Evolución de la masa ósea durante la infancia y adolescencia en niños con diabetes mellitus tipo 1

Localizador web
Artículo 177.675

María de los Ángeles Vázquez Gámez[a], Juana María Marín Pérez[b], María José Montoya García[a], Rosa María Moruno García[a], Federico Argüelles Martín[b] y Ramón Pérez Cano[a]

[a]*Servicio de Medicina Interna.* [b]*Servicio de Pediatría. Hospital Universitario Virgen Macarena. Sevilla. España.*

FUNDAMENTO Y OBJETIVO: **Son escasos y con resultados discrepantes los trabajos que valoran la densidad mineral ósea (DMO) en la población infantil y adolescente afectada de diabetes mellitus tipo 1 (DM1). El objetivo de este estudio ha sido valorar la DMO mediante absorciometría dual con rayos X (DXA) y relacionarla con parámetros antropométricos, bioquímicos y hormonales asociados al metabolismo óseo.**
PACIENTES Y MÉTODO: **Se ha estudiado a 66 pacientes con DM1 (26 mujeres y 40 varones), de edades comprendidas entre los 3 y 17 años, y a 327 controles sanos de edad comparable.**
RESULTADOS: **En el grupo con DM1 la DMO no fue, en conjunto, diferente de la de los controles, pero en el subgrupo de varones con DM1 de mayor edad (entre 15 y 17 años) fue significativamente inferior a la de los controles de su misma edad: media (desviación estándar) de 0,888 (0,13) frente a 0,994 (0,11), respectivamente (p = 0,027). En el 21,2% de los pacientes con DM1 la masa ósea (puntuación Z) era inferior a –1 desviación estándar. Por otra parte, todos los parámetros bioquímicos y hormonales se encontraban dentro del intervalo de normalidad. Además, se halló una correlación negativa entre los valores de 25-hidroxicolecalciferol y el tiempo de evolución de la enfermedad (r = –0,345; p = 0,006), pero no se observó correlación entre la DMO y los restantes parámetros estudiados.**
CONCLUSIONES: **Estos resultados confirman que los niños y adolescentes con DM1 no complicada no presentan inicialmente alteraciones de la masa ósea, pero durante la adolescencia el aumento normal de masa ósea consecutivo a la edad se enlentece en los diabéticos frente a los controles, lo que puede condicionar alteraciones en la consecución posterior del pico de masa ósea.**

Palabras clave: Diabetes mellitus tipo 1. Niños y adolescentes. Remodelación ósea. Masa ósea.

Evolution of bone mass in children and adolescents with type 1 diabetes mellitus

BACKGROUND AND OBJECTIVE: **There is some controversy over bone mineral density (BMD) in children and teenagers with type 1 diabetes mellitus (DM1). We evaluated BMD by dual-energy X-ray absorptiometry (DXA) and correlated it with anthropometric, biochemical and hormonal parameters related to bone metabolism.**
PATIENTS AND METHOD: **Sixty-six patients with DM1 (26 males and 40 females) aged between 3 and 17 years, and 327 controls with a similar age were studied.**
RESULTS: **The BMD of all diabetic patients was not different from that of the controls. However, the subgroup of older males (between 15 and 17 years) had a significantly inferior BMD than controls of the same age: mean (standard deviation), 0.888 (0.13) versus 0.994 (0.11) (p = 0.027). BMD was inferior to –1 standard deviation (Z-score) in 21.2% of diabetic children. All the biochemical and hormonal parameters were within the normality rank. There was a negative correlation between the evolution time of the disease and the levels of 25-hydroxycholecalciferol (r = –0.345; p = 0.006). We did not observe any correlation between BMD and the remaining studied parameters.**
CONCLUSIONS: **These results confirm that initially children and adolescents with non-complicated DM1 have no alteration of the bone mass. Yet the BMD physiological increase is smaller in the diabetic population than in controls during the adolescence period, which may cause a lower peak of bone mass in these patients.**

Key words: Type 1 diabetes mellitus. Children and adolescents. Bone remodelling. Bone mass.

Correspondencia: Dra. M.A. Vázquez Gámez.
Servicio de Medicina Interna. Hospital Virgen Macarena.
Avda. Dr. Fedriani, s/n. 41009 Sevilla. España.
Correo electrónico: avazquezc@terra.es

Recibido el 12-9-2006; aceptado para su publicación el 30-11-2006.

En el momento actual siguen siendo controvertidas la incidencia y la prevalencia de baja masa ósea en niños con diabetes mellitus tipo 1 (DM1) y su repercusión posterior. Algunos autores encuentran una menor masa ósea en la población infantil diabética[1-4], mientras que otros no la observan[5-7]. La compleja fisiopatología de esta enfermedad, caracterizada por el déficit de insulina y las numerosas alteraciones metabólicas secundarias, puede ser la causa de la disparidad en los resultados de los estudios publicados.

Entre los posibles mecanismos que podrían condicionar esta menor masa ósea se encuentran la insulinopenia, la duración de la enfermedad, el grado de control metabólico, la hiperglucemia crónica, las alteraciones en el metabolismo del calcio[8] y de la vitamina D[9] y la aparición de microangiopatía[10]. La disparidad de resultados podría deberse también a la heterogeneidad de los grupos estudiados o a las diferentes técnicas de medición de masa ósea –tomografía computarizada cuantitativa, ultrasonidos o absorciometría dual con rayos X (DXA)–. Son muy escasos los estudios de parámetros bioquímicos y hormonales en la población infantil con DM1[5,11], y más aún los que relacionan estos parámetros con la masa ósea[6,12]. Por ello, el objetivo de este trabajo ha sido evaluar la densidad mineral ósea (DMO) por DXA en una población infantil con DM1 valorando la influencia que tienen en ella parámetros antropométricos, bioquímicos y hormonales, así como el tiempo de evolución de la enfermedad y el grado de control metabólico.

Pacientes y método

Población del estudio

Se ha incluido en el estudio a 393 niños en edades comprendidas entre los 3 y 17 años, de los cuales 66 tenían DM1 –26 niñas con una edad media (desviación estándar [DE]) de 10,5 (3,7) años y 40 niños de 11,9 (2,9) años de edad media–, con unos valores medios de hemoglobina glucosilada (HbA_{1c}) del 8,8% (1,3%) y una duración media de la enfermedad de 4,6 (2,9) años (intervalos, 0,3-12,3). La población de control estuvo constituida por 327 niños –123 niñas con una edad media de 10,01 (4,1) años y 174 varones con una edad media de 10,6 (3,9)

años–. En el grupo de pacientes con DM1, 30 estaban en el estadio 1 de Tanner (14 niños y 16 niñas), 6 en el estadio 2 (3 niños y 3 niñas), 6 en el estadio 3 (5 niños y una niña), 14 en el estadio 4 (9 niños y 5 niñas) y 10 en el estadio 5 (9 niños y 1 niña). Los pacientes con DM1 procedían de las consultas de Endocrinología Pediátrica del Hospital Universitario Virgen Macarena de Sevilla y los controles se recogieron de un estudio de DMO de la población infantil de nuestra zona de referencia[13]. En todos los niños y adolescentes incluidos en el estudio se descartó enfermedad o toma de fármacos que pudiesen interferir con el metabolismo óseo. Del grupo de pacientes con DM1 se excluyó a los que presentaban complicaciones secundarias a su enfermedad de base o enfermedad crónica distinta de la DM1. Se informó del propósito del trabajo a todos los padres de los pacientes y se obtuvo de ellos el consentimiento antes de su realización. Asimismo se informó al Comité Ético del centro.

Determinaciones

El peso y la estatura se obtuvieron con báscula y tallímetro modelo Atlántida S-11 (Añó Sayol SA, Barcelona, España). El índice de masa corporal se calculó como el peso (en kg)/talla (en m)^2.
La DMO se midió por DXA (Hologic-QDR-1000) al nivel de la columna lumbar L_2-L_4 en todos los niños participantes en el estudio. El coeficiente de variación (CV) del DXA fue del 0,5% para el *phantom* y del 1,4% in vivo.
Las muestras de sangre se tomaron en ayunas y a primeras horas de la mañana. Los valores séricos de glucosa, calcio, fósforo, HbA_{1c} y fosfatasa alcalina se determinaron por técnicas de autoanalizador. El grado de control metabólico se valoró determinando los valores medios de HbA_{1c} obtenidos sobre la base de la media aritmética de todas las determinaciones que tuviese el paciente a lo largo de su proceso.
Las concentraciones plasmáticas de paratirina (PTH) se midieron por enzimoinmunoanálisis con un autoanalizador Immulite de segunda generación, de DEP (Dipesa). El CV interensayo fue del 2,94% y el CV intraensayo del 1,07%. La osteocalcina se determinó por radioinmunoanálisis (RIA) con el equipo Novocalcin (Metra Biosystems, Inc., EE.UU.). El CV interensayo fue del 4,4% y el CV intraensayo del 5,09%. El 25-hidroxicolecalciferol (25-OH-D_3) sérico se cuantificó por RIA con el equipo 25-hydroxivitamin D (Nichols Institute Diagnostics, EE.UU.), previa separación de los metabolitos de la vitamina D. El CV interensayo fue del 4,9% y el CV intraensayo del 4,55%. La 1,25-dihidroxivitamina D_3 (1,25$(OH)_2D_3$) sérica se midió por RIA con el equipo Gamma-B 1,25 Dyhidroxyvitamin D (Inmuno Diagnostic Systems, EE.UU.). El CV interensayo fue del 4,7% y el CV intraensayo del 4,18%.

Análisis estadístico

El tratamiento estadístico de los resultados se ha realizado con el paquete estadístico SPSS 12.0.1. Para la comparación de medias entre los grupos estudiados se tuvo en cuenta la distribución que seguían las distintas variables analizadas. En caso de distribución normal se aplicó el test de la t de Student. Con las variables sin distribución normal se utilizó el test de la U de Mann-Whitney. La relación entre la DMO y el resto de los parámetros estudiados se calculó por el coeficiente de correlación de Pearson en el caso de variables con distribución normal; en caso contrario, el coeficiente de correlación fue el de Spearman. La DMO también se expresó como puntuación Z (valor de DMO del paciente – valores medios del grupo control/DE). La diferencia entre los grupos se obtuvo por análisis de la covariancia (ANCOVA). La significación estadística se estableció para valores de p inferiores a 0,05. Los datos se expresan como media (DE).

Resultados

Parámetros antropométricos

Los parámetros antropométricos determinados tanto en la población diabética como en los controles se muestran en la tabla 1. No encontramos diferencias significativas entre ambos grupos en relación con el peso y la talla, ni de forma global ni agrupándolos por sexo.
Al dividir el grupo de pacientes con DM1 en función de la edad de inicio de la enfermedad, observamos que los diagnosticados antes de la pubertad tenían menor talla –media (DE) de 143,5 (19,3) frente a 168,8 (3,3) cm; p = 0,000– y menor peso –41,7 (16,04) frente a 57,1 (4,9) kg; p = 0,009– que quienes la desarrollaron posteriormente, sin observarse cambios significativos en la DMO entre ambos grupos.

TABLA 1

Datos antropométricos de niños controles y diabéticos

	Controles (n = 327)	Diabéticos (n = 66)	p
Peso (kg)	39,1 (17,1)	42,2 (16)	NS
Talla (cm)	140,4 (22)	144,4 (19)	NS
IMC (%)	18,7 (3,3)	19,4 (3,2)	NS
HbA_{1c} (%)	–	8,8 (1,3)	
Duración DM (años)	–	4,6 (2,9)	
Edad (años)	10,3 (4)	11,3 (3,3)	NS

Los valores se expresan como media (desviación estándar).
DM: diabetes mellitus; HbA_{1c}: hemoglobina glucosilada; IMC: índice de masa corporal; NS: no significativo.

TABLA 2

Parámetros bioquímicos y hormonales en niños diabéticos y controles

	Diabéticos	Controles	p
Calcemia (mg/dl)	9,9 (0,4)	10,09 (0,4)	0,04
Fósforo (mg/dl)	4,7 (0,6)	4,9 (0,5)	NS
Osteocalcina (ng/ml)	11,9 (13,4)	11,0 (3,0)	NS
25-OH-D_3 (ng/ml)			
Invierno	26,4 (14,7)	40,27 (11,6)	0,0001
Verano	31,8 (15,9)	40,79 (12,8)	0,007
PTH (pg/ml)			
Invierno	28,03 (14,2)	30,3 (19,8)	0,787
Verano	23,3 (10,8)	27,2 (10,2)	< 0,002
1,25$(OH)_2D_3$ (pmol/l), verano	45,9 (13,5)	108,7 (21,1)	0,000

Los valores se expresan como media (desviación estándar).
1,25$(OH)_2D_3$: 1,25-dihidroxivitamina D_3; 25-OH-D_3: 25-hidroxicolecalciferol; NS: no significativo; PTH: paratirina.

Parámetros bioquímicos y hormonales

Los parámetros bioquímicos y hormonales de diabéticos y controles se muestran en la tabla 2. Aunque todos los parámetros determinados se encontraban dentro del intervalo de normalidad, se observa que los pacientes con DM1 presentaban unas cifras de calcio significativamente inferiores a los controles (p < 0,05). No encontramos diferencias en los valores de fósforo sérico ni de osteocalcina entre ambas poblaciones.
Los valores séricos de 25-OH-D_3 en la población diabética eran significativamente menores que en los controles tanto en invierno (p = 0,0001) como en verano (p = 0,007). Las mismas diferencias se observaron en los valores séricos de 1,25 $(OH)_2D_3$ (p = 0,000). Los valores de PTH también eran significativamente menores en los diabéticos que en los controles en la época estival (p = 0,002), sin que se observaran diferencias durante el invierno. Los mismos resultados se obtuvieron al agruparlos por sexo.
Encontramos cierta tendencia a valores inferiores de 25-OH-D_3 y más elevados de PTH en relación con el tiempo de evolución de la enfermedad, sin significación estadística. En el resto de los parámetros no encontramos diferencias. Los mismos resultados se observaron al agruparlos por estadios de Tanner.

Resultados densitométricos

La DMO no mostró diferencias entre diabéticos y controles, ni de forma global ni separándolos por sexo. De los 66 diabéticos estudiados, 10 (15,1%) tenían una masa ósea inferior a 1 DE de los valores considerados normales para una población de su misma edad y sexo (puntuación Z); 4 (6,1%) de ellos tenían una masa ósea 2 DE por debajo de los valores medios considerados normales. La mayor parte de los diabéticos con masa ósea baja eran de sexo masculino, de mayor edad (6 de ellos se encontraban en los estadios 4 y 5 de Tanner) y peor control metabólico, aunque no se observó correlación entre la DMO y valores medios de HbA_{1c} en estos pacientes.
Al dividirlos por grupos de edad, observamos que el grupo de varones de mayor edad (entre 15 y 17 años, en estadios 4 y 5 de Tanner) presentaba una DMO significativamente menor que el grupo control (p < 0,027) (fig. 1).

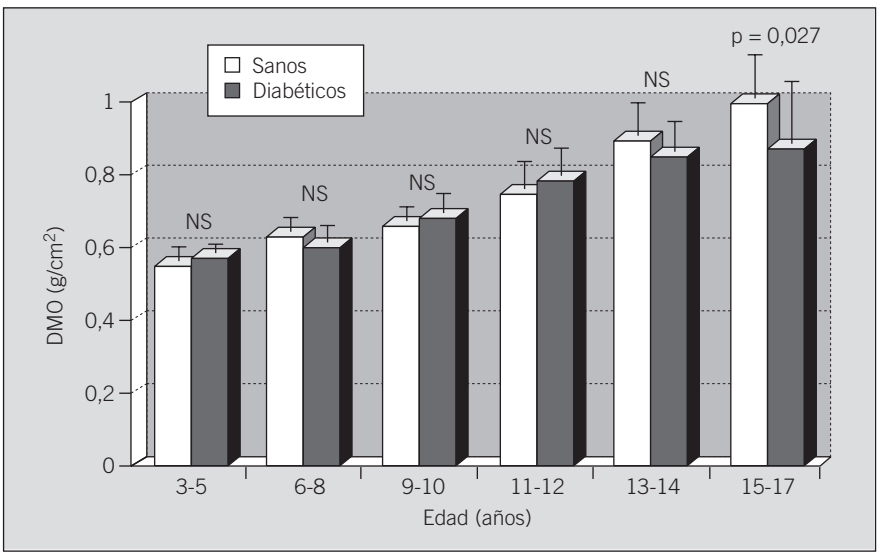

Fig. 1. Valores de densidad mineral ósea (DMO) en niños y niñas sanos y diabéticos, por grupos de edad, expresados como media (desviación estándar). NS: no significativo.

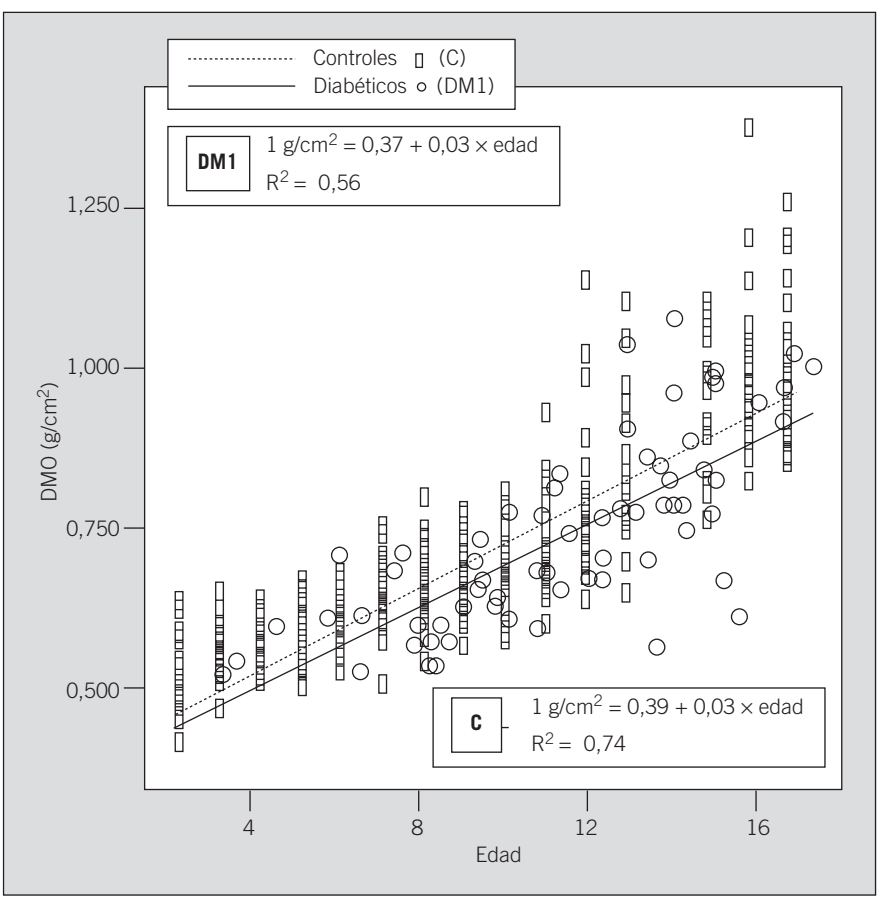

Fig. 2. Evolución de la densidad mineral ósea (DMO) con la edad en niños y niñas con diabetes mellitus tipo 1 (DM1), comparada con la de población sana de iguales edad y sexo.

Aunque encontramos una correlación positiva y estadísticamente significativa entre la DMO y el peso (r = 0,869; p = 0,000), la talla (r = 0,792; p = 0,000), el índice de masa corporal (r = 0,716; p = 0,000) y la edad (r = 0,746; p = 0,000) en el grupo con DM1, en la recta de regresión de la DMO con respecto a la edad (fig. 2) se observa que el aumento de masa ósea se enlentece en la población diabética respecto al grupo control.

Los valores medios de HbA_{1c} del grupo de 15 a 17 años eran más altos que en el resto de los grupos –HbA_{1c}, 9,7% (1,3%)–. Cuando separamos a estos pacientes por estadios de Tanner, los que se encontraban en el estadio 5 tenían valores medios de HbA_{1c} aún más elevados que los incluidos en el estadio 4, pero no hubo diferencias significativas en la DMO ni relación entre estos valores de HbA_{1c} y masa ósea, duración de la enfermedad o determinaciones hormonales realizadas.

En la población diabética masculina, comparada con controles de su misma edad, se observó una menor masa ósea en el estadio 4 de Tanner (p = 0,04), pero sin que hubiera diferencias en la edad a la que ambos grupos alcanzaban los diferentes estadios de Tanner.

Cuando se relacionaron los parámetros hormonales entre sí y con el resto de las variables estudiadas, sólo la 25-OH-D_3 se correlacionó de forma negativa y estadísticamente significativa con el tiempo de evolución de la enfermedad (r = –0,345; p = 0,006). Tampoco encontramos correlación entre la DMO y los antecedentes familiares de diabetes, osteoporosis y/o diabetes gestacional.

Un alto porcentaje de pacientes con DM1 (24 de 66; 36,3%) tenían valores séricos de 25-OH-D_3 inferiores a 20 ng/ml, mientras que sólo un 1% de la población control presentaba estos bajos valores.

Discusión

Nuestros resultados demuestran que los niños prepúberes con DM1 y tiempo de evolución de la enfermedad corto no presentan alteraciones de la masa ósea. Estos datos son similares a los presentados por algunos autores[6,7,12], aunque diferentes de los observados por otros[1-4,14]; esta disparidad podría venir dada por las distintas poblaciones estudiadas –pacientes con o sin complicaciones, tipo de hueso medido (cortical o trabecular), técnica de medición utilizada (tomografía computarizada cuantitativa, ultrasonidos, DXA–, tiempo de evolución de la enfermedad, número de casos estudiados o diferentes edades de los pacientes incluidos en los estudios.

En este trabajo los diabéticos eran niños que no presentaban complicaciones en el momento del estudio, tenían un tiempo de evolución de la enfermedad corto y edades jóvenes, lo que podría explicar una masa ósea normal. Concuerda con lo anterior el hecho de que el grupo de pacientes de mayor edad (entre 15 y 17 años, en estadios de Tanner 4 y 5) sí tenga una disminución significativa de la masa ósea, lo cual es sin duda el hallazgo más relevante de este trabajo. Aunque este subgrupo incluye a un número redu-

cido de pacientes, se observa claramente que, si bien al principio los niños con DM1 tienen una masa ósea normal y ésta aumenta durante el período de la adolescencia, este aumento en el grupo de mayor edad es menor del esperado en la población normal, como se observa en la figura 2, lo que lleva a la consecución de un menor pico de masa ósea. Esto concuerda con la osteopenia encontrada en adultos afectados de DM1 y en casos de hiperglucemia secundaria[5,15,16]. Aunque no hemos encontrado relación entre los valores medios de HbA_{1c} y la DMO al valorar a los diabéticos de forma global, por grupos de edad o estadios de Tanner, sí observamos que, a medida que la edad de estos niños avanza, el grado de control metabólico es peor; esto, junto con posibles alteraciones hormonales en la pubertad, podría repercutir negativamente en el hueso a largo plazo.

Dado que el grupo con DM1 alcanza los estadios de Tanner a edades similares que la población control, la menor masa ósea observada en el grupo de 15-17 años no puede explicarse por un retraso en el desarrollo puberal.

Cuando valoramos los parámetros antropométricos de los niños con DM1 (edad, sexo, peso, estatura, índice de masa corporal), no observamos diferencias significativas con la población control, resultados similares a los encontrados por la mayoría de los autores en diabéticos de corta evolución[17,18]. Sin embargo, cuando valoramos la talla en función del momento del diagnóstico de la enfermedad (antes o después de la pubertad), observamos que los diagnosticados antes de la pubertad tenían una estatura media y un peso inferiores a los diagnosticados durante la pubertad, lo que significa un menor desarrollo físico a lo largo de la evolución de la enfermedad. Hay suficientes datos que demuestran un enlentecimiento de la curva de crecimiento desde el momento de aparición de la diabetes, el cual se acentúa con el retraso en el desarrollo puberal, lo que conduce a una menor estatura final. Esto se ve reforzado por los hallazgos de una correlación negativa y significativa entre el grado de control metabólico y la talla en otros estudios[18,19].

Algunos autores encuentran una menor masa ósea en el sexo femenino[20], y otros en el masculino[21]; nosotros no hemos hallado diferencias entre ambos sexos, si bien es cierto que en nuestro estudio la mayoría de las niñas se encuentra en el estadio 1 de desarrollo puberal.

La relación entre la masa ósea y la duración de la diabetes sigue suscitando discrepancias. La mayor parte de los estudios no encuentra correlación entre ambos parámetros[2,5,14], aunque algunos observan una pequeña pero significativa pérdida de masa ósea con el tiempo, principalmente en el hueso trabecular[1], datos que coinciden con los de nuestro estudio. Estos resultados contradictorios podrían explicarse por un posible efecto perjudicial directo de la microangiopatía diabética[10]. Dado que nuestra población con DM1 no superaba los 18 años y, por tanto, su capital óseo no está completamente determinado, ignoramos si al final del crecimiento nuestros pacientes alcanzarán el mismo contenido mineral óseo que la población control. Observamos que la DMO va disminuyendo con la edad en la población diabética con respecto a la población sana, hecho que nos lleva a pensar, como hemos comentado previamente, que estos niños, aunque no presentan osteopenia durante la infancia, podrían llegar a desarrollarla en etapas tempranas de la vida adulta. Estudios a largo plazo podrían confirmar estos resultados. Como la mayoría de los autores, no hemos observado relación entre el grado de control metabólico y la masa ósea[2,4-7,14].

No hallamos alteraciones en los valores séricos de calcio, fósforo y osteocalcina, datos similares a los comunicados por la mayoría de los autores[5,6,21,22]. Por otro lado, los valores séricos de PTH en nuestros pacientes son significativamente menores que en la población control, aunque están dentro del intervalo de normalidad, lo que confirma los resultados de estudios previos e indica una tendencia al hipoparatiroidismo funcional en la diabetes mellitus, el cual se ha correlacionado con la duración de ésta y el grado de hiperglucemia[6,9,23,24], si bien nosotros no hemos observado dicha correlación.

Al valorar en la población estudiada los valores séricos de los metabolitos de la vitamina D, encontramos que tanto la 25-OH-D_3 como la 1,25$(OH)_2D_3$ son significativamente menores en la población con DM1 que en los controles, aunque ambos parámetros se hallan dentro del intervalo de la normalidad. Los estudios realizados al respecto hasta el momento son discrepantes. La mayoría[9,25-27] encuentra, al igual que nosotros, valores disminuidos de 1,25$(OH)_2D_3$. En la mayor parte de los estudios las concentraciones de 25-OH-D_3 suelen ser normales en los pacientes diabéticos[6], aunque otros autores describen valores bajos, similares a los nuestros[25-27]. Esta disparidad puede venir dada por los valores de referencia utilizados para comparar las concentraciones de este metabolito y porque la mayoría de los trabajos no tiene en cuenta las variaciones estacionales en la síntesis de la vitamina D. También puede influir el hecho de que nuestra población infantil de referencia tiene unos valores séricos de 25-OH-D_3 más elevados que los utilizados como controles en otros trabajos, probablemente debido a la gran cantidad de horas de sol en nuestro medio y al clima, que facilita que los niños pasen muchas horas al aire libre. Estas alteraciones, como ocurre en los animales de experimentación[28], podrían ser secundarias a la deficiencia insulínica, a la que podrían contribuir unos valores subóptimos de vitamina D. Quizá por ello observamos unos valores séricos menores de este metabolito en los pacientes con mayor tiempo de evolución de la enfermedad. Sin embargo, no hemos observado correlación entre los parámetros medidos y el grado de control metabólico, duración de la enfermedad o la masa ósea.

En resumen, nuestros resultados confirman que los niños y adolescentes con DM1 no complicada no presentan inicialmente alteraciones en la masa ósea. A medida que avanza la enfermedad, ya sea por el peor control metabólico, por los cambios hormonales que se producen en la etapa adolescente o por complicaciones derivadas de la enfermedad, el paciente con DM1 presenta una menor ganancia de masa ósea durante la adolescencia. Esto da lugar a la consecución de un menor pico de masa ósea, con la repercusión negativa sobre el hueso que puede tener en la edad adulta.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Heap J, Murray MA, Miller SC, Jalili T, Moyer-Mileur LJ. Alterations in bone characteristics associated with glycemic control in adolescents with type 1 diabetes mellitus. J Pediatr. 2004;144: 56-62.
2. Gunczler P, Lanes R, Paz-Martínez V, Martins R, Esaa S, Colmenares V, et al. Decreased lumbar spine bone mass and low bone turnover in children and adolescents with insulin dependent diabetes mellitus followed longitudinally. J Pediatr Endocrinol Metab. 1998;11:413-9.
3. Gunczler P, Lanes R, Paoli M, Martinis R, Villaroel O, Weisinger JR. Decreased bone mineral density and bone formation markers shortly after diagnosis of clinical type 1 diabetes mellitus. J Pediatr Endocrinol Metab. 2001;14:525-8.
4. Ersoy B, Goksen D, Darcan S, Mavi E, Ozturk C. Evaluation of bone mineral density in children with diabetes mellitus. Indian J Pediatr. 1999; 66:375-9.
5. Liu EY, 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;26:2365-9.
6. De Schepper J, Smitz J, Rosseneu S, Bollen P, Louis O. Lumbar spine bone mineral density in diabetic children with recent onset. Horm Res. 1998;50:193-6.
7. Pascual J, Argente J, López MB, Muñoz M, Martínez G, Vázquez MA, et al. Bone mineral density in children and adolescents with diabetes mellitus type 1 of recent onset. Calcif Tissue Int. 1998;62:31-5.
8. Krakauer JC, McKenna MJ, Buderer NF, Rao DS, Whitehouse FW, Parfitt AM. Bone loss and bone turnover in diabetes Diabetes. 1995; 44:775-82.

9. Frazer TE, White NH, Hough S, Santiago JV, McGee BR, Bryce G, et al. Alterations in circulating vitamin D metabolites in the young insulin-dependent diabetic. J Clin Endocrinol Metab. 1981; 53:1154-9.
10. Burkhardt R, Moser W, Bartl R, Mahl G. Is diabetic osteoporosis due to microangiopathy? Lancet. 1981;1:884.
11. Vargas DM, Rigotti T, Gutz CN, Lobe MC, Fernades JA. Bone mineralization in children and adolescents with type 1 diabetes. J Pediatr (Rio J). 2003;79:253-8.
12. 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. Diabet Med. 1993;10:129-33.
13. Moreno Perea M, González-Hachero J, Sánchez-Calero J, Morón Romero MC, Vázquez Gámez MA, Pérez Cano R. Contenido mineral óseo en niños normales. An Esp Pediatr. 1994;41:31-5.
14. Valerio G, Del Puente A, Esposito-del Puente A, Buono P, Mozzillo E, Franzese A. The lumbar bone mineral density is affected by long-term poor metabolic control in adolescents with type 1 diabetes mellitus. Horm Res. 2002;58:266-72.
15. Girón RM, Sánchez Molini P, Almonacid C, Jiménez I, Rodríguez Salvanes F, García Vadillo A, et al. Estudio de la densidad mineral ósea en pacientes adultos con fibrosis quística. Med Clin (Barc). 2004;123:81-4.
16. Napal J, Cuerno Y, Olmos JM, Riancho JA, Amado JA, González Macias J. Cambios en la masa ósea de pacientes con cirrosis hepática, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, diabetes insulinodependiente e hiperparatiroidismo primario. Med Clin (Barc). 1993;100: 576-9.
17. Meira SO, Morcillo AM, Lemos-Marini SH, Paulino MF, Minicucci WJ, Guerra-Junior G. Pubertal growth and final height in 40 patients with type 1 diabetes mellitus. Arq Bras Endocrinol Metab. 2005;49:396-402.
18. Elamin A, Hussein O, Tuvemo T. Growth, puberty, and final height in children with type 1 diabetes. J Diabetes Complications. 2006;20: 252-6.
19. Salardi S, Tonioli S, Tassoni P, Tellarini M, Mazzanti L, Cacciari E. Growth and growth factors in diabetes mellitus. Arch Dis Child. 1987;62:57-62.
20. Rosenbloom AL, Lezotte DC, Weber FT, Gudat J, Heller DR, Weber ML, et al. Disminution of bone mass in chilhood diabetes. Diabetes. 1977; 26:1052-5.
21. Kemink SA, Hermus AR, Swinkels LM, Lutterman JA, Smals AG. Osteopenia in insulin-dependent diabetes mellitus; prevalence and aspects of pathophysiology. J Endocrinol Invest. 2000; 23:295-303.
22. León M, Larrodera L, Lledo G, Hawkins F. Study of bone loss in diabetes mellitus type 1. Diabetes Res Clin Pract. 1989;6:237-42.
23. Schneider A, Shane E. Osteoporosis secondary to illnesses and medications. En: Marcus R, Feldman D, Kelsey J, editors. Osteoporosis. 2nd ed. Vol. 2. San Diego: Academy Press; 2001. p. 303-26.
24. Clowes JA, Robinson RT, Heller SR, Eastell R, Blumsohn A. Acute changes of bone turnover and PTH induced by insulin and glucose: euglycemic and hypoglycemic hyperinsulinemic clamp studies. J Clin Endocrinol Metab. 2002; 87:3324-9.
25. Pozzilli P, Manfrini S, Crino A, Picardi A, Leomanni C, Cherubini V, et al. Low levels of 25-hydroxyvitamin D_3 and 1,25-dihydroxyvitamin D_3 in patients with newly diagnosed type 1 diabetes. Horm Metab Res. 2005;37:680-3.
26. Storm TL, Sorensen OH, Lund B, Lund B, Christiansen JS, Andersen AR, et al. Vitamin D metabolism in insulin-dependent diabetes mellitus. Metab Bone Dis Relat Res. 1983-84;5:107-10.
27. Baumgartl HJ, Standl E, Schmidt-Gayk H, Kolb HJ, Janka HU, Ziegler AG. Changes of vitamin D_3 serum concentrations at the onset of immune-mediated type 1 (insulin-dependent) diabetes mellitus. Diabetes Res. 1991;16: 145-8.
28. Ikeda K, Matsumoto T, Morita K, Yamato H, Takahashi H, Ezawa I, et al. The role of insulin in the stimulation of renal 1,25-dihydroxyvitamin D synthesis by parathyroid hormone in rats. Endocrinology. 1987;121:1721-6.