

Сахарный диабет и остеопороз: патогенетическая связь и современные принципы лечения

Т.Ю. Демидова, ORCID: 0000-0001-6385-540X, t.y.demidova@gmail.com

В.М. Плахотняя✉, ORCID: 0000-0003-3826-0935, vplahotnyaya@gmail.com

Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова; 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1

Резюме

Сахарный диабет (СД) является известным фактором риска развития остеопороза (ОП) и повышенного риска переломов. Активное изучение взаимосвязи между СД и здоровьем костной ткани показало, что СД 1-го и СД 2-го типа по-разному влияют на минеральную плотность кости (МПК). Центральным звеном патогенеза развития повышенной ломкости костей у пациентов с СД 1-го типа считается нарушение активности и дифференцировки остеобластов. В свою очередь, гиперинсулинемия, характерная для СД 2-го типа, наоборот, способствует делению и дифференцировке остеобластов и повышению показателя МПК. Однако более высокие показатели МПК у пациентов с СД 2-го типа не являются благоприятным изменением, так как сочетаются с замедлением костного метаболизма. В результате не происходит качественного ремоделирования кости, и прочность костей закономерно уменьшается при высокой МПК. Несмотря на эти различия, СД 1-го и СД 2-го типа имеют общие пути патогенеза, которые приводят к повышенной ломкости костей (например, неферментативное гликирование коллагена костного матрикса и увеличение концентрации склеростина, блокирующего сигнальный путь Wnt). В этом обзоре авторы обсуждают современные данные об эпидемиологии и патогенезе ОП при СД, а также останавливаются на практических вопросах клиники, диагностики, стратификации риска переломов и лечения данной группы пациентов. Отдельное внимание уделяется эффектам, которые оказывают основные сахароснижающие препараты и противоостеопоретические лекарственные средства на костную ткань.

Ключевые слова: сахарный диабет, остеопороз, здоровье кости, FRAX, эпидемиология, патогенез

Для цитирования: Демидова Т.Ю., Плахотняя В.М. Сахарный диабет и остеопороз: патогенетическая связь и современные принципы лечения. *Медицинский совет*. 2021;(7):96–107. doi: 10.21518/2079-701X-2021-7-96-107.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Diabetes mellitus and osteoporosis: pathogenetic relationship and current principles of treatment

Tatiana Y. Demidova, ORCID: 0000-0001-6385-540X, t.y.demidova@gmail.com

Viktoria M. Plakhotnyaya✉, ORCID: 0000-0003-3826-0935, vplahotnyaya@gmail.com

Pirogov Russian National Research Medical University; 1, Ostrovityanov St., Moscow, 117997, Russia

Abstract

Diabetes mellitus (DM) is a well known risk factor for osteoporosis and an increased risk of fractures. A lot of data has been published about the relationship between diabetes and bone health. DM type 1 and DM type 2 have different effects on bone mineral density (BMD). The central link in pathogenesis of bone fragility in patients with DM type 1 is a violation of the activity and differentiation of osteoblasts. On the contrary, hyperinsulinemia in DM type 2 activates the division and differentiation of osteoblasts and contributes to an increase in BMD. However, Higher BMD values in patients with DM type 2 are combined with slowdown in bone metabolism. As the result, high-quality bone remodeling does not occur. And bone strength decreases despite the high BMD. Despite the differences, DM type 1 and DM type 2 have common pathogenic pathways, that lead to increased bone fragility. For example, non-enzymatic glycation of bone matrix collagen and increase in concentration of sclerostin, which blocks the Wnt signaling pathway. In this review, we will analyze current data about epidemiology and pathogenesis of osteoporosis in DM and discuss the practical issues of the clinic, diagnosis, stratification of fracture risk and treatment. Special attention will be paid to the effects of glucose-lowering and anti-osteoporotic drugs on bone tissue.

Keywords: diabetes mellitus, osteoporosis, bone health, FRAX, epidemiology, pathogenesis

For citation: Demidova T.Y., Plakhotnyaya V.M. Diabetes mellitus and osteoporosis: pathogenetic relationship and current principles of treatment. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2021;(7):96–107. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2021-7-96-107.

Conflict of interest: the authors declare no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

Остеопороз (ОП) – это системное заболевание, при котором за счет уменьшения костной массы и нарушения микроархитектоники снижается прочность костей и повышается риск переломов при минимальной травме [1, 2]. Патологические переломы на фоне ОП могут возникнуть при падении с высоты собственного роста, неловком движении, поворотах, кашле, чихании и даже без видимого травматического вмешательства [2].

ОП является полиэтиологическим заболеванием. Его развитие и скорость прогрессирования зависят от генетической предрасположенности, образа жизни, физической активности, возраста пациента, приема некоторых лекарственных средств (ЛС) и наличия сопутствующих заболеваний [1, 2]. Среди таких заболеваний, негативно влияющих на прочность костей, особенно выделяется сахарный диабет (СД) [1]. И хотя СД 1-го и СД 2-го типа влияют на минеральную плотность кости (МПК) по-разному, они имеют общие патогенетические пути, которые приводят к ломкости костей и значительно повышают риск переломов [1].

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

ОП – одно из наиболее распространенных заболеваний костей, которым болеют около 200 млн человек во всем мире [3]. В России ОП страдают примерно 14 млн человек и еще 20 млн имеют остеопению [2], а у 40% пациентов с ОП в течение жизни развивается патологический перелом [3]. Наиболее типичные переломы в данной группе пациентов – это переломы проксимального отдела бедренной кости, лучевой кости и переломы тел позвонков. Кроме того, при ОП распространены переломы других крупных костей скелета, например костей таза, ребер, грудины, голени и плечевой кости [2].

Установлено, что СД 1-го и СД 2-го типа достоверно увеличивают относительный риск развития переломов в 1,51 и 1,22 раза соответственно по сравнению с людьми без диабета [3, 4].

Пациенты с СД 1-го типа часто имеют низкую МПК и больший риск развития остеопоретических переломов всех локализаций, особенно проксимального отдела бедренной кости [5]. Согласно данным недавних мета-анализов, наличие СД 1-го типа связано с увеличением риска перелома шейки бедра в 4,5–5,5 раза, а по результатам некоторых исследований – даже в 6–7 раз по сравнению с контрольной группой без СД [3, 4]. Риск остеопоретических переломов закономерно увеличивается с возрастом пациента и длительностью течения СД [3]. Но интересно, что по результатам когортного исследования Health Improvement Network ($n = 334\,266$, возраст пациентов от 0 до 89 лет, медиана наблюдения 4,7 лет) риск случайного перелома любой локализации у пациентов с СД 1-го типа увеличивался во всех возрастных группах независимо от пола пациента по сравнению с лицами без диабета. Было установлено, что женщины с СД 1-го типа в возрасте 40–49 лет имеют самый высокий риск любых переломов – на 82% выше, чем у женщин без диабета в этом возрасте.

Мужчины в возрасте 60–69 лет с СД 1-го типа также имеют вдвое больший риск перелома любой локализации по сравнению с мужчинами без диабета в той же возрастной группе. Авторы исследования пришли к выводу, что риск переломов при СД 1-го типа увеличивается уже на ранних этапах и сохраняется высоким на протяжении всей жизни [1].

В отличие от лиц с СД 1-го типа, многие пациенты с СД 2-го типа имеют нормальную или даже высокую МПК, однако риск переломов любой локализации у них в 3 раза выше, чем в общей популяции [5]. Результаты исследований подтверждают, что СД 2-го типа является фактором повышенного риска переломов и у пациентов с низкой МПК [4]. Учитывая высокую распространенность СД 2-го типа именно в старшей возрастной группе, следует обратить внимание на результаты исследования A.V. Schwartz et al. ($n = 9\,654$) [6]. Было обнаружено, что у женщин с СД 2-го типа старше 40 лет риск переломов позвоночника и шейки бедра выше, чем у женщин без диабета – на 30% и 82% соответственно [1]. А в исследовании японских авторов ($n = 1\,951$) также было показано, что пожилые мужчины с СД 2-го типа имеют больший риск остеопоретических переломов по сравнению с мужчинами с нормогликемией (HR = 2,76; 95% ДИ: 1,17–6,50 при глюкозе плазмы натощак ≥ 126 мг/дл (≥ 7 ммоль/л); HR = 2,49; 95% ДИ: 1,07–5,77 при HbA1c $\geq 6,5\%$) [7].

За последние годы были получены данные многих крупных хорошо спланированных исследований, включающих разные популяции людей, которые подтверждают, что пациенты с СД как 1-го, так и 2-го типа имеют повышенный риск переломов [1]. Эта ситуация усугубляется нарушением заживления переломов. Изменения в метаболизме костей и развитие микрососудистых осложнений могут продлить время заживления на 87%. Кроме того, пациенты с СД предрасположены к повышенному риску инфекционных осложнений, отсроченного закрытия операционных ран и периоперационных сердечно-сосудистых событий [8]. Все эти факторы следует учитывать при ведении пациентов с СД.

ПАТОГЕНЕЗ

Сахарный диабет 1-го типа, остеопороз и повышенный риск переломов

Хорошо известно, что ремоделирование кости зависит от точного баланса между процессами образования, выполняемой остеобластами, и процессами резорбции, вызванной остеокластами. У пациентов с СД 1-го типа можно обнаружить множественные изменения клеточных и гуморальных факторов, которые участвуют в ремоделировании кости. В итоге этот баланс нарушается [3].

Центральным звеном патогенеза развития повышенной ломкости костей у пациентов с СД 1-го типа считается нарушение активности и дифференцировки остеобластов. Об этом свидетельствует снижение маркера костеобразования N- и C-терминальных пропептидов проколлагена I типа (PINP и PICP), остеокальцина (OC) у пациентов с СД 1-го типа [3, 4]. В исследованиях на животных моделях были получены данные о том, что СД 1-го типа влияет не только на функцию, но и на самые ранние этапы дифференцировки остеобластов.

Дефект формирования специализированных клеток можно выявить уже на уровне мезенхимальных стволовых клеток (МСК) и клеток – предшественников остеобластов в виде снижения их общего количества за счет усиления апоптоза [3]. Кроме того, в своем исследовании A. Dienelt et al. продемонстрировали, что гипергликемия снижает способность эмбриональных стволовых клеток к самообновлению и нарушает дифференцировку остеобластов и остеокластов [9]. В основе же этих нарушений при СД 1-го типа могут лежать нарушения экспрессии транскрипционных факторов Runx2 и Dlx5. Важно отметить, что назначение инсулинотерапии способствует повышению уровней этих факторов до референсных значений, а также увеличению концентрации ОС в крови [3].

Абсолютная недостаточность инсулина у пациентов с СД 1-го типа сочетается с низким уровнем инсулиноподобного фактора роста 1 (IGF-1). Недостаток инсулина и других анаболических гормонов поджелудочной железы, а также низкий уровень IGF-1 подавляют терминальную дифференцировку МСК в остеобласты и способствуют снижению активности последних. Это приводит к чрезмерному накоплению пиковой массы кости у людей с СД 1-го типа, а при отсутствии адекватной заместительной терапии тормозит рост костей скелета в молодом возрасте [8].

Еще одним фактором, влияющим на дифференцировку остеобластов, является белок склеростин. Этот пептид секретируется остеоцитами и ингибирует активность остеобластов, блокируя сигнальный путь Wnt. Склеростин также активирует остеокласты, стимулируя высвобождение лиганда рецептора-активатора ядерного фактора κ B (RANKL) [3, 4]. Повышенные уровни склеростина в сыворотке крови пациентов с СД 1-го типа, по-видимому, связаны с гипергликемией [4]. Предполагается, что склеростин играет ключевую роль в формировании качества кости у пациентов с СД 1-го типа [3].

Несмотря на то что склеростин оказывает стимулирующее действие на остеокласты и их повышенная активность была отмечена в некоторых экспериментальных исследованиях, в целом у пациентов с СД 1-го типа отмечается не увеличение, а снижение костной резорбции [3, 4]. Об этом свидетельствуют низкие уровни сывороточных маркеров разрушения костной ткани, например С-концевого телопептида коллагена I типа (СТХ) [3]. Поэтому ключевую роль в развитии повышенной ломкости костей у пациентов с СД 1-го типа играет именно нарушение костеобразования, а не повышение резорбции кости.

Качество кости кроме ее клеточных элементов также определяет ее матрикс. Конечные продукты гликирования (AGEs) включаются в состав костей путем неферментативного гликирования коллагена. Накапливаясь в костном матриксе, AGEs (например, пентозидин) образуют неферментные поперечные связи между фибриллами коллагена и препятствуют образованию полезных ферментативных поперечных сшивок. Результаты исследования T. Neumann (n = 128) демонстрируют, что высокие сывороточные уровни пентозидина у пациентов с СД 1-го типа связаны с увеличенным риском переломов, и в первую очередь с переломами шейки бедра, вне зависимости от МПК или наличия

других факторов риска [10]. AGEs способны оказывать влияние на дифференцировку и функции остеокластов и остеобластов, а также вызывать апоптоз последних [3, 4].

C. Sanches et al. считают, что основными факторами, способствующими усиленному образованию и накоплению AGEs в костной ткани, являются гипергликемия, увеличение окислительного стресса, процессы старения и снижение костного метаболизма. AGEs, в свою очередь, вызывают развитие воспалительного процесса, который приводит к активации остеокластогенеза, дисфункции остеобластов и ускоренному развитию ОП (рис. 1) [8].

Все вышеописанные патофизиологические механизмы, лежащие в основе развития повышенной хрупкости кости при СД 1-го типа, суммированы С.Е. Murray и С.М. Coleman и отражены на схеме (рис. 2) [7].

Кроме того, не стоит забывать и об осложнениях СД. Существенные изменения минерально-костного обмена могут быть обнаружены у пациентов с диабетической нефропатией, у которых нарушен метаболизм витамина D, и может развиваться вторичный гиперпаратиреоз. А ухудшение зрения из-за диабетической ретинопатии, сердечно-сосудистые и неврологические осложнения, а также гипогликемические эпизоды повышают риск переломов за счет увеличения риска падений [3].

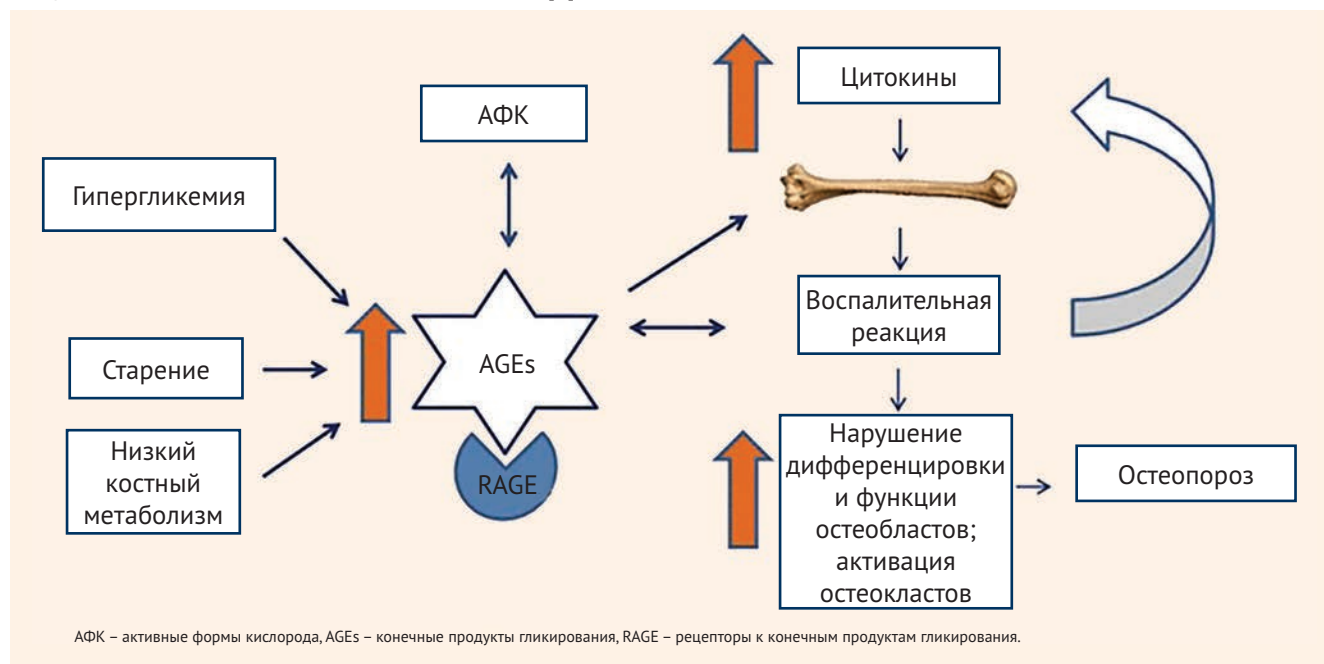
Патофизиологические механизмы, перечисленные выше, обуславливают более высокий риск переломов в первую очередь за счет изменения МПК. Также опубликовано несколько исследований, которые свидетельствуют о том, что СД 1-го типа может влиять как на геометрию костной ткани, так и на саму биомеханику кости [3].

Большинство опубликованных на сегодняшний день исследований подтверждают, что МПК у пациентов с СД 1-го типа значительно снижена по сравнению с контрольной группой без диабета. По данным метаанализа результатов 5 клинических исследований, у лиц с СД 1-го типа отмечается более выраженное снижение показателей Z-критерия в шейке бедра ($-0,37 \pm 0,16$; $p < 0,05$) по сравнению с контрольной группой [3]. Аналогичные результаты были получены и при исследовании МПК в поясничном отделе позвоночника: у пациентов с СД 1-го типа Z-критерий ниже по сравнению с людьми без диабета ($-1,01 \pm 1,19$ против $0,57 \pm 1,04$, $p < 0,01$ в исследовании E.J. Hamilton et al.; $-0,55 \pm 1,3$ против $0,35 \pm 1,0$, $p < 0,0001$ в работе V.V. Zhukouskaya et al.) [11, 12]. Однако данные о МПК лучевой кости у пациентов с СД 1-го типа не так однозначны: часть исследователей не обнаружили снижения МПК в данной группе пациентов, тогда как другие подтвердили, что пациенты с длительным анамнезом диабета чаще имеют показатели Z-критерия в костях предплечья ≤ 1 по сравнению с контролем (48% и 28% соответственно, $p < 0,05$) [3]. Многие авторы отмечают, что выраженность снижения МПК связана как с возрастом манифеста СД 1-го типа, так и с продолжительностью течения заболевания [3].

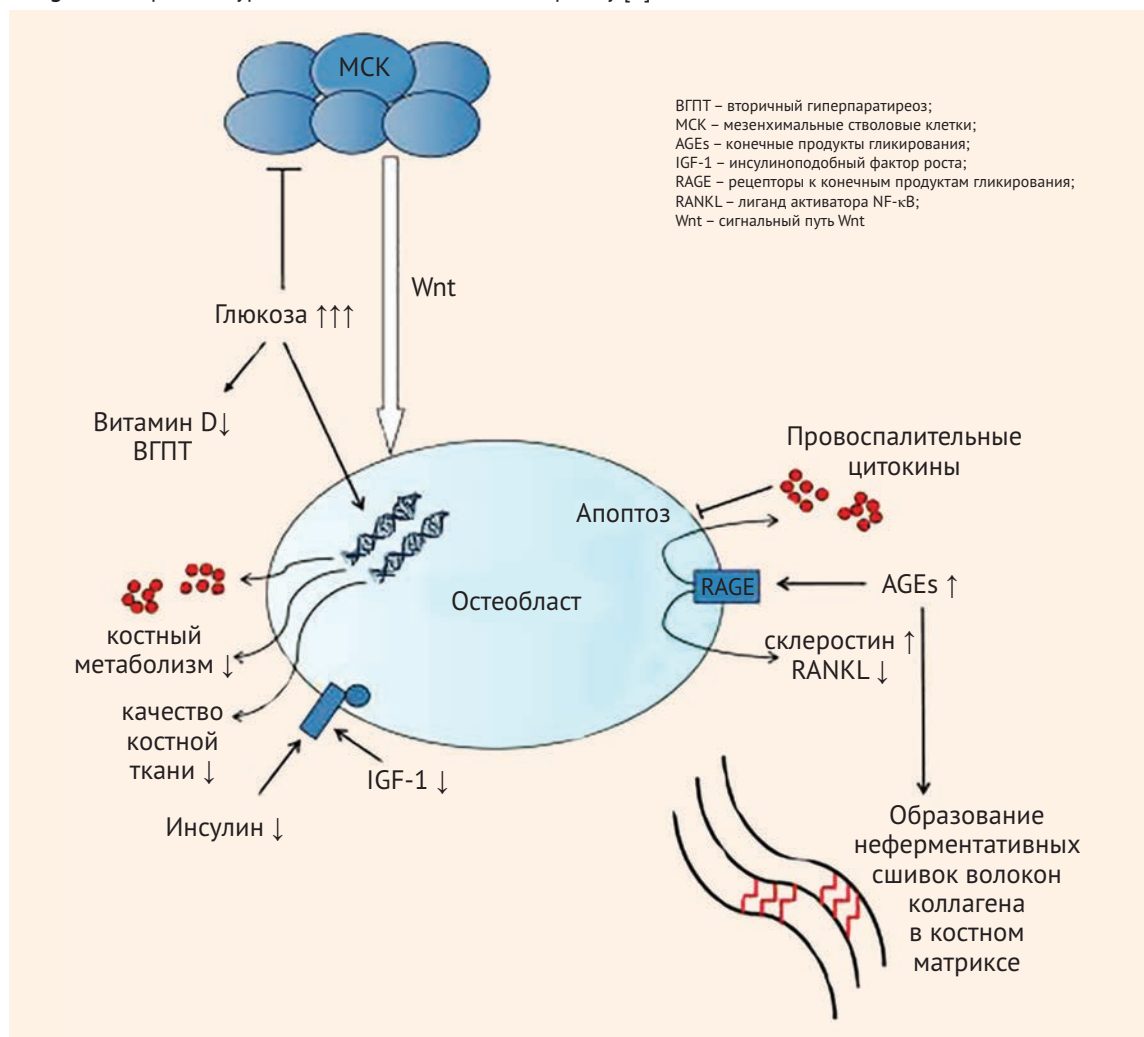
Сахарный диабет 2-го типа, остеопороз и риск переломов

Патогенетические механизмы развития хрупкости костей и повышения риска переломов у пациентов с СД 2-го типа очень разнообразны и пока не до конца

- **Рисунок 1.** Влияние конечных продуктов гликирования (AGEs) на развитие остеопороза [8]
- **Figure 1.** Effect of AGEs on the development of OP [8]



- **Рисунок 2.** Влияние сахарного диабета 1-го типа на качество костной ткани [7]
- **Figure 2.** Impact of type 1 diabetes on bone tissue quality [7]



изучены [5]. Некоторые из них аналогичны изменениям, которые происходят в костной ткани у пациентов с СД 1-го типа, и обусловлены влиянием гипергликемии. Например, было показано, что уровни склеростина значительно повышаются у пациентов с нарушением гликемии натощак или СД 2-го типа и коррелируют с периферической резистентностью к инсулину. E. Canalis et al. считают, что увеличение продукции склеростина связано с дисфункцией остеоцитов (рис. 3), развивающейся на фоне постоянной гипергликемии, гиподинамии и, возможно, других дополнительных факторов [13].

При СД 2-го типа, так же как и при СД 1-го типа, происходит накопление AGEs в костном матриксе, что изменяет структуру коллагена и ухудшает качество костной ткани [5]. Свой вклад в нарушение костно-минерального обмена и повышение риска падений также вносят и осложнения СД [5].

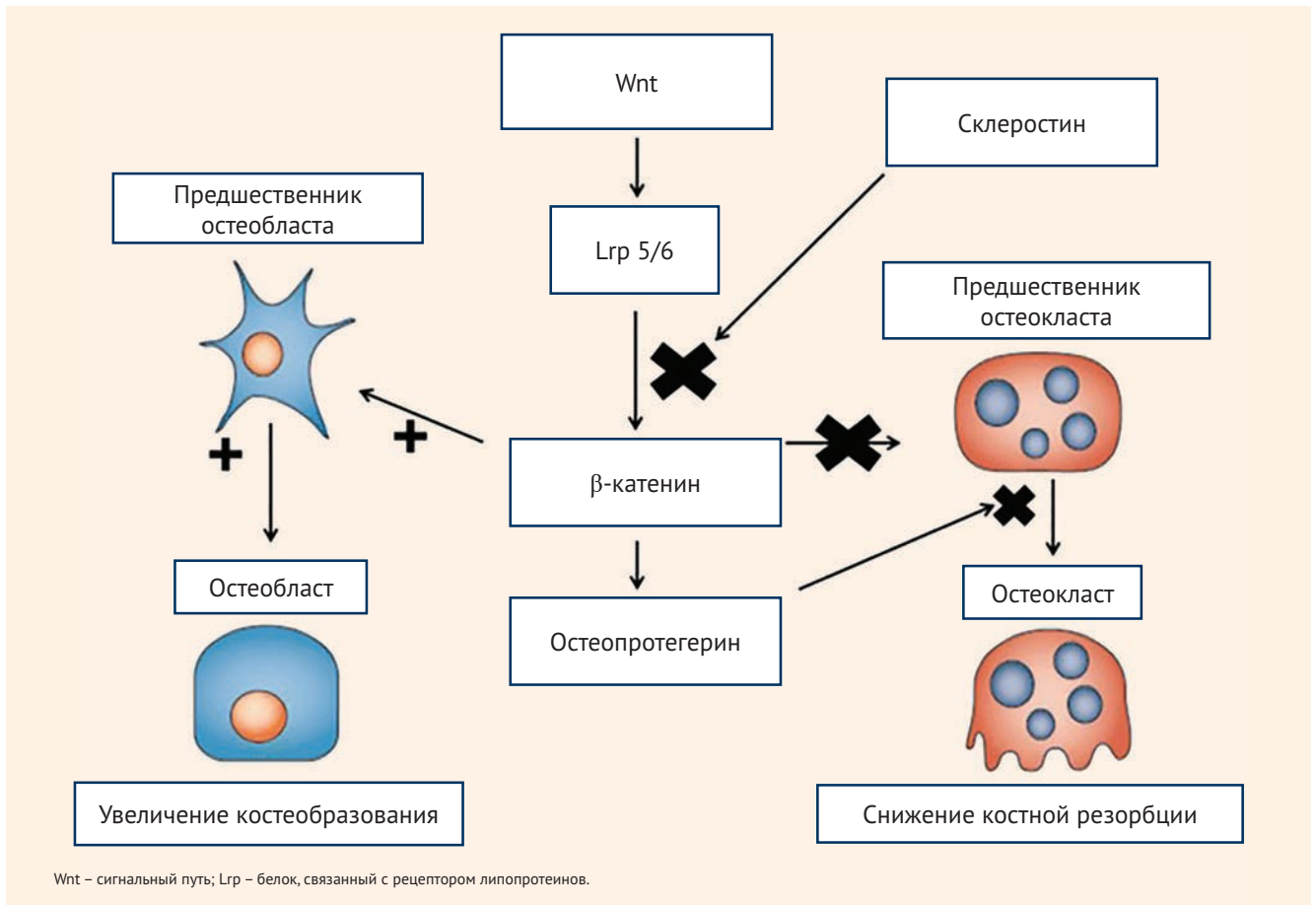
Однако во влиянии СД 1-го и СД 2-го типа на здоровье костной ткани есть некоторые различия. Так, при проведении денситометрии у пациентов с СД 2-го типа чаще обнаруживают повышенную МПК, а у пациентов с СД 1-го типа – сниженную, что подтверждают данные последних метаанализов [15].

Увеличение МПК может быть обусловлено гиперинсулинемией. Инсулин может взаимодействовать с рецептором IGF-1 на остеобластах и оказывать аналогичные эффекты –

способствовать делению и дифференцировке остеобластов [15]. И хотя на первый взгляд эти изменения у пациентов с СД 2-го типа могут показаться положительными, на самом деле более высокие показатели МПК сочетаются у них с замедлением костного метаболизма. Такие выводы были сделаны на основании результатов нескольких клинических исследований, которые показали снижение экспрессии маркеров метаболизма кости: ОС, СТХ-1, NTX и s-тарtrate-резистентной кислотной фосфатазы [4, 15]. У пациентов с СД 2-го типа не происходит качественного ремоделирования кости, и прочность костей уменьшается, несмотря на высокую МПК [15]. Исследования, проведенные с использованием периферической количественной компьютерной томографии высокого разрешения или магниторезонансной томографии, показали, что снижение прочности костей при СД 2-го типа связано с изменениями в их кортикальном слое. У пациентов с СД 2-го типа наблюдается увеличение как количества, так и размера пор в кортикальной пластинке. При этом трабекулярная объемная МПК у этих пациентов остается высокой. Кортикальные дефекты связаны с нарушением механических свойств кости – неправильным распределением нагрузки по оси и снижением прочности кости на изгиб, что приводит к увеличению риска переломов у пациентов с СД 2-го типа [15].

Еще одним фактором, влияющим на костную ткань, является ожирение. Было выявлено, что ожирение имеет поло-

- **Рисунок 3.** Сигнальный путь Wnt и ремоделирование костной ткани у пациентов с сахарным диабетом [14]
- **Figure 3.** Wnt signalling pathway and bone remodelling in patients with diabetes mellitus [14]



жительную корреляцию с МПК. Точные механизмы развития этого явления пока не определены, но все же существует несколько гипотез. Известно, что у пациентов с ожирением жировая ткань секретирует большое количество лептина. И недавно было показано, что лептин способен ингибировать остеокластогенез посредством снижения продукции RANKL и одновременно стимулировать остеобластогенез, вызывая тем самым образование кости [15]. Существует также мнение, что ожирение и связанная с ним дислипидемия могут маскировать остеопению, связанную с СД 2-го типа и изменениями микроархитектоники кости [16].

Кроме гиперлипидемии усилению адипогенеза и накоплению избыточного количества адипоцитов в костном мозге может способствовать и гиперинсулинемия. Адипоциты, в свою очередь, вырабатывая продукты перекисного окисления липидов и большое количество цитокинов и хемокинов, поддерживают хроническое воспаление и подавляют дифференцировку и функцию остеобластов, что негативно влияет на качество костной ткани [5].

Для иллюстрации механизмов, которые лежат в основе развития хрупкости костей и повышенного риска переломов у пациентов с СД 2-го типа, приводим схемы, составленные А. Pöcke et al. (рис. 4) [5].

В своем литературном обзоре V. Sundararaghavan et al. также достаточно подробно описали механизмы, лежащие в основе увеличения риска переломов при СД как 1-го, так и 2-го типа (рис. 5) [15]. Авторы отдельно отметили, какие звенья патогенеза развития хрупкости костей являются общими при СД 1-го и СД 2-го типа, а какие более характерны для пациентов с СД 2-го типа. В будущем с увеличением количества информации о влиянии СД на здоровье костей эта схема, несомненно, может быть дополнена новыми, пока не известными нам факторами. Это позволит не только лучше понять взаимосвязь между СД и качеством костной ткани, но и, вероятно, определит новые возможности терапии ОП в данной группе пациентов.

КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА

Длительное время ОП протекает абсолютно бессимптомно. Развитие характерной клинической картины и появление у пациента жалоб связаны с развитием осложнений ОП – патологических переломов [2, 17].

При обследовании пациентов следует обращать внимание на симптомы и признаки, свидетельствующие о компрессионных переломах тел позвонков. На приеме пациенты могут жаловаться на хроническую боль или чувство усталости в спине [2]. Также первой жалобой может быть снижение роста: на 2 см и более в течение последних 1–3 лет или на 4 см и более за всю жизнь (по сравнению с максимальным ростом в 20–25 лет) необходимо заподозрить наличие компрессионного перелома тела позвонка. Также может измениться форма позвоночника в виде увеличения грудного кифоза (вдовий горб) [17]. В этом случае пациент не способен полностью распрямиться, а при физикальном осмотре можно обнаружить появление расстояния от стены

до затылка обследуемого [2, 17]. Множественные переломы грудного отдела позвоночника могут привести к развитию рестриктивной дыхательной недостаточности и вторичным проблемам с сердечно-сосудистой системой, а переломы в поясничном отделе могут оказывать влияние на органы брюшной полости. В связи с этим пациенты начинают предъявлять жалобы на снижение аппетита, преждевременное насыщение, боли в животе различной локализации, запоры и вздутие живота [17]. При осмотре пациентов следует обращать внимание на наличие складок кожи на спине и боках (симптом «лишней кожи»), уменьшение расстояния между реберными дугами и гребнями подвздошных костей меньше ширины 2 пальцев. Эти признаки также будут свидетельствовать в пользу наличия компрессионного перелома позвоночника [2]. Стоит обращать внимание на эти жалобы, так как компрессионный перелом позвоночника в анамнезе повышает риск развития последующих переломов позвонков в 5 раз, а переломов других локализаций – в 2–3 раза. Компрессионные переломы позвонков влекут за собой целый ряд проблем: хронические боли в спине, длительную нетрудоспособность, социальную изоляцию, ограничение движений и депрессию, которые дополнительно снижают качество жизни и увеличивают показатели смертности у этих пациентов [17].

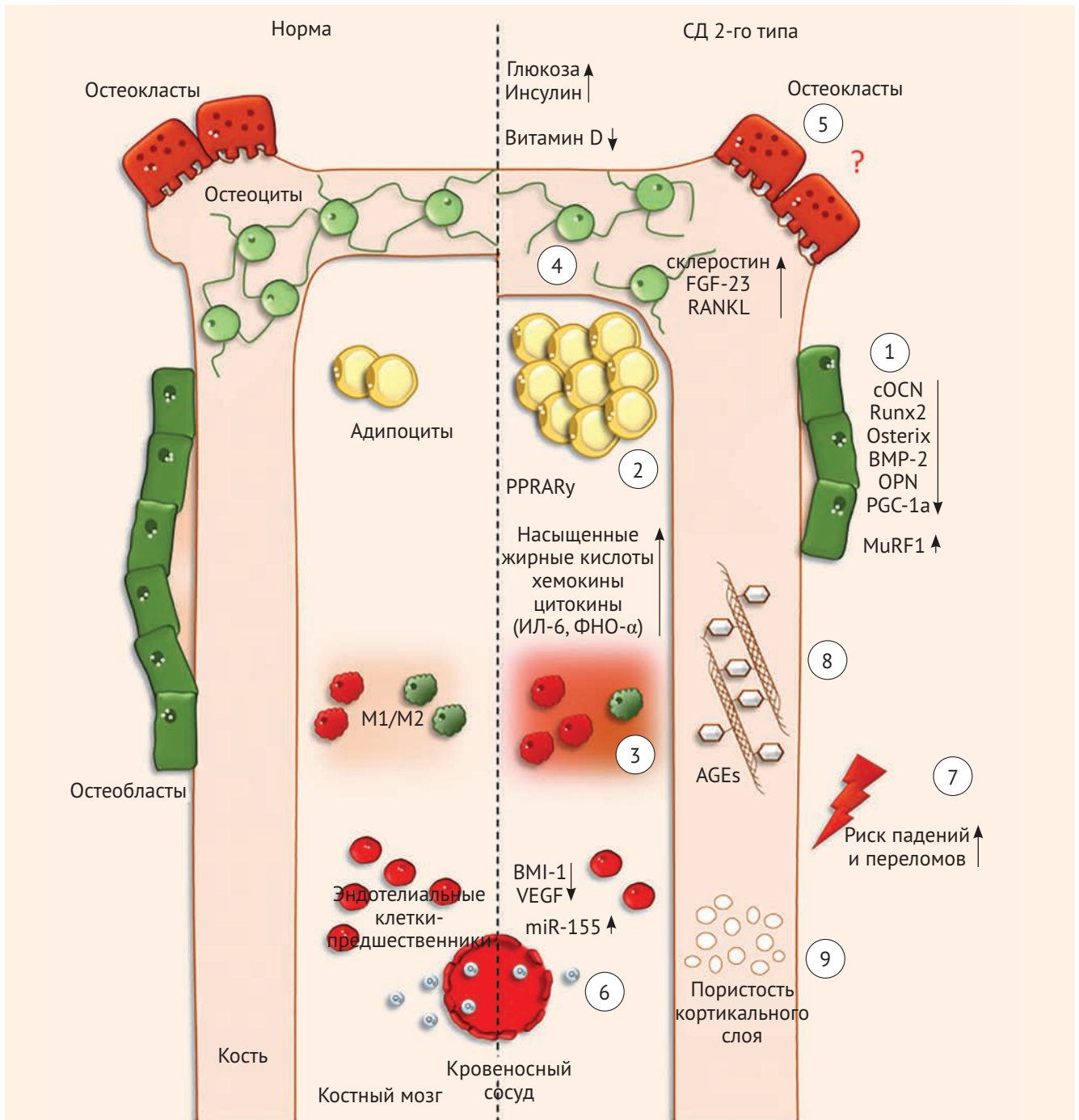
Перелом шейки бедра у пациентов с ОП также развивается при минимальной травме, сопровождается острым болевым синдромом, длительной иммобилизацией пациента и зачастую становится инвалидизирующим осложнением. От 20 до 50% пациентов с переломом проксимального отдела бедра нуждаются в длительном уходе на дому. Наличие перелома шейки бедра увеличивает риск последующих переломов в 2,5 раза, а также повышает уровень смертности в течение первого года на 15–20% [17]. С целью профилактики серьезных осложнений и улучшения качества жизни пациентов важны ранняя диагностика ОП и своевременное назначение соответствующего лечения.

ДИАГНОСТИКА

Диагностика ОП, в том числе и у пациентов с СД, начинается со сбора жалоб и анамнеза. До развития патологических переломов ОП течет бессимптомно, в связи с чем было предложено оценивать индивидуальную 10-летнюю вероятность патологического перелома с использованием алгоритма FRAX (Fracture Risk Assessment Tool) [2].

При оценке риска переломов по FRAX у пациентов с СД следует учитывать следующие моменты. СД 1-го типа относится к вторичным причинам ОП и должен быть отмечен в соответствующей графе при выполнении расчетов. А для того чтобы получить более точную оценку индивидуальной 10-летней вероятности FRAX у пациентов с СД 2-го типа, современными алгоритмами рекомендовано отмечать «да» в графе для ревматоидного артрита (РА). Такая поправка в использовании алгоритма FRAX основана на результатах ретроспективного исследова-

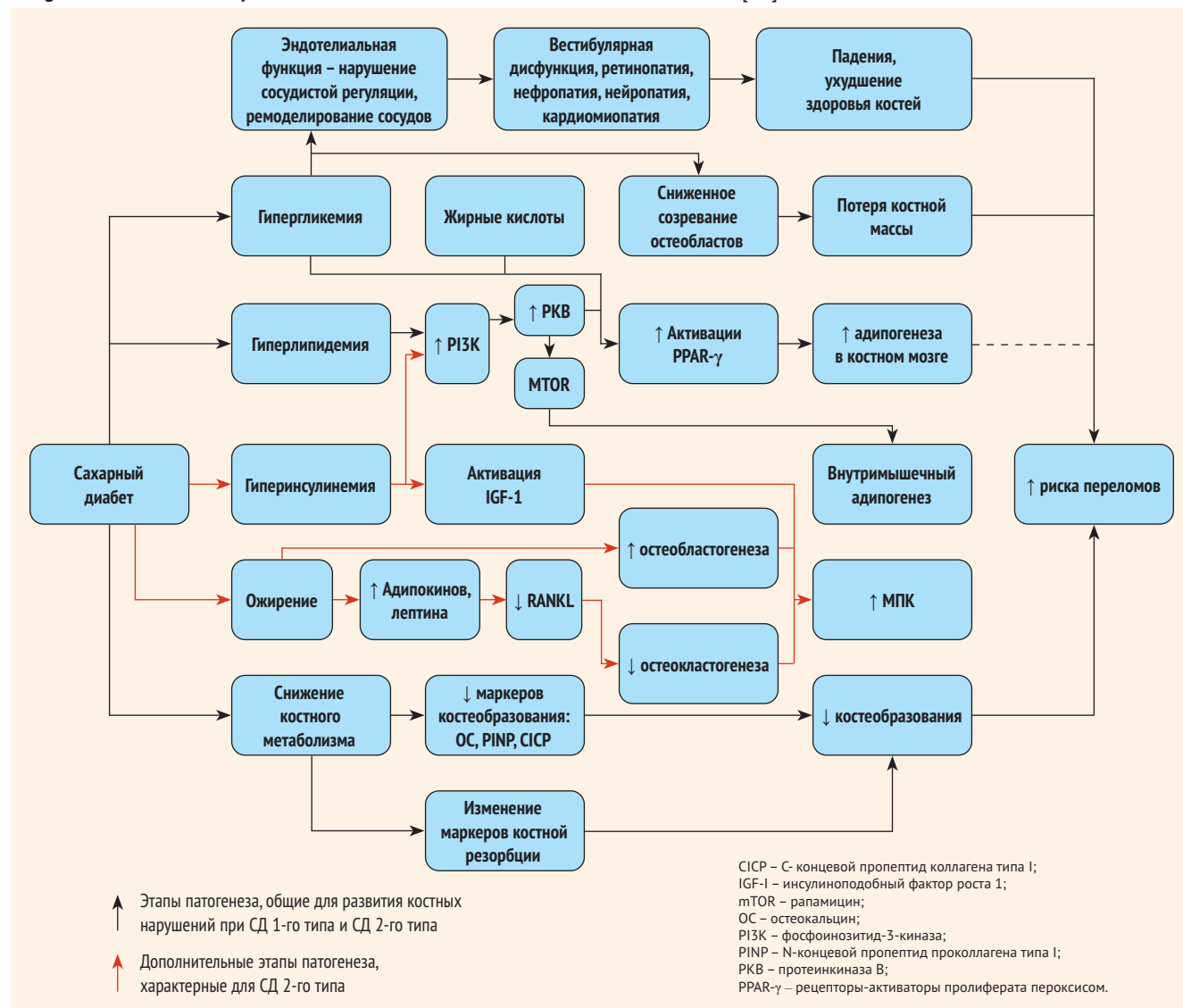
● **Рисунок 4.** Влияние сахарного диабета 2-го типа на костный гомеостаз [5]
 ● **Figure 4.** Impact of type 2 diabetes on bone homeostasis [5]



ИЛ-6 – интерлейкин-6; ФНО- α – фактор некроза опухолей- α ; AGEs – конечные продукты гликирования; PPAR γ – гамма-рецептор, активируемый пероксисомным пролифератором; FGF-23 – фактор роста фибробластов 23; RANKL – лиганд активатора NF- κ B; cOCN – карбоксилированный остеокальцин; транскрипционные факторы, контролирующие остеосинтез: Runx2, Osterix; BMP-2 – костный морфогенетический белок-2; OPN – остеопонтин; PGC-1 α – коактиватор-1 α гамма-рецептора, активируемого пероксисомным пролифератором; MuRF1 – мышечный RING-finger белок; BMI-1 – белок семейства Polycomb; VEGF – фактор роста эндотелия сосудов; miR-155 – микроРНК miR-155; M1 – провоспалительные макрофаги; M2 – противовоспалительные макрофаги

- ↓ количества и функциональной активности остеобластов: нарушается ремоделирование кости (↓ маркеров костеобразования и костной резорбции). Нарушения также обусловлены изменениями фосфорно-кальциевого обмена на фоне снижения уровня витамина D.
- Остеобласты образуются из мезенхимальных стволовых клеток, которые при СД 2-го типа также могут дифференцироваться в адипоциты, которые, накапливаясь в костном мозге, вырабатывают большое количество цитокинов и хемокинов. Происходит ↑ количества свободных насыщенных жирных кислот.
- Воспалительная реакция усиливается, и происходит ↑ провоспалительных макрофагов M1 и ↓ их перехода в противовоспалительные макрофаги M2.
- Количество остеоцитов ↓ из-за ↑ скорости апоптоза. Остеоциты секретируют склеростин, который ингибирует функции остеобластов, а также выделяют RANKL, промотор остеокластогенеза. ↑ уровней факторов роста фибробластов FGF-23.
- Нет однозначного мнения о влиянии СД 2-го типа на остеокласты. Но данные о снижении костного метаболизма в целом позволяют предположить, что функция остеокластов также снижается.
- Количество эндотелиальных клеток-предшественников ↓, что приводит к ↑ проницаемости сосудов. В эндостальных нишах развиваются гипоксические процессы. Все это ведет к дальнейшему усилению воспалительной реакции.
- Пациенты с СД 2-го типа имеют повышенный риск падений и переломов из-за снижения качества костей из-за накопления AGEs в костном матриксе (8) и ↑ пористости кортикального слоя кости (9).

● **Рисунок 5.** Механизмы, с помощью которых СД может привести к увеличению риска переломов костей [15]
 ● **Figure 5.** Mechanisms by which DM can lead to increased risk of bone fracture [15]



ния, которое показало, что пациенты с СД 2-го типа имеют практически такой же риск переломов, как и пациенты с РА, и введение этого дополнительного фактора повышает прогностическую точность FRAX. Также рекомендуется вводить значение трабекулярного костного индекса (ТКИ), который лучше, чем МПК отражает снижение качества костной ткани при СД [2].

Применение алгоритма FRAX позволяет выделить группы пациентов, которым необходимо проведение денситометрии и/или назначение терапии ОП. Согласно современным критериям, диагноз ОП может быть поставлен независимо от результатов денситометрии при наличии высокой индивидуальной 10-летней вероятности основных патологических переломов по FRAX, которая соответствует порогу вмешательства и/или превышает его [2]. Этим пациентам абсолютно показано назначение противоостеопоретических ЛС [2, 18].

Во время консультирования пациентов следует проводить тщательное физикальное обследование, которое должно включать измерение роста, оценку формы груд-

ной клетки и осанки, наличие складок кожи на задней поверхности спины. Это поможет выявить клинические признаки, характерные для компрессионных переломов тел позвонков [2]. При наличии подозрительных в отношении компрессионного перелома признаков, переломов другой локализации в анамнезе или жалоб на боли в спине рекомендовано проведение стандартной рентгенографии (Rg) позвоночника грудного и поясничного отделов (Th4–L5) в боковой проекции. Следует обратить внимание, что пациентам с длительным анамнезом некомпенсированного СД 2-го типа и пациентам на инсулинотерапии также показано проведение Rg позвоночника [2].

Наличие патологических переломов бедренной кости, тел позвонков, множественных переломов другой локализации в анамнезе или выявленных при обследовании является поводом для постановки диагноза «тяжелый ОП» и незамедлительного начала терапии [2, 16].

И наконец, третьим критерием, по которому может быть установлен диагноз ОП, является показатель МПК,

определенный методом двухэнергетической рентгеноденситометрии (DXA). Диагностическое значение имеет снижение МПК на 2,5 и более стандартных отклонений по Т-критерию в шейке бедра и/или в целом в проксимальном отделе бедренной кости и/или в поясничных позвонках. Этот критерий может быть использован для выявления ОП у женщин в постменопаузе и мужчин старше 50 лет с индивидуальной 10-летней вероятностью основных патологических переломов по FRAX в интервале между низкой и высокой вероятностью переломов. Полученные результаты DXA позволят определить показания для назначения терапии ОП и оценить ее эффективность [2].

Кроме того, согласно обновленным рекомендациям Американской ассоциации клинических эндокринологов / Американского колледжа эндокринологии (AACE/ACE)¹ по диагностике и лечению постменопаузального ОП от 2020 г., диагноз ОП может и должен быть поставлен пациентам с результатом DXA, соответствующим остеопении (Т-критерий от -1,0 до -2,5), в случае наличия в анамнезе низкотравматического перелома проксимального отдела плечевой кости, костей таза или дистального отдела костей предплечья или имеющим высокую индивидуальную 10-летнюю вероятность основных патологических переломов по FRAX (выше порогового значения вмешательства). Этим пациентам лечение ОП должно быть назначено вне зависимости от результатов DXA [19].

Среди лабораторных методов исследования всем пациентам с впервые диагностированным ОП рекомендовано проведение клинического анализа крови, а также исследование уровня общего кальция и неорганического фосфора, креатинина (с подсчетом СКФ), определение активности щелочной фосфатазы в крови, глюкозы плазмы натощак [2]. Лабораторные методы исследования направлены на определение возможных противопоказаний к назначению ЛС для лечения ОП, а также помогают провести дифференциальную диагностику с другими причинами повышенной хрупкости скелета при неэффективности ранее назначенной терапии [2].

При назначении препаратов для лечения ОП рекомендуется измерить маркеры резорбции и костеобразования (табл. 1) исходно и через 3 месяца от начала терапии с целью ранней оценки эффективности лечения и приверженности к терапии. Положительной динамикой считается изменение показателей костного обмена через 3 месяца терапии минимум на 30%. Если маркеры костного ремоделирования изменяются недостаточно, необходимо провести дополнительное обучение пациента или изменить терапию [2].

Необходимость проведения дополнительных методов лабораторной диагностики (например, HbA1c или определение микроальбумина в суточной моче) и их периодичность у пациентов с СД определяется алгоритмами специализированной медицинской помощи [20].

● **Таблица 1.** Биохимические маркеры костного ремоделирования [2]

● **Table 1.** Biochemical markers of bone remodelling [2]

Маркеры костеобразования	Маркеры костной резорбции
Костно-специфическая щелочная фосфатаза в крови	Пиридинолин и дезоксипиридинолин в моче
Остеокальцин в крови	N-концевой телопептид коллагена I в моче
N-концевой пропептид коллагена I в крови	C-концевой телопептид коллагена I в крови

ЛЕЧЕНИЕ

Лечение ОП у пациентов с СД должно быть комплексным и направленным, с одной стороны, на лечение самого ОП, а с другой – на поддержание целевых значений гликемии и коррекцию и предотвращение прогрессирования осложнений диабета [2]. Гипогликемия является фактором риска падений, поэтому при выборе терапии у пациентов с СД 2-го типа следует отдавать предпочтение пероральным сахароснижающим препаратам (ПССП) с низким риском гипогликемии – агонистам рецепторов глюкагоноподобного пептида-1 (аГПП-1), ингибиторам натрий-глюкозного котранспортера 2-го типа (иНГЛТ-2), ингибиторам дипептидилпептидазы-4 (идПП4) или тиазолидиндионам (ТЗД) [21]. Кроме того, нужно учитывать, что некоторые ПССП могут увеличивать риск переломов (препараты из группы ТЗД, канаглифлозин) [21]. От их назначения пациентам с ОП лучше воздержаться.

Кроме того, пациентам с высоким индивидуальным риском переломов или с переломами в анамнезе рекомендовано назначение фармакологической терапии ОП [2, 18].

Для лечения ОП на сегодняшний день рекомендованы 2 группы препаратов: антирезорбтивные (бисфосфонаты (БФ) и деносумаб) и анаболические (терипаратид, абалопаратид (зарегистрирован только в США), ромосозумаб (одобрен в США, Европе, Канаде и ряде других стран)). Первые преимущественно подавляют костную резорбцию, действуя на остеокласты, а вторые усиливают костеобразование [2, 18, 19].

Согласно обновленным рекомендациям AACE/ACE 2020 г., выбор препаратов первой линии лечения ОП зависит от того, к какой группе риска относится конкретный пациент. В группу очень высокого риска переломов относят лиц с недавним переломом (в течение последних 12 месяцев), переломами, которые произошли на фоне терапии ОП, множественными переломами, переломами на фоне приема препаратов, оказывающим негативное влияние на здоровье костной ткани (например, длительное применение глюкокортикоидов), с очень низким Т-показателем (менее -3,0), высоким риском падений или падением с получением травмы в анамнезе и очень высокой вероятностью перелома по FRAX (например, общий риск > 30%, риск перелома шейки бедра > 4,5%). Все остальные пациенты с диагностированным ОП, но не имеющие вышеперечисленных факторов риска, относятся к группе высокого риска [19].

¹ Clinical Practice Guidelines. AACE. Available at: <https://pro.aace.com/disease-state-resources/diabetes/guidelines>.

Пациентам с постменопаузальным ОП из группы высокого риска в качестве терапии первой линии может быть назначен один из препаратов из группы БФ (алендронат, ризедронат или золедронат) или деносуаб. А пациентам с очень высоким риском переломов в качестве стартовой терапии рекомендуется назначение абалопаратида, деносуаба, ромозосуаба, терипаратида или золедроната [19].

В соответствии с отечественными рекомендациями по лечению ОП терапия БФ рекомендована пациентам с постменопаузальным ОП, ОП у мужчин и глюкокортикоидным ОП (ГКО). Этой группе пациентов может быть назначен деносуаб, который также показан при неэффективности терапии БФ или нарушении почечной функции. Деносуаб является препаратом первой линии для предупреждения потери МПК и переломов при отсутствии костных метастазов у женщин, получающих терапию ингибиторами ароматазы по поводу рака молочной железы, и у мужчин с раком предстательной железы, получающим гормон-депривационную терапию. Назначение анаболической терапии (терипаратида), в свою очередь, рекомендовано для лечения ОП у женщин в постменопаузе с компрессионными переломами тел позвонков, у мужчин с ОП, а также для ведения пациентов с ГКО [2].

Отметим, что терапия терипаратидом и абалопаратидом должна быть ограничена 2 годами, после чего рекомендуются их отмена и последующий прием антирезорбтивных препаратов. Аналогичная рекомендация существует и для ромозосуаба: его прием следует ограничить 12 месяцами с последующим переходом на терапию БФ или деносуабом. При длительном приеме пероральных форм БФ можно рассмотреть возможность лекарственных каникул через 5 лет терапии, если риск перелома невысокий (Т-критерий больше $-2,5$ и/или за этот период времени не было переломов). Если через 5 лет лечения пероральными БФ риск перелома остается высоким, рекомендуется продолжить проводимую терапию и рассмотреть возможность лекарственных каникул через 6–10 лет при наличии стабильных показателей ДХА. Для золендроновой кислоты эти сроки равны 3 и до 6 лет соответственно. При терапии деносуабом или анаболическими препаратами проведение лекарственных каникул не рекомендуется, прием этих ЛС следует продолжать до тех пор, пока это является клинически целесообразным. При прекращении терапии деносуабом пациенты должны быть переведены на прием БФ с целью профилактики резкого снижения МПК, который наблюдается при отмене деносуаба [19].

За последние годы были получены доказательства высокой эффективности противоостеопоретических препаратов, в том числе и у пациентов с СД 1-го и 2-го типа [4]. В исследовании Т. Keegan et al. (n = 6458) прием алендроновой кислоты в течение 3 лет способствовал повышению МПК у женщин в постменопаузе с СД 2-го типа во всех отделах, в т. ч. поясничном отделе позвоночника и шейке бедра, в то время как в группе плацебо было зарегистрировано снижение МПК. Полученные результаты были сопоставимы у пациенток с СД 2-го типа

и без него [22]. В двух других крупных исследованиях было показано, что адендронат одинаково эффективно снижает риск развития остеопоретических переломов, в т. ч. перелома шейки бедра, как у лиц без диабета, так и у пациентов с СД 2-го типа [4]. Положительное влияние ризедроновой кислоты на костный метаболизм и МПК у пациентов с СД 2-го типа было подтверждено в исследовании III фазы D. Inoue et al. (n = 885) [23].

В настоящее время нет данных о влиянии терапии деносуабом на МПК и риск переломов у пациентов с СД. Однако на лето 2021 г. запланировано завершение РКИ по исследованию влияния деносуаба на прочность костной ткани у пациентов с СД 2-го типа. М. Rubin et al. собираются определить, как применение антител к RANKL в течение 1 года повлияет на МПК, микроархитектонику, качество костного матрикса и количество AGEs в его составе [24]. Некоторые исследователи также отмечают положительное влияние деносуаба на гликемический контроль у пациентов с СД 2-го типа и ОП [25, 26]. Точные механизмы этого эффекта пока не выяснены, но предполагается, что антитела к RANKL способны снижать печеночную инсулинорезистентность [26]. Влияние деносуаба на гликемию и другие метаболические параметры у пациентов с СД 2-го типа на сегодняшний день остаются спорным вопросом, который требует проведения дальнейших исследований.

В исследовании А. V. Schwartz et al. (n = 4042) было показано, что прием терипаратида в течение до 24 месяцев увеличивает МПК в костях позвоночника и шейки бедра одинаково эффективно как у лиц без диабета, так и у пациентов с СД 2-го типа. В обеих группах пациенты также отметили уменьшение тяжести болевого синдрома в спине на фоне приема терипаратида [27].

Интересными являются данные недавно проведенного метаанализа эффектов ромозосуаба у пациентов с ОП. Ромозосуаб – это моноклональное антитело к склеростину, которое снижает его ингибирующее действие на остеобласты и одновременно блокирует активацию остеокластов. Было показано, что ромозосуаб более эффективно увеличивает МПК в разных участках скелета и снижает риск переломов по сравнению с плацебо или другими антиостеопорозными препаратами. А поскольку при СД 1-го и 2-го типа определяются повышенные уровни склеростина, исследование эффективности ромозосуаба у пациентов с ОП и СД кажется достаточно перспективным [4]. Стоит обратить внимание, что данный препарат пока не входит в стандарты лечения пациентов с ОП в России, однако уже одобрен для лечения ОП у женщин в постменопаузе в ряде стран, и более того – в 2020 г. официально рекомендован ААСЕ/АСЕ в качестве терапии постменопаузального ОП.

А. Pické et al. на основании экспериментальных и клинических исследований составили таблицу, в которой отражены эффекты, оказывающие основные ПССП и противоостеопоретических ЛС на костную ткань (табл. 2) [5].

Эти данные, несомненно, очень интересны, но требуют дальнейшей проверки в хорошо спланированных клинических исследованиях.

● **Таблица 2.** Влияние пероральных сахароснижающих препаратов и лекарственных средств для лечения остеопороза на костную ткань

● **Table 2.** Effect of OGLDs and OP medications on the bone tissue

Лекарственное средство	Результаты исследований на животных				Результаты исследований на человеке			
	Костеобразование	Резорбция кости	Минеральная плотность кости	Заживление переломов	Костеобразование	Резорбция кости	Минеральная плотность кости	Риск переломов
Пероральные сахароснижающие препараты								
Метформин	↑	↓	↑*	↑	↓/=	↓/=	↑/=	↓/=
Тиазолидиндионы	↓	↑	↓/=	?	/=/↑	↑/= / ↑	↓/=	↑/=
Препараты сульфаниламочевин	↑	↓	↑	?	↑/=	↓/=	=	↑
Инсулин	↑	=	↑/=	↑	=	=	=	↑/=
Агонисты рецепторов глюкагоноподобного пептида-1	↓	↓	↑/=	?	↓/=	↓/=	↑/=	↓/=
Ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2-го типа	=	↑/=	=	?	=	↑/=	=	↑/=
Препараты для лечения остеопороза								
Бисфосфонаты	↓*	↓*	=	↑*1	↓	↓	↑/=	↓
Антитела к RANKL (деносуаб)	↓*	↓*	↑	↑*1	↓*1	↓*1	↑*1	↓*1
Паратиреоидный гормон (терипаратид)	↑	↓	↑	↑	↑	↓	↑	↓
Антитела к склеростину	↑	↓	↑	↑	↑*1	↓*1	↑*1	↓*1

Основные обозначения: * – проверен только в отношении СД 1-го типа; *1 – проверен только на лицах без диабета; ↓ – уменьшение; ↑ – увеличение; ? – еще не исследован; = – без изменений.

Также следует упомянуть, что достижение целевых значений гликемии играет важную роль в ведении пациентов с СД и ОП. Адекватная и своевременно назначенная терапия СД позволяет снизить риск переломов за счет снижения как токсического действия гипергликемии на костную ткань, так и риска развития и прогрессирования осложнений диабета.

МОНИТОРИНГ

Согласно отечественным рекомендациям, пациентам с СД и хронической болезнью почек (ХБП) С3–С5 А1–3 рекомендовано определять МПК 1 раз в год, особенно при наличии дополнительных факторов риска развития ОП [14]. Такой ежегодный мониторинг направлен на выявление ОП до развития его осложнений и для принятия решения о назначении терапии. У пациентов с уже диагностированным ОП рекомендовано измерение МПК методом DXA 1–2 раза в год с целью оценки эффективности проводимой терапии [2, 19].

Согласно данным некоторых исследований, прием ЛС для лечения ОП может снижать риск переломов даже без регистрируемого увеличения МПК. Однако также существуют данные, доказывающие, что те пациенты, у которых на фоне терапии отмечается повышение МПК, имеют гораздо меньший риск переломов по сравнению с лицами, у которых показатели МПК снижаются несмотря на проводимое лечение. Существует прямая связь между увеличением МПК и снижением риска переломов. Поэтому эксперты Национального фонда остеопороза

США, Американской ассоциации клинических эндокринологов, а также Российской ассоциации эндокринологов во время лечения рекомендуют проводить мониторинг с помощью DXA. Оценка МПК методом DXA является доступным и наиболее проверенным клиническим инструментом не только для диагностики ОП и оценки риска переломов, но и мониторинга действия противоостеопоретических ЛС [28].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

На сегодняшний день собрано достаточно большое количество данных, подтверждающих влияние СД на здоровье костей. Очевидно, что некоторые патогенетические звенья процессов, приводящих к повышенной ломкости кости, нам пока неизвестны или остаются спорными. Поэтому необходимы дальнейшие исследования, которые помогут определить ключевые этапы развития ОП у пациентов с СД 1-го и 2-го типа, что позволит в будущем разработать для них подходящее лечение. Также особый интерес представляют данные о влиянии ПССП на качество костной ткани. И как отрицательные, так и положительные эффекты лекарственной терапии на процессы образования и резорбции кости должны быть подтверждены в хорошо спланированных клинических исследованиях. Эти сведения помогут нам определить индивидуальный подход к ведению пациентов с СД и ОП.

Поступила / Received 28.02.2021
Поступила после рецензирования / Revised 15.03.2021
Принята в печать / Accepted 20.03.2021

- Valderrábano R.J., Linares M.I. Diabetes Mellitus and Bone Health: Epidemiology, Etiology and Implications for Fracture Risk Stratification. *Clin Diabetes Endocrinol.* 2018;4:9. doi: 10.1186/s40842-018-0060-9.
- Мельниченко Г.А., Белая Ж.Е., Рожинская Л.Я., Торопцова Н.В., Алексеева Л.И., Бирюкова Е.В. и др. Федеральные клинические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике остеопороза. *Проблемы эндокринологии.* 2017;63(6):392–426. doi: 10.14341/probl2017636392-426.
- Melnichenko G.A., Belaya Z.E., Rozhinskaya L.Y., Toroptsova N.V., Alekseyeva L.I., Biryukova Ye.V. et al. Russian Federal Clinical Guidelines on the Diagnostics, Treatment, and Prevention of Osteoporosis. *Problemy endokrinologii = Problems of Endocrinology.* 2017;63(6):392–426. (In Russ.) doi: 10.14341/probl2017636392-426.
- Khan T.S., Fraser L.A. Type 1 Diabetes and Osteoporosis: From Molecular Pathways to Bone Phenotype. *J Osteoporos.* 2015;2015:174186. doi: 10.1155/2015/174186.
- Huygum K., Starup-Linde J., Langdahl B.L. Diabetes and Bone. *Osteoporos Sarcopenia.* 2019;5(2):29–37. doi: 10.1016/j.afos.2019.05.001.
- Picke A.K., Campbell G., Napoli N., Hofbauer L.C., Rauner M. Update on the Impact of Type 2 Diabetes Mellitus on Bone Metabolism and Material Properties. *Endocr Connect.* 2019;8(3):R55–R70. doi: 10.1530/EC-18-0456.
- Schwartz A.V., Vittinghoff E., Bauer D.C., Hillier T.A., Strotmeyer E.S., Ensrud K.E., et al. Association of BMD and FRAX score with risk of fracture in older adults with type 2 diabetes. *J Am Med Assoc.* 2011;305:2184e92. doi: 10.1001/jama.2011.715.
- Iki M., Fujita Y., Kouda K., Yura A., Tachiki T., Tamaki J. et al. Hyperglycemic Status Is Associated with an Elevated Risk of Osteoporotic Fracture in Community-Dwelling Elderly Japanese Men: The Fujiwara-Kyo Osteoporosis Risk in Men (FORMEN) Cohort Study. *Bone.* 2019;121:100–106. doi: 10.1016/j.bone.2019.01.005.
- Murray C.E., Coleman C.M. Impact of Diabetes Mellitus on Bone Health. *Int J Mol Sci.* 2019;20(19):4873. doi: 10.3390/ijms20194873.
- Dienelt A., Nieden N. I. Z. Hyperglycemia impairs skeletogenesis from embryonic stem cells by affecting osteoblast and osteoclast differentiation. *Stem Cells and Development.* 2011;20(3):465–474. doi: 10.1089/scd.2010.0205.
- Neumann T., Lodes S., Kästner B., Franke S., Kiehnopf M., Lehmann T. et al. High serum pentosidine but not esRAGE is associated with prevalent fractures in type 1 diabetes independent of bone mineral density and glycaemic control. *Osteoporos Int.* 2014;25:1527–1533. doi: 10.1007/s00198-014-2631-7.
- Hamilton E.J., Rakic V., Davis W.A., Paul Chubb S.A., Kamber N., Prince R.L. et al. A five-year prospective study of bone mineral density in men and women with diabetes: the Fremantle Diabetes Study. *Acta Diabetologica.* 2012;49(2):153–158. doi: 10.1007/s00592-011-0324-7.
- Zhukouskaya V.V., Eller-Vainicher C., Vadzianava V.V., Shepelkevich A.P., Zhurava I.V., Korolenko G.G. et al. Prevalence of morphometric vertebral fractures in patients with type 1 diabetes. *Diabetes Care.* 2013;36(6):1635–1640. doi: 10.2337/dc12-1355.
- Canalis E. Wnt signalling in osteoporosis: mechanisms and novel therapeutic approaches. *Nat Rev Endocrinol.* 2013;9(10):575–583. doi: 10.1038/nrendo.2013.154.
- Sanches C.P., Vianna A.G.D., Barreto F.C. The Impact of Type 2 Diabetes on Bone Metabolism. *Diabetol Metab Syndr.* 2017;9:85. doi: 10.1186/s13098-017-0278-1.
- Sundararaghavan V., Mazur M.M., Evans B., Liu J., Ebraheim N.A. Diabetes and Bone Health: Latest Evidence and Clinical Implications. *Ther Adv Musculoskelet Dis.* 2017;9(3):67–74. doi: 10.1177/1759720X16687480.
- Wongdee K., Charoenphandhu N. Update on Type 2 Diabetes-Related Osteoporosis. *World J Diabetes.* 2015;6(5):673–678. doi: 10.4239/wjcd.v6.i5.673.
- Sözen T., Özişik L., Başaran N.Ç. An Overview and Management of Osteoporosis. *Eur J Rheumatol.* 2017;4(1):46–56. doi: 10.5152/eurjrheum.2016.048.
- Eastell R., Rosen C.J., Black D.M., Cheung A.M., Murad M.H., Shoback D. Pharmacological Management of Osteoporosis in Postmenopausal Women: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2019;104(5):1595–1622. doi: 10.1210/je.2019-00221.
- Camacho P.M., Petak S.M., Binkley N., Diab D.L., Eldeiry L.S., Farooki A. et al. American Association of Clinical Endocrinologists/American College of Endocrinology Clinical Practice Guidelines for the Diagnosis and Treatment of Postmenopausal Osteoporosis-2020 Update. *Endocr Pract.* 2020;26(1 Suppl):1–46. doi: 10.4158/GL-2020-0524SUPPL.
- Дедов И.И., Шестакова М.В., Майоров А.Ю. (ред.). Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом. 9-й выпуск. *Сахарный диабет.* 2019;22(1S1):1–144. doi: 10.14341/DM221S1.
- Dedov I.I., Shestakova M.V., Mayorov A.Y. (eds.). Standards of Specialized Diabetes Care. 9th edition. *Saharnyy diabet = Diabetes Mellitus.* 2019;22(1 Suppl):1–144. (In Russ.) doi: 10.14341/DM221S1.
- Davies M.J., D'Alessio D.A., Fradkin J., Kernan W.N., Mathieu C., Mingrone G. et al. Management of Hyperglycemia in Type 2 Diabetes, 2018. A Consensus Report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetes Care.* 2018;41(12):2669–2701. doi: 10.2337/dci18-0033.
- Keegan T.H., Schwartz A.V., Bauer D.C., Sellmeyer D.E., Kelsey J.L. Fracture intervention t. Effect of alendronate on bone mineral density and biochemical markers of bone turnover in type 2 diabetic women: the fracture intervention trial. *Diabetes Care.* 2004;27:1547-1553. doi: 10.2337/diacare.27.7.1547
- Inoue D., Muraoka R., Okazaki R., Nishizawa Y., Sugimoto T. Efficacy and safety of risedronate in osteoporosis subjects with comorbid diabetes, hypertension, and/or dyslipidemia: a post hoc analysis of phase III trials conducted in Japan. *Calcif Tissue Int.* 2016;98:114–122. doi: 10.1007/s00223-015-0071-9.
- Rubin M. Therapy of the Skeletal Disease of Type 2 Diabetes with Denosumab. *U.S. National Library of Medicine.* Available at: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03457818>.
- Napoli N., Pannacchiulli N., Vittinghoff E., Crittenden D., Yun J., Wang A. et al. Effect of Denosumab on Fasting Glucose in Women with Diabetes or Prediabetes from the FREEDOM Trial. *Diabetes Metab Res Rev.* 2018;34(4):e2991. doi: 10.1002/dmrr.2991.
- Abe I., Ochi K., Takashi Y., Yamao Y., Ohishi H., Fujii H. et al. Effect of Denosumab, A Human Monoclonal Antibody of Receptor Activator of Nuclear Factor Kappa-B Ligand (RANKL), upon Glycemic and Metabolic Parameters: Effect of Denosumab on Glycemic Parameters. *Medicine (Baltimore).* 2019;98(47):e18067. doi: 10.1097/MD.00000000000018067.
- Schwartz A.V., Pavo I., Alam J., Disch D.P., Schuster D., Harris J.M., Kregg J.H. Teriparatide in Patients with Osteoporosis and Type 2 Diabetes. *Bone.* 2016;91:152–158. doi: 10.1016/j.bone.2016.06.017.
- Rothman M.S., Lewiecki E.M., Miller P.D. Bone Density Testing Is the Best Way to Monitor Osteoporosis Treatment. *Am J Med.* 2017;130(10):1133–1134. doi: 10.1016/j.amjmed.2017.05.044.

Вклад авторов

Концепция статьи – Демидова Т.Ю.
Написание текста – Плахотняя В.М.
Обзор литературы – Плахотняя В.М.

Contribution of authors

Concept of the article – Tatiana Yu. Demidova
Text development – Viktoria M. Plakhotnyaya
Literature review – Viktoria M. Plakhotnyaya

Информация об авторах:

Демидова Татьяна Юльевна, д.м.н., профессор, заведующая кафедрой эндокринологии лечебного факультета, Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова; 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1; t.y.demidova@gmail.com
Плахотняя Виктория Михайловна, клинический ординатор кафедры эндокринологии лечебного факультета, Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова; 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1; vplakhotnyaya@gmail.com

Information about the authors:

Tatiana Yu. Demidova, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Endocrinology of the Faculty of Medicine, Pirogov Russian National Research Medical University; 1, Ostrovityanov St., Moscow, 117997, Russia; t.y.demidova@gmail.com
Viktoria M. Plakhotnyaya, Clinical Resident of the Department of Endocrinology of the Faculty of Medicine, Pirogov Russian National Research Medical University; 1, Ostrovityanov St., Moscow, 117997, Russia; vplakhotnyaya@gmail.com