

Оценка ремоделирования костной ткани у пациентов с сахарным диабетом 2 типа

С. С. Сафарова

Азербайджанский медицинский университет, г. Баку, Азербайджанская Республика

Ключевые слова: сахарный диабет, костная ткань.

Запорожский медицинский журнал. – 2019. – Т. 21, № 1(112). – С. 60–63

DOI: 10.14739/2310-1210.2019.1.155812

E-mail: sainsafarova@gmail.com

У лиц с сахарным диабетом 2 типа (СД2), несмотря на более высокую минеральную плотность костей (МПК) в области шейки бедренной кости и поясничного отдела позвоночника, риск перелома в 1,5–2,0 раза выше в сравнении со здоровой популяцией. Эти данные свидетельствуют, что ряд показателей может быть более информативным для прогнозирования риска низкотравматических переломов, наблюдаемых у пациентов с СД2, и по сути, измерение МПК не отражает реальную тенденцию к развитию нарушений ремоделирования кости у пациентов с сахарным диабетом 2 типа.

Цель работы – установление сложных взаимосвязей между минеральным, органическим компонентом кости и риском развития переломов под влиянием метаболических изменений, связанных с СД2.

Материалы и методы. Проведено поперечное исследование 137 пациентов с диагнозом СД2, группа контроля состояла из 82 лиц. У всех пациентов изучены кальцитропные гормоны, сывороточные маркеры костного ремоделирования и проведена рентгеновская денситометрия.

Результаты. Пациенты с СД2 имели более низкие значения P1NP и b-СТх, что отражает замедление метаболизма костной ткани в сравнении с группой контроля. Результаты денситометрии свидетельствуют об отсутствии достоверных различий показателей МПК у пациентов с СД 2 типа и контроля.

Выводы. При повышенных значениях паратиреоидного гормона установлена высокая активность костного ремоделирования с преобладанием костной резорбции, что подтверждается положительной корреляцией между уровнем паратиреоидного гормона и биохимическим маркером костной резорбции в сыворотке крови. Между длительностью СД 2 типа и снижением МПК существует зависимость, более выраженная у мужчин в возрасте до 50 лет.

Ключові слова: цукровий діабет, кісткова тканина.

Запорізький медичний журнал. – 2019. – Т. 21, № 1(112). – С. 60–63

Оцінювання ремоделювання кісткової тканини у хворих на цукровий діабет 2 типу

С. С. Сафарова

В осіб із діабетом 2 типу, незважаючи на вищу мінеральну щільність кісток (МЩК) у ділянці шийки стегнової кістки та поперекового відділу хребта, ризик перелому в 1,5–2,0 раза більший порівняно зі здоровою популяцією. Ці дані свідчать: низка показників може бути більш інформативною для прогнозування ризику низькотравматичних переломів, що виявляють у пацієнтів із діабетом, і, по суті, вимірювання МЩК не показує реальну тенденцію до розвитку порушень ремоделювання кістки в пацієнтів із цукровим діабетом 2 типу (ЦД2).

Мета роботи – виявлення складних взаємозв'язків між мінеральним, органічним компонентом кістки та ризиком розвитку переломів під впливом метаболічних змін, котрі пов'язані з ЦД2.

Матеріали та методи. Здійснили поперечне дослідження 137 пацієнтів із діагнозом ЦД2, група контролю – 82 особи. У всіх пацієнтів вивчили кальціотропні гормони, сироваткові маркери кісткового ремоделювання, виконали рентгеновську денситометрію.

Результати. Пацієнти з ЦД2 мали нижчі значення P1NP і b-СТх, що показує уповільнення метаболізму кісткової тканини порівняно з групою контролю. Результати денситометрії свідчать про відсутність вірогідних відмінностей показників МЩК у пацієнтів із ЦД 2 типу та контролю.

Висновки. При підвищених значеннях паратиреоїдного гормону виявили високу активність кісткового ремоделювання з переважанням кісткової резорбції, що підтверджується позитивною кореляцією між рівнем ПТГ і біохімічним маркером кісткової резорбції в сироватці крові. Між тривалістю ЦД 2 типу та зниженням МЩК наявна залежність, найбільше виражена в чоловіків віком до 50 років.

Key words: diabetes mellitus, bone tissue.

Zaporozhye medical journal 2019; 21 (1), 60–63

Assessment of bone remodeling in patients with type 2 diabetes mellitus

S. S. Safarova

Despite higher femoral neck and lumbar spine bone mineral density (BMD), individuals with type 2 diabetes mellitus (DM2) have 1.5-2 times increased fracture risk than in a healthy population. These data suggest that some indicators may be more informative regarding the prediction of low-trauma fractures risk, which observed in patients with diabetes mellitus, and BMD measurement does not reflect in essence the real trend towards the development of bone remodeling disorders in these patients.

Aim. To identify complex interdependencies between the bone mineral and organic components and the risk of low-trauma fractures associated with metabolic changes in DM2.

Materials and methods. A cross-sectional study was conducted in patients diagnosed with DM2 (n = 137); the control group consisted of 82 individuals. Calcitropic hormones, serum levels of bone remodeling markers and X-ray densitometry were studied in all the patients.

Results. Patients with DM2 had lower P1NP and b-CTx values, reflecting a slower metabolism of bone tissue compared to the control group. The results of densitometry revealed no significant differences in BMD between the patients with DM2 and control.

Conclusions. High rate of bone remodeling was found at the elevated values of parathyroid hormone with a predominance of bone resorption, which is confirmed by a positive correlation between parathyroid hormone level and the serum biochemical marker of bone resorption. There is a relationship between DM2 duration and a decrease in BMD, which is the most pronounced in men aged up to 50 years.

Остеопороз чаще всего ассоциируется со старением и дефицитом эстрогенов, однако сахарный диабет (СД) также ухудшает микроструктуру кости, способствует и/или усугубляет потерю костной массы, приводя к переломам и инвалидности [1]. Проведен анализ изменений костной ткани, вызванных СД 2 типа, и коморбидности СД/остеопороза, охватывающей изменения костного метаболизма, а также факторы, регулирующие ремоделирование костей в условиях диабета, включая инсулин, гликемию и ангиогенез. Установление биохимических маркеров костного ремоделирования, способных отражать образовательные либо резорбтивные процессы кости, информативные при правильной интерпретации, может послужить основой для лучшего понимания диабетических осложнений и для разработки раннего скрининга и профилактики остеопороза у пациентов с СД.

Цель работы

Установление сложных взаимосвязей между минеральным, органическим компонентом кости и риском развития переломов под влиянием изменений метаболизма, связанных с сахарным диабетом 2 типа.

Материалы и методы исследования

Проведено поперечное исследование, в которое включены 137 пациентов с СД2 (85 женщин, 52 мужчины), у которых ранее не диагностировали расстройства костного метаболизма и остеопороз. Возраст обследованных пациентов – от 40 до 70 лет ($58,4 \pm 0,9$ года). Длительность диабета составила $8,1 \pm 0,7$ года. У всех обследуемых собирали анамнез, вычисляли индекс массы тела (ИМТ) в $\text{кг}/\text{м}^2$ ($30,0 \pm 0,4 \text{ кг}/\text{м}^2$). Однократно определяли среднее значение гликозилированного гемоглобина (HbA1c) – $7,5 \pm 0,4$ % крови.

Контрольную группу составили 82 пациента (48 женщин и 34 мужчины в возрасте $55,97 \pm 0,90$ года) без СД в анамнезе.

Критерии исключения: лица, ранее лечившиеся по поводу остеопороза или имевшие в анамнезе перелом, а также заболевания эндокринной системы, печени и почек недиабетической природы, с диабетической нефропатией 4–5 стадии в анамнезе.

Всем пациентам проводили двухэнергетическую рентгеновскую абсорбциометрию (Dual-energy X-ray Absorptiometry – DXA) (Денситометр DXA, HOLOGIC, модель Discovery QDR 4500A, USA) поясничного отдела позвоночника (L1-L4) и области проксимального отдела и шейки бедренной кости. BMD по критериям ВОЗ, применяемым к диагностике, расценивали как остеопороз (Т-критерий $\leq 2,5$ SD), остеопения (Т-критерий от -1 до $-2,5$ SD) и нормальный (Т-критерий > -1).

О состоянии формирования костной ткани судили по активности общей щелочной фосфатазы (ALP) и содержанию аминотерминального пропептида проколлагена I типа (PINP) в сыворотке крови. Об уровне резорбции костной ткани судили по содержанию С-терминального тепепептида (b-CTx). Исследование костных маркеров проводили на автоматическом электрохемилюминисцентном анализаторе Cobas e441 с использованием реагентов «RocheDiagnostics» (ФРГ).

Работа выполнена с соблюдением этических норм проведения научных медицинских исследований с участием человека.

Анализ полученных данных проводили с использованием методов вариационно-математической статистики программы Statistica 10 с соблюдением общих рекомендаций для медицинских исследований. Статистическую значимость различий параметров определяли по критерию У Манна–Уитни. Значения считали статистически значимыми при $p < 0,05$. Для исследования зависимостей между параметрами применяли корреляционный анализ по Спирмену (r).

Результаты

В таблице 1 представлены характеристики включенных в исследование пациентов.

В ходе исследования установлено, что у 41 % пациентов с СД 2 типа отмечено снижение уровня ионизированного кальция при нормальной концентрации общего кальция, свидетельствующее, что концентрация общего кальция не отражает отрицательный кальциевый баланс. Установлена корреляция между уровнем $i\text{Ca}$ и витамина D ($r = 0,277$, $p = 0,01$). Снижение значений ионизированного кальция у лиц с СД2, очевидно, связано с инсулинорезистентностью, на что косвенно указывает корреляционная связь между витамином D и С-пептидом ($r = 0,299$, $p = 0,04$). Значения сывороточного фосфора при СД2 статистически не отличались от показателей контроля ($p > 0,05$).

У пациентов с СД 2 типа отмечено снижение концентрации альбумина в пределах незначительного отклонения от референсных значений, слабо достоверное в сравнении с контрольной группой ($p < 0,05$). Определена отрицательная достоверная зависимость между уровнем альбумина и b-CTx, с коэффициентом ранговой корреляции по Спирмену: $r = -0,387$, $p = 0,001$. СКФ у больных СД 2 типа в среднем по группе была статистически значимо ниже значений группы контроля ($p < 0,05$).

В нашем исследовании значения PTH и витамина D значимо коррелируют со СКФ при СД2 ($r = -0,213$, $p = 0,04$ и $r = 0,346$, $p = 0,001$). Результаты исследования указывают на статистически значимую связь концентрации PTH у больных СД2 с $i\text{Ca}$ и витамином D3 (описанную выше): $r = -0,357$, $p = 0,003$ и $r = -0,364$,

Таблица 1. Характеристики пациентов с сахарным диабетом 2 типа и контрольной группы, среднее (M) и (95 % ДИ)

Показатели, единицы измерения	СД2 (n = 137)	Контроль (n = 82)
Возраст, лет	58,4 (57,3–59,5)	55,9 (54,2–57,7)
Пол, муж., жен.	52:85	39:43
ИМТ, кг/м ²	30,0 (29,4–30,6)	28,7 (27,9–29,5)
Продолжительность СД, лет	8,1 (7,2–8,8)*	
HbA1c, %	7,5 (7,2–7,8)*	4,9 (4,7–5,0)
iCa ²⁺ , mmol/L	1,06 (1,03–1,08) *	1,13 (1,11–1,15)
P ⁺ , mg/dL	4,9 (4,7–5,1)	5,1 (4,9–5,2)
Альбумин, g/dL	4,3 (4,1–4,4) *	4,5 (4,3–4,6)
СКФ, mL/min/1.73	88,5 (85,4–91,5) *	95,2 (91,8–98,6)
PTH, pg/dL	51,69 (48,82–54,56) *	45,09 (40,38–49,79)
Вит. D ₃ , ng/mL	25,12 (22,98–27,28) *	30,41 (26,95–33,86)
Кальцитонин, pg/mL	10,23 (8,48–11,62) *	5,5 (4,19–6,84)
ALP, IU/L	122,2 (116,2–128,1)	123,5 (113,8–133,2)
P1NP, ng/mL	42,08 (39,81–44,35)	47,09 (42,82–51,35)
b-CTX, ng/mL	0,495 (0,456–0,533) *	0,424 (0,383–0,466)
T-критерий (L1-LIV)	-1,08 (-1,3; -0,8) *	-0,73 (-1,1; -0,3)
Z-критерий (L1-LIV)	-0,03 (-0,3; 0,2) *	0,27 (-0,08; 0,6)
T-критерий (ПОб)	-0,95 (-1,2; -0,7) *	-0,49 (-0,8; -0,1)
Z-критерий (ПОб)	-0,07 (-0,3; 0,1)	0,18 (-0,1; 0,5)
T-критерий (ШБ)	-1,12 (-1,3; -0,8) *	-0,64 (-1,0; -0,2)
Z-критерий (ШБ)	0,02 (-0,2; 0,3)	0,22 (-0,1; 0,5)

*: p < 0,05, различия между группами достоверны.

p = 0,001. У пациентов с СД2 уровень PTH в сыворотке связан также с индексом HOMA-IR (r = -0,273, p = 0,01).

Результаты анализа показали, что исследуемые маркеры образования кости (ALP, P1NP) ведут себя по-разному: уровень ALP сопоставим в группе с СД2 типа со значениями группы контроля (p > 0,05). Гиперфосфатаземия установлена у 40 % пациентов с СД2; у мужчин, особенно с длительным течением СД, значения ALP были незначительно выше, чем у женщин (p > 0,05). У пациентов с СД2 уровень P1NP сопоставим со значениями контроля (p > 0,05). Результаты показали, что уровень HbA1c у пациентов с диабетом имеет отрицательную корреляцию с маркером формирования кости P1NP: r = -0,254, p = 0,01.

Средние значения маркера резорбции кости b-CTX у пациентов с диабетом 2 типа не выходили за границы референсных значений, однако были выше, чем в группе контроля (p < 0,05), что свидетельствует об усилении костной резорбции. Установлена положительная корреляция между уровнем P1NP и СКФ: r = 0,184, p = 0,03; отрицательная корреляция между b-CTX с СКФ (r = -0,203, p = 0,01); между b-CTX и альбумином (r = -0,387, p = 0,001).

По результатам анализа, у пациентов с СД2 отмечена статистически значимая отрицательная корреляционная зависимость между T-критерием в области поясничного отдела позвоночника (L1-4) и уровнем b-CTX (r = -0,231, p = 0,02). Определена статистически значимая корреляция между T-критерием в области проксимального отдела и шейки бедренной кости и значением b-CTX, (r = -0,252, p = 0,02 и r = -0,220, p = 0,04). У пациентов с СД2 установлена корреляция между изменением T-критерия, измеренного в области поясничного отдела позвоночника, и С-пептидом: r = 0,346, p = 0,02. У мужчин с СД2 выявлена корреляция между

изменением T-критерия, измеренного в области поясничного отдела позвоночника, и ИМТ: r = 0,314, p = 0,04. Отмечена зависимость между длительностью СД 2 типа и снижением МПК, более всего выраженная у мужчин в возрасте до 50 лет: r = -0,510, p = 0,01.

Определено сочетание изменений двух областей или изолированность изменения МПК, для чего проследили за частотой изменений двух или одного участка, определенных DXA. Изолированное изменение плотности костной ткани установлено в 44 % случаев, когда были изменения либо в позвонках, либо в бедренной кости. Соответственно, в 18 % случаев были изменения и в позвоночнике, и в бедренной кости. У 10 пациентов с СД2 изменения обнаружены только в левом бедре, у 14 пациентов с СД2 – только в правом бедре. Исследуя T-критерий зоны L1-L4 у 36 пациентов с СД2, отметили изменения только в поясничном отделе позвоночника. Таким образом, часть пациентов (44 %), у которых установлены изменения только в одном из изучаемых участков, могли подвергнуться риску ошибочного диагноза, если бы были сделаны измерения МПК только одной зоны.

Обсуждение

Секреция инсулина в ответ на повышенную концентрацию глюкозы в плазме является Ca²⁺-зависимым процессом [2]. Как и в случае с кальцием, значения сывороточного неорганического фосфора отражают лишь незначительную долю общего фосфора в сыворотке, что, в свою очередь, не всегда отображает общее количество этого элемента в организме [3,4]. Гипоальбуминемия может прямо и косвенно влиять на состояние метаболизма кости, сдвигая равновесие в сторону процессов резорбции, воздействуя на ядерный фактор каппаВ, воспалительные и антиоксидантные реакции, уменьшающие костный поток минералов, в результате чего снижается образование ацетатфосфата кальция кристаллов гидроксиапатита, также влияет на метаболизм PTH и витамина D [5,6].

В условиях снижения почечной функции уменьшается синтез ренальной 1-α гидроксилазы, переводящей витамин D в активную форму, что снижает кишечную абсорбцию кальция и активирует выработку PTH паратгормонной железой, приводя к вымыванию кальция и фосфора из костей. На повышение последнего реагирует FGF23, повышение которого значительно быстрее и легче выводит фосфаты с мочой и угнетает процесс активации витамина D, вследствие чего снижается содержание кальция в крови, а затем в тканях [7]. Очевидно, что относительный дефицит секреции инсулина приводит к гиперсекреции PTH, связанной со снижением уровня Ca в сыворотке, и вызывает вторичный гиперпаратиреоз, способствуя декальцинации костей, что согласуется с данными ряда других исследований [8].

Несмотря на клиническую доступность щелочной фосфатазы, использование ее в качестве костного маркера малоинформативно в связи с синтезом ее в различных тканях. Следовательно, изменения в функции этих органов влияют на ее концентрацию, а значит нельзя утверждать, что данный биохимический показатель костного ремоделирования является специфичным для диагностики диабетической остеопатии.

Одним из возможных объяснений расхождения значений маркеров формирования костной ткани (ALP / PINP) при диабете может быть то, что разные маркеры формирования кости отражают разные стадии остеобластной дифференцировки. Если ALP продуцируется зрелыми остеобластами, то PINP образуется во время фазы синтеза проколлагена [6].

Интересно отметить: в проведенном исследовании наблюдали корреляции между маркерами костного метаболизма (PINP и СТХ) и функцией почек, свидетельствующие, что ухудшение функции почек у пациентов с диабетом приводит к уменьшению почечного клиренса костных маркеров, что может частично объяснить увеличение диагностической значимости последних у пациентов с СД. Эти данные также находят подтверждение в специализированной литературе []. Отрицательная связь PINP с HbA1c свидетельствует, что образование костной ткани нарушается высоким уровнем глюкозы в крови; соответственно, лица с СД при неудовлетворительном гликемическом контроле имеют больший риск низкотравматических переломов [9], хотя механизмы до конца не ясны.

Полученные результаты согласуются с данными исследований других авторов, изучавших состояние МПК осевого и аппендикулярного скелета при СД2 [8]. Пациенты с СД2 имели более низкий уровень СТХ и PINP, что отражает снижение метаболизма костной ткани по сравнению с контролем, независимо от возраста и продолжительности заболевания. По результатам анализа данных можно утверждать: существует положительная связь между ИМТ и МПК, что подтверждают данные других авторов [10].

Выводы

При повышенных значениях паратиреоидного гормона установлена высокая активность костного ремоделирования с преобладанием костной резорбции, что подтверждается положительной корреляцией между уровнем паратиреоидного гормона и биохимическим маркером костной резорбции в сыворотке крови. Между длительностью СД 2 типа и снижением МПК существует зависимость, более всего выраженная у мужчин в возрасте до 50 лет.

Перспективы дальнейших исследований. Требуется дальнейшего изучения и подтверждения фактор негативного влияния диабетической полинейропатии на процессы, происходящие в костной ткани при СД. Представляется перспективным проведение многофакторного анализа и определение клинических, лабораторных и молекулярно-генетических маркеров для выявления пациентов с СД2, подвергающихся повышенному риску перелома.

Конфликт интересов: отсутствует.

Conflicts of interest: author has no conflict of interest to declare.

Сведения об авторе:

Сафарова С. С., канд. мед. наук, доцент, эндокринолог, лечебно-профилактический факультет II, каф. внутренних болезней III, Азербайджанский медицинский университет, г. Баку, Азербайджанская Республика.

Відомості про автора:

Сафарова С. С., канд. мед. наук, доцент, ендокринолог, лікувально-профілактичний факультет II, каф. внутрішніх хвороб III, Азербайджанський медичний університет, м. Баку, Азербайджанська Республіка.

Information about the author:

Safarova Sain Sattar, MD, PhD, Associate Professor, Endocrinologist, Medical and Preventive Faculty II, Department of Internal Diseases III, Azerbaijan Medical University, Baku, Azerbaijan Republic.

Надійшла до редакції / Received: 29.05.2018

Після доопрацювання / Revised: 05.06.2018

Прийнято до друку / Accepted: 18.06.2018

Список литературы

- [1] Vestergaard P. Diabetes and its complications and their relationship with risk of fractures in type 1 and 2 diabetes / P. Vestergaard, L. Rejnmark, L. Mosekilde // *Calcif Tissue Int.* – 2009. – Vol. 84. – Issue 1. – P. 45–55.
- [2] Increased Serum Calcium Levels and Risk of Type 2 Diabetes in Individuals at High Cardiovascular Risk / N. Becerra-Tomás, R. Estruch, M. Bulló, et al. // *Diabetes Care.* – 2014. – Vol. 37. – Issue 11. – P. 3084–3091.
- [3] Lederer E. Regulation of serum phosphate / E. Lederer // *J Physiol.* – 2014. – Vol. 592. – Part 18. – P. 3985–3995.
- [4] Yamamoto M. Advanced Glycation End Products, Diabetes, and Bone Strength / M. Yamamoto, T. Sugimoto // *Curr Osteoporos Rep.* – 2016. – Vol. 14. – Issue 6. – P. 320–326.
- [5] Diabetes mellitus and electrolyte disorders / G. Liamis, E. Liberopoulos, F. Barkas, M. Elisaf // *World J Clin Cases.* – 2014. – Vol. 2. – Issue 10. – P. 488–496.
- [6] Lower serum P1NP/ β -CTX ratio and hypoalbuminemia are independently associated with osteoporotic nonvertebral fractures in older adults / A. Fisher, W. Sriksalanukul, L. Fisher, P.N. Smith // *Clin Interv Aging.* – 2017. – Vol. 12. – P. 1131–1140.
- [7] Role of vitamin D in diabetes mellitus and chronic kidney disease / A. Nakashima, K. Yokoyama, T. Yokoo, M. Urashima // *World J Diabetes.* – 2016. – Vol. 7. – Issue 5. – P. 89–100.
- [8] Moisa S.S. Calcitonin and Parathyroid are Glucoregulating Hormones / S.S. Moisa // *J Mol Genet Med.* – 2014. – S1–024.
- [9] Hinton P.S. Role of reduced insulin-stimulated bone blood flow in the pathogenesis of metabolic insulin resistance and diabetic bone fragility / P.S. Hinton // *Medical hypotheses.* – 2016. – Vol. 93. – P. 81–86.
- [10] Bone turnover markers are associated with bone density, but not with fracture in end stage kidney disease: a cross-sectional study / H.S. Jørgensen, S. Winther, M. Böttcher, et al. // *BMC Nephrol.* – 2017. – Vol. 18. – P. 284.

References

- [1] Vestergaard, P., Rejnmark, L., & Mosekilde, L. (2009) Diabetes and its complications and their relationship with risk of fractures in type 1 and 2 diabetes. *Calcif Tissue Int.*, 84(1), 45–55. doi: 10.1007/s00223-008-9195-5.
- [2] Becerra-Tomás, N., Estruch, R., Bulló, M., Casas, R., Díaz-López, A., Basora, J., et al. (2014) Increased Serum Calcium Levels and Risk of Type 2 Diabetes in Individuals at High Cardiovascular Risk. *Diabetes Care.*, 37(11), 3084–3091. doi: 10.2337/dc14-0898.
- [3] Lederer, E. (2014) Regulation of serum phosphate. *J Physiol.*, 592(18), 3985–3995. doi: 10.1113/jphysiol.2014.273979.
- [4] Yamamoto, M., & Sugimoto, T. (2016) Advanced Glycation End Products, Diabetes, and Bone Strength. *Curr Osteoporos Rep.*, 14(6), 320–326. doi: 10.1007/s11914-016-0332-1.
- [5] Liamis, G., Liberopoulos, E., Barkas, F., & Elisaf, M. (2014) Diabetes mellitus and electrolyte disorders. *World J Clin Cases.*, 2(10), 488–496. doi: 10.12998/wjcc.v2.i10.488.
- [6] Fisher, A., Sriksalanukul, W., Fisher, L., & Smith, P. N. (2017) Lower serum P1NP/ β -CTX ratio and hypoalbuminemia are independently associated with osteoporotic nonvertebral fractures in older adults. *Clin Interv Aging.* 12, 1131–1140. doi: 10.2147/CIA.S141097.
- [7] Nakashima, A., Yokoyama, K., Yokoo, T., & Urashima, M. (2016) Role of vitamin D in diabetes mellitus and chronic kidney disease. *World J Diabetes.*, 7(5), 89–100. doi: 10.4239/wjd.v7.i5.89.
- [8] Moisa, S. S. (2014) Calcitonin and Parathyroid are Glucoregulating Hormones. *J Mol Genet Med.* S1, 024. doi: 10.4172/1747-0862.S1-024.
- [9] Hinton, P. S. (2016) Role of reduced insulin-stimulated bone blood flow in the pathogenesis of metabolic insulin resistance and diabetic bone fragility. *Medical hypotheses.* 93, 81–86. doi: 10.1016/j.mehy.2016.05.008.
- [10] Jørgensen, H. S., Winther, S., Böttcher, M., Hauge, E., Rejnmark, L., Svensson, M., & Ivarsen, P. (2017) Bone turnover markers are associated with bone density, but not with fracture in end stage kidney disease: a cross-sectional study. *BMC Nephrol.*, 18, 284. doi: 10.1186/s12882-017-0692-5.