

مقایسه تراکم استخوان در زنان یائسه مبتلا به دیابت نوع دو با زنان یائسه سالم در کرمانشاه

کارون شاه‌ابراهیمی^{1*}؛ مریم رحمتی‌نژاد¹؛ اعظم شریفی²؛ مهرعلی رحیمی¹؛ محمد همتی¹

چکیده

زمینه: با توجه به شیوع بالای دیابت و استئوپروز در زنان یائسه و گزارش‌های متناقض اثر دیابت نوع دو بر تراکم استخوان، این مطالعه با هدف بررسی تراکم استخوان در زنان یائسه مبتلا به دیابت نوع دو در مقایسه با گروه شاهد انجام گردید.

روش‌ها: در این پژوهش مورد-شاهدی، تراکم استخوان ناحیه ستون فقرات کمری و فمورال 64 زن یائسه مبتلا به دیابت نوع دو و 64 زن یائسه سالم هم‌سن با روش DXA اندازه‌گیری گردید. داده‌ها وارد نرم‌افزار SPSS 14 شده و با استفاده از آزمون‌های آماری تی تست و کای دو مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفت.

یافته‌ها: در دو گروه مورد و شاهد، بین شاخص توده بدنی، تعداد حاملگی، سن یائسگی، میزان دریافت مکمل‌های کلسیم، میزان کلسیم، فسفر و آلکالین فسفاتاز سرم اختلاف آماری معناداری یافت نشد. همچنین میانگین تراکم استخوان در ناحیه ستون فقرات کمری و فمورال در زنان یائسه دیابتی اندکی بالاتر از زنان یائسه سالم بود، اما از نظر آماری معنادار نبود ($P \geq 0/05$).

نتیجه‌گیری: براساس یافته‌های حاصل از این پژوهش، دیابت نوع دو، یک ریسک‌فاکتور برای استئوپروز در زنان یائسه نمی‌باشد. کلیدواژه‌ها: استئوپروز، تراکم معدنی استخوان، دیابت، یائسگی

«دریافت: 1393/5/14 پذیرش: 1393/9/4»

1. گروه داخلی، مرکز دیابت کرمانشاه، دانشگاه علوم پزشکی کرمانشاه

2. دانشکده پیراپزشکی نهاوند، دانشگاه علوم پزشکی همدان

*عهده‌دار مکاتبات: کرمانشاه، بلوار پرستار، بیمارستان امام رضا (ع)، تلفن: 09188365501

Email: kshahebrahimi@gmail.com

مقدمه

مورد ارتباط دیابت نوع دو با استئوپروز نتایج مطالعات مختلف، متفاوت و گاه متناقض می‌باشد (5، 6 و 8-20). در بعضی از مطالعات تراکم مواد معدنی استخوان در افراد مبتلا به دیابت نوع دو کاهش (7 و 9)، در برخی افزایش یافته (10 و 12-14) و مطالعات دیگری نیز بیانگر عدم تفاوت تراکم مواد معدنی استخوان در افراد مبتلا به دیابت نوع دو و افراد سالم بوده‌اند (15-20). همچنین در برخی از مطالعات مشخص شده است که دیابت نوع دو با اضافه‌وزن و چاقی و افزایش تراکم مواد معدنی استخوان ارتباط دارد (13، 14 و 21). در تعدادی از مطالعات نیز مشخص شده است تراکم مواد معدنی استخوان در بیماران مبتلا به دیابت نوع دو افزایش یافته اما میزان بروز شکستگی در آن‌ها بیشتر از افراد سالم بوده است (22 و 23).

دیابت شیرین و شکستگی‌های استئوپروتیک از علل شایع بیماری و مرگ و میر در جهان هستند (1). در حال حاضر دست کم 258 میلیون نفر از مردم جهان مبتلا به دیابت نوع دو هستند و پیش‌بینی می‌شود که این رقم تا سال 2030 به بیش از 438 میلیون نفر برسد (2). از سوی دیگر بیش از 200 میلیون نفر از مردم جهان مبتلا به استئوپروز هستند که باعث بروز نه میلیون شکستگی در سال می‌شود (3). نقش دیابت به‌عنوان یک ریسک فاکتور برای بروز استئوپروز و شکستگی‌های با حداقل تروما، همچنان ناشناخته باقی‌مانده است. ارتباط بین دیابت نوع یک و استئوپروز در اکثر مطالعات به اثبات رسیده و نتایج بیانگر آن است که تراکم مواد معدنی استخوان در افراد مبتلا به دیابت نوع یک کاهش می‌یابد (4-7). در

نوروپاتی محیطی، سکنه‌های مغزی و یا هایپوگلیسمی باشد که خطر سقوط را افزایش می‌دهد (8، 9 و 30-28). با توجه به روند رو به افزایش تعداد بیماران دیابتی در کشورهای در حال توسعه و توسعه‌یافته، گزارشات متناقض در مورد ارتباط بین دیابت نوع دو و وضعیت تراکم استخوان، احتمال تأثیر نژاد و سبک زندگی بر وضعیت تراکم استخوان و نیز با توجه به اهمیتی که استئوپروز شکستگی‌های ناشی از آن خصوصاً در زنان یائسه - به لحاظ مسایل بهداشتی، اقتصادی و اجتماعی - داراست، مطالعه حاضر با هدف بررسی تراکم استخوان در زنان یائسه مبتلا به دیابت نوع دو در مقایسه با زنان یائسه سالم انجام شد.

مواد و روش‌ها

در این مطالعه مورد-شاهدی تعداد 64 زن یائسه 48-62 ساله مبتلا به دیابت نوع دو از بین مراجعین به مرکز دیابت بیمارستان آیت‌الله طالقانی کرمانشاه (از اول فروردین تا پایان مهر 1390)، بر اساس داشتن معیارهای ورود به روش نمونه‌گیری در دسترس به‌عنوان گروه مورد انتخاب شدند. مجوزهای لازم از معاونت پژوهشی و کمیته اخلاق دانشگاه علوم پزشکی کرمانشاه با کد 55088 جهت اجرای پژوهش اخذ شد.

معیارهای ورود به این مطالعه شامل: ابتلا به دیابت نوع دو از حداقل سن 40 سالگی و داشتن دیابت غیروابسته به انسولین بیش از سه سال پس از تشخیص، استفاده از داروهای کاهنده قند خون خوراکی (به جز تiazولیدین‌ها) و عدم سابقه کتوز در این بیماران بود.

همچنین 64 زن یائسه سالم 47-67 ساله از بین مراجعین به همان درمانگاه که جهت چکاپ مراجعه کرده بودند و سابقه بیماری خاصی نداشتند و واجد شرایط ورود به مطالعه بودند، به‌عنوان گروه شاهد انتخاب شدند. تشخیص یائسگی در دو گروه بر اساس قطع قاعدگی حداقل به مدت یک سال و سطح FSH (Follicle-Stimulating Hormone) بالاتر از 40 واحد

در یک مطالعه مروری سیستماتیک که بر روی دیابت نوع یک و دو و خطر شکستگی انجام شد، مشخص گردید که در هر دو نوع دیابت، هم در مردان و هم در زنان، خطر شکستگی لگن به‌طور معناداری افزایش می‌یابد که ارتباط آن در دیابت نوع یک بیشتر از نوع دو بوده است. البته قابل ذکر است که این مطالعه مروری، تنها به بررسی پژوهش‌های انجام‌شده در اروپا، امریکا و استرالیا پرداخته و دیگر مناطق جهان را شامل نمی‌شود. از سوی دیگر تمام پژوهش‌های بررسی شده در این متآنالیز در افراد سفیدپوست انجام شده و اطلاعات اندکی را درباره ارتباط بین دیابت و شکستگی در سایر افراد فراهم می‌نماید (1). در مطالعه‌ای در عربستان، میزان بروز استئوپروز در زنان دیابتی بالاتر از افراد طبیعی گزارش شده است (24). مطالعه دیگری در کشور ژاپن، نشان‌دهنده کاهش تراکم مواد معدنی استخوان در ناحیه ساعد در زنان و مردان دیابتی بود (25). همچنین مطالعات گذشته نشان می‌دهند که تراکم مواد معدنی استخوان در افراد سیاه‌پوست بیشتر از افراد سفیدپوست است اما تمایل آن‌ها جهت دریافت مراقبت‌های پزشکی برای درمان استئوپروز کم‌تر از افراد سفید پوست می‌باشد (26). از سوی دیگر دیابت نوع دو و شکستگی لگن ریسک فاکتورهای مشابه (مانند سن و میزان فعالیت جسمانی) و متناقضی (مانند چاقی) دارند. بنابراین ممکن است ارتباط بین افزایش خطر شکستگی در دیابت نوع دو با ذاتی از چنین ریسک فاکتورهایی باشد (1).

تاکنون مکانیسم‌هایی که باعث افزایش خطر شکستگی در دیابت نوع دو می‌شود، به‌طور کامل شناخته نشده است. در پژوهش‌های مختلف مشخص شده است که تراکم کم مواد معدنی استخوان به‌علت نقص در عملکرد استئوبلاست‌ها در افراد مبتلا به دیابت نوع یک منجر به از بین رفتن استخوان در طولانی‌مدت شده و باعث افزایش خطر شکستگی می‌شود (1، 6 و 27). از سوی دیگر افزایش خطر شکستگی در دیابت نوع یک و دو ممکن است ناشی از عوارض دیابت از قبیل رتینوپاتی دیابتی،

بین‌المللی بر لیتر بود.

معیارهای خروج از مطالعه شامل:

1- وجود بیماری‌های زمینه‌ای که بر روی متابولیسم کلسیم و استخوان تأثیرگذار است از قبیل: هایپوپاراتیروئیدیسم، هایپرتیروئیدیسم، سندروم کوشینگ، لوپوس اریتماتوز سیستمیک، آرتریت روماتوئید، سیروز، هایپوگونادیسیم، بیماری سیلیاک و بدخیمی‌ها.

2- مصرف داروهایی که با متابولیسم کلسیم و استخوان تداخل دارند از قبیل: گلوکوکورتیکوئیدها، استروئیدهای جنسی، متابولیت‌های ویتامین D، بیسفسفونات‌ها، هورمون‌های تیروئید، تiazولیدین‌ها، هپارین، وارفارین، مشتقات ویتامین K، تiazیدها، ضد تشنج‌ها و کلسی‌تونین.

3- داشتن اسکلیوز یا دفورمیتی در ستون فقرات

4- داشتن سطح کراتینین سرم بیش از 2 میلی‌گرم در

دسی‌لیتر

5- زنانی که به دنبال جراحی یائسه شده بودند و زنانی

که درمان‌های جایگزینی هورمون دریافت می‌کردند.

تمام بیماران بر اساس یک فرم اطلاعاتی جامع شامل مشخصات سبک زندگی و سوابق بهداشتی (از قبیل وضعیت تأهل، سن و طول مدت یائسگی و بیماری دیابت، سابقه شکستگی، میزان قرار گرفتن در معرض نور خورشید، میزان فعالیت فیزیکی و مصرف سیگار و الکل) مورد بررسی قرار گرفتند. دریافت کلسیم روزانه به‌وسیله دریافت مکمل‌های خوراکی کلسیم (بر اساس میلی‌گرم دوز روزانه) محاسبه گردید. جهت بررسی میزان قرارگیری در معرض نور خورشید و فعالیت فیزیکی افراد، در صورتی که فرد روزانه بیش از 15 دقیقه در معرض نور خورشید بود و نیز بیش از دو ساعت در هفته ورزش می‌کرد به‌عنوان شاخص مثبت در نظر گرفته شد.

وزن افراد شرکت‌کننده در طرح نیز با حداقل پوشش با استفاده از ترازوی باسکولی مدل Seca با دقت 0/5 کیلوگرم اندازه‌گیری گردید و شاخص توده بدنی (BMI= Body Mass Index) با استفاده از فرمول وزن بر

اساس کیلوگرم بر مجذور قد براساس متر محاسبه گردید. در کلیه افراد مورد مطالعه پس از 10-12 ساعت ناشتا بودن، سطح سرمی کلسیم، فسفر، آلکالین فسفاتاز، هموگلوبین A1C (به‌روش کالریمتریک با استفاده از دستگاه هیتاچی 902 و کیت شرکت پارس آزمون) و FSH (به‌روش الیزا با دستگاه استات فک (Stat Fax) و کیت شرکت مونوباینده (Monobind)) اندازه‌گیری گردید. سپس تراکم استخوان در ناحیه ستون فقرات کمری (L2-L4) و پروگزیمال فمور (گردن فمور، مثلث (Ward) و تروکانتر) با استفاده از دستگاه تراکم‌سنج استخوان نورلند (Norland) (ساخت کشور امریکا) به روش جذب‌سنجی اشعه X با انرژی دوگانه (DXA= Dual-energy X-ray Absorptiometry) با دقت 2 درصد اندازه‌گیری شد. بر اساس معیارهای سازمان بهداشت جهانی، شاخص T (T-Score) بیشتر از 1- نرمال، مقادیر بین 1- و 2/5- استثنوی و کم‌تر از 2/5- استئوپروز در نظر گرفته شد. در نهایت داده‌ها وارد نرم‌افزار SPSS 14 شده و با استفاده از آزمون‌های آماری تی‌تست (برای مقایسه میانگین متغیرهای کمی) و کای دو (برای متغیرهای کیفی)، مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفتند. در این مطالعه مقادیر P کم‌تر از 0/05 معنادار در نظر گرفته شد.

یافته‌ها

در مقایسه متغیرهای کمی بین دو گروه مورد و شاهد، یافته‌ها حاکی از آن بود که بین سن، شاخص توده بدنی، تعداد حاملگی، سن یائسگی، میزان دریافت مکمل‌های کلسیم، میزان کلسیم، فسفر و آلکالین فسفاتاز سرم بین دو گروه زنان دیابتی و سالم، اختلاف آماری معناداری وجود ندارد ($P \geq 0/05$) (جدول 1).

همچنین در بررسی متغیرهایی از قبیل مصرف سیگار و الکل، فعالیت فیزیکی، سابقه شکستگی و قرار گرفتن در معرض نور خورشید اختلاف آماری معناداری بین دو گروه یافت نشد ($P \geq 0/05$).

در گروه شاهد (زنان یائسه سالم)، 17 نفر (26/5%)، تراکم استخوانی نرمال داشتند، 41 نفر (64/1%) مبتلا به استئوپنی و 6 نفر (9/4%) مبتلا به استئوپروز بودند (2 نفر در دو ناحیه ستون فقرات کمری و فمورال و 4 نفر تنها در ناحیه ستون فقرات کمری).
اختلاف آماری معناداری بین قند خون ناشتا و HbA1C در زنان دیابتی مبتلا به استئوپروز (3 نفر) و سایر زنان دیابتی وجود نداشت که به علت کم بودن موارد ابتلا، آنالیز آماری انجام نشد.

نتایج مقایسه تراکم استخوان و مقیاس T در دو گروه نشان می‌دهد که بین میزان و محتوای تراکم استخوان و مقیاس T در جایگاه‌های مختلف، اختلاف معناداری بین دو گروه مشاهده نمی‌شود (جدول 2).
به‌طور کلی در گروه مورد (زنان یائسه دیابتی)، 27 نفر (42/2%)، تراکم استخوانی نرمال داشتند، 34 نفر (53/1%) مبتلا به استئوپنی و 3 نفر (4/7%) مبتلا به استئوپروز بودند (2 نفر در دو ناحیه ستون فقرات کمری و فمورال و 1 نفر تنها در ناحیه ستون فقرات کمری).

جدول 1- مقایسه میانگین و انحراف معیار متغیرهای کمی بین دو گروه زنان یائسه دیابتی و سالم

P value	گروه شاهد (زنان یائسه سالم)	گروه مورد (زنان یائسه دیابتی)	متغیر
0/12	56/2 (4/54)	55/4 (4/13)	سن (سال)
0/15	27/6 (4/62)	28 (4/13)	شاخص توده بدنی (Kg/m^2)
0/62	4/1 (1/54)	4/7 (1/77)	تعداد حاملگی
0/44	48/9 (3/4)	49/2 (2/8)	سن یائسگی (سال)
0/31	605/51 (199/59)	508/74 (182/54)	کلسیم مصرفی روزانه (mg)
0/16	9/37 (0/62)	9/52 (0/59)	کلسیم سرم (mg/dl)
0/18	4/12 (1/02)	3/97 (0/60)	فسفر سرم (mg/dl)
0/76	178/1 (44/76)	185/50 (58/02)	آلکالین فسفاتاز سرم (واحد بین المللی برلیتر)

جدول 2- مقایسه میانگین (انحراف معیار) تراکم استخوان و مقیاس T در زنان یائسه دیابتی و سالم

P value	گروه شاهد (زنان یائسه سالم)	گروه مورد (زنان یائسه دیابتی)	محل سنجش تراکم استخوان
0/16	0/75 (0/11)	0/78 (0/14)	تراکم معدنی استخوان (BMD)*
0/19	0/87 (0/18)	0/92 (0/21)	گرددن فمور
0/11	0/58 (0/09)	0/61 (0/12)	ستون فقرات کمری
0/84	0/53 (0/12)	0/53 (0/13)	تروکانتر
			مثلث
0/12	-0/97 (1/06)	-0/56 (1/32)	مقیاس T
0/15	-1/37 (1/14)	-1/07 (1/3)	گرددن فمور
			ستون فقرات کمری
0/65	3/61 (0/6)	3/69 (0/94)	محتوای معدنی استخوان (**BMC) (گرم)
0/15	3/77 (0/79)	4 (1/04)	گرددن فمور
0/34	6/58 (1/28)	6/83 (1/61)	ستون فقرات کمری
0/83	0/53 (0/12)	0/53 (0/13)	تروکانتر
			مثلث

**Bone Mineral Content

* Bone Mineral Density

بحث

براساس یافته‌های این پژوهش، تفاوت آماری معناداری در تراکم استخوان دو گروه مورد و شاهد یافت نشد. گرچه تراکم استخوان در ناحیه ستون فقرات کمری و فمورال در زنان یائسه دیابتی اندکی بالاتر از زنان یائسه سالم بود، اما این اختلاف از نظر آماری معنادار نبود. علت این امر ممکن است ناشی از تأثیر مثبت شاخص توده بدنی بر روی تراکم استخوان باشد. همچنین میزان عوامل بیوشیمیایی خون مانند کلسیم، فسفر و آلکالین فسفاتاز در دو گروه تفاوت آماری معناداری نداشت. در سایر مطالعات نیز بین این عوامل با تراکم استخوانی ارتباطی یافت نشده است (15، 28، 31 و 32).

در مطالعه پژوهی و همکاران در تهران مشخص شد که تفاوت واضحی بین تراکم استخوان ستون فقرات کمری و فمورال در دو گروه زنان یائسه دیابتی نوع دو و سالم وجود ندارد اما سن و تعداد سال‌های پس از یائسگی از ریسک فاکتورهای عمده برای پیشرفت استئوپنی در افراد دیابتی می‌باشد (33). همچنین نتایج پژوهش ما با پژوهش وین استوک (Weinstock) و الزابی (Al-zaabi) که نشان دادند اختلاف آماری معناداری بین تراکم استخوان بیماران مبتلا به دیابت نوع دو و افراد سالم وجود ندارد، در یک راستا می‌باشد (34 و 35). سرت (Sert) و همکارانش در پژوهش خود بیان نمودند که تراکم استخوان ناحیه فمورال در مردان و زنان دیابتی در محدوده سنی 51-60 سال بیشتر از افراد غیر دیابتی می‌باشد (36). در پژوهش شریفی و همکاران، میزان استئوپنی و استئوپروز در زنان یائسه دیابتی و سالم یکسان بود. درحالی‌که تراکم استخوان گردن فمورال در زنان دیابتی بیشتر از سایر زنان گزارش گردید. همچنین در زنان دیابتی، شاخص توده بدنی اندکی بیشتر بود اما از نظر آماری معنادار نبود (37).

شوارتز (Schwartz) نیز در پژوهش خود نشان داد که گرچه تراکم استخوانی در افراد دیابتی اندکی بالاتر است اما خطر شکستگی هیپ، پروگزیمال هموروس و پا در

این افراد افزایش می‌یابد (14). نتایج حاصل از پژوهش‌های مرکز ملی بررسی خطر استئوپروز (NORA=National Osteoporosis Risk Assessment)، حاکی از آن است که دیابت شیرین یک ریسک فاکتور برای سقوط در بین زنان یائسه می‌باشد (38). در مطالعه وان دایل (Van Daele) که بر روی 3450 زن و 2481 مرد 55 سال به بالا انجام شد، مشاهده گردید که تراکم استخوان زنان و مردان مبتلا به دیابت نوع دو بیشتر از افراد سالم می‌باشد. همچنین زنان مبتلا به دیابت نوع دو میزان شکستگی کم‌تری را نسبت به زنان سالم گزارش نمودند. اما میزان شکستگی در مردان مبتلا به دیابت نوع دو با مردان سالم یکسان بود (13). در مطالعه چن (Chen) و همکارانش، شیوع کلی شکستگی هیپ در زنان و مردان دیابتی بیشتر از افراد گروه شاهد بود. همچنین وی اظهار نمود که دیابت خطر شکستگی هیپ را در دو گروه جنسی و در تمام گروه‌های سنی (در مردان دیابتی کم‌تر از 74 سال و زنان دیابتی کم‌تر از 84 سال) افزایش می‌دهد (39). در یک متآنالیز که بر روی 836941 نفر انجام شده است، 139531 مورد شکستگی گزارش شده و مشخص شده است که دیابت نوع دو خطر شکستگی هیپ را در مردان و زنان افزایش می‌دهد. همچنین در افراد مبتلا به دیابت نوع دو، تراکم استخوانی مقیاس Z در ناحیه ستون فقرات کمری $(0/41 \pm 0/01)$ و لگن $(0/27 \pm 0/01)$ افزایش یافته و بین HbA1C با تراکم استخوانی ارتباطی یافت نشده است (40). قابل ذکر است که این متآنالیز دربرگیرنده پژوهش‌های انجام‌شده در امریکا و اروپا است. به نظر می‌رسد که چاقی و مقاومت به انسولین می‌تواند بر روی تراکم استخوانی در بیماران دیابتی تأثیرگذار باشد اما مکانیسمی که به موجب آن دیابت خطر شکستگی را افزایش می‌دهد، هنوز کاملاً مشخص نشده است. نقص در متابولیسم گلوکز باعث اثرات مخرب بر متابولیسم استخوان می‌شود که پیامدهای مهمی را در طول زمان برای بیماران دیابتی ایجاد می‌کند و باعث کاهش تراکم استخوانی و افزایش خطر شکستگی

میزان بروز شکستگی در آینده را بررسی نکردیم. بنابراین توصیه می‌شود تا در یک پژوهش آینده‌نگر به بررسی ارتباط دیابت با تغییرات تراکم استخوانی و شیوع شکستگی‌های استئوپروتیک پرداخته شود.

نتیجه‌گیری

نتایج این پژوهش حاکی از آن است که دیابت نوع دو یک ریسک فاکتور برای ایجاد استئوپروز نمی‌باشد. بنابراین بررسی تراکم استخوانی به‌عنوان تست روتین در جهت پروفیلاکسی استئوپروز در این گروه از بیماران پیشنهاد نمی‌شود.

تشکر و قدردانی

بدینوسیله مراتب تشکر خود را از معاونت پژوهشی، کارکنان محترم مرکز دیابت بیمارستان آیت‌الله طالقانی کرمانشاه، جناب آقای دکتر محسن خلیلی، جناب آقای دکتر شهریار کتابی، سرکار خانم دکتر فاطمه رضوان مدنی، جناب آقای محمد کریمی و کلیه عزیزان شرکت‌کننده در این طرح، ابراز می‌داریم.

می‌شود.

مکانیسم‌هایی که باعث کاهش مواد معدنی استخوان می‌شوند و خطر احتمالی سقوط و سایر تروماها را افزایش می‌دهند شامل:

1- افزایش ترشح کلسیم در ادرار که منجر به تعادل منفی کلسیم بدن می‌شود.

2- هایپر پاراتیروئیدیسم فانکشنال

3- تغییر در متابولیسم ویتامین D به‌ویژه در بیماران

با نفروپاتی

4- خود انسولین و فاکتورهای رشد شبیه انسولین (34)

در مجموع به‌نظر می‌رسد دیابت نوع دو به تنهایی

سبب ایجاد استئوپروز نمی‌شود. بنابراین انجام اقدامات تشخیصی و درمانی برای استئوپروز در افراد دیابتی نوع دو باید به شکل فردی و بر اساس وجود سایر ریسک فاکتورهای پوکی استخوان با قضاوت پزشک صورت گیرد.

از جمله محدودیت‌های این پژوهش می‌توان به کم بودن حجم نمونه اشاره نمود. از سوی دیگر ما در این پژوهش مارکرهای تغییر یافته استخوان در ادرار و همچنین

References

- Janghorbani M, Vandam RM, Willett W. Systematic review of type 1 and type 2 diabetes mellitus and risk of fracture- meta analysis. *Am J Epidemiol.* 2007;166:495-505.
- Whiting DR, Guariguata L, Weil C, Shaw J. IDF diabetes atlas: global estimates of the prevalence of diabetes for 2011 and 2030. *Diabetes Res Clin Pract.* 2011;94:311-21.
- Carnevale V, Romagnoli E, D'Erasmus L, D'Erasmus E. Bone damage in type 2 diabetes mellitus. *Nutr Metab Cardiovasc Dis.* 2014;24(11):1151-7.
- Miazgowski T, Czekalski S. 2-year follow up study on bone mineral density and markers of bone turn over in patients with long standing insulin-dependent diabetes mellitus. *Osteoporos Int.* 1998;8:399-403.
- Jehle PM, Jehel DR, Mohan S. Serum levels of insulin like growth factor system components and relationship to bone metabolism in type 1 and type 2 diabetes mellitus patients. *J Endocrinol.* 1998;159:297-306.
- Tuominen JT, Impivaara O, Puukka P. Bone mineral density in patients with type 1 and type 2 diabetes. *Diabetes Care.* 1999;22:1196-200.
- Gallacher SJ, Fenner JA, Fisher BM. An evaluation of bone density and turn over in premenopausal women with type 1 diabetes mellitus. *Diabet Med.* 1993;10:129-33.
- Weber G, Beccaria L, Deangelis M. Bone mass in young patients with type 1 diabetes. *Bone Miner.* 1990;8:23-30.
- Cummings SR, Nevitt MC, Browner WS. Risk factors for hip fracture in white women. Study of osteoporotic fractures research group. *N Engl J Med.* 1995;332:767-73.
- Ivers RQ, Cumming RG, Mitchell P. Diabetes and risk of fracture: The Blue Mountains Eye Study. *Diabetes Care.* 2001;24:1198-203.
- Nicodemus KK, Folsom AR. Type 1 and type 2 diabetes and incident hip fractures in postmenopausal women. *Diabetes Care.* 2001;24:1192-7.

12. Wakasugi M, Wakao R, Tawata M. Bone mineral density measured by dual energy X-ray absorptiometry in patients with non-insulin-dependant diabetes mellitus. *Bone*. 1993;14:29-33.
13. Van Daele PLA, Stolk RP, Burger H. Bone density in non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Ann Intern Med*. 1995;122:409-14.
14. Schwartz AV, Sellmeyer DE, Ensrud KE. Older women with diabetes have an increased risk of fracture: a prospective study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2001;86:32-8.
15. Sosa M, Dominguez M, Navarro MC. Bone mineral metabolism is normal in non-insulin-dependent diabetes mellitus. *J Diabetes Complications*. 1996;10:201-5.
16. Forsen L, Meyer HF, Midthjell K. Diabetes mellitus and the incidence of hip fracture: results from the Nordtrondelag Health Survey. *Diabetologia*. 1999;42:920-5.
17. Health H, Melton LJ, Chu CP. Diabetes mellitus and risk of skeletal fracture. *N Engl J Med*. 1980;303:567-70.
18. Melchior TM, Sorensen H, Troppedersen C. Hip and distal arm fracture rates in peri-and postmenopausal insulin-treated diabetic females. *J Intern Med*. 1994;236:203-8.
19. Barrett-Connor E, Holbrook TL. Sex differences in osteoporosis in older adults with non-insulin-dependent diabetes mellitus. *JAMA*. 1992;268:3333-7.
20. Isaia GC, Ardisson P, Stefano M. Bone metabolism in type 2 diabetes mellitus. *Acta Diabetol*. 1999;36:35-8.
21. Liefde I, Vanderklift M, Laet CE. Bone mineral density and fracture risk type 2 diabetes mellitus: The Rotterdam Study. *Osteoporos Int*. 2005;16:1713-20.
22. Merlotti D, Gennari L, Dotta F, Lauro D, Nuti R. Mechanisms of impaired bone strength in type 1 and 2 diabetes. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2010;20:683-90.
23. Melton III LJ, Leibson CL, Achenbach SJ, Therneau TM, Koshla S. Fracture risk in type 2 diabetes: update of a population-based study. *J Bone Min Res*. 2008;23:1334-42.
24. AL Mactouq MA, EL- Desouki MI, Othman SA. Prevalence of osteoporosis among postmenopausal females with diabetes mellitus. *Saudi Med J*. 2004;25:1423-7.
25. Majima T, Komatsu Y, Yamada T. Decreased bone mineral density at the distal radius, but not at the lumbar spine or the femoral neck, in Japanese type 2 diabetes mellitus. *Osteoporos Int*. 2005;16: 907-13.
26. Wei GS, Jackson JL, Omalley PG. Postmenopausal osteoporosis risk management in primary care: how well does it adhere to national practice guidelines? *J Am Med Women Assoc*. 2003;58:99-104.
27. Mathiassen B, Nielsen S, Johansen JS. Long term bone loss in insulin-dependent diabetic patients with microvascular complications. *J Diabet Complications*. 1990;4:145-9.
28. Leidig-Bruckner G, Ziegler R. Diabetes mellitus a risk for osteoporosis? *Exp Clin Endocrinol Diabetes*. 2001;109:S493-514.
29. Nelson DA, Jacober SJ. Why do older women with diabetes have an increased fracture risk? *J Clin Endocrinol Metab*. 2001;86:29-31.
30. Mokdad AH, Ford ES, Bowman BA. Prevalence of obesity, diabetes, and obesity-related health risk factors, 2001. *JAMA*. 2003;286:76-9.
31. Kemin K, Hermus AI, Swin LM, Lutterman JA, Smals AG. Osteopenia in insulin-dependent diabetes mellitus, prevalence and aspects of patho physiology. *J Endocrinol Invest*. 2000;23:295-303.
32. Bronsky J, Prasa R. Amylin fasting plasma levels are decreased in patients with osteoporosis. *Osteoporos Int*. 2004;15:243-7.
33. Pajouhi M, Hosseini R, Larijani B. [Bone mineral density in postmenopausal women with type 2 diabetes mellitus compared with control group (Persian)]. *Iranian J Endocrinol Metab*. 2001;3(3):161-70.
34. Weinstock RS, Goland RS, Shane E. Bone mineral density in women with type 2 diabetes mellitus. *J Bone miner Res*. 1996;4:97-101.
35. AL-Zaabi K, Badr HE, Mahussain S. Bone mass density in diabetic women: is there a detrimental effect? *Middle East J Age Ageing*. 2008;5(2):12-17.
36. Sert M, Tetiker T, Kirim S. Type 2 diabetes mellitus and osteopenia: is there an association? *Acta Diabetol*. 2003;40:105-8.
37. Sharifi F, Ahmadimoghadam N. The relationship between type 2 diabetes mellitus and bon density postmenopausal women. *Int J Endocrinol Metab*. 2006;3:117-22.
38. Barrett-Connor E, Weiss TW, Mcltorney CA. Predictors of falls among postmenopausal women: results from the National Osteoporosis Risk Assessment (NORA). *Osteoporos Int*. 2009;20:715-22.
39. Chen HF, Ho CA, Li CY. Increased risk of hip fracture in diabetic patients of Tiawani a population- based study. *Diabetes Care*. 2008;31:75-80.
40. Vestergaard P. Discrepancies in bone mineral density and fracture risk in patients with type 1 and type 2 diabetes- a mata –analysis. *Osteoporos Int*. 2007;18:427-44.