Laboratorinė medicina.
2018, t. 20, Nr. 3(79), p. 213–218.

Cukriniu diabetu sergančių asmenų biocheminių kaulų metabolizmo rodiklių pokyčiai po inksto transplantacijos

Justina Rauluševičiūtė[1]
Marta Kantauskaitė[2]
Urtė Alavočiūtė[2]
Marius Miglinas[1, 2]

Santrauka

Darbo tikslas. Įvertinti ir palyginti sergančių ir nesergančių cukriniu diabetu asmenų kaulų metabolizmą atspindinčių laboratorinių rodiklių kitimus po inkstų transplantacijos.

Tiriamieji ir metodai. Atliekant šį retrospektyvųjį tyrimą analizuotos pacientų, kuriems 2008–2016 metais Vilniaus universiteto ligoninėje Santaros klinikose buvo atlikta inksto transplantacija, ligos istorijos. Pradinę imtį sudarė 421 asmuo. Tyrime taikyti atmetimo kriterijai: amžius < 18 metų, ankstyvuoju laikotarpiu po transplantacijos atlikta transplantektomija, stebėjimo laikas < 1 metai, po transplantacijos išsivystęs *de novo* cukrinis diabetas. Vertinti tokie rodikliai kaip bendrojo bei jonizuotojo kalcio, neorganinio fosforo, parathormono bei kreatinino koncentracijos kraujyje skirtingu laiku (praėjus 1 savaitei, 1 mėnesiui, 6 mėnesiams, 1 metams bei 5 metams po transplantacijos). Kreatinino reikšmės buvo naudojamos glomerulų filtracijos greičiui apskaičiuoti (aGFG), pasitelkiant MDRD (*Modification of Diet in Renal Disease*) formulę. Dviem grupėms palyginti naudotas Stjudento t testas. Duomenys laikyti statistiškai patikimais, kai p < 0,05. Statistinė analizė atlikta *Microsoft Excel* 2016, *GraphPad Prism* 5 programomis.

Rezultatai. Tiriamuoju laikotarpiu inksto transplantacija atlikta 48 asmenims, sergantiems cukriniu diabetu (CD), ir 273 asmenims, nesergantiems cukriniu diabetu. CD grupėje 40 pacientų buvo diagnozuotas I tipo ir 8 pacientams – II tipo CD. Vidutinis asmenų amžius 42,96 ± 10,03 metai CD ir 41,88 ± 12,92 metai nesergančių CD grupėje (ne CD), p > 0,05. Lyčių pasiskirstymas – vyrų : moterų – 1,09:1 ir 1,28:1, p > 0,05. Vidutinė CD trukmė iki transplantacijos – 23,50 ± 8,39 metai. Naudojant pacientų kreatinino reikšmes visais laikotarpiais bei pasitelkiant MDRD formulę, apskaičiuotas glomerulų filtracijos greitis. Periodu iki 5 metų po transplantacijos inkstų funkcija, vertinama pagal aGFG, abiejų grupių buvo panaši. Ankstyvuoju laikotarpiu (1 savaitė) po transplantacijos CD grupėje jonizuotojo kalcio koncentracija buvo reikšmingai mažesnė (1,11 ± 0,03 mmol/l CD ir 1,28 ± 0,016 mmol/l ne CD grupėje, p < 0,05) ir išliko maža po 6 mėn. (1,16 ± 0,14 mmol/l ir 1,24 ± 0,12 mmol/l; p <0,05). Po 1 metų išryškėjo fosforo koncentracijų skirtumai (1,13 ± 0,22 mmol/l CD grupėje ir 0,98 ± 0,23 mmo/l ne CD grupėje; p <0,05), o jonizuotojo kalcio koncentracijos susilygino; taip pat šiuo laikotarpiu parathormono koncentracija CD sergančių asmenų kraujyje buvo reikšmingai mažesnė nei CD grupės asmenų kraujyje (13,94 ± 2,14 pmol/l ir 22,70 ± 4,06 pmol/l, p < 0,05). Suskirsčius pacientus pagal glomerulų filtracijos greičio grupes, pastebėtos šios tendencijos: jonizuotojo kalcio koncentracija buvo mažesnė cukrinio diabeto gru-

[1] *Vilniaus universiteto Medicinos fakultetas*
Faculty of Medicine, Vilnius University
El. paštas: justina.rauluseviciute@gmail.com

[2] *Vilniaus universiteto ligoninės Santaros klinikų Nefrologijos centras*
Vilnius University Hospital Santaros Clinics, Center of Nephrology

pėje, kai glomerulų filtracijos greitis > 30 ml/min; fosforo ir parathormono koncentracija didėjo mažėjant glomerulų filtracijos greičiui, kuris buvo mažesnis cukrinio diabeto grupėje.

Išvada. Po inkstų transplantacijos cukriniu diabetu sergančių pacientų kraujyje kalcio, parathormono koncentracija buvo statistiškai reikšmingai mažesnė, o fosforo koncentracija didesnė, palyginti su pacientais, kurie nesirgo cukriniu diabetu.

Reikšminiai žodžiai: cukrinis diabetas, inkstų transplantacija, kaulų medžiagų apykaitos pokyčiai, lėtinė inkstų liga.

ĮŽANGA

Su lėtine inkstų liga susiję kaulų ir mineralų apykaitos sutrikimai – tai įvairiose kaulinio audinio funkcijose dalyvaujančių medžiagų apykaitos pakitimai, atsirandantys dėl sutrikusios inkstų veiklos. Progresuojant lėtinei inkstų ligai (LIL) šie sutrikimai gali sukelti negrįžtamus ne tik kaulų struktūros pakitimus, bet ir kitų organizmo sistemų pažeidimus. Reikia pabrėžti, jog šiuolaikinis kaulų ir mineralų apykaitos sutrikimas neapsiriboja laboratorinių rodiklių vertinimu. Dėmesys yra skiriamas ir kraujagyslių kalkėjimui, ir kaulų struktūros pokyčiams, kurie įvertinami atliekant histologinį kaulų tyrimą. Su LIL susiję kaulų apykaitos sutrikimai diagnozuojami nustačius pakitimus vienoje iš trijų grandžių – laboratoriniai rodikliai, minkštųjų audinių kalcifikacija, kaulo biopsija. Tačiau neretai pasitaiko situacijų, kai veikia ne vien LIL sukeliami kaulų medžiagų apykaitos pokyčiai, bet ir kitos lėtinės ligos.

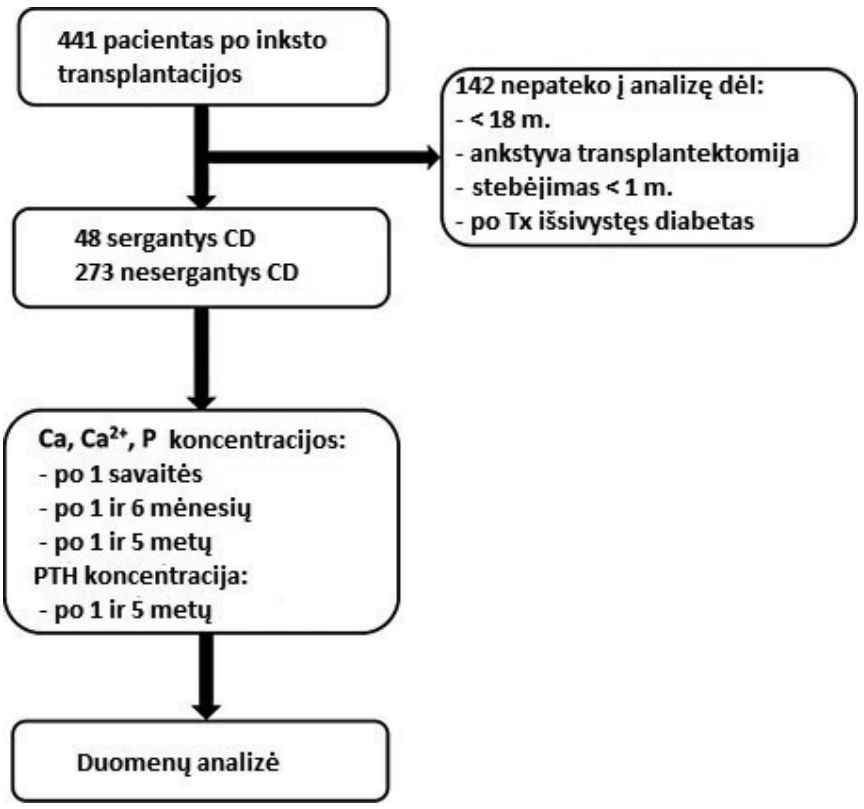
Cukrinis diabetas (CD) yra viena pagrindinių lėtinės inkstų ligos priežasčių [1]. Sergant bet kurio tipo CD taip pat gali pasireikšti mineralų ir kaulų liga, kurios etiopatogenezė nėra iki galo aiški. Sergant CD, kaulų medžiagų apykaitos sutrikimai pasireiškia mažu osteoblastų, skatinančių kaulinio audinio sintezę, skaičiumi ir normaliu ar sumažėjusiu osteoklastų, kurie skatina kaulo ardymą, kiekiu. Taip pat nurodoma, jog hiperglikemija, glikozilinimo produktų (angl. *advanced glycosylation end products*, AGEs) perteklius bei jų sukeliamas oksidacinis stresas slopinamai veikia osteoklastus [2]. Kita priežastis, neigiamai veikianti kaulo struktūrą, yra dažna CD komplikacija – vaskulopatija. Sumažėjus kaulo aprūpinimui krauju, kalcio išskyrimas į kraują iš kaulinio audinio, veikiant parathormonui, yra gerokai mažesnis, dėl ko kraujyje neretai randama hipokalcemija [2–4]. Pastebėta, jog CD sergančių pacientų kraujyje yra sumažėjęs magnio kiekis, o pastarasis atlieka svarbų vaidmenį parathormono sekrecijos mechanizmuose. Taip pat osteoblastai išskiria mažiau osteokalcino, kuris skatina jonizuotojo kalcio kaupimąsi kauliniame audinyje [2]. Bendras šių veiksnių rezultatas – kaulinės masės mažėjimas.

Pirmiau minėtus kaulų medžiagų apykaitos pokyčius sukeliantys veiksniai leidžia manyti, jog CD sergantys pacientai turi didesnę riziką patirti kaulų lūžius. Mokslinėje literatūroje yra nurodoma, jog sergant I tipo CD kaulų lūžių rizika yra 2 kartus, o šlaunikaulio galvos lūžio rizika – net 5–6 kartus didesnė negu bendroje populiacijoje. Sergant II tipo CD, šlaunikaulio galvos lūžio rizika yra 40–70 % didesnė, palyginti su bendra populiacija [5].

Atsižvelgiant į tai, jog tam tikri kaulų medžiagų apykaitos sutrikimai (pvz., kaulų ir mineralų liga) yra dažnesni cukriniu diabetu sergantiems pacientams, kartu sergantiems ir lėtine inkstų liga, vertėtų įvertinti, kas nutinka po inksto transplantacijos. Žinoma, jog po transplantacijos pagerėja inkstų funkcija, dėl to galima tikėtis gerėjančios kaulų ir jį sudarančių mineralų apykaitos. Tačiau pacientai vartoja imuninę sistemą slopinančius vaistus, kurie pasižymi neigiamu poveikiu kaulinėms struktūroms. Ši dvilypė situacija skatina įvertinti, kokie pokyčiai vyksta po transplantacijos, kaip CD veikia biocheminius kaulų medžiagų apykaitos rodiklius, kokių kitimų galima tikėtis.

TIRIAMIEJI IR METODAI

Į retrospektyvųjį ligos istorijų analizės tyrimą įtraukti pacientai, kuriems 2008–2016 metais buvo atlikta inksto



1 pav. **Pacientų įtraukimo į tyrimą apibendrinimas**
Fig. 1. **Data selection flowchart**

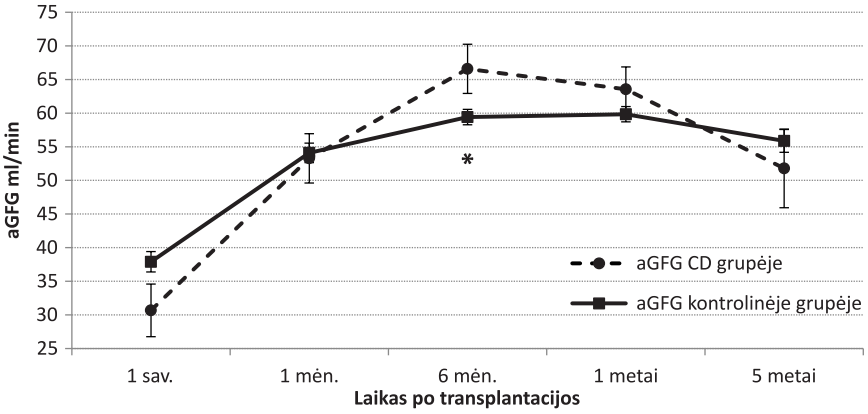
transplantacija Vilniaus universiteto ligoninėje Santaros klinikose. Pradinę imtį sudarė 421 asmuo. Tyrime taikyti atmetimo kriterijai: amžius < 18 metų, ankstyvuoju laikotarpiu po transplantacijos atlikta transplantektomija, stebėjimo laikas < 1 metai, po transplantacijos išsivystęs *de novo* cukrinis diabetas. Vertinti tokie rodikliai kaip bendrojo bei jonizuotojo kalcio, neorganinio fosforo, parathormono bei kreatinino koncentracijos kraujyje skirtingu laiku (praėjus 1 savaitei, 1 mėnesiui, 6 mėnesiams, 1 metams bei 5 metams po transplantacijos). Kreatinino reikšmės buvo naudojamos glomerulų filtracijos greičiui apskaičiuoti, pasitelkiant MDRD (angl. *Modification of Diet in Renal Disease*) formulę. Pacientų atrankos procesas apibendrintas 1 paveiksle. Siekiant palyginti dvi grupes (cukrinio diabeto grupė ir ne cukrinio diabeto grupė/kontrolė – toliau CD ir ne CD/kontrolė) ir išskirti galimus rizikos veiksnius, buvo naudotas Stjudento t testas. Rezultatai vertinti kaip statistiškai patikimi, jeigu $p < 0,05$. Statistinė analizė atlikta naudojantis *Excel 2016*, *GraphPad Prism* 5 programomis.

REZULTATAI

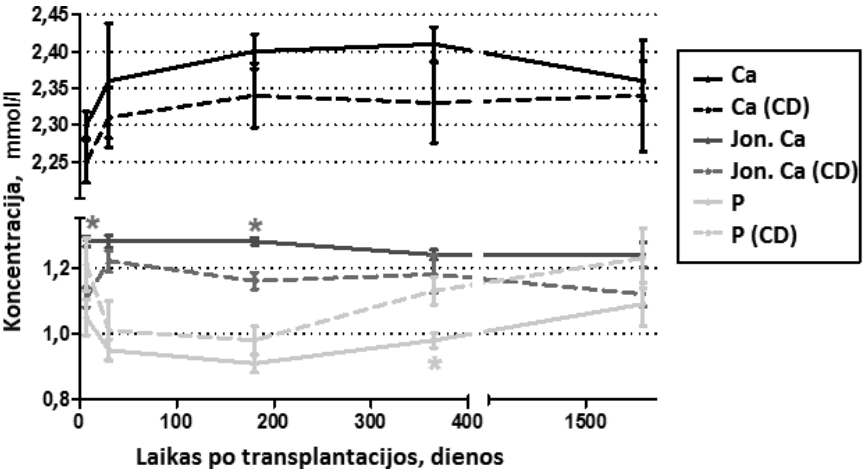
2008–2016 metais 441 pacientui buvo atlikta inksto transplantacija. Galutinę imtį sudarė 48 CD sergantys pacientai ir 273 CD nesergantys pacientai. 142 pacientai į tyrimą buvo neįtraukti esant vienam iš atmetimo kriterijų (1 pav.). Reikšmingo amžiaus skirtumo tarp dviejų grupių nebuvo (42,96 ± 10,03 m. CD ir 41,88 ± 12,92 m. kontrolinėje grupėje, $p > 0,05$). Lyčių pasiskirstymas tarp grupių buvo tolygus, vyrų ir moterų santykis – 1,09 : 1 CD ir 1,28 : 1 kontrolinėje grupėje, $p > 0,05$. Vidutinė CD trukmė iki inksto transplantacijos buvo 23,50 ± 8,39 metų.

Transplantato funkcija buvo vertinama nustatant kreatinino koncentraciją ir remiantis ja apskaičiuojant glomerulų filtracijos greitį pagal MDRD formulę. Penkerių metų laikotarpiu nebuvo rasta reikšmingo skirtumo tarp inksto funkcijos tiriamosiose grupėse. Šie pokyčiai pateikti 2 paveiksle.

Biocheminiai rodikliai, kurie atspindi kaulų medžiagų apykaitą, tarp grupių išsiskyrė savo reikšmėmis. Praėjus savaitei po inksto transplantacijos, jonizuotojo kalcio koncentracija CD grupėje buvo gerokai mažesnė nei kontrolinėje grupėje (1,11 ± 0,03 mmol/l ir 1,28 ± 0,016 mmol/l, $p < 0,05$). Panašūs



2 pav. **Apskaičiuoto glomerulų filtracijos greičio (aGFG) kitimai tarp grupių po inksto transplantacijos**
*Nurodo statistiškai reikšmingą skirtumą tarp grupių ($p < 0,05$)
Fig. 2. **Changes in eGFR after transplantation between the groups**
*Represents statistically significant difference between two groups ($p<0.05$)



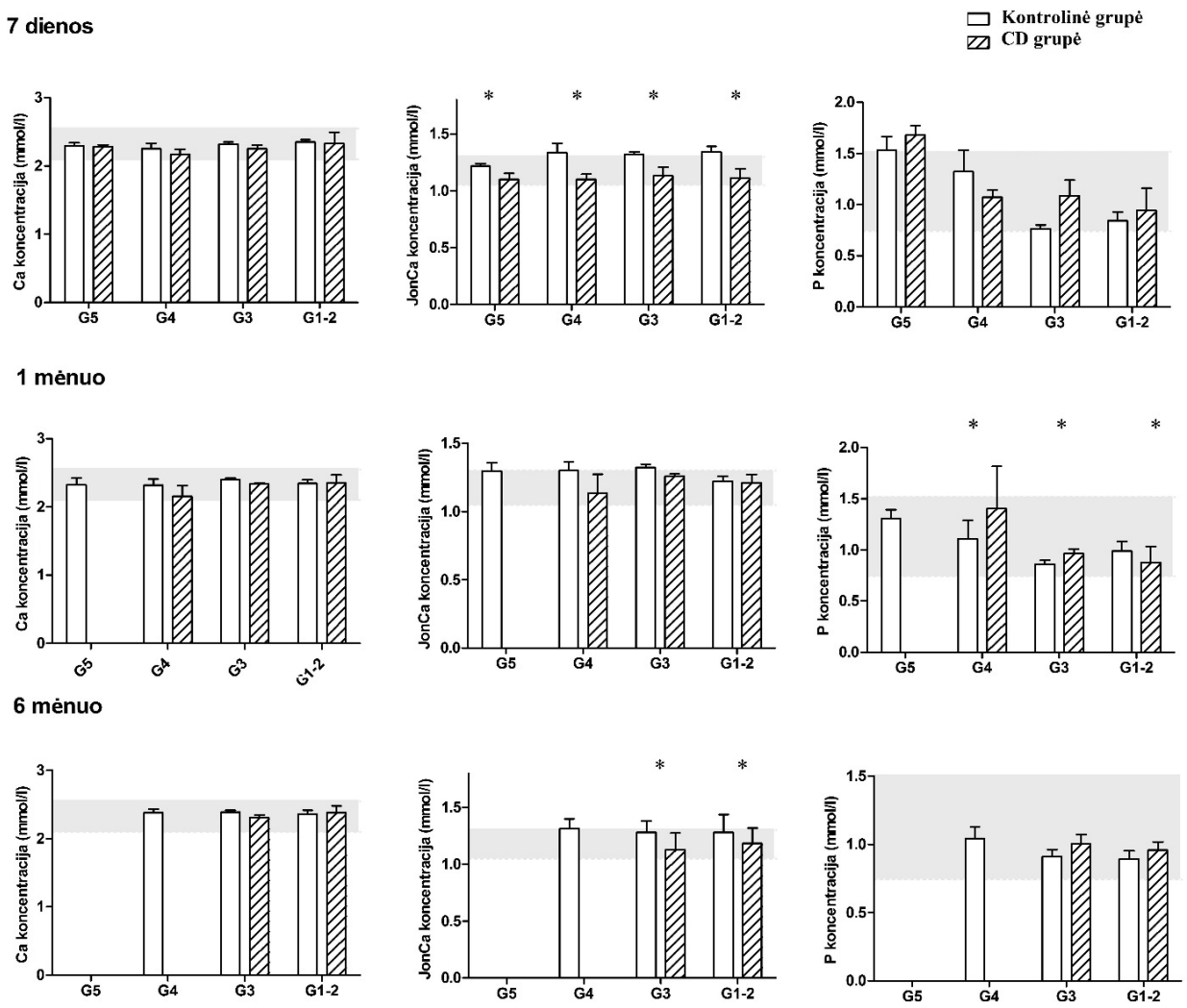
3 pav. **Biocheminių kraujo rodiklių, atspindinčių kaulų metabolizmą, pokyčiai 5 metų laikotarpiu tarp dviejų lyginamų grupių**
*Nurodo statistiškai reikšmingą skirtumą tarp lyginamų grupių ($p < 0,05$)
Fig. 3. **Changes of biochemical factors representing bone metabolism over 5-year period in the two groups**
*Represents statistically significant difference between two groups ($p<0.05$)

pokyčiai buvo ir po 6 mėnesių: 1,16 ± 0,14 mmol/l CD grupėje ir 1,24 ± 0,12 mmol/l kontrolinėje grupėje, $p < 0,05$. Bendrojo kalcio (Ca) koncentracijos tais pačiais laikotarpiais buvo: 2,30 ± 0,25 mmol/l kontrolinėje grupėje ir 2,25 ± 0,18 mmol/l CD grupėje po 1 sav.; 2,40 ± 0,27 mmol/l kontrolinėje ir 2,34 ± 0,24 mmol/l CD grupėje po 6 mėn. ($p > 0,05$). Neorganinio fosforo (P) koncentracijos po 1 savaitės ir po 1 bei 6 mėnesių buvo: 1,05 ± 0,54 mmol/l kontrolinėje ir 1,21 ± 0,44 mmol/l cukrinio diabeto grupėje po 1 sav.; 0,95 ± 0,34 mmol/l nesergančių CD ir 1,01 ± 0,53 mmol/l sergančių CD grupėje po 1 mėn.; 0,91 ± 0,22 mmol/l kontrolinėje ir 0,98 ± 0,19 mmol/l CD grupėje po 6 mėnesių ($p > 0,05$).

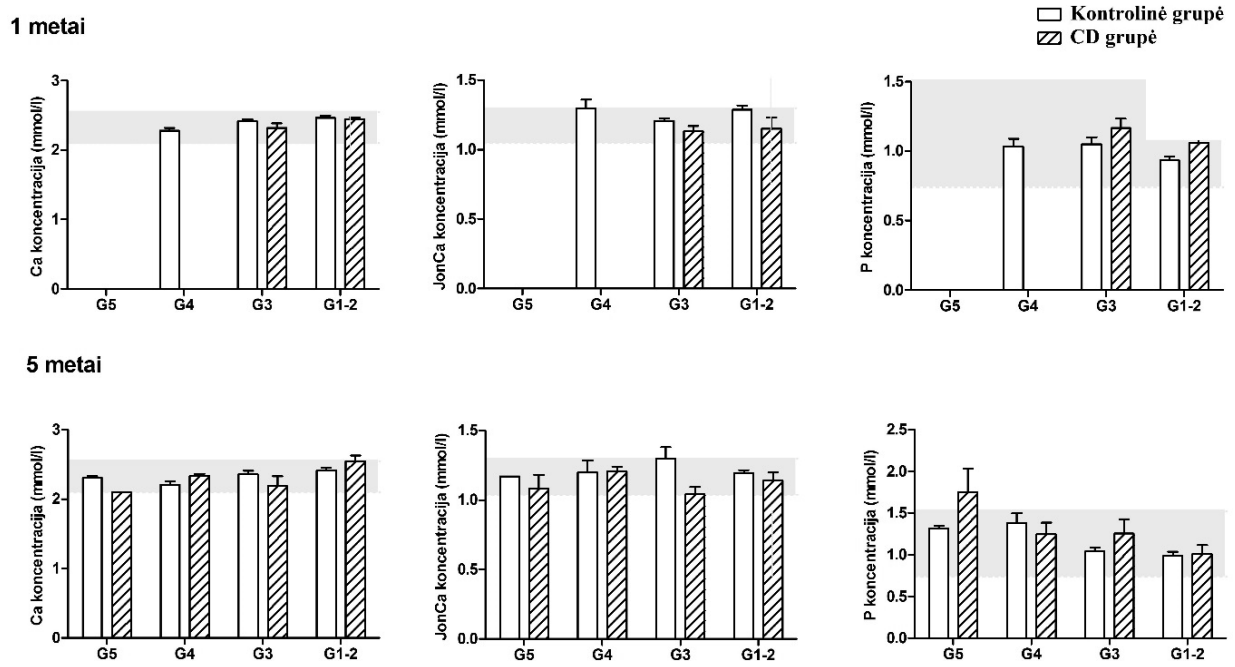
Praėjus 1 metams po transplantacijos, neorganinio fosforo koncentracija kraujyje buvo statistiškai patikimai didesnė CD grupėje: 1,13 ± 0,22 mmol/l CD ir 0,98 ± 0,23 mmol/l kontrolinėje grupėje; $p < 0,05$ (3 pav.).

Parathormono (PTH) koncentracija kraujyje matuota po transplantacijos praėjus 1 ir 5 metams. Po pirmųjų metų PTH koncentracija buvo 13,94 pmol/l (9,6–36,9) CD pacientų grupėje ir 22,70 pmol/l (8,94–393) kontrolinėje grupėje, $p < 0,05$. Po 5 metų PTH koncentracijos grupėse buvo: 22,70 pmol/l (9,84–180,3) kontrolinėje grupėje ir 20,30 pmol/l (8,03–128,7) cukriniu diabetu sergančių pacientų grupėje ($p > 0,05$).

Siekiant atmesti inkstų funkcijos pokyčius kaip veiksnį, galėjusį lemti pirmiau minėtų kaulų medžiagų apykaitos laboratorinių rodiklių pokyčius, visi tiriamieji buvo suskirstyti į grupes pagal aGFG (apskaičiuotą glomerulų filtracijos greitį) remiantis KDIGO gairėmis. Pastebėjome, kad anksčiau rasti kaulų medžiagų apykaitos



4 pav. **Kalcio, jonizuotojo kalcio bei fosforo koncentracijų kitimai 1 sav.–6 men. laikotarpiu**
*Atspindi statistiškai reikšmingą skirtumą tarp grupių, $p < 0,05$
Fig. 4. **Changes in total calcium, ionized calcium and inorganic phosphorus concentrations over 1 week – 6-month period**
*Represents statistically significant difference in concentrations between two groups



5 pav. **Ca, Jon. Ca, P koncentracijų kitimai 1–5 m. laikotarpiu pagal aGFG grupes**
Fig. 5. **Changes in Ca, Ion. Ca, P concentrations during 1–5 year period after transplantation, corrected for eGFR**

biocheminių rodiklių pokyčiai išlieka pakitę tarp grupių nepriklausomai nuo inkstų funkcijos. Jonizuotojo kalcio koncentracijos po 1 sav. išliko mažesnės cukriniu diabetu sergančių pacientų grupėje esant visoms LIL stadijoms. Neorganinio fosforo koncentracijos kraujyje po 1 mėn. išliko reikšmingai didesnės cukrinio diabeto grupėje bei didėjo mažėjant aGFG. Priešingai nei po 1 savaitės, jonizuotojo kalcio koncentracijos CD grupės pacientų kraujyje po 6 mėnesių buvo reikšmingai mažesnės nei kontrolinėje grupėje, kai aGFG buvo didesnis nei 30 ml/min (4 pav.).

Tiriant kalcio, jonizuotojo kalcio bei neorganinio fosforo rodiklius laikotarpiu nuo 1 iki 5 metų, buvę grupių skirtumai išnyksta (5 pav.).

REZULTATŲ APTARIMAS IR DISKUSIJA

Šio tyrimo metu vertinta CD įtaka biocheminiams kaulų medžiagų apykaitos rodikliams po inksto transplantacijos. Nustatyta, jog CD sergančių pacientų kraujyje vyrauja mažesnė jonizuotojo kalcio koncentracija ankstyvuoju laikotarpiu po transplantacijos, o bendrojo kalcio koncentracija tarp grupių reikšmingai nesiskiria. Tai galima aiškinti anijonų tarpo pokyčiais. Remiantis mokslinių tyrimų rezultatais, CD sergančių pacientų kraujyje anijonų tarpas paprastai yra didesnis nei CD nesergančių pacientų. Jonizuotojo kalcio koncentracija yra atvirkščiai proporcinga anijonų tarpui kraujyje, todėl jo koncentracija cukriniu diabetu sergančių pacientų kraujyje gali būti mažesnė [6]. Maryam Ghodsi ir kiti 2016 metais pastebėjo, kad jonizuotojo kalcio kiekis kraujyje gali sumažėti dėl parathormono išskyrimo sutrikimų bei dėl sumažėjusio kaulų osteoklastų aktyvumo sergant CD, o tai lemia sumažėjusias aktyviai naudojamo ir biologiškai prieinamo jonizuotojo kalcio koncentracijas kraujyje [2]. Mūsų tyrimo metu aptikta mažesnė sergančių CD pacientų parathormono koncentracija (matuojant PTH po 1 ir 5 metų po inksto transplantacijos) sutampa su M. Ghodsi ir kitų autorių 2016 m. atlikto tyrimo rezultatais, kad CD pacientų kraujyje PTH koncentracija yra mažesnė negu CD nesergančių asmenų [2]. Magnis yra kitas kaulų metabolizmą atspindintis mikroelementas, būtinas PTH sekrecijai, palengvinantis jo išskyrimą. Mažesnė magnio koncentracija kraujyje gali būti mažesnės CD sergančių asmenų parathormono koncentracijos priežastis, o dėl mažesnės PTH koncentracijos mažėja ir jonizuotojo kalcio koncentracija kraujyje [7–9].

Mūsų atlikto tyrimo duomenimis, neorganinio fosforo koncentracija CD grupės tiriamųjų kraujyje buvo didesnė, palyginti su kontroline grupe. Nurodoma, kad CD yra rizikos veiksnys hiperfosfatemijai išsivystyti [10]. Taip pat aprašoma, kad CD sergančio asmens kauliniame audinyje vyrauja osteolizė, kurios metu greta kitų mineralų į kraują yra išskiriamas neorganinis fosforas. Pastebėta, jog laisvojo fosforo kiekiai kraujyje yra tiesiogiai proporcingi anijonų tarpui, kuris, kaip jau minėta, yra didesnis CD pacientų [11].

Svarbu paminėti kelis šio tyrimo trūkumus. Duomenys analizuoti retrospektyviai, dalis pacientų nebuvo įtraukti į tyrimą nesant pakankamai duomenų ligos istorijose. Į tyrimą nebuvo įtraukti keli papildomi kaulų ir mineralų apykaitoje dalyvaujantys rodikliai, pavyzdžiui, magnio koncentracija bei šarminė fosfatazė. Tyrimo stiprybė – pateikti vieno didžiausių Lietuvos nefrologijos centrų duomenys, vertintas ilgalaikis rodiklių kitimas ir jo įtaka transplantuoto inksto funkcijai.

IŠVADOS

Šis tyrimas parodė, jog CD sergančių pacientų kraujyje ankstyvuoju laikotarpiu po transplantacijos vyrauja sumažėjusi biologiškai prieinamo jonizuotojo kalcio koncentracija, padidėjusi neorganinio fosforo koncentracija, o parathormono koncentracija yra sumažėjusi. Panaši tendencija išlieka ir vėlesniu laikotarpiu po inksto transplantacijos.

Siekiant įvertinti, kokią įtaką turi mūsų nustatyti biocheminių rodiklių skirtumai, reikalingos ilgalaikės studijos, apimančios visą kaulų ir mineralų metabolizmo sutrikimų spektrą. ◆

Gauta: 2018 04 26
Priimta spaudai: 2018 09 28

Summary

CHANGE IN THE BIOCHEMICAL MARKERS OF BONE METABOLISM AMONG DIABETIC PATIENTS AFTER KIDNEY TRANSPLANTATION

Justina Rauluševičiūtė, Marta Kantauskaitė, Urtė Alavočiūtė, Marius Miglinas

Background. Both types of diabetes mellitus (DM) cause alterations in bone metabolism, which are more pronounced as the renal function declines. Renal transplantation, on the other hand, improves bone condition. However, less is known about the changes in patients with DM.

Aim. We aimed to evaluate the changes of biochemical factors playing crucial role in bone and mineral disorder and to compare them between diabetics and non-diabetics.

Material and methods. We conducted a retrospective analysis of demographic and clinical data of 421 patients who underwent kidney transplantation in Vilnius University Hospital Santaros clinics 2008–2016. 48 patients had diabetes and 273 were non-diabetics. We excluded patients who were younger than 18 years, underwent transplantectomy during early period, developed new onset diabetes after transplantation (NODAT) or were lost during follow up. Concentrations of ionized calcium, total calcium, inorganic phosphorus, potassium, PTH, creatinine and other factors were evaluated at five different times (1 week, 1 month, 6 months, 1 year and 5 years after transplantation). Creatinine values were needed to calculate glomerular filtration rate by using MDRD (*Modification of Diet in Renal Disease*) formula. Unpaired two-sided Student's t-test was used to compare two groups. A p-value <0.05 was considered statistically significant. Statistical analysis was generated using Microsoft Excel 2016 and GraphPad Prism 5.

Results. The average age of diabetic group was 42.96±10.03 yrs. and 41.88±12.92 yrs. of non-diabetic group, p>0.05. Gender ratio (male:female) was 1.09:1 and 1.28:1, in diabetics and non-diabetics respectively, p>0.05. Kidney function remained similar between the groups during study period. Starting the first week after transplantation, ionized calcium concentration was 1.11±0.03 mmol/L in diabetics, whereas in non-diabetics it was 1.28±0.016 mmol/L, p<0.05. Similar distribution was seen after six months (1.16±0.14 mmol/L vs 1.24±0.12 mmol/L, p<0.05). Later on, differences in inorganic phosphorus and PTH concentrations were observed (1.13±0.22 mmol/L vs 0.98±0.23 mmol/L and 13.94±2.14 pmol/L vs 22.70±4.06 pmol/L, p<0.05, in diabetics and non-diabetics, respectively). Corrected for GFR, these changes remained the same between two groups, excluding the effect of renal function deterioration.

Conclusions. Following renal transplantation diabetic patients had significantly lower calcium, PTH and higher phosphorus concentrations.

Keywords: diabetes mellitus, kidney transplantation, bone metabolism changes, chronic kidney disease.

LITERATŪRA

1. Diabetes and chronic kidney disease. National Kidney Foundation [Internet] 2016. Available from: https://www.kidney.org/news/newsroom/factsheets/Diabetes-And-CKD. [Cited 2018 Feb 19].
2. Ghodsi M, Larijani B, Keshtkar AA, Nasli-Esfahani E, Alatab S, Mohajeri-Tehrani MR. Mechanisms involved in altered bone metabolism in diabetes: a narrative review. J Diabetes Metab Disord 2016; 15: 52.
3. Ivers RQ, Cumming RG, Mitchell P, Peduto AJ. Diabetes and risk of fracture: The Blue Mountains Eye Study. Diabetes Care 2001; 24(7): 1198–203.
4. Danese MD, Kim J, Doan QV, Dylan M, Griffiths R, Chertow GM. PTH and the risks for hip, vertebral, and pelvic fractures among patients on dialysis. Am J Kidney Dis 2006; 47(1): 149–56.
5. Sellmeyer DE. Skeletal metabolism, fracture risk, and fracture outcomes in type 1 and type 2 diabetes. Diabetes 2016; 65(7): 1757–66.
6. Fogh-Andersen N, McNair P, Møller-Petersen J, Madsbad S. Serum calcium fractions in diabetes mellitus. Clin Chem 1982; 28(10): 2073–6.
7. Suneja M. Hypocalcemia. Medscape [Internet], July 26, 2016. Available from: http://emedicine.medscape.com/article/241893-overview#a6. [Cited 2017 May 10].
8. Liamis G, Liberopoulos E, Barkas F, Elisaf M. Diabetes mellitus and electrolyte disorders. World J Clin Cases 2014; 2(10): 488–96.
9. Vetter T, Lohse MJ. Magnesum and the parathyroid. Curr Opin Nephrol Hypertens 2002; 11(4): 403–10.
10. Imtiaz R, Hawken S, McCormick BB, Leung S, Hiremath S, Zimmermann DL. Diabetes mellitus and younger age are risk factors for hyperphosphatemia in peritoneal dialysis patients. Nutrients 2017; 9(2): 152.
11. Kebler R, McDonald FD, Cadnapaphornhai P. Dynamic changes in serum phosphorus levels in diabetic ketoacidosis. Am J Med 1985; 79(5): 571–6.