

## Edad, diabetes y riesgo de fractura

E. TORRES, R. REYES, D. FERNÁNDEZ, M. DE LA HIGUERA  
Y M. QUESADA

Servicio de Endocrinología y Nutrición. Hospital Clínico San  
Cecilio. Granada. España.

La osteoporosis se define como "enfermedad esquelética sistémica caracterizada por baja masa ósea y deterioro de la microarquitectura del tejido óseo, con el consiguiente aumento de la fragilidad del hueso y la susceptibilidad a fracturas". Se denomina osteoporosis primaria a la que acontece durante el período de envejecimiento fisiológico y, en la mujer, a la pérdida ósea relacionada con la menopausia. La osteoporosis secundaria es la que aparece por otros desórdenes o tras la toma de fármacos. La relación entre diabetes y osteoporosis es controvertida. En varios estudios, la diabetes tipo I se asocia, por diversos factores, a la disminución de la densidad mineral ósea (DMO). El control metabólico, la duración de la diabetes y la presencia o no de complicaciones son variables analizadas en estudios de DMO y diabetes. Los efectos de la diabetes tipo II sobre la DMO son igualmente inconsistentes. La mayoría de los estudios muestra una DMO normal, disminuida o incrementada. Pocos estudios relacionan la diabetes con el incremento de riesgo de fractura.

### AGE, DIABETES AND RISK OF FRACTURE

**Osteoporosis is defined as a "skeletal systemic disease characterized by reduced bone mass and deterioration of bone tissue microarchitecture, leading to increased bone fragility and susceptibility to fracture". Primary osteoporosis refers to osteoporosis occurring during the period of physiologic aging and, in women, to bone loss related to menopause. Secondary osteoporosis is caused by another medical condition or by drugs.**

**The link between diabetes and osteoporosis is controversial. In several studies, due to various factors, type I diabetes was associated with reduced bone mineral density (BMD). The variables analyzed in studies of BMD and diabetes are metabolic control, time from onset of diabetes, and the presence or absence of complications.**

**The effects of type II diabetes on BMD are equally inconsistent. Most studies report normal, reduced or increased BMD. Few studies report an association between diabetes and an increased fracture risk.**

*Key words:* Diabetes. Osteoporosis. Fracture risk. Bone mineral density.

### CASO CLÍNICO 1: OSTEOPOROSIS Y DIABETES TIPO 1

#### Anamnesis

Paciente de 38 años, con diabetes mellitus tipo 1 de 20 años de evolución en seguimiento en nuestro servicio desde el diagnóstico. Ha seguido diversas pautas de insulina con buen control metabólico habitual (hemoglobina glucosilada [HbA<sub>1c</sub>] inferiores al 7% en la mayoría de las ocasiones). No se aprecian síntomas cardinales de hiperglucemia y sí hipoglucemias esporádicas con síntomas adrenérgicos de aviso.

#### Antecedentes familiares

Padre con diabetes tipo 2. Resto sin interés.

Antecedentes personales

Epilepsia generalizada de 12 años de evolución. Hemitiroidectomía por bocio adenomatoso. Absceso pulmonar en 1987. Dislipemia desde 1998 tratada con estatinas.

Correspondencia: Dra. E. Torres Vela.  
Granada, 33. Barrio de Monachil. 18193 Granada. España.  
Correo electrónico: etove@eresmas.net

Manuscrito recibido el 25-09-2003; aceptado para su publicación el 7-10-2003.

*Palabras clave:* Diabetes. Osteoporosis. Riesgo de fractura. Densidad mineral ósea.

#### Exploración clínica

Talla: 157 cm; peso: 58 kg; índice de masa corporal (IMC): 23.6 kg/m<sup>2</sup>; ACR: normal; presión arterial (PA): 130/75 mmHg; abdomen, extremidades, pulsos y sensibilidad: normales.

#### Iatrogenia

- Insulina Mixtard 20: 28-0-12.
- Insulina Actrapid: 0-4-0.
- Atorvastatina 20 mg: 0-0-1.
- Depakine: 1-1-1.
- Luminal 0,1: 1-0-0.

#### Exploraciones complementarias

Cribado de complicaciones de forma repetida, negativo. Fondo de ojo y microalbuminuria, negativos. En 1994 se le realizó densitometría ósea que mostró valores concordantes con diagnóstico de osteoporosis (*T-score* lumbar: -3,41; *T-score* de cadera: -2,79).

#### Pregunta 1

El diagnóstico densitométrico de osteoporosis según la OMS se basa en la medida de la densidad mineral ósea (DMO). De las siguientes afirmaciones, ¿cuál no es correcta?:

- La osteoporosis se define como una DMO menor de -2,5 desviaciones estándar (DE) (*T-score*), con respecto al pico de masa ósea.
- La osteopenia se define como una DMO entre -1 y -2,5 DE (*T-score*), con respecto al pico de masa ósea.
- La osteoporosis se define como una DMO menor de -2,5 DE (*Z-score*) con respecto a una población de referencia de igual edad y sexo.
- Una densidad ósea normal se define como una DMO por encima de -1 DE (*T-score*).
- Se habla de osteoporosis establecida cuando, además de criterios densitométricos, existen fracturas osteoporóticas.

#### Respuesta

Existen varias definiciones de osteoporosis. En 1994 un panel de expertos de la OMS definió la osteoporosis como “enfermedad esquelética sistémica caracterizada por baja masa ósea y deterioro de la microarquitectura del tejido óseo, con el consiguiente aumento de la fragilidad del hueso y la susceptibilidad a fracturas”<sup>1</sup>. En el mismo año, un grupo de expertos de la OMS estableció una definición de osteoporosis basada en la medida de la DMO en mujeres caucásicas posmenopáusicas. Así, la osteoporosis se define cuando la densidad ósea es inferior a 2,5 DE con respecto a la media de la densidad ósea de mujer adulta joven (definida como *T-score* ≤ -2.5). La osteopenia se define cuando la densidad ósea se encuentra entre 1

y 2,5 DE por debajo de la media de la mujer adulta joven (*T-score* > 2,5 y < 1). Se considera que existe osteoporosis establecida cuando, además de criterios densitométricos de osteoporosis, existe fractura de fragilidad. Densidad ósea normal se define cuando los valores de densidad ósea se encuentran no más de 1 DE por debajo de la media del adulto joven (*T-score* ≥ -1)<sup>2</sup>.

En 1999 el NIH define la osteoporosis como “alteración esquelética caracterizada por el compromiso de la resistencia ósea que predispone a incremento del riesgo de fracturas”. La resistencia del hueso refleja la integración de 2 importantes características: la densidad ósea y la calidad ósea<sup>3</sup>.

#### Pregunta 2

En los últimos años se ha investigado la relación entre diabetes tipo 1 y disminución de masa ósea:

- La diabetes tipo 1 se asocia con disminución de DMO desde el diagnóstico.
- La disminución de masa ósea está relacionada con el control metabólico y el tiempo de evolución de la enfermedad.
- La diabetes tipo 1 se asocia con el incremento del riesgo de fracturas de cadera.
- Aunque los estudios actuales entre la relación de diabetes tipo 1 y osteoporosis son controvertidos parece que la diabetes tipo 1 se asocia con disminución de la DMO en hueso cortical.
- Todas son ciertas.

#### Respuesta

En la actualidad, la patogenia de la osteopenia en la diabetes tipo 1 es controvertida. Para algunos autores el inicio de pérdida de masa ósea en la diabetes tipo 1 se produce de forma simultánea al inicio de la enfermedad<sup>4-6</sup>. Consideran que la insulinopenia de instauración paulatina afecta de forma gradual al metabolismo óseo y la osteopenia se manifiesta con el inicio de la enfermedad, estabilizándose tras el tratamiento con insulina.

Algunos autores han encontrado relación entre la pérdida de masa ósea y el tiempo de evolución de la diabetes<sup>7,8</sup>. Así, una pérdida ósea acelerada y la disminución del pico de masa ósea podrían combinarse en la aparición de la osteopenia diabética. Otros autores no encuentran relación entre el tiempo de duración de la enfermedad y la DMO<sup>9-11</sup>.

Los datos que relacionan la pérdida de masa ósea y el control metabólico son menos concluyentes; la mayoría de los estudios no encuentran relación entre control metabólico de la diabetes y densidad mineral ósea<sup>7,9,11</sup>; sin embargo, existen evidencias de que la hiperglucemia afecta la función osteoblástica<sup>6,12</sup>. La presencia de complicaciones de la diabetes se asocia con una mayor afectación ósea<sup>7,13</sup> en la mayoría de los trabajos.

La mayoría de los estudios clínicos muestra una disminución de DMO en todas las localizaciones (en tor-

no al 10% o 1 DE de la población de referencia)<sup>7,13-15</sup>. En un estudio publicado por nuestro grupo en 94 pacientes con diabetes tipo 1, se observa una reducción de DMO del 9,1% en CL, 12% en CF y 16,3% en TW. El 19% de los pacientes cumplía criterios de osteoporosis ( $T\text{-score} < -2,5$ )<sup>7</sup>. Algunos autores no encuentran afectación en hueso trabecular<sup>16</sup>.

Existen pocos estudios sobre la prevalencia de fracturas en pacientes con diabetes tipo 1 y osteoporosis<sup>17-19</sup>. En el estudio de Kristin et al<sup>18</sup> se ha encontrado que las mujeres con diabetes tipo 1 tienen 12,5 veces mayor riesgo de fractura de cadera que las mujeres no diabéticas. Por el contrario, Melchior et al<sup>19</sup> no han encontrado incremento en la incidencia de fracturas de cadera o de Colles en mujeres con diabetes tipo 1.

Aunque existen pocos estudios histológicos, se sabe que el descenso de la formación ósea es el factor condicionante de la disminución de masa ósea. Algunos factores pueden contribuir a la pérdida de hueso asociada a la diabetes. Incluyendo la pérdida renal de calcio, el hiperparatiroidismo secundario relacionado con la diuresis osmótica y el déficit de insulina en los factores de crecimiento relacionados con la insulina (IGF-1 o 2), que son importantes factores tróficos de la formación y crecimiento óseo<sup>16,17</sup>.

### Pregunta 3

¿Está indicado realizar densitometría a todos los pacientes con diabetes tipo 1?

- Debe realizarse sólo si hay antecedentes de fractura osteopórotica.
- Sólo está indicado realizar densitometría en las mujeres.
- Sólo debe realizarse tras comprobar osteoporosis radiológica.
- Debe realizarse para monitorizar los efectos de la diabetes sobre el hueso.
- Los datos actuales entre la diabetes y la osteoporosis son controvertidos, por lo que no debe realizarse densitometría ósea de cribado en diabéticos.

### Respuesta

Existen 3 indicaciones para realizar densitometría:

1. Diagnóstico de osteoporosis. The National Foundation and US Preventive Services Task Force recomienda que debe realizarse densitometría a toda mujer mayor de 65 años, así como a mujeres posmenopáusicas jóvenes con factores de riesgo asociado para fractura osteopórotica. Debe realizarse también a varones mayores de 65 años con historia de fracturas osteopóroticas o con factores de riesgo asociados<sup>20</sup>.

2. Predicción de riesgo de fractura. Existen gran cantidad de estudios que muestran que el riesgo de fractura se duplica por cada reducción de 1 DE de masa ósea<sup>21,22</sup>.

3. Monitorización de masa ósea en pacientes con enfermedades en las que se afecta la masa ósea o para monitorizar la respuesta al tratamiento en pacientes osteopóroticos tratados<sup>23</sup>.

### Pregunta 4

¿Está indicado el tratamiento farmacológico de la osteoporosis en pacientes diabéticos, y cuándo lo indicaría?

- Es prioritario optimizar el control metabólico.
- Tras el diagnóstico se debe asociar tratamiento específico de osteoporosis.
- No existen datos específicos sobre la eficacia del tratamiento antirresortivo en la diabetes tipo 1.
- No existen datos sobre la terapia anabólica de la osteoporosis en diabéticos.
- Todas son correctas.

### Respuesta

Todo paciente diagnosticado de osteoporosis debe ser tratado a fin de evitar la progresión de la pérdida de masa ósea y prevenir la presentación en el futuro de fracturas osteopóroticas. En la actualidad no existen datos sobre la eficacia de un tratamiento concreto en la osteoporosis del diabético. En grandes estudios de intervención con fármacos antirresortivos (MORE)<sup>24,25</sup> se han analizado los resultados en subgrupos de pacientes con diabetes. Asimismo, el tratamiento con calcio y vitamina D previene el hiperparatiroidismo secundario<sup>26</sup>, que, como hemos visto, es uno de los factores implicados en la osteopenia del paciente diabético.

Dado que la osteoporosis de los pacientes con diabetes tipo 1 se caracteriza por una disminución de la formación ósea, probablemente los tratamientos anabólicos (parathormona [PTH], estatinas, hormona de crecimiento [GH] e IGF-1) sean los de elección, si bien en la actualidad no existen datos que confirmen esta hipótesis.

### Evolución

El paciente ha seguido revisiones bianuales en nuestro servicio, con un buen control metabólico de forma habitual. En su evolución se observa ganancia ponderal progresiva (peso al inicio: 58 kg). No hay evidencia de complicaciones microvasculares. No existen fracturas. Buen cumplimiento terapéutico (tabla 1).

## CASO CLÍNICO 2: OSTEOPOROSIS Y DIABETES TIPO 2

### Anamnesis

Paciente varón de 54 años de edad, enviado a nuestras consultas en noviembre de 1994 para estudio y seguimiento de diabetes mellitus tipo 2, tras detección en analítica sistemática de la glucemia basal de 143 mg/dl sin clínica cardinal.

TABLA 1. Evolución densitométrica y metabólica

	<i>T-score</i> L <sub>2</sub> -L <sub>4</sub>	<i>T-score</i> C. Femoral	Tratamiento	HbA <sub>1c</sub>
1994	-3,41	-3,4	Se inicia tratamiento con Ca y vitamina D	6,2%
1996	-3,14	-3,41	Ca y vitamina D	5,9%
1997	-2,94	-3,03	Ca y vitamina D	7,3%
1998	-3,24	-3,58	Ca y vitamina D y alendronato	6,3%
1999	-2,58	-3,18	Igual	6,9%
2001	-2,9	-3,3	Igual	7,9%
2003	-2,7	-3,1	Igual	6,8%

### Antecedentes familiares

Sin interés.

### Antecedentes personales

Hábito tabáquico (40 cigarrillos/día). Antecedentes de laparoscopia a los 23 años (?). Hipogonadismo no tratado.

### Exploración física

Peso: 88 kg; talla: 181 cm; IMC = 26,9 kg/m<sup>2</sup>. El aspecto es eunucoide, con ausencia de pilificación facial y corporal, y braza mayor que la talla. ACR: normal, y PA de 120/73 mmHg. El abdomen no presenta megalias. C.CC: 0. 92. La exploración de los genitales evidencia escroto vacío y pene en estadio II de Tanner. Las extremidades son normales.

### Exploraciones complementarias

SOG con 75 g. Basal: 104 mgr%; 120 min: 263 mgr%. Test de glucagón: IRI basal: 13,5 U/I; 6 min: 12,5. HbA<sub>1c</sub>: 5,5%. El colesterol es de 193 mgr%, TGL: 72 mgr%, el colesterol ligado a lipoproteínas de alta densidad (cHDL): 53 mgr%; el colesterol ligado a lipoproteínas de baja densidad (cLDL): 125 mgr%. La microalbuminuria es negativa. El fondo de ojo es normal.

En el examen hormonal destacan: testosterona: 0,1 ng/ml; SHBG: 72,7 pg/ml; FSH: 44,1 mU/ml; hormona luteinizante (LH): 36,8 mU/ml; TSH: 1,2 mU/ml; tiroxina libre (T<sub>4</sub>-L): 1,5 ng/ml; PRL: 6,7 ng/ml. La función adrenal es normal (CLU: 35 mg/24 h). DHEA-S: 2.382 ng/ml. PTH-i: 17 pg/ml; osteocalcina: 2,9 ng/ml.

Otras pruebas complementarias incluyen: cariotipo 46 XY sin otras alteraciones. Densitometría ósea: *T-score* lumbar -3,25, *T-score* femoral. La ecografía testicular pone de manifiesto escroto vacío.

La tomografía axial computarizada (TAC) abdominopélvica no pone de manifiesto estructuras testiculares. Mediante la laparotomía abdominal no se encuentran estructuras testiculares.

### Pregunta 1

¿Qué causas de osteoporosis deben descartarse principalmente en un varón?

- Hipertiroidismo.
- Hipogonadismo.

- Síndrome de Cushing.
- Hiperparatiroidismo primario.
- Todas las anteriores.

### Respuesta

La pérdida de masa ósea ocurre durante el proceso de envejecimiento fisiológico. Se denomina osteoporosis primaria a la osteoporosis resultante de la pérdida ósea asociada con el envejecimiento, y, en las mujeres, la pérdida adicional relacionada con la menopausia. Osteoporosis secundarias son las causadas por otras enfermedades o por la toma crónica de determinados fármacos<sup>27,28</sup>. Las causas secundarias son más frecuentes en mujeres premenopáusicas y en varones. El 64% de las osteoporosis del varón son de causa secundaria<sup>29</sup>. Por ello, en todo varón con osteoporosis hay que descartar siempre causas secundarias.

Las hormonas gonadales desempeñan un importante papel en el mantenimiento de la masa ósea. El déficit de andrógenos/estrógenos en la adolescencia se asocia con descenso de formación ósea, lo que origina no alcanzar el pico de masa ósea. El déficit de andrógenos se ha asociado con un incremento de marcadores de resorción ósea y disminución de marcadores de formación lo que condiciona baja DMO. Asimismo, se ha encontrado una correlación inversa entre valores de testosterona y DMO<sup>30</sup>.

### Pregunta 2

¿Considera que la diabetes mellitus tipo 2 de este paciente incrementa el riesgo de osteoporosis?

- La diabetes mellitus tipo 2 no tiene influencia sobre la masa ósea.
- La diabetes mellitus tipo 2 disminuye la masa ósea a largo plazo.
- La diabetes mellitus tipo 2 aumenta la masa ósea a través de la obesidad.
- Sólo la diabetes mellitus tipo 1 afecta al metabolismo mineral.
- Los estudios actuales ofrecen en este tema resultados controvertidos.

### Respuesta

En la diabetes tipo 2, los datos existentes entre DMO y diabetes son inconsistentes. En la mayoría de los estudios, no existen diferencias entre pacientes con

TABLA 2. Evolución de parámetros metabólicos

	HbA <sub>1c</sub>	Colesterol	Triglicéridos	cHDL	cLDL	Microalbúmina	Tratamiento
03/95	6,2	248	80	41	183	(-)	Metformina y simvastatina
03/96	5,3	223	116	63	137		Metformina
06/98	6	265	59	50	203		Metformina
03/99	6	257	84	46	194	(-)	Metformina
04/00	7	257	90	55	184		Metformina
06/01	6,7	252	77	52	185	(-)	Metformina y atorvastatina
06/02	6,5	175	59	51	112		Metformina y atorvastatina
03/03	7	184	61	54	117	(-)	Metformina y atorvastatina

TABLA 3. Evolución densitométrica

	T-score L2-L4	T-score C. Femoral	Tratamiento
1995	-3,24	-3,25	Testosterona
1997	-2,64	-2,54	Testosterona
1999	-1,67	-2,03	Testosterona
2000	-1,40	-2,20	Testosterona y alendronato
2001	-1,50	-2,10	Igual
2003	-1,40	-2,10	Igual

diabetes tipo 2 o controles<sup>15,16,31</sup>. En algunos estudios, la DMO está aumentada con respecto a los controles, probablemente debido a la obesidad<sup>16</sup>.

### Pregunta 3

¿Cuál es el tratamiento de elección para la osteoporosis de este paciente?

- Testosterona.
- Bifosfonatos.
- Calcitonina.
- Raloxifeno.
- PTH.

### Respuesta

El tratamiento de elección de la osteoporosis secundaria es el tratamiento etiológico; por tanto, la testosterona es el fármaco de elección.

### Evolución

El paciente inicia tratamiento con dieta, ejercicio y 250 mg de enantato de testosterona durante 15 días (1994). Posteriormente se asocia 1.600 mg/metformina durante 24 h y 20 mg/día de simvastatina en marzo de 1995. Desde junio de 2001 sigue tratamiento con 20 mg/día de atorvastatina. En las tablas 2 y 3 se observa evolución metabólica y densitométrica.

### BIBLIOGRAFÍA

1. WHO Study Group. Assessment of fracture risk and its application to screening for menopausal osteoporosis: report of a WHO Study Group. World Health Organ Tech Rep Ser 1994;843:1-129.
2. Kanis JA, Melton LJ, Christiansen C, et al. Bone Miner Res 1994;9:1137-41.
3. NIH Consensus Development Panel on Osteoporosis Prevention, Diagnosis, and Therapy. JAMA 2001;285:785-95.
4. Krakauer JC, McKenna MJ, Buderer NF, Rao DS, Whitehouse FW, Parffit AM. Bone loss and bone turnover in diabetes. Diabetes 1995;44:775-82.
5. López-Ibarra PJ, Campos Pastor MM, Escobar Jiménez F, Serrano Pardo MD, García González A, Luna JD, et al. M Endocr Pract 2001;7:346-51.
6. Craig R, Rowe D, Kream B. Regulation of bone collagen synthesis and procollagen mRNA levels by insulin. Calcif Tissue Int 1984;36:457-61.
7. Muñoz Torres M, Jodar E, Escobar Jiménez F, López Ibarra PJ, Luna JD. Bone mineral density measured by dual X-ray absorptiometry in Spanish patient with insulin-dependent diabetes mellitus. Calcif Tissue Int 1996;58:316-9.
8. Mathiassen B, Nielsen S, Ditsel J, Rodbro P. Long term bone loss in insulin dependent diabetes mellitus. J Int Med 1990; 227:325-7.
9. Miazgoswski T, Czekalski S. A 2-years follow-up study on bone mineral density and markers of bone turnover in patients with long-standing insulin-dependent diabetes mellitus. Osteoporos Int 1998;8:399-403.
10. Lunt H, Florkowski CM, Cundy T, Kendall D, Brown LJ, Elliot JR, et al. A population-based study of bone mineral density in women with longstanding type 1 (insulin dependent) diabetes. Diabetes Res Clin Pract 1998;40:31-8.
11. Liu EY, Wactawski-Wende J, Donahue RP, Dmowchowski J, Hovey K, Quattrin T. Does low bone mineral density start in post-teenage years in with type 1 diabetes? Diabetes Care 2003;26:2365-9.
12. Valerio G, Del Puente A, Exposito del Puente A, Buono P, Mozzillo E, Franzese A. The lumbar bone mineral density is affected by long-term poor metabolic control in adolescents with type 1 diabetes mellitus. Horm Res 2002;58:266-72.
13. Campos Pastor MM, López-Ibarra PJ, Escobar Jiménez F, Serrano Pardo MD, García Cervigón. Intensive insulin therapy and bone mineral density in type 1 diabetes mellitus. A prospective study. Osteoporos Int 2000;11:455-9.
14. Viña Simón E, Bueno Lozano G, Armacia Marresca MI, Ruibai Francisco JL, Fernández Pérez C, Lozano Tonkin C, et al. Densidad mineral ósea en la diabetes mellitus infantojuvenil. An Esp Pediatr 2000;52:507-15.

**Torres E, et al. Edad, diabetes y riesgo de fractura**

15. Tuominen JT, Impivaara O, Puukka P, Ronnema T. Bone mineral density in patients with type 1 and type 2 Diabetes. *Diabetes Care* 1999;7:1196-1200.
16. Leidig-Bruckner G, Ziegler R. Diabetes mellitus a risk for osteoporosis? *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2001;109:493-514.
17. Heath H, Melton LJ, Chu CP. Diabetes mellitus and risk of skeletal fracture. *N Engl J Med* 1980;303:567-70.
18. Kristin K, Nicodemus BA, Folsom AR. Type 1 and type 2 diabetes and incident hip fracture in postmenopausal women. *Diabetes Care* 2001;24:1192-7.
19. Melchior TM, Sorensen H, Torp-Pedersen C. Hip and distal arm fracture rates in peri and postmenopausal insulin-treated diabetic females. *J Int Med* 1994;236:203-8.
20. Miller PD, Bonnick SL. Clinical utility of bone mass measurement in adults: consensus of an international panel. *Semin Arthritis Rheum* 1996;25:361-72.
21. Miller PD, McClung M. Prediction of fracture risk I. Bone Density *Am J Med Sci* 1996;312:257-9.
22. Kanis JA. Diagnosis of osteoporosis and assessment of fracture risk. *Lancet* 2002;359:1929.
23. Miller PD, Zapaolowki C, Kulak CAM, Bilezikian JP. Bone densitometry: the best way to detect osteoporosis and to monitor therapy. *J Clin Endocrinol Metab* 1999;84:1867-71.
24. Barrett-Connor E, Ensrud KE, Harper K, Mason TM, Sashegyi A, Krueger KA, et al. Post hoc analysis of data from the Multiple Outcomes of Raloxifene Evaluation (MORE) trial on the effects of three years of raloxifene treatment on glycemic control and cardiovascular disease risk factors in women with and without type 2 diabetes. *Clin Ther* 2003;25:919-30.
25. Berthezene F. Hormone replacement therapy at menopause in the diabetic woman. *Diabetes Metab* 2001;27:83-6.
26. Burckhardt P. Calcium and vitamin D in osteoporosis supplementation or treatment? *Calcif Tissue Int* 2002;70:74-7.
27. Sneider A, Shane E. Osteoporosis secondary to illnesses and medications. En: Marcus R, Feldman D, Kelsey J, editors. *Osteoporosis*. San Diego: Academic Press, 2001; p. 303-27.
28. Stein E, Shane E. Secondary osteoporosis. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2003;32:115-34.
29. Harper KD, Weber TJ. Secondary osteoporosis: diagnostic considerations. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1998;27:325-48.
30. Marcus R, Leary D, Schneider DL, et al. The contribution of testosterone to skeletal development and maintenance: lesson from the androgen insensitivity syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2000;85:1032-7.
31. Hampson G, Evans C, Pettitt RJ, Evans WD, Woodhead SJ, Peters JR, et al. Bone mineral density, collagen Type 1 alpha 1 genotypes and bone turnover in premenopausal women with diabetes mellitus. *Diabetologia* 1998;41:1314-20.
32. Karlsson C, Obrant KJ, Karlsson M. Pregnancy and lactation confer reversible bone loss in humans. *Osteoporos Int* 2001; 12:828-34.