

## ФАКТОРЫ РИСКА СНИЖЕНИЯ МИНЕРАЛЬНОЙ ПЛОТНОСТИ КОСТНОЙ ТКАНИ У МУЖЧИН С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2 ТИПА



© О.Н. Фазулина, А.И. Корбут, М.В. Дашкин, В.В. Климонтов\*

Научно-исследовательский институт клинической и экспериментальной лимфологии — филиал Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики Сибирского отделения Российской академии наук» (НИИКЭЛ — филиал ИЦиГ СО РАН), Новосибирск

**ОБОСНОВАНИЕ.** Сахарный диабет 2 типа (СД2) и остеопороз — широко распространенные болезни среди лиц среднего и пожилого возраста. Большинство исследований остеопороза в сочетании с СД 2 типа выполнено у женщин, в то время как факторы риска снижения минеральной плотности костной ткани (МПК) у мужчин мало изучены.

**ЦЕЛЬ.** Выявить факторы риска снижения МПК в позвоночнике, шейке бедра и предплечье у мужчин с СД2.

**МЕТОДЫ.** Обследованы 82 пациента от 50 до 75 лет, с длительностью диабета не менее одного года. Лица с известными факторами риска вторичного остеопороза в исследование не включались. Двадцать три мужчины с нормальной МПК, не имеющие СД и ожирения, составили контрольную группу. Т-критерий в поясничном отделе позвоночника, шейке бедра и предплечье недоминантной руки, а также параметры композитного состава тела оценивались с помощью двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии. Уровень гормонов, влияющих на костный метаболизм (паратгормон, свободный тестостерон, 25-ОН витамин D), исследован в сыворотке крови с помощью иммуноферментного анализа. Факторы риска снижения МПК оценивали с помощью многофакторного регрессионного анализа, анализа ROC-кривых.

**РЕЗУЛЬТАТЫ.** Среди больных СД 49 человек имели нормальную МПК, у 33 выявлено снижение Т-критерия как минимум в одном отделе скелета. Предиктором снижения МПК в поясничном отделе позвоночника оказался уровень свободного тестостерона  $<5,92$  пг/мл (отношение шансов (ОШ)=4,4;  $p=0,04$ ). Для МПК шейки бедра факторами риска являлись масса тела  $<95,5$  кг (ОШ=2,8;  $p=0,04$ ), общая масса жировой ткани (ЖТ)  $<27$  кг (ОШ=3,3;  $p=0,03$ ), масса ЖТ на талии  $<17,5$  кг (ОШ=4,5;  $p=0,006$ ), масса ЖТ в центральной области живота (android fat mass)  $<3,2$  кг (ОШ=4,0;  $p=0,01$ ), масса ЖТ на бедрах (gynoid fat mass)  $<3,5$  кг (ОШ=3,3;  $p=0,02$ ), а также масса мягких нежировых тканей (lean mass)  $<59$  кг (ОШ=3,0;  $p=0,04$ ). Факторами риска снижения МПК в предплечье были длительность СД  $>15,5$  года (ОШ=3,7;  $p=0,03$ ) и уровень гликированного гемоглобина ( $HbA_{1c}$ )  $<8,15\%$  (ОШ=3,8;  $p=0,03$ ). Паратгормон и 25-ОН витамин D не являлись независимыми предикторами МПК.

**ЗАКЛЮЧЕНИЕ.** У мужчин с СД 2 типа низкий уровень свободного тестостерона является фактором риска снижения МПК в поясничном отделе позвоночника, а длительность СД — фактором риска снижения МПК в предплечье. Наличие ожирения ассоциировано с повышением МПК в шейке бедра; высокий уровень  $HbA_{1c}$  связан с повышением МПК в предплечье.

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** сахарный диабет 2 типа; остеопороз; ожирение; жировая ткань; тестостерон; витамин D

## RISK FACTORS FOR DECREASED BONE MINERAL DENSITY IN MEN WITH TYPE 2 DIABETES

© Olga N. Fazullina, Anton I. Korbut, Maxim V. Dashkin, Vadim V. Klimontov\*

Research Institute of Clinical and Experimental Lymphology — Branch of the Institute of Cytology and Genetics, Siberian Branch of Russian Academy of Sciences (RICEL — Branch of IC&G SB RAS), Novosibirsk, Russia

**BACKGROUND:** Type 2 diabetes and osteoporosis are widespread diseases in the middle-aged and elderly people. Most studies of osteoporosis in patients with type 2 diabetes have been performed in women; meantime risk factors for lowering bone mineral density (BMD) in men have been little studied.

**AIMS:** to identify risk factors for decreased BMD at the lumbar spine, femoral neck and forearm in men with type 2 diabetes.

**METHODS:** Eighty two men from 50 to 75 years old, with duration of diabetes for at least one year, were included in the study. Individuals with known risk factors for secondary osteoporosis were not included. Twenty-three men with normal BMD having no diabetes or obesity were acted as control. The T-score at the lumbar spine, femoral neck and forearm of a non-dominant arm, as well as body composition parameters, were evaluated by dual-energy X-ray absorptiometry. The levels of hormones that affect bone metabolism (parathyroid hormone, free testosterone, 25-OH vitamin D) were measured in blood serum by ELISA. Risk factors for reducing BMD were identified using multivariate regression analysis and receiver operating characteristic (ROC) curves.



**RESULTS:** Among patients with diabetes, 49 individuals had normal BMD and 33 showed decreased T-score values ( $<-1$  SD). Free testosterone  $<5.92$  pg/ml was predictor for decreased BMD at the lumbar spine (OR=4.4,  $p=0.04$ ). For femoral neck, the risk factors were body weight  $<95.5$  kg (OR=2.8,  $p=0.04$ ), total fat mass  $<27$  kg (OR=3.3,  $p=0.03$ ), truncal fat mass  $<17.5$  kg (OR=4.5,  $p=0.006$ ), android (central abdominal) fat mass  $<3.2$  kg (OR=4.0,  $p=0.01$ ), gynoid (hip) fat mass  $<3.5$  kg (OR=3.3,  $p=0.02$ ), and lean mass  $<59$  kg (OR=3.0,  $p=0.04$ ). Risk factors for reduced BMD at the forearm were diabetes duration  $>15.5$  years (OR=3.7,  $p=0.03$ ) and HbA<sub>1c</sub>  $<8.15\%$  (OR=3.8,  $p=0.03$ ). Parathyroid hormone and 25-OH-vitamin D did not predict BMD independently.

**CONCLUSIONS:** In men with type 2 diabetes, low free testosterone is a risk factor for decreased BMD in the lumbar spine, and diabetes duration is a risk factor for decreased BMD in the forearm. The presence of obesity is associated with an increase in BMD in the femoral neck; a high HbA<sub>1c</sub> is associated with an increase in BMD in the forearm.

**KEYWORDS:** type 2 diabetes; osteoporosis; obesity; adipose tissue; testosterone; vitamin D

Распространенность сахарного диабета (СД) 2 типа в России и мире неуклонно растет [1, 2]. Помимо хронических микро- и макрососудистых осложнений, в среднем у половины больных СД отмечаются патологические изменения костной ткани, приводящие к увеличению риска переломов. Известно, что на состояние костной ткани у больных СД оказывает влияние широкий спектр, как общепопуляционных факторов (возраст, состояние постменопаузы, дефицит кальция и витамина D, ожирение и др.), так и специфических для заболевания (длительность диабета, осложнения, качество гликемического контроля, вид сахароснижающей терапии и др.) [3, 4]. Многообразие этих факторов, их разнонаправленное влияние на минеральную плотность костной ткани (МПК) затрудняют оценку риска и профилактику остеопороза и переломов у больных СД2.

Основное внимание исследователей до недавнего времени было сосредоточено на выявлении факторов риска и механизмов развития остеопороза у женщин с СД2 в постменопаузе; гораздо менее изученной осталась проблема остеопороза у мужчин. По экспертным оценкам, каждый пятый мужчина в возрасте старше 50 лет имеет высокий риск переломов при падении с высоты собственного роста [5]. Риск переломов у мужчин с СД2 выше, чем у мужчин сопоставимого возраста без СД [6]. Имеются данные, что летальность в течение года после перенесенного низкоэнергетического перелома выше у мужчин, чем у женщин [7]. Это определяет актуальность изучения факторов риска и механизмов развития остеопороза у мужчин с СД2.

## ЦЕЛЬ

Выявить факторы риска снижения МПК в позвоночнике, шейке бедра и предплечье у мужчин с СД2.

## МЕТОДЫ

### Дизайн исследования

Неинтервенционное одномоментное (поперечное) одноцентровое исследование.

### Критерии соответствия

В исследование включались мужчины европеоидного происхождения в возрасте от 50 до 75 лет с СД2 (установленным согласно критериям ВОЗ 1999 г.) длительностью не менее одного года.

Критериями не включения являлись заболевания и состояния, повышающие риск развития вторичного остеопороза: 1) заболевания эндокринной системы (тиреоидная дисфункция, гиперкортицизм, патология гипофиза, полигландулярные синдромы); 2) системные заболевания соединительной ткани (анкилозирующий спондилоартрит, ревматоидный артрит и др.); 3) патология желудочно-кишечного тракта, приводящая к нарушению алиментарного обмена кальция (бариатрические вмешательства, синдром мальабсорбции и др.); 4) расчетная скорость клубочковой фильтрации (рСКФ) менее 30 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>, трансплантация почки в анамнезе; 5) заболевания системы кроветворения (исключение — анемия легкой степени на фоне дефицита железа); 6) онкологические процессы; 7) длительная иммобилизация в анамнезе. Кроме того, в исследование не включались мужчины, имеющие указания на злоупотребление алкоголем (более 30 г крепкого алкоголя или его эквивалентов ежедневно), наркотическими средствами, принимавшие глюкокортикостероиды, антиконвульсанты, иммуносупрессанты, а также получавшие антиостеопоротическую терапию.

В контрольную группу включали мужчин европеоидного происхождения в возрасте от 50 до 75 лет, с нормальной МПК по данным рентгеновской двухэнергетической абсорбциометрии, не имевших СД, ожирения, а также заболеваний и состояний, являвшихся критериями не включения в основную группу.

### Условия проведения

Набор пациентов осуществлялся в клинике НИИКЭЛ — филиала ИЦиГ СО РАН (г. Новосибирск, Россия).

### Продолжительность исследования

Исследование проведено в период с 2017 по 2019 гг.

### Описание медицинского вмешательства

Схема исследования показана на рис. 1. Мужчины с СД2, соответствующие критериям включения и не имеющие критериев не включения, были обследованы согласно Алгоритмам оказания специализированной медицинской помощи больным СД [8]. Был проведен скрининг/мониторинг осложнений, оценивались параметры углеводного, липидного метаболизма, функция почек, альбуминурия. Всем больным СД, а также лицам контрольной группы была выполнена двухэнергетическая рентгеновская абсорбциометрия. Последняя предполагала оценку МПК в поясничном отделе позвоночника (L1–L4), проксимальных отделах бедренной кости

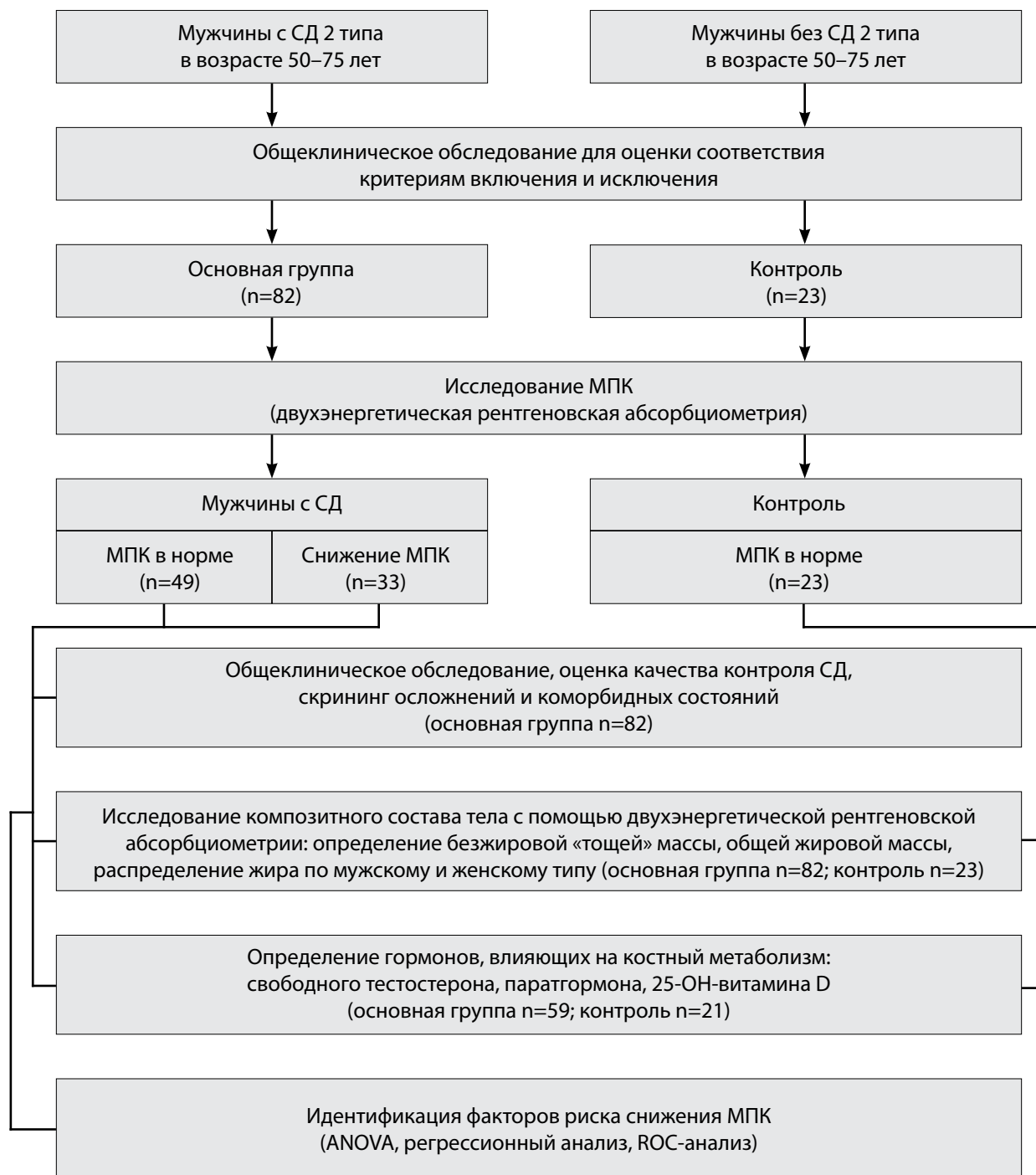


Рис. 1. Дизайн исследования.  
СД — сахарный диабет, МПК — минеральная плотность кости

и предплечье недоминантной руки, а также параметров композитного состава тела (КСТ) с определением массы жировой ткани (ЖТ), нежировых мягких тканей и костной ткани, оценкой распределения ЖТ по подкожным депо. У большей части пациентов с СД и лиц контрольной группы проведено исследование уровня паратгормона, 25(ОН) витамина D и свободного тестостерона в сыворотке крови.

#### Основной исход исследования

Основным исходом в исследовании считали снижение МПК в позвоночнике, проксимальных отделах бедра и/или предплечье недоминантной руки у мужчин с СД 2 типа.

#### Анализ в подгруппах

Мужчины с СД были распределены на группы с нормальной и сниженной МПК на основании наименьшего Т-критерия.

#### Методы регистрации исходов

Двухэнергетическую рентгеновскую абсорбциометрию выполняли на денситометре Lunar Prodigy (GE, США). Параметры КСТ определяли с помощью программы Body Composition (GE, США) с учетом инструкций фирмы-производителя. Программа предполагает оценку массы минерального компонента костной ткани, мягких нежировых тканей (так называемой «тощей» массы, lean mass) и ЖТ (fat mass). При распределении

подкожной ЖТ по областям учитывали массу ЖТ на талии, конечностях, в центральной области живота (android fat: область, ограниченная срезом таза снизу, сверху — линией, проходящей выше сечения таза на 20% расстояния между срезами таза и шеи, с боков — верхними конечностями) и на бедрах (gynoid fat: область, ограниченная сверху линией, проходящей ниже среза таза на 1,5 высоты вышеописанного региона, с боков — нижними конечностями).

Оценка клинических факторов риска остеопороза и переломов проводилась с помощью анкетирования по опроснику FRAX (веб-версия 3.8, расчет по российской модели) с расчетом десятилетнего риска основных низкотравматических переломов и переломов шейки бедра.

Определение уровня гликированного гемоглобина ( $HbA_{1c}$ ), показателей липидного спектра: общего холестерина, холестерина липопротеидов низкой плотности (ЛПНП), липопротеидов высокой плотности (ЛПВП), триглицеридов; содержания мочевины, креатинина проводилось на биохимическом анализаторе Beckman Coulter AU480 (США). Величина рСКФ рассчитывалась по формуле СКД-EPI (2009). Концентрацию альбумина определяли в утренней порции мочи иммунотурбидиметрическим методом с помощью прибора Mindray BS-120 (Китай), результат пересчитывали на экскретируемый креатинин.

Образцы сыворотки крови для исследования уровня гормонов забирали из локтевой вены в состоянии натощак и хранили до момента исследования при температуре  $-80^{\circ}\text{C}$ . Методом иммуноферментного анализа определяли уровень паратгормона и 25-ОН-витамина D с помощью наборов фирмы DiaSource Immuno Assays S.A. (Бельгия), свободного тестостерона — с помощью наборов DGR Instruments GmbH (Германия).

#### Этическая экспертиза

Проведение исследования одобрено локальным Этическим комитетом НИИКЭЛ — филиала ИЦиГ СО РАН (протокол №127 от 13.01.2017 г.). Все пациенты давали письменное информированное согласие на участие в исследовании.

#### Статистический анализ

*Принципы расчета размера выборки:* объем выборки рассчитывался исходя из ожидаемой распространенности снижения МПК в 40%, уровень значимости  $\alpha=0,05$ , необходимая мощность исследования  $1-\beta=90\%$  [9].

*Методы статистического анализа данных.* Первый этап статистической обработки проведен с использованием программы STATISTICA 10.0 (StatSoft Inc, США). Количественные данные описаны как медианы, 25-е и 75-е процентиля. Учитывая, что распределение большинства изученных признаков было отличным от нормального, применяли методы непараметрической статистики. Межгрупповые различия оценивали с помощью критерия Манна-Уитни (для двух групп) и ANOVA Краскела-Уоллиса (для трех групп). Взаимосвязь признаков изучали с помощью рангового корреляционного анализа Спирмена, многофакторного пошагового регрессионного анализа. Критический уровень значимости при проверке статистических гипотез принимали равным 0,05.

Второй этап статистического анализа включал определение факторов риска снижения МПК у мужчин с СД 2 типа. Для этого были построены ROC-кривые с помощью статистической программы SPSS Statistics 1.0.0.1327 (IMB, США). Влияние фактора риска считалось достоверным, если асимптотическое значение вероятности достоверности нулевой гипотезы «действительная площадь под кривой ROC=0,5»  $p$  не превышало 0,05, а значения площади под кривой ROC и границ 95% доверительных интервалов находились по одну сторону от значения 0,5. При выявлении фактора, удовлетворяющего указанным условиям и соответствующего площади под кривой ROC более 0,5, проводился дальнейший анализ соотношения чувствительности и специфичности по координатным точкам кривой ROC. При выявлении фактора, удовлетворяющего указанным условиям и соответствующего площади под кривой ROC менее 0,5, проводилось повторное построение кривой ROC с определением отрицательного актуального состояния как положительного и дальнейшего анализа координатных точек кривой ROC. Отрезная точка для фактора риска определялась как значение фактора, соответствующее сравнимым значениям чувствительности и специфичности. Для выявленных факторов риска снижения МПК выполнен расчет отношения шансов (ОШ) и 95% доверительного интервала (ДИ).

## РЕЗУЛЬТАТЫ

#### Объекты (участники) исследования

В исследование включены 82 мужчины с СД2. Медиана возраста составила 63 (58; 68) года. Нормальную массу тела имели 7 обследованных, избыточную — 28, ожирение — 47 человек, индекс массы тела (ИМТ) — 30,4 (28,4; 34,2)  $\text{кг}/\text{м}^2$ . Длительность СД составила в среднем 12 (8; 18) лет, уровень  $HbA_{1c}$  — 8,4 (7,3; 9,2)%. Все больные находились на сахароснижающей терапии. Метформин получали 62 пациента, препараты сульфонилмочевины — 25, ингибиторы глюкозо-натриевого котранспортера-2 — 27, ингибиторы дипептидилпептидазы-4 — 11, инсулин — 52, в основном в виде комбинаций.

У большинства больных выявлены сосудистые осложнения: диабетическая ретинопатия ( $n=40$ ), макроангиопатии ( $n=67$ ), нефропатия ( $n=62$ ). По функции почек пациенты распределились следующим образом: рСКФ  $>60$   $\text{мл}/\text{мин}/1,73$   $\text{м}^2$  — 67 человек, рСКФ 30–59  $\text{мл}/\text{мин}/1,73$   $\text{м}^2$  — 15. Средняя рСКФ составила 74,1 (63; 86)  $\text{мл}/\text{мин}/1,73$   $\text{м}^2$ . Повышенное отношение альбумин/креатинин мочи (АКМ) выявлено у 16 обследованных, медиана АКМ — 1,2 (0,45; 15,6)  $\text{мг}/\text{ммоль}$ .

Сопутствующая патология включала артериальную гипертензию ( $n=80$ ), ишемическую болезнь сердца ( $n=33$ ). Инфаркт миокарда перенесли 14 обследованных, инсульт — 9.

В группу контроля были включены 23 мужчины без СД с нормальной МПК. Медиана возраста в этой группе составила 60 (52; 64) лет, ИМТ — 27,4 (24,4; 28,7)  $\text{кг}/\text{м}^2$ .

#### Основные результаты исследования

На основании наименьшего Т-критерия у 49 мужчин верифицирована нормальная МПК, у 33 зафиксировано снижение МПК как минимум в одном отделе скелета, медиана Т-критерия в этой группе составила  $-1,6$  SD.



Мужчины со сниженной МПК имели меньшую массу тела и ИМТ в сравнении с пациентами с нормальной МПК (табл. 1).

Десятилетний риск основных низкоэнергетических переломов и переломов шейки бедра по опроснику FRAX ожидаемо различался между группами, но не выходил за пределы значений, требующих назначения антиостеопоротической терапии. Выполнена оценка факторов риска низкоэнергетических переломов по опроснику FRAX. О курении сообщили 7 мужчин (4 — с нормальной МПК, 3 — с остеопенией). Переломов шейки бедра у родителей обследованных не было. Переломы в анамнезе отмечены у 13 (15,8%) пациентов. Переломы ребер, позвоночника, костей плечевых и голеней в результате раз-

личных травм имели место у 11 человек с нормальной МПК. Три пациента со сниженной МПК перенесли низкоэнергетические переломы позвоночника, плечевой и лучевой кости.

У мужчин со сниженной МПК по сравнению с пациентами с нормальной МПК зафиксированы меньшие показатели общей массы ЖТ, массы ЖТ на туловище и в центральной области живота (табл. 2). Кроме того, пациенты со сниженной МПК демонстрировали тенденцию к снижению массы мягких нежировых тканей.

У мужчин со сниженной МПК отмечалась тенденция к уменьшению уровня свободного тестостерона по сравнению с мужчинами с нормальной МПК (табл. 3). Уровень 25-ОН-витамина D оказался низким во всех группах

**Таблица 1.** Клинические и лабораторные параметры мужчин с сахарным диабетом 2 типа с нормальной и сниженной минеральной плотностью костной ткани

Параметр	МПК в норме (n=49)	Снижение МПК (n=33)	P
Возраст, лет	62 (57; 66)	63 (59; 69)	0,3
Масса тела, кг	98,0 (87,0; 107,0)	89,5 (82,0; 98,0)	0,05
ИМТ, кг/м <sup>2</sup>	31,6 (29,4; 35,1)	29,1 (28,2; 32,8)	0,05
Окружность талии (ОТ), см	114,5 (108; 123)	110 (102; 117)	0,5
Окружность бедра (ОБ), см	105,5 (100; 114)	108 (102; 112)	0,3
Отношение ОТ/ОБ	1,1 (1,0; 1,1)	1,0 (0,9; 1,1)	0,2
Длительность СД, годы	11,0 (7,0; 15,0)	14,0 (19,0; 19,5)	0,1
HbA <sub>1c</sub> , %	8,6 (7,3; 9,2)	8,1 (7,2; 8,8)	0,3
рСКФ, мл/мин/1,73 м <sup>2</sup>	72 (64,2; 85)	71 (58,0; 86)	0,7
АКМ, мг/ммоль	0,9 (0,5; 16,8)	1,4 (0,4; 11,3)	0,5
Мочевая кислота, ммоль/л	376 (303; 422)	330 (279; 395)	0,4
Холестерин, ммоль/л	4,9 (3,9; 5,9)	5,0 (4,0; 6,0)	0,4
Холестерин ЛПНП, ммоль/л	3,2 (2,4; 4,2)	3,3 (2,3; 4,1)	0,3
Холестерин ЛПВП, ммоль/л	1,0 (0,9; 1,3)	1,1 (1,0; 1,2)	0,9
Триглицериды, ммоль/л	2,1 (1,5; 2,9)	2,1 (1,5; 2,9)	0,7
Десятилетний риск основных остеопоротических переломов по FRAX	3,9 (3,3; 4,5)	4,5 (4,2; 5,6)	<0,001
Десятилетний риск переломов шейки бедра по FRAX	0,1 (0,1; 0,3)	0,6 (0,3; 1,0)	<0,001

**Примечания:** данные представлены как медианы (25; 75 перцентили). Достоверность различий оценена по критерию Манна-Уитни. ИМТ — индекс массы тела, СКФ — скорость клубочковой фильтрации, АКМ — соотношение альбумин/креатинин мочи, ЛПНП — липопротеины низкой плотности, ЛПВП — липопротеины высокой плотности, МПК — минеральная плотность кости

**Таблица 2.** Показатели композитного состава тела у мужчин с сахарным диабетом 2 типа с нормальной и сниженной минеральной плотностью костной ткани и у лиц контрольной группы

Показатель	Группы обследованных			P 1-2	P 1-3	P 2-3
	СД2, МПК в норме (n=49, группа 1)	СД2, снижение МПК (n=33, группа 2)	Контроль (n=23, группа 3)			
Масса ЖТ, кг	32,9 (25,3; 37,9)	25,9 (23,4; 30,9)	25,0 (21,9; 31,3)	0,02	0,02	0,6
Масса ЖТ на туловище, кг	21,0 (16,9; 24,1)	17,2 (15,9; 19,3)	15,1 (12,7; 17,7)	0,01	0,0006	0,08
Масса ЖТ в центральной области живота (android fat), кг	3,8 (3,1; 4,6)	3,2 (2,8; 3,8)	2,5 (1,9; 3,5)	0,04	0,0003	0,04
Масса ЖТ на бедрах (gynoid fat), кг	4,2 (3,1; 5,0)	3,6 (2,8; 4,4)	3,5 (2,9; 4,4)	0,09	0,09	0,9
Соотношение android fat/gynoid fat	1,41 (1,31; 1,51)	1,37 (1,29; 1,46)	1,28 (1,19; 1,44)	0,4	0,04	0,1
«Тошная» масса, кг	60,9 (55,8; 64,9)	57,9 (53,9; 61,8)	57,8 (52,6; 62,0)	0,06	0,05	0,7

**Примечания:** Данные представлены как медиана (25; 75 перцентиль). Достоверность различий оценена по критерию Манна-Уитни. ЖТ — жировая ткань, СД — сахарный диабет, МПК — минеральная плотность кости

обследованных. Медиана концентрации гормона лежала в области дефицита. Достоверных различий по уровню 25-ОН-витамина D и паратгормона между группами не выявлено.

При проведении корреляционного анализа (табл. 4) выявлены положительные взаимосвязи между Т-критерием проксимальных отделов бедра и антропометрическими параметрами: ИМТ, ОТ, отношением ОТ/ОБ. Величина Т-критерия шейки бедра значимо коррелировала с ОТ. Значения Т-критерия предплечья недоминантной руки показали положительные корреляции с ИМТ и  $HbA_{1c}$ . Уровень свободного тестостерона положительно коррелировал с Т-критерием в поясничном отделе позвоночника и проксимальных

отделах бедра. Слабая отрицательная корреляция выявлена между Т-критерием шейки бедра и уровнем паратгормона.

Значения Т-критерия в поясничном отделе позвоночника положительно коррелировали с массой ЖТ на туловище. Выявлена взаимосвязь между Т-критерием проксимальных отделов и шейки бедра со всеми исследованными параметрами КСТ (табл. 5). С Т-критерием предплечья продемонстрировала связь общая масса ЖТ, а также масса ЖТ на туловище и в области живота.

В многофакторном линейном регрессионном анализе, включавшем антропометрические и клинические данные (возраст, длительность СД, ИМТ, ОТ, ОБ,

Таблица 3. Уровень гормонов, влияющих на костный метаболизм, в сыворотке крови у мужчин с сахарным диабетом 2 типа с нормальной и сниженной минеральной плотностью костной ткани и у лиц контрольной группы

Показатель	Группы обследованных			P 1-2	P 1-3	P 2-3
	СД2, МПК в норме (n=29, группа 1)	СД2, снижение МПК (n=30, группа 2)	Контроль (n=21, группа 3)			
Свободный тестостерон, пг/мл	7,0 (5,7; 9,7)	6,1 (4,8; 8,4)	5,8 (4,7; 7,9)	0,08	0,1	0,9
25-ОН-витамин D, нг/мл	17,0 (14,9; 18,5)	17,3 (15,5; 18,5)	17,8 (16; 20,8)	0,4	0,8	0,2
Паратгормон, пг/мл	47,7 (32,8; 62,0)	49,8 (33,2; 63,7)	52,6 (31,0; 58,7)	0,7	0,7	0,5

Примечания: данные представлены как медиана (25; 75 перцентиль). Достоверность различий оценена по критерию Манна-Уитни

Таблица 4. Корреляции Т-критерия в разных отделах скелета с клиническими и лабораторными параметрами у мужчин с СД 2 типа

Параметр	Т-критерий							
	Поясничный отдел позвоночника		Шейка бедра		Проксимальный отдел бедра		Предплечье	
	r	p	r	p	r	p	r	p
ИМТ	0,14	0,2	0,21	0,06	0,33	0,004	0,24	0,04
ОТ	0,17	0,4	0,30	0,01	0,44	0,02	0,18	0,3
ОБ	0,15	0,5	0,08	0,7	0,07	0,7	0,07	0,7
ОТ/ОБ	-0,03	0,8	0,25	0,1	0,53	0,009	0,20	0,2
$HbA_{1c}$	0,08	0,5	0,1	0,4	0,06	0,6	0,29	0,01
Свободный тестостерон	0,26	0,05	0,16	0,2	0,25	0,06	0,17	0,2
25-ОН-витамин D	0,07	0,6	-0,08	0,5	-0,08	0,5	0,02	0,9
Паратгормон	-0,01	0,9	-0,25	0,05	-0,07	0,6	-0,10	0,4

Примечания: представлены коэффициенты ранговой корреляции Спирмена. ИМТ — индекс массы тела, ОТ — окружность талии, ОБ — окружность бедер

Таблица 5. Корреляции между показателями композиционного состава тела и минеральной плотностью костной ткани в различных отделах скелета у мужчин с сахарным диабетом 2 типа

Параметр	Т-критерий							
	Поясничный отдел позвоночника		Шейка бедра		Проксимальный отдел бедра		Предплечье	
	r	p	r	p	r	p	r	p
Масса ЖТ, кг	0,24	0,05	0,37	0,002	0,41	0,0006	0,26	0,03
«Тошная» масса, кг	0,19	0,1	0,35	0,003	0,40	0,0006	0,22	0,07
Масса ЖТ на туловище, кг	0,28	0,02	0,40	0,0007	0,43	0,002	0,30	0,01
Масса ЖТ в центральной области живота (android fat), кг	0,23	0,06	0,34	0,005	0,39	0,001	0,27	0,03
Масса ЖТ на бедрах (gynoid fat), кг	0,22	0,07	0,32	0,008	0,36	0,003	0,22	0,007

Примечания: представлены коэффициенты ранговой корреляции Спирмена

**Таблица 6.** Результаты анализа координатных точек кривой ROC в различных отделах скелета у мужчин с сахарным диабетом 2 типа и низкой минеральной плотностью костной ткани

Параметр	Отрезная точка	Чувствительность	Специфичность
<b>Поясничный отдел позвоночника</b>			
Свободный тестостерон, пг/мл	<5,92	0,681	0,636
<b>Шейка бедра</b>			
Масса тела, кг	<95,5	0,561	0,647
Масса жировой ткани, кг	<27,0	0,644	0,591
Масса жировой ткани на туловище, кг	<17,5	0,711	0,636
Масса жира в центральной области живота (android fat), кг	<3,2	0,756	0,636
Масса жира на бедрах (gynoid fat), кг	<3,5	0,711	0,591
«Тошная» масса, кг	<59,0	0,622	0,591
<b>Предплечье</b>			
Длительность СД, лет	≥15,5	0,636	0,617
HbA <sub>1c</sub> , %	<8,15	0,681	0,636

**Таблица 7.** Предикторы снижения минеральной плотности костной ткани в различных отделах скелета у больных сахарным диабетом 2 типа

Предиктор	ОШ	ДИ	P
<b>Поясничный отдел позвоночника</b>			
Свободный тестостерон <5,92 пг/мл	4,4	1,1–18,7	0,04
<b>Шейка бедра</b>			
Масса тела <95,5 кг	2,8	1,1–7,8	0,04
Масса ЖТ <27,1 кг	3,3	1,1–9,4	0,03
«Тошная» масса <58,9 кг	3,0	1,0–8,5	0,04
Масса ЖТ на туловище <17,5 кг	4,5	1,5–13,1	0,006
Масса ЖТ в центральной области живота (android fat) <3,2 кг	4,0	1,4–11,7	0,01
Масса ЖТ на бедрах (gynoid fat) <3,6 кг	3,3	1,1–9,4	0,02
<b>Предплечье</b>			
Длительность СД ≥15,5 лет	3,7	1,1–12,5	0,03
HbA <sub>1c</sub> <8,15%	3,8	1,1–12,8	0,03

**Примечания:** ЖТ — жировая ткань, СД — сахарный диабет, ОШ — отношение шансов, ДИ — доверительный интервал

показатели КСТ, HbA<sub>1c</sub>, уровень тестостерона и паратгормона), общая масса ЖТ оказалась наиболее значимым предиктором МПК шейки и проксимальных отделов бедра (параметры моделей:  $\beta=0,37$ ,  $R^2=0,13$ ,  $p=0,001$  и  $\beta=0,45$ ,  $R^2=0,19$ ,  $p=0,0005$  соответственно). Для предплечья недоминантной руки концентрация HbA<sub>1c</sub> являлась наиболее важным предиктором ( $\beta=0,41$ ,  $R^2=0,24$ ,  $p=0,03$ ).

Далее был проведен ROC-анализ для выявления предикторов снижения МПК в исследованных отделах скелета, получены значения «отрезных точек». Как видно из табл. 6, низкий уровень свободного тестостерона оказывал негативное влияние на МПК поясничного отдела позвоночника, МПК шейки бедра оказалась связана с массой тела и показателями КСТ, наиболее важными предикторами снижения МПК лучевой кости оказались длительность СД и уровень HbA<sub>1c</sub>.

Значения ОШ и ДИ для выделенных факторов риска приведены в табл. 7.

#### Нежелательные явления

Нежелательных явлений в ходе исследования не зарегистрировано.

#### ОБСУЖДЕНИЕ

##### Резюме основного результата исследования

Полученные данные демонстрируют влияние возрастного гипогонадизма, ожирения, длительности СД и качества гликемического контроля на состояние МПК у мужчин с СД2. Значимость каждого из перечисленных факторов для состояния разных отделов скелета варьирует. Низкий уровень свободного тестостерона является фактором риска снижения МПК в поясничном отделе позвоночника, а длительность СД — фактором риска снижения МПК в предплечье. Наличие ожирения ассоциировано с повышением МПК в шейке бедра; высокий уровень HbA<sub>1c</sub> связан с повышением МПК в предплечье.

### Обсуждение основного результата исследования

У обследованных нами мужчин с СД2 уменьшение МПК в поясничном отделе позвоночника было ассоциировано со снижением уровня свободного тестостерона менее 5,92 пг/мл. По данным литературы, гипогонадизм встречается у 32,7% мужчин с СД 2 типа [10]. Известно, что половые гормоны играют важную роль в процессе костного ремоделирования. Еще в 1940 г. Ф. Олбрайтом показано, что у женщин уменьшение концентрации эстрогена после овариэктомии или наступления менопаузы приводит к быстрой потере костной массы. В 1980-х гг. описано резкое снижение МПК у мужчин после тестикулэктомии. Сформировалась парадигма, что эстроген является основным регулятором метаболизма костной ткани у женщин, а тестостерон играет аналогичную роль у мужчин [11]. По современным представлениям, влияние половых гормонов на костную ткань более многопланово. В частности, эффект мужских половых гормонов может реализовываться как через рецепторы андрогенов, так и путем превращения в эстрогены. Связываясь со специфическими рецепторами, тестостерон стимулирует пролиферацию преостеобластов и дифференцировку остеобластов, а продукты ароматизации — эстрогены подавляют остеокластогенез и активность остеокластов [12]. Следовательно, дефицит тестостерона создает условия как для снижения костеобразования, так и для усиления резорбции кости. Установлено, что тестостерон влияет преимущественно на трабекулярную костную ткань [13]. Заместительная терапия андрогенами повышает МПК поясничного отдела позвоночника [14]. С этим согласуются наши данные о преимущественном влиянии низкого уровня тестостерона на МПК в позвоночнике у мужчин с СД2, где преобладает трабекулярная (губчатая) костная ткань.

Снижение МПК в проксимальном отделе и шейке бедра оказалось ассоциировано с относительно низкими показателями массы тела и массы ЖТ, что согласуется с данными литературы [15]. Ранее показано, что масса ЖТ является важным предиктором снижения МПК у женщин с СД2, находящихся в постменопаузе [16]. Данные, накопленные к настоящему времени, свидетельствуют о сложном модифицирующем влиянии ожирения на МПК и риск переломов. Известно, что большая масса тела создает увеличенную механическую нагрузку на кости, приводящую к компенсаторному повышению МПК. Эндокринные изменения, наблюдаемые при ожирении, такие как гиперинсулинемия, гиперлептинемия, гиперэстрогемия и ряд других, также могут способствовать повышению МПК [17]. Однако, несмотря на повышенную МПК, лица с ожирением имеют увеличенный риск переломов. В масштабном исследовании (n=288 068), проведенном в Корее, переломы бедра чаще встречались среди лиц с ожирением по сравнению с обследованными, имеющими избыточную массу тела [18]. У больных с СД2 и ожирением по сравнению с лицами с ожирением без СД также зафиксировано увеличение частоты переломов проксимальных отделов бедра [19], позвоночника и костей предплечья [20].

На состояние костей у лиц с ожирением и СД может влиять баланс между жировой и мышечной тка-

нями. В нашей работе фактором риска снижения МПК в шейке бедра оказалась не только масса ЖТ, но и относительно низкая масса мягких нежировых тканей, значительную часть которых составляет мышечная ткань. Установлено, что абсолютная мышечная масса у мужчин с ожирением и гипогонадизмом увеличивается с повышением ИМТ, но при этом общий процент мышечной массы и плотность мышечных волокон снижаются. Конечным результатом является ситуация, когда нарушение функции мышц приводит к повышенному риску падений и переломов [21]. В исследовании, проведенном на большой выборке (n=2353) пожилых мужчин и женщин, показана ассоциация низкоэнергетических переломов со снижением мышечной массы [22]. У мужчин большой вклад в снижение массы мышечной ткани вносит гипогонадизм [23]. Кроме этого, сам по себе гипогонадизм приводит к увеличению массы висцеральной ЖТ, а ожирение, в свою очередь, усугубляет андрогенный дефицит, формируя замкнутый круг [24].

По нашим данным, длительность СД более 15 лет является предиктором снижения МПК в предплечье. В исследовании KNHANES (Korea National Health and Nutrition Examination Survey), включавшем 3383 мужчины с СД 2 типа, длительность СД отрицательно коррелировала с МПК шейки бедра [25]. Это свидетельствует о нарушении структуры кортикальной костной ткани по мере увеличения длительности СД. Большая длительность заболевания увеличивает и риск переломов, что показано в метаанализе [26].

Предиктором снижения МПК в предплечье у обследованных нами мужчин оказался уровень  $HbA_{1c} < 8,15\%$ . Это соответствует результатам Роттердамского исследования, зафиксировавшего положительную ассоциацию между уровнем  $HbA_{1c}$  и МПК у больных СД2 [27]. Вместе с тем повышение МПК при гипергликемии едва ли можно считать протективным фактором. Известно, что длительная гипергликемия нарушает процессы костного ремоделирования, угнетая функцию остеобластов и нарушая биомеханические свойства кости [28]. Отрицательно влияя на ремоделирование костной ткани, гипергликемия повышает риск переломов. В недавнем исследовании, включавшем 10 572 пожилых мужчин и женщин с СД2, низкий риск переломов был выявлен у лиц с  $HbA_{1c}$  менее 6,5%, а наибольший риск имели пациенты с уровнем  $HbA_{1c}$  более 9% [29]. В крупном ретроспективном исследовании (20 025 мужчин и женщин с СД2), проведенном в Тайване, показана прямая связь между риском переломов бедра и уровнем  $HbA_{1c}$  (при значениях последнего более 8%) у лиц старше 65 лет [30]. Эти данные указывают на целесообразность оценки не только МПК, но и микроархитектоники («качества») кости у больных СД с плохо контролируемой гипергликемией.

### Ограничения исследования

Ограничениями настоящего исследования являются одномоментный дизайн, не позволяющий однозначно судить о причинно-следственных связях между признаками, набор пациентов в одном клиническом центре и относительно небольшой объем выборки обследованных.



## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Остеопороз и связанные с ним низкоэнергетические переломы повышают летальность и снижают качество жизни пациентов с СД2. Очевидно, что значимость различных факторов риска снижения МПК отличается у мужчин и женщин. Целью данной работы стала идентификация факторов риска снижения МПК у мужчин с СД2. Нами установлено, что уменьшение МПК в позвоночнике у данной категории пациентов связано со снижением уровня свободного тестостерона. Остеопения в шейке бедра оказалась связана с меньшей массой тела, массой жировой и мышечной ткани. Фактором риска снижения МПК в предплечье являлась длительность СД; вместе с тем плохой контроль гликемии ( $HbA_{1c} > 8,15\%$ ) ассоциирован с повышением МПК в предплечье. С помощью анализа ROC-кривых определены «отрезные точки» (критические значения) факторов риска, которые могут использоваться в клинической практике при планировании профилактических

мероприятий и отборе пациентов на денситометрию. Выявление особенностей костного ремоделирования и «качества» костной ткани у мужчин с СД2 — задачи для будущих исследований.

## ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

**Источник финансирования.** Работа выполнена за счет средств государственного задания НИИКЭЛ — филиала ИЦиГ СО РАН.

**Конфликт интересов.** Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

**Участие авторов.** Информация о вкладе авторов: Климонтов В.В. — концепция и дизайн исследования, анализ результатов, написание текста; Фазуллина О.Н. — сбор клинического материала, исследование МПК и КСТ, статистическая обработка результатов, написание текста; Дашкин М.В. — определение уровня гормонов, написание текста; Корбут А.И. — статистическая обработка результатов, написание текста. Все авторы прочли и одобрили финальную версию статьи перед публикацией.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

1. Дедов И.И., Шестакова М.В., Викулова О.К., и др. Сахарный диабет в Российской Федерации: распространенность, заболеваемость, смертность, параметры углеводного обмена и структура сахароснижающей терапии по данным Федерального регистра сахарного диабета, статус 2017 г. // *Сахарный диабет*. — 2018. — Т. 21. — №3. — С. 144–159. [Dedov II, Shestakova MV, Vikulova OK, et al. Diabetes mellitus in Russian Federation: prevalence, morbidity, mortality, parameters of glycaemic control and structure of glucose lowering therapy according to the Federal Diabetes Register, status 2017. *Diabetes mellitus*. 2018;21(3):144-159. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.14341/DM9686>
2. International Diabetes Federation [Internet]. *Diabetes atlas*. 9th ed., 2019. [cited 2020 Apr 09]. Available from: <http://www.idf.org/diabetesatlas>
3. Мкртумян А.М. Остеопороз как недооцененное осложнение сахарного диабета // *Эффективная фармакотерапия*. — 2017. — №9. — С. 51–54. [Mkrtyumyan AM. Osteoporosis as an underestimated complication of diabetes. *Effective Pharmacotherapy*. 2017;(9):51-54. (In Russ.)].
4. Pisani P, Renna M, Conversano F, et al. Major osteoporotic fragility fractures: Risk factor updates and societal impact. *World J Orthop*. 2016;7(3):171-181. doi: <https://doi.org/10.5312/wjov.v7.i3.171>
5. Лесняк О.М., Баранова И.А., Белова К.Ю. Остеопороз в Российской Федерации: эпидемиология, медико-социальные и экономические аспекты проблемы (обзор литературы) // *Травматология и ортопедия России*. — 2018. — Т. 24. — №1. — С. 155–168. [Lesnyak OM, Baranova IA, Belova KY, et al. Osteoporosis in the Russian Federation: epidemiology, medical, social and economic aspects of the problem. *Traumatology and orthopedics of Russia*. 2018;24(1):155-168 (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.21823/2311-2905-2018-24-1-155-168>
6. Ялочкина Т.О., Белая Ж.Е., Рожинская Л.Я., и др. Переломы костей при сахарном диабете 2 типа: распространенность и факторы риска // *Сахарный диабет*. — 2016. — Т. 19. — №5. — С. 359–365. [Yalochkina TO, Belaya ZE, Rozhnskaya LY, et al. Bone fractures in patients with type 2 diabetes mellitus: Prevalence and risk factors. *Diabetes mellitus*. 2016;19(5):359-365. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.14341/DM7796>
7. Center JR, Nguyen TV, Schneider D Mortality after all major types of osteoporotic fracture in men and women: an observational study. *Lancet*. 1999;353(9156):878-82. doi: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(98\)09075-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(98)09075-8)
8. Дедов И.И., Шестакова М.В., Майоров А.Ю., и др. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом // *Сахарный диабет*. — 2017. — Т. 20. — №15. — С. 1–121. [Dedov II, Shestakova MV, Mayorov AY, et al. Standards of specialized diabetes care. 8th ed. *Diabetes mellitus*. 2017;20(15):1-121. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.14341/DM2017158>
9. Койчубекон Б.К., Сорокина М.А., Мхитарян К.Э. Определение размера выборки при планировании научного исследования // *Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований*. — 2014. — №4. — С. 71–74. [Koichubekov BK, Sorokina MA, Mkhitarian KE. Sample size determination in planning of scientific research. *International Journal of Applied and Fundamental Research*. 2014;(4):71-74. (In Russ.)].
10. Мельниченко Г.А., Шестакова М.В., Роживанов Р.В. Клинико-эпидемиологические характеристики синдрома гипогонадизма у мужчин с сахарным диабетом 2 типа // *Сахарный диабет*. — 2019. — Т. 22. — №6. — С. 536–541. [Melnichenko GA, Shestakova MV, Rozhivanov RV. The clinical and epidemiological characteristics of hypogonadism in men with type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Mellitus*. 2019;22(6):536-541. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.14341/DM10211>
11. Khosla S, Monroe DG. Regulation of Bone Metabolism by Sex Steroids. *Cold Spring Harb Perspect Med*. 2018;8(1):a031211. doi: <https://doi.org/11.1101/cshperspect.a031211>
12. Mohamad NV, Soelaiman IN, Chin KY. A concise review of testosterone and bone health. *Clin Interv Aging*. 2016;11:1317-1324. <https://doi.org/10.2147/CLIA.S115472>
13. Narla RR, Ott SM Bones and the sex hormones. *Kidney Int*. 2018;94(2):239-242. doi: <https://doi.org/10.1016/j.kint.2018.03.021>
14. Fillo J, Levcikova M, Luha J, et al. The effect of long term testosterone replacement therapy on bone mineral density. *Bratisl Lek Listy*. 2019;120(4):291-294. doi: [https://doi.org/10.4149/BLL\\_2019\\_039](https://doi.org/10.4149/BLL_2019_039)
15. Scott D, Seibel MJ, Cumming R, et al. Associations of Body Composition Trajectories with Bone Mineral Density, Muscle Function, Falls and Fractures in Older Men: The Concord Health and Ageing in Men Project. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2019;75(5):939-945. doi: <https://doi.org/10.1093/gerona/glz184>
16. Климонтов В.В., Фазуллина О.Н. Взаимосвязь композиционного состава тела с минеральной плотностью костной ткани у женщин с сахарным диабетом 2 типа в постменопаузе // *Сахарный диабет*. — 2015. — Т. 18. — №1. — С. 65–69. [Klimontov VV, Fazullina ON. The relationship of total body composition with bone mineral density in postmenopausal women with type 2 diabetes. *Diabetes mellitus*. 2015;18(1):65-69. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.14341/DM2015165-69>
17. Gonnelli S, Caffarelli C, Nuti R. Obesity and fracture risk. *Clin Cases Miner Bone Metab*. 2014;11(1):9-14. doi: <https://doi.org/10.11138/ccmbm/2014.11.1.009>

18. Kim SH, Yi SW, Yi JJ, et al. Association Between Body Mass Index and the Risk of Hip Fracture by Sex and Age: A Prospective Cohort Study. *J Bone Miner Res.* 2018;33(9):1603-1611. doi: <https://doi.org/10.1002/jbmr.3464>
19. Martínez-Laguna D, Tebe C., Javaid M. Incident type 2 diabetes and hip fracture risk: a population-based matched cohort study. *Osteoporos Int.* 2015;26(2):827-833. doi: <https://doi.org/10.1007/s00198-014-2986-9>.
20. Rathmann W, Kostev K. Fracture risk in patients with newly diagnosed type 2 diabetes: a retrospective database analysis in primary care. *J Diabetes Complications.* 2015;29(6):766-770. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jdiacomp.2015.05.007>
21. Aguirre LE, Colleluori G, Dorin R, et al. Hypogonadal Men with Higher Body Mass Index have Higher Bone Density and Better Bone Quality but Reduced Muscle Density. *Calcif Tissue Int.* 2017;101(6):602-611. doi: <https://doi.org/10.1007/s00223-017-0316-x>
22. Kirk B, Zanker J, Duque G. Osteosarcopenia: epidemiology, diagnosis, and treatment-facts and numbers. *J Cachexia Sarcopenia Muscle.* 2020;11(3):609-618. doi: <https://doi.org/10.1002/jcsm.12567>
23. Junjie W, Dongsheng H, Lei S, et al. Testosterone Replacement Therapy Has Limited Effect on Increasing Bone Mass Density in Older Men: a Meta-analysis. *Curr Pharm Des.* 2019;25(1):73-84. doi: <https://doi.org/10.2174/1381612825666190206223244>
24. Corona G, Vignozzi L, Sforza A, et al. Obesity and late-onset hypogonadism. *Mol Cell Endocrinol.* 2015;418(2):120-33. doi: <https://doi.org/10.1016/j.mce.2015.06.031>
25. Jang M, Kim H, Lea S, et al. Effect of duration of diabetes on bone mineral density: a population study on East Asian males. *BMC Endocr Disord.* 2018;18(1):61. doi: <https://doi.org/10.1186/s12902-018-0290-y>
26. Valderrábano RJ, Linares MI. Diabetes mellitus and bone health: epidemiology, etiology and implications for fracture risk stratification. *Clin Diabetes Endocrinol.* 2018;4:9. doi: <https://doi.org/10.1186/s40842-018-0060-9>
27. Oei L, Zillikens M, Dehghan A, et al. High Bone Mineral Density and Fracture Risk in Type 2 Diabetes as Skeletal Complications of Inadequate Glucose Control: The Rotterdam Study. *Diabetes Care.* 2013; 36(6):1619-1628 doi: <https://doi.org/10.2337/dc12-1188>
28. Murray CE, Coleman CM. Impact of Diabetes Mellitus on Bone Health. *Int J Mol Sci.* 2019;20(19):4873. doi: <https://doi.org/10.3390/ijms20194873>
29. Baqiyyah N, Conway P, Long D, et al. Glycemic Control and Fracture Risk in Elderly Patients with Diabetes. *Diabetes Res Clin Pract.* 2016;115:47-53. doi: <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2016.03.009>
30. Li CI, Liu CS, Lin WY, et al. Glycated Hemoglobin Level and Risk of Hip Fracture in Older People with Type 2 Diabetes: A Competing Risk Analysis of Taiwan Diabetes Cohort Study. *J Bone Miner Res.* 2015;30(7):1338-46. doi: <https://doi.org/10.1002/jbmr.2462>

#### ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]

\*Климонт Вадим Валерьевич, д.м.н., профессор [Vadim V. Klimontov, MD, PhD, Professor]; адрес: 630060, Новосибирск, ул. Тимакова, д. 2 [Address: 630060, Timakov Street 2, Novosibirsk, Russian Federation]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5407-8722>; eLibrary SPIN: 1734-4030; e-mail: klimontov@mail.ru

Фазуллина Ольга Николаевна, к.м.н. [Olga N. Fazullina, MD, PhD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5868-579X>; eLibrary SPIN: 6055-5870; e-mail: fazullina@ngs.ru

Корбут Антон Иванович [Anton I. Korbut, MD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3502-5892>; eLibrary SPIN: 6313-6018; e-mail: anton.korbut@gmail.com

Дашкин Максим Валерьевич [Maxim V. Dashkin, MD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5099-5144>; eLibrary SPIN: 8341-8080; e-mail: mdashkin@invitro.ru

#### ЦИТИРОВАТЬ:

Фазуллина О.Н., Корбут А.И., Дашкин М.В., Климонт В.В. Факторы риска снижения минеральной плотности костной ткани у мужчин с сахарным диабетом 2 типа // *Сахарный диабет.* — 2020. — Т. 23. — №5. — С. 424–433. doi: <https://doi.org/10.14341/DM12383>

#### TO CITE THIS ARTICLE:

Fazullina ON, Korbut AI, Dashkin MV, Klimontov VV. Risk factors for decreased bone mineral density in men with type 2 diabetes. *Diabetes Mellitus.* 2020;23(5):424-433. doi: <https://doi.org/10.14341/DM12383>