

Osteoporosi e diabete mellito

Osteoporosis and diabetes

L.J. Dominguez¹, M. Muratore², E. Quarta², G. Zagone¹, M. Barbagallo¹

¹U.O. di Geriatria, Università degli Studi di Palermo;

²U.O. di Reumatologia, Ospedale "Galateo" San Cesario di Lecce (LE)

SUMMARY

Diabetes mellitus and osteoporosis are chronic diseases with an elevated and growing incidence in the elderly. Recent epidemiological studies have demonstrated an elevated risk of hip, humerus and foot fractures in elder diabetic subjects. While type 1 diabetes is generally associated with a mild reduction in bone mineral density (BMD), type 2 diabetes, more prevalent in old subjects, is frequently linked to a normal or high BMD. Studies on experimental models of diabetes have suggested an altered bone structure that may help to explain the elevated risk of fractures observed in these animals and may as well help to explain the paradox of an incremented risk of fractures in type 2 diabetic elderly in the presence of normal or elevated BMD. In addition, diabetic elderly have an increased risk of falls, consequent at least in part to a poor vision, peripheral neuropathy, and weaken muscular performance. Diabetes may affect bone tissue by different mechanisms including obesity, hyperinsulinemia, deposit of advanced glycosylation end products in collagen fibre, reduced circulating levels of IGF-1, hypercalciuria, renal function impairment, microangiopathy and chronic inflammation. A better understanding of these mechanisms may help implement the prevention of fractures in the growing population of mature diabetics.

Reumatismo, 2004; 56(4):235-241

Il diabete mellito è una malattia cronica in rapida e costante espansione. Questa emergente "epidemia" è principalmente sostenuta dal considerevole incremento dei casi nelle popolazioni anziane (1), dovuto da un lato al progressivo invecchiamento della popolazione e dall'altro alle modificazioni antropometriche e metaboliche proprie del processo d'invecchiamento.

Le patologie scheletriche sono altrettanto importanti negli anziani specialmente per il rischio incrementato e crescente di fratture con l'avanzare dell'età. Negli anziani affetti da diabete, gli eventi fratturativi possono essere inoltre aggravati dalle complicanze diabetiche e possibilmente da un rallentamento nella cicatrizzazione delle fratture (2, 3), aumentando il rischio di declino funzionale fisico e alla comparsa di disabilità. Studi recenti hanno suggerito che il diabete per se può aumentare il

rischio di fratture femorali, omerali e del piede negli anziani (4-9) (Tab. I) e ricerche in animali da esperimento diabetici hanno evidenziato delle alterazioni nella conformazione ossea che si sono ipotizzate come possibili fattori favorevoli del rischio di fratture. Nonostante ciò, questo è un argomento ancora non del tutto chiaro ed è necessaria una conoscenza più approfondita dei fattori che determinano la qualità dell'osso nel diabete per at-

Tabella I - Rischio di frattura (OR;CI 95%) in donne anziane diabetiche con e senza terapia insulinica (Dati da ref. 4).

	Donne diabetiche senza insulina	Donne diabetiche con insulina
Femore	1.82 (1.24-2.69)	1.14 (0.42-3.08)
Omero prossimale	1.94 (1.24-3.02)	2.38 (0.97-5.81)
Piede	1.09(0.64-1.84)	2.68 (1.18-6.06)
Tutte le fratture non vertebrali	1.30 (1.10-1.53)	1.39 (0.97-1.98)

Indirizzo per la corrispondenza:

Dott.ssa Ligia J. Dominguez
viale F. Scaduto 6/c
90144 Palermo, Italy
E-mail: mabar@unipa.it

tuare una prevenzione efficace delle fratture in questa popolazione ad alto rischio.

Diversi meccanismi sono stati proposti per spiegare le possibili influenze del diabete sul tessuto osseo. I livelli bassi di insulina nel diabete di tipo 1 e nel diabete di tipo 2 di lunga durata possono causare una riduzione della densità minerale ossea (DMO) (10). D'altra parte, i diabetici di tipo 2 sono frequentemente obesi e l'obesità si associa di solito ad una normale o elevata DMO (11) probabilmente attraverso l'aumento del carico e attraverso fattori ormonali come gli estrogeni, l'insulina, la leptina e l'adiponectina (11-13). La glicosuria può favorire una ipercalciuria e conseguente perdita di massa ossea (14). I prodotti finali della glicosilazione avanzata (AGEs) possono accumularsi nelle fibre collagene alterando la struttura e la resistenza ossea (15). L'"Insulin like growth factor-1" (IGF-1), proposto come fattore anabolizzante dell'osso, ha livelli circolanti bassi nei soggetti diabetici (16). Un processo di infiammazione cronica con aumento nella produzione di citochine può anch'esso accelerare il rimodellamento osseo e la perdita di DMO (17). Le complicazioni microvascolari del diabete possono ridurre il flusso vascolare osseo e contribuire alla fragilità ossea (18, 19) e la riduzione della funzionalità renale si associa ad una bassa DMO in donne anziane (20) (Tab. II).

Il processo d'invecchiamento per se si associa a cambiamenti fisiopatologici e declino funzionale che possono risultare in un'umentata fragilità, disabilità e cadute, dovute al meno in parte ad una ridotta massa e forza muscolari (sarcopenia) (21), che può essere aggravato dalle malattie croniche tra cui il diabete. La riduzione della massa muscolare può portare a riduzione dell'attività fisica con peggioramento del compenso glicometabolico e riduzione della DMO.

Nonostante la sarcopenia si verifichi sia nelle donne che negli uomini, nelle donne questo fenomeno

è di maggiore entità probabilmente dovuto a una massa muscolare costituzionalmente minore ed ad un'incrementata velocità di perdita di muscolo durante la menopausa, parallela alla perdita di DMO (22). Negli ultimi anni diversi studi di popolazione hanno dimostrato l'impatto del diabete mellito sulla performance fisica del soggetto anziano. Nello NHANES III i soggetti ultrasessantenni affetti da diabete avevano una probabilità di non riuscire a camminare autonomamente per 400 metri o salire una rampa di scale 2-3 volte maggiore rispetto ai coetanei non diabetici (23). Inoltre, lo studio "Women's Health and Aging" ha dimostrato che le donne diabetiche erano caratterizzate da un punteggio globale di performance fisica nettamente inferiore rispetto alle coetanee non diabetiche (24). È stato suggerito che l'attività muscolare può stimolare la formazione ossea, quindi le forze generate dalla contrazione muscolare possono essere un importante determinante della qualità dell'osso (25).

La maggior parte degli studi hanno evidenziato una riduzione modesta della DMO in soggetti con diabete di tipo 1 (10, 26-28) e un notevole incremento del rischio di fratture femorali (5, 6). Risultati contrastanti sono stati riscontrati in due studi caso-controllo precedenti (29, 30). I dati sui markers di rimodellamento osseo nel diabete di tipo 1 non sono consistenti. In questo modo, studi in animali da esperimento indicano un basso rimodellamento osseo con attività osteoblastica e osteoclastica ridotte (14, 31) mentre studi di rimodellamento osseo in soggetti diabetici tipo 1 hanno riportato sia un aumento (32, 33) che una riduzione nel riassorbimento osseo (27, 34). Anche i dati sui markers di formazione ossea non sono omogenei (27, 35, 36). Per quanto riguarda il diabete di tipo 2, nel 1980 un grosso studio condotto alla Mayo Clinic aveva riportato che il diabete non si associava ad un aumentato rischio di frattura ad eccezione della frattura del tallone (29). Questi risultati si spiegavano dal frequente riscontro di un incremento ponderale in questi soggetti, associato ad un aumento di DMO. Tuttavia, come già menzionato, diversi studi recenti hanno evidenziato un incrementato rischio di fratture nel diabete di tipo 2 (4-9). In contrasto, lo studio di Rotterdam, un grosso studio epidemiologico, ha riscontrato un ridotto rischio di fratture in donne anziane diabetiche, considerando tutte le fratture non vertebrali (37).

Nonostante la DMO sia un buon indice del rischio di frattura, ci sono sempre maggiori evidenze che altri parametri di struttura e resistenza ossea non vengono valutati da questa misurazione. La mag-

Tabella II - Possibili meccanismi per cui il diabete può influenzare il tessuto osseo.

- Obesità
- Alterazioni del livello plasmatico di insulina
- Glicosilazione delle fibre collagene
- Ipercalciuria
- Ridotta funzionalità renale
- Riduzione del IGF-1 (insulin like growth factor-1)
- Infiammazione
- Microangiopatia a livello osseo

Tabella III - Rischio di cadute (OR; CI 95%) nei diversi gruppi di età in soggetti non diabetici, diabetici e diabetici trattati con insulina. (Dati da ref. 44).

	<i>Non diabetici</i>	<i>Diabetici senza insulina</i>	<i>Diabetici con insulina</i>
Incidenza di cadute (per persona-anno)	8.62	530	99
70-74 anni	0.43	0.56*	1.26*
75-79 anni	0.52	0.74*	0.82*
80-84 anni	0.66	0.89*	1.31*
85 anni	0.98	1.32*	1.37*
Tutti i gruppi di età	0.62	0.85*	1.12*
Oltre una caduta all'anno (%)	17.0	25.7*	35.4*
Oltre due cadute all'anno (%)	6.8	10.6*	15.2*
Follow-up (anni)	7.2 ± 1.9	6.6 ± 2.2*	6.2 ± 2.4*

gior parte degli studi hanno riscontrato una DMO normale (21, 26, 38) o elevata (37, 39, 40) nei soggetti diabetici di tipo 2, ma alcuni studi non hanno confermato questi risultati (41). La disparità nei risultati può essere in parte dovuta alle differenze di severità e di durata della malattia nei diversi studi. Il paradosso di un' aumentata DMO in presenza di un elevato rischio di fratture nei diabetici di tipo 2, è stato spiegato dal fatto che i diabetici sono più propensi alle cadute e le fratture sono quasi sempre causate da un trauma di caduta. Inoltre, la anamnesi positiva di cadute è un fattore pronostico di frattura femorale negli anziani. Un'altra plausibile spiegazione di questo paradosso è la ipotesi che il diabete si associ ad un'alterata qualità dell'osso non evidenziata dalle misurazioni della DMO (42).

Diversi studi hanno dimostrato che il diabete di tipo 2 si associa ad un aumentato rischio di cadute (24, 42-44), rischio che è ancora maggiore nelle donne diabetiche che usano insulina (43) (Tab. III). I soggetti diabetici hanno una maggiore prevalenza di fattori di rischio per caduta, che includono la neuropatia periferica, una visione ridotta, una ridotta performance muscolare e l'ictus. L'invecchiamento si associa ad alcuni fattori intrinseci che possono incrementare il rischio di fratture legate a cadute come un basso indice di massa corporea, il deterioramento cognitivo, gli esiti da ictus e le alterazioni dell'equilibrio e dell'andatura (45) e tutti questi fattori di rischio hanno una maggiore prevalenza nei soggetti diabetici anziani. Perciò, è possibile che l'aumentato rischio di cadute in sogget-

ti con fragilità fisica possono contribuire all'aumentato rischio di fratture nella popolazione anziana diabetica (Tab. IV).

Nello "Study of Osteoporotic Fractures" (SOF), studio prospettico di 9654 donne ultrasessantacinquenni con un follow up di 9,4 anni, l'associazione tra diabete e fratture persisteva anche dopo correzione per storia di cadute e altri fattori di rischio di cadute, includendo l'ictus, l'uso di benzodiazepine, la visione ridotta, la ridotta velocità dell'andatura e la neuropatia periferica (4). I dati dello "Nord-Trondelag Health Survey" (6), studio che includeva 35444 uomini e donne ultracinquantenni, hanno dimostrato un rischio aumentato di frattura femorale per i soggetti diabetici che era in parte spiegato da altri fattori di rischio come la inattività fisica, visione limitata, performance motoria ridotta e pregresso ictus. In maniera simile uno studio di anziani Messicani-Americani (8) ha riporta-

Tabella IV - Fattori di rischio di caduta tra i pazienti diabetici.

- Retinopatia diabetica
- Cataratta (deficit dei campi visivi)
- Terapia con laser della retinopatia (visione periferica e notturna ridotte)
- Ipoglicemia
- Neuropatia diabetica
- Piede diabetico
- Poliuria e notturnia (spostamenti frequenti in bagno, specialmente durante la notte)
- Riflessi ridotti

to un incremento del 50% nel rischio di frattura femorale nei soggetti diabetici anche dopo correzione per storia di ictus, performance fisica e visione ridotta. I dati disponibili, anche se limitati, indicano che l'aumento del rischio di cadute non spiegano pienamente il maggior rischio di fratture nei soggetti diabetici. È quindi ipotizzabile che una alterata qualità dell'osso con una riduzione della resistenza ossea possa essere un fattore importante dell'aumentato rischio di fratture tra i diabetici.

Due studi condotti in animali da esperimento diabetici confermano la ipotesi che l'osso diabetico possa avere una ridotta resistenza ossea in assenza di una riduzione della DMO (46, 47). Un altro studio ha riportato che i femori di ratti spontaneamente diabetici hanno una riduzione della resistenza alla torsione, deformazione angolare e assorbimento della energia, nonostante la DMO non fosse significativamente ridotta (31). Una possibile spiegazione della ridotta resistenza ossea nel diabete è l'accumulo di prodotti finali della glicosilazione avanzata (AGEs) nelle fibre di collagene ossee. Gli AGEs si formano attraverso una serie di reazioni non enzimatiche tra il glucosio e le proteine e la formazione di questi composti può influenzare l'integrità e la funzionalità delle proteine. Gli AGEs si accumulano con l'età, sono elevati nel diabete e si pensa possano contribuire alle complicanze vascolari del diabete per riduzione della elasticità e incremento della permeabilità delle pareti vascolari (48). In uno studio su cadaveri, Wang et al. (49) hanno riscontrato che una maggiore concentrazione di AGEs si associava ad una riduzione della resistenza ossea. Si è ipotizzato che gli AGEs possano direttamente alterare le proprietà fisiche del collagene (50) e studi in colture cellulari indicano che gli AGEs possano anche influire sul metabolismo delle cellule ossee. In questo modo è stato riportato che gli AGEs del collagene stimolano la produzione di interleuchina-6 in cellule ossee umane (51), inibiscono la espressione fenotipica degli osteoblasti (52) ed incrementano il riassorbimento osseo indotto dagli osteoclasti (53).

Un altro meccanismo che può contribuire a spiegare la riduzione della resistenza ossea nel diabete di tipo 2 è una accelerata perdita ossea negli anziani diabetici. Uno studio di 19 pazienti con diabete di tipo 2 (54) ha riscontrato una importante perdita di DMO a livello radiale durante 12 anni di follow-up. Anche le donne anziane diabetiche dello SOF mostravano una perdita di massa ossea più veloce che quelle senza diabete (55); questo risultato era spiegato in parte da una maggiore riduzio-

ne di peso corporeo nelle donne diabetiche, effetto riportato anche in altri studi di donne e uomini diabetici (56). Tuttavia, anche nelle donne dello SOF che non perdevano peso, il diabete si associava ad una maggiore velocità di perdita di massa ossea. Oltre alla perdita ponderale, altri possibili meccanismi che possono contribuire a una perdita accelerata di massa ossea negli anziani diabetici includono l'ipercalciuria (14), una ridotta funzionalità renale (20), una riduzione del livello di insulinemia associata alla progressione del diabete (10), le complicanze microvascolari (18), e una elevazione delle citochine (17).

Non è del tutto chiaro se le terapie attualmente utilizzate per la osteoporosi, che hanno dimostrato una riduzione del rischio di fratture in popolazioni di anziani con ridotta DMO, saranno in grado di dimostrarsi altrettanto efficaci nella riduzione degli eventi fratturativi negli anziani diabetici di tipo 2, con DMO normale o aumentata. Nonostante ciò, ci sono evidenze iniziali che le terapie anti-riassorbitive hanno un effetto simile a quello osservato nei soggetti non diabetici (57, 58), ed è stato suggerito di attuare queste terapie anche in presenza di una DMO normale in anziani diabetici che hanno avuto una frattura (59). Non è nemmeno del tutto chiaro se la terapia antidiabetica aggressiva e la riduzione delle complicanze diabetiche possono avere effetti sull'osso.

CONCLUSIONI

Dati epidemiologici recenti suggeriscono che il diabete mellito di tipo 2 negli anziani sia associato ad un maggiore rischio di fratture ossee che si ritiene possa essere legato, almeno in parte, al maggiore rischio di cadute nell'anziano diabetico. Vi sono sempre maggiore evidenze di possibili alterazioni della resistenza e della qualità dell'osso non evidenziabili dalla sola misurazione della DMO. È possibile che un elevato indice di massa corporea nei diabetici sia associato ad una DMO normale o elevata, ma che la comorbidità e la fragilità che accompagnano questa malattia cronica negli anziani porti ad una accelerata perdita ossea, un aumento della frequenza di cadute e un deterioramento della qualità ossea. È ipotizzabile che una massa ossea "normale" secondo i parametri convenzionali misurati dalla densitometria a doppio raggio fotografico e metodi simili, possa mascherare una fragilità ossea che predisponga a fratture in specifiche localizzazioni ossee.

È indispensabile programmare futuri studi per chiarire l'impatto dei diversi aspetti del metabolismo, del controllo glicemico e delle diverse terapie antidiabetiche sull'osso. Una migliore comprensione dei meccanismi attraverso i quali la malattia diabetica influenza l'osso migliorerà le pos-

sibilità di intraprendere misure preventive per preservare la salute ossea e prevenire le fratture, condizioni che hanno un profondo impatto sulla qualità della vita, in una popolazione in continua espansione come quella dei soggetti diabetici anziani.

RIASSUNTO

Il diabete mellito e la osteoporosi sono entrambi patologie con un'alta e crescente incidenza nelle popolazioni anziane. Studi epidemiologici recenti hanno dimostrato che il diabete si associa ad un elevato rischio di frattura femorale, dell'omero prossimale e del piede.

Mentre il diabete mellito di tipo 1 in genere si associa a una modesta riduzione della densità minerale ossea (DMO) il diabete di tipo 2, a maggiore prevalenza negli anziani, è frequentemente accompagnato di un aumentato della DMO. Studi in animali diabetici hanno suggerito che un'alterata struttura ossea potrebbe contribuire all'aumentato rischio di fratture e questo potrebbe anche aiutare a spiegare il paradosso dell'elevato rischio di fratture nei diabetici di tipo 2 in presenza di un'aumentata DMO. L'aumentato rischio di cadute negli anziani diabetici, secondaria almeno in parte ai deficit visivi, alla neuropatia e a una ridotta performance muscolare, può avere un ruolo importante. Il diabete può influenzare l'osso attraverso diversi meccanismi tra cui l'obesità, l'iperinsulinemia, l'aumentata concentrazione di prodotti della glicosilazione nelle fibre di collagene, la ridotta performance muscolare, la riduzione di IGF-1 (insulin like growth factor-1) circolante, l'ipercalciuria associata alla glicosuria, la ridotta funzionalità renale, la microangiopatia a livello osseo e l'infiammazione cronica. Una migliore comprensione di questi meccanismi potrebbe aiutare ad indirizzare meglio la prevenzione degli eventi fratturativi nella crescente popolazione di anziani diabetici.

Parole chiave - Diabete mellito, fratture, densità minerale ossea, invecchiamento, fragilità.

Key words - Diabetes mellitus, fracture, bone mineral density, aging, fragility.

BIBLIOGRAFIA

1. Sowers JR, Frohlich ED. Insulin and insulin resistance: impact on blood pressure and cardiovascular disease. *Med Clin North Am* 2004; 88: 63-82.
2. Dubey A, Aharonoff GB, Zuckerman JD, Koval KJ. The effects of diabetes on outcome after hip fracture. *Bull Hosp Jt Dis* 2000; 59: 94-8.
3. Beam HA, Parsons JR, Lin SS. The effects of blood glucose control upon fracture healing in the BB Wistar rat with diabetes mellitus. *J Orthop Res* 2002; 20: 1210-6.
4. Schwartz AV, Sellmeyer DE, Ensrud KE, Cauley JA, Tabor HK, Schreiner PJ, et al. Older women with diabetes have an increased risk of fracture: a prospective study. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 186: 32-8.
5. Nicodemus KK, Folsom AR. Type 1 and type 2 diabetes and incident hip fractures in postmenopausal women. *Diabetes Care* 2001; 24: 1192-7.
6. Forsen L, Meyer HE, Midthjell K, Edna TH. Diabetes mellitus and the incidence of hip fracture: results from the Nord-Trøndelag Health Survey. *Diabetologia* 1999; 42: 920-5.
7. Meyer HE, Tverdal A, Falch JA. Risk factors for hip fracture in middle-aged Norwegian women and men. *Am J Epidemiol* 1993; 137: 1203-11.
8. Ottenbacher KJ, Ostir GV, Peek MK, Goodwin JS, Markides KS. Diabetes mellitus as a risk factor for hip fracture in Mexican American older adults. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2002; 57: M64853.
9. Keegan TH, Kelsey JL, Sidney S, Quesenberry CP. Foot problems as risk factors of fractures. *Am J Epidemiol* 2002; 155: 926-31.
10. Tuominen JT, Impivaara O, Puukka P, Ronnema T. Bone mineral density in patients with type 1 and type 2 diabetes. *Diabetes Care* 1999; 22: 1196-200.
11. Thomas T, Burguera B, Melton LJ, Atkinson EJ, O'Fallon WM, Riggs BL, et al. Role of serum leptin, insulin, and estrogen levels as potential mediators of the relationship between fat mass and bone mineral density in men versus women. *Bone* 2001; 29: 114-20.
12. Felson DT, Zhang Y, Hannan MT, Anderson JJ. Effects of weight and body mass index on bone mineral density in men and women: the Framingham study. *J Bone Miner Res* 1993; 8: 567-73.
13. Lenchik L, Register TC, Hsu FC, Lohman K, Nicklas BJ, Freedman BI, et al. Adiponectin as a novel determinant of bone mineral density and visceral fat. *Bone* 2003; 33: 646-51.
14. Ward DT, Yau SK, Mee AP, Mawer EB, Miller CA, Garland HO, et al. Functional, molecular, and biochemical characterization of streptozotocin-induced diabetes. *J Am Soc Nephrol* 2001; 12: 779-90.
15. Paul RG, Bailey AJ. Glycation of collagen: the basis of its central role in the late complications of ageing and diabetes. *Int J Biochem Cell Biol* 1996; 28: 1297-310.
16. Li JB, Wang CY, Chen JW, Feng ZQ, Ma HT. Expression of liver insulin-like growth factor 1 gene and its serum level in patients with diabetes. *World J Ga-*

- stroenterol 2004; 10: 255-9.
17. Manolagas, SC, Jilka, RL. Bone marrow, cytokines, and bone remodeling. Emerging insights into the pathophysiology of osteoporosis. *N Engl J Med* 1995; 332: 305-11.
 18. Vogt MT, Cauley JA, Kuller LH, Nevitt MC. Bone mineral density and blood flow to the lower extremities: the study of osteoporotic fractures. *J Bone Miner Res* 1997; 12: 283-9.
 19. Amir G, Rosenmann E, Sherman Y, Greenfeld Z, Ne'eman Z, Cohen AM. Osteoporosis in the Cohen diabetic rat: correlation between histomorphometric changes in bone and microangiopathy. *Lab Invest* 2002; 82: 1399-405.
 20. Need AG, O'Loughlin PD, Morris HA, Horowitz M, Nordin BE. The effects of age and other variables on serum parathyroid hormone in postmenopausal women attending an osteoporosis center. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89: 1646-9.
 21. Doherty TJ. Aging and sarcopenia. *J Appl Physiol* 2003; 95: 1717-27.
 22. Janssen I, Baumgartner RN, Ross R, Rosenberg IH, Roubenoff R. Skeletal muscle cutpoints associated with elevated physical disability risk in older men and women. *Am J Epidemiol* 2004; 159: 413-21.
 23. Gregg EW, Beckles GL, Williamson DF, Leveille SG, Langlois JA, Engelgau MM, et al. Diabetes and physical disability among U.S. adults. *Diabetes Care* 2000; 23: 1272-7.
 24. Gregg EW, Mangione CM, Cauley JA, Thompson TJ, Schwartz AV, Ensrud KE, et al. Diabetes and incidence of functional disability in older women. *Diabetes Care* 2002; 25: 61-7.
 25. Seguin R, Nelson ME. The benefits of strength training for older adults. *Am J Prev Med* 2003; 25: 141-9.
 26. Buyschaert M, Cauwe F, Jamart J, Brichant C, De Coster P, Magnan A, et al. Proximal femur density in type 1 and 2 diabetic patients. *Diabetes Metab* 1992; 18: 32-7.
 27. Miazgowski T, Czekalski S. A 2-year follow-up study on bone mineral density and markers of bone turnover in patients with long-standing insulin-dependent diabetes mellitus. *Osteoporos Int* 1998; 8: 399-403.
 28. Liu E, Wactawski-Wende J, Donahue RP, Dmochowski J, Hovey KM, Quattrin T. Does low bone mineral density start in post-teenage years in women with type 1 diabetes? *Diabetes Care* 2003; 26: 2365-69.
 29. Heath H, Melton LJ, Chu CP. Diabetes mellitus and risk of skeletal fracture. *N Engl J Med* 1980; 303: 567-70.
 30. Melchior TM, Sorensen H, Torp-Pedersen C. Hip and distal arm fracture rates in peri- and postmenopausal insulin-treated diabetic females. *J Intern Med* 1994; 236: 203-8.
 31. Verhaeghe J, Suiker AM, Einhorn TA, Geusens P, Visser WJ, Van Herck E, et al. Brittle bones in spontaneously diabetic female rats cannot be predicted by bone mineral measurements: studies in diabetic and ovariectomized rats. *J Bone Miner Res* 1994; 9: 1657-67.
 32. Bjorgaas M, Haug E, Johnsen HJ. The urinary excretion of deoxyypyridinium cross-links is higher in diabetic than in nondiabetic adolescents. *Calcif Tissue Int* 1999; 65: 121-4.
 33. Selby PL, Shearing PA, Marshall SM. Hydroxyproline excretion is increased in diabetes mellitus and related to the presence of microalbuminuria. *Diabetes Med* 1995; 12: 240-3.
 34. Christensen JO, Svendsen OL. Bone mineral in pre- and postmenopausal women with insulin-dependent and non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Osteoporos Int* 1999; 10: 307-11.
 35. Gallacher SJ, Fenner JA, Fisher BM, Quin JD, Fraser WD, Logue FC, et al. An evaluation of bone density and turnover in premenopausal women with type 1 diabetes mellitus. *Diabetes Med* 1993; 10: 129-33.
 36. Munoz-Torres M, Jodar E, Escobar-Jimenez F, Lopez-Ibarra PJ, Luna JD. Bone mineral density measured by dual X-ray absorptiometry in Spanish patients with insulin-dependent diabetes mellitus. *Calcif Tissue Int* 1996; 58: 316-19.
 37. van Daele PL, Stolk RP, Burger H, Algra D, Grobbee DE, Hofman A, et al. Bone density in non-insulin-dependent diabetes mellitus. The Rotterdam Study. *Ann Intern Med* 1995; 122: 409-14.
 38. Hampson G, Evans C, Pettitt RJ, Evans WD, Woodhead SJ, Peters JR, et al. Bone mineral density, collagen type 1 alpha 1 genotypes and bone turnover in premenopausal women with diabetes mellitus. *Diabetologia* 1998; 41: 1314-20.
 39. Orwoll ES, Bauer DC, Vogt TM, Fox KM. Axial bone mass in older women. Study of Osteoporotic Fractures Research Group. *Ann Intern Med* 1996; 124: 187-96.
 40. Barrett-Connor E, Holbrook TL. Sex differences in osteoporosis in older adults with non-insulin-dependent diabetes mellitus. *JAMA* 1992; 268: 3333-7.
 41. Wakasugi M, Wakao R, Tawata M, Gan N, Koizumi K, Onaya T. Bone mineral density measured by dual energy x-ray absorptiometry in patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Bone* 1993; 14: 29-33.
 42. Nelson DA, Jacober SJ. Why do older women with diabetes have an increased fracture risk? *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86: 29-31.
 43. Schwartz AV, Hillier TA, Sellmeyer DE, Resnick HE, Gregg E, Ensrud KE, et al. Older women with diabetes have a higher risk of falls: a prospective study. *Diabetes Care* 2002; 25: 1749-54.
 44. Hanlon JT, Landerman LR, Fillenbaum GG, Studenski S. Falls in African American and white community-dwelling elderly residents. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2002; 57: M473-8.
 45. Tinetti ME, Doucette J, Claus E, Marottoli R. Risk factors for serious injury during falls by older persons in the community. *J Am Geriatr Soc* 1995; 43: 1214-21.
 46. Reddy GK, Stehno-Bittel L, Hamade S, Enwemeka CS. The biomechanical integrity of bone in experimental diabetes. *Diabetes Res Clin Pract* 2001; 54: 1-8.
 47. Verhaeghe J, van Herck E, Visser WJ, Suiker AM, Thomasset M, Einhorn TA, et al. Bone and mineral metabolism in BB rats with long-term diabetes. Decreased bone turnover and osteoporosis. *Diabetes* 1990; 39: 477-82.

48. Beisswenger PJ, Makita Z, Curphey TJ, Moore LL, Jean S, Brinck-Johnsen T, et al. Formation of immunochemical advanced glycosylation end products precedes and correlates with early manifestations of renal and retinal disease in diabetes. *Diabetes* 1995; 44: 824-29.
49. Wang X, Shen X, Li X, Agrawal CM. Age-related changes in the collagen network and toughness of bone. *Bone* 2002; 31: 1-7.
50. Vashishth D, Gibson GJ, Houry JI, Schaffler MB, Kimura J, Fyhrie DP. Influence of nonenzymatic glycation on biomechanical properties of cortical bone. *Bone* 2001; 28: 195-201.
51. Takagi M, Kasayama S, Yamamoto T, Motomura T, Hashimoto K, Yamamoto H, et al. Advanced glycation end products stimulate interleukin-6 production by human bone-derived cells. *J Bone Miner Res* 1997; 12: 439-46.
52. Katayama Y, Akatsu T, Yamamoto M, Kugai N, Nagata N. Role of nonenzymatic glycosylation of type I collagen in diabetic osteopenia. *J Bone Miner Res* 1996; 11: 931-7.
53. Miyata T, Notoya K, Yoshida K, Hone K, Maeda K, Kurokawa K, et al. Advanced glycation end products enhance osteoclast-induced bone resorption in cultured mouse unfractionated bone cells and in rats implanted subcutaneously with devitalized bone particles. *J Am Soc Nephrol* 1997; 8: 260-70.
54. Krakauer JC, McKenna MJ, Buderer NF, Rao DS, Whitehouse FW, Parfitt AM. Bone loss and bone turnover in diabetes. *Diabetes* 1995; 44: 775-82.
55. Schwartz AV, Sellmeyer DE, Nevitt MC, Resnick HE, Margolis KL, Hillier TA, et al. Older women with diabetes have a higher rate of bone loss at the hip. *J Bone Miner Res* 2000; 15: S188.
56. Looker HC, Knowler WC, Hanson RL. Changes in BMI and weight before and after the development of type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2001; 24: 1917-22.
57. Ensrud KE, Cauley JA, Zhou L, Mason TM, Bowman PJ, Harper KD. Effect of raloxifene hydrochloride (RLX) on bone mineral density (DMO) and bone turnover markers in diabetic women: the Multiple Outcomes of Raloxifene Evaluation (MORE) Trial. *J Bone Miner Res* 2001; 16: S415.
58. Jude EB, Selby PL, Burgess J, Liljestone P, Mawer EB, Page SR, et al. Bisphosphonates in the treatment of Charcot neuroarthropathy: a double-blind randomized controlled trial. *Diabetologia* 2001; 44: 2032-37.
59. Kleerekoper M. Osteoporosis in postmenopausal women with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2003; 26: 2457-8.