

Semmelweis Egyetem, I. Belgyógyászati Klinika, Budapest

Diabetes és a csontrendszer

Lakatos Péter dr., Putz Zsuzsanna dr.

Összefoglalás

A diabetes mellitus és a kalciumanyagcsere között számos új összefüggésre derült fény az utóbbi időben. Ebben az összefoglalóban a szerzők bemutatják ezeket az összefüggéseket a sejtszintű adatoktól kezdve a klinikailag is releváns ismeretekig. Külön tárgyalják a diabetesben megjelenő fokozott csonttörékenységet, amely mind a T1DM-ben, mind a T2DM-ben megtalálható úgy, hogy az 1-es típusban csökken a csontsűrűség, viszont a 2-esben inkább növekszik. A diabeteses beteg kezelésében alkalmazott gyógyszerek is hozzájárulhatnak a fokozott törési kockázathoz, ezért ezek ismerete fontos. A D-vitamin és a diabetes vonatkozásában is számos új adat látott napvilágot, ami klinikailag is hasznos konzekvenciákat hordoz.

■ **Kulcsszavak:** diabetes, csont, törés, gyógyszerek, D-vitamin

Diabetes and bone

Summary: Several new aspects of the relationship between diabetes mellitus and calcium metabolism have been available recently. In the present review, the authors summarize these new data including cellular findings as well as clinically relevant information. They place a special emphasis on the increased bone fragility observed in diabetes with reduced bone mineral content in type 1 while elevated bone density on type 2 disease. Medicines administered for diabetic patients may contribute to the increased risk for bone fractures, thus, the knowledge of these drugs is essential. The studies investigating the interrelationship between vitamin D and diabetes have resulted in a large array of data that carry clinically useful consequences.

■ **Keywords:** diabetes, bone, fractures, medicines, vitamin D

DIABETOLOGIA HUNGARICA 25 (Nº5) 307–312. 2017. október

DOI: 10.24121/dh.2017.23

Rövidítések

ACE: angiotenzinkonvertáló enzim (angiotensin-converting enzyme); **FOXO1:** forkhead box protein O1; **ESP:** az intracelluláris OST-PTP tirozinfoszfátáz kódoló gén (gene encoding intracellular tyrosine phosphatase called OST-PTP); **GFR:** glomeruláris filtrációs ráta; **GLP-1:** glukagonszerű-peptid-1 (glukagon-like peptid-1); **IGF-1:** inzulinszerű növekedési faktor 1 (insulin-like growth factor 1); **OST-PTP:** osteotesticularis protein tirozinfoszfátáz (osteotesticular protein tyrosine phosphatase); **PPAR-γ:** peroxiszóma proliferátor-aktiválta receptor gamma (peroxisome proliferator-activated receptor gamma); **PTH:** parathormon; **SERCA:** sarco/endoplasmikus Ca^{2+} -ATP-áz (sarco/endoplasmic reticulum Ca^{2+} -ATPase); **SGLT-2:** nátrium/glukóz kotranszporter 2 (sodium/glucose cotransporter 2); **T1-, T2DM:** 1-es, 2-es típusú diabetes mellitus (type 1, type 2 diabetes mellitus)

Elő pillantásra ennek az írásnak meglepő címe van: Vajon milyen kapcsolat lehet a cukorbetegség és a csontanyagcsere között? Az utóbbi években a kalcium- és a szénhidrát-anyagcsere között számos szinten tártak fel összefüggést. A cukorbetegség sejtszintű patológiájában fontos helyet foglal el a béta-sejtek

SERCA enzimének működési defektusa, amely az inzulinszekréció zavarát eredményezi.¹ A T2DM-ben az intracelluláris kalciumkoncentráció emelkedik, míg az extracelluláris valamelyest csökken. A béta-sejtek felszínén kalciumérzékelő receptor található, amely – úgy tűnik – fontos szerepet játszik a sejt fiziológiás működésében,² ami tovább

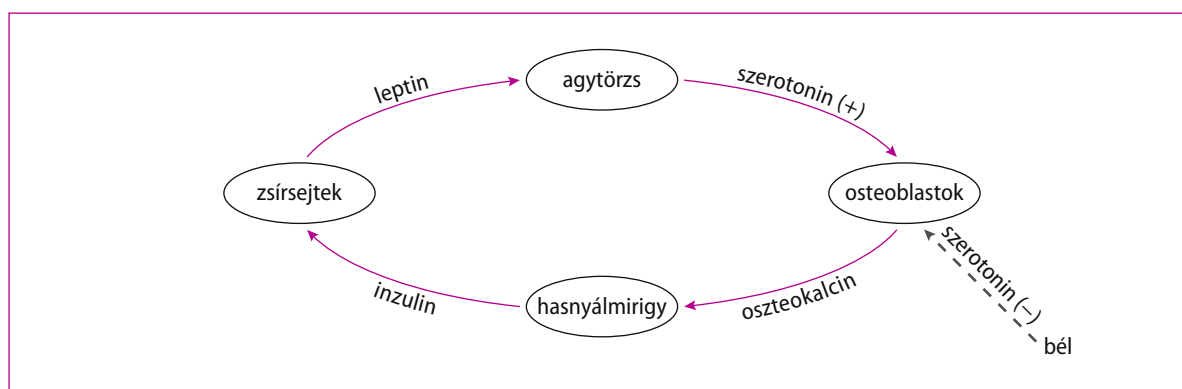
erősíti azt a gondolatot, hogy összefüggés lenne a kalcium és a szénhidrát-anyagcsere között. Mindezek alapján felvetődött, hogy a cukorbetegség voltaképpen a béta-sejtek intracelluláris kalcium-homeosztázisának a zavara.³

A szénhidrát-anyagcsere és a csontrendszer kapcsolata celluláris szinten

A FOXO1 gént napjainkban sokan gondolják a T1DM és a T2DM egyik központi patogenetikai tényezőjének.^{4,5} Az elmúlt években derült fény arra, hogy a kalciumanyagcserében fontos szerepet játszó D-vitamin hiányában fokozódna a FOXO1 gén expressziója, ami – egy bonyolult mechanizmuson keresztül az inzulinrezisztencia és a glukóztolerancia kialakulásának irányába hatva – a D-vitamin antidiabetogén hatásának fontos mechanizmusa lehet.⁶ Érdekes jelenségek figyelhetők meg a csontanyagcserében diabeteses betegekben.⁷ A csontanabolikus IGF-1 képződése csökken, a glikozilált végtermékek mennyiségének növekedésével a csont számára fontos kollagén stabilitása csökken, csakúgy, mint a keringő 25-hidroxi-D-vitamin szintje. Hypercalciuria figyelhető meg a kalcium bélből való felszívódásának károsodásával egyetemben. Ezek következtében a vérben a szérumkalcium csökkenő tendenciája jelentkezik, ami a parathormon fokozott szekrécióját eredmé-

nyezi szekunder hyperparathyreosist okozva, ami tovább károsítja a csontot. Mindezek mellett a csont szempontjából kedvezőtlen irányban változik a leptin, a rezisztin, az adiponektin és az aminlin termelődése is.

In vivo megfigyelhető, hogy az osteoblastok által termelt és a csontképzést tükröző marker, a szérumszteokalcin mennyisége fordítottan arányos a HbA_{1c}-vel, azaz minél rosszabb a szénhidrát-anyagcsere, annál kevesebb csont képződik.^{8,9} Egyébként is a csontanyagcsere adipokinregulációja felveti annak a lehetőségét, hogy a csontszövet részt vesz az energiahomeosztázisban.¹⁰ Az ESP gén által kódolt tirozinfoszfátáz OST-PTP-hiányos egér sovány, hypoglykaemiás, glukóztoleráns, béta-sejt-száma növekedett, inzulinsekreciója és -szenzitivitása fokozott. Ez az enzim bontja le az oszteokalcint, azaz a fenti egérnek több az oszteokalcinja. Az oszteokalcint egyébként az osteoblastok termelik, és a csontépítésben játszik fontos szerepet. De a fentiek alapján lehetséges, hogy az oszteokalcin hatással van a szénhidrát-anyagcserére is? Úgy tűnik, igen, mivel az oszteokalcinhiányos egerek béta-sejt-száma és inzulintermelése csökkent, glukóztoleránsak és inzulinrezisztensek.¹⁰ Mindezt sikerült humán vonatkozásban is igazolni, azaz az oszteokalcin emberben is javítja a glukóztoleranciát.^{11,12} A rendelkezésre álló adatokat összegezve kialakítható a csont-szénhidrát-zsírananyagcsere szabályozáshoz kapcsolata (1. ábra).¹³



1. ábra. A szénhidrát – csont – zsírananyagcsere kapcsolata. (Rosen CJ et al.¹³ alapján)

Az agytörzsből származó szerotonin stimulálja, a bélben keletkező pedig gátolja az osteoblastok oszteokalcintermelését. Az oszteokalcin a hasnyálmirigybe kerülve fokozza a béta-sejtek inzulinelválasztását. A zsírszövet receptoraira kötődő inzulin növeli az adipocyták leptinszintézisét, a leptin az agytörzsi ventromedialis magvakban fokozza a szerotoninszekréciót.

A szénhidrát-anyagcsere és a csontrendszer kapcsolata klinikai szinten

Az elmúlt években számos olyan adat gyűlt össze, amely azt sugallja, hogy a cukorbetegség metabolikus és endokrin eltérései befolyásolják a csont mennyiségét és minőségét, aminek jelentősen fokozott csonttörési kockázat a következménye.^{14,15} T1DM-ben a csonttömeg csökken az inzulin és az inzulinszerű növekedési faktor hiánya, az adipokinek diszregulációja, a proinflammatorikus citokinek felszaporodása miatt. T2DM-ben az inzulinrezisztencia, következményes hyperinsulinaemia miatt nagyobb a csonttömeg, de ennek minősége rossz, a glikált kollagéntermékek jelenléte és a csökkenő corticalis vastagság miatt. Mindezekhez a retinopathia, a neuropathia, a hypoglykaemiák és néha a kezelés során alkalmazott gyógyszerek miatt elesésre való fokozott hajlam társul. Klinikai tanulmányok során igazolást nyert, hogy mind T1DM-ben, mind T2DM-ben a csontok állapota függ a cukorbetegség kezelésének a minőségétől.¹⁶

Diabetes mellitusban alkalmazott gyógyszerek és a csontrendszer

A cukorbeteg kezelésében alkalmazott gyógyszereknek is számos csonthatásuk van. Klinikai tanulmányokban a T2DM-es betegek körében leggyakrabban alkalmazott metformin az összes törés előfordulását csökkentette.¹⁷

A tiazolidindionok (glitazonok) a mesenchymalis őssejtre hatva a PPAR- γ -án keresztül adipocytá irányába serkentik az őssejt differenciálódását.^{9,17} Mivel ez az őssejt ugyanaz az őssejt, amelyből a csontépítő osteoblast is származik, a tiazolidindionok hatására növekvő adipocytaszám mellett csökkenni fog a csontépítő sejtek száma, végső soron a csonttömeg. Számos randomizált és obszervációs vizsgálat eredményei alapján megállapítható volt, hogy a glitazonok megduplázzák a töréseket T2DM-es betegekben.^{18,19,20,21}

Klinikai tanulmányok adatai szerint a GLP-1 hatás hasznos lehet a glukóztotoxicitás okozta csontépítési zavar kivédésére.¹⁷ Fokozzák a csontsűrűséget és kivédik az inzulinrezisztencia, illetve a

T2DM okozta csontminőséget rontó hatásokat. A DPP-4-gátlók is csökkentik a csontok törékenységet egy metaanalízis szerint.¹⁷

Az SGLT-2-gátlók közül a canaglifozin csonthatásairól rendelkezünk adatokkal.^{22,23} Egyéves kezelés során a csontváz minden pontján dóziszfüggően csökkent a csontsűrűség. A törési kockázat elemzésekor kiderült, hogy különösen az idősebb, fokozott kardiovaszkuláris kockázatú, csökkent GFR-rel rendelkező és diuretikumot szedő T2DM-es betegek esetében fokozódik szignifikánsan a csonttörések száma. Ezen eredmények arra hívják fel a figyelmünket, hogy ebben a populációban az SGLT-2-gátlók alkalmazása fokozott körültekintést igényel.

Az inzulinkezelés csonthatása rendkívül speciális. A csonttömegre különösebb direkt hatást nem gyakorol, azonban több vizsgálat egybehangzó eredménye szerint a törések kockázatát növeli.¹⁷ Ennek feltehetőleg az az oka, hogy az inzulinkezelés fokozza a hypoglykaemia gyakoriságát és így az eséseket is, amelyek következményes csonttörésekhez vezetnek.

A diabeteses betegekben gyakran alkalmazott béta-blokkolók,²⁴ statinok,²⁵ tiazidok,²⁶ ACE-gátlók²⁷ kedvező hatásúak a csontok szempontjából, míg a protonpumpagátlók mind a csontsűrűséget, mind a törési rizikót fokozzák.²⁸ A cukorbeteg

1. táblázat. Cukorbeteg körében gyakran alkalmazott készítmények csonthatása

Gyógyszer(csoport)	Csontsűrűség	Csonttörési kockázat
Metformin	↑	↓ (?)
Tiazolidindionok	↓	↑
SGLT-2-gátlók (canaglifozin)	↓	↑
GLP-1-analógok	↑	?
Sulfanylureák	↑	?
DPP-4-gátlók	↑	↓
Acarbose	nincs adat	nincs adat
Inzulin	→	↑*
Statinok	↑	↓
Béta-blokkolók	↑	?
Tiazidok	↑	↓
ACE-gátlók	↑	↓ (?)
Protonpumpagátlók	↓	↑

* valószínűleg a hypoglykaemiák és a következményes gyakoribb esések miatt

körében gyakran alkalmazott készítmények csont-hatását az 1. táblázat foglalja össze.

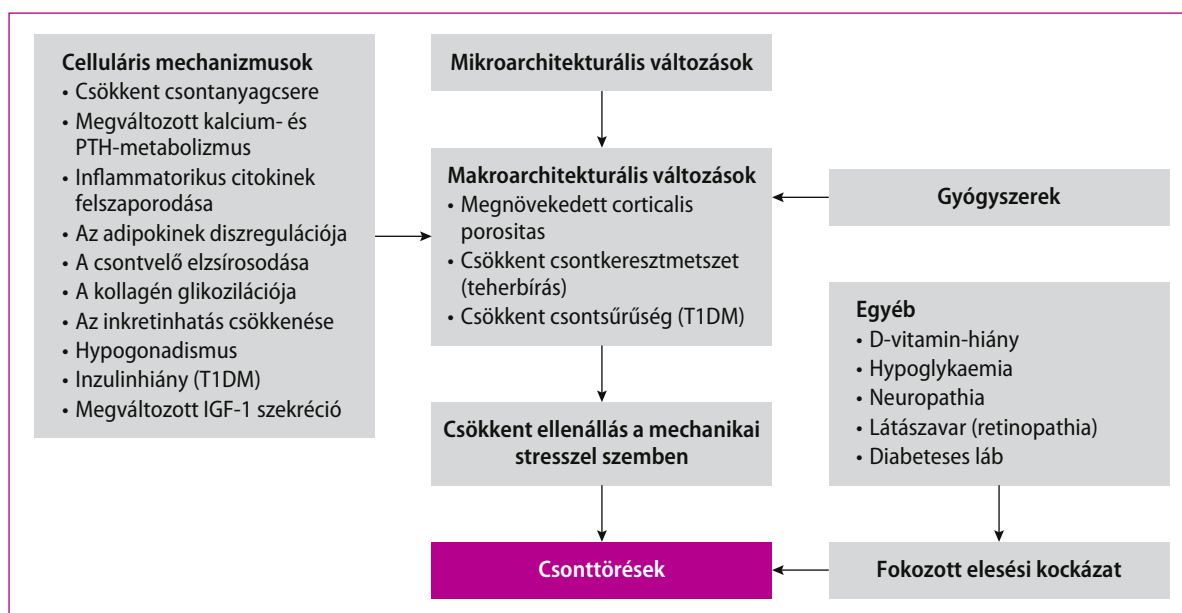
Az osteoporosis kezelése diabetes mellitusos betegekben

Diabetesben sem más az osteoporosis báziskezelése, mint nem cukorbetegekben. Ennek az alapja a megfelelő kalcium- és D-vitamin-bevitel. Kalciumból napi 1000–1200 mg-ot javasolt fogyasztani az táplálékkal. Amennyiben a táplálékkal bevitt kalcium mennyisége ennél kevesebb, akkor gyógyszeresen szükséges pótolni. A kalciumkészítmények közül kiemelendő a kalciumcitrát forma, mivel ennek a felszívódása nem függ a pH-tól (azaz étkezés előtt, alatt és után is bevehető a felszívódás veszélyeztetése nélkül), nem okoz gastrointestinalis panaszokat, és a citrát vizelettel történő ürülésével még a vesekőképződést is gátolja. D-vitaminból napi 1000–2000 NE adása elegendő, amennyiben nem D-vitamin-hiányos a beteg. Ha igen, akkor először fel kell tölteni az illetőt D-vitaminnal, amit napi 3000–6000 NE vagy heti egyszeri 30 000–50 000 NE 4–8 héten keresztül adásával lehet elérni.

A kalcium- és D-vitamin-pótláson túl leginkább a biszfoszfonátokról bizonyosodott be, hogy alkalmasak a csontok védelmére diabetesben csakúgy, mint a nem diabeteses betegekben.²⁹ Több vizsgálatban is igazolták, hogy az alendronát és a zoledronát a csontsűrűséget növeli, a vertebrealis és non-vertebrealis törési kockázatot jelentősen csökkenti diabetesben. Elvileg hatékony lehet a PTH-analóg teriparatid is diabetesben csont-anabolikus hatása révén, de ezt csak a rendkívül súlyos esetekben (többszörös csonttörés és a csontsűrűség T-score-ja $< -3,0$) alkalmazzuk, elsősorban a magas ára miatt. A cukorbeteg nők menopauzás hormonpótlásáról megoszlanak a vélemények, de feltehetően a gondosan megválasztott (korai menopauza, nincs ischaemiás szívbetegség, a lehető legkisebb hormonadagok) kezelés előnyös lehet ezekben az esetekben is.

D-vitamin és diabetes mellitus

Az utóbbi néhány évben a D-vitamin csontanyagcserén túlmutató hatása a tudományos érdeklődés központjába került. Számos tanulmány igazolta, hogy a D-vitamin-hiány szerepet játszhat mind



2. ábra. Csonttörésekhez vezető tényezők diabetes mellitusban (Napoli N et al.³⁸ alapján)

a T1DM, mind a T2DM kialakulásában.³⁰ Érdekes adat, hogy Finnországban, amíg az 1960-as években a gyermekek napi 4000 NE körüli D-vitamin-pótlásban részesültek, addig a T1DM incidenciája rendkívül alacsony volt. Ahogy azonban az elmúlt évtizedekben próbáltak a nemzetközi trendekhez alkalmazkodni, azaz csökkentették fokozatosan a naponta bevitt D-vitamin mennyiségét 400 NE-re, úgy ezzel párhuzamosan drámaian nőtt a T1DM előfordulása.³¹ Szintén finn szerzők követték közel 11 000 gyermeket, akik egy részének D-vitamin-hiányát korrigálták.³² Azt vették észre, hogy a D-vitamin pótlása közel 80%-kal csökkentette a T1DM megjelenését! Azóta szám-talan közlemény erősítette meg ezeket a megfigyeléseket.³³ Összességében a tanulmányok eredményei arra engednek következtetni, hogy ezzel a hihetetlenül egyszerű és olcsó módszerrel a T1DM túlnyomó többségét megelőzhetnénk.

A T2DM-ben végzett tanulmányok ellentmondó eredménnyel zárultak. Számos szerző szerint a D-vitamin-hiány csökkenti a glukóztoleranciát, növeli az inzulinrezisztenciát és az éhomi vércukorértéket.³⁴ A HbA_{1c} is szoros összefüggést mutat a D-vitamin-ellátottsággal.³⁵ Más tanulmányok ezt megerősíteni nem tudták.³⁶ Jelen pillanatban azt mondhatjuk el, hogy a D-vitamin nem védi ki a T2DM-et, de valószínűleg szerepe van a már kialakult T2DM-ben a szénhidrát-anyagcsere javításában és talán a fokozott kockázatú egyének prevenciójában is.

Érdemes megemlíteni, hogy a D-vitamin-pótlás számos tanulmányban jótékony adjuváns terápiának bizonyult a neuropathiás fájdalom enyhítésében, valamint a neuronális destrukció progressziójának lassításában, megállításában. Neuropathiás tünetegyüttes, illetve tünetmentes neuropathia fennállása esetén is gondoljunk D-vitamin-hiány fennállására és szükség esetén D-vitamin-pótlás alkalmazására.³⁷

Összefoglalás

A bemutatott celluláris tényezők, valamint a csontszövetben végbemenő mikro- és makroarchitektúrális változások a diabetes kezelésére adott némely gyógyszerrel együtt a csont szilárdságának jelentős csökkenéséhez, majd pedig a törések fokozó-

dásához vezetnek. Ehhez nagymértékben hozzájárulnak a hypoglykaemiás epizódok és a perifériás neuropathia is, az orthostatikus hypotonia, a retinopathia (látászavar) és a diabeteses láb az elesési hajlam fokozásán keresztül vezethet csonttörésekhez (2. ábra).³⁸ Végezetül pedig a D-vitamin-hiány is fontos szerepet játszhat a szénhidrát-anyagcsere és a csontrendszer közötti kapcsolatban, illetve a betegek állapotának alakulásában.

Közlésre érkezett: 2017. március 6.

Közlésre elfogadva: 2017. május 18.

A levelezésért felelős szerző

Dr. Lakatos Péter

Semmelweis Egyetem, I. Belgyógyászati Klinika

1083 Budapest, Korányi Sándor u. 2/A.

E-mail cím: lakatos.peter@med.semmelweis-univ.hu

Irodalom

- Zarain-Herzberg A, García-Rivas G, Estrada-Avilés R: Regulation of SERCA pumps expression in diabetes. *Cell Calcium* 2014; 56(5): 302-310. doi:10.1016/j.ceca.2014.09.005
- Squires PE, Jones PM, Younis MY, Hills CE: The calcium-sensing receptor and beta-cell function. *Vitam Horm* 2014; 95: 249-267. doi:10.1016/B978-0-12-800174-5.00010-7
- Arruda AP, Hotamisligil GS: Calcium homeostasis and organelle function in the pathogenesis of obesity and diabetes. *Cell Metab* 2015; 22(3): 381-397. doi:10.1016/j.cmet.2015.06.010
- Pajvani UB, Accili D: The new biology of diabetes. *Diabetologia* 2015; 58(11): 2459-2468. doi:10.1007/s00125-015-3722-5
- Lee S, Donh HH: FoxO integration of insulin signaling with glucose and lipid metabolism. *J Endocrinol* 2017; 233(2): R67-R79. doi:10.1530/JOE-17-0002
- Chen S, Villalta SA, Agrawal DK: FOXO1 mediates vitamin D deficiency-induced insulin resistance in skeletal muscle. *J Bone Miner Res* 2016; 31(3): 585-595. doi:10.1002/jbmr.2729
- Palermo A, D'Onofrio L, Buzzetti R, Manfrini S, Napoli N: Pathophysiology of bone fragility in patients with diabetes. *Calcif Tissue Int* 2017; 100(2): 122-132. doi:10.1007/s00223-016-0226-3
- Inaba M, Nishizawa Y, Mita K, Kumeda Y, Emoto M, Kawagishi T, et al.: Poor glycemic control impairs the response of biochemical parameters of bone formation and resorption to exogenous 1,25-dihydroxyvitamin D3 in patients with type 2 diabetes. *Osteoporos Int* 1999; 9(6): 525-531. doi:10.1007/s001980050180
- Adami S: Bone health in diabetes: considerations for clinical management. *Curr Med Res Opin* 2009; 25(5): 1057-1072. doi:10.1185/03007990902801147
- Lee NK, Sowa H, Hinoi E, Ferron M, Ahn JD, Confavreux C, et al.: Endocrine regulation of energy metabolism by the skeleton. *Cell* 2007; 130(3): 456-469. doi:10.1016/j.cell.2007.05.047
- Buday B, Kulcsár E, Literáti Nagy B, Horváth T, Vitai M, Vecsei L, et al.: The role of osteocalcin in the connection of bone and glucose metabolism in humans. *Orvosi Hetilap* 2008; 149(52): 2453-2461. doi:10.1556/OH.2008.28518
- Guo Q, Li H, Xu L, Wu S, Sun H, Zhou B: Undercarboxylated osteocalcin reverts insulin resistance induced by endoplasmic reticulum stress in human umbilical vein endothelial cells. *Sci Rep* 2017; 7(1): 46. doi:10.1038/s41598-017-00163-2
- Rosen CJ: Bone: Serotonin, leptin and the central control of bone remodeling. *Nat. Rev Rheumatol* 2009; 5: 657-658. doi:10.1038/nrrheum.2009.231
- Christensen JO, Svendsen OL: Bone mineral in pre- and postmenopausal women with insulin-dependent and non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Osteoporos Int* 1999; 10(4): 307-311. doi:10.1007/s001980050232
- Weber DR, Schwartz G: Epidemiology of skeletal health in type 1 diabetes. *Curr Osteoporos Rep* 2016; 14(6): 327-336. doi:10.1007/s11914-016-0333-0
- Campos Pastor MM, López-Ibarra PJ, Escobar-Jiménez F, Serrano Pardo MD, García-Cervigón AG: Intensive insulin therapy and bone mineral density in type 1 diabetes mellitus: a prospective study. *Osteoporos Int* 2000; 11(5): 455-459. doi:10.1007/s001980070114
- Chandran M: Diabetes drug effects on the skeleton. *Calcif Tissue Int* 2017; 100(2): 133-149. doi:10.1007/s00223-016-0203-x
- Loke YK, Singh S, Furberg CD: Long-term use of thiazolidinediones and fractures in type 2 diabetes: a meta-analysis. *CMAJ* 2009; 180(1): 32-39. doi:10.1503/cmaj.080486
- Jones SG, Momin SR, Good MW, Shea TK, Patric K: Distal upper and lower limb fractures associated with thiazolidinedione use. *Am J Manag Care* 2009; 15(8): 491-496.
- Dormuth CR, Carney G, Carleton B, Bassett K, Wright JM: Thiazolidinediones and fractures in men and women. *Arch Intern Med* 2009; 169(15): 1395-1402. doi:10.1001/archinternmed.2009.214
- Meier C, Kraenzlin ME, Bodmer M, Jick SS, Jick H, Meier CR: Use of thiazolidinediones and fracture risk. *Arch Intern Med* 2008; 168(8): 820-825. doi:10.1001/archinte.168.8.820
- Bilezikian JP, Watts NB, Usiskin K, Polidori D, Fung A, Sullivan D et al.: Evaluation of bone mineral density and bone biomarkers in patients with Type 2 diabetes treated with canagliflozin. *J Clin Endocrinol Metab* 2016; 101(1): 44-51. doi:10.1210/jc.2015-1860
- Watts NB, Bilezikian JP, Usiskin K, Edwards R, Desai M, Law G et al.: Effects of canagliflozin on fracture risk in patients with type 2 diabetes mellitus. *J Clin Endocrinol Metab* 2016; 101(1): 157-166. doi:10.1210/jc.2015-3167
- Zofková I, Matucha P: New insights into the physiology of bone regulation: the role of neurohormones. *Physiol Res* 2014; 63(4): 421-427.
- An T, Hao J, Sun S, Li R, Yang M, Cheng G et al.: Efficacy of statins for osteoporosis: a systematic review and meta-analysis. *Osteoporos Int* 2017; 28(1): 47-57. doi:10.1007/s00198-016-3844-8
- Aung K, Htay T: Thiazide diuretics and the risk of hip fracture. *Cochrane Database Syst Rev* 2011; (10): CD005185. doi:10.1002/14651858.CD005185.pub2
- Gebru Y, Diao TY, Pan H, Mukwaya E, Zhang Y: Potential of RAS inhibition to improve metabolic bone disorders. *Biomed Res Int* 2013; 2013: 932 691. Epub 2013 Jul 22. doi:10.1155/2013/932691
- Lee J, Youn K, Choi NK, Lee JH, Kang D, Song HJ, et al.: A population-based case-control study: proton pump inhibition and risk of hip fracture by use of bisphosphonate. *J Gastroenterol* 2013; 48(9): 1016-1022. doi:10.1007/s00535-012-0722-9
- Schwartz AV: Efficacy of osteoporosis therapies in diabetic patients. *Calcif Tissue Int* 2017; 100(2): 165-173. doi:10.1007/s00223-016-0177-8
- Boucher BJ: Inadequate vitamin D status: does it contribute to the disorders comprising syndrome 'X'? *Br J Nutr* 1998; 79(4): 315-327. doi:10.1079/BJN19980055
- Mohr SB, Garland FC, Garland CF, Gorham ED, Ricordi C: Is there a role of vitamin D deficiency in type 1 diabetes of children? *Am J Prev Med* 2010; 39(2): 189-190. doi:10.1016/j.amepre.2010.03.023
- Hyppönen E, Läärä E, Reunanen A, Järvelin MR, Virtanen SM: Intake of vitamin D and risk of type 1 diabetes: a birth-cohort study. *Lancet* 2001; 358(9292): 1500-1503. doi:10.1016/S0140-6736(01)06580-1
- Litchfield AB, Hayes RM, Shuler FD, Flesher SL: Type I diabetes in children and vitamin D. *W V Med J* 2015; 111(1): 32-37.
- Talaei A, Mohamadi M, Adgi Z: The effect of vitamin D on insulin resistance in patients with type 2 diabetes. *Diabetol Metab Syndr* 2013; 5(1): 8. doi:10.1186/1758-5996-5-8
- Mauss D, Jarczok MN, Hoffmann K, Thomas GN, Fischer JE: Association of vitamin D levels with type 2 diabetes in older working adults. *Int J Med Sci* 2015; 12(5): 362-368. doi:10.7150/ijms.10540
- Nigil Haroon N, Anton A, John J, Mittal M: Effect of vitamin D supplementation on glycemic control in patients with type 2 diabetes: a systematic review of interventional studies. *J Diabetes Metab Disord* 2015; 14: 3. doi:10.1186/s40200-015-0130-9
- Putz Z, Martos T, Németh N, Körei AE, Vági OE, Kempler MS et al.: Is there an association between diabetic neuropathy and low vitamin D levels? *Curr Diab Rep* 2014; 14(10): 537. doi:10.1007/s11892-014-0537-6
- Napoli N et al.: Mechanisms of diabetes mellitus-induced bone fragility. *Nat Rev Endocrinol* 2017; 13: 208-219. doi:10.1038/nrendo.2016.153