

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ
«НАЦИОНАЛЬНЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ЦЕНТР
ЭНДОКРИНОЛОГИИ»
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

На правах рукописи

ЯЛОЧКИНА ТАТЬЯНА ОЛЕГОВНА

**ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ НАРУШЕНИЯ КОСТНОГО
РЕМОДЕЛИРОВАНИЯ И ПРЕДИКТОРЫ
НИЗКОТРАВМАТИЧНЫХ ПЕРЕЛОМОВ
ПРИ САХАРНОМ ДИАБЕТЕ 2 ТИПА.**

14.01.02 - ЭНДОКРИНОЛОГИЯ

ДИССЕРТАЦИЯ

на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

НАУЧНЫЙ РУКОВОДИТЕЛЬ:

доктор медицинских наук

Белая Жанна Евгеньевна

МОСКВА – 2019

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ.....	3
ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ.....	10
1.1 Эпидемиологические данные	10
1.2 Факторы риска переломов при СД2.....	12
1.3 Методы инструментальной диагностики костных нарушений и оценка риска переломов у пациентов с СД2.....	32
1.4 Заключение.....	39
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ.....	40
2.1 Пациенты, включенные в исследование.....	40
2.2. Дизайн исследования.....	41
2.3 Методика проведения исследования.....	43
2.4. Лабораторное исследование.....	45
2.5. Инструментальное исследование.....	46
2.6. Проспективное исследование.....	47
2.7. Статистическая обработка данных.....	48
ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	51
3.1. Общая характеристика исследуемой популяции.....	51
3.2. Общая характеристика исследуемых с СД2.....	51
3.3. Сравнительная характеристика общих показателей (СД2 и без СД2)	55
3.3.1. Сравнительная характеристика распространенности переломов в группах СД2 и пациентов без СД2.....	56
3.3.2. Сравнительная характеристика факторов риска переломов в группах СД2 и без СД2.....	62
3.4. Сравнительная характеристика больных СД2 с переломами и без	70
3.5. Использование DXA и ТКИ у пациентов с СД2.....	72
3.6. Маркеры костного метаболизма у пациентов с СД2.....	77
3.7. Проспективное исследование.....	81
3.8. Обсуждение полученных результатов.....	85
ГЛАВА 4. ЗАКЛЮЧЕНИЕ.....	85
ВЫВОДЫ.....	95
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	96
ПРИЛОЖЕНИЕ.....	97

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ.....	105
СПИСОК ИСПОЛЬЗУЕМОЙ ЛИТЕРАТУРЫ.....	106

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность работы

Остеопороз и сахарный диабет 2 типа (СД2) являются одними из наиболее значимых проблем мирового здравоохранения в силу их высокой распространенности, тяжелых осложнений этих заболеваний, крупных финансовых затрат на лечение больных. По подсчетам, ежегодно в мире происходит около 9 миллионов низкотравматичных переломов, обусловленных остеопорозом [1]. Своевременная диагностика костных нарушений и раннее назначение лекарственной терапии позволяют значительно снизить риск возникновения переломов, что способствует уменьшению смертности и инвалидизации пациентов.

Одним из основных показаний к началу медикаментозного лечения остеопороза служит наличие в анамнезе больного низкотравматичных переломов (то есть переломов, произошедших при минимальной травме, например, падении с высоты собственного роста) [2]. Такие пациенты нуждаются в немедленном назначении медикаментозной терапии остеопороза для профилактики возникновения последующих переломов, даже без проведения дополнительного обследования. Более сложной клинической задачей является решение вопроса о необходимости начала лечения остеопороза у пациентов без низкотравматичных переломов в анамнезе. «Золотым стандартом» для установления диагноза остеопороза служит двухэнергетическая рентгеновская абсорбциометрия (DXA), позволяющая определить снижение минеральной плотности кости (МПК) относительно пиковой костной массы у молодых здоровых женщин [2]. Уровень МПК, соответствующий наличию остеопороза у пациента, является показанием для начала медикаментозного лечения.

Назначение лекарственной терапии остеопороза также возможно без проведения дополнительных инструментальных исследований, если пациент относится к группе высокого риска переломов согласно алгоритму FRAX (Centre

for metabolic bone diseases, University of Sheffield, UK) [3]. В этом алгоритме оценивается наличие различных факторов риска переломов с учетом пола и возраста обследуемого.

В большом количестве крупных клинических исследований было показано, что средний уровень МПК у пациентов с СД2 обычно превышает таковой в популяции в целом [4]. Повышенную минерализацию костной ткани при этом заболевании долгое время считали протективным фактором и, следовательно, риск низкотравматичных переломов – невысоким. Впоследствии, в ходе крупных проспективных и ретроспективных клинических исследований (включающих 7000 и более пациентов), было обнаружено, что риск низкотравматических переломов при СД2 превышает общий риск в популяции [5-10]. В российской когорте больных подобное исследование было проведено в 2012 г. на базе травматического пункта Центрального округа города Москвы. Согласно этой работе, проведенной А.А. Гусовой, частота множественных переломов была выше в когорте пациентов с СД2, и ключевым предиктором переломов было наличие осложнений заболевания [5]. Стоит отметить, что в указанных исследованиях, преимущественно, оценивался риск внепозвоночных переломов, которые характеризуются выраженной клинической симптоматикой. Данных о риске компрессионных переломов тел позвонков при СД2 в настоящее время получено недостаточно, т.к. для их диагностики необходимо проведение дополнительного исследования (боковой рентгенографии позвоночника), а результаты проведенных работ по изучению компрессионных переломов тел позвонков при СД2 противоречивы.

Данные, полученные в исследованиях, позволяют предположить, что основным этиологическим фактором костных нарушений при СД2 служит не снижение МПК, а нарушения микроархитектоники костной ткани. Природа этих нарушений до настоящего времени изучена недостаточно. Они могут быть сходны с таковыми при остеопорозе в целом (с поправкой на приоритет нарушений костной микроархитектоники над нарушениями минерализации), и тогда эти изменения можно определить как «диабетопороз» [11]. Но возможно, что нарушения костной ткани при СД2 специфичны для данного заболевания и не

характерны для остеопороза в целом, и тогда следует говорить об этих нарушениях как о «диабетической болезни костей» [11].

Повышение МПК у пациентов с СД2 значительно ограничивает использование DXA как основного способа диагностики остеопороза у больных без наличия низкотравматичных переломов в анамнезе. До настоящего времени не сформулирован алгоритм диагностики костных нарушений при СД2 и показания к назначению терапии. Не определены методы инструментальной диагностики остеопороза, наиболее подходящие для больных СД2, а также те сывороточные маркеры костного обмена, которые могут способствовать выявлению пациентов группы высокого риска переломов. Кроме того, не определены специфичные для СД2 факторы риска переломов, которые также могут помочь в определении групп высокого риска.

Цель исследования

Изучение возможных клинических, инструментальных и лабораторных методов оценки риска развития низкотравматичных переломов, а также частоты возникновения компрессионных переломов тел позвонков у амбулаторных пациентов с СД2.

Задачи исследования

1. Оценить диагностическую значимость использования алгоритма FRAX для выявления групп риска низкотравматичных переломов у пациентов с СД2 в российской популяции.
2. Исследовать возможности трабекулярного костного индекса (ТКИ), интегрированного в алгоритм FRAX, у пациентов с СД2.
3. Изучить уровни биомаркеров wnt-сигнального пути (склеростина, Wnt10b) в сыворотке крови в сопоставлении с маркерами костного ремоделирования,

уровнем витамина D и рецептором к конечным продуктам гликозилирования (RAGE) у больных СД2.

4. Изучить частоту возникновения низкотравматичных переломов тел позвонков среди больных СД2 в сравнении с условно здоровыми лицами в выборке амбулаторных пациентов.
5. Выделить традиционные и специфичные факторы риска развития переломов при СД2.

Научная новизна

1. Впервые в РФ получены данные о влиянии ТКИ на оценку индивидуальной 10-летней вероятности переломов (FRAX) у больных СД2.
2. Впервые в российской популяции исследованы уровни Wnt10b в сопоставлении с другими биомаркерами костного обмена у пациентов с СД2.
3. Впервые в российской популяции изучена частота компрессионных переломов тел позвонков у пациентов с СД2 и факторы риска их развития.

Теоретическая и практическая значимость работы

1. Изучены диагностические возможности Российской модели FRAX для выявления пациентов с высоким риском перелома среди пациентов с СД2.
2. Проведена оценка эффективности российской «точки вмешательства» в сравнении с суррогатной европейской «точкой вмешательства» в когорте амбулаторных пациентов с СД2 при использовании алгоритма FRAX.

3. Изучена (впервые для российской популяции) эффективность использования ТКИ, интегрированного в алгоритм FRAX, у пациентов с СД2 типа.

Объем и структура диссертации

Диссертация изложена на русском языке в объеме 125 страниц машинописного текста и состоит из введения, обзора литературы, главы с описанием материалов и методов исследования, результатов собственных исследований и их обсуждения, заключения, выводов и практических рекомендаций. Работа иллюстрирована 18 таблицами и 22 рисунками. Список использованной литературы включает 160 источников: 8 отечественных и 152 зарубежных.

Степень достоверности и апробация полученных результатов

Официальная апробация диссертационной работы состоялась 8 октября 2018 года на расширенном заседании межотделенческой научной конференции ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава РФ (протокол №9).

Результаты работы были представлены в виде устных докладов на VII Всероссийском диабетологическом конгрессе «Сахарный диабет в XXI веке – время объединения усилий» (Москва, 2015 г), VII Всероссийском конгрессе эндокринологов «Достижения персонализированной медицины сегодня – результаты практического здравоохранения завтра» (Москва, 2016 г), III Всероссийском эндокринологическом конгрессе с международным участием «Инновационные технологии в эндокринологии» (Москва, 2017) и VIII Всероссийском диабетологическом конгрессе с международным участием «Сахарный диабет – пандемия XXI века» (Москва, 2018 г). В виде тезисных докладов результаты работы были представлены на 18-м Европейском конгрессе по эндокринологии (Мюнхен, 2016 г), Международном конгрессе по остеопорозу, остеоартриту и скелетно-мышечным заболеваниям (WCO-IOF-ESCEO, Флоренция,

2017), Международном конгрессе по остеопорозу, остеоартриту и скелетно-мышечным заболеваниям (WCO-IOF-ESCEO, Краков, 2018).

Публикации

По теме диссертационной работы всего опубликовано 13 печатных работ, в том числе статей в центральных, рецензируемых ВАК Министерства Образования РФ медицинских журналах - 5, тезисов в российских сборниках - 4, тезисов, опубликованных в зарубежных журналах – 4.

ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1. Эпидемиологические данные

СД2 в настоящее время является одной из наиболее значимых медицинских проблем в силу его высокой распространенности, многочисленных осложнений заболевания и затрат на его лечение. В некоторых регионах этим заболеванием страдают до 15% всех жителей, что значимо увеличивает нагрузку на систему здравоохранения [9]. Ранее низкотравматичные переломы не рассматривали как осложнения СД2, т.к. по данным крупных исследований, у пациентов с СД2 величина МПК обычно превышает среднюю в популяции [4]. Напротив, длительное время СД2 рассматривали как протективный фактор в отношении риска низкотравматичных переломов, а остеопороз при СД2 обсуждали только в рамках синдрома диабетической стопы. Современные исследования опровергают эту концепцию. По данным многочисленных работ, риск возникновения низкотравматичных переломов при СД2 значимо повышен по сравнению с популяцией в целом [4-10]. Так, два крупных мета-анализа с учетом данных, полученных у 1,3 миллиона человек, показали, что у больных СД2 риск переломов шейки бедра умеренно повышен в сравнении со здоровым контролем (суммарное ОШ = 1,7, 95% ДИ: 1,3 – 2,2) [9,10]. В работе Strotmeyer и соавт. был обнаружен повышенный риск низкотравматичных переломов у больных СД2 [7]. Koh и соавт. оценивали риск переломов при СД2 в проспективном когортном исследовании, продолжавшемся 12 лет. Было показано, что риск переломов шейки бедра среди больных СД2 был выше, чем в контроле, причем он увеличивался по мере повышения продолжительности заболевания [14]. В исследовании случай-контроль на основе датской базы данных также было показано увеличение риска переломов при СД2 [8]. В исследовании Bonds и соавт. было обнаружено, что среди женщин в постменопаузе, страдающих СД 2 типа, риск всех переломов был увеличен на 20%, при анализе отдельных областей риск переломов оставался

повышенным для всех участков скелета, кроме костей дистальных отделов верхних конечностей [15]. Согласно исследованиям, проведенным в двух различных когортах пациентов с СД2, абсолютные количества переломов шейки бедра (на 1000 исследуемых) колеблются от 3,0 до 4,1 у мужчин (по сравнению с 3,3-3,5 в группе контроля) и от 9,1 до 13,4 у женщин (7,8-11,1 в контроле). У пожилых людей с СД (в исследовании принимали участие 9449 женщины и 7496 мужчин) абсолютный риск внепозвоночных переломов составил 15,7 у мужчин и 51 у женщин, а без СД – 16,5 и 42,5 [16]. Более того, у больных СД и переломом шейки бедра чаще возникали осложнения, тяжелее проходил послеоперационный период и более выраженным был болевой синдром, чем у пациентов без СД.

Важной проблемой является определение риска компрессионных переломов тел позвонков, которые могут приводить к выраженному болевому синдрому, снижению роста пациента, нарушению осанки и последующим патологическим изменениям в работе внутренних органов [17]. При этом данных о таких переломах в настоящее время получено недостаточно. Это можно объяснить тем, что больные, как правило, не знают о наличии у них такой патологии, объясняя боли в спине другими возможными причинами. В ранее упомянутой работе Bonds и соавт. риск переломов позвонков у больных СД2, был выше, чем в контроле, но при этом оценивались только переломы, имевшие выраженную клиническую симптоматику или диагностированные ранее [15]. В исследовании Yamamoto и соавт. был определен риск компрессионных переломов позвонков у больных с СД2, госпитализированных в стационар в связи с декомпенсацией СД2, в сравнении с группой контроля. Наличие переломов и состояние костной ткани оценивали при помощи боковой рентгенографии позвоночника и рентгеновской денситометрии поясничных позвонков, шейки бедра и лучевой кости. Было показано, что СД2 являлся независимым предиктором компрессионных переломов тел позвонков у мужчин ($OR = 4,73$, $p < 0,001$) и женщин ($OR = 1,86$, $p = 0,019$). При сравнении пациентов с СД2 с переломами позвонков и без них было показано отсутствие статистически значимых различий по минеральной плотности кости (МПК), сывороточным маркерам костного обмена и компенсации заболевания [18]. При

этом в работе Napoli и соавт. не было обнаружено значимого увеличения риска переломов позвонков у пожилых мужчин, страдающих СД2 [19].

Таким образом, вопрос о риске компрессионных переломов позвонков при СД2 в настоящее время изучен недостаточно, что требует проведения дальнейших исследований.

1.2. Факторы риска переломов при СД2

До настоящего времени окончательно не изучены особенности патологических изменений, происходящих в костной ткани при СД2. Они могут быть сходны с таковыми при остеопорозе, т.е. снижение МПК сочетается с изменениями костной микроархитектоники, возникшими вследствие СД2, и тогда эти изменения можно определить как «диабетопороз». Тем не менее, возможно, что нарушения костной ткани при СД2 специфичны для данного заболевания и не характерны для остеопороза в целом, и следует говорить об этих нарушениях как отдельной патологии - «диабетической болезни костей» [12].

1.2.1. Осложнения СД2 как факторы риска переломов

Наиболее частой причиной травм в пожилом возрасте служат падения с высоты собственного роста [20,21]. Они увеличивают риск возникновения переломов и повышают количество госпитализаций. Повторные падения могут значимо снижать социальную и физическую активность и качество жизни, следовательно, определение факторов риска падений крайне необходимо для предотвращения серьезного вреда здоровью. Осложнения СД2 часто приводят к увеличению риска падений [22]. К таким осложнениям относят диабетическую ретинопатию, сопровождающуюся нарушением зрения, диабетическую полинейропатию, при которой снижается чувствительность в ногах, диабетическую макроангиопатию, часто характеризующуюся головокружением, шаткостью походки, болями при ходьбе. По данным некоторых работ, пожилые женщины, страдающие СД 2 типа, падают достоверно чаще, чем женщины того же

возраста из группы контроля [22]. Более того, СД2 увеличивает риск падений, приводящих к повреждениям, требующим госпитализации или даже служащим причиной летального исхода [23]. В перекрестном исследовании было обнаружено, что среди лиц старше 60 лет женщины с СД2 падали в 1,6 раза чаще (95% ДИ, 1,21-2,08), чем их здоровые сверстницы, причем эти падения в два раза чаще приводили к различным травмам. Среди мужчин с СД2 частота падений также была выше, хотя эти данные не были статистически достоверны [24]. Согласно еще одному исследованию, множественные падения были характерны для 30,6% больных СД и 19,4% пациентов без этого заболевания [25]. Мета-анализ работ по этой тематике показал, что распространенность падений среди больных СД составила 25%, а среди пациентов без СД – 18,2%. Пожилые пациенты с СД имели более высокий риск падений, чем исследуемые из группы контроля. Больные, получавшие инсулин, падали достоверно чаще, чем не находящиеся на инсулинотерапии (32,2% и 21,1% соответственно) [26].

Одним из осложнений СД2, приводящим к увеличению риска травматизма, служит тяжелая гипогликемия. В работе Schwartz и соавт. было обнаружено, что строгий контроль гликемии приводит к повышению риска падений, но это было достоверно только для пациентов, получающих инсулинотерапию (ОШ – 4,36; ДИ 1,3-14,5) [27]. Около 10% пациентов с СД2 имеют в анамнезе эпизоды ортостатической гипотензии, также увеличивающей риск падений. Причиной такого состояния может быть автономная диабетическая полинейропатия.

По данным различных работ, осложнения СД2 могут приводить к повышению риска низкотравматичных переломов у больных. Например, в исследовании Ivers и соавт. было обнаружено, что диабетическая ретинопатия увеличивает риск всех низкотравматичных переломов (ОР 3,2; 95% ДИ 1,9-5,5; $p < 0,0001$) [28]. В исследовании Muñoz-Torres и соавт. диабетическая ретинопатия значимо увеличивала риск переломов позвонков, но после проведения мультивариантного анализа зависимость перестала быть статистически достоверной, что можно объяснить размерами выборки [29]. В работе Viégas и соавт. было исследовано 148 женщин в постменопаузе, страдающих СД 2 типа, в

результате было обнаружено, что частота переломов позвонков (по данным морфометрии) увеличивается при наличии диабетической ретинопатии ($p=0.030$) [30]. Диабетическая полинейропатия также может повышать риск низкотравматичных переломов. В работе Kim и соавт. было показано, что наличие периферической полинейропатии увеличивает риск внепозвоночных переломов, это было достоверным и после проведения мультивариантного анализа (ОШ – 37,3, 95% ДИ 1,46-652,57). В исследовании Melton и соавт. риск переломов также был повышен среди пациентов с диабетической полинейропатией (ОР 1,3, 95% ДИ 1,1-1,6) [31]. Для пациентов с СД 2 типа показана прямая зависимость количества падений и наличия диабетической нефропатии [32]. Особенно значимым влияние этого осложнения СД 2 типа на кость становится при развитии хронической почечной недостаточности (ХПН). ХПН в сочетании со специфическими нарушениями в костной системе приводит к увеличению риска переломов шейки бедра [33].

Риск низкотравматичных переломов при СД2 также может зависеть от продолжительности заболевания. В исследовании Janghorbani и соавт. при длительности СД2 более 11 лет относительный риск переломов шейки бедра составлял 3,1 по сравнению с группой пациентов, страдавших СД2 от 5 до 11 лет [34]. Melton и соавт. в своей работе показали, что количество переломов шейки бедра при СД2 увеличивается по сравнению с контролем только через 10 лет после установления диагноза. При этом повышенная распространенность всех переломов была характерна для пациентов с СД2 вне зависимости от продолжительности заболевания [31]. Кроме того, в исследовании Ivers и соавт. продолжительность заболевания более 10 лет увеличивала частоту возникновения переломов костей проксимального отдела нижних конечностей [35]. В ретроспективном исследовании Nothersall и соавт. также было показано влияние продолжительности заболевания на распространенность переломов. Так, у пациентов с длительностью СД2 более 7 лет риск возникновения переломов шейки бедра был значимо повышен вне зависимости от пола исследуемых (относительный риск 1,25 у мужчин [95%ДИ; 1,08-1,45], 1,55 у женщин [95% ДИ; 1,38-1,75]). При этом в исследовании

Vestergaard и соавт. продолжительность СД2 не оказывала влияния на риск переломов, напротив, относительный риск переломов был выше у пациентов, у которых заболевание было диагностировано не более 3 лет назад, по сравнению с пациентами, болевшими дольше. Это могло быть результатом худшего контроля гликемии в дебюте исследования [36].

Еще одним фактором риска падений служит прием различных препаратов для лечения и компенсации сопутствующих заболеваний. Крупное ретроспективное исследование пожилых пациентов с СД2 показало, что больные не только имели повышенный риск переломов бедра, но и достоверно чаще (по сравнению с контролем) принимали препараты, повышающие риск падений (59% vs 47%, $p < 0,001$). К таким лекарственным средствам относят седативные, опиаты, гипотензивные и противосудорожные средства, а также препараты для лечения паркинсонизма [37].

1.2.2. Нарушения костной микроархитектоники как фактор риска переломов при СД2

Учитывая высокую МПК при СД2 и повышенный риск переломов при этом заболевании, наиболее вероятной причиной повышения хрупкости кости служит нарушение ее микроархитектоники.

Механизмы, лежащие в основе этих патологических изменений, неоднородны и до настоящего времени изучены недостаточно, но существуют различные теории, объясняющие нарушения свойств костной ткани при СД2 (Рисунок 1)



Рисунок 1. Возможные причины повышения риска переломов при СД2 [19].

Одной из причин повышения хрупкости кости при СД2 считают характерное для этого заболевания повышенное образование конечных продуктов гликозилирования. Эта группа химических веществ образуется из продуктов Амадори путем спонтанных реакций дегидратации, транспозиции, соединения и окисления. Продукты Амадори синтезируются в ходе неферментной реакции Майяра - соединения amino- и карбоксильных групп. Белки с долгим периодом полужизни, такие, как коллаген, чаще подвергаются гликозилированию, при этом коллаген I типа служит одним из основных белков костного матрикса, а потому имеет важнейшее значение для поддержания прочности кости. Коллагеновые волокна формируются цепочкой молекул коллагена, которые соединяются друг с другом в генетически детерминированных точках с помощью специальных ферментов, таких как лизинггидроксилаза и лизилоксидаза [38].

Образование поперечных молекулярных связей в определенных участках молекул коллагена является основным условием для поддержания прочности костной ткани [39]. При гликозилировании гликогена также происходит образование поперечных молекулярных связей, но в других участках молекул, что нарушает физические свойства кости и приводит к увеличению ее хрупкости. Из всех конечных продуктов гликозилирования наиболее хорошо изучены пентозидин и карбоксиметиллизин (CML), которые синтезируются в коллагеновых волокнах. Формирование пентозидина и CML нарушает прочность кости. Несколько исследований образцов костной ткани человека показали, что концентрация пентозидина в губчатой части большеберцовой кости, компактном веществе бедренной и большеберцовой кости и трабекулах позвонка обратно коррелирует со способностью костной ткани противостоять физическому воздействию и препятствовать развитию перелома. Содержание пентозидина в крови пациентов, не страдающих СД2 и перенесших перелом шейки бедра, было выше, чем у сходной группы исследуемых без перелома, что позволяет расценивать повышение уровня конечных продуктов гликозилирования в коллагеновых волокнах как фактор

повышения хрупкости кости и без развития СД [40-44]. Наиболее выражено этот эффект можно наблюдать у пациентов с СД. Saito и соавт. в своей работе на крысах с СД показали, что содержание пентозидина в костной ткани у таких животных значительно возрастает сразу после начала заболевания, а устойчивость кости к травматизации значимо уступает таковой в группе здоровых крыс [45]. Пентозидин можно рассматривать как потенциальный суррогатный маркер всех конечных продуктов гликозилирования, т.к. содержание этого вещества в костной ткани отражает концентрацию всех конечных продуктов гликозилирования в кости [46].

Перекрестные и проспективные клинические исследования показали, что повышение уровня пентозидина в крови и моче коррелировали с увеличением риска переломов у пациентов с СД1 и СД2, вне зависимости от МПК [47-51].

Конечные продукты гликозилирования способны нарушать не только физические свойства кости. На поверхности некоторых клеток расположены рецепторы к этим веществам (RAGE), которые принимают участие в развитии различных осложнений СД2, в частности, диабетической нефропатии [52]. Связываясь с рецепторами на поверхности остеобластов, конечные продукты гликозилирования значимо ингибируют их пролиферацию и индуцируют апоптоз клеток [53-56], а также секрецию ИРФ-1 [57]. Гипергликемия и конечные продукты гликозилирования подавляют дифференцировку остеобластов и минерализацию скелета и увеличивают экспрессию RAGE. Активация RAGE также приводит к увеличению синтеза провоспалительных цитокинов и активных форм кислорода и, следовательно, хроническому воспалительному процессу [58]. При этом конечные продукты гликозилирования могут снижать уровень резорбции кости остеокластами, а также замедлять процесс дифференцировки остеокластов [59]. В одном из исследований *in vitro* конечные продукты гликозилирования повышали в культуре остеоцитов уровень склеростина, блокатора костеобразования, и снижали концентрацию RANKL, стимулятора костной резорбции [60]. Кроме

того, в некоторых работах было показано снижение секреции паратиреоидного гормона (ПТГ) под воздействием конечных продуктов гликозилирования и гипергликемии [61,62]. Полученные данные позволяют предположить, что патогенез супрессии костного обмена, одной из важных характеристик метаболических нарушений при СД, частично можно объяснить повышением уровня конечных продуктов гликозилирования. Действительно, снижение скорости костного обмена и концентрации ПТГ были обнаружены у пациентов с СД2 [63] и коррелировали с повышенным риском компрессионных переломов тел позвонков [64].

Еще одной из возможных причин повреждения костной микроархитектоники служит гипергликемия.

В исследованиях культур остеокластов, полученных от мышей с СД и пациентов, страдающих СД2, было обнаружено, что высокие уровни глюкозы стимулируют образование активных форм кислорода, которые, в свою очередь, могут увеличивать образование и активность остеокластов [65,66]. Так как действию повышенной концентрации глюкозы часто нужно развиваться в течение нескольких дней, возможно, что гипергликемия действует на кость опосредованно путем синтеза активных форм кислорода, увеличения экспрессии провоспалительных цитокинов и образования конечных продуктов гликозилирования. Гипергликемия также может оказывать влияние на кость путем увеличенной экспрессии провоспалительных цитокинов, таких, как фактор некроза опухолей- α (ФНО- α), способных уменьшать дифференцировку и активность остеобластов, а также стимулировать их апоптоз [68,69]. Гипергликемия снижает экспрессию фактора транскрипции Runx-2, ингибируя процесс костеобразования [70-72]. Более того, она способна оказывать влияние на минерализацию костного матрикса [67], а также активировать PPAR γ , что приводит к увеличению образования адипоцитов из мезенхимальных клеток костного мозга и нарушению процесса остеобластогенеза [73].

Несмотря на значительное количество данных, свидетельствующих об отрицательном влиянии гипергликемии на состояние костной ткани *in vitro*, в клинических исследованиях довольно сложно оценить влияние контроля гликемии на риск переломов при СД2, так как уровень гликированного гемоглобина (HbA1C) – величина непостоянная, способная изменяться за период проведения работы. В Роттердамском исследовании было показано, что частота возникновения переломов повышается в группе пациентов с исходным уровнем HbA1C более 7,5% по сравнению с группой, где данный показатель был меньше 7,5% [6]. В исследовании ACCORD в группах традиционного и интенсивного лечения не было обнаружено различий в частоте возникновения переломов. При этом стоит отметить, что в обеих группах исходный уровень HbA1C был примерно одинаков, а на протяжении всего исследования среднее значение гликированного гемоглобина не превышало 7,5%. В одном из исследований оценивали данные пожилых пациентов с СД2, при этом было установлено, что наименьший риск переломов был характерен для больных с уровнем HbA1C 6,5-6,9% [74]. В работе, проведенной на основе тайваньской базы данных, было обнаружено, что больные СД2 с уровнем HbA1C более 9,0% имеют достоверно более высокий риск переломов шейки бедра, чем пациенты с лучшим контролем гликемии [75]. Несмотря на имеющиеся данные, до настоящего времени окончательно не известно, какой уровень HbA1C является целевым для снижения риска низкотравматичных переломов.

Еще одним фактором, влияющим на состояние кости при СД2, служат изменения в жировой ткани костного мозга. Эти изменения были лишь недавно оценены как потенциальный механизм поражения костной ткани при СД. Традиционно жировую ткань в составе костного мозга рассматривали как инертную, предназначенную только для депонирования питательных веществ, но, в настоящее время, известно, что это самостоятельный эндокринный орган с локальными и системными функциями. Жировая ткань костного мозга реагирует на изменения в обмене веществ, возникающие при нервной

анорексии, старении, дефиците эстрогенов или гормона роста, а также при использовании глюкокортикоидных препаратов [76]. В норме адипоциты костного мозга занимают почти 70% его объема и составляют около 8% от всей жировой ткани организма. Функции жировой ткани костного мозга до настоящего времени изучены недостаточно, но известно, что она принимает участие в депонировании липидов, ремоделировании костной ткани, контроле гомеостаза, регуляции гемопоэза и термогенеза [77].

Костная и жировая ткань граничат друг с другом, образуя структуру кости, и потому увеличение количества адипоцитов приводит к снижению МПК [78-80]. В одном из когортных исследований было показано, что повышение количества жировой ткани в составе кости служило фактором риска переломов у женщин в постменопаузе. Другие работы показали, что количество жировой ткани костного мозга снижается при терапии остеопороза трансдермальными препаратами эстрогенов [81] и ризедронатом [82], что также косвенно свидетельствует о влиянии жировой ткани на прочность кости. Негативное влияние адипоцитов костного мозга на состояние костной ткани объясняется дисбалансом процессов адипогенеза и остеобластогенеза. Костные и жировые клетки дифференцируются из одних и тех же мезенхимальных стволовых клеток-предшественников, и сдвиг дифференцировки в сторону адипоцитов может приводить к снижению формирования остеобластов. Это нарушение достаточно часто происходит в период старения и при использовании тиазолидиндионов для лечения СД2. Адипогенез регулируется несколькими факторами транскрипции, а одну из важнейших ролей играет рецептор PPAR γ . Зрелые адипоциты также могут влиять на костный метаболизм. Например, в культуре, содержащей адипоциты костного мозга, остеобласты экспрессируют адипогенные мРНК [83], а жирные кислоты способны ингибировать пролиферацию остеобластов [84].

В клинических исследованиях с участием больных СД2 было показано, что у таких пациентов содержание жировой ткани в костном мозге несколько повышено, чем в группе контроля, хотя не всегда эти данные были

статистически достоверны. Например, в работе с участием мужчин, страдающих СД2, принимало участие 156 человек в возрасте 74-96 лет, при этом среди больных СД2 содержание жировой ткани в костном мозге поясничных позвонков было значимо выше, чем в контроле (59 и 55%, соответственно) [85]. Количество жировой ткани костного мозга коррелировало с концентрацией маркеров костеобразования и костной резорбции.

В настоящее время окончательно не известны причины повышения содержания жировой ткани в костном мозге больных СД2. Предполагают, что увеличение уровня свободных жирных кислот и триглицеридов при этом заболевании приводит к активации PPAR γ , что, в свою очередь, стимулирует дифференцировку адипоцитов в костном мозге. Это косвенно подтверждается повышением риска переломов у больных СД2, принимающих тиазолидиндионы, которые являются агонистами PPAR γ . В рандомизированном контролируемом исследовании с участием 20 больных СД2 было обнаружено, что 6 месяцев терапии пиоглитазоном приводило к увеличению содержания адипоцитов в костном мозге позвонков и проксимальной части бедренной кости. При этом не было обнаружено связи между ожирением костного мозга и нарушениями МПК в этих областях, что можно объяснить недостаточно длительным временем наблюдения (6 месяцев) [86].

Изменения костного обмена также могут происходить при нарушении регуляции уровня адипокинов. У больных СД 2 типа было обнаружено снижение секреции адипонектина жировой тканью. В работах *in vitro* это вещество оказывало анаболическое воздействие на культуру остеобластов и ингибирующее влияние – на остеокласты. Уровень лептина, еще одного адипокина, секретируемого белой жировой тканью, адипоцитами костного мозга и остеобластами, был также снижен в некоторых работах у пациентов с СД 2 типа по сравнению с контролем. В исследовании Тамуга и соавт. у больных СД 2 типа была обнаружена статистически значимая отрицательная

обратная связь между уровнем лептина в сыворотке крови и N-терминального телопептида коллагена 1 типа (NTX) в моче, а кроме того, значимая корреляция уровня сывороточного лептина и Z-критерия в лучевой кости [87].

Еще одним значимым фактором риска костных нарушений при СД2 служит дефицит витамина D. Дефицит может возникать как осложнение диабетической нефропатии, но достаточно часто встречается и без развития ХПН. Пониженный уровень витамина D характерен для подростков и взрослых с ожирением [87,88], при этом была обнаружена отрицательная обратная связь между уровнем витамина D и значением ИМТ [89-92], что, вероятно, объясняется повышенным накоплением витамина D в жировой ткани. Так как ожирение служит основным фактором риска развития СД2, наличие дефицита витамина D у таких больных ожидаемо. Кроме того, в некоторых исследованиях была показана связь дефицита витамина D и метаболического синдрома либо нарушения толерантности к углеводам. [93] При этом в работах, посвященных содержанию витамина D у пациентов с СД2, получены различные результаты. Перекрестные исследования взрослых больных с СД2 в сравнении со здоровым контролем, проживающим в тех же географических регионах, показали, что наибольшая распространенность дефицита витамина D была обнаружена у азиатов с СД2, проживающих в Великобритании [94], наименьшая распространенность тяжелого дефицита витамина D характерна для пациентов с СД2, проживающих в Саудовской Аравии [95]. Исследование 581 пациента с СД2 в сравнении с 51 здоровым человеком, проведенное в Японии, показало одинаковый средний уровень витамина D (17,0 vs 17,5 нг/мл) в обеих группах. В работе Cesar и соавт. среди взрослых больных СД2 (n=50) у 63,5% был обнаружен дефицит витамина D (<20 нг/мл), тогда как среди больных СД1 (n=63) такой дефицит наблюдался только у 36%. При этом стоит отметить, что когорта больных с СД1 была значимо моложе (49 vs 61 год) и пациенты имели меньший ИМТ (26 vs 34 кг/м²). Таким образом, исходя из данных перечисленных исследований, можно предположить, что наличие дефицита витамина D зависит от

множества различных факторов, в том числе этнической принадлежности, места проживания, ИМТ и возраста. Zorpinі и соавт. в своем исследовании. показали, что концентрация циркулирующего в сыворотке больных СД 2 типа кальцитриола обратно пропорциональна уровню HbA1C, что остается статистически достоверным после мультивариантного анализа с учетом возраста, ИМТ, продолжительности заболевания и наличия диабетической нефропатии [96]. Более того, в исследовании Kim и соавт. было показано статистически достоверное увеличение распространенности переломов тел позвонков у мужчин с СД 2 типа при содержании витамина D в сыворотке менее 20 нг/мл [97].

Одну из основных ролей в нарушении формирования костной ткани играют остеоциты. Они участвуют в образовании костной ткани *de novo* и восстановлении ее дефектов, а кроме того, в регуляции обмена глюкозы. В настоящее время, вопрос нарушения функции остеоцитов изучен недостаточно. Уровень склеростина оценивается как один из маркеров активности остеоцитов и остеобластогенеза. Он секретируется в основном остеоцитами и остеобластами на конечных этапах дифференцировки и осуществляет свое действие через блокировку сигнального пути Wnt/ β -катенин. Открытие сигнального пути Wnt и его роли в метаболизме костной ткани позволило лучше изучить клеточные и молекулярные механизмы костного ремоделирования [98]. Семейство Wnt включает более 15 белков, играющих важную роль в эмбриогенезе и регуляции процессов, происходящих в тканях взрослого человека. Активация сигнального пути Wnt приводит к дифференцировке мезенхимальных клеток-предшественников остеобластов и снижению уровня их апоптоза, что оказывает анаболическое действие на кость [99,100]. Связывание лигандов Wnt с комплексом ко-рецептора, состоящего из трансмембранного белка Фризельда и рецепторов липопроотеина низкой плотности (LRP-5 или LRP-6), приводит к транслокации в ядро клетки цитоплазматического белка β -катенина и активации транскрипции таргетных генов, Runx-2 и остеопротегерина. Одним из основных регуляторов

сигнального пути Wnt и является склеростин, кодируемый геном SOST. Склеростин служит антагонистом Wnt, конкурентно связываясь с LRP-5 и, следовательно, снижает уровень костеобразования (Рисунок 2) [99].

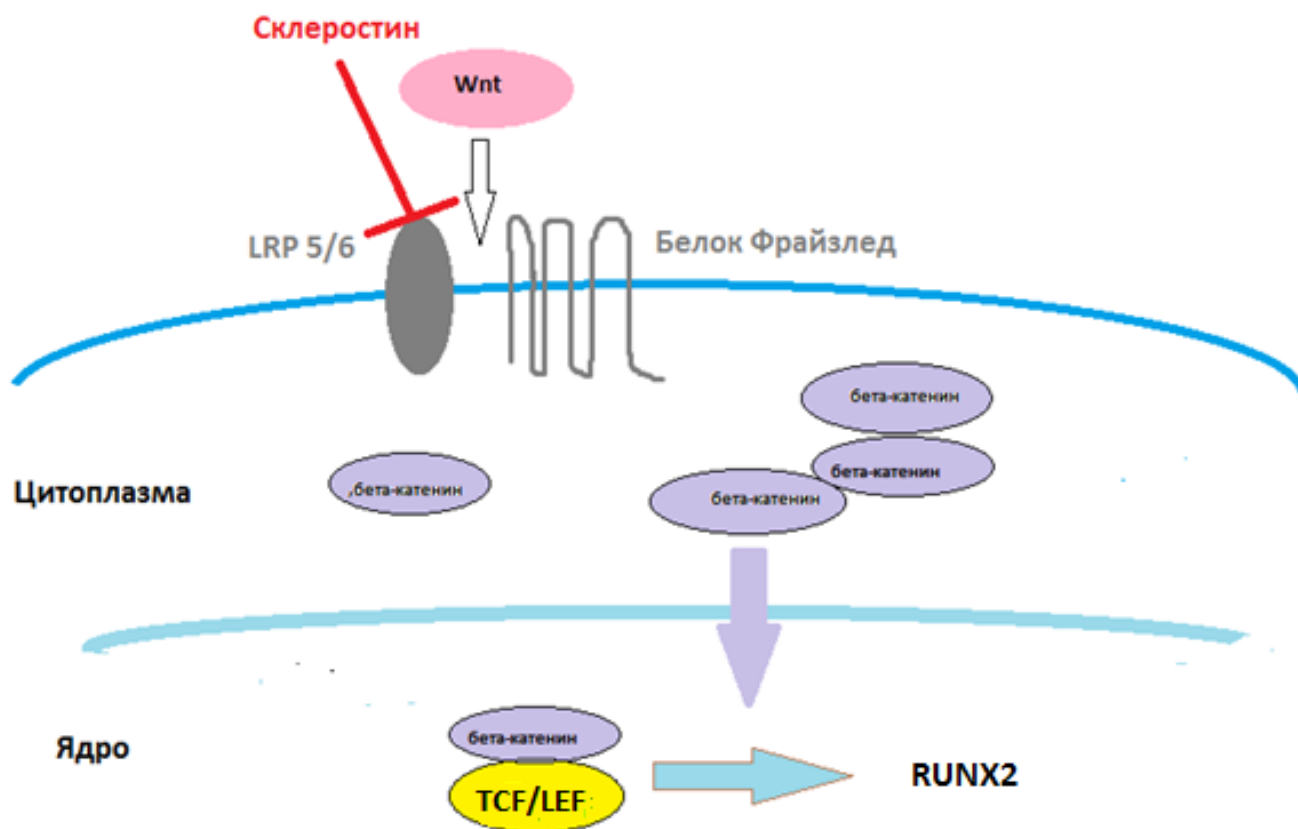


Рисунок 2. Сигнальный путь wnt-бета-катенин и его ингибирование склеростином.

LRP-5 – рецептор липопротеина низкой плотности, TCF/LEF – группа факторов транскрипции, способных связываться с бета-катенином, RUNX2 – ключевой фактор транскрипции, регулирующий дифференцировку остеобластов.

Количество исследований содержания склеростина у больных СД2 невелико. По имеющимся данным, уровень склеростина повышается у пациентов с СД2 и коррелирует с продолжительностью заболевания, HbA1C и МПК [101]. Было показано, что увеличение уровня склеростина характерно для пациентов с СД 2 типа с переломами позвонков в анамнезе. В работе Ardawi и соавт. была проведена оценка соотношения между плазменной концентрацией склеростина, ИРФ-1 и наличия компрессионных переломов тел позвонков у женщин в постменопаузе, страдающих СД2. В результате

авторы получили значимую корреляцию между повышением уровня склеростина, снижением уровня ИРФ-1 и наличием одного или более компрессионных переломов тел позвонков [102,103]. В исследовании Yamamoto и соавт. было также обнаружено, что увеличение содержания сывороточного склеростина у женщин в постменопаузе, страдающих СД2, коррелировало с увеличением в этой группе пациентов распространенности компрессионных переломов тел позвонков. [104] У женщин с СД2 с переломами в анамнезе был обнаружен значимо более тонкий кортикальный слой, тенденция к увеличению волюметрической МПК на количественной КТ и более высокие уровни циркулирующего склеростина, чем у женщин с СД2 без переломов в анамнезе. [105] Данные указанных работ позволяют предположить, что показатели количественной КТ и уровни склеростина в сыворотке можно использовать для выделения групп высокого риска переломов среди пациентов с СД2.

В большинстве опубликованных исследований было высказано предположение о том, что уровень метаболизма в костной ткани больных СД2 ниже, чем в среднем в популяции. Для оценки интенсивности метаболических реакций в костной ткани используют исследование маркеров костного ремоделирования, одним из которых является остеокальцин – неколлагенный белок, синтезируемый остеобластами на финальных этапах их дифференцировки. Содержание некарбоксилированного и карбоксилированного остеокальцина у пациентов с СД2 в одном из исследований было значимо ниже, чем в контрольной группе [106]. Соотношение остеокальцина и костной щелочной фосфатазы (кЩФ) отрицательно коррелировало с наличием переломов позвонков у мужчин с СД2 [107]. Это соотношение оставалось статистически значимым после многофакторного анализа с оценкой МПК поясничных позвонков и проксимального отдела бедренной кости. В мета-анализе исследований маркеров костного обмена у пациентов СД1 и СД2 было отмечено снижение сывороточных уровней остеокальцина и С-терминального телопептида

коллагена I типа (СТХ), а также повышение кЩФ по сравнению с контролем [108]. Амино-терминальный телопептид протоколлагена I типа (P1NP), N-терминальный телопептид коллагена I типа (NTX) и диоксипиридинолин также имеют тенденцию к снижению у пациентов с СД по сравнению с контролем, хотя между исследованиями на эту тему существует гетерогенность. В большинстве последних работ было показано снижение уровня маркеров костного обмена у пациентов с СД2, хотя некоторые исследования демонстрируют обратные результаты [109]. Это несоответствие данных можно объяснить различиями в продолжительности заболевания, состоянии метаболизма, контроле гликемии, временем получения образцов сыворотки, возрасте, этнической принадлежности и другими характеристиками пациентов, включенных в исследования. Можно ли использовать показатели уровня маркеров костного метаболизма для оценки риска снижения МПК или перелома у пациентов с СД2, до настоящего времени остается окончательно неизвестным.

На тканевом уровне у пациентов с СД2 при помощи оценки биопсийных образцов костной ткани было обнаружено снижение количества остеобластов [110]. Также при гистологическом исследовании у больных СД2 было обнаружено уменьшение площади минерализации и уровня формирования костной ткани для губчатого вещества, интракортикальной и эндокортикальной зон [111]. В последующем эти образцы костной ткани были изучены более подробно, и было обнаружено, что активация костных ремоделирующих единиц была снижена, а минерализация кости и неферментное соединение коллагена и пентозидина повышены и коррелировали с уровнем HbA1C [112]. Эти данные также подтверждают понижение уровня костного обмена при СД2.

В некоторых работах было высказано предположение о том, что снижение уровня костного обмена частично объясняется развитием клинического или субклинического гипопаратиреоза. Снижение сывороточного уровня СТХ и тартрат-резистентной щелочной фосфатазы 5b

(TRAP5b) коррелировало с низким уровнем ПТГ [113]. Также у больных СД2 было описано снижение секреции ПТГ, связанное с нарушением чувствительности к кальцию или хронической гипомagneмией [114].

В патогенезе СД2 типа значимое место занимает повышенный синтез провоспалительных цитокинов. Уровни ФНО- α и интерлейкина-6, как показали различные работы, у пациентов с ожирением и СД2 обычно выше, чем в контроле. Также было показано, что ФНО- α стимулирует остеокластогенез и ингибирует остеобластогенез [115,116]. Повышение в тканях уровней провоспалительных цитокинов, таких как интерлейкин-1, интерлейкин-6 и ФНО- α , приводит к продукции активных форм кислорода, которые напрямую влияют на дифференцировку и продолжительность жизни остеокластов, остеобластов и остеоцитов [117]. Повышается ли риск переломов при СД2 в связи с увеличением уровня провоспалительных цитокинов, в настоящее время неизвестно и требует дальнейшего изучения.

Одним из факторов, влияющих на состояние костей и риск переломов при СД2, является использование различных препаратов для лечения этого заболевания. В нескольких исследованиях было показано увеличение количества переломов у пациентов с СД2, получавших инсулинотерапию. Тем не менее, эти данные следует интерпретировать с осторожностью, т.к. пациенты, использующие инсулин, обычно имеют длительный анамнез СД2 и различные осложнения этого заболевания, которые могут оказывать влияние на состояние костной ткани, а также повышать риск падений. Еще в одной работе было показано, что у пациентов, получающих инсулин, риск падений повышается при уровнях $HbA1C \leq 6\%$ [118].

Препаратом первой линии в лечении СД2 до настоящего времени остается метформин. В доклинических исследованиях были получены доказательства его положительного [119] или нейтрального [120] влияния на костный метаболизм. Клинические исследования на различных крупных когортах пациентов в большинстве случаев также показали положительное или нейтральное влияние на МПК и риск переломов [121].

Производные сульфонилмочевины характеризуются нейтральным влиянием на уровни маркеров костного метаболизма, но их клинический эффект не был подробно изучен. Учитывая высокий риск гипогликемических состояний при использовании этих препаратов [122], их следует с осторожностью назначать пациентам, имеющим высокий риск переломов.

Тиазолидиндионы – препараты для лечения СД2, являющиеся активатором PPAR γ и обладающие высокой специфичностью к этому рецептору. В нескольких исследованиях, *in vitro* и *in vivo* было показано повышение уровня адипогенеза и, как следствие, снижение остеобластогенеза [123]. Сравнительный мета-анализ 10 рандомизированных контролируемых исследований с участием 13715 человек и двух наблюдательных исследований (31679 человек) подтвердил повышение риска переломов у женщин, получающих пиоглитазон или росиглитазон [124]. Согласно данным этого мета-анализа, мужчины с СД2 не входят в группу повышенного риска переломов при использовании тиазолидиндионов. Анализ подгрупп по этим же данным подтвердил отрицательное влияние росиглитазона на состояние костей, тогда как пациенты, получавшие пиоглитазон, не входили в группу повышенного риска переломов. При этом последующий мета-анализ 22 рандомизированных клинических исследований выявил, что и росиглитазон, и пиоглитазон приводили к повышению риска переломов у женщин [125]. Нужно с осторожностью назначать эти препараты пациенткам с СД2 в постменопаузе.

К более современным лекарственным средствам для лечения СД2 относят препараты инкретин-направленной терапии. Исследование, проведенное в 2013 г, выявило положительное влияние агониста ГПП-1 эксенатида на различные аспекты состояния костей у крыс с удаленными яичниками [126]. Мета-анализ клинических исследований, где переломы рассматривали как серьезное нежелательное явление, не обнаружил никакого влияния указанных препаратов на риск переломов [127]. В более позднем мета-анализе были обнаружены противоречивые данные относительно

влияния агонистов ГПП-1 на риск переломов – лираглутид обладал протективным эффектом, а эксенатид – негативным [128]. При этом клиническая значимость указанных мета-анализов ограничена, так как ни одно из исследований не проводилось для оценки состояния костной ткани в результате использования препаратов и все работы значимо различались по мощности и дизайну. Клинические доказательства влияния ингибиторов ДПП-4 на кость также крайне ограничены. Хотя мета-анализ исследований этой группы препаратов показал способность ингибиторов ДПП-4 к профилактике переломов [129], отдельное исследование саксаглиптина не выявило влияния этого препарата на риск переломов [130]. Необходимо проведение дальнейших исследований для подтверждения возможного положительного влияния этих лекарственных средств на предотвращение переломов при СД2.

Ингибиторы натрий/глюкозного ко-транспортера 2 (SGLT2) – новая группа антидиабетических препаратов, ингибирующих реабсорбцию глюкоза в проксимальных почечных канальцах. Показано, что дапаглифлозин и эмпаглифлозин обладают нейтральным влиянием на костный метаболизм и не приводят к значимым изменениям МПК или параметров костного обмена. При этом было обнаружено, что применение канаглифлозина может приводить к снижению МПК в шейке бедра [131,132] и повышению риска переломов шейки бедра [132]. Необходимо проведение большего числа исследований для определения возможного класс-эффекта и причин нарушения профиля безопасности ингибиторов SGLT2.

В Таблице 1 указано влияние различных препаратов для лечения СД2 на МПК и риск низкотравматичных переломов (по данным различных исследований [119-132]).

Таблица 1. Влияние различных сахароснижающих препаратов на состояние кости и риск переломов.

Лекарственные препараты	МПК	Риск переломов
Метформин	Не изменяет или повышает	Не изменяет или снижает
Производные сульфонилмочевины	Влияние неизвестно	Не изменяют, снижают или повышают
Тиазолидиндионы	Снижают или не изменяют	Повышают или не изменяют
Агонисты ГПП-1	Повышают или не изменяют	Не изменяют
Ингибиторы ДПП-4	Не изменяют	Не изменяют или снижают
Ингибиторы SGLT-2	Не изменяют	Не изменяют или повышают
Инсулин	Не изменяет	Повышает

Как видно из таблицы, вопрос о влиянии медикаментозной терапии СД2 изучен недостаточно, особенно для препаратов, относительно недолго используемых в клинической практике. Требуется проведение дополнительных исследований для решения вопроса об оптимальных схемах лечения пациентов с СД2, особенно больных из группы высокого риска переломов.

1.3. Методы инструментальной диагностики костных нарушений и оценка риска возникновения переломов у пациентов с СД2

Важным и окончательно не разрешенным до настоящего времени остается вопрос оценки риска переломов у пациентов с СД2. В общей популяции для этой цели рекомендовано использовать алгоритм FRAX, с помощью которого можно определить индивидуальную 10-летнюю вероятность всех низкотравматичных переломов и отдельно - низкотравматичных переломов шейки бедра (<https://www.sheffield.ac.uk/FRAX/tool.aspx?country=13>) [29]. Для подсчета в калькулятор вносят данные о возрасте и поле пациента, а также так называемые «классические» факторы риска переломов – наличие переломов шейки бедра в анамнезе у родителей, предшествующего перелома, курение, использование более 3 месяцев глюкокортикоидных препаратов, наличие ревматоидного артрита и других заболеваний, приводящих к развитию вторичного остеопороза. Алгоритм FRAX рассчитывается на основании эпидемиологических данных для каждой страны [133]. После получения результатов расчета индивидуальной 10-летней вероятности переломов принимается решение о дальнейшей тактике ведения. При этом используется так называемая точка вмешательства, т.е. определенное значение индивидуального 10-летнего риска переломов, превышение которого служит показанием для назначения антиостеопоротических лекарственных препаратов. В некоторых странах эта точка фиксирована (например, 20% для основных низкотравматичных переломов и 3% для переломов бедра в США [134]), в некоторых - разработан возраст-зависимый порог, когда точка вмешательства учитывает не только вероятность перелома, но и вероятность летального исхода от других причин с увеличением возраста пациентов. Для пациентов, проживающих в РФ, разработан возраст-зависимый порог

вмешательства (Рисунок 3). Если риск превышает индивидуальную для каждого возраста точку вмешательства, необходимо начинать медикаментозное лечение остеопороза, даже без проведения рентгеновской денситометрии или если по данным денситометрического исследования регистрируется остеопения.

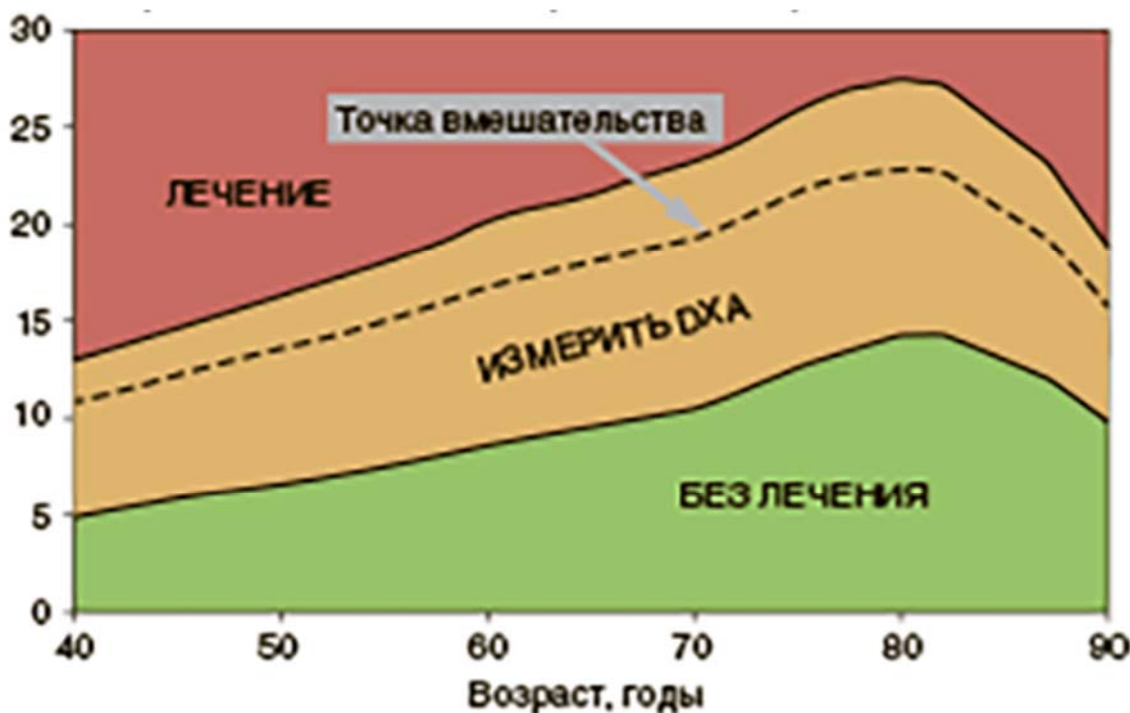


Рисунок 3 Возраст-зависимый порог вмешательства для индивидуальной 10-летней вероятности переломов (FRAX) в российской популяции [2].

Для европейской популяции разработан метод определения так называемой суррогатной точки вмешательства, полученный из данных пяти Европейских стран с различной эпидемиологической вероятностью переломов. Он также основан на определении 10-летней вероятности переломов по FRAX, величину которой соотносят с возрастом пациента с помощью специальной таблицы (Таблица 2.)

Если полученное значение 10-летней вероятности переломов превышает точку вмешательства для данного возрастного интервала, рекомендовано назначить медикаментозное лечение остеопороза.

Таблица 2. Определение европейской суррогатной «точки вмешательства» [2].

Возраст, годы	10-летняя вероятность переломов, %		
	точка терапевтического вмешательства	низкая вероятность переломов	высокая вероятность переломов
40–44	5,2	2,3	6,2
45–49	5,4	2,4	6,5
50–54	6,3	2,9	7,6
55–59	7,6	3,6	9,1
60–64	9,9	4,9	11,9
65–69	13,4	6,9	16,1
70–74	17,6	9,7	21,5
75–79	23,0	13,7	27,6
80–84	29,1	18,7	34,9
85–89	31,8	20,9	38,2
90–94	31,7	20,8	38,0
95–99	32,2	21,1	38,6
100+	32,5	21,3	39,0

Длительное время ключевым методом диагностики остеопороза является двухэнергетическая рентгеновская абсорбциометрия (DXA). В настоящее время, показанием для проведения DXA является выявление средней вероятности перелома по FRAX [135]. В основе физической составляющей проведения денситометрии лежит различная степень рассеивания рентгеновских лучей высокой и низкой энергии при прохождении через определенные участки тела человека, что позволяет количественно оценить МПК.

К сожалению, данный метод имеет свои ограничения. При измерении МПК предполагается, что кость везде одинаково плотная, остеоденситометры не делают поправку на размер, форму кости и распределение костного материала [136]. Более того, DXA не позволяет отделять кортикальный и

трабекулярный слой, а наличие жировой ткани вокруг кости или повышенный ИМТ может приводить к ошибкам в измерении [137-139]. Различные артефакты, например, кальцификация аорты, компрессионные переломы тел позвонков, остеофиты и другие дегенеративные изменения также могут приводить к неверному определению МПК при DXA [140,141].

Несмотря на перечисленные ограничения, DXA до настоящего времени остается «золотым стандартом» обследования, позволяющим решить вопрос о назначении лекарственной терапии остеопороза при отсутствии в анамнезе низкотравматичных переломов. При этом для женщин в постменопаузе и мужчин старше 50 лет оценивают Т-критерий, отражающий различие между МПК пациента и нормальной пиковой МПК, выраженный в стандартных отклонениях (СО). Показанием для установления диагноза остеопороза и начала медикаментозной терапии у женщин в постменопаузе и мужчин старше 50 лет служит определение Т-критерия менее -2,5 СО. Если у больного СД2 по данным DXA установлен диагноз остеопороза, необходимо начинать медикаментозное лечение с последующим контролем его эффективности (DXA проводится ежегодно предпочтительно на одном и том же аппарате). При наличии результатов проведенной DXA, МПК шейки бедра вносится в калькулятор FRAX как один из факторов риска низкотравматичных переломов, и, таким образом, расчет 10-летней вероятности переломов становится более точным, что также способствует выбору правильной тактики ведения [135].

Следует отметить, что, в связи с повышенной МПК у больных СД2, использование DXA для диагностики остеопороза и оценки риска перелома в этой группе пациентов ограничено. Т-критерий более -2,5 и даже более -1,0, определенный при DXA больного СД2, не всегда свидетельствует об отсутствии остеопороза и низком риске переломов. Кроме того, СД2 не включен в качестве дополнительного фактора риска в алгоритм FRAX [141]. Ввиду повышенного индекса массы тела, а также повышенной МПК расчет

индивидуальной 10-летней вероятности переломов может не отражать истинную вероятность низкотравматических переломов у этих пациентов.

Как и в общей популяции, одним из факторов риска возникновения переломов и показанием к назначению остеопоротической терапии при СД2 служит наличие в анамнезе низкотравматичного перелома [142]. При этом пациенты могут не знать о наличии у них такого серьезного осложнения остеопороза как компрессионные переломы тел позвонков, т.к. возникновение этих переломов не всегда сопровождается выраженной клинической симптоматикой, а боли в спине могут иметь различную этиологию. Важным симптомом, на который следует обращать внимание врачу и обязательно определять его наличие при сборе анамнеза у пациента, является снижение роста больного на 2 см за 1-3 года или на 4 см за всю жизнь [135]. Кроме того, очень важно при осмотре оценить изменение осанки, наличие кифотической деформации грудной клетки, уменьшения расстояния между нижними ребрами и гребнями подвздошных костей менее ширины 2 пальцев, то есть тех признаков, которые могут свидетельствовать о наличии у больного компрессионных переломов тел позвонков. При обнаружении указанных симптомов показано проведение боковой рентгенографии позвоночника с последующей рентгеновской морфометрией, которые являются «золотым стандартом» диагностики компрессионных переломов.

Рентгенографию позвоночника проводят при положении пациента лежа на боку, с ногами, согнутыми в коленных и тазобедренных суставах, и головой, немного приподнятой тонкой подушкой. Для оценки состояния позвонков с уровня IV грудного по V поясничный выполняют серию из двух последовательных снимков. Описание снимков осуществляют методом рентгеновской морфометрии, т.е. измерением высоты каждого позвонка в трех областях. При этом отсутствие снижения высоты тел позвонков оценивают как стадию 0, снижение на 20-25% в одном из отделов или общее снижение на 10-15% - как стадию 1, снижение на 25-40% в любом отделе или общее снижение на 20-40% - как стадию 2 и снижение на 40% и более в любом отделе или общее

снижение более, чем на 40% – как стадию 3. Метод рентгеновской морфометрии обладает достаточной чувствительностью и специфичностью, а также простотой и доступностью в клинической практике [142].

Учитывая, что основной причиной остеопороза при СД2 служит нарушение костной микроархитектоники, для оценки риска переломов у больных необходимо использовать методы, позволяющие оценивать структуру костной ткани. В клинических исследованиях для этих целей применяют инвазивные и неинвазивные способы диагностики. К инвазивным методам относят биопсию костной ткани в области гребня подвздошной кости, к неинвазивным - периферическую компьютерную томографию высокого разрешения (HR-pQCT) [143], плоскопанельную компьютерную томографию [144] и магнитно-резонансную томографию (МРТ) [145]. Все указанные методы обладают высокой чувствительностью и специфичностью, но использование их в рутинной клинической практике в настоящее время невозможно в связи с высокой стоимостью и сложностью в исполнении.

Таким образом, для оценки риска переломов при СД2 необходима разработка методики, обладающей высокой чувствительностью и специфичностью в определении нарушений костной структуры, а также доступностью для практического врача и умеренной стоимостью.

За последние годы произошли значительные изменения технических средств для проведения рентгеновской денситометрии. В 2006 г. компанией Med-Imaps запатентована новая методика «TBS iNsight», позволяющая оценивать косвенные показатели качества костной ткани - трабекулярный костный индекс (ТКИ) [146]. Пакет программного обеспечения устанавливается на персональных компьютерах остеоденситометров. С его помощью двумерные изображения трансформируются в трехмерные, что позволяет получить косвенную информацию об организации трабекул костной ткани [147]. Моделирование с применением мультивариантной линейной регрессии позволило получить алгоритм интерпретации данных о соотношении между ТКИ и параметрами костной микроархитектоники в

трехмерном изображении. Высокие баллы свидетельствуют о наиболее устойчивой к перелому структуре кости, а низкие – о более слабой структуре и высокой склонности к переломам.

Так как ни размер, ни форма исследуемого участка не оказывают влияния на результат, методику можно применять на небольших и неровных поверхностях, в частности, для тех участков скелета, которые стандартно используются для определения МПК. Эту программу можно использовать ретроспективно для оценки уже существующих снимков (без необходимости делать их повторно) [148].

Эффективность ТКИ в оценке риска переломов была доказана в ряде перекрестных исследований [148-154]. Показатель ТКИ был ниже у женщин с низкотравматичными переломами на фоне постменопаузального остеопороза по сравнению с таковым у женщин той же возрастной группы и сходной МПК, но без переломов в анамнезе. При этом у женщин с переломами в анамнезе значение ТКИ было ниже даже в тех случаях, когда по показателям МПК нельзя было установить наличие остеопороза или остеопении [152]. В работах с участием больных СД2 было обнаружено, что ТКИ был ассоциирован с неадекватным контролем метаболизма и более точно, чем показатель МПК, позволял идентифицировать пациентов с высоким риском низкотравматичных переломов. Хотя до настоящего времени неизвестно, какие именно нарушения в костной ткани приводят к уменьшению ТКИ у пациентов, этот показатель способен отражать снижение качества костной ткани, не определяемой обычной DXA. [154]

1.4. Заключение

Таким образом, проблема остеопороза при СД2 до настоящего времени остается важной и актуальной в связи с противоречивостью данных о распространенности, этиологии повышенной хрупкости скелета при этом заболевании, алгоритма исследования больных и отработанной методики по определению групп риска низкотравматичных переломов среди таких пациентов. Необходимо проведение дальнейших работ для определения факторов риска переломов при СД2 и маркеров костного ремоделирования, а также инструментальных методов исследования, позволяющих своевременно осуществлять профилактику и лечения остеопороза в данной когорте пациентов.

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

2.1. Пациенты, включенные в исследование

Согласно поставленным целям и задачам, в исследование был включен 501 человек, из них 251 пациент с СД2 и 250 пациентов без СД2 типа, прикрепленные к одному и тому же амбулаторному учреждению по территориальному принципу. Работа проводилась на базе Государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Городская поликлиника №219» Департамента Здравоохранения г. Москвы (ГБУЗ «ГП№219» ДЗМ). Выборка производилась из числа лиц, состоящих на диспансерном учете, за исключением маломобильных больных, по состоянию здоровья получающих медицинское обслуживание на дому. Среди пациентов с установленным СД2 (всего 2200 человек) к участию в исследовании были приглашены пациенты, соответствующие критериям включения и исключения, в порядке обращения в кабинет эндокринолога с мая 2015 по декабрь 2016 года. В этот же период времени были отобраны условно здоровые лица, соответствующие критериям включения и исключения, прикрепленные к этой же поликлинике по территориальному принципу.

Критериями включения для исследуемой группы были пациенты с СД2 (мужчины старше 50 лет и женщины в постменопаузе), для сравнения - мужчины старше 50 лет и женщины в постменопаузе, не страдающие СД2. Все включенные пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании. Работа была одобрена на заседании Этического комитета ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» МЗ РФ от 08.10.2014 (протокол №11).

Критериями исключения были наличие у всех пациентов (как с СД2, так и без него) в анамнезе или в период исследования онкологических

заболеваний, ревматоидного артрита, цирроза печени, тиреотоксикоза, хронической обструктивной болезни легких, гиперпаратиреоза, эндогенного гиперкортицизма, хронической болезни почек при СКФ < 30 мл/мин/1,73 м², длительный (более трех месяцев) прием глюкокортикоидов. Для группы сравнения дополнительным критерием исключения было наличие сахарного диабета 1 типа и предиабетических состояний (нарушение гликемии натощак, нарушение толерантности к глюкозе).

53 пациента с СД2 типа наблюдались в течение 4 лет (с 2011 по 2015 г). При этом все пациенты, включенные в исследование в 2011 г, также соответствовали указанным выше критериям включения и исключения.

2.2. Дизайн исследования

Исследование состояло из нескольких разделов, которые указаны в Таблице 3.

Таблица 3. Разделы исследования.

N	Раздел исследования	Тип исследования	Количество пациентов
1.	Оценка частоты низкотравматичных переломов тел позвонков у пациентов с СД2 в сравнении со здоровыми лицами. Определение 10-летнего риска низкотравматичных переломов по FRAX с ретроспективной оценкой диагностических возможностей различных точек вмешательства для предсказания переломов	Одномоментное когортное	251 пациент с СД2, 250 пациентов, не страдающих СД2
2.	Двухэнергетическая рентгеновская абсорбциометрия с определением ТКИ	Одномоментное случай-контроль	48 пациентов с СД2 с переломами и без, 28 пациентов из группы контроля
3.	Лабораторное исследование - определение в плазме уровней витамина D, общего кальция, ионизированного кальция, склеростина, wnt-10 β , RAGE	Одномоментное случай-контроль	51 пациент с СД2 с переломами и без, 29 пациентов из группы контроля
4	Проспективное исследование пациентов с СД2 в течение 4 лет.	Проспективное когортное исследование	53 пациента с СД2

2.3. Методика проведения исследования

Опрос пациентов производился с использованием анкет, специально разработанных для исследования (бланки анкет в Приложении). В анкетах были указаны дата рождения, возраст на момент проведения исследования, количество самопроизвольных падений за последний год, рост, масса тела и индекс массы тела (ИМТ), факторы риска низкотравматичных переломов по FRAX (наличие перелома шейки бедра у родителей, курение в настоящее время, прием глюкокортикоидных препаратов, наличие факторов развития вторичного остеопороза, злоупотребление алкоголем), уровень физической активности и потребление крепкого чая или кофе, для женщин – возраст наступления менопаузы. Пациента считали злоупотребляющим алкоголем, если он употреблял в сутки 3 и более стандартных единиц алкоголя (одна алкогольная единица соответствует 10 г чистого спирта). Уровень физической активности оценивался как «сидячий образ жизни», если обычно пациент ходит пешком менее 40 минут в день, как «активный образ жизни», если пациент обычно ходит пешком более 40 минут в день. Все пациенты сообщили о количестве употребляемых продуктов, богатых кальцием, средний суточный уровень потребления кальция был отражен в анкете (Приложение 1). При оценке уровня кальция в пищевых продуктах использовались специальные таблицы с указанием содержания кальция в основных молочных продуктах, модифицированные из международного опросника FFQ [155]. При этом содержание кальция в 200 г молока составляло 220 мг, в твердом сыре – 210 мг на 30 г продукта, в твороге – 120 мг в 100 г продукта, в йогурте – 150 мг в 125 г продукта. Оценивалось среднее количество употребляемых порций указанных продуктов в сутки, полученное значение было использовано для расчета среднего уровня суточного потребления кальция с указанными продуктами. Общее количество употребляемого в сутки кальция было получено, исходя из его суточного содержания в продуктах, указанных в

анкете, с добавлением 350 мг (среднее количество кальция, полученное из других продуктов питания).

В анкете было отражено наличие или отсутствие в анамнезе пациента низкотравматичных внепозвоночных переломов. По данным медицинских карт, в анкету были занесены результаты исследования гликированного гемоглобина и креатинина сыворотки крови, посчитана скорость клубочковой фильтрации (СКФ).

Для больных СД2 (при анализе медицинской документации) в анкету были внесены данные о продолжительности заболевания, наличии осложнений (диабетической полинейропатии, синдрома диабетической стопы, диабетической ретинопатии, диабетической нефропатии, диабетической макроангиопатии).

Динамометрия была проведена с использованием электронного ручного кистевого динамометра ДМЭР-120-05 с пределами измерения от 2 до 120 даН и пределом допускаемой погрешности 2,5%. Для проведения динамометрии пациентам было предложено взять динамометр в руку, свободную руку расслабить, опустить вниз, а затем расположить перпендикулярно туловищу, руку с устройством вытянуть вперед и по команде врача сжать настолько сильно, насколько это возможно. Измерение силы каждой руки проводилось двукратно, средние результаты были занесены в анкету.

Подсчет индивидуальной 10-летней вероятности переломов проводился с использованием алгоритма FRAX (<https://www.sheffield.ac.uk/FRAX/tool.aspx?country=13>) [3]. В поле «предшествующий перелом» положительный ответ выбирали при наличии в анамнезе пациента низкотравматичного внепозвоночного перелома или компрессионного перелома тела позвонка, о котором было известно до проведения боковой рентгенографии позвоночника. Пациенты с низкотравматичными переломами крупных костей скелета (тела позвонков, кости таза, бедра, голени, ребер, костей плеча и предплечья)

рассматривались как нуждающиеся в терапии остеопороза [2]. На основании полученных данных, исследовались диагностические возможности Российской «точки вмешательства» и суррогатной европейской «точки вмешательства» по результатам оценки индивидуальной 10-летней вероятности основных остеопоротических переломов FRAX.

2.4. Лабораторное исследование

Уровни креатинина и гликированного гемоглобина определяли в лаборатории ГБУЗ г. Москвы «Городская клиническая больница № 67 имени Л.А. Ворохобова» ДЗМ, для оценки содержания креатинина использовали кинетический метод Яффе на аппарате Architect, Abbot, а гликированного гемоглобина - капиллярный электрофорез на аппарате Capillarys-2, Sebia. СКФ рассчитывалась по формуле Modification of Diet in Renal Disease Study (MDRD, <http://www.mdrd.com>) [156].

Последующий анализ образцов сыворотки крови был проведен в лаборатории ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» МЗ РФ. Взятие образцов крови для оценки маркеров костного обмена производилось натощак в период с 8-00 до 10-00, цельная кровь была центрифугирована, полученная сыворотка распределена по эппендорфам и заморожена при температуре не менее -20 °С. Уровни общего и ионизированного кальция крови определяли на Architect 8000 (Abbott, США). Уровни С-терминального телопептида, остеокальцина определяли с помощью электрохемилюминесцентного метода на анализаторе Cobas 6000 Module e601 (Roche, Германия). Уровни склеростина, wnt-10 β , RAGE определяли методом иммуноферментного анализа (лабораторные наборы Biomedica Medizineprodukte GmbH & Co KG, Австрия; Cloud-Clone corp, США; R&D systems, Biotechnie, США; Avisera Bioscience, Inc, США). Уровень 25ОН-витамина D определяли иммунохемилюминисцентным методом на аппарате «Liason».

2.5. Инструментальное исследование

Боковая рентгенография позвоночника была проведена на уровне грудного и поясничного отделов (с уровня четвертого грудного по пятый поясничный позвонок). Исследование проводили на рентгенографическом аппарате DR-F (производитель GE Hualun Medical Systems Com, Ltd, КНР) с максимальной выходной мощностью 50 кВт (630 мА, 80 кВ), цифровым детектором типа «плоская панель» и глубиной оцифровки 14 бит. Укладка пациента осуществлялась следующим образом: исследуемый лежит на левом боку, голова находится на невысокой подушке (толщиной около 3 см), ноги согнуты в тазобедренных и коленных суставах и приведены к животу. Правой рукой пациент держится за край стола, прилежащая к столу рука согнута в локтевом суставе и кисть подложена под голову. Для того, чтобы позвоночник не провисал, под левый бок пациента на уровне грудных позвонков также подложена невысокая подушка. Срединная плоскость туловища исследуемого параллельна плоскости стола, фронтальная плоскость – перпендикулярна. Кассета размерами 24*30 см находилась в кассетодержателе рентгеновского аппарата и была расположена вдоль стола. Центральный луч был направлен перпендикулярно плоскости стола на боковую поверхность грудной клетки (для рентгенографии грудных позвонков) или поясничной области (для рентгенографии поясничных позвонков). Снимки обеих областей осуществлялись последовательно. Расстояние между фокусом рентгеновской трубки и кассетой составляло 100 см. Экспонирование рентгеновской пленки осуществлялось при поверхностном дыхании пациента [157]. Описание рентгеновских снимков было проведено рентгенологом ФГБУ НМИЦ эндокринологии МЗ РФ (к.м.н. Тарбаева Н.В.) на рабочей станции General Electric в приложении Viewer методом рентгеновской морфометрии. Оценка производилась путем двукратного измерения высоты каждого позвонка в трех участках. При этом отсутствие

снижения высоты тел позвонков оценивали как стадию 0, снижение на 20-25% в одном из отделов - как стадию 1, снижение на 25-40% в любом отделе или общее снижение на 20-40% - как стадию 2 и снижение на 40% и более в любом отделе или общее снижение более, чем на 40% – как стадию 3 [142].

Двухэнергетическая рентгеновская абсорбциометрия двух областей (поясничных позвонков и проксимального отдела бедренной кости) была проведена на базе ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» МЗ РФ. Исследование проводилось на аппарате Lunar iDXA (General Electric Healthcare). При этом оценивалась величина Т-критерия, то есть количество стандартных отклонений выше или ниже среднего показателя пика костной массы молодых женщин. С помощью программы «Tbs iNsight», установленной на персональном компьютере остеоденситометра (TBS iNsight software v2.1 Medimaps, Mergnac, France), для каждого пациента был рассчитан ТКИ.

После получения результатов МПК и ТКИ для каждого пациента была дополнительно рассчитана индивидуальная 10-летняя вероятность переломов по FRAX (<https://www.sheffield.ac.uk/FRAX/tool.aspx?country=13>) с учетом имеющихся данных. В качестве точки вмешательства использовалась точка, разработанная для Российской популяции (Рисунок 3) и суррогатная европейская точка вмешательства (Таблица 2).

2.6. Проспективное исследование

В 2011 г, за 4 года до начала основного исследования, на базе ГБУЗ «ГП№219» ДЗМ был проведено анкетирование пациентов с СД2. В анкетах были указаны возраст и пол пациентов, наличие у них осложнений основного заболевания, сведения о медикаментозном лечении СД2, уровни гликированного гемоглобина, креатинина и СКФ (данные были получены

из медицинских карт), количество потребляемого с пищей кальция, курение, падения за последний год, наличие переломов шейки бедра у родителей. Пациенты сообщали о имевшихся у них в анамнезе низкотравматичных переломах. При этом пациентам не была проведена боковая рентгенография позвоночника, т.е. активного выявления низкотравматичных переломов тел позвонков запланировано не было.

При проведении основного исследования в него было включено 53 пациента с СД2, принимавших участие в пилотном исследовании.

2.7. Статистическая обработка данных

Расчет размеров выборки проводился с применением программного обеспечения EpiTools для когортного исследования пациентов с минимальной мощностью 80%, размером альфа ошибки ($p=0,05$) и полученном повышении относительного риска переломов позвонков у пациентов с сахарным диабетом в исследовании Т. Yamaguchi и соавт. [18]

При этом:

- предполагаемый относительный риск был равен 1,90 [160]
- доверительный интервал был равен 95%
- мощность исследования составила 0,80.
- количество пациентов в группе -237 человек

Таблица 4. Размер выборки.

	P = 0.005	P=0.01	P = 0.02	P = 0.03	P = 0.04	P = 0.05	P = 0.1
OR = 2	4671	2316	1139	746	550	432	197
OR = 3	1551	766	373	243	177	138	59
OR = 4	858	422	204	131	95	73	29
OR = 5	576	282	135	86	61	47	17
OR = 10	204	97	44	26	17	12	1

Согласно этому расчету, в общей сложности было необходимо провести боковую рентгенографию позвоночника минимум у 474 пациентов.

Основные количественные характеристики пациентов представлены в виде медианы (Me) и интерквартильного размаха (25-75 перцентиль – Q25-Q75), а также минимального и максимального значений. В некоторых случаях, при условии нормального распределения, результаты представлены в виде среднего (M) \pm стандартное отклонение (CO). Для представления качественных параметров использовались проценты и двухсторонний 95% доверительный интервал (95%ДИ). Для сравнения независимых количественных показателей использовался критерий Манна-Уитни. В случае нормального распределения признака сравнения независимых переменных проводились с использованием t-критерия для независимых групп. Для сравнения качественных параметров проводился расчет хи-квадрат.

Оценка нормальности распределения признаков проводилась с помощью расчета критерия Колмогорова-Смирнова, основанном на максимуме разницы между кумулятивным распределением выборки и предлагаемым кумулятивным распределением.

Для расчёта диагностических возможностей методов использовался ROC-анализ. При его проведении для каждого порога отсечения (от 0 до 1) рассчитывались значения чувствительности и специфичности, на основании этого строился график зависимости – по оси ординат откладывалась чувствительность, по оси абсцисс – 100% минус специфичность. Показателем эффективности метода служила площадь под кривой операционных характеристик – чем ближе ее значение к 1,0, тем более эффективен исследуемый метод.

Для проведения многофакторного анализа использовалась бинарная логистическая регрессия, которая служит для оценки связи между несколькими независимыми переменными с одной зависимой переменной.

Статистически достоверным считался показатель p менее 0,05. Все показатели p рассчитывались как двухсторонние.

Учитывая значимое различие между группами по возрасту и полу исследуемых, для их сравнения была проведена поправка групп по полу и возрасту, согласно методике, описанной G.S Nelson и соавт. (<https://www.pharmasug.org/proceedings/2014/HA/PharmaSUG-2014-HA01.pdf>). Для поправки групп по полу был использован расчет хи-квадрат, при этом коэффициент веса для мужчин и женщин с СД2 составил 1,0, для мужчин из группы контроля - 2,3, для женщин из группы контроля - 0,83. Для поправки групп по возрасту была проведена разбивка на возрастные группы (50-59 лет, 60-69 лет, 70 лет и старше). Сравнение групп по качественным параметрам проведено методом непрямой стандартизации – коэффициенты, специфические для возраста, рассчитанные для стандартной популяции больных, применялись для каждого возрастного интервала в двух исследуемых группах.

Для анализа данных использовался статистический пакет SPSS ver. 23.

ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

3.1. Общая характеристика исследуемой популяции

В работу был включен 501 человек, в том числе 251 амбулаторный пациент с СД2 типа, посещавший врача-эндокринолога, а также 250 исследуемых без СД2, пришедших на амбулаторный прием. Медиана возраста исследуемых составила 64 года (интерквартильный размах 57,0-70,0). Из них 92 исследуемых были мужчинами (18,4%), 409 – женщинами (81,6%).

Всего в исследуемой группе у 165 человек (32,9%) произошел один или несколько низкотравматичных переломов (учитывались переломы любой локализации) Среди всей когорты у 78 (15,5%) исследуемых с использованием боковой рентгенографии позвоночника были диагностированы компрессионные переломы тел позвонков. При этом количество переломов тел позвонков у одного пациента варьировало от 1 до 7. Всего 108 (21,5%) пациентов с наличием и отсутствием СД2 сообщили о наличии в анамнезе низкотравматичных внепозвоночных переломов. При этом количество внепозвоночных переломов в анамнезе у одного пациента варьировало от 1 до 3.

У 52 пациентов (10,4%) переломы были множественными (то есть более одного перелома у одного пациента). У 21 исследуемого (4,2%) было обнаружено одновременное наличие как внепозвоночных переломов, так и компрессионных переломов тел позвонков.

3.2. Общая характеристика группы пациентов с СД2

В группу, состоящую из 251 человека, было включено 65 мужчин (25,9%) и 186 женщин (74,1%). Медиана возраста больных составила 65 лет

(интерквартильный размах 59,0-73,0). Медиана продолжительности заболевания составляла 8,0 лет (интерквартильный размах 4,0-13,0 лет).

При оценке медицинских карт были обнаружены различные осложнения СД2. Наличие диабетической полинейропатии установлено у 137 (54,8%) больных, при этом сенсорный тип диагностирован у 125 человек (91,2%), сенсомоторный – у 11 (8,8%). Синдром диабетической стопы установлен у 4 (1,6%) пациентов, из них в одном случае на момент осмотра была трофическая язва нижней конечности, в другом – стопа Шарко и у двух в анамнезе имелись ампутации пальцев ног в связи с ишемической формой синдрома диабетической стопы. Наличие диабетической ретинопатии было установлено у 94 (25,6%) пациентов, наличие диабетической нефропатии было установлено у 76 (15,2%) больных. Макрососудистые осложнения выявлены у 137 (54,8%) пациентов, при этом ишемическая болезнь сердца была диагностирована у 46 больных, цереброваскулярные поражения - у 51 и облитерация сосудов нижних конечностей - у 12 пациентов. (Рисунок 4).

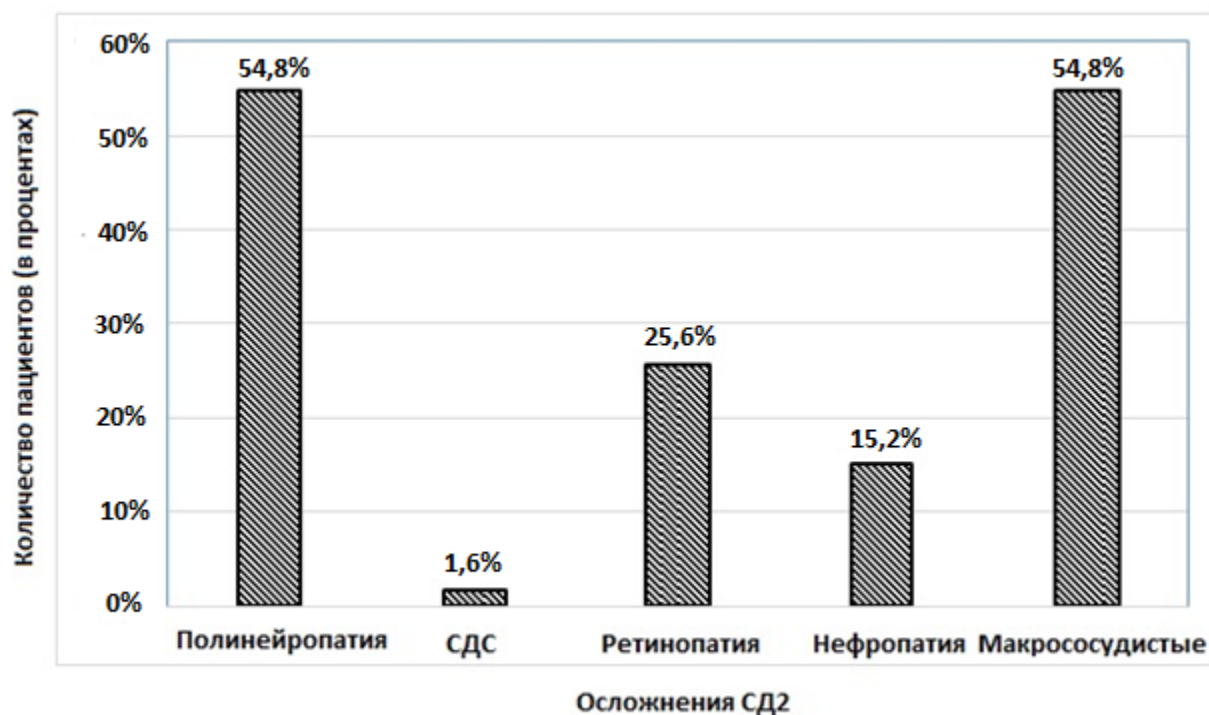


Рисунок 4. Осложнения СД2 в исследуемой группе (в процентах).

СДС – синдром диабетической стопы, Макрососудистые – макрососудистые осложнения СД2.

На момент исследования только один пациент (0,4%) не принимал никаких лекарственных препаратов для нормализации гликемии. Пероральная сахароснижающая терапия была назначена (отдельно или в комбинации с инсулином) 201 больному. 100 пациентов (40%) принимали только метформин, 29 (11,6%) – только производные сульфонилмочевины, 3 (1,2%) – только ингибиторы DPP-4. Комбинированная терапия метформином и производным сульфонилмочевины была назначена 64 (25,6%) пациентам, метформином и ингибитором DPP-4 – 3 пациентам (1,2%), метформином и агонистом ГПП-1 – 1 пациенту (0,4%) и метформином, производным сульфонилмочевины и ингибитором DPP-4 – 1 пациенту (0,4%). Инсулиноterapia была назначена 82 больным из группы СД2 (32,8%), при этом 33 пациента (13,1%) получали инсулины средней продолжительности или длительного действия в комбинации с пероральными сахароснижающими препаратами (Рисунок 5)

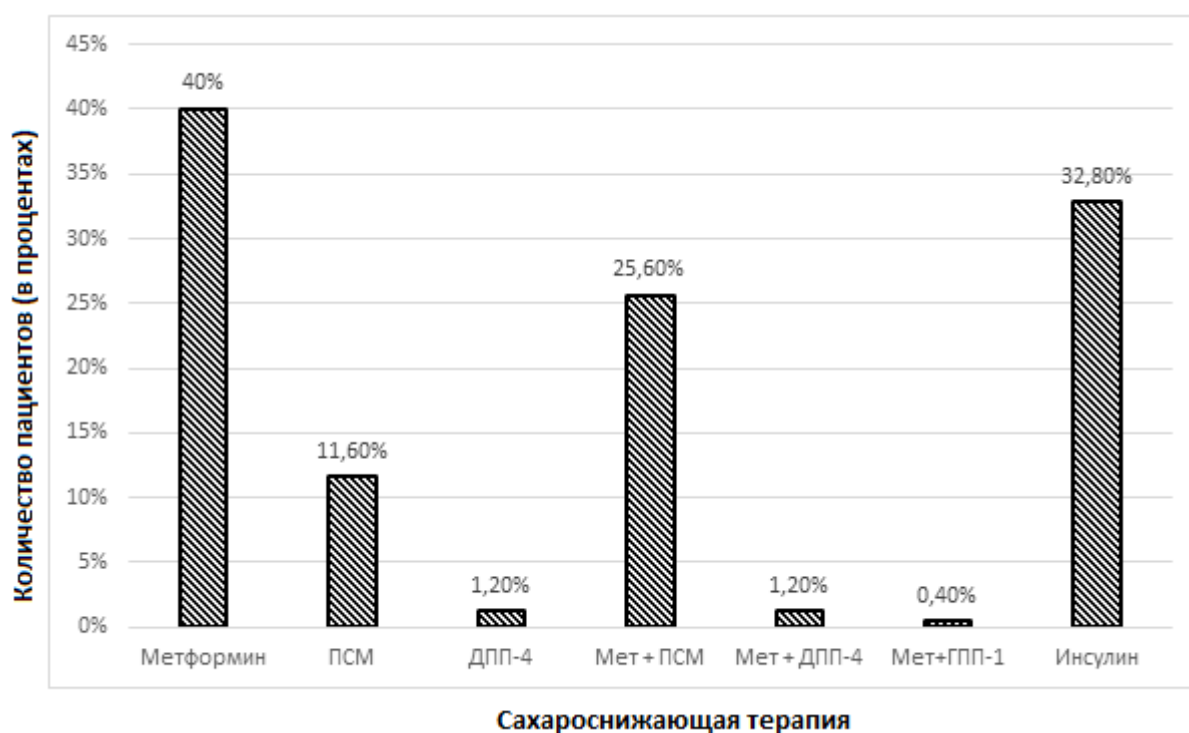


Рисунок 5. Сахароснижающие препараты, назначенные пациентам из группы СД2.

ДПП-4 – ингибиторы дипептидилпептидазы-4, ПСМ – производные сульфонилмочевины, Мет – метформин, ГПП-1 – агонисты глюкагоноподобного пептида-1

Все пациенты с СД2 и без него сообщали о наличии или отсутствии падений в течение последнего года. Всего о наличии падений в течение года сообщили 58 (23,2%) больных. Количество падений варьировало от 1 до 36 в год.

Большинство пациентов имело повышенную массу тела или ожирение (Рисунок 6). Медиана ИМТ составила 30,5 кг/м² (интерквартильный размах 27,1-34,6).

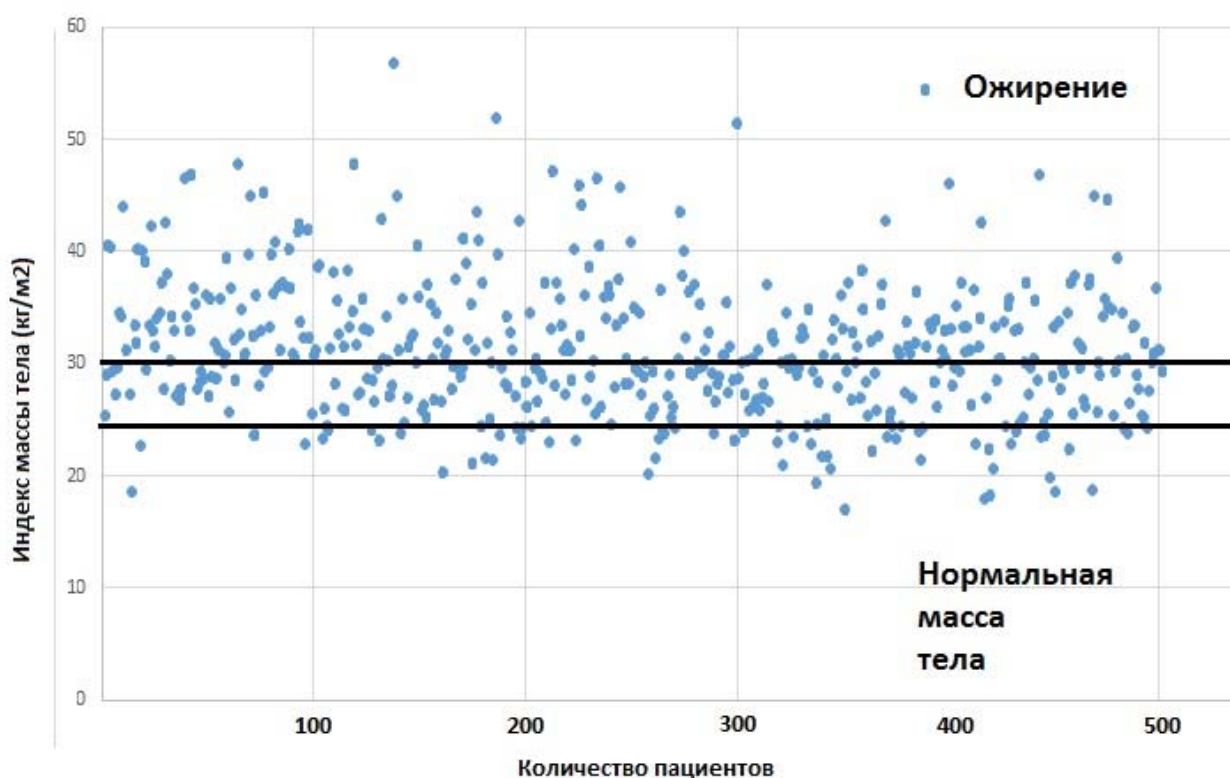


Рисунок 6. ИМТ у пациентов из группы СД2.

Все женщины с СД2, включенные в исследование, находились в периоде постменопаузы. Медиана продолжительности менопаузы у женщин составляла 16,0 лет (интерквартильный размах 8,0-24,0). О наличии переломов шейки бедра у родителей сообщили 16 (6,4%) больных. О курении в настоящее время сообщили 34 (13,6%) исследуемых. О злоупотреблении алкоголем сообщили 13 человек (5,2%). 87 пациентов (34,8%) вели сидячий образ жизни. Потребление крепкого чая или кофе среди пациентов было достаточно высоким – 143 человека (57,2%) сообщили, что употребляют в день 3 чашки и

более. Медиана среднесуточного потребления кальция с пищей составила 649,0 мг (интерквартильный размах 509,0-829,0) при рекомендуемом поступлении кальция с продуктами для женщин в постменопаузе в среднем 1200 мг в сутки [154].

По данным динамометрии, медиана силы мышц предплечья правой руки составила 29,5 даН (интерквартильный размах 25,0-36,0), левой руки – 27,5 даН (интерквартильный размах 23,0-33,5).

С помощью анализа медицинских карт пациентов была проведена оценка лабораторных данных. Медиана уровня гликированного гемоглобина составила 7,4% (интерквартильный размах 6,6-8,3%). Медиана уровня креатинина составила 85,0 мкмоль/л (интерквартильный размах 76,0-98,5). Последующие расчеты показали, что медиана СКФ у больных составила 62,0 мл/мин/1,73 м² (интерквартильный размах 52,0-71,0).

3.3. Сравнительная характеристика общих показателей в группах СД2 и без СД2

При оценке данных исследуемых из обеих групп было обнаружено, что количество мужчин в популяции пациентов с СД2 значительно превышало таковое в группе контроля, $p < 0,001$. Группа СД2 состояла из 65 мужчин (25,9%) и 186 женщин (74,1%). Группа без СД2 состояла из 28 мужчин (11,2%) и 222 женщин (88,8%).

Медиана возраста пациентов с СД2 составила 65,0 лет (интерквартильный размах 59,0-73,0), медиана возраста исследуемых из группы контроля – 62,0 (интерквартильный размах 56,0-69,0). Различия по возрасту были статистически достоверными, $p < 0,001$.

Таблица 5. Сравнительная характеристика групп пациентов, страдающих и не страдающих СД2.

Показатель	Пациенты с СД2: медиана (интерквартильный размах)	Пациенты без СД2: медиана (интерквартильный размах)	P
Возраст (годы)	65,0 (59,0-73,0)	62,0 (56,0-69,0)	<0,001
ИМТ (кг/м ²)	31,6 (28,1-36,2)	29,7 (25,9-33,2)	<0,001
Продолжительность менопаузы у женщин (годы)	17,0(10,0-25,3)	13,0 (7,0-21,0)	0,002
Потребление кальция с пищей (мг)	621,0 (510,0-803,0)	680,0 (508,0-849,0)	0,418
Динамометрия правая рука (даН)	29,0 (24,5-37,3)	30,0 (25,5-35,1)	0,03
Динамометрия левая рука (даН)	27,0 (21,0-33,5)	29,0 (23,5-34,0)	0,001
Уровень креатинина (мкмоль/л)	87,0 (76,8-101,0)	84,0 (74,0-95,0)	0,030
СКФ (мл/мин/1,73 м ²)	62,0 (52,0-71,0)	62,0 (52,0-69,0)	0,965

ИМТ – индекс массы тела, СКФ -скорость клубочковой фильтрации

В связи с различием групп по полу и возрасту, была сделана поправка полученных данных по этим показателям, и последующие расчеты проведены с учетом этой поправки.

3.3.1. Сравнительная характеристика распространенности переломов в группах СД2 и пациентов без СД2

В обеих группах не было обнаружено достоверных различий по количеству пациентов с компрессионными переломами тел позвонков. В

группе СД2 таких больных было 36 (14,3%), в группе без СД2 – 42 (16,8%), $p=0,408$ (Рисунок 7).

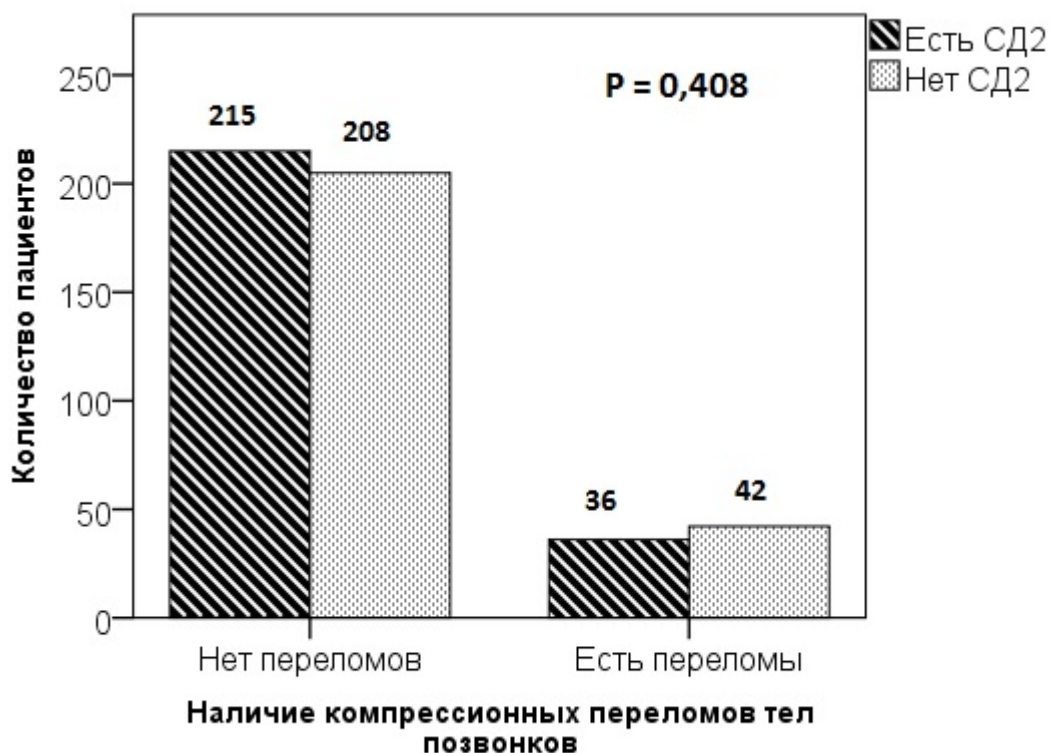


Рисунок 7. Наличие компрессионных переломов тел позвонков в исследуемых группах.

В группе СД2 у 6 пациентов было обнаружено наличие множественных (т.е. двух и более) переломов тел позвонков, в группе без СД2 – у 12 человек, различие не было статистически достоверным, $p = 0,339$.

Хотя мощность исследования не была рассчитана на анализ различий по внепозвоночным переломам, эти переломы также учитывались.

В группе СД2 количество пациентов с наличием любого низкотравматичного перелома составило 86 человек (34,3%), в группе без СД2 (с учетом стандартизации по полу и возрасту) – 82 исследуемых (32,8%). Различия между группами не были статистически достоверными, $p = 0,431$. (Рисунок 8)

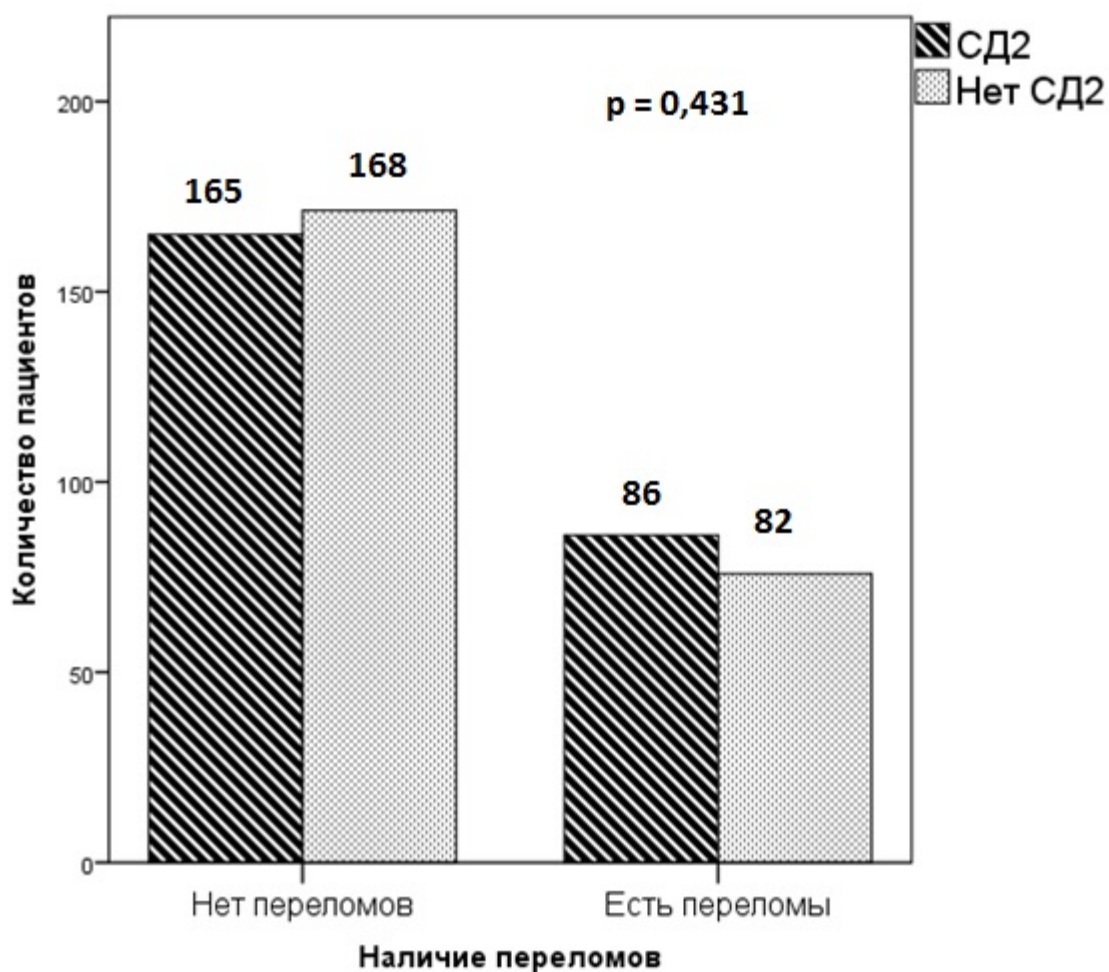


Рисунок 8. Наличие любых переломов в группах СД2 и контроля

При оценке распространенности внепозвоночных переломов была обнаружена тенденция к увеличению распространенности низкотравматичных переломов в группе СД2, но различия не были достоверными. Всего среди страдающих СД2 количество пациентов с внепозвоночными переломами составило 62 человека (24,7%), в группе контроля (с учетом стандартизации по полу и возрасту) – 46 человек (18,4%), $p=0,062$. (Рисунок 9)

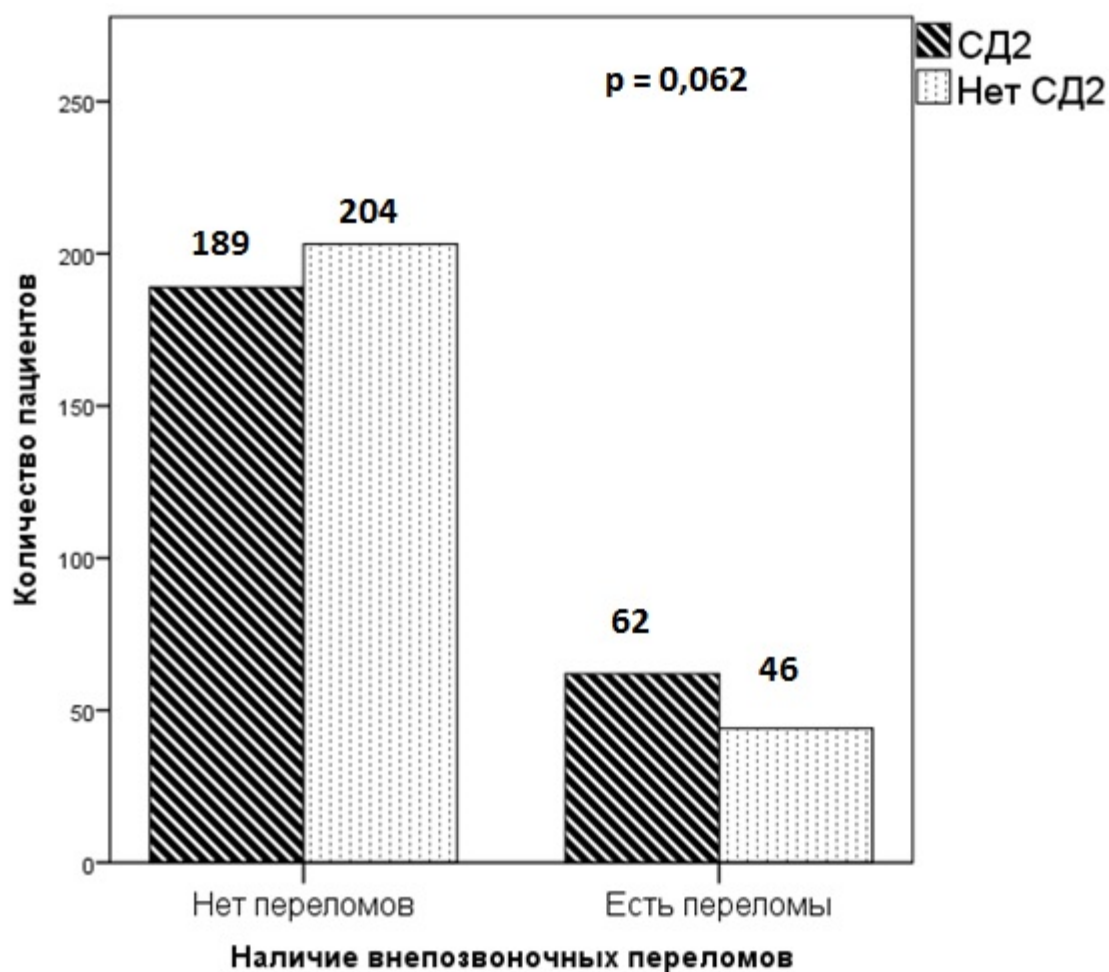


Рисунок 9 Наличие внепозвоночных переломов в исследуемых группах

В группах не было обнаружено значимых различий по количеству пациентов с наличием множественных переломов (23 пациента с переломами в группе СД2 и 27 пациентов с переломами в группе без СД2, $p=0,777$) и с наличием сочетанных переломов, то есть одновременного наличия внепозвоночных переломов и компрессионных переломов тел позвонков (12 пациентов с переломами в группе СД2 и 13 переломов у пациентов в группе без СД2, $p=0,837$).

Локализация внепозвоночных переломов у пациентов с СД2 и без него представлена на Рисунке 10.

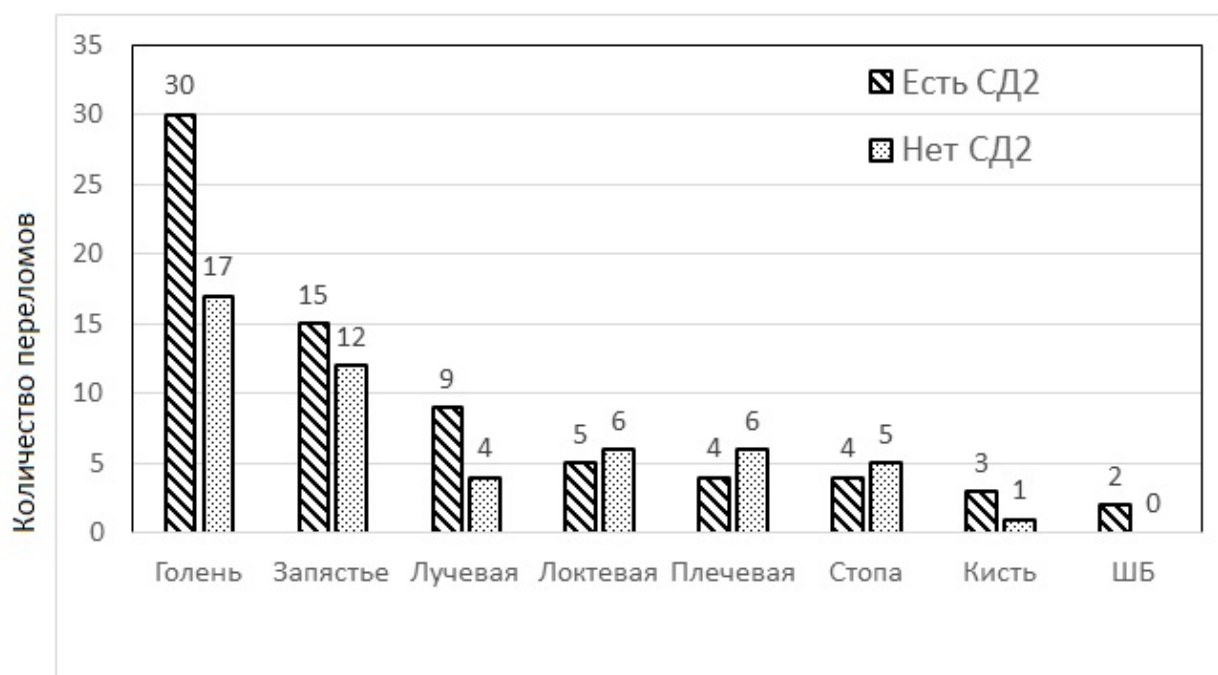


Рисунок 10. Локализация внепозвоночных переломов в исследуемой популяции.

ШБ – переломы шейки бедра, лучевая – переломы лучевой кости, локтевая – переломы локтевой кости, плечевая – переломы плечевой кости

Учитывая, что наиболее часто происходили переломы костей запястья и голени, проведена сравнительная оценка частоты указанных низкотравматичных переломов в группах СД2 и контроля. Обнаружено, что количество пациентов с переломами костей запястья значительно не различались между группами СД2 и контроля (16 пациентов с переломами в группе СД2 и 11 исследуемых с переломами в группе без СД2, $p = 0,566$), но было выявлено различие между группами в отношении переломов костей голени, хотя после стандартизации различие не было статистически значимым (25 пациентов с переломами в группе СД2, 14 исследуемых с переломами в группе без СД2, $p = 0,067$).

В Таблице 6 указано фактическое количество лиц с переломами в группе СД2 и в группе без СД2 (абсолютное и с учетом стандартизации по полу и возрасту, значение p указано с учетом стандартизации).

Таблица 6. Показатели до и после стандартизации по полу и возрасту.

Переломы	Пациенты с СД2	Пациенты без СД2	Пациенты без СД2 (после стандартизации)	P
Любые переломы	86	79	82	0,705
Внепозвоночные переломы	62	46	49	0,162
Множественные переломы	29	23	27	0,777
Сочетанные переломы	12	9	13	0,837
Переломы запястья	16	11	13	0,566
Переломы голени	25	13	14	0,067

Отдельно была проведена оценка распространенности переломов между группами среди мужчин и женщин.

У мужчин не было выявлено значимых различий в отношении любых видов переломов. У женщин было выявлено значимое различие между группами по количеству внепозвоночных переломов. В группе женщин с СД2 количество пациенток с внепозвоночными переломами составило 52 из 186 (27,96%), в группе без СД2 – 42 из 222 исследуемых (18,92%), $p=0,031$ (Рисунок 11).

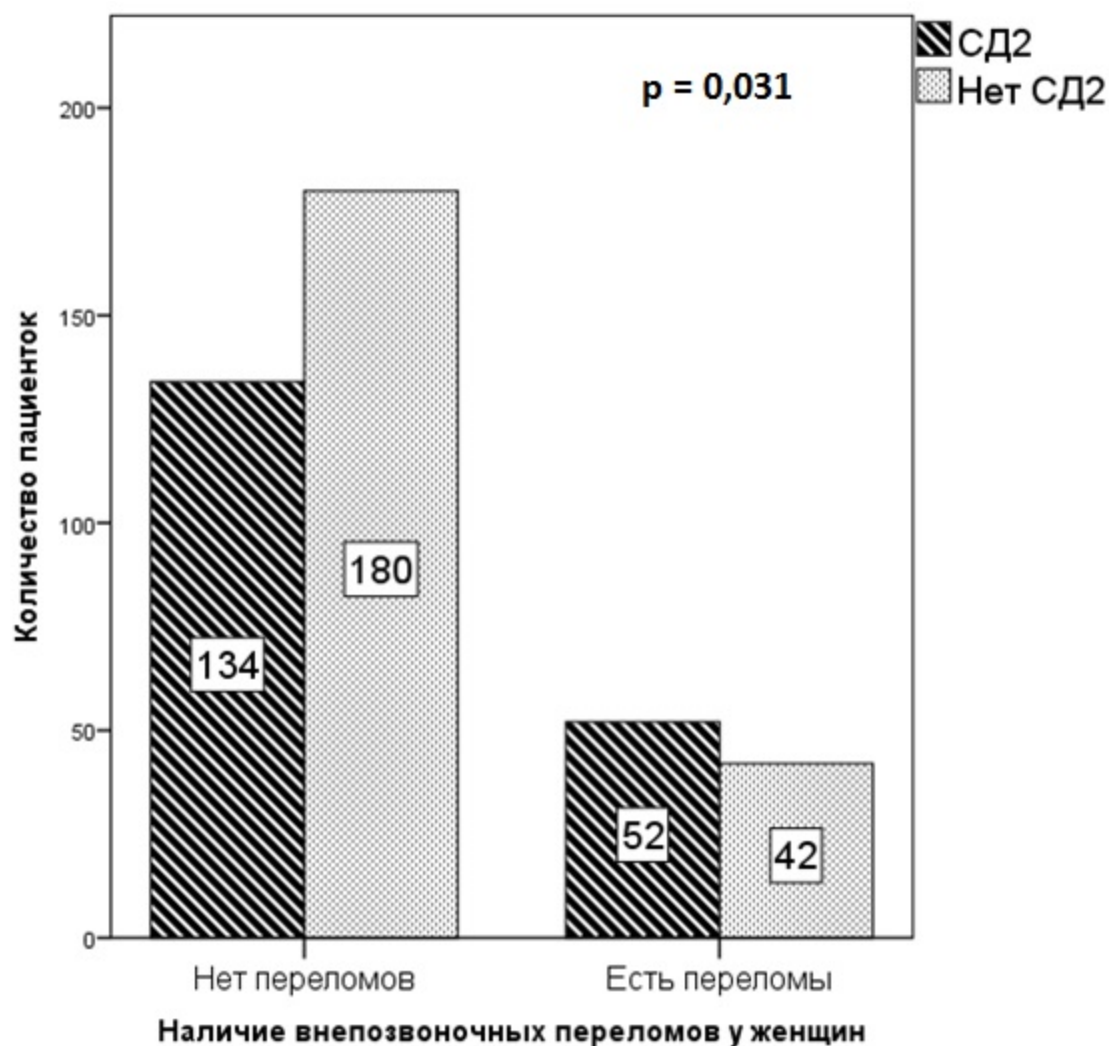


Рисунок 11. Наличие внепозвоночных переломов у женщин с СД2 и без СД2.

3.3.2. Сравнительная характеристика факторов риска переломов в группах СД2 и без СД2

Наиболее значимые факторы риска остеопоротических переломов включены в алгоритм FRAX. Традиционные факторы риска, вошедшие во FRAX, оценивались у всех пациентов, включенных в исследование. При этом медиана индивидуальной 10-летней вероятности переломов у пациентов с СД2 составила 8,0% (5,6-13,0), медиана индивидуальной 10-летней вероятности переломов шейки бедра в группе СД2 составила 0,9% (0,4-2,7). В группе сравнения медиана индивидуальной 10-летней вероятности переломов составила 8,75% (6,6-14,0), медиана индивидуальной 10-летней вероятности переломов шейки бедра – 1,0% (0,4-2,33).

Для определения диагностических возможностей оценки 10-летней вероятности всех переломов и 10-летней вероятности переломов шейки бедра с использованием Российской модели FRAX в исследуемой популяции был проведен ROC-анализ. Площадь под кривой операционных характеристик (AUC) для 10-летней вероятности всех переломов составила 0,884 (95% ДИ 0,851-0,917), а для 10-летней вероятности переломов шейки бедра - 0,799 (95% ДИ 0,760-0,840), что свидетельствует о высоких диагностических возможностях Российской модели FRAX в исследуемой когорте пациентов (Рисунок 12).

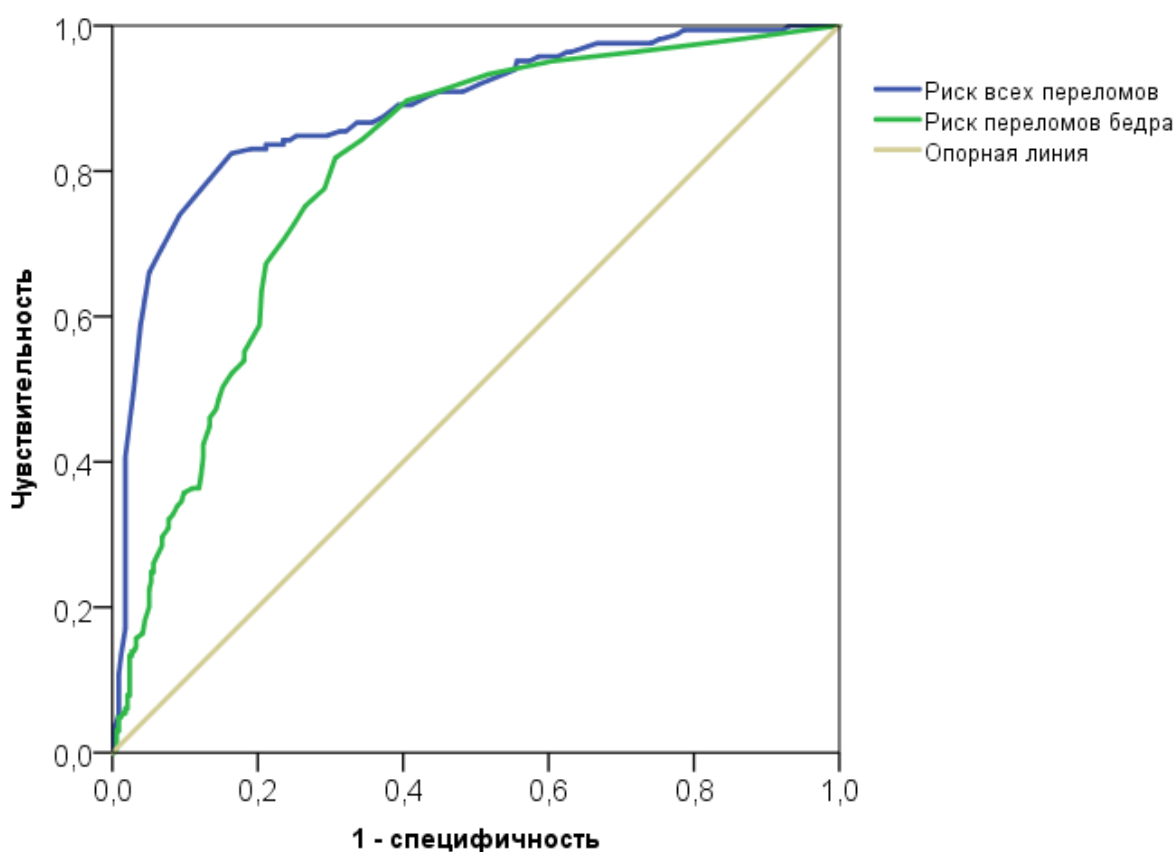


Рисунок 12. Площади под кривыми операционных характеристик 10-летней индивидуальной вероятности переломов FRAX для исследуемой популяции.

При этом отдельный анализ в группе пациентов СД2 и лиц без СД2 показал, что площади под кривыми операционных характеристик для обеих когорт не отличались (Рисунок 13, Таблица 7).

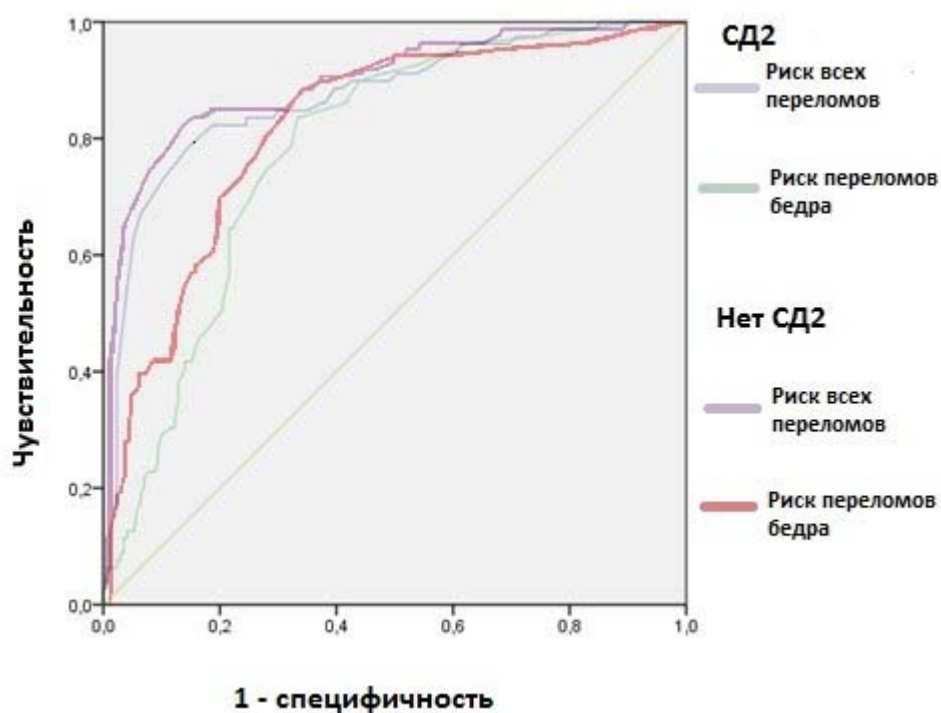


Рисунок 13. Площади под кривыми операционных характеристик 10-летней индивидуальной вероятности переломов FRAX для больных СД2 и пациентов без СД2.

Таблица 7 Данные ROC – анализа для пациентов с СД2 и без СД2.

Переменная	Площадь под кривой (AUC)	Стандартная ошибка	95% доверительный интервал	
			Нижняя граница	Верхняя граница
СД 2 типа				
10-летняя вероятность всех переломов	0,897	0,022	0,853	0,941
10-летняя вероятность переломов бедра	0,820	0,028	0,765	0,874
Без СД2				
10-летняя вероятность всех переломов	0,872	0,026	0,822	0,922
10-летняя вероятность переломов бедра	0,781	0,029	0,724	0,839

Таким образом, FRAX с определением вероятности основных переломов обладает высокой диагностической значимостью во всей популяции в целом и у амбулаторных пациентов с СД2, при этом не обнаружено различий в эффективности этого метода между группой СД2 и группой сравнения.

При анализе индивидуальной 10-летней вероятности основных переломов, для всех пациентов была определена необходимость начала медикаментозной терапии остеопороза с использованием принятой для РФ и суррогатной европейской «точек вмешательства» [2, 3]. В качестве «золотого стандарта» необходимости начала терапии было принято наличие низкотравматичного перелома. Переломы, о которых было известно пациенту, были включены в модель FRAX, в то время как найденные в результате проведенного исследования переломы тел позвонков, о которых не было известно пациенту, не включались в модель FRAX, но учитывались как «золотой стандарт» необходимости назначения терапии остеопороза. При этом было обнаружено, что в группе пациентов с уже имеющимися переломами в анамнезе, согласно российской «точке вмешательства» в терапии нуждались 42 пациента (25,4%) (Рисунок 14).

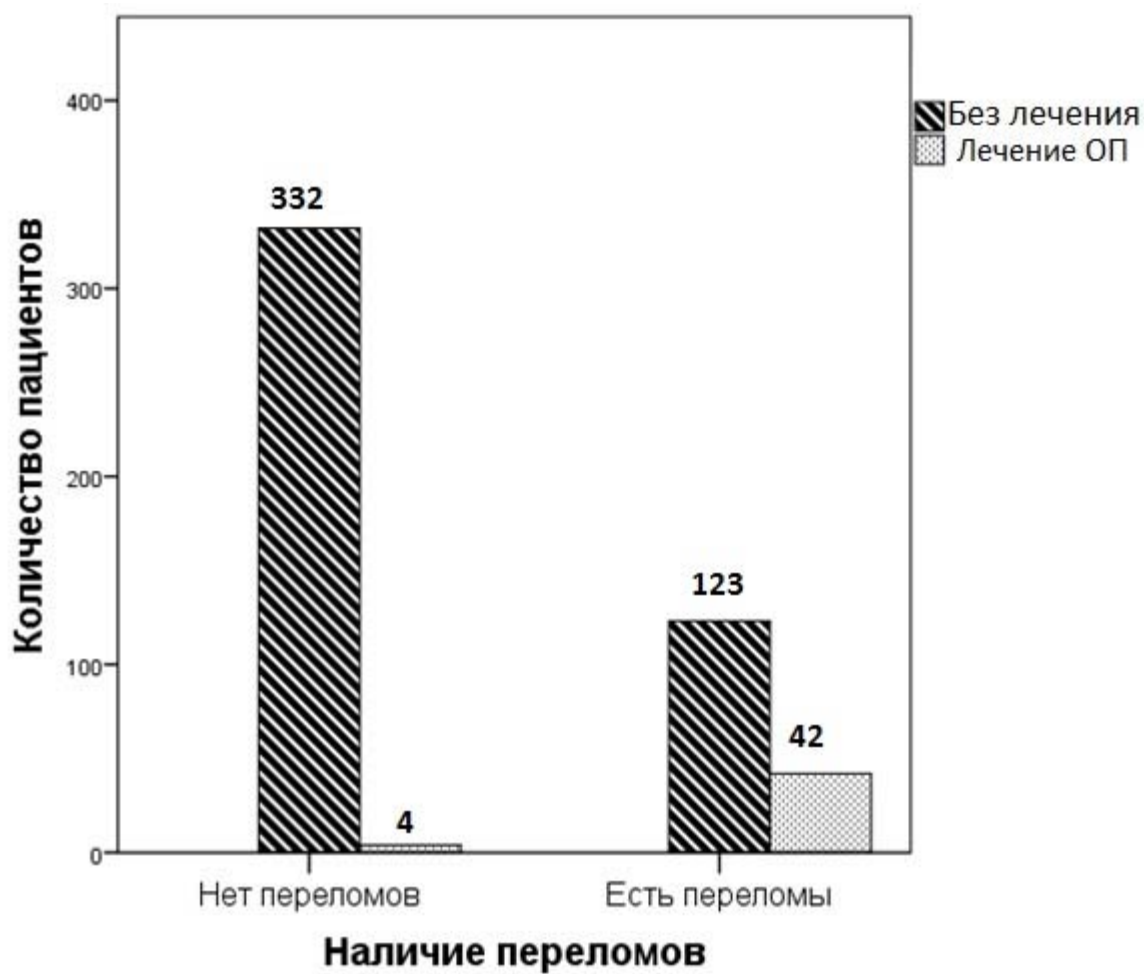


Рисунок 14. Потребность в терапии остеопороза в исследуемой популяции согласно российской «точке вмешательства».

В этой же группе больных согласно суррогатной европейской «точке вмешательства» в терапии нуждались 88 пациентов (53,3%) (Рисунок 15).

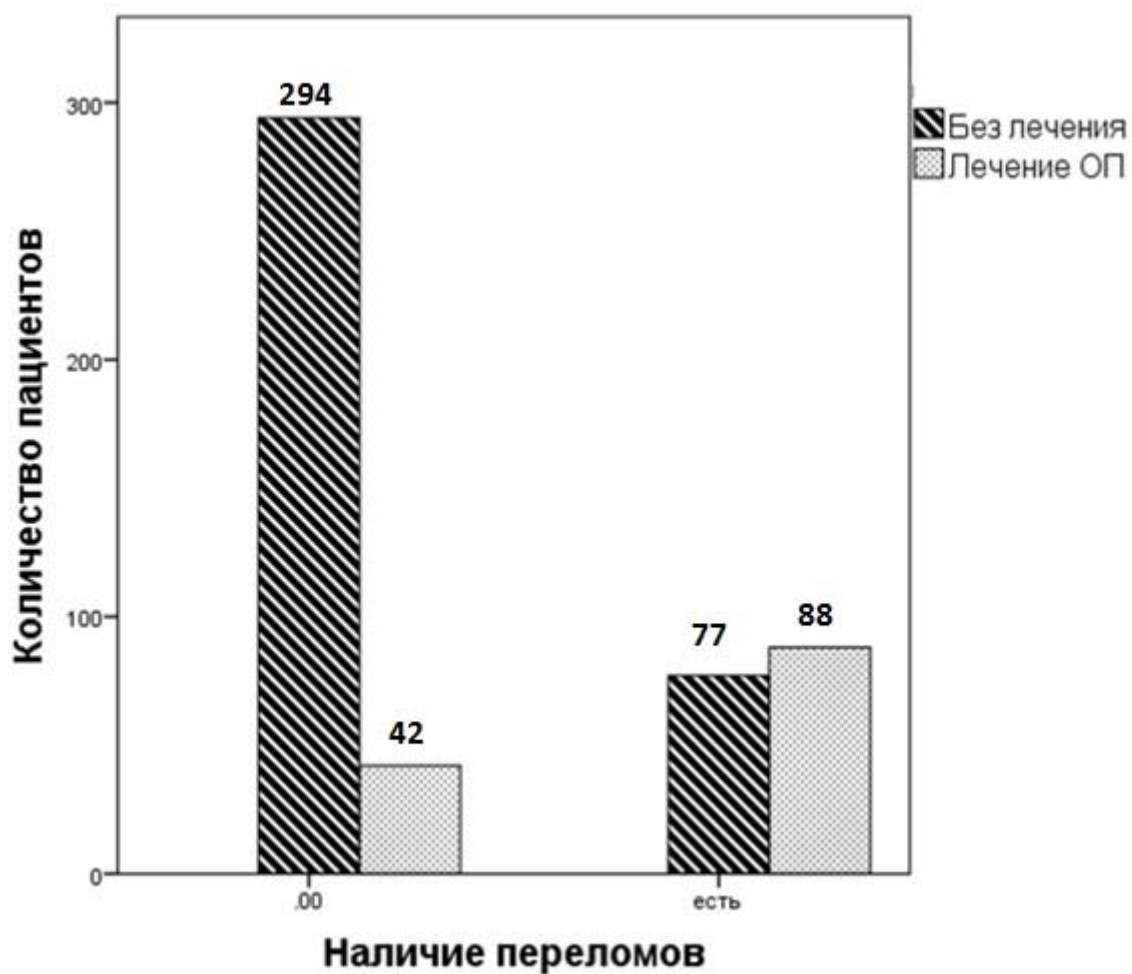


Рисунок 15 Потребность в терапии остеопороза в исследуемой популяции согласно суррогатной европейской «точке вмешательства».

Данные о потребности пациентов в лечении согласно обеим «точкам вмешательства» указаны в Таблицах 8 и 9.

Таблица 8. Оценка потребности в начале терапии остеопороза согласно российской «точке вмешательства».

		Без лечения	Лечение ОП	Всего
Наличие переломов	Нет	332 (98,8%)	4 (1,2%)	336
	Есть	123 (74,5%)	42 (25,4%)	165
Всего		455	46	501

Исходя из этих данных, чувствительность российской «точки вмешательства» для определения пациентов с переломами как нуждающихся в лечении составляет 25,4%, специфичность – 98,8%.

Отдельно для когорты пациентов с СД2 чувствительность российской «точки вмешательства» составляет 22,1%, специфичность – 99,4%.

Таблица 9. Оценка потребности в начале терапии остеопороза согласно суррогатной европейской «точке вмешательства».

		Без лечения	Лечение ОП	Всего
Наличие переломов	Нет	294 (87,5%)	42 (12,5%)	336
	Есть	77 (46,7%)	88 (53,3%)	165
Всего		371	130	501

Исходя из этих данных, чувствительность суррогатной европейской «точки вмешательства» для определения пациентов с переломами как нуждающихся в лечении составляет 53,3%, специфичность – 87,5%.

Отдельно для когорты пациентов с СД2 чувствительность суррогатной европейской точки вмешательства при выявлении риска переломов составляет 47,7%, специфичность – 95,2%.

Для оценки факторов риска возникновения низкотравматичных переломов был проведен многофакторный анализ исследуемой популяции по методу бинарной логистической регрессии с использованием показателей, полученных с поправкой на пол пациентов. В качестве независимых переменных использовались возраст, пол, величина СКФ, наличие падений в течение последнего года, показатели динамометрии мышц предплечья и индивидуальная 10-летняя вероятность переломов по FRAX. В качестве зависимой переменной использовалось наличие любого (внепозвоночного или компрессионного) перелома в анамнезе.

В результате этого анализа было обнаружено, что возраст (ОШ 0.89 (95%ДИ 0.838-0.944 $p<0.001$), пол (ОШ – 17.9 (95%ДИ 4.1-78.2 $p<0.001$), 10-

летняя вероятность переломов по FRAX (ОШ – 1.85 (95% ДИ 1.6-2.1 $p < 0.001$)) являются значимыми предикторами любых низкотравматичных переломов в исследуемой популяции. Ввиду того, что FRAX включает в себя пол и возраст, и другие факторы риска не достигли статистически значимых результатов (сила мышц правого предплечья ОШ – 0.994 (95%ДИ 0.945-1.046) $p = 0.820$; количество падений ОШ – 1.244 (95%ДИ 1.24 (0.93-156) $p = 0.069$)) индивидуальную 10-летнюю вероятность FRAX можно считать наиболее значимым предиктором переломов (Табл. 9).

Таблица 10. Многофакторный анализ значимости различных факторов риска переломов в исследуемой популяции.

	В	Стандартная ошибка	Тест Вальда	Степень свободы	Sig.
Количество падений	-0,111	0,213	0,269	1	0,064
<u>10-летняя вероятность переломов</u>	0,912	0,172	28,110	1	0,000
Величина СКФ	0,1583	0,050	9,989	1	0,002
Динамометрия (прав. рука)	0,115	0,058	3,915	1	0,048
Динамометрия (лев. рука)	-0,131	0,054	0,327	1	0,568
НbA1C	0,261	0,217	1,148	1	0,229

Для внепозвоночных переломов значимым фактором риска являлось значение индивидуальный 10-летней вероятности переломов (FRAX), остальные факторы риска были статистически незначимы.

Для компрессионных переломов тел позвонков наиболее значимым фактором риска также послужила индивидуальная 10-летняя вероятность переломов.

Отдельно многофакторный анализ был проведен для группы пациентов с СД2. В результате было обнаружено, что индивидуальная 10-летняя вероятность переломов по FRAX являлась наиболее значимым предиктором

переломов у таких больных, что свидетельствует о значимости использования алгоритма FRAX при СД2 (Таблица 11).

Таблица 11. Многофакторный анализ значимости различных факторов риска переломов в группе пациентов с СД2.

	B	Стандартная ошибка	Тест Вальда	Степень свободы	Sig.
Количество падений	-.0,131	0,180	0,534	1	0,465
<u>10-летняя вероятность переломов</u>	0,764	0,139	30,266	1	0,000
Величина Δ СКФ	0,015	0,015	0,473	1	0,492
Динамометрия (прав. рука)	0,126	0,126	3,814	1	0,051
Динамометрия (лев. рука)	0,026	0,026	0,190	1	0,663
HbA1C	0,252	0,252	1,751	1	0,186

3.4. Сравнительная характеристика больных СД2 с переломами и без переломов

Было проведено сравнение двух групп пациентов с СД2 – с переломами в анамнезе (по данным опроса и боковой рентгенографии позвоночника) и без них. Группа без переломов состояла из 162 человек (65,1%), группа с переломами – из 87 человек (34,9%).

Было обнаружено различие между группами больных СД2 с переломами и без по возрасту ($p = 0,001$) и продолжительности менопаузы у женщин ($p = 0,003$), пациенты с переломами были старше и у женщин с переломами в анамнезе период менопаузы был более длительным, чем у женщин без переломов.

Между группами не было обнаружено достоверных различий по величине ИМТ ($p = 0,258$), продолжительности заболевания ($p = 0,64$), уровню

гликированного гемоглобина ($p = 0,845$), уровню потребления кальция с пищей ($p = 0,134$), показателям динамометрии для мышц правого ($p = 0,185$) и левого предплечья ($p = 0,216$), уровню СКФ ($p = 0,965$), наличию переломов шейки бедра у родителей ($p=0,805$), курению в настоящее время ($p=0,391$), степени физической активности ($p=0,890$), употреблению крепкого чая или кофе ($p=0,679$).

При анализе влияния осложнений СД2 на риск возникновения переломов при этом заболевании было обнаружено, что диабетическая ретинопатия встречалась у 53 (32,7%) пациентов без переломов и у 41 (47,1%) пациента с переломами, различия были статистически достоверными ($p=0,016$) (Рисунок 16).

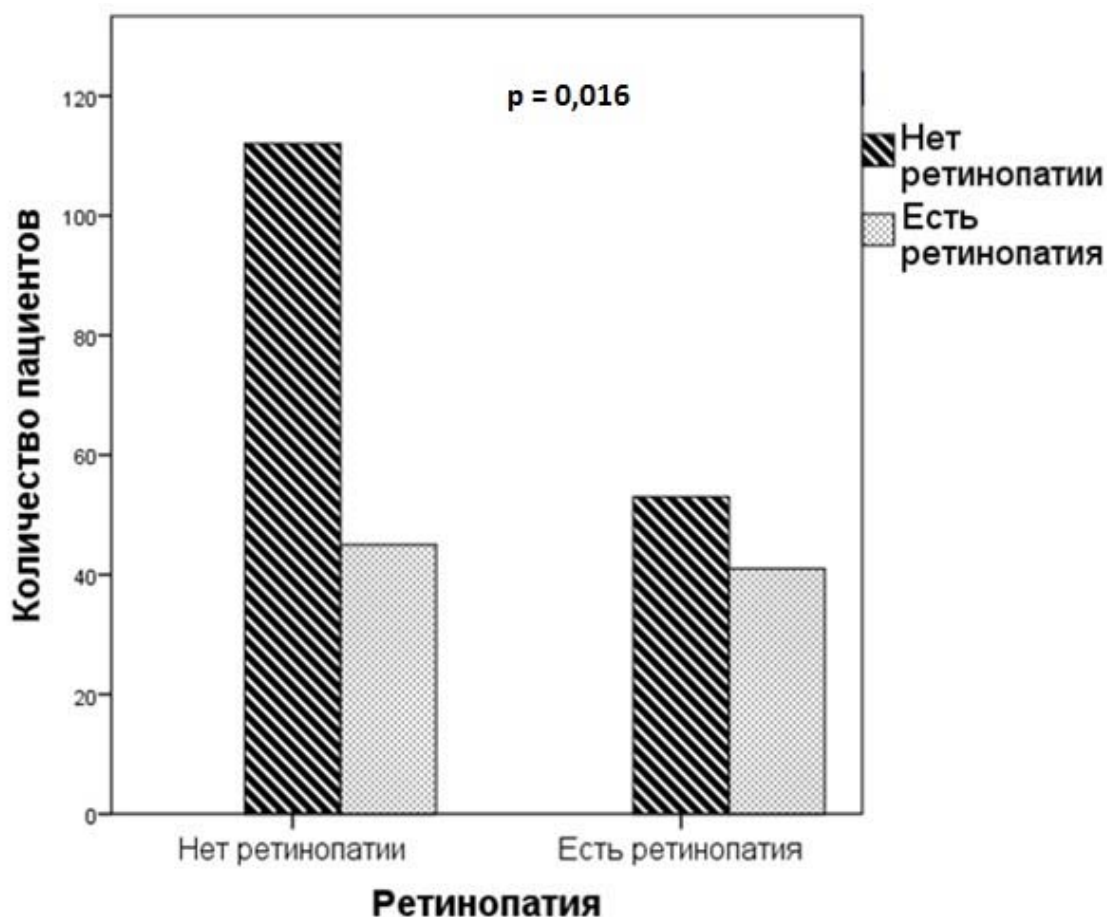


Рисунок 16. Наличие ретинопатии у больных СД2 с переломами и без переломов

При этом между группами не было обнаружено статистически достоверных различий по наличию остальных осложнений заболевания (диабетической нефропатии, $p=0,384$, диабетической макроангиопатии, $p=1,000$, диабетической полинейропатии, $p=1,000$).

В группе без переломов 53 пациента (32,7%) использовали инсулинотерапию, в группе с переломами – 29 человек (33,3%) ($p=0,679$).

Многофакторный анализ показал, что в группе пациентов с СД2 наиболее значимым фактором риска любых переломов являлась 10-летняя вероятность риска переломов по FRAX.

3.5. Использование DXA и ТКИ у пациентов с СД2.

Из общей группы исследуемых случайным методом была сделана выборка – 48 пациентов с СД2 (из них 17 человек с переломами в анамнезе, 31 пациент без переломов) и 28 пациентов из группы контроля (Таблица 12).

Таблица 12. Общая характеристика подгрупп СД2 и контроля.

	Пациенты с СД2 (медиана + интерквартильный размах)	Группа контроля (медиана + интерквартильный размах)	P
N	48	28	-
Возраст	62,0 (58,0-65,0)	59,0 (55,5-64,0)	0,062
Пол	5 М / 42 Ж	3 М / 26 Ж	0,968
ИМТ	31,5 (28,5-36,8)	29,3 (26,3-33,3)	0,020
Наличие переломов	15	4	0,078
Креатинин	84,0 (75,0-94,0)	73,5 (64,3-83,3)	0,019
СКФ	65,0 (56,0-71,0)	69,0 (61,3-84,3)	0,15

Основные результаты денситометрических исследований указаны в Таблице 13. В результате анализа было обнаружено, что в подгруппе СД2 МПК была значимо выше, чем в подгруппе контроля.

Таблица 13. Данные DXA для подгрупп СД2 и контроля.

ПАРАМЕТР	СД2	Контроль	P
	Медиана (интерквартильный размах)		
Т-критерий в поясничном отделе позвоночника	0,10 (-0,7 – 1,5)	-0,60 (-1,5 – 0,5)	0.047
Т-критерий в шейке бедра	-0,60 (-1,28 - -0,025)	-0,9 (-1,60 – -0,25)	0.247
Т-критерий общий для бедренной кости	0,55 (0,19 – 0,83)	0,2 (-0,85 – 0,77)	0.027
Трабекулярный костный индекс	1,37 (1,27- 1,43)	1,39 (1,33 - 1,48)	0.451

Таким образом, в группах пациентов с СД2 МПК была значимо выше, чем в группе контроля (Рисунок 17)

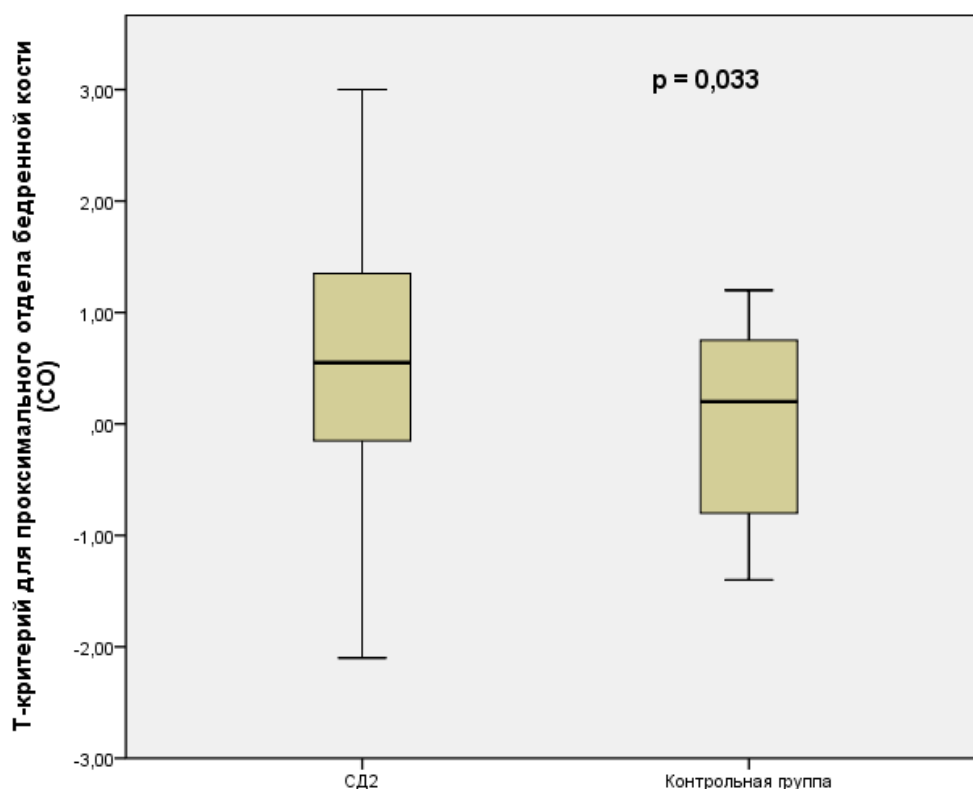


Рисунок 17. Т-критерий в области проксимального отдела бедренной кости у пациентов с СД2 и лиц из группы контроля.

Группы СД2 и контроля значимо не различались по показателю ТКИ ($p = 0,322$), также не было обнаружено значимых различий по этому показателю между больными СД2 с переломами в анамнезе и без них ($p = 0,779$) (Таблица 13).

Далее было проведено сравнение подгрупп СД2 и контроля по величинам индивидуальной 10-летней вероятности переломов без использования результатов DXA, с использованием результатов DXA и с одновременным использованием результатов DXA и ТКИ. Данные сравнения указаны в Таблице 14.

Таблица 14. Сравнение групп СД2 и контроля с использованием алгоритма FRAX и ТКИ.

ПАРАМЕТР	СД2 медиана (интерквартильный размах)	Контроль медиана (интерквартильный размах)	p
Индивидуальная 10-летняя вероятность переломов FRAX без данных DXA	7,8 (5,9-14,0)	6,7 (6,0-8,7)	0,170
Индивидуальная 10-летняя вероятность переломов (FRAX) с данными DXA	7,6 (6,3-12,0)	7,1 (6,3-9,8)	0,230
Индивидуальная 10-летняя вероятность переломов (FRAX) с включением ТКИ	7,7 (5,7-12,3)	6,0 (4,5-8,8)	0,048

Между группами СД2 и контроля не было обнаружено значимых различий при оценке индивидуальной 10-летней вероятности переломов по FRAX, как без учета показателей DXA ($p = 0,090$), так и с использованием при расчетах значения Т-критерия ($p = 0,425$). При включении в алгоритм FRAX значения ТКИ было обнаружено, что средняя индивидуальная 10-летняя вероятность переломов по FRAX в группе СД2 была выше, чем в группе контроля ($p = 0,018$).

По данным ROC-анализа было дополнительно обнаружено, что площадь под кривой для индивидуальной 10-летней вероятности переломов по FRAX с использованием показателя ТКИ была выше, чем без него (Рисунок 18). При этом обращает на себя внимание наименьшее значение при использовании показателя Т-критерия шейки бедра (DXA) в алгоритме FRAX, что можно объяснить повышенной МПК при СД2.

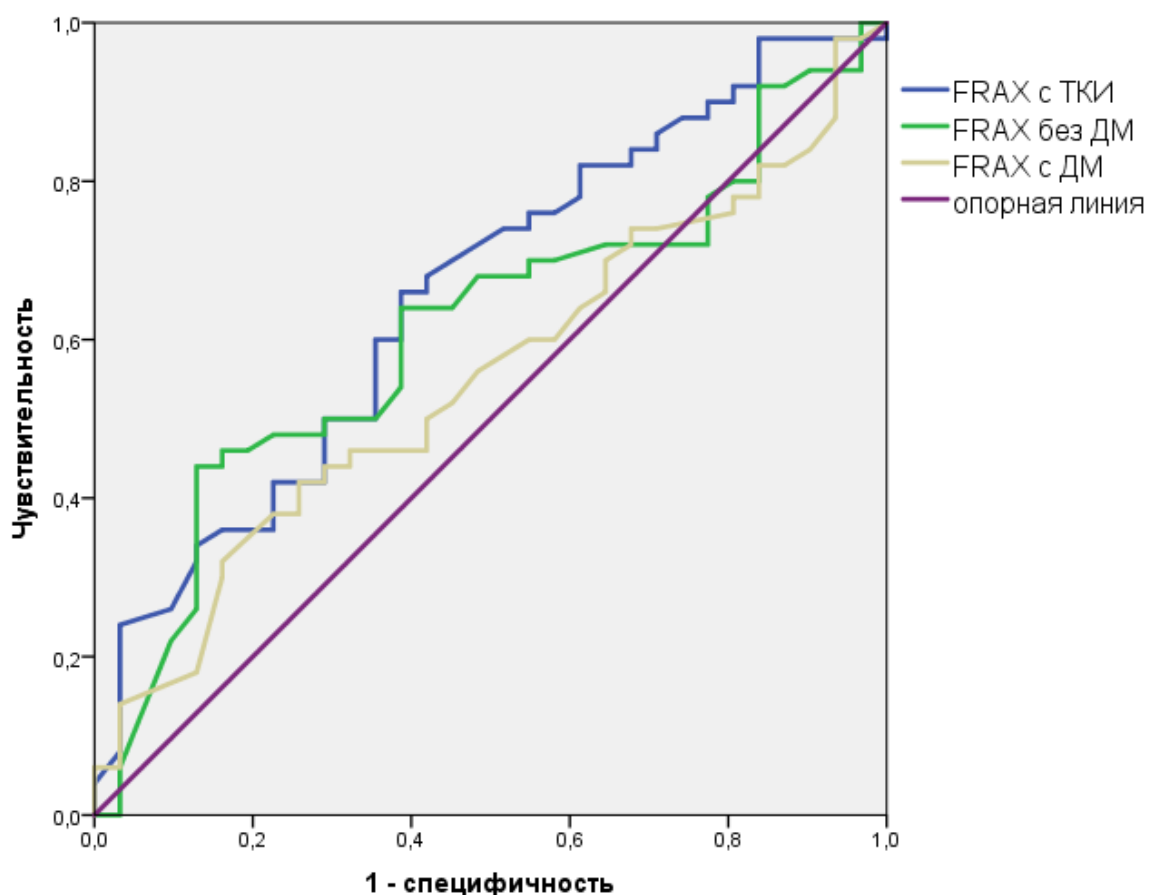


Рисунок 18. Чувствительность и специфичность исследования 10-летней индивидуальной вероятности переломов.

FRAX с ТКИ – 10-летняя индивидуальная вероятность переломов по FRAX с использованием показателя ТКИ (AUC = 0,578, 95%ДИ 0,43-0,73), FRAX с ДМ - 10-летняя индивидуальная вероятность переломов по FRAX без использования дополнительных методов исследования (AUC = 0,518, 95%ДИ 0,37-0,67), FRAX с ДМ - 10-летняя индивидуальная вероятность переломов по FRAX с включением в алгоритм Т-критерия (AUC = 0,532, 95%ДИ 0,38-0,68).

3.6. Маркеры костного метаболизма у пациентов с СД2

Из общей исследуемой популяции была сделана выборка случайным методом – 51 пациент с СД2 и 29 человек из группы контроля. Группы не различались по возрасту и полу исследуемых. Общая характеристика включенных пациентов представлена в Таблице 15. В группе СД2 было 5 мужчин и 46 женщин, в группе контроля – 3 мужчины и 26 женщин ($p = 0,939$).

Таблица 15. Общая характеристика включенных пациентов.

	Пациенты с СД2	Группа контроля	P
N	51	29	
Возраст	62,54	62,97	0,809
Пол	5 М / 46 Ж	3 М / 26 Ж	0,939
ИМТ	32,7	29,1	0,007
Наличие переломов	19	6	<0,001
Креатинин	84,8	75,8	0,131
СКФ	65,4	66,8	0,806
25-ОН-витамин D	16,12	16,15	0,976

Между группами СД2 и контроля не было обнаружено статистически достоверных различий по уровню витамина D, однако его уровень был значительно ниже рекомендуемых уровней (более 30 нг/мл) (Рисунок 19).

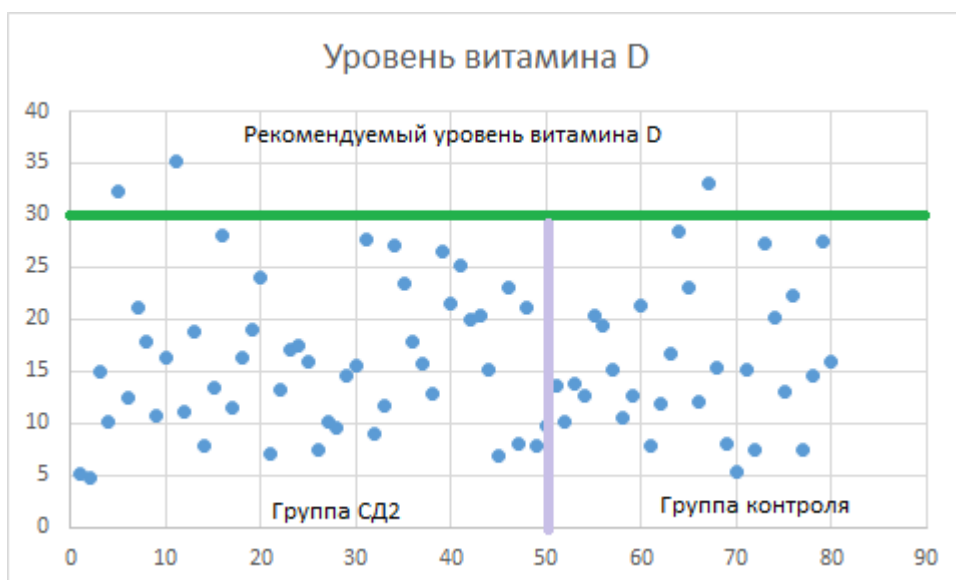


Рисунок 19. Уровень витамина D у пациентов с СД2 и без него.

Было установлено значимое различие между группами СД2 и контроля по содержанию СТХ ($p=0,001$). В группе СД2 средний уровень СТХ составил 0,22 нг/мл, в группе контроля – 0,34 нг/мл (Рисунок 20).

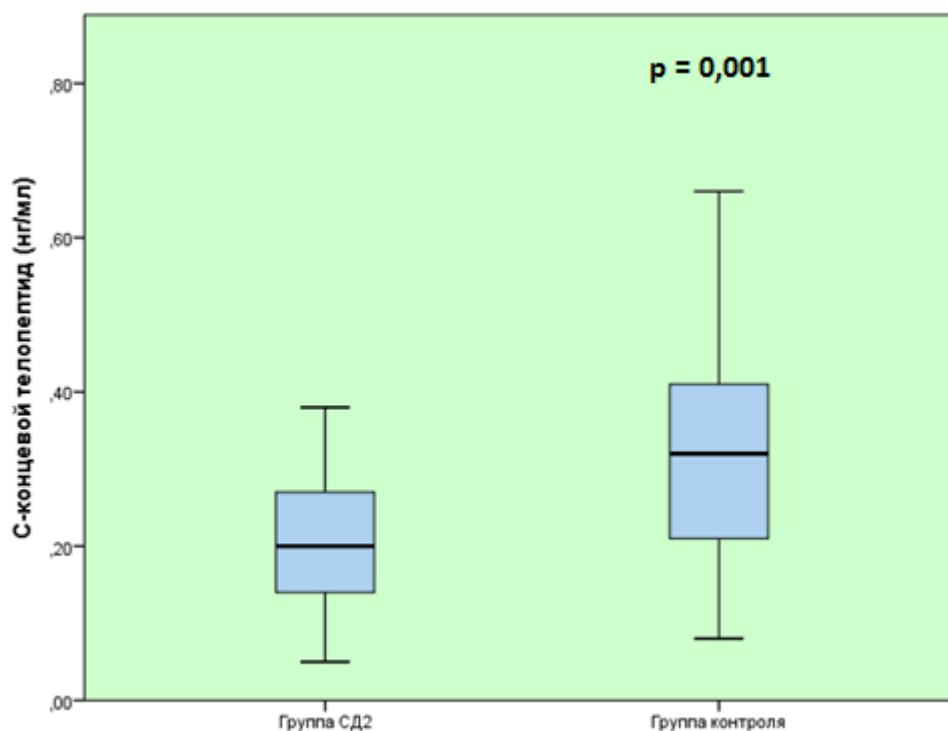


Рис 20. Уровень С-концевого телопептида коллагена 1 типа в группах СД2 и контроля.

При сравнении групп СД2 с переломами и без значимых различий уровня СТХ (маркера костной резорбции) между группами обнаружено не было (0,25 нг/мл vs 0,21 нг/мл, $p=0,435$).

При оценке уровня P1NP (маркера костеобразования) было обнаружено, что его содержание значимо снижено в группе пациентов СД2 по сравнению с группой контроля (43,17 нг/мл vs 57,01 нг/мл, $p=0,008$). (Рисунок 21).

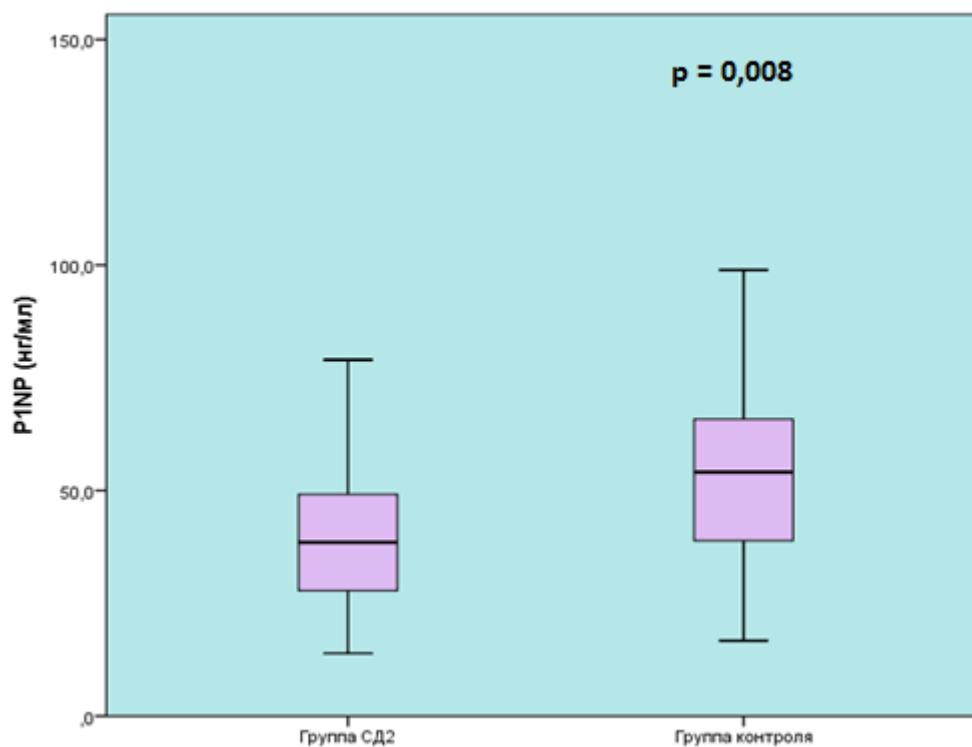


Рисунок 21. Уровень P1NP в группах СД2 и контроля.

При этом значимых различий в содержании P1NP в группах СД2 с переломами и без обнаружено не было (50,0 нг/мл vs 39,1 нг/мл, $p=0,094$). По остальным исследуемым показателям не было обнаружено значимых различий, как между группами СД2 и контроля (Таблица 16), так и внутри группы СД2 между пациентами с переломами и без них (Таблица 17).

Таблица 16. Уровни кальция, RAGE и внеклеточных компонентов Wnt-сигнального пути в группах пациентов с сахарным диабетом и группе контроля.

Показатель	Группа СД2 медиана, (интерквартильный размах)	Группа контроля медиана (интерквартильный размах)	p
N	51	29	
Кальций общий (ммоль/л)	2,25 (2,09-2,35)	2,25 (2,14-2,31)	0,752
Кальций ионизированный (ммоль/л)	1,09 (1,07-1,12)	1,09 (1,07-1,12)	0,863
RAGE (пг/мл)	697,2 (433-964)	811,5 (637,8-1081,3)	0,173
Wnt 10 β (пг/мл)	3608,2 (3059,2-4018,7)	3298,4 (3006,3-3655,0)	0,105
Склеростин (пмоль/л)	43,9 (23,3-57,8)	37,2 (23,5-51,9)	0,327

Таблица 17. Уровни кальция, RAGE и внеклеточных компонентов Wnt-сигнального пути в группах пациентов с сахарным диабетом с переломами и без переломов.

Показатель	Пациенты с переломами медиана (интерквартильный размах)	Пациенты без переломов медиана (интерквартильный размах)	p
Кальций общий (ммоль/л)	2,28 (2,16-2,42)	2,24 (2,07-2,35)	0,238
Кальций ионизированный (ммоль/л)	1,10 (1,07-1,16)	1,09 (1,06-1,12)	0,241
RAGE (пг/мл)	525,7 (426,5-1097,6)	729,7 (455,7-964,2)	0,668
Wnt 10 β (пг/мл)	3810,8 (3335,1 – 4096,5)	3472,7 (2905,2-3864,7)	0,114
Склеростин (пмоль/л)	40,49 (23,1-55,7)	44,56 (24,0-59,2)	0,592

3.7 Проспективное исследование

В проспективное исследование было включено 53 пациента с СД2, из них 21 мужчина (39,6%) и 32 женщины (60,4%). Критерии включения и исключения соответствовали критериям для основной исследуемой группы. Медиана возраста пациентов на момент включения в группу СД2 в основном исследовании составила 62,0 года (интерквартильный размах 55,5-70,0). Медиана продолжительности заболевания на момент включения в группу СД2 в основном исследовании составляла в среднем 10,0 лет (интерквартильный размах 7,0-17,5).

Степень компенсации заболевания за 4 года исследования не претерпела значимых изменений. Медиана HbA1C в пилотном исследовании составила 7,5% (интерквартильный размах 6,9-8,5), в основной работе – 7,4% (интерквартильный размах 6,9-8,1), различия не были статистически достоверными ($p=0,761$).

За время исследования у пациентов произошло ухудшение показателей работы почек. Медиана уровня креатинина в группе пациентов составила 87,0 ммоль/л (интерквартильный размах 77,0-94,0) в пилотном исследовании и 100,0 ммоль/л (интерквартильный размах 85,0-108,0) в основной работе, различия были достоверными ($p=0,01$). На основании уровня креатинина по формуле MDRD была рассчитана СКФ. Медиана СКФ в пилотном исследовании составила 66,0 мл/мин/1,73 м² (интерквартильный размах 55,0-81,0) и 55,0 мл/мин/1,73 м² (интерквартильный размах 47,0-67,0) в основной работе, различия также были достоверными ($p=0,019$). При этом количество больных с наличием диабетической нефропатии за период наблюдения также значительно увеличилось – в пилотном исследовании она была диагностирована у 10 человек (18,9%), в основном исследовании – у 21 пациента (39,6%) ($p=0,019$).

За 4 года произошло значимое увеличение диагностируемых у пациентов других осложнений СД2. Исключение составил только синдром диабетической стопы – значимых различий в пилотном исследовании и основной работе по заболеваемости обнаружено не было ($p=0,560$).

Количество пациентов с диабетической полинейропатией в пилотном исследовании составляло 16 человек (30,2%), в основной работе – 34 человека (64,2%), $p<0,001$. Диабетическую ретинопатию в пилотном исследовании диагностировали 13 (24,5%) пациентам, в основной работе – уже 29 (54,7%), $p=0,002$. Макрососудистые осложнения имелись в пилотной работе у 22 больных (41,5%), в основном исследовании – у 37 (69,8%), $p=0,004$.

Количество пациентов на инсулинотерапии за период наблюдения несколько увеличилось (с 19 человек (35,8%) в пилотном исследовании до 24 (45,3%) в основной работе), но различия не были достоверными ($p=0,325$).

Также были проанализированы неспецифические для СД2 факторы риска переломов. При этом не было обнаружено достоверных различий по этим факторам – курению ($p = 1,0$), наличию падений за последний год ($p=0,122$) и уровню физической активности ($p = 0,239$).

Таблица 18. Сравнительная характеристика группы больных в начале и по окончании периода наблюдения.

Показатель	В начале периода наблюдения	В конце периода наблюдения	Критерий p
Возраст (годы) (медиана, интерквартильный размах)	62,0 (55,5-70,0)	66,0 (59,5-74,0)	-
ИМТ (кг/м ²) (медиана, интерквартильный размах)	32,7 (28,0- 35,5)	32,2 (28,0- 37,4)	0,820
HbA1C (%) (медиана, интерквартильный размах)	7,5 (6,85-8,5)	7,4 (6,9-8,1)	0,761
Уровень креатинина (ммоль/л) (медиана, интерквартильный размах)	87,0 (77,0- 94,0)	100,0 (85,0- 108,0)	0,01
Уровень СКФ (мл/мин/1,73 м ²) (медиана, интерквартильный размах)	66,0 (55,0-81,0)	55,0 (47,0-67,0)	0,019
Количество пациентов с диабетической нефропатией	10 (18,9%)	21 (39,6%)	0,019
Количество пациентов с диабетической полинейропатией	16 (30,2%)	34 (64,2%)	<0,001
Количество пациентов с	1 (1,9%)	2 (3,8%)	0,560

Показатель	В начале периода наблюдения	В конце периода наблюдения	Критерий р
синдромом диабетической стопы			
Количество пациентов с диабетической ретинопатией	13 (24,5%)	29 (54,7%)	0,002
Количество пациентов с макрососудистыми осложнениями	22 (41,5%)	37 (69,8%)	0,004
Количество пациентов, использующих инсулинотерапию	19 (35,8%)	24 (45,3%)	0,325
Уровень кальция, потребляемого с пищей (мг/сут) (медиана, интерквартильный размах)	719 (572,0-932,0)	650 (556,5-742,5)	0,075

За исследуемый период у 4 пациентов произошло 4 низкотравматичных внепозвоночных перелома – шейки бедра, плечевой кости, и дважды костей голени. При этом у двух пациентов это были повторные переломы, у двух – произошедшие впервые. Различия в количестве переломов не были статистически достоверными ($p=0,634$).

В пилотном исследовании пациентам не было проведено боковой рентгенографии позвоночника, поэтому сведения о компрессионных переломах позвонков были получены только из анамнеза. В основной работе всем пациентам была проведена рентгенография. В наблюдаемой группе у 10 человек (18,9%) были обнаружены компрессионные переломы тел позвонков (Рисунок 22).

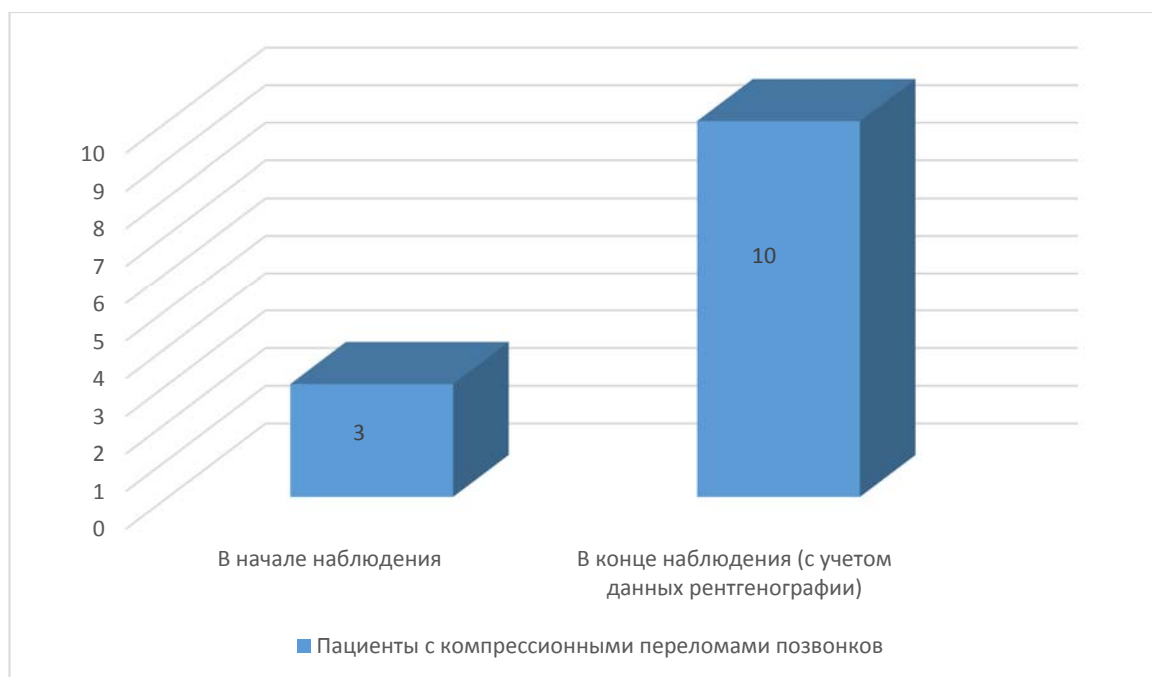


Рисунок 22. Количество пациентов с компрессионными переломами позвонков в пилотном и основном исследованиях.

Таким образом, за период наблюдения у было впервые диагностировано 12 низкотравматичных переломов - у 4 человек они были внепозвоночными и у 8 - компрессионными переломами тел позвонков.

3.7. Обсуждение полученных результатов

В настоящем исследовании впервые в Российской популяции была проанализирована частота низкотравматичных переломов тел позвонков у амбулаторных пациентов с СД2 по сравнению с лицами без СД2, находящихся под диспансерным наблюдением; проанализированы факторы риска развития низкотравматичных переломов; особенности костного метаболизма и методов диагностики высокого риска переломов у лиц с СД2 типа. В большинстве проведенных ранее исследований [4-9] оценивали частоту клинически значимых переломов (внепозвоночных, а также переломов тел позвонков, сопровождавшихся выраженными болями в спине). Однако далеко не всегда переломы тел позвонков диагностируются даже при обращении в клинику ввиду необходимости проведения рентгенографии в боковой проекции. Кроме того, в ряде случаев, компрессионные переломы не вызывают выраженного

болевого синдрома, а проявляются чувством тяжести в спине и снижением роста. Однако при любой клинической симптоматике компрессионные переломы ассоциированы с повышением риска переломов другой локализации и летального исхода [10]. Боковая рентгенография позвоночника проводилась всем пациентам с СД2 типа ($n=268$), госпитализированных в клинику в Японии в связи с декомпенсацией СД2 [18]. В этой работе было показано значительное увеличение риска переломов тел позвонков у пациентов с СД2 по сравнению со здоровым контролем, среди женщин (ОШ – 1.86, $p = 0.019$), так и среди мужчин (ОШ = 4.73, $p < 0.001$) [18]. Результаты этого исследования в японской популяции были приняты за основу для расчета выборки в нашей работе. В отличие от исследования Yamamoto и соавт. в Российской популяции частота переломов тел позвонков у пациентов с СД2 была сопоставима с контрольной группой. Это может быть объяснено, в первую очередь различной компенсацией СД. Пациенты в исследовании Yamamoto и соавт [18] были госпитализированы ввиду декомпенсации и осложнений СД2 (средний уровень гликированного гемоглобина в исследуемой популяции составил 9,04% у женщин и 9,02% у мужчин), в то время как в наше исследование включались пациенты, наблюдаемые амбулаторно с удовлетворительной компенсацией углеводного обмена ($HbA1c=7.4\%$), не требующие госпитализации. По всей видимости, у пациентов без тяжелых осложнений СД2 и с удовлетворительной компенсацией заболевания риск компрессионных переломов тел позвонков не превышает таковой в общей популяции. Следует отметить, что в 2018 году было опубликовано исследование, проведенное в Канаде, направленное на выявление риска компрессионных переломов тел позвонков в группе амбулаторных мужчин с СД2 (со средним уровнем гликированного гемоглобина менее 7,5%), в котором также не было обнаружено различий в риске возникновения переломов тел позвонков у мужчин с СД2, наблюдающихся амбулаторно по сравнению со здоровой популяцией [158]. Вероятно, удовлетворительная

компенсация СД2 и отсутствие тяжелых осложнений заболевания играет основную роль в профилактике компрессионных переломов тел позвонков.

В Российской популяции ранее было проведено исследование по анализу статистических данных травматологического пункта города Москвы [5]. В этой работе было показано повышение частоты множественных переломов у лиц с СД2 типа. Однако оценивались в первую очередь внепозвоночные переломы [5]. Мощность нашего исследования не была рассчитана на выявление различий по частоте внепозвоночных переломов у пациентов с СД2 и без него. Однако в работе была отмечена тенденция к увеличению частоты внепозвоночных переломов у больных СД2, различие было статистически значимым среди пациентов женского пола. Этот результат соответствует результатам подавляющего большинства исследований в отношении риска внепозвоночных переломов [6-9]. В связи с этим, нами была проведена оценка различных факторов риска переломов, которые могут быть значимыми для больных СД2.

Специфическим фактором риска переломов в когорте исследуемых больных СД2 было наличие диабетической ретинопатии ($p = 0,016$). Это осложнение заболевания служит индикатором нарушения микроциркуляции. Известно, что около 10% сердечного выброса приходится на кровоснабжение костной ткани [159]. Следовательно, микроциркуляторные осложнения, приводящие к гипоксии и дефициту питательных веществ, могут быть причиной специфических изменений в костном матриксе, способствующим нарушению его качества и снижению устойчивости к механическим воздействиям. Микроциркуляторные осложнения были отмечены как значимый фактор риска переломов Международной ассоциацией по изучению остеопороза (IOF) [160]. Повышенная частота диабетической ретинопатии у больных с наличием СД2 и переломов в анамнезе (по сравнению с пациентами без переломов) в очередной раз свидетельствует о необходимости компенсации заболевания и профилактики его осложнений как одного из методов снижения риска переломов при СД2.

Хорошо известно, что важным фактором риска переломов в общей когорте служит саркопения, т.е. снижение мышечной силы. В нашей работе было показано, что у больных СД2 показатели динамометрии мышц предплечья были значимо снижены по сравнению с пациентами без СД2. Хотя при проведении многофакторного анализа снижение мышечной силы было менее значимым показателем, чем традиционные факторы риска, включенные во FRAX, саркопения может служить дополнительным фактором риска переломов и в когорте больных СД2.

Таким образом, в клинической практике для всей популяции наиболее удобным методом скрининга больных на наличие высокого риска переломов остается определение 10-летней вероятности переломов по FRAX, т.к. оно не требует проведения специальных диагностических исследований, легко доступно и обладает лучшими диагностическими возможностями, т.к. включает подавляющее большинство значимых факторов риска переломов. В нашей работе мы провели оценку использования этого метода для больных СД2. Мультивариантный анализ данных показал, что 10-летняя вероятность переломов по FRAX (ее российской модели) была наиболее значимым фактором риска переломов для пациентов с СД2. Дополнительно был проведен ROC-анализ с использованием российской модели FRAX в общей группе пациентов, а также отдельно среди больных СД2 и в группе контроля. Этот анализ показал хорошие диагностические возможности метода с площадью под кривой операционной характеристики 0,884. При разработке алгоритма FRAX в составе когорт были включены пациенты с различными заболеваниями, в том числе, с СД2, поэтому одинаково высокие диагностические возможности данного метода во всех группах объясняется самой методикой формирования этого алгоритма. Вместе с тем, ряд исследований [17,19] указывают на более низкие диагностические возможности FRAX среди пациентов с СД2 по сравнению с остальной популяцией. В нашем исследовании площадь под кривой операционной характеристики алгоритма FRAX не отличалась у пациентов с СД2 и без СД2,

что, наиболее вероятно, объясняется отсутствием в нашей популяции амбулаторных пациентов лиц с тяжелым, некомпенсированным диабетом. При этом наиболее важно отметить, что высокая диагностическая значимость алгоритма FRAX относительно определения риска переломов именно в когорте больных СД2 позволяет с достаточно высокой точностью определить риск переломов у таких пациентов.

Величина индивидуального 10-летнего риска переломов используется для выявления пациентов группы высокого риска, нуждающихся в назначении остеопоротической терапии [16]. При этом чувствительность и специфичность метода зависят от выбранной точки вмешательства. В Российской Федерации принята возраст-зависимая точка вмешательства (рисунок 3). Вместе с тем, можно использовать как российскую, так и суррогатную европейскую «точку вмешательства» [2,3]. В нашем исследовании было обнаружено, что чувствительность суррогатной европейской «точки вмешательства» значимо выше, чем российской «точки вмешательства», поэтому ее более оправдано использовать при СД2 для выявления пациентов, нуждающихся в назначении антиостеопоротической терапии.

Как было обнаружено при лабораторном исследовании, в группе СД2, по сравнению с контрольной группой, был понижен как сывороточный уровень СТХ (маркера костной резорбции) ($p = 0,001$), так и сывороточный уровень P1NP (маркера образования костного матрикса) ($p = 0,008$). Полученные данные свидетельствуют об особенностях костного ремоделирования при СД2, которые также были обнаружены в более ранних работах [7-9]. Снижение маркеров костеобразования по-видимому сопряжено со снижением остеобластогенеза, регуляция которого преимущественно реализуется через Wnt- сигнальный путь [100]. В настоящей работе было проанализировано сывороточное содержание внеклеточных белков – компонентов Wnt-сигнального пути – ключевого белка, стимулирующего остеобластогенез – Wnt10b и ключевого антагониста – склеростина [100]. При этом в настоящем исследовании не было выявлено различий по уровню

склеростина и Wnt10b. Уровень Wnt10b в сыворотке пациентов СД2 исследовался впервые; ранее были получены более высокие содержание этого белка в сыворотке крови у пациентов с эндогенным гиперкортицизмом. Вероятно, подавление костного обмена у пациентов с СД2 не ассоциируется с компенсаторным повышением Wnt10b. Повышение склеростина ранее было описано у пациентов с СД2 [65,66], но в настоящей работе различий выявлено не было. Среди пациентов, включенных в настоящее исследование, не было выявлено также повышения RAGE, что наряду с близким к целевым уровням HbA1c свидетельствует о хорошей компенсации углеводного обмена. Возможно, это объясняет отсутствие значимых различий в сывороточном содержании компонентов wnt-сигнального пути, несмотря на значимое снижение маркеров костного обмена.

В целом, для пациентов с СД2 характерна более высокая МПК, чем в общей когорте [4], что было подтверждено и результатами нашего исследования. Таким образом, у таких больных невозможно использовать только DXA для оценки необходимости назначения лекарственной терапии остеопороза, т.к. при ее проведении высока вероятность ложноотрицательных результатов. При использовании ТКИ дополнительно к МПК в алгоритме FRAX в группе больных СД2 были обнаружены лучшие показатели площади под кривой операционных характеристик для индивидуальной 10-летней вероятности переломов FRAX по сравнению с применением только МПК. Полученные данные позволяют предположить, что использование ТКИ у пациентов с СД2 позволяет с более высокой точностью выделить группу пациентов, имеющих высокий риск переломов и нуждающихся в немедленном назначении медикаментозной терапии ОП, и потому интеграцию ТКИ во FRAX можно рекомендовать для оценки риска переломов у больных с СД2.

Также в нашей работе было обнаружено, что средний уровень потребления кальция в пище в обеих группах был значимо ниже рекомендуемых значений (1200 мг в сутки для исследуемой возрастной группы [155]). Это свидетельствует о необходимости оценки этого показателя

у всех пациентов с СД2 и назначении препаратов кальция при дефиците его потребления, а также введения в рацион больных большого количества, богатых кальцием продуктов, особенно кисломолочных. В нашем исследовании также было обнаружено, что подавляющее число пациентов, как из группы СД2, так и без него, имели выраженный дефицит витамина D. Витамин D важен для регуляции метаболизма кальция и значительно влияет на состояние костной ткани [90]. По-видимому, скрининг на уровень витамина D или назначение профилактических доз этого витамина может быть оправдано среди амбулаторных пациентов старшей возрастной группы города Москвы.

Дополнительные данные были получены в ходе проспективного исследования, в которое было включено 53 пациента с СД2. Период наблюдения за этими больными составил 4 года. При этом в начале наблюдения боковая рентгенография позвоночника не была проведена, и сведения о наличии низкотравматичных переломов были получены только из анамнеза. В результате, через 4 года, частота переломов в этой группе больных значительно возросла, преимущественно за счет выявленных компрессионных переломов тел позвонков. Полученные данные свидетельствуют о важности проведения боковой рентгенографии позвоночника у пациентов с СД2 при наличии клинических данных о возможном наличии компрессии тел позвонков. Выявление компрессионных переломов тел позвонков свидетельствует о наличии у пациента остеопороза и требует немедленного назначения антиостеопоротической терапии.

ГЛАВА 4. ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Профилактика низкотравматичных переломов у пациентов с СД2 является важной задачей практического врача, т.к. риск таких переломов в данной когорте больных значительно превышает общий риск в популяции. Это обусловлено специфическими и до настоящего времени окончательно не изученными изменениями микроархитектоники костной ткани под воздействием микрососудистых нарушений, процессов гликозилирования коллагена, ожирения костного мозга, образования провоспалительных цитокинов, дефицита витамина D и других патологических процессов [19]. При этом МПК у больных СД2 значимо выше, чем в популяции в целом [4], что ограничивает использование в этой когорте пациентов DXA («золотого стандарта» в диагностике остеопороза [2]) для оценки риска возникновения низкотравматичных переломов. Поэтому для профилактики переломов у больных СД2 наиболее важно определить методику выявления пациентов группы высокого риска, нуждающихся в назначении антиостеопоротической терапии.

В общей популяции для оценки вероятности возникновения у пациента низкотравматичного перелома используется алгоритм FRAX [3]. В нашей работе мы изучали эффективность Российской модели алгоритма FRAX отдельно для пациентов с СД2. При этом было обнаружено, что диагностические возможности указанного алгоритма для больных СД2 сопоставимы с его диагностическими возможностями для общей когорты исследуемых. Таким образом, для выявления групп высокого риска переломов у пациентов с СД2 рекомендуется в первую очередь использовать 10-летнюю индивидуальную вероятность переломов по FRAX. Для решения вопроса о необходимости назначения антиостеопоротической терапии в общей когорте пациентов рекомендуют использовать суррогатную европейскую или российскую «точки вмешательства», которые рассчитываются, исходя из величины индивидуальной 10-летней вероятности переломов. По данным

нашего исследования, наибольшей эффективностью в группе пациентов с СД2 обладает европейская суррогатная «точка вмешательства», и потому ее наиболее целесообразно использовать у таких больных.

Использование DXA для оценки риска переломов у пациентов с СД2 может приводить к большому количеству ложноотрицательных результатов вследствие повышенной МПК у таких больных. В нашей работе мы также обнаружили значимо более высокие показатели МПК в группе больных СД2, которым была проведена DXA, по сравнению с группой контроля. При этом в нашем исследовании было показано, что использование показателя ТКИ увеличивает чувствительность метода и позволяет с большей вероятностью определить пациентов с СД2, имеющих высокий риск переломов и нуждающихся в терапии остеопороза. Таким образом, рекомендуется использование ТКИ в алгоритме FRAX как более эффективного метода для больных СД2 в оценке необходимости начала антиостеопоротической терапии, чем традиционное использование показателя МПК в алгоритме FRAX.

Дополнительным методом исследования, позволяющим выявить пациентов с СД2 из группы высокого риска переломов, является боковая рентгенография позвоночника. Наличие компрессионного перелома тела позвонка служит абсолютным показанием к назначению медикаментозной терапии остеопороза для предотвращения последующих переломов. В проспективной части нашего исследования было показано, что назначение этого метода исследования способствует лучшей диагностике остеопороза у больных СД2. При этом следует отметить, что распространенность переломов тел позвонков в когортах пациентов с СД2 и без СД2 в нашей работе значимо не различалась. При планировании нашего исследования размер выборки оценивался на основе работы, проведенной в Японии, где с помощью боковой рентгенографии позвоночника было определено наличие переломов тел позвонков у больных СД2 по сравнению с когортой пациентов, не страдающих этим заболеванием [18]. В упомянутом исследовании было обнаружено

значимое увеличение риска таких переломов у пациентов с СД2. Но при этом стоит отметить, что все участвующие в японском исследовании пациенты были госпитализированы, т.е., вероятно, все больные СД2 имели тяжелые осложнения заболевания. Компенсация заболевания у пациентов в японской популяции также была неудовлетворительной (медиана гликированного гемоглобина составила 9,04%). В нашей работе приняли участие пациенты, наблюдавшиеся амбулаторно, т.е. не имевшие тяжелых осложнений СД2, а также с хорошей компенсацией заболевания (медиана гликированного гемоглобина составила 7,3%). Таким образом, можно предположить, что на риск компрессионных переломов тел позвонков оказывают значимое влияние компенсация СД2 и наличие тяжелых осложнений заболевания.

При лабораторном исследовании было обнаружено наличие выраженного дефицита витамина D у пациентов с СД2. Он также может оказывать влияние на риск переломов при СД2, поэтому необходима оценка уровня витамина D у таких больных и своевременное назначение терапии.

При оценке маркеров костного обмена было обнаружено значимое снижение сывороточного уровня СТХ (маркера костной резорбции) и сывороточного уровня P1NP (маркера образования костного матрикса) у пациентов с СД2 по сравнению с группой контроля, что свидетельствует о снижении уровня метаболизма в костной ткани при СД2 и также является фактором риска переломов. При этом не было обнаружено значимых различий между группами СД2 и контроля по содержанию склеростина, Wnt10b и RAGE. Для оценки риска переломов у больных СД2 не рекомендуется широкое использование исследования уровней сывороточных маркеров костного обмена.

ВЫВОДЫ

1. Использование алгоритма FRAX обладает сопоставимыми диагностическими возможностями у амбулаторных пациентов с СД2 (AUC – 0.897 (95% ДИ 0.853-0.941)) и условно здоровых лиц, находящихся под диспансерным наблюдением (AUC -0.872 (95% ДИ 0.822-0.922)).
2. Определение ТКИ у пациентов с СД2 и использование этого параметра в алгоритме FRAX повышает чувствительность данного метода и способствует выявлению пациентов, нуждающихся в терапии остеопороза, в большей степени, по сравнению с традиционным исследованием МПК.
3. У пациентов с СД2 наблюдается снижение как маркеров костного разрушения, так и маркеров костеобразования, что свидетельствует о специфичном для данного заболевания механизме повреждения костной ткани. При этом у амбулаторных пациентов с СД2 с близким к целевому уровню компенсации заболевания отсутствуют значимые изменения сывороточного уровня RAGE, склеростина и Wnt10b.
4. У амбулаторных пациентов с СД2 без тяжелых осложнений заболевания и целевым уровнем гликированного гемоглобина частота переломов тел позвонков (14.3%) сопоставима с частотой таких переломов у лиц без СД2 (16,8%).
5. Специфическим фактором риска переломов при СД2 служит наличие диабетической ретинопатии, которая отражает нарушения в микроциркуляторном русле, в том числе, в костной ткани. Вместе с тем, традиционные факторы риска низкотравматичных переломов, включенные во FRAX, являются ключевыми факторами риска переломов у амбулаторных пациентов с СД2, как и в целом в популяции.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. При включении в алгоритм FRAX данных минеральной плотности кости у пациентов с СД2 рекомендуется одновременно оценивать трабекулярный костный индекс для повышения чувствительности метода.
2. Для выявления пациентов с СД2 из группы высокого риска переломов рекомендуется в первую очередь рассчитывать индивидуальную 10-летнюю вероятность переломов по FRAX. Для оценки необходимости назначения антиостеопоротической терапии больным СД2 с высокими показателями МПК и без переломов в анамнезе рекомендовано использовать европейскую суррогатную «точку вмешательства».
3. Не рекомендуется широко использовать традиционные маркеры костного метаболизма у пациентов с СД2, т.к. они в меньшей степени отражают вероятность перелома у лиц с СД2 типа по сравнению с общей популяцией. При этом рекомендован скрининг пациентов с СД2 с целью выявления и, при необходимости, профилактики дефицита витамина D.

ПРИЛОЖЕНИЕ**1. АНКЕТА-ОПРОСНИК ПАЦИЕНТА С САХАРНЫМ
ДИАБЕТОМ 2 ТИПА**

Дата опроса _____

Дата рождения _____

Возраст _____ Пол _____

Диагноз СД установлен в _____ году. Продолжительность
_____ лет

HbA1c _____ %

Осложнения СД:

- диабетическая полинейропатия (сенсорная, сенсомоторная)
- синдром диабетической стопы (трофическая язва, стопа Шарко, ишемическая форма)
- диабетическая ретинопатия (непролиферативная, препролиферативная, пролиферативная, терминальная)
- диабетическая нефропатия (стадии МАУ, протеинурии, ХПН), креатинин _____,
- СКФ (MDRD) _____
- макрососудистые осложнения (ИБС, цереброваскулярная болезнь, облитерация артерий нижних конечностей)

Лечение СД

Группа	МНН	Доза	Длительность
Диета			
Бигуаниды (метформин)			
Сульфонилмочевина			
Ингибиторы ДПП -4			
Агонисты ГПП			
Инсулин			

Количество самопроизвольных падений за последний год

Наличие переломов, возникших при падении с высоты собственного роста или меньшей травме: НЕТ, ДА, если ДА, то кол-во переломов: _____

Локализация переломов		Количество
Пояс верхней конечности	Ключица	
	плечевая кость	
	Локтевая кость	
	Лучевая кость	
	Кости запястья	
	Кости пясти	

Локализация переломов		Количество
Пояс нижних конечностей	Бедренная кость	
	Большеберцовая кость	
	Голень	
	Голеностопный сустав	
	Лодыжка	
	Пяточная кость	
Туловище	Позвонок	
	Ребро	

Другое _____,

Показания динамометрии: правая рука _____ левая рука _____

Возраст наступления менопаузы _____

Рост _____ см, Масса тела _____ кг,

ИМТ _____

Факторы риска переломов:

- Перелом бедра у матери, отца _____
- Курение Да, Нет
- Глюкокортикоиды Да, Нет
- Ревматоидный артрит Да, Нет
- Вторичный остеопороз (несовершенный остеогенез у взрослого, длительно нелеченный гипертиреоз,

гипогонадизм или ранняя менопауза (<45 лет), хроническое недоедание или мальабсорбция и хроническое заболевание печени)

- Алкоголь Злоупотребляет (Ответьте «да», если пациент употребляет в день 3 или более единицы алкоголя. Единица алкоголя незначительно варьируется в разных странах от 8 до 10 г алкоголя. Это соответствует стандартному бокалу пива (285 мл), одной стандартной порции крепкого спиртного (30 мл), бокалу вина средних размеров (120 мл) или одной порции аперитива (60 мл) (см. также примечания о факторах риска).)
- Потребление кофе, крепкого чая: > 3 чашек в день /3 и менее чашки в день / не употребляет

Физическая активность: сидячий (ходьба быстрым шагом менее 40 мин в день)
/ активный образ жизни

Содержание кальция в пище.

Продукт	Стандартный размер порции	Количество порций в неделю	Содержание кальция в стандартной порции	Потребление кальция в неделю (мг)
Молоко	200		220	
Твердый сыр	30		210	
Творог	100		120	
Йогурт	125		150	

Продукт	Стандартный размер порции	Количество порций в неделю	Содержание кальция в стандартной порции	Потребление кальция в неделю (мг)
Хлеб белый	100		25	
Орехи разные	50		24	
Апельсины	100		50	

Итого в неделю: _____мг

Итого в сутки: _____мг

2. АНКЕТА-ОПРОСНИК ИССЛЕДУЕМОГО ИЗ ГРУППЫ КОНТРОЛЯ

Дата опроса _____

Дата рождения _____

Возраст _____ Пол _____

Количество самопроизвольных падений за последний год

Наличие переломов, возникших при падении с высоты собственного
роста или меньшей травме: НЕТ, ДА, если ДА, то кол-во
переломов: _____

Локализация переломов		Количество
Пояс верхней конечности	Ключица	
	плечевая кость	
	Локтевая кость	
	Лучевая кость	
	Кости запястья	
	Кости пясти	
Пояс нижних конечностей	Бедренная кость	
	Большеберцовая кость	
	Голень	

Локализация переломов		Количество
	Голеностопный сустав	
	Лодыжка	
	Пяточная кость	
Туловище	Позвонок	
	Ребро	

Другое _____

Показания динамометрии: правая рука _____ левая рука _____

Возраст наступления менопаузы _____

Рост _____ см, Масса тела _____ кг,

ИМТ _____

Факторы риска переломов:

- Перелом бедра у матери, отца _____
- Курение Да, Нет
- Глюкокортикоиды Да, Нет
- Ревматоидный артрит Да, Нет
- Вторичный остеопороз (несовершенный остеогенез у взрослого, длительно нелеченный гипертиреоз, гипогонадизм или ранняя менопауза (<45 лет), хроническое недоедание или мальабсорбция и хроническое заболевание печени)

- Алкоголь Злоупотребляет (Ответьте «да», если пациент употребляет в день 3 или более единицы алкоголя. Единица алкоголя незначительно варьируется в разных странах от 8 до 10 г алкоголя. Это соответствует стандартному бокалу пива (285 мл), одной стандартной порции крепкого спиртного (30 мл), бокалу вина средних размеров (120 мл) или одной порции аперитива (60 мл) (см. также примечания о факторах риска).)
- Потребление кофе, крепкого чая: > 3 чашек в день /3 и менее чашки в день / не употребляет

Физическая активность: сидячий (ходьба быстрым шагом менее 40 мин в день)
/активный образ жизни

Содержание кальция в пище.

Продукт	Стандартный размер порции	Количество порций в неделю	Содержание кальция в стандартной порции	Потребление кальция в неделю (мг)
Молоко	200		220	
Твердый сыр	30		210	
Творог	100		120	
Йогурт	125		150	
Хлеб белый	100		25	
Орехи разные	50		24	
Апельсины	100		50	

Итого в неделю: _____мг

Итого в сутки: _____мг

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

CTX - С-терминальный телопептид коллагена I типа

DXA – двухэнергетическая рентгеновская абсорбциометрия

HbA1C – гликированный гемоглобин

NTX - N-терминальный телопептид коллагена I типа

P1NP - аминок-терминальный телопептид протоколлагена I типа

TRAP5b - тартрат-резистентная щелочная фосфатаза 5b

ИМТ – индекс массы тела

кЩФ – костная щелочная фосфатаза

МПК – минеральная плотность кости

СД2 – сахарный диабет 2 типа

СКФ – скорость клубочковой фильтрации

СО – стандартное отклонение

ТКИ – трабекулярный костный индекс

ПТГ – паратиреоидный гормон

ФНО- α – фактор некроза опухолей α

СПИСОК ИСПОЛЬЗУЕМОЙ ЛИТЕРАТУРЫ

1. Johnell O., Kanis JA. An estimate of the worldwide prevalence and disability associated with osteoporotic fractures. // *Osteoporos. Int.* – 2006. – Vol. 17. – pp. 1726-1733. doi: 10.1007/s00198-006-0172-4.
2. Мельниченко Г.А., Белая Ж.Е., Рожинская Л.Я. и др. Федеральные клинические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике остеопороза. / *Проблемы эндокринологии.* — 2017. — Т. 63. — №6. — С. 392-426. [Melnichenko GA, Belaya ZE, Rozhinskaya LY, et al. Russian federal clinical guidelines on the diagnostics, treatment, and prevention of osteoporosis. // *Problemy endokrinologii.* – 2017. – Vol. 63(6). – pp. 392-426 (In Russ.)] doi: 10.14341/probl2017636392-426.
3. Kanis JA, Hans D, Cooper C, et al. Interpretation and use of FRAX in clinical practice. // *Osteoporos Int.* – 2011. Vol. 22(9). – pp. 2395-2411. doi: 10.1007/s00198-011-1713-z.
4. Van Daele PLA., Stolk RP, et al. Bone density in non-insulin-dependent diabetes mellitus: the Rotterdam study. // *Ann Intern Med.* – 1995. – Vol. 22(6). – pp. 409-14.
5. Гусова А.А. Влияние длительности, компенсации и поздних осложнений сахарного диабета на риск развития переломов [Текст]: Автореф. дисс. ... канд. мед. наук: 14.01.02: защищена 25.01.2012 / Гусова Анна Аузбиевна. – М., 2012.
Доступно
<https://www.endocrincentr.ru/sites/default/files/specialists/science/dissertation/gusova.pdf>. Ссылка активна на 07.01.2019.
6. de Liefde II, van der Klift M, de Laet CE, et al. Bone mineral density and fracture risk in type-2 diabetes mellitus: the Rotterdam Study. // *Osteoporos Int.* – 2005. – Vol. 16(12). – pp. 1713–1720. doi: 10.1007/s00198-005-1909-1.
7. Strotmeyer ES, Cauley JA, Schwartz AV, et al. Nontraumatic fracture risk with diabetes mellitus and impaired fasting glucose in older white and black adults:

- the health, aging and body composition study. // Arch Intern Med. –2005. – Vol. 165(14). – pp. 1612-17. doi: 10.1001/archinte.165.14.1612.
8. Vestergaard P, Rejnmark L, Mosekilde L. Diabetes and its complications and their relationship with risk of fractures in type 1 and 2 diabetes. // Calcif Tissue Int. – 2009. – Vol. 84(1). – p. 45-55. doi: 10.1007/s00223-008-9195-5.
 9. Janghorbani M, Van Dam RM, Willett WC, Hu FB. Systematic review of type 1 and type 2 diabetes mellitus and risk of fracture. // Am. J. Epidemiol. – 2007. – Vol. 166(5). – pp. 495-505. doi: 10.1093/aje/kwm106.
 10. Vestergaard P. Discrepancies in bone mineral density and fracture risk in patients with type 1 and type 2 diabetes - a meta-analysis. // Osteoporos Int. – 2007. – Vol. 18(4). – pp. 427–44. doi: 10.1007/s00198-006-0253-4.
 11. Lecka-Czernik B. Diabetes, bone and glucose-lowering agents: basic biology. // Diabetologia. – 2017. – Vol. 60 (7). – pp.1163-1169. doi: 10.1007/s00125-017-4269-4.
 12. Ferrari S, Abrahamsen B, Napoli N. Diagnosis and management of bone fragility in diabetes: an emerging challenge. // Osteoporos Int. – 2018. – Vol. 29. – pp. 2585–2596. doi: 10.1007/s00198-018-4650-2.
 13. International Diabetes Federation. IDF Diabetes Atlas 6th edn. – // International Diabetes Federation – 2013.
 14. Koh WP, Wang R, Ang LW, et al. Diabetes and risk of hip fracture in the Singapore Chinese Health Study. // Diabetes Care. – 2010. – Vol. 33(8). – pp. 1766-1770. doi: 10.2337/dc10-0067.
 15. Bonds DE, Larson JC, Schwartz AV, et al. Risk of fracture in women with type 2 diabetes: the Women's Health Initiative Observational Study. // J Clin Endocrinol Metab. – 2006. Vol. 91(9). – pp. 3404–3410. doi: 10.1210/jc.2006-0614.
 16. Schwartz AV, Vittinghoff E, Bauer DC, et al. Association of BMD and FRAX score with risk of fracture in older adults with type 2 diabetes. // JAMA. – 2011. – Vol. 305. – pp. 2184–2192. doi: 10.1001/jama.2011.715

17. Ferrari S. Diabetes and bone. // *Calcified Tissue Int.* – 2017. – Vol. 100. – pp. 107-108.
18. Yamamoto M, Yamaguchi T, Yamauchi M, et al. Diabetic patients have an increased risk of vertebral fractures independent of BMD or diabetic complications. // *J Bone Miner Res.* – 2009. – Vol. 24(4). – pp. 702–709. doi: 10.1007/s00198-006-0253-4.
19. Napoli N, Schwartz AV, Schafer AL et al. Vertebral Fracture Risk in Diabetic Elderly Men: The MrOS Study. // *J Bone Miner Res.* – 2018. – Vol. 33(1). – pp. 63-69. doi: 10.1002/jbmr.3287.
20. Tinetti ME Clinical practice. Preventing falls in elderly persons. // *N Engl J Med.* – 2003. – Vol. 348. – pp. 42-9. doi: 10.1056/NEJMcpr020719
21. Белая Ж.Е., Смирнова О.М., Дедов И.И. Роль физических нагрузок в норме и при сахарном диабете. [Текст] / Ж.Е. Белая, О.М. Смирнова, И.И. Дедов. // *Проблемы эндокринологии.* – 2005. – Т.51. - №2. – С. 28-37. doi: 10.18786/2072-0505-2016-44-4-462-476
22. Leslie WD, Pahlavan PS, Tsang JF, Lix LM. Prediction of hip and other osteoporotic fractures from hip geometry in a large clinical cohort. // *Osteoporos Int.* – 2009. – Vol. 20(10). – pp. 1767-1774. doi: 10.1007/s00198-009-0874-5.
23. Malmivaara A, Heliövaara M, Knekt P, et al. A. Risk factors for injurious falls leading to hospitalization or death in a cohort of 19,500 adults. // *Am J Epidemiol.* – 1993. – Vol. 138(6). – pp. 384–94.
24. Gregg EW, Beckle G, Williams DF. Diabetes and physical disability among older U.S. adults. // *Diabetes Care.* – 2000. – Vol. 23(9). – pp. 1272-7.
25. Pijpers E, Ferreira I, de Jongh RT et al. Older individuals with diabetes have an increased risk of recurrent falls: analysis of potential mediating factors: the Longitudinal Ageing Study Amsterdam. // *Age Ageing.* – 2012. – Vol. – pp. 41:358–65. doi: 10.1093/ageing/afr145.
26. Yang Y, Hu X, Zhang Q, Zou R. Diabetes mellitus and risk of falls in older adults: a systematic review and meta-analysis. // *Age Ageing.* – 2016. – Vol. 45(6). – pp. 761-767. doi:10.1093/ageing/afw140.

- 27.Schwartz AV, Vittinghoff E, Sellmeyer DE, et al. Diabetes-related complications, glycemic control, and falls in older adults. // *Diabetes Care.* – 2008. – Vol. 31. – pp. 391–396. doi:10.2337/dc07-1152.
- 28.Ivers RQ, Cumming RG, Mitchell P, et al. Diabetes and risk of fracture: The Blue Mountains Eye Study. // *Diabetes Care.* – 2001. – Vol. 24(7). – pp. 1198-203.
- 29.Muñoz-Torres M, Reyes-García R, García-Martin A Ischemic heart disease is associated with vertebral fractures in patients with type 2 diabetes mellitus. // *J Diabetes Investig.* – 2013. Vol. 4(3). – pp. 310-315. doi: 10.1111/jdi.12034.
- 30.Viégas M, Costa C, Lopes A, et al. Prevalence of osteoporosis and vertebral fractures in postmenopausal women with type 2 diabetes mellitus and their relationship with duration of the disease and chronic complications. // *J Diabetes Complications.* – 2011. – Vol. 25(4). – pp. 216-21. doi: 10.1016/j.jdiacomp.2011.02.004.
- 31.Melton LJ 3rd, Leibson CL, Achenbach SJ et al. Fracture risk in type 2 diabetes: update of a population-based study. // *J Bone Miner Res.* – 2008. – Vol. 23(8). – pp. 1334-42. doi: 10.1359/jbmr.080323.
- 32.Ferrari GO, Ferreira JC, et al. Mineral bone disorder in chronic kidney disease: head-to-head comparison of the 5/6 nephrectomy and adenine models. // *BMC Nephrol.* – 2014. Vol. 15. – p. 69. doi: 10.1186/1471-2369-15-69.
- 33.Kazama JJ, Iwasaki Y, Fukagawa M3. Uremic osteoporosis. // *Kidney Int Suppl.* – 2013. – Vol. 3(5). – pp. 446-450. doi: 10.1038/kisup.2013.93.
- 34.Janghorbani M, Feskanich D, Willett WC, Hu F. Prospective study of diabetes and risk of hip fracture: the Nurses' Health Study. // *Diabetes Care.* – 2006. – Vol. 29(7). – pp. 1573–1578. doi: 10.1038/kisup.2013.93
- 35.Hothersall EJ, Livingstone SJ, Looker HC, et al. Contemporary risk of hip fracture in type 1 and type 2 diabetes: a national registry study from Scotland. // *J Bone Miner Res.* – 2014. – Vol. 29(5). – pp.1054-1060. doi: 10.1002/jbmr.2118.

36. Vestergaard P, Rejnmark L, Mosekilde L. Relative fracture risk in patients with diabetes mellitus, and the impact of insulin and oral antidiabetic medication on relative fracture risk. // *Diabetologia*. – 2005. – Vol. 48(7). – pp. 1292-9. doi: 10.1007/s00125-005-1786-3.
37. Lipscombe LL, Jamal SA, Booth GL, Hawker GA. The risk of hip fractures in older individuals with diabetes: a population-based study. // *Diabetes Care*. – 2007. – Vol. 30(4). – pp. 835-41. doi: 10.2337/dc06-1851.
38. Uzawa K, Grzesik WJ, Nishiura T, Kuznetsov SA, et al. Differential expression of human lysyl hydroxylase genes, lysine hydroxylation, and cross-linking of type I collagen during osteoblastic differentiation in vitro. // *J Bone Miner Res*. – 1999. – Vol. 14(8). – pp. 1272–1280. doi: 10.1359/jbmr.1999.14.8.1272.
39. Depalle B, Qin Z, Shefelbine SJ, Buehler MJ. Influence of cross-link structure, density and mechanical properties in the mesoscale deformation mechanisms of collagen fibrils. // *J Mech Behav Biomed Mater*. – 2015. – Vol. 52. – pp. 1-13. doi: 10.1016/j.jmbbm.2014.07.008.
40. Karim L, Vashishth D. Heterogeneous glycation of cancellous bone and its association with bone quality and fragility. // *PLoS One*. – 2012. – Vol. 7(4). doi: 10.1371/journal.pone.0035047.
41. Wang X, Shen X, Li X, Agrawal CM. Age-related changes in the collagen network and toughness of bone. // *Bone*. – 2002. – Vol. 31(1). – pp. 1-7.
42. Nyman JS, Roy A, Tyler JH, et. al. Age-related factors affecting the postyield energy dissipation of human cortical bone. // *J Orthop Res*. – 2007. – Vol. 25(5). – pp. 646–655. doi: 10.1002/jor.20337
43. Hernandez CJ, Tang SY, Baumbach BM, et. al. Trabecular microfracture and the influence of pyridinium and non-enzymatic glycation-mediated collagen cross-links. // *Bone*. – 2005. – Vol. 37(6). – pp. 825–832. doi: 10.1016/j.bone.2005.07.019.
44. Saito M, Fujii K, Soshi S, Tanaka T. Reductions in degree of mineralization and enzymatic collagen cross-links and increases in glycation-induced pentosidine in

- the femoral neck cortex in cases of femoral neck fracture. // *Osteoporos Int.* – 2006. – Vol. 17(7). – pp. 986–995. doi: 10.1007/s00198-006-0087-0.
45. Saito M, Fujii K, Marumo K. Degree of mineralization-related collagen crosslinking in the femoral neck cancellous bone in cases of hip fracture and controls. // *Calcif Tissue Int.* – 2006. – Vol. 79(3). – pp. 160–168. doi: 10.1007/s00223-006-0035-1.
 46. Saito M, Fujii K, Mori Y, Marumo K. Role of collagen enzymatic and glycation induced cross-links as a determinant of bone quality in spontaneously diabetic WBN/Kob rats. // *Osteoporos Int.* – 2006. Vol. 17(10). – pp. 1514–23. doi: 10.1007/s00198-006-0155-5.
 47. Dong XN, Qin A, Xu J, Wang X. In situ accumulation of advanced glycation endproducts (AGEs) in bone matrix and its correlation with osteoclastic bone resorption. // *Bone.* – 2011. – Vol. 49(2). – pp. 174–83. doi: 10.1016/j.bone.2011.04.009.
 48. Yamamoto M, Yamaguchi T, Yamauchi M, et. al. Serum pentosidine levels are positively associated with the presence of vertebral fractures in postmenopausal women with type 2 diabetes. // *J Clin Endocrinol Metab.* – 2008. – Vol. 93(3). – pp. 1013–1019. doi: 10.1210/jc.2007-1270.
 49. Yamamoto M, Yamaguchi T, Yamauchi M, Sugimoto T. Low serum level of the endogenous secretory receptor for advanced glycation end products (esRAGE) is a risk factor for prevalent vertebral fractures independent of bone mineral density in patients with type 2 diabetes. // *Diabetes Care.* – 2009. – Vol. 32(12). – pp. 2263–2268. doi: 10.2337/dc09-0901.
 50. Schwartz AV, Garnero P, Hillier TA, et al. Pentosidine and increased fracture risk in older adults with type 2 diabetes. // *J Clin Endocrinol Metab.* – 2009. Vol. 94(7). – pp. 2380–6. doi: 10.1210/jc.2008-2498.
 51. Neumann T, Lodes S, Kastner B, 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. – Vol. 25(5). – pp. 1527–1533. doi: 10.1007/s00198-014-2631-7.

52. Yamamoto Y, Kato I, Doi T, et al. Development and prevention of advanced diabetic nephropathy in RAGE-overexpressing mice. // J Clin Invest. – 2001. – Vol. 108(2). – pp. 261–8. doi: 10.1172/JCI11771.
53. Alikhani M, Alikhani Z, Boyd C, et al. Advanced glycation end products stimulate osteoblast apoptosis via the MAP kinase and cytosolic apoptotic pathways. // Bone. – 2007. – Vol. 40(2). – pp. 345–353. doi: 10.1016/j.bone.2006.09.011.
54. Mercer N, Ahmed H, Etcheverry SB, et al.. Regulation of advanced glycation end product (AGE) receptors and apoptosis by AGEs in osteoblast-like cells. // Mol Cell Biochem. – 2007. – Vol. 306(1-2). – pp. 87–94. doi: 10.1007/s11010-007-9557-8.
55. Franke S, Ruster C, Pester J, et al. Advanced glycation end products affect growth and function of osteoblasts. // Clin Exp Rheumatol. – 2011. – Vol. 29(4). – pp. 650–660.
56. Kume S, Kato S, Yamagishi S, et al. Advanced glycation end-products attenuate human mesenchymal stem cells and prevent cognate differentiation into adipose tissue, cartilage, and bone. // J. Bone Miner Res. – 2005. Vol. 20(9). – pp. 1647–58. doi: 10.1359/JBMR.050514.
57. McCarthy AD, Etcheverry SB, Cortizo AM. Effect of advanced glycation endproducts on the secretion of insulin-like growth factor-I and its binding proteins: role in osteoblast development. // Acta Diabetol. – 2001. – Vol. 38(3). – pp. 113–22. doi: 10.1007/s005920170007.
58. Hein GE. Glycation endproducts in osteoporosis - is there a pathophysiologic importance? // Clin Chim Acta. – 2006. – Vol. 371(1-2). – pp. 32-36. doi: 10.1016/j.cca.2006.03.017
59. Valcourt U, Merle B, Gineyts E, et. al. Non-enzymatic glycation of bone collagen modifies osteoclastic activity and differentiation. // J Biol Chem. – 2007. – Vol. 282(8). – pp. 5691–5703. doi: 10.1074/jbc.M610536200.
60. Tanaka K, Yamaguchi T, Kanazawa I, Sugimoto T. Effects of high glucose and advanced glycation end products on the expressions of sclerostin –RANKL as

- well as apoptosis in osteocyte-like MLO-Y4-A2 cells. // *Biochem Biophys Res Commun.* – 2015. – Vol. 461(2). – pp. 193–199. doi: 10.1016/j.bbrc.2015.02.091.
61. Yamamoto T, Ozono K, Miyauchi A, et al. Role of advanced glycation end products in adynamic bone disease in patients with diabetic nephropathy. // *Am J Kidney Dis.* – 2001. – Vol. 38(4). – pp. 161–4. doi: 10.1053/ajkd.2001.27428.
 - 62.. Sugimoto T, Ritter C, Morrissey J, et al. Effects of high concentrations of glucose on PTH secretion in parathyroid cells. // *Kidney Int.* – 1990. – Vol. 37(6). – pp. 1522–7. doi: 10.1038/ki.1990.144.
 63. Yamamoto M, Yamaguchi T, Nawata K, et al. Decreased PTH levels accompanied by low bone formation are associated with vertebral fractures in postmenopausal women with type 2 diabetes. // *J Clin Endocrinol Metab.* – 2012. – Vol. 97(4). – pp. 1277–1284. doi: 10.1210/jc.2011-2537.
 64. Dobnig H, Piswanger-Solkner JC, Roth M, et al. Type 2 diabetes mellitus in nursing home patients: effects on bone turnover, bone mass, and fracture risk. // *J Clin Endocrinol Metab.* – 2006. – Vol. 91(9). – pp. 3355–63. doi: 10.1210/jc.2006-0460.
 65. Fraser JH, Helfrich MH, Wallace HM, Ralston SH. Hydrogen peroxide, but not superoxide, stimulates bone resorption in mouse calvariae. // *Bone.* – 1996. – Vol. 19(3). – pp. 223–226.
 66. Garcia-Hernandez A, Arzate H, Gil-Chavarria I, et al. High glucose concentrations alter the biomineralization process in human osteoblastic cells. // *Bone.* – 2012. Vol. 50(1). – pp. 276–288. doi: 10.1016/j.bone.2011.10.032.
 67. Bai XC, Lu D, Bai J, et al. Oxidative stress inhibits osteoblastic differentiation of bone cells by ERK and NF-kappaB. // *Biochem Biophys Res Commun.* – 2004. – Vol. 314(1). – pp. 197–207.
 68. Lechleitner M, Koch T, Herold M, et al. Tumour necrosis factor-alpha plasma level in patients with type 1 diabetes mellitus and its association with glycaemic control and cardiovascular risk factors. *Journal of internal medicine.* – 2000. – Vol. 248(1). – pp. 67–76.

69. Gonzalez Y, Herrera MT, Soldevila G, et al. High glucose concentrations induce TNF-alpha production through the down-regulation of CD33 in primary human monocytes. // BMC Immunol. – 2012. – Vol. 13. – p. 19. doi: 10.1186/1471-2172-13-19.
70. Wu YY, Yu T, Zhang XH, et al. 1,25(OH)₂D₃ inhibits the deleterious effects induced by high glucose on osteoblasts through undercarboxylated osteocalcin and insulin signaling.// The Journal of steroid biochemistry and molecular biology. – 2012. – Vol. 132(1-2). – pp. 112–119. doi: 10.1016/j.jsbmb.2012.05.002.
71. Ogawa N, Yamaguchi T, Yano S, et al. The combination of high glucose and advanced glycation end-products (AGEs) inhibits the mineralization of osteoblastic MC3T3-E1 cells through glucose-induced increase in the receptor for AGEs. // Horm Metab Res. – 2007. – Vol. 39(12). – pp. 871–875. doi: 10.1055/s-2007-991157.
72. Gopalakrishnan V, Vignesh RC, Arunakaran J, et al. Effects of glucose and its modulation by insulin and estradiol on BMSC differentiation into osteoblastic lineages. // Biochem Cell Biol. – 2006. – Vol. 84(1). – pp. 93–101. doi: 10.1139/o05-163.
73. Lecka-Czernik B, Gubrij I, Moerman EJ, et al. Inhibition of Osf2/Cbfa1 expression and terminal osteoblast differentiation by PPARgamma. // J Cell Biochem. – 1999. – Vol. 74(3). – pp. 357–371.
74. Baqiyyah N, Conway, Dustin M. Long, et al. Glycemic Control and Fracture Risk in Elderly Patients with Diabetes. // Diabetes Res Clin Pract. – 2016. – Vol. 115. – pp. 47–53. doi: 10.1016/j.diabres.2016.03.009.
75. 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. – Vol. 30(7). – pp. 1338-46. doi: 10.1002/jbmr.2462.

- 76.Fazeli PK, Horowitz MC, MacDougald OA, et al. Marrow fat and bone - new perspectives. // J Clin Endocrinol Metab. – 2013. – Vol. 98(3). – pp. 935–945. doi: 10.1210/jc.2012-3634
- 77.Scheller EL, Cawthorn WP, Burr AA, et al. Marrow adipose tissue: trimming the fat. // Trends Endocrinol Metab. – 2016. – Vol. 27(6). – pp. 392-403. doi: 10.1016/j.tem.2016.03.016.
- 78.Schwartz AV. Marrow fat and bone: review of clinical findings. // Front Endocrinol. – 2015. – Vol. 6. – p. 40. doi: 10.3389/fendo.2015.00040.
- 79.Devlin MJ, Rosen CJ. The bone-fat interface: basic and clinical implications of marrow adiposity. // Lancet Diabetes Endocrinol. – 2015. – Vol. 3(2). – pp. 141–147. doi: 10.1016/S2213-8587(14)70007-5.
- 80.Paccou J, Hardouin P, Cotten A, et al. The role of bone marrow fat in skeletal health: usefulness and perspectives for clinicians. // J Clin Endocrinol Metab. – 2015. – Vol. 100(10). – pp. 3613–3621. doi: 10.1210/jc.2015-2338.
- 81.Syed FA, Oursler MJ, Hefferanm TE, et al. Effects of estrogen therapy on bone marrow adipocytes in postmenopausal osteoporotic women. // Osteoporos Int. – 2008. – Vol. 19(9). – pp. 1323–1330. doi: 10.1007/s00198-008-0574-6.
- 82.Duque G, Li W, Adams M, Xu S, Phipps R. Effects of risedronate on bone marrow adipocytes in postmenopausal women. // Osteoporos Int. – 2011. – Vol. 22(5). – pp. 1547–1553. doi: 10.1007/s00198-008-0574-6.
- 83.Clabaut A, Delplace S, Chauveau C, et al. Human osteoblasts derived from mesenchymal stem cells express adipogenic markers upon coculture with bone marrow adipocytes. // Differentiation. – 2010. – Vol. 80(1). – pp. 40–45. doi: 10.1016/j.diff.2010.04.004.
- 84.Maurin AC, Chavassieux PM, Meunier PJ. Expression of PPARgamma and beta/delta in human primary osteoblastic cells: influence of polyunsaturated fatty acids. // Calcif Tissue Int. – 2005. – Vol. 76(5). – pp. 385–392. doi: 10.1007/s00223-004-0108-y.

85. Sheu Y, Schwartz AV, Amati F, et al. Bone marrow adiposity is elevated in older men with type 2 diabetes. // *Diabetes*. – 2012. – Vol. 61. – p. 367. doi: 10.1007/s11914-016-0336-x.
86. Grey A, Beckley V, Doyle A, et al. Pioglitazone increases bone marrow fat in type 2 diabetes: results from a randomized controlled trial. // *Eur J Endocrinol*. – 2012. – Vol. 166(6). – pp. 1087–1091. doi: 10.1530/EJE-11-1075.
87. Tamura T, Yoneda M, Yamane K, et al. Serum leptin and adiponectin are positively associated with bone mineral density at the distal radius in patients with type 2 diabetes mellitus. // *Metabolism*. – 2007. – Vol. 56(5). – pp. 623-628. doi: 10.1016/j.metabol.2006.12.008.
88. Scragg R, Sowers M, Bell C. Serum 25-hydroxyvitamin D, diabetes, and ethnicity in the Third National Health and Nutrition Examination Survey. // *Diabetes Care*. – 2004. – Vol. 27. – pp. 2813–8.26.
89. Reis JP, von Muhlen D, Miller ER, 3rd, et al. Vitamin D status and cardiometabolic risk factors in the United States adolescent population. // *Pediatrics*. – 2009. – Vol. 124. – 371–379. doi: 10.1542/peds.2009-0213.
90. Пигарова Е.А., Рожинская Л.Я., Белая Ж.Е. и др. Клинические рекомендации Российской Ассоциации эндокринологов по диагностике, лечению и профилактике дефицита витамина D у взрослых. / *Проблемы эндокринологии*. – 2016. – Т.62. – № 4. С. 60-84. [Pigarova EA, Rozhinskaya LY, Belaya ZE, et al. Russian Association of Endocrinologists recommendations for diagnosis, treatment and prevention of vitamin D deficiency in adults. // *Problemy endokrinologii*. – 2016. – Vol. 62 (4). – pp. 60-84. (In Russ.)] doi: 10.14341/probl201662460-84.
91. Muscogiuri G, Sorice GP, Priolella A, et al. 25-Hydroxyvitamin D concentration correlates with insulin-sensitivity and BMI in obesity. // *Obesity*. – 2010. – Vol. 18. – pp. 1906–1910. doi: 10.1038/oby.2010.11.
92. Lagunova Z, Porojnicu AC, Lindberg F, et al. The dependency of vitamin D status on body mass index, gender, age and season. // *Anticancer Res*. – 2009. – Vol. 29. – pp. 3713–3720.

93. Devaraj S, Jialal G, Cook T, et al. Low vitamin D levels in Northern American adults with the metabolic syndrome. // *Horm Metab Res.* – 2011. – Vol. 43. – pp. 72–74. doi: 10.1055/s-0030-1268485.
94. Tahrani AA, Ball A, Shepherd L, et al. The prevalence of vitamin D abnormalities in South Asians with type 2 diabetes mellitus in the UK. // *Int J Clin Pract.* – 2010. – Vol. 64. – pp. 351–355. doi: 10.1111/j.1742-1241.2009.02221.x.
95. Al-Daghri NM, Al-Attas OS, Al-Okail MS, et al. Severe hypovitaminosis D is widespread and more common in non-diabetics than diabetics in Saudi adults. // *Saudi Med J.* – 2010. – Vol. 31. – pp. 775–780.
96. Zoppini G, Galletti A, Targher G, et al. Glycated haemoglobin is inversely related to serum vitamin D levels in type 2 diabetic patients. // *PLoS One.* – 2013. – Vol. 8(12). doi: 10.1371/journal.pone.0082733.
97. Kim YJ, Park SO, Kim TH, et al. The association of serum 25-hydroxyvitamin D and vertebral fractures in patients with type 2 diabetes. // *Endocr J.* – 2013. – Vol. 60(2). – pp. 179–84. doi: 10.1507/endocrj.EJ12-0269.
98. Гребенникова Т.А., Белая Ж.Е., Рожинская Л.Я., Мельниченко Г.А. Канонический сигнальный путь wnt/ β -катенин: от истории открытия до клинического применения / *Терапевтический архив.* – 2016. – Т. 88. - № 10. – С. 74-81. [Grebennikova TA., Belaya ZE., Rozhinskaya LY., Melnichenko GA. The canonical Wnt/ β -catenin pathway: From the history of its discovery to clinical application. *Terapevticheskiy arkhiv.* 2016;88(10):74-81. (In Russ).] doi: 10.17116/terarkh201688674-81
99. Гребенникова Т.А. Белая Ж.Е., Рожинская Л.Я., и др. Эпигенетические аспекты остеопороза. / *Вестник Российской Академии медицинских наук.* – 2015. – Т. 70. – № 5. – С. 541-548. [Grebennikova TA, Belaya ZE, Rozhinskaya LY, et al. Epigenetic Aspects of Osteoporosis. // *Vestnik RAMN.* – 2015. – Vol. 70(5). – pp. 541-548. (In Russ).] doi: 10.15690/vramn.v70.i5.1440
100. Гребенникова Т.А., Белая Ж.Е., Солодовников А.Г., и др. Wnt10b и Wnt3a как биомаркеры изменений регуляции костного обмена у пациентов

- с болезнью Иценко-Кушинга. / Вестник РАМН. – 2018. – Т. 73. – С.115-121. [Grebennikova T.A., Belaya Z.E., Solodovnikov A.G., Ilyin A.V., et al. Wnt10b and Wnt3a AS BIOMARKERS OF CHANGES IN THE REGULATION OF BONE METABOLISM IN PATIENTS WITH CUSHING'S DISEASE. Annals of the Russian academy of medical sciences. – 2018. Vol. 73(2). – pp. 115-121. (In Russ.)] doi:org/10.15690/vramn904
101. Power J, Poole KE, van Bezooijen R, et al. Sclerostin and the regulation of bone formation: Effects in hip osteoarthritis and femoral neck fracture. // J Bone Miner Res. – 2010. – Vol. 25(8). – pp. 1867-1876. doi: 10.1002/jbmr.70.
 102. García-Martín A, Rozas-Moreno P, Reyes-García R, et al. Circulating levels of sclerostin are increased in patients with type 2 diabetes mellitus. // J Clin Endocrinol Metab. – 2012. – Vol. 97(1): 234–41. doi: 10.1210/jc.2011-2186.
 103. Ardawi MS, Akhbar DH, Alshaikh A, et.al. Increased serum sclerostin and decreased serum IGF-1 are associated with vertebral fractures among postmenopausal women with type 2 diabetes. // Bone. – 2013. – Vol. 56 (2). – 355–62. doi: 10.1016/j.bone.2013.06.029
 104. Yamamoto M., Yamauchi M Sugimoto T. Elevated sclerostin levels are associated with vertebral fractures in patients with type 2 diabetes mellitus. // J. Clin. Endocrinol. Metab. – 2013. – Vol. 98. – pp. 4030–4037. doi: 10.1210/jc.2013-2143.
 105. Heilmeyer, U, Carpenter DR, Patsch JM, et al. Volumetric femoral BMD, bone geometry, and serum sclerostin levels differ between type 2 diabetic postmenopausal women with and without fragility fractures. // Osteoporos. Int. – 2015. – Vol.26. – pp. 1283–1293. doi: 10.1007/s00198-014-2988-7.
 106. Diaz-Lopez A. Bulló M, Juanola-Falgarona M, et al. Reduced serum concentrations of carboxylated and undercarboxylated osteocalcin are associated with risk of developing type 2 diabetes mellitus in a high cardiovascular risk population: a nested case-control study. // J. Clin. Endocrinol. Metab. – 2013. – Vol. 98. – pp. 4524–4531. doi: 10.1210/jc.2013-2472.

107. Kanazawa I. et al. Serum osteocalcin level is associated with glucose metabolism and atherosclerosis parameters in type 2 diabetes mellitus. // *J Clin Endocrinol Metab.* – 2009. – Vol. 94(1). – pp. 45-49. doi: 10.1210/jc.2008-1455.
108. Starup-Linde J, Eriksen SA, Lykkeboe S, et al. Biochemical markers of bone turnover in diabetes patients - a meta-analysis, and a methodological study on the effects of glucose on bone markers. // *Osteoporos. Int.* – 2014. – Vol.25. – pp.1697–1708. doi: 10.1007/s00198-014-2676-7.
109. Starup-Linde J, Vestergaard P. Biochemical bone turnover markers in diabetes mellitus - a systematic review. // *Bone.* – Vol. 82. – pp. 69–78. doi: 10.1016/j.bone.2015.02.019.
110. Leite Duarte ME, da Silva RD. Histomorphometric analysis of the bone tissue in patients with non-insulin-dependent diabetes (DMNID). // *Rev. Hosp. Clin. Fac. Med.* – 1996 – Vol. 51. – pp. 7–11.
111. Armas LA, Akhter MP, Drincic A., Recker RR. Trabecular bone histomorphometry in humans with type 1 diabetes mellitus. // *Bone.* – 2012. – Vol. 50. – pp. 91–96. doi: 10.1016/j.bone.2011.09.055.
112. Farlay, D. Armas LA, Gineyts E, et al. Nonenzymatic glycation and degree of mineralization are higher in bone from fractured patients with type 1 diabetes mellitus. // *J Bone Miner Res.* – 2016. – Vol. 31(1). – pp. 190-195. doi: 10.1002/jbmr.2607.
113. Reyes-Garcia R, Rozas-Moreno P, López-Gallardo G, et al. Serum levels of bone resorption markers are decreased in patients with type 2 diabetes. // *Acta Diabetol.* – 2013. – Vol. 50(1). – pp. 47-52. doi: 10.1007/s00592-011-0347-0.
114. McNair P, Christensen MS, Madsbad S, et al. Hypoparathyroidism in diabetes mellitus. // *Acta Endocrinol.* – 1981. – Vol. 96. – pp. 81–86.
115. Gilbert L. et al. Inhibition of osteoblast differentiation by tumor necrosis factor- α . // *Endocrinology.* – 2000 – Vol. 141. – pp. 3956–3964. doi: 10.1210/endo.141.11.7739.

116. Glantschnig H, Fisher JE, Rodan GA, Reszka AA. M-CSF TNF α and RANK ligand promote osteoclast survival by signaling through mTOR/S6 kinase. // *Cell Death Differ.* – 2003. – Vol. 10. – pp. doi: 10.1038/sj.cdd.4401285.
117. Manolagas SC. From estrogen-centric to aging and oxidative stress: a revised perspective of the pathogenesis of osteoporosis. // *Endocr. Rev.* – 2010. – Vol. 31. – pp. 266–300. doi: 10.1210/er.2009-0024.
118. Monami M, Cresci B, Colombini A, et al. Bone fractures and hypoglycemic treatment in type 2 diabetic patients: a case-control study. // *Diabetes Care.* – 2008. – Vol. 31. – pp. 199–203. doi: 10.2337/dc07-1736.
119. Kanazawa I, Yamaguchi T, Yano S, et al. Metformin enhances the differentiation and mineralization of osteoblastic MC3T3-E1 cells via AMP kinase activation as well as eNOS and BMP-2 expression. // *Biochem. Biophys. Res. Commun.* – 2008. – Vol. 375. – pp. 414–419. doi: 10.1016/j.bbrc.2008.08.034.
120. Palermo A, D'Onofrio L, Eastell R, et al. Oral anti-diabetic drugs and fracture risk, cut to the bone: safe or dangerous? A narrative review. // *Osteoporos. Int.* – 2015. – Vol. 26. – pp. 2073–2089. doi: 10.1007/s00198-015-3123-0.
121. Napoli N, Strotmeyer ES, Ensrud KE, et al. Fracture risk in diabetic elderly men: the MrOS study. // *Diabetologia.* – 2014. – Vol. 57(10). – pp. 2057-2065. doi: 10.1007/s00125-014-3289-6.
122. Del Prato S, Camisasca R, Wilson C, Fleck P. Durability of the efficacy and safety of alogliptin compared with glipizide in type 2 diabetes mellitus: a 2-year study. // *Diabetes Obes Metab.* – 2014. – Vol. 16. – pp. 1239–1246. doi: 10.1111/dom.12377.
123. Kawai M, Rosen, CJ. PPAR γ : a circadian transcription factor in adipogenesis and osteogenesis. // *Nat. Rev. Endocrinol.* – 2010. – Vol. 6. – pp. 629–636. doi: 10.1038/nrendo.2010.155.
124. Loke YK, Singh S, Furberg, CD. Long-term use of thiazolidinediones and fractures in type 2 diabetes: a meta-analysis. // *CMAJ.* – 2009. – Vol. 180. – pp. 32–39. doi: 10.1503/cmaj.080486.

125. Zhu ZN., Jiang YF, Ding T. Risk of fracture with thiazolidinediones: an updated meta-analysis of randomized clinical trials. // *Bone*. – 2014. – Vol. 68. – pp. 115–123. doi:10.1016/j.bone.2014.08.010.
126. Ma X, Meng J, Jia M et al. Exendin-4, a glucagon-like peptide-1 receptor agonist, prevents osteopenia by promoting bone formation and suppressing bone resorption in aged ovariectomized rats. // *J. Bone Miner. Res.* – 2013. – Vol. 28. – pp. 1641–1652. doi: 10.1002/jbmr.1898.
127. Mabileau G, Mieczkowska A, Chappard, D. Use of glucagon-like peptide-1 receptor agonists and bone fractures: a meta-analysis of randomized clinical trials. // *J. Diabetes*. – 2014. – Vol. 6. – pp. 260–266. doi: 10.1111/1753-0407.12102.
128. Su B, Sheng H, Zhang M, et al. Risk of bone fractures associated with glucagon-like peptide-1 receptor agonists' treatment: a meta-analysis of randomized controlled trials. // *Endocrine*. – 2015. – Vol. 48. – pp. 107–115. doi: 10.1007/s12020-014-0361-4.
129. Monami M, Dicembrini I, Antenor A, Mannucci E. Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors and bone fractures: a meta-analysis of randomized clinical trials. // *Diabetes Care*. – 2011. – Vol. 34. – pp. 2474–2476. doi: 10.2337/dc11-1099.
130. Mosenzon O, Wei C, Davidson J, et al. Incidence of fractures in patients with type 2 diabetes in the SAVOR-TIMI 53 trial. // *Diabetes Care*. – 2015. – Vol. 38. – pp. 2142–2150. doi: 10.2337/dc15-1068.
131. Bilezikian JP, Watts NB, Usiskin K, et al. Evaluation of bone mineral density and bone biomarkers in patients with type 2 diabetes treated with canagliflozin. // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2016. – Vol. 101. – pp. 44–51. doi: 10.1210/jc.2015-1860.
132. Watts NB, Bilezikian JP, Usiskin K, et al. Effects of canagliflozin on fracture risk in patients with type 2 diabetes mellitus. // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2016. – Vol. 101. – pp. 157–166. doi: 10.1210/jc.2015-3167.
133. Kanis JA, McCloskey EV, Johansson H, et al. European guidance for the diagnosis and management of osteoporosis in postmenopausal women. //

- Osteoporos Int. – 2013. – Vol. 24(1). – pp. 23-57. doi: 10.1007/s00198-012-2074-y.
134. Camacho PM, Petak SM, Binkley N et al. // American association of clinical endocrinologists and american college of endocrinology clinical practice guidelines for the diagnosis and treatment of postmenopausal osteoporosis. Executive summary. // Endocr. Pract. – 2016. – Vol. 22(9). – pp. 1111-8. doi: 10.4158/ep161435.esgl.
 135. Petit MA, Paudel ML, Taylor BC et al. Bone mass and strength in older men with type 2 diabetes: the Osteoporotic Fractures in Men Study. // J Bone Miner Res. – 2010. – Vol. 25(2). – pp. 285-291. doi: 10.1359/jbmr.090725.
 136. Bolotin HH, Sievanen H, Grashuis JL (2003) Patient-specific DXA bone mineral density inaccuracies: quantitative effects of nonuniform extraosseous fat distributions. // J Bone Miner Res. – 2003. – Vol. 18(6). – pp. 1020–1027. doi: 10.1359/jbmr.2003.18.6.1020.
 137. Hangartner TN, Johnston CC. Influence of fat on bone measurements with dual-energy absorptiometry. // Bone Miner. – 1990. – Vol. 9(1). – pp. 71–81.
 138. Yu EW, Thomas BJ, Brown JK, Finkelstein JS. Simulated increases in body fat and errors in bone mineral density measurements by DXA and QCT. // J Bone Miner Res. – 2012. – Vol. 27(1). – pp. 119–124. doi: 10.1002/jbmr.506.
 139. Dawson-Hughes B, Dallal GE. Effect of radiographic abnormalities on rate of bone loss from the spine. // Calcif Tissue Int. – 1990. – Vol. 46(4). – pp. 280-281.
 140. Greenspan SL, Maitland LA, Myers ER, et al. Femoral bone loss progresses with age: a longitudinal study in women over age 65. // J Bone Miner Res. – 1994. – Vol. 9(12). – pp. 1959–1965.
 141. Kanis JA, McCloskey EV, Johansson H, et al. Development and use of FRAX in osteoporosis. // Osteoporos Int. – 2010. – Vol. 2. – pp. 407-413. doi: 10.1007/s00198-010-1253-y.

142. Guglielmi G, Diacinti D, van Kuijk C, et al. Vertebral morphometry: current methods and recent advances. // *Eur Radiol.* – 2008. – Vol. 18(7). – pp. 1484-1496. doi: 10.1007/s00330-008-0899-8.
143. Boutroy S, Bouxsein ML, Munoz F, Delmas PD. In vivo assessment of trabecular bone microarchitecture by high-resolution peripheral quantitative computed tomography. // *J Clin Endocrinol Metab.* – 2005. – Vol. 90(12). – pp. 6508–6515. doi: 10.1002/jbmr.5650080915.
144. Genant HK, Engelke K, Prevrhal S. Advanced CT bone imaging in osteoporosis. // *Rheumatology (Oxford).* – 2008. – Vol. 47(Suppl 4). – pp. 9-16. doi: 10.1093/rheumatology/ken180
145. Krug R, Carballido-Gamio J, Banerjee S, et al. In vivo ultra-high-field magnetic resonance imaging of trabecular bone microarchitecture at 7 T. // *J Magn Reson Imaging.* – 2008. – Vol. 27(4). – pp. 854-859. doi: 10.1002/jmri.21325.
146. Цориев Т.Т., Белая Ж.Е., Мельниченко Г.А. Трабекулярный костный индекс – неинвазивный метод оценки качества костной ткани на основании рутинной двухэнергетической денситометрии. – 2016. - Т.44. - №4. – С.462-476. [Tsoriev TT, Belaya ZE, Melnichenko GA. Trabecular bone score – a non-invasive analytical method to evaluate bone quality based on routine dual-energy absorptiometry. Perspectives of its use in clinical practice. *Almanac of Clinical Medicine.* 2016; 44(4)-462-76. (In Russ).] doi: 10.18786/2072-0505-2016-44-4-462-476
147. Pothuaud L, Barthe N, Krieg M-A, et al. Evaluation of the potential use of trabecular bone score to complement bone mineral density in the diagnosis of osteoporosis: a preliminary spine BMD-matched, case-control study. // *J Clin Densitom.* – 2009. – Vol. 12(2). – pp. 170-176. doi: 10.1016/j.jocd.2008.11.006.
148. Rabier B, He'raud A, Grand-Lenoir C, et al. A multicentre, retrospective case-control study assessing the role of trabecular bone score (TBS) in menopausal Caucasian women with low areal bone mineral density (BMDa): Analysing the

- odds of vertebral fracture. // *Bone*. – 2010. – Vol. 46(1). – pp. 176-181. doi: 10.1016/j.bone.2009.06.032.
149. Winzenrieth R, Dufour R, Pothuaud L, Hans D. A retrospective case-control study assessing the role of trabecular bone score in postmenopausal Caucasian women with osteopenia: analyzing the odds of vertebral fracture. // *Calcif Tissue Int*. – 2010. – Vol. 86(2). – pp. 104-109. doi: 10.1007/s00223-009-9322-y.
 150. Leslie WD, Pahlavan PS, Tsang JF, Lix LM. Prediction of hip and other osteoporotic fractures from hip geometry in a large clinical cohort. // *Osteoporos Int*. – 2009. – Vol. 10. – pp. 1767-1774. doi: 10.1007/s00198-009-0874-5.
 151. Iki M, Fujita Y, Tamaki J et al. Trabecular bone score may improve FRAX® prediction accuracy for major osteoporotic fractures in elderly Japanese men: the Fujiwara-kyo Osteoporosis Risk in Men (FORMEN) Cohort Study. // *Osteoporos Int*. – 2015. – Vol. 26. – pp. 1841–1848. doi:10.1007/s00198-015-3092-3.
 152. Bonaccorsi G, Fila E, Messina C et al. Comparison of trabecular bone score and hip structural analysis with FRAX® in postmenopausal women with type 2 diabetes mellitus. *Aging Clin Exp Res*. – 2017. – Vol. 29(5). – pp.951-957. doi:10.1007/s40520-016-0634-2
 153. Zhukouskaya VV, Eller-Vainicher C, Gaudio A, et al. The utility of lumbar spine trabecular bone score and femoral neck bone mineral density for identifying asymptomatic vertebral fractures in well-compensated type 2 diabetic patients. *Osteoporos Int* – 2016. – Vol. 27. – p. 421. doi:10.1007/s00198-015-3248-1
 154. Kim JH, Choi HJ, Ku EJ, et al. Trabecular bone score as an indicator for skeletal deterioration in diabetes. // *J Clin Endocrinol Metab*. – Vol. 100. – pp. 475–482. doi:10.1210/jc.2014-2047.100:475-482.
 155. Blalock SJ1, Currey SS, DeVellis RF, et al. Using a short food frequency questionnaire to estimate dietary calcium consumption: a tool for patient education. // *Arthritis Care Res*. – 1998. – Vol. 11(6). – pp. 479-484.

156. Stevens LA, Coresh J, Feldman HI, et al. Evaluation of the modification of diet in renal disease study equation in a large diverse population. // J Am Soc Nephrol. – 2007. – Vol. 18(10). – pp. 2749-57.
157. Т. Мёллер, Э. Райф. Атлас рентгенологических укладок. Практическое руководство. – Мед. Лит. 2005 г.
158. Napoli N, Schwartz AV, Schafer AL, et al. Vertebral Fracture Risk in Diabetic Elderly Men: The MrOS Study. // J Bone Miner Res. – 2018 – Vol. 33(1). – pp. 63-69. doi: 10.1002/jbmr.3287.
159. Massimo Marenzana, Timothy R. Arnett. The Key Role of the Blood Supply to Bone. // Bone Res. – 2013. –Vol. 1(3). – pp. 203–215. doi: 10.4248/BR201303001.
160. Kanis JA, McCloskey EV, Johansson H, et al. European guidance for the diagnosis and management of osteoporosis in postmenopausal women. // Osteoporos Int. – 2019. – Vol. 30(1). – pp. 3-44. doi: 10.1007/s00198-018-4704-5.