

UNIVERSIDAD CATÓLICA SANTIAGO DE GUAYAQUIL

¿Influye la diabetes mellitus tipo 2 en la densidad mineral ósea de mujeres postmenopáusicas? Estudio comparativo, realizado en el Hospital Regional Teodoro Maldonado Carbo desde 01 de Enero de 2012 a 31 de Diciembre de 2012.



Autor: Xavier Fernando Pérez Candel*

Co-autor: Jorge Sarmiento Bobadilla**

* Egresado Universidad Católica Santiago de Guayaquil.

** Médico Residente Hospital Teodoro Maldonado Carbo, Guayaquil.

Palabras claves:

- Type 2 Diabetes mellitus, Fractures, Bone, bone density

Abstracto:

La relación observada en estudios previos ha evidenciado que la diabetes mellitus tipo 2 se asocia a un mayor desarrollo de fracturas en mujeres postmenopáusicas. El objetivo de este trabajo es determinar si la diabetes mellitus tipo 2 se asocia a una densidad mineral ósea menor en mujeres postmenopáusicas.

Se dividió en dos grupos: mujeres postmenopáusicas diabéticas N=34, y no diabéticas N= 239. Se obtuvo edad media de desarrollo de osteoporosis, densidad mineral ósea (DMO) en cuello femoral (CF) y columna lumbar (CL), comorbilidades para poder determinar si existe menor densidad mineral ósea en diabéticos tipo 2.

La edad media de osteoporosis en diabéticos fue 62,88 años (DS = +/- 14,80), vs control 56,78 años (DS = +/- 12,73).

La media de DMO en diabéticos fue -2,10 (DS=+/- 3,01), vs control de -1,71 (DS= +/- 2,99) en CF; en CL en diabéticos fue -2,95 (DS=+/- 2,15) vs control -2,62 (DS=+/- 1,73).

Las comorbilidades en diabéticos fueron: hipertensión arterial (32%), dislipidemia (14%), e hipotiroidismo (11%), mientras que en el grupo control fue hipertensión arterial (19%), miomatosis uterina (8%), y colelitiasis (6%).

El riesgo relativo en relación a disminución de densidad mineral ósea en pacientes diabéticos frente a control fue en CF 0,387 (p= 0,53), y en CL 0,873 (p= 0,35).

Debido a que en la determinación de la proporción se obtuvo un valor $p > 0,05$ se acepta la hipótesis nula, lo que indica que no hay diferencias entre tener o no DM2, es decir, la presencia de esta patología no se asocia a una menor densidad mineral ósea.

Abstract:

The relationship observed in previous studies has shown that type 2 diabetes mellitus is associated with an increased development of fractures in postmenopausal women. The objective of this study is to determine if type 2 diabetes mellitus is associated with lower bone mineral density (BMD) in postmenopausal women.

Two groups were divided: diabetic postmenopausal women N = 34, non-diabetic women N = 239. It was measure mean age of developing osteoporosis, BMD at femoral neck (FN) and lumbar spine (LS), comorbidities in order to determine if it exists lower bone mineral density in patients with type 2 diabetics.

The average age of osteoporosis in diabetics was 62.88 years (SD = + / - 14.80), vs controls 56.78 years (SD = + / - 12.73).

The average in diabetic was -2.10 (SD =+ / - 3.01) vs control -1.71 (SD = + / - 2.99) in FN; LS in diabetics was -2.95 (SD = + / - 2.15) vs control -2.62 (SD = + / - 1.73).

Diabetic comorbidities were hypertension (32%), dyslipidemia (14%), and hypothyroidism (11%), whereas in the control group the comorbidities were hypertension (19%), uterine fibroids (8%), and cholelithiasis (6 %).

The relative risk in relation to decreased of bone mineral density in diabetic patients versus control in FN was 0.387 ($p = 0.53$), and LS 0.873 ($p = 0.35$).

As in the determination of the ratio a value of $p > 0.05$ was obtained, the null hypothesis is accepted, indicating that there is no difference between having or not type 2 Diabetes Mellitus; this condition is not associated with lower bone mineral density

Introducción:

La osteoporosis es una patología ósea crónica constituida fundamentalmente por una pérdida o disminución en la masa ósea del hueso y una disrupción de la misma, que lleva a una fragilidad ósea y consigu aumenta el riesgo de incidencia de fracturas. ^(1,2) Su asociación con la Diabetes Mellitus tipo 2 que es una alteración metabólica definida como una disfunción en la secreción de la insulina, mala utilización de la misma y alteración en la producción de glucosa hepática, no ha sido del todo aclarada, ya que se observa en muchos estudios que la presencia de esta, aumenta la susceptibilidad de la persona a desarrollar fracturas sin asociarse a una menor densidad mineral ósea, a diferencia de la Diabetes mellitus de tipo 1 en la cual si se ha relacionado a un aumento en el desarrollo de fracturas y una menor densidad mineral ósea. ^(3,4,5,6,7)

La masa ósea es determinada por un balance neto entre la formación de hueso y resorción del mismo. En los pacientes con DM2, la fragilidad ósea puede ser causada por una disminución del recambio óseo. Mediante estudios se ha identificado que la hiperglicemia induce un bajo recambio óseo con disfunción osteoblastica que causa supresión de la proteína sérica osteocalcina, ^(8,9) proteína encargada en la síntesis de nueva matriz ósea.

Estadísticamente la osteoporosis en E.E.U.U. afecta aproximadamente a 7.8 millones de mujeres a la edad de 50 años o más y genera tasas de costos que sobrepasa los 13 millones al año ⁽⁶⁾. La diabetes mellitus por su parte es una patología en notable aumento, al igual que la anterior, en países industrializados donde el envejecimiento por el estilo occidental de las sociedades es prevalente. ^(4,9) Tiene una incidencia de 7.8% en la población estadounidense, y su prevalencia es proyectada a duplicarse en los siguientes 20 años. ⁽⁶⁾ Considerado la alta incidencia de ambas patologías, no solamente en Estados Unidos sino que también en la nuestra población, seria de notable importancia determinar si existen cambios a nivel óseo significativos de acuerdo a la presencia o ausencia de diabetes mellitus tipo 2 en mujeres que se encuentran en la postmenopausia.

La osteoporosis y la diabetes mellitus son patologías importantes desde el punto de vista de la salud debido a que, en el caso de la primera, se asocia a una gran morbimortalidad, no sólo por aumentar la predisposición de la persona a presentar fracturas y, en el caso de presentar una fractura previa incrementaría mucho más la posibilidad de una nueva, sino que también por la incapacidad funcional que puede generar esta a largo plazo. Por otra parte, la diabetes mellitus tipo 2 por su alta incidencia se convierte en una comorbilidad asociada a la osteoporosis ya que posee un componente proinflamatorio además de que es más frecuente en personas adultas, en donde, a su vez, la osteoporosis se ve más; “mujeres postmenopáusicas sin protección estrogénica”. Su estrecha relación permitirá obtener una mejor perspectiva del problema, trabajar en la prevención y de esa manera disminuir la incidencia de fracturas que según estudios no se asocia a una disminución de la densidad mineral ósea. (3,4,5,6,7)

Materiales y Métodos:

Conducimos un estudio de cohorte, observacional, analítico, y retrospectivo, realizado en mujeres con disminución de la densidad mineral ósea, postmenopáusicas con y sin diabetes mellitus tipo 2 para determinar si este último es un factor de riesgo para una menor densidad mineral ósea en el grupo de pacientes.

La recolección de datos para el estudio se llevó a cabo en el Hospital Regional “Dr. Teodoro Maldonado Carbo” Guayaquil – Ecuador. Mediante una carta dirigida al director de docencia del anteriormente mencionado hospital, se solicitó los respectivos números de historia clínica de pacientes atendidos en la consulta externa en el periodo del 01 de Enero de 2012 al 31 de diciembre del 2012 considerando solo aquellos quienes fueron atendidos por los servicios de ginecología / obstetricia y endocrinología. Se obtuvieron un total de 654 pacientes con sus respectivos números de historia clínica y se usó el sistema operativo AS / 400 para la recopilación

de los datos necesarios según las variables propuestas en este estudio. A los datos proporcionados se aplicaron los siguientes criterios de inclusión que fueron: todas las mujeres que presenten amenorrea al menos por 12 meses, mujeres postmenopáusicas con disminución de la densidad mineral ósea en al menos 1 de los 2 sitios a consideración (Cuello de fémur o Columna lumbar L1-L4); mientras que se excluyeron a quienes presentaron: todas las mujeres con ooforectomía uni o bilateral previo al desarrollo de la menopausia, pacientes con osteoporosis secundaria, osteopenia con hiperparatiroidismo, hipertiroidismo, IRC, osteomalacia, el uso de corticoides y pacientes que no presenten variables necesarias en historias clínicas para el estudio. Obteniendo al final una muestra de 279 pacientes, de los cuales 34 cumplieron alguno de los criterios diagnósticos de la Asociación Americana de Diabetes (ADA) para diabetes mellitus tipo 2 y se los asignó como parte del grupo de casos, mientras que el resto constituyó el grupo de control (N=239).

Una vez establecidos los grupos de estudio, fueron ingresados todos los datos en una tabla tabulada según las variables propuestas en el programa estadístico SPSS, donde mediante análisis estadísticos se obtuvo tablas tanto para la edad media de presentación junto a su desviación estándar para osteoporosis del grupo de estudio frente al control, la densidad mineral ósea media con su desviación estándar determinada en columna lumbar y cuello de fémur tanto en diabéticos y no diabéticos, las principales comorbilidades en porcentajes y en número de frecuencia, y la relación en el estudio del factor de riesgo con osteoporosis proporcionado a manera de razón junto a su p de significancia.

Resultados

La muestra obtenida para este estudio fue la de pacientes mujeres postmenopáusicas las cuales debían de presentar disminución en su densidad mineral ósea al menos en uno de las dos localizaciones más frecuentemente tomadas en cuenta para la densitometría ósea que son: columna lumbar (CL) y cuello de fémur (CF).

La determinación de la edad media de diagnóstico para el desarrollo de osteoporosis en el grupo de mujeres diabéticas (N=34), fue de 62,88 años con una desviación estándar (DS = +/- 14,80), mientras que en el grupo de pacientes no diabéticos (N= 239), se obtuvo una edad media de diagnóstico de 56,78 años de edad (DS = +/- 12,73), según la tabla #1.

EDAD DE DIAGNOSTICO			
Presencia de Diabetes	N	Media	DS +/-
Si	34	62,88	14,802
No	239	56,78	12,734
Total	273	57,54	13,592

Tabla# 1

Se comparó la densidad mineral ósea tanto en cuello femoral como de columna lumbar en ambos grupos (tabla # 2 y tabla # 3), el grupo de los pacientes diabéticos (N = 34) presento una media en cuello de fémur de -2,102 (DS= +/- 3,018), comparándolo con el grupo de mujeres postmenopáusicas no diabéticas (N= 239) en la cual la media fue -1,717 (DS= +/- 2,992), mientras que en columna lumbar la media en diabéticos fue -2,952 (DS= +/- 2,152) vs control -2,623 (DS= +/- 1,736).

MEDIA DENSIDAD MINERAL OSEA CF			
PRESENCIA DE DIABETES	N	Media	DS +/-
SI	34	-2,102	3,018
NO	239	-1,717	1,498
TOTAL	273	-1,765	1,768

Tabla # 2

MEDIA DENSIDAD MINERAL OSEA CL			
PRESENCIA DE DIABETES	N	Media	DS +/-
SI	34	-2,952	2,152
NO	239	-2,623	1,736
TOTAL	273	-2,664	1.802

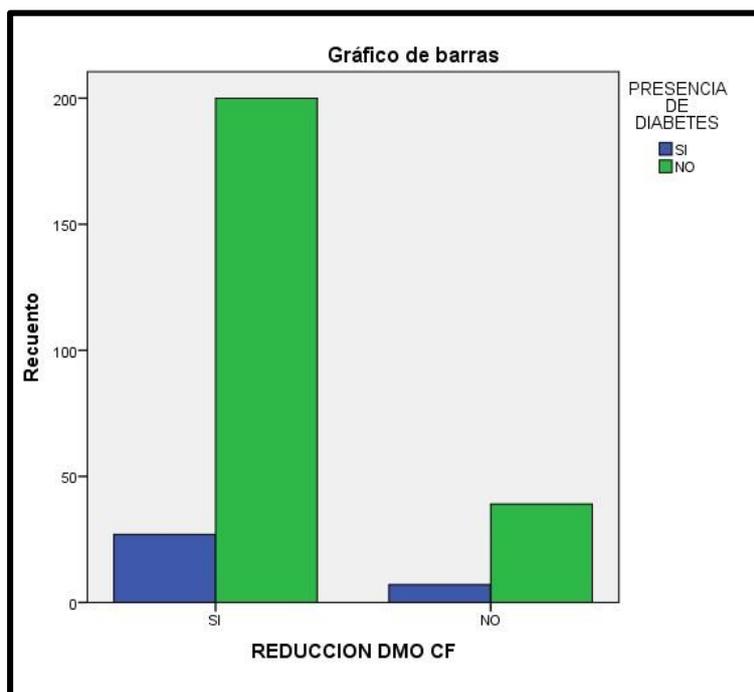
Tabla # 3

En la tabla #4 se observa que en el grupo de pacientes diabéticos (N=34), se vio una reducción en la densidad mineral ósea en cuello de fémur en 27 de ellas, mientras que en grupo control, se observó una reducción en la densidad mineral ósea de cuello de fémur en 200 pacientes de 239 del total, presentando así un Riesgo Relativo (RR) de 0,387 con una proporción de casi 1:3 por método de Chi-cuadrado ($p = 0,534$) (Tabla #6).

REDUCCION DMO CUELLO DE FEMUR * PRESENCIA DE DIABETES				
		PRESENCIA DE DIABETES		TOTAL
		SI	NO	
REDUCCION DMO CF	SI	27	200	227
	NO	7	39	46
TOTAL		34	239	273

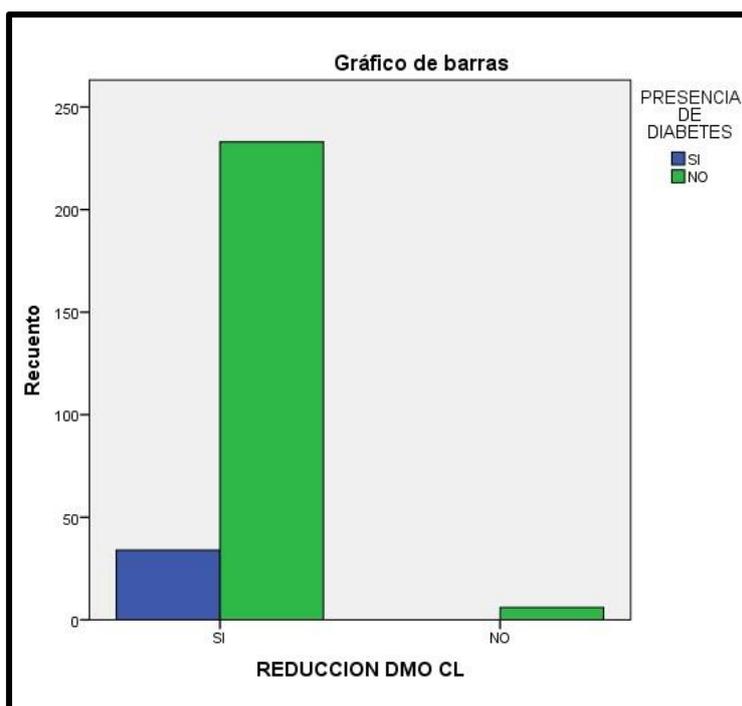
TABLA DE CONTINGENCIA 2X2

Tabla # 4



La tabla #5 hace referencia a la reducción vista en relación a la densidad mineral ósea determinada en columna lumbar, en donde todos los pacientes diabéticos (N: 34) tuvieron una reducción de la misma siendo comparado con el control de los cuales fueron 233 de 239 los que presentaron esta reducción. Se obtuvo así un RR de 0,873 y una proporción de 9:10 ($p= 0,350$). (Tabla # 6)

REDUCCION DMO COLUMNA LUMBAR * PRESENCIA DE DIABETES				
		PRESENCIA DE DIABETES		TOTAL
		SI	NO	
REDUCCION DMO CL	SI	34	233	267
	NO	0	6	6
TOTAL		34	239	273
TABLA DE CONTINGENCIA 2X2				
Tabla # 5				



PRUEBA DE CHI – CUADRADO				
		valor	gl	Valor p
CF	Chi - cuadrado	0,387	1	0,53
CL	Chi - cuadrado	0,873	1	0,35
Tabla # 6				

Dentro de las comorbilidades más frecuentemente vistas figuran en la tabla # 7. En el grupo de diabéticos fueron hipertensión arterial en un 32%, seguido de dislipidemia en un 14%, e hipotiroidismo asociado en el 11% del total, mientras que en el grupo de no diabéticos observado en la Tabla # 8 también predominó como comorbilidad más frecuente hipertensión arterial en 19% de los casos, seguido de miomatosis uterina en un 8%, y colestiasis en un 6%.

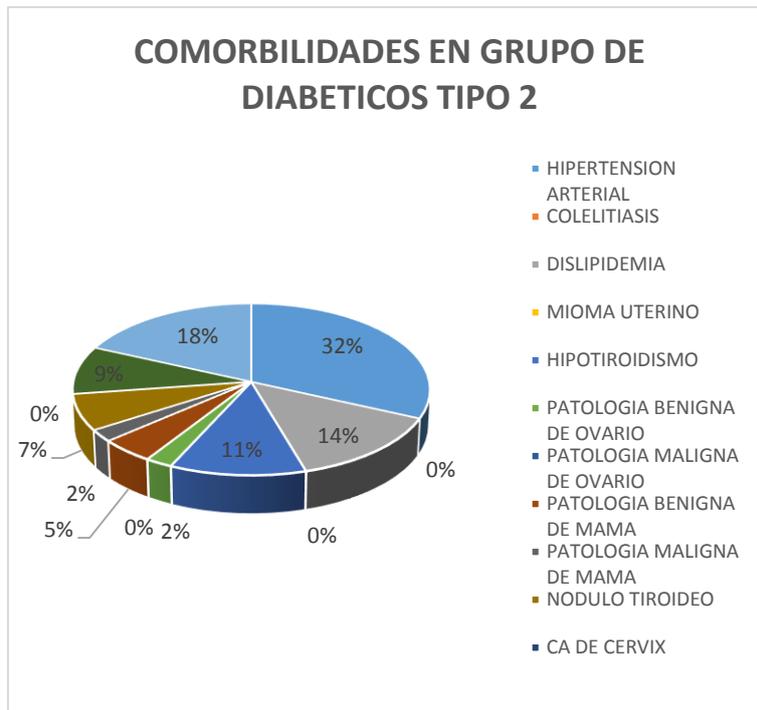
COMORBILIDADES EN NO DIABETICOS		
	FRECUENCIA	%
HIPERTENSION ARTERIAL	52	19%
COLELITIASIS	16	6%
DISLIPIDEMIA	17	6%
MIOMA UTERINO	23	8%
HIPOTIROIDISMO	5	2%
PATOLOGIA BENIGNA DE OVARIO	10	4%
PATOLOGIA MALIGNA DE OVARIO	6	2%
PATOLOGIA BENIGNA DE MAMA	8	3%
PATOLOGIA MALIGNA DE MAMA	3	1%
NODULO TIROIDEO	2	1%
CA DE CERVIX	6	2%
OTRAS	31	11%
SIN COMORBILIDAD	102	36%
TOTAL DE PACIENTES NO DIABETICOS	239	100%

Tabla # 7



COMORBILIDADES EN GRUPO DE DIABETICOS TIPO 2		
	FRECUENCIA	%
HIPERTENSION ARTERIAL	14	32%
COLELITIASIS	0	0%
DISLIPIDEMIA	6	14%
MIOMA UTERINO	0	0%
HIPOTIROIDISMO	5	11%
PATOLOGIA BENIGNA DE OVARIO	1	2%
PATOLOGIA MALIGNA DE OVARIO	0	0%
PATOLOGIA BENIGNA DE MAMA	2	5%
PATOLOGIA MALIGNA DE MAMA	1	2%
NODULO TIROIDEO	3	7%
CA DE CERVIX	0	0%
OTRAS	4	9%
SIN COMORBILIDAD	8	18%
TOTAL DE PACIENTES DIABETICOS	34	100%

Tabla # 8



Discusión

En cuanto a la edad media de presentación de osteoporosis que se obtuvo en el presente estudio fue de 62,88 años de edad (DS= +/- 14,80) ($p= 0,0001$) en diabéticos, comparado con 56,78 años (DS= +/- 12,73) ($p= 0,0001$) en el grupo control, dentro de referencia bibliográfica no se hayo estudios que determinen la edad media de diagnóstico pero si una edad media como característica que comparten el grupo y control de las poblaciones estudiadas, en este análisis en particular se observó que el desarrollo de osteoporosis en diabéticos se produce en una edad ulterior.

En este trabajo la media obtenida por densitometrias en el grupo de pacientes diabéticas tuvo un valor superior $M= -2,102$ (DS= +/- 3,018) en cuello de fémur vs $-1,717$ (DS= +/- 1,496) visto en el grupo control, mientras que en las densidades recabadas en columna lumbar se vio aun una mayor media, $-2,952$ (DS= +/- 2,152) en diabéticas vs $-2,623$ (DS= +/- 1,736) en los controles, con lo que podemos decir que si bien hubo menor proporción de reducción en la densidad mineral ósea en pacientes diabéticos que en no diabéticos, no se asoció a una mayor frecuencia de reducción en ambas regiones por separado lo cual discrepa con las experiencias de otros investigadores. Un artículo publicado por Hadzibegovic et col en el que se vio una mayor densidad mineral ósea en diabéticos tanto en columna lumbar como en cuello femoral no por T-score (CL: 0.903 ± 0.165 y CF: 0.870 ± 0.132 vs CL: 0.824 ± 0.199 CF: 0.832 ± 0.134) ($p<,05$)⁽¹⁰⁾, otros artículos publicados previamente mencionan datos similares^(11, 12), inclusive en mujeres premenopáusicas $p<,05$.⁽¹³⁾

En cuanto a las comorbilidades son algunas las que comparten relación con otro estudio, poniendo en mención el estudio de Domingo C. Balderramo et col, donde se obtuvo como comorbilidades más frecuentemente asociadas a osteoporosis, hipertensión arterial, seguido de hipotiroidismo, e hipercolesterolemia en pacientes con y sin osteoporosis⁽¹⁴⁾. En este estudio se vio una mayor frecuencia al igual que en el estudio previo, de hipertensión arterial, dislipidemia, e hipotiroidismo en ambos grupos tanto diabéticos como no diabéticos, observando una relación similar entre comorbilidades asociadas entre este estudio y el previamente citado. Dándole importancia a estas

otras comorbilidades que de igual manera pueden influir negativamente en metabolismo óseo en cierta medida.

El análisis del presente estudio demostró que la presencia de diabetes se asocia a una mayor densidad mineral ósea en cuello de fémur (27/34) en relación a las pacientes sin el factor de riesgo en estudio (200/239) (RR: 0,387) (razón 1:3) y no a una disminución de la misma. De igual manera la relación entre poseer diabetes (34/34) y en no presentarla (233/239), determino un RR de 0,873 con una proporción de 9:10 en columna lumbar, lo que nos indica que no hubo diferencia alguna entre ambos. Pese a presentar estas proporciones de densidad mineral ósea en este estudio, se obtuvo valores $p > 0,05$ en ambas regiones, por lo cual se debe aceptar la hipótesis nula que indica que no hay diferencias con respecto a esas variables en los dos grupos.

En un estudio realizado por Maíra Viégas et col, se evidencio una mayor prevalencia de pacientes que presentaron osteoporosis en columna lumbar. ⁽¹⁵⁾ En otro estudio, "The Fremantle Diabetes Study" ⁽¹⁶⁾, las pacientes diabéticas no se asociaron a una menor densidad mineral ósea sino que presentaron una mayor (DMO) en cuello femoral, comparándolas con el control ($p= 0,026$), mientras que en columna lumbar la densidad mineral ósea se presentó de manera independiente asociada al IMC del paciente sin importar su relación a diabetes, *esto no fue considerado en este estudio*. Entre otros resultados de diversos trabajos también se relacionaron a los resultados previamente obtenidos, también favoreciendo a una mejor densidad mineral ósea en ambas zonas de medición en la densitometría ósea de diabéticos frente a controles ^(10, 11, 12, 13, 17), sin necesidad de declarar una menor presencia de fracturas. ^(12,15)

Cabe resaltar un estudio de Rajesh Garg et col, en el que si hubo una correlación negativa cuando se ajustó las variables en cuanto a IMC en mujeres que se encontraban en tratamiento insulínico, ellas tuvieron una menor densidad mineral ósea. ⁽¹¹⁾ Sin embargo no coincidió con los estudios previos ni con este.

Conclusiones:

La presencia de diabetes mellitus tipo 2 en mujeres postmenopáusicas en este estudio no se vio asociada, a una menor edad media de desarrollo y diagnóstico, ni a una mayor presencia de osteoporosis según las proporciones determinadas, en comparación al grupo control de ambas áreas de medición (columna lumbar y cuello femoral), debido a que se obtuvo una $p > 0,05$ por lo cual decimos que no hay diferencia entre ambos grupos. Sin embargo si se obtuvo una menor densidad mineral en el grupo de diabético sobre todo a nivel de columna lumbar comparando con el control (Casos: $-2,952 \text{ DS} = \pm 2,152$ VS Control: $-2,623 \text{ DS} = \pm 1,736$). Cabe recalcar esto no significó un aumento en la frecuencia o en el número de pacientes con densidad mineral ósea disminuida.

Dentro de los análisis la mayor comorbilidad fue hipertensión arterial por lo que el asociarlo como variable en próximos estudios para ver si hay algún tipo de asociación es conveniente

Las sugerencias que planteamos al presente trabajo de investigación para la próxima realización de otros en esta misma área es la obtención de una mayor muestra, utilizando otros códigos del CIE; debido a que en este trabajo solo se consideró el código más usado por los médicos del área a investigar, el mejorar también la información de las historias clínicas realizando un mejor detalle de datos como edad, DMO, entre otros parámetros. En próximos estudios incluir el índice de masa corporal como otra variable ya que influye en gran medida en la densidad mineral ósea en distintas poblaciones, finalmente incluir otras instituciones hospitalarias para corroborar si los presentes resultados son evidenciables en diferentes zonas urbanas y de esa manera poderlo extrapolar a la población ecuatoriana.

Bibliografía

1. Kanazawa I, Yamaguchi T, Yamamoto M, Yamauchi M, Yano S, Sugimoto T. Combination of obesity with hyperglycemia is a risk factor for the presence of vertebral fractures in type 2 diabetic men. *Calcif Tissue Int.* 2008 Nov;83(5):324–31.
2. Kanazawa I, Yamaguchi T, Yamauchi M, Yamamoto M, Kurioka S, Yano S, et al. Adiponectin is associated with changes in bone markers during glycemic control in type 2 diabetes mellitus. *J Clin Endocrinol Metab.* 2009 Aug;94(8):3031–7.
3. Chung DJ, Choi HJ, Chung Y-S, Lim SK, Yang S-O, Shin CS. The prevalence and risk factors of vertebral fractures in Korean patients with type 2 diabetes. *J Bone Miner Metab.* 2013 Mar;31(2):161–8.
4. Kanazawa I, Yamaguchi T, Yamamoto M, Yamauchi M, Yano S, Sugimoto T. Serum insulin-like growth factor-I level is associated with the presence of vertebral fractures in postmenopausal women with type 2 diabetes mellitus. *Osteoporos Int.* 2007 Dec;18(12):1675–81.
5. Kanazawa I, Yamaguchi T, Sugimoto T. Serum insulin-like growth factor-I is a marker for assessing the severity of vertebral fractures in postmenopausal women with type 2 diabetes mellitus. *Osteoporos Int.* 2011 Apr;22(4):1191–8.
6. Lali K, Nino R, Luba L, Tamara B. Osteoporosis in the women with metabolic syndrome. 2011 Apr 1 [cited 2013 Jul 24]; Available from: <http://www.endocrine-abstracts.org/ea/0026/ea0026p499.htm>
7. Hernández JL, Olmos JM, Pariente E, Martínez J, Valero C, García-Velasco P, et al. Metabolic syndrome and bone metabolism: the Camargo Cohort study. *Menopause.* 2010 Oct;17(5):955–61.
8. Kanazawa I, Yamaguchi T, Yamamoto M, Yamauchi M, Yano S, Sugimoto T. Serum osteocalcin/bone-specific alkaline phosphatase ratio is a predictor for the presence of vertebral fractures in men with type 2 diabetes. *Calcif Tissue Int.* 2009 Sep;85(3):228–34.
9. Khalil N, Sutton-Tyrrell K, Strotmeyer ES, Greendale GA, Vuga M, Selzer F, et al. Menopausal bone changes and incident fractures in diabetic women: a cohort study. *Osteoporos Int.* 2011 May;22(5):1367–76.

10. Hadzibegovic I, Miskic B, Cosic V, Prvulovic D, Bistrovic D. Increased bone mineral density in postmenopausal women with type 2 diabetes mellitus. *Ann Saudi Med.* 2008 Apr;28(2):102–4.
11. Garg R, Chen Z, Beck T, Cauley JA, Wu G, Nelson D, et al. Hip geometry in diabetic women: implications for fracture risk. *Metab Clin Exp.* 2012 Dec;61(12):1756–62.
12. Oei L, Zillikens MC, Dehghan A, Buitendijk GHS, Castaño-Betancourt MC, Estrada K, et al. High bone mineral density and fracture risk in type 2 diabetes as skeletal complications of inadequate glucose control: the Rotterdam Study. *Diabetes Care.* 2013 Jun;36(6):1619–28.
13. Zakeri Z, Azizi Z, Mehrabifar H, Hashemi M. Evaluation of bone mineral density in premenopausal women with type-2 diabetes mellitus in Zahedan, southeast Iran. *J Pak Med Assoc.* 2011 May;61(5):443–5.
14. Balderramo DC, Ramacciotti CF, Douthat WG. Factores de riesgo para osteoporosis primaria en mujeres de Córdoba, Argentina. *Medicina (Buenos Aires).* 2004 Oct;64(5):400–6.
15. Viégas M, Costa C, Lopes A, Griz L, Medeiro MA, Bandeira F. Prevalence of osteoporosis and vertebral fractures in postmenopausal women with type 2 diabetes mellitus and their relationship with duration of the disease and chronic complications. *J Diabetes Complicat.* 2011 Aug;25(4):216–21.
16. Rakic V, Davis WA, Chubb SAP, Islam FMA, Prince RL, Davis TME. Bone mineral density and its determinants in diabetes: the Fremantle Diabetes Study. *Diabetologia.* 2006 May;49(5):863–71.
17. Shan P-F, Wu X-P, Zhang H, Cao X-Z, Gu W, Deng X-G, et al. Bone mineral density and its relationship with body mass index in postmenopausal women with type 2 diabetes mellitus in mainland China. *J Bone Miner Metab.* 2009;27(2):190–7.
18. Anaforoglu I, Nar-Demirer A, Bascil-Tutuncu N, Ertorer ME. Prevalence of osteoporosis and factors affecting bone mineral density among postmenopausal Turkish women with type 2 diabetes. *J Diabetes Complicat.* 2009 Feb;23(1):12–7.
19. Strotmeyer ES, Cauley JA, Orchard TJ, Steenkiste AR, Dorman JS. Middle-aged premenopausal women with type 1 diabetes have lower bone mineral density and calcaneal quantitative ultrasound than nondiabetic women. *Diabetes Care.* 2006 Feb;29(2):306–11.
- 20.

Rozas Moreno P, Reyes García R, García Martín A, López Gallardo G, Varsavsky M, Muñoz Torres M. Evaluación de nuevos criterios de osteoporosis en la diabetes tipo 2. *Avances en Diabetología*. 2012 Sep;28(5):114–7.

21.

Ishii S, Cauley JA, Crandall CJ, Srikanthan P, Greendale GA, Huang M-H, et al. Diabetes and femoral neck strength: findings from the Hip Strength Across the Menopausal Transition Study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2012 Jan;97(1):190–7.

22.

Acosta Cedeño A, Navarro Despaigne D, Díaz Socorro C, Álvarez Y, Domínguez Alonso E, González Calero T, et al. Calidad del hueso en mujeres de edad mediana con diabetes mellitus tipo 2. *Revista Cubana de Endocrinología*. 2008 Apr;19(1):0–0.

23.

Pritchard JM, Giangregorio LM, Atkinson SA, Beattie KA, Inglis D, Ioannidis G, et al. Association of larger holes in the trabecular bone at the distal radius in postmenopausal women with type 2 diabetes mellitus compared to controls. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2012 Jan;64(1):83–91.

24.

Puar TH, Khoo JJ, Cho LW, Xu Y, Chen YT, Chuo AM, et al. Association between glycemic control and hip fracture. *J Am Geriatr Soc*. 2012 Aug;60(8):1493–7.

25.

F S, N A, N M. The Relationship Between Type 2 Diabetes Mellitus And Bone Density In Postmenopausal Women , The Relationship Between Type 2 Diabetes Mellitus And Bone Density In Postmenopausal Women. *International Journal of Endocrinology and Metabolism*. 2006 Sep;2006(Volume 4, Issue 3, Summer):117–22.