczyk, <sup>2</sup>Anna Bury, <sup>2</sup>Robert Piekarski

<sup>1</sup>Wydział Pedagogiki i Psychologii – Pielęgniarstwo, WSEI w Lublinie

<sup>2</sup>Klinika Endokrynologii i Diabetologii Dziecięcej, Uniwersytet Medyczny w Lublinie

**Adres do korespondencji:** Leszek Szewczyk, Klinika Endokrynologii i Diabetologii Dziecięcej, Uniwersytet Medyczny w Lublinie, ul. Prof. Gębali 6, 20-093 Lublin, l.szewczyk@wp.pl

**Słowa kluczowe:** cukrzyca typu 1, funkcjonowanie tkanki kostnej

**Key words:** type 1 diabetes mellitus, bone status

#### STRESZCZENIE/ABSTRACT

Relacje między metabolizmem tkanki kostnej a mechanizmami regulującymi gospodarkę węglowodanową nie wydają się bezpośrednie, choć nie są dostatecznie poznane, a przecież uważa się że tkanka kostna wykorzystuje znaczną pulę glukozy przyswajanej przez organizm. Prześledzono relacje między markerami kościotworzenia a działaniem insuliny, zachowanie tych markerów w przebiegu cukrzycy typu 1, równoległość procesów angiogenezy i osteogenezy oraz uwarunkowania osteopenii w cukrzycy typu 1. *Endokrynol. Ped.* 13/2014;4(49):35-40.

The relationship between the bone metabolism and the mechanisms regulating carbohydrate homeostasis does not appear to be direct, but are not sufficiently known, and yet it is believed that bone tissue is using the large pool of the glucose acquired by the organism. The relationship between markers of bone formation and action of insulin, the behavior of these markers in type 1 diabetes, the parallel processes of angiogenesis and osteogenesis and conditions of osteopenia in type 1 diabetes have been assessed. *Pediatr. Endocrinol.* 13/2014;4(49):35-40.

Relacje między metabolizmem tkanki kostnej a mechanizmami regulującymi gospodarkę węglowodanową nie są dostatecznie poznane i nie wydają się bezpośrednie i proste.

Jak wiadomo, kości są ciągle przebudowywane, zużytą tkankę kostną zastępuje nowa. Proces ten zachodzi przy pomocy dwu typów komórek: osteoblastów i osteoklastów. Osteoklasty mają zdolność

rozpuszczania i resorpcji tkanki kostnej, co ma znaczenie w prawidłowym kształtowaniu się struktury kości. Osteoblasty wytwarzają zaś część organiczną macierzy kostnej, w której odkładają się związki fosforanów wapnia. Proces ten jest regulowany przez parathormon i wit. D.

## Osteokalcyna i osteoprotegeryna/ RANKL a trzustka

Osteokalcyna jest hormonem wytwarzanym przez osteoklasty, jej synteza zależna jest od wit. D i wit. K, stąd udział tych witamin w procesie kościotworzenia. Według Wei i wsp. [1] może ona mieć wpływ na metabolizm glukozy, uwalnianie insuliny i stymulację insulino-wrażliwości. Badania tych autorów wskazują na potencjalny wpływ osteokalcyny na stymulację proliferacji komórek beta trzustki zarówno w okresie okołoporodowym, jak i u dorosłych. Z kolei niekarboksylowana gamma-osteokalcyna stymuluje komórki beta trzustki do sekrecji insuliny oraz zwiększa insulino-wrażliwość tkanki tłuszczowej, mięśniowej i wątroby [2].

Insulina zaś posiada w obrębie osteoblastów receptory, których aktywacja prowadzi do stymulacji ich do produkcji osteokalcyny [3, 4]. Zatem aktywacja receptora insulinowego w osteoblastach pośrednio wpływa na procesy kościotworzenia [5, 6]. Połączenie insuliny z receptorem w osteoblastach doprowadza jednak również do obniżenia aktywności osteoprotegeryny i zwiększenia aktywności osteoklastów oraz resorpcji kości. Toteż obniżenie wartości osteoprotegeryny i zmiana stosunku OPG/RANKL sprzyjają aktywacji resorpcji [7].

Osteoprotegeryna (OPG), produkowana w wielu tkankach m.in. układu sercowo-naczyniowego, płucach, nerkach, kościach, warunkuje prawidłowe dojrzewanie i funkcjonowanie osteoklastów, bowiem wiążąc się z RANKL blokuje dojrzewanie, aktywację osteoklastów oraz wzmacnia ich apoptozę [8–10]. Usunięcie genu OPG u myszy powoduje osteopenię i obniżenie mechanicznej wytrzymałości kości [11].

Białko typu RANKL (*receptor activator of nuclear factor NF- $\kappa$ B ligand*) stanowi czynnik aktywujący proces dojrzewania osteoklastów poprzez ich różnicowanie, funkcjonowanie oraz hamowanie ich apoptozy. Równowaga pomiędzy OPG a RANKL reguluje więc rozwój i aktywację osteoklastów, a tym samym reguluje metabolizm kości [8–10]. Warto przy tym pamiętać, że związek układu OPG/RANKL z układem immunologicznym ma zasadnicze znaczenie w patogenezie osteoporozy w przebiegu chorób autoimmunologicznych (m.in. cukrzyca typu 1) i zapalnych. Ekspresję OPG zmniejszają leki immunosupresyjne, a więc następuje wówczas aktywizacja osteoklastów [12, 13].

## Niedobór innych hormonów a osteopenia

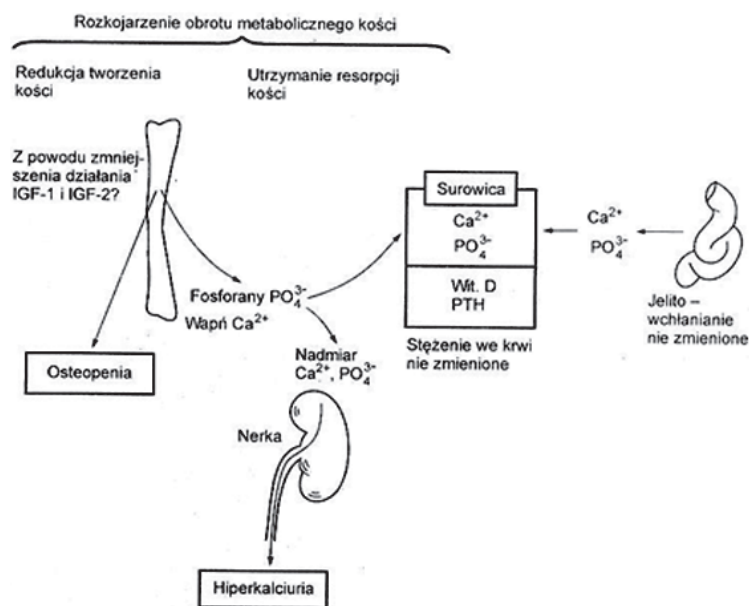
Jak wiadomo, w procesach kościotworzenia bierze udział parathormon, który aktywizuje komórki mezenchymy do różnicowania się w osteoklasty (kalcitonina hamuje ten proces); z kolei wit. D, od której w dużej mierze zależy synteza osteokalcyny, przyspiesza mineralizację substancji podstawowej kości. Warto także przypomnieć, że badania ostatnich lat wskazują na immunomodulacyjną rolę wit. D oraz jej obniżone poziomy u dzieci, zwłaszcza z nowo rozpoznaną cukrzycą typu 1, co może sugerować również jej inicjującą rolę w procesach autoimmunizacyjnych leżących u podłoża tej choroby, a także działanie ochronne na komórki beta i hamowanie ich dalszej destrukcji [14–16]. Niedobory wit. D równocześnie wpływają na słabą strukturę kości w rozpoznanej cukrzycy typu 1, co niewątpliwie ułatwia procesy osteopeniczne. Według Thrailkill i Fowlkesa [17] osteopatia cukrzycowa charakteryzuje się zmianami w mikroarchitekturze, które obniżają jakość kości, na co korzystny wpływ ma wit. D. Potwierdzają ten nieprawidłowy stan tkanki kostnej pogłębione badania Hameda i wsp. [18], dotyczące dzieci z cukrzycą typu 1. Wskazują one, że aktywność fizyczna i podawanie wit. D ma istotne znaczenie dla właściwego funkcjonowania tkanki kostnej w cukrzycy typu 1.

U chorych na cukrzycę typu 1 źle kontrolowanych wyraźnie zmniejsza się aktywność osteoblastów. Tworzenie macierzy kostnej jest zwolnione. W tej sytuacji dochodzi do rozkojarzenia obrotu metabolicznego w tkance kostnej i osteopenii (ryc. 1). Zwłaszcza kwasica ketonowa zwiększa aktywność osteoklastów [19–21].

## Przyczyny osteopenii w cukrzycy typu 1

Publikacje dotyczące zagadnienia osteopenii/osteoporozy u chorych na cukrzycę typu 1 podkreślają [19, 21] znaczenie wielu uwarunkowań:

- Stan kataboliczny spowodowany niedoborem insuliny zmniejsza tworzenie białek, a więc i białek macierzy kostnej oraz zmniejsza mineralizację kości. Jednak wczesne włączenie do leczenia insulino-terapii może regulować metabolizm białek.
- Stany kwasicy ketonowej zwiększają aktywność osteoklastów, ale są to stany szybko likwidowane w czasie intensywnej terapii
- Ograniczenia dietetyczne sprzyjają ujemnemu bilansowi azotu, wapnia, fosforanów. Nowoczesna



**Ryc. 1.** Cukrzyca typu 1 a osteopenia (wg J. Tatoń [21])

**Fig. 1.** Type 1 diabetes mellitus and osteopenia (according to J. Tatoń [21])

edukacja dietetyczna stara się wdrożyć u pacjentów z cukrzycą typu 1 stosowanie właściwej diety.

- Nefropatia cukrzycowa dodatkowo wpływa na zmniejszenie wytwarzania 1,25dihydroksycholekalcyferolu.

- Angiopatia cukrzycowa może upośledzać przepływ krwi w drobnych naczyniach kostnych i pogarszać odżywianie tkanki kostnej.

W efekcie zmniejszenie macierzy kostnej może prowadzić do zmniejszenia gęstości masy kostnej. Dotyczy to zwłaszcza osób z dłuższą trwającą cukrzycą typu 1.

W związku jednak z coraz lepszym wyrównaniem metabolicznym cukrzycy typu 1 (preparaty insuliny i zbliżone do fizjologicznych warunków podawanie insuliny) u większości chorych wchłanianie Ca, P w jelicie i ich stężenie we krwi pozostaje niezmienione [21]. Tym samym w dobrze kontrolowanej cukrzycy typu 1 niebezpieczeństwo wczesnej osteopatii cukrzycowej wydaje się mniej prawdopodobne. Natomiast obserwacje m.in. Mathieu i wsp. [14] oraz Szewczyka i wsp. [15] potwierdziły niedobory wit. D u osób ze świeżo rozpoznaną cukrzycą typu 1, które mogą rzutować na funkcjonowanie tkanki kostnej.

## Angiogenesis i osteogenesis

Interesująca, z punktu widzenia relacji między tkanką kostną a cukrzycą typu 1 wydaje się kwestia równoległości istotnych dla funkcjonowania tej tkanki procesów angiogenezy i osteogenezy, pomimo że nie do końca są poznane ich komórkowe i metaboliczne mechanizmy. Kości zaś są bogato unaczynioną tkanką i rozwój kości współistnieje z angiogenezą szkieletową. Kusumbe i wsp. [22] dokonali identyfikacji specyficznych komórek śródbłonna naczyń krwionośnych kości i ich sygnałnych wskaźników wskazujących na mechanizmy, poprzez które unaczynienie przyczynia się do budowy kości. Równoległy rozwój naczyń szkieletowych i osteogeneza sugerują obecność molekularnego, krzyżowego współdziałania pomiędzy śródbłonkiem a komórkami osteoblastów. Według badań Ramasamy i wsp. [23] rozwój naczyń w kości jest uwarunkowany wyspecjalizowanymi tkankowymi formami angiogenezy. Badania te wykazały obecność populacji komórek endotelialnych w naczyniach, które są specyficzne dla kości i osteogenezy, mają istotne znaczenie w kształtowaniu się waskulatury kostnej (L-endotelium, H-endotelium) i tym samym w dojrzewaniu i regeneracji kości. Przy tym komórki kostne wytwarzają czynnik re-

gulujący angiogenezę (głównie VEGF – *vascular endothelial growth factor*). Oczywiście wiele czynników może wpływać na mechanizmy angiogenezy, m.in. następstwa cukrzycy. Np. Shin i wsp. [24] obserwowali ścisłą zależność między podwyższonymi stężeniami osteoprotegeryny a dysfunkcją śródbłonna naczyń, co prawda u chorych na cukrzycę typu 2. Ale w cukrzycy typu 1 możemy się spodziewać większego ryzyka zaburzeń naczyniowych (mikroangiopatia cukrzycowa)

## Cukrzyca typu 1 a ryzyko zaburzeń metabolizmu kostnego

W przebiegu cukrzycy typu 1 wiele czynników może wpływać na osłabienie struktury kostnej. Jak podają Jackuliak i Payer [25], ryzyko złamań jest sześciokrotnie większe niż u zdrowych osób i jest związane z mniejszą masą kostną. Maddaloni i wsp. [26] wykazali, że poziomy osteokalcyny zachowują się odwrotnie proporcjonalnie do stężenia hemoglobiny glikowanej i wartości BMI (*bone mass index*), potwierdzając hipotezę, że zła kontrola glikemii może wpływać na funkcję osteoblastów. Z kolei Saito i wsp. [27] stwierdzili, że nie tylko hiperglikemia, ale i stres oksydacyjny redukuje korzystne enzymatyczne relacje w obrębie tkanki kostnej (*cross-links*). Z badań Abd El Dayem i wsp. [28] wynika, że pacjenci z cukrzycą typu 1 charakteryzowali się niskimi wartościami BMI, słabą budową kości i wysokimi markerami resorpcji kości. Zaś obserwacje Maggio i wsp. [29] wykazały, że u dzieci z cukrzycą typu 1 zachęconych do regularnej aktywności fizycznej poprawiła się wartość biomarkerów kostnych (osteokalcyna, kolagen typu 1) oraz szczytowa masa kostna, zapobiegając osteoporozie. Yaturu i wsp. [30], podkreślając znaczenie mechanizmów, które wpływają na funkcjonowanie tkanki kostnej, jak insulina, IGF-1, cytokiny, stopień glikacji białek i produkty glikacji a także równowaga wapniowo-fosforanowa, wykazali obniżone poziomy osteokalcyny w cukrzycy typu 1, zaś BMD (*Bone mass density*) podobną u chorych i zdrowych osób i niezależną od wartości hemoglobiny glikowanej, czasu trwania cukrzycy, aktywności fizycznej, diety. Według obserwacji Camurdana i wsp. [31] hemoglobina glikowana i trwanie cukrzycy typu 1 są najważniejszymi determinantami BMD, zaś faza dojrzewania ma inne znaczenie, bowiem BMD jest niższa we wcześniejszych fazach dojrzewania w nowo rozpoznanej cukrzycy tego typu. Obserwacje Viny i wsp. [32] wykazały,

że BMD wzrastała systematycznie u osób zdrowych i chorych na cukrzycę typu 1, ale była istotnie niższa u chorych, głównie w fazie skoku pokwitaniowego. Natomiast nie stwierdzili oni zależności pomiędzy kontrolą metaboliczną (HbA1c, zapotrzebowanie na insulinę), trwaniem cukrzycy a BMD.

Z kolei Saha i wsp. [33], prowadząc badania porównawcze u nastolatków chorych na cukrzycę typu 1, wykazali, że deficyty dotyczące tkanki kostnej wydają się dotyczyć bardziej chłopców niż dziewcząt. Heap i wsp. [34] podkreślają, że zmniejszona mineralizacja kości u nastolatków z cukrzycą typu 1 może ograniczać osiągnięcie szczytowej masy kostnej i zwiększyć nasilenie osteoporozy w późniejszym okresie życia. Podobnie obserwacje Valerio i wsp. [35] wskazują na fakt, że słabo wyrównana metabolicznie cukrzyca typu 1 może stanowić dla adolescentów z długotrwałą chorobą ryzyko rozwoju osteopenii w dorosłym życiu. Potwierdzają to wyniki badań Hamiltona i wsp. [36] osób dorosłych z cukrzycą typu 1, które wykazują, że mają oni obniżoną BMD w porównaniu do zdrowych rówieśników.

## Powikłania cukrzycy a osteopenia

Obserwacje i badania wskazują na pewną równoległość zaburzeń struktury kostnej w cukrzycy typu 1 i występowania innych tzw. późnych powikłań cukrzycy. Rosadilla i wsp. [37] wykazali, że BMD u pacjentów z cukrzycą typu 1 była podobna u tych, którzy mieli prawidłową i nieprawidłową mikroalbuminurię, zwracając uwagę, że dysfunkcje kostne nie są istotnym problemem cukrzycy typu 1 z krótkim czasem trwania i bez ostrych powikłań. Natomiast Kundsén i wsp. [38] stwierdzili podwyższone stężenie osteoprotegeryny, co prawda u chorych z cukrzycą typu 2 z mikroalbuminurią i makuropatią, co może świadczyć o związku zaburzeń układu OPG/RANKL z występowaniem mikroangiopatii. Wcześniejsze obserwacje Forsta i wsp. [39] wykazały zależność pomiędzy obniżeniem BMD w kości udowej (ale nie w osi szkieletu) i neuropatią cukrzycową. Interesujące obserwacje poczynili Campos i wsp. [40] mierząc BMD (DEXA) i parametry remodelingu kości na początku i po siedmiu latach terapii insulinowej. Stwierdzili, że poprawa kontroli metabolicznej, wzrost BMI i obniżenie parametrów resorpcji kości mogą przyczynić się do stabilizacji masy kostnej w cukrzycy typu 1, ale obecność retinopatii jest krytycznym wskaźnikiem postępującej osteopatii cukrzycowej.



## Podsumowanie

Analiza funkcjonowania tkanki kostnej w warunkach fizjologii i patologii związanej z zaburzeniami metabolicznymi w cukrzycy wskazuje na możliwość powstawania u pacjentów z cukrzycą typu 1 wśród późnych powikłań również osteopatii cukrzycowej. Jednak w krótkotrwałej cukrzycy

typu 1, ponadto dobrze wyrównanej metabolicznie przy pomocy nowoczesnych metod terapeutycznych, wczesne pojawianie się zmian w strukturze i metabolizmie tkanki kostnej wydaje się mało prawdopodobne. Niemniej należy mieć na uwadze taką możliwość w słabo kontrolowanej, wieloletniej cukrzycy typu 1, powiązanej często z niedoborami wit. D.

## PIŚMIENNICTWO/REFERENCES

- [1] Wei J., Hanna T., Suda N., Karsenty G.: Osteocalcin promotes beta-cell proliferation during development and adulthood through Gprc6a. *Diabetes*, 2014;63, 1021-1031.
- [2] Ferron M., Wei J., Yoshizawa T. et al.: Insulin signaling in osteoblasts integrates bone remodeling and energy metabolism. *Cell*, 2010;142, 296-308.
- [3] Fukumoto S., Martin T.J.: Bone as an endocrine organ, *Trends Endocrinol. Metab.*, 2009;20, 230-236.
- [4] Thrallkill K.M., Lumpkin C.K., Burn R.C. et al.: Is insulin an anabolic agent in bone? Dissecting the diabetic bone for clues. *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.*, 2005;289, 735-745.
- [5] Gandhi A., Beam H.A., O'Connor J.P. et al.: The effects of local insulin delivery on diabetic fracture healing. *Bone*, 2005;37, 482-490.
- [6] Botolin S., McCabe L.R.: Bone loss and increased bone adiposity in spontaneous and pharmacologically induced diabetic mice. *Endocrinology*, 2007;148, 198-205.
- [7] Martin M., McCabe L.R.: Type 1 diabetic bone phenotype is location but not gender dependent. *Histochemistry and Cell Biology*, 2007;128, 125-133.
- [8] Hofbauer L.C., Schoppet M.: Clinical implications of the osteoprotegerin/RANKL/RANK system for bone and vascular diseases. *JAMA*, 2004;292, 490-495.
- [9] Rogers A., Eastell F.: Circulating osteoprotegerin and receptor activator for nuclear factor (B ligand: clinical utility in metabolic bone disease assesment). *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 2005;90, 6323-6331.
- [10] Kryśkiewicz E., Lorenc R.: Szlak RANKL/RANK/OPG i jego znaczenie w fizjologii i patofizjologii kości. *Terapia*, 2006;3, 52-57.
- [11] Jiang J.X., Siller-Jackson A.J., Burra S.: Roles of gap junctions and hemi-channels in bone cell functions and in signal transmission of mechanical stress. *Front. Biosci.*, 2007;12, 1450-1452.
- [12] Boyle W.J. et al.: Osteoclast differentiation and activation. *Nature* 2003;423, 337-342.
- [13] Cough S.C., Simmonds M.J.: The HLA region and autoimmune disease: associations and mechanism of action. *Curr. Genomics*, 2007;8, 453-465.
- [14] Mathieu C., Gysemans C., Giuleti A., Bonillon R.: Vitamin D and diabetes. *Diabetologia*, 2005;48, 1247-1257.
- [15] Szewczyk L., Azab Y., Bury A., Piekarski R.: Próba ochrony komórek beta po zdiagnozowaniu cukrzycy typu 1. *Endokrynol. Pol.*, 2006;5, 35-40.
- [16] Szewczyk L., Piekarski R.: Rola wit. D w cukrzycy typu 1. *Endokrynol. Pol.*, 2008;7, 65-70.
- [17] Thrallkill K.M., Fowlkes J.L.: The role of vitamin D in the metabolic homeostasis of diabetic bone. *Clin. Rev. Bone Miner. Metab.*, 2013;11, 28-37.
- [18] Hamed E.A., Faddan N.H., Elhafeez H.A., Sayed D.: Parathormone-25(OH)vitamin D axis and bone status in children and adolescents with type 1 diabetes mellitus. *Pediatr. Diabetes*, 2011;12, 536-540.
- [19] Selby P.L.: Osteopenia and diabetes. *Diabet. Med.*, 1988;5, 423-426.
- [20] Lopez-Ibarra P. et al.: Bone mass in type 1 diabetes mellitus. *Diabetologia*, 1992;35, 151-156.
- [21] Tatoń J.: Choroby układu kostno-stawowego powodowane przez cukrzycę [w]: *Diabetologia*. Red. J. Tatoń, A. Czech. Warszawa PZWL 2001, 308-310.
- [22] Kusumbe A.P., Ramasamy S.H., Adams R.H.: Coupling of angiogenesis and osteogenesis by specific vessel subtype in bone. *Nature*, 2014;507, 323-328.
- [23] Ramasamy S.K., Kusumbe A.P., Wang L., Adams R.H.: Endothelial Notch activity promotes angiogenesis and osteogenesis in bone. *Nature*, 2014; 507, 376-380.
- [24] Shin J., Shin Y., Chung C.: Elevated serum osteoprotegerin levels are associated with vascular endothelial dysfunction in type 2 diabetes. *Diabetes Care*, 2006;29, 1664-1666.
- [25] Jackulik P., Payer J.: Osteoporosis, fractures and diabetes. *Int. J. Endocrinol.*, 2014, jun 23 (Epub.)
- [26] Maddaloni E., Donofrio L., Launa A. et al.: Osteocalcin levels are inversely associated with HbA1c and BMI in adult subjects with long-standing type 1 diabetes. *J. Endocrinol. Invest.*, 2014, maj 24 (Epub.).
- [27] Saito M., Marumo K.: Bony quality and diabetes. *Front. Endocrinol.*, 2013;4,72-76.

- [28] Abd El Dayem S.M., El-Shehaby A.M., Abd El Gafeir A. et al.: Bone density, body composition and markers of bone remodeling in type 1 diabetic patients. *Scand. J. Clin. Lab. Invest.*, 2011;71, 387-393.
- [29] Maggio A.B., Rizzok R.A., Marchand L.M. et al.: Physical activity increases bone mineral density in children with type 1 diabetes. *Med. Sci. Sports Exerc.*, 2012;44, 1206-1211.
- [30] Yaturu S.: Diabetes and skeletal health. *J. Diabetes*, 2009;1, 246-254.
- [31] Camurdan M.O., Ciaz P., Bideci A., Demirel F.: Role of hemoglobin A(1c), duration and puberty on mineral density in diabetic children. *Pediatr. Int.*, 2007;49, 645-651.
- [32] Vina S., Bueno L.G., Armanda M. et al.: Bone mineral density in juvenile-onset diabetes mellitus. *An. Esp. Pediatr.*, 2000;52, 507-515.
- [33] Saha M.T., Sievanen H., Salo M.K. et al.: Bone mass and structure in adolescents with type 1 diabetes compared to healthy peers. *Osteoporos. Int.*, 2009;20, 140-146.
- [34] Heap J., Murray M.A., Miller S.C. et al.: Alterations in bone characteristics associated with glycaemic control in adolescents with type 1 diabetes mellitus. *J. Pediatr.*, 2004;144, 56-62.
- [35] Valerio G., del Puente A., Esposito-del Puente A. et al.: The lumbar bone mineral density is affected by long-term poor metabolic control in adolescents with type 1 diabetes mellitus. *Hormone Res.*, 2002;58, 266-272.
- [36] Hamilton E.J., Rakic V., Davis W.A. et al.: Prevalence and predictor of osteopenia and osteoporosis in adults with type 1 diabetes. *Diabet. Med.*, 2009;26, 45-52.
- [37] Rosadilla A., Nolla J.M., Montana E. et al.: Bone mineral density in patients with type 1 diabetes mellitus. *Joint Bone Spine.*, 2000;67, 215-218.
- [38] Kundsén S.T., Foss C., Poulsen P.L. et al.: Increased plasma concentrations of osteoprotegerin in type 2 diabetic patients with microvascular complications. *Eur. J. Endocrinol.*, 2003;149, 39-42.
- [39] Forst T., Pfützner A., Kann P. et al.: Peripheral osteopenia in adult patients with insulin-dependent diabetes mellitus. *Diabet. Med.*, 1995;12, 874-879.
- [40] Campos P., Lopez-Ibarra P.J., Escobar-Jimenez J.: Intensive insulin therapy and bone mineral density in type 1 diabetes mellitus. *Osteoporos. Int.*, 2000;11, 455-459.