

НАРУШЕНИЯ ОБМЕНА ВИТАМИНА D И МАРКЕРОВ КОСТНОГО РЕМОДЕЛИРОВАНИЯ У ПАЦИЕНТОВ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ, ОСЛОЖНЕННЫМ ДИАБЕТИЧЕСКОЙ НЕЙРООСТЕОАРТРОПАТИЕЙ (СТОПОЙ ШАРКО)



© М.В. Ярославцева, Е.А. Пигарова, Я.А. Эль-Тарави*, Л.Г. Эбаноидзе, Д.А. Катаева, С.Т. Магеррамова, Д.В. Быченков, В.А. Иоутси, Г.Р. Галстян

ГНЦ РФ ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии им. академика И.И. Дедова», Москва

ОБОСНОВАНИЕ. Диабетическая нейроостеоартропатия (ДНОАП или стопа Шарко) является тяжелым осложнением сахарного диабета (СД), приводящим к деформации стопы и потере опорной функции. Патогенез данного осложнения включает нарушения костного метаболизма, однако роль метаболизма витамина D, в частности его отдельных метаболитов, при стопе Шарко остается малоизученной.

ЦЕЛЬ. Изучить уровни метаболитов витамина D, их взаимосвязь с показателями фосфорно-кальциевого обмена и состоянием костной ткани у пациентов с СД 1 и 2 типов, осложненных стопой Шарко.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ. Проведено одноцентровое поперечное исследование с включением 30 пациентов со стопой Шарко. Всем участникам выполнялось комплексное обследование, включавшее определение широкого спектра метаболитов витамина D методом высокоэффективной жидкостной хроматографией в сочетании с тандемной масс-спектрометрией (ВЭЖХ-МС/МС), маркеров костного ремоделирования, минеральной плотности кости (МПК) методом рентгенденситометрии (DXA), а также оценку клинико-лабораторных параметров.

РЕЗУЛЬТАТЫ. У 64% пациентов выявлен дефицит или недостаточность 25(OH)D (медиана 17,1 нг/мл). Наблюдались низкие уровни активного метаболита 1,25(OH)₂D₃ и катаболита 24,25(OH)₂D₃, что свидетельствует о системном нарушении метаболизма витамина D. Выявлена статистически значимая отрицательная корреляция между ИМТ и уровнем 3-epi-25(OH)D₃ (R=-0,43; p=0,041), а также между длительностью инсулинотерапии и уровнем фолиевой кислоты (R=-0,58; p=0,037). У пациентов с хронической болезнью почек (ХБП) уровень маркера костной резорбции β-кросс-лапса был значимо выше (p=0,003). Обнаружены ожидаемые отрицательные корреляции МПК шейки бедра с уровнем паратгормона (R=-0,56; p=0,010) и кальция (R=-0,50; p=0,016).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ. У пациентов со стопой Шарко выявлены глубокие многоуровневые нарушения метаболизма витамина D, носящие универсальный характер и слабо ассоциированные с другими микрососудистыми осложнениями. Наличие ХБП ассоциировано со значительным усилением костной резорбции. Полученные данные обосновывают необходимость рутинного скрининга и коррекции дефицита витамина D и фолатов в комплексном ведении данной категории больных.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: диабетическая нейроостеоартропатия; стопа Шарко; метаболиты витамина D; диабетическая нефропатия; хроническая болезнь почек; минеральная плотность костной ткани; костное ремоделирование.

DISTURBANCES IN VITAMIN D METABOLISM AND BONE TURNOVER MARKERS IN PATIENTS WITH DIABETES MELLITUS COMPLICATED BY DIABETIC NEUROOSTEOARTHROPATHY (CHARCOT FOOT)

© Marianna V. Yaroslavtseva, Ekaterina A. Pigarova, Iasmin A. El-Taravi*, Laura G. Ebanoidze, Daria A. Kataeva, Sara T. Magerramova, Denis V. Bychenkov, Vitaly A. Ioutsy, Gagik. R. Galstyan

Endocrinology Research Centre, Moscow, Russia

BACKGROUND: Diabetic neuroosteoarthropathy (Charcot foot) is a severe complication of diabetes mellitus, leading to foot deformity and loss of function. The pathogenesis involves disturbances in bone metabolism; however, the role of vitamin D metabolism, particularly its individual metabolites, in Charcot foot remains poorly understood.

AIM: To investigate the levels of vitamin D metabolites and their relationship with phosphate-calcium metabolism parameters and bone tissue status in patients with type 1 and type 2 diabetes mellitus complicated by Charcot foot.

MATERIALS AND METHODS: A single-center cross-sectional study was conducted, including 30 patients with Charcot foot. All participants underwent a comprehensive examination, which included assessment of a wide range of vitamin D metabolites using liquid chromatography with tandem mass spectrometry (LC-MS/MS), bone turnover markers, bone mineral density (BMD) by dual-energy X-ray absorptiometry (DXA), and evaluation of clinical and laboratory parameters.

RESULTS: Deficiency or insufficiency of 25(OH)D was detected in 64% of patients (median 17.1 ng/mL). Low levels of the active metabolite 1,25(OH)₂D₃ and the catabolite 24,25(OH)₂D₃ were observed, indicating systemic dysregulation of vitamin D metabolism. A statistically significant negative correlation was found between BMI and 3-epi-25(OH)D₃ levels (R=-0.43;



$p=0.041$), as well as between the duration of insulin therapy and folate levels ($R=-0.58$; $p=0.037$). Patients with diabetic nephropathy had significantly higher levels of the bone resorption marker β -crosslap ($p=0.003$). Expected negative correlations were found between femoral neck BMD and parathyroid hormone (PTH) levels ($R=-0.56$; $p=0.010$) and albumin-corrected calcium levels ($R=-0.50$; $p=0.016$).

CONCLUSION: Patients with Charcot foot exhibit profound, multi-level disturbances in vitamin D metabolism that are universal and weakly associated with other microvascular complications. The presence of diabetic nephropathy is associated with significantly increased bone resorption. These findings justify the need for routine screening and correction of vitamin D and folate deficiencies in the comprehensive management of these patients.

KEYWORDS: *diabetic neuroosteoarthropathy; Charcot foot; vitamin D metabolites; diabetic nephropathy; chronic kidney disease; bone mineral density; bone remodeling.*

ВВЕДЕНИЕ

Диабетическая нейроостеоартропатия (ДНОАП), или стопа Шарко, представляет собой одно из наиболее тяжелых и инвалидизирующих осложнений сахарного диабета (СД), характеризующееся выраженной деформацией стоп, утратой их опороспособности и высоким риском развития остеомиелита, гнойно-некротических осложнений и ампутаций [1]. Распространенность ДНОАП варьирует от 0,15% среди всех пациентов с СД до 29% в популяции пациентов с диабетической нейропатией (ДН) [2–4]. Патогенез ДНОАП носит многофакторный характер, при котором невровазкулярные изменения и повторная микротравматизация индуцируют локальное воспаление и активацию остеокластогенеза, приводя к патологической резорбции костной ткани и прогрессирующей деформации стопы [5]. Ключевую роль в патогенезе играет дисбаланс системы рецептора активатора ядерного фактора каппа-В (RANK), лиганда рецептора активатора ядерного фактора каппа-В (RANKL) и остеопротегерина, при котором происходит гиперэкспрессия RANKL и, как следствие, повышение остеокластогенеза и костной резорбции [6, 7].

Одним из ключевых регуляторов минерального обмена является витамин D, дефицит которого широко распространен среди пациентов с СД, особенно при наличии хронической болезни почек (ХБП) и сосудистых осложнений. Однако данные о роли различных метаболитов витамина D в формировании костных изменений при ДНОАП крайне ограничены. Исследования последних лет показали, что уровни не только общего $25(\text{OH})\text{D}$, но и его активных и неактивных метаболитов, таких как $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$, $3\text{-epi-}25(\text{OH})\text{D}_3$ и $24,25(\text{OH})_2\text{D}_3$, могут быть нарушены у пациентов с тяжелым течением СД и ассоциированными осложнениями, однако вклад каждого из них в патогенез локального остеопороза при стопе Шарко остается неясным [8, 9].

В литературе практически отсутствуют данные о взаимосвязи между уровнями отдельных метаболитов витамина D и степенью выраженности костных изменений у пациентов с ДНОАП. Это ограничивает возможности как ранней диагностики, так и патогенетически обоснованной терапии данной категории больных. Учитывая высокий риск остеопений, переломов и потери опорной функции конечности при прогрессировании остеоартропатии, изучение костно-метаболических нарушений и гормонального фона, включая профиль метаболитов витамина D, представляется актуальной клинической и научной задачей.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Изучение метаболитов витамина D и их взаимосвязи с основными показателями фосфорно-кальциевого обмена, костного метаболизма и выраженностью изменений костной ткани у пациентов с СД 1 и 2 типа (СД1 и СД2) и стопой Шарко.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Место и время проведения исследования

Место проведения. Исследование проведено на базе отделения диабетической стопы ГНЦ РФ ФГБУ «НМИЦ эндокринологии им. академика И.И. Дедова» Минздрава России.

Время исследования. Набор групп и обследование выполнены в период с апреля 2022 по апрель 2023 гг.

Исследуемая популяция

В исследование вошли 30 пациентов с СД1 и СД2, из них — 12 (40%) мужчин и 18 (60%) женщин. Медиана возраста составила 56,5 года [47,5; 63,5].

Критерии включения

1. Взрослые обоих полов в возрасте от 18 до 75 лет.
2. Подтвержденный диагноз СД1 или СД2.
3. Подтвержденный диагноз ДНОАП (стопа Шарко).
4. Наличие информированного согласия на участие в исследовании.

Критерии исключения

1. Вторичный остеопороз, не связанный с СД или ХБП.
2. Аллергия на препараты витамина D.
3. Беременность или лактация.

Ввиду ретроспективного характера сбора данных не для всех пациентов были доступны полные наборы клинико-лабораторных показателей. Статистический анализ проводился на основании имеющихся данных для каждого конкретного параметра, что отражено в значении n (число наблюдений) в соответствующих таблицах, приложениях и подписях к рисункам.

Способ формирования выборки из изучаемой популяции

Формирование выборки осуществлялось методом сплошного включения всех последовательно обращающихся в клинику пациентов, соответствующих критериям включения, в указанный временной период.

Дизайн исследования

Проведено одноцентровое неинтервенционное обсервационное поперечное ретроспективное исследование.

Методы

Все пациенты были зарегистрированы в электронной базе данных учреждения и имели стационарную карту, а также подписали добровольное информированное согласие на участие в исследовании.

Все лабораторные исследования образцов сыворотки крови и мочи проводились в клинично-диагностической лаборатории ГНЦ РФ ФГБУ «НМИЦ эндокринологии им. академика И.И. Дедова» Минздрава России.

Пациентам было проведено общеклиническое и лабораторно-инструментальное обследование. Общеклиническое обследование включало в себя измерение роста, массы тела, расчет индекса массы тела (ИМТ), длительность СД, оценку длительности и стадии ДНОАП, наличие язв и ампутаций в анамнезе, оценку степени выраженности поздних осложнений СД. Критерии постановки диагноза ДНОАП соответствуют Междисциплинарному консенсусу экспертов [10].

Лабораторно-инструментальное обследование включало в себя следующие показатели.

1. Гликированный гемоглобин (HbA_{1c}) определялся на анализаторе COBAS INTEGRA, Roche Diagnostics.
2. Липидный профиль (общий холестерин, липопротеиды низкой плотности (ЛПНП) липопротеиды высокой плотности (ЛПВП), триглицериды) исследованы на автоматическом биохимическом анализаторе ARCHITECT c8000 (Abbott, США).
3. Кальций общий, фосфор, креатинин, мочевина исследованы на автоматическом биохимическом анализаторе ARCHITECT c8000 (Abbott, США). Витамин В12 исследовался на анализаторе ARCHITECT i2000sr. Скорость клубочковой фильтрации (СКФ) рассчитывалась по формуле СКД-EPI 2009, для пациентов с ампутированными конечностями, морбидным ожирением, а также почечным трансплантатом — по формуле Реберга-Тареева [11]. Уровень альбумин-скорректированного кальция рассчитывался по формуле: общий кальций (ммоль/л) = измеренный уровень кальция сыворотки (ммоль/л) + $0,02 \times (40 - \text{измеренный уровень альбумина (г/л)})$. Стадия микроальбуминурии по соотношению альбумин/креатинин в разовой порции мочи и комбинированный риск сердечно-сосудистых событий оценивался согласно Алгоритмам специализированной медицинской помощи больным СД [12].
4. Исследование интактного паратиреоидного гормона крови (иПТГ) проводилось на электрохемилюминесцентном анализаторе Cobas 6000 (Roche, Германия).
5. Оценка метаболитов витамина D: определение $25(OH)D_2$, $25(OH)D_3$, $3\text{-epi-}25(OH)D_3$, $24,25(OH)_2D_3$, $1,25(OH)_2D_3$ — методом высокоэффективной жидкостной хроматографии в сочетании с тандемной масс-спектрометрией (ВЭЖХ-МС/МС, *англ.* LC-MS/MS, хроматограф Agilent 1290 Infinity II с масс-спектрометром AB Sciex QTrap 5500). Был использован метод, опубликованный нами ранее [13]. Расчет соотношения $25(OH)D_3 / 24,25(OH)_2D_3$ как косвенного показателя активности CYP24A1.
6. Показатели костного обмена: щелочная фосфатаза (ЩФ), остеокальцин, С-концевой телопептид проколлагена 1 типа (анализатор Roche Cobas e411).
7. DXA (двухэнергетическая рентгеновская абсорбциометрия, аппарат Hologic) — позвоночник и бедро,

выраженность остеопении/остеопороза оценивалась по Т-критерию.

Статистический анализ

Статистический анализ проведен в программных пакетах Statistica v.13 (StatSoft, США) и SPSS (IBM, США). Количественные переменные описаны как медиана и интерквартильный размах (25–75 перцентили). Категориальные переменные представлены в виде абсолютных и относительных частот, n (%). Проверка нормальности распределения осуществлялась с использованием критерия Шапиро-Уилка. Для оценки связи между концентрацией метаболитов витамина D и показателями костного обмена (Т-критерий, маркеры костного ремоделирования) использовался непараметрический корреляционный анализ (коэффициент Спирмена). Для анализа различий между группами применялись критерии Манна-Уитни или Краскела-Уоллиса. Статистическая значимость различий устанавливалась при $p < 0,05$ с поправкой Бонферрони.

Этическая экспертиза

Исследование одобрено этическим комитетом ГНЦ РФ ФГБУ «НМИЦ эндокринологии им. академика И.И. Дедова» Минздрава России 10 апреля 2019 г., протокол №6. Все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Описательная статистика

В исследование были включены 30 пациентов с СД, из них с СД1 — 10 (33%) пациентов, с СД2 — 20 (67%) пациентов. Медиана возраста участников составила 56,5 года [48; 64].

Описательная статистика основных клинично-демографических показателей представлена в таблице 1.

По полу распределение было следующим: мужчины — 12 (40%), женщины — 18 (60%). Медиана массы тела составила 85,5 кг [78; 106,5], медиана роста — 169 см [164; 178]. Медиана ИМТ равнялась 31,1 кг/м² [27,4; 32,9]. Согласно классификации ВОЗ, у 5 (17,2%) пациентов была нормальная масса тела, у 6 (20,7%) — избыточная, у 18 (62,1%) — ожирение первой, второй или третьей степени.

Медиана длительности течения СД составила 19 лет [13; 32]. Комбинированную терапию (инсулинотерапия и пероральные сахароснижающие препараты (ПССП)) получали 14 пациентов (48%), инсулинотерапию — 12 (41%) пациентов, ПССП — 3 (3%). Медиана длительности инсулинотерапии составила 13 лет [4; 21].

Подострая стадия ДНОАП была выявлена у 4 (14%) пациентов, хроническая — у 24 (83%). Средняя длительность ДНОАП составила 17 мес [4; 51]. Раны стоп в анамнезе были у 20 (77%) пациентов, ампутации — у 19 (68%), травмы в анамнезе — у 14 (50%), хирургическая реваскуляризация — у 6 (21%).

Среднее значение Т-критерия по DXA поясничного отдела позвоночника составило 0,7 [-0,5; 1,9], шейки бедра — -0,6 [-1,6; 0,1].

У 16 (55%) пациентов была диагностирована ХБП по результатам расчетной СКФ (рСКФ) и микроальбуминурии в разовой порции мочи, при этом 3 (10%) пациентам ранее была проведена аллотрансплантация трупной почки

Таблица 1. Описательная статистика основных клинико-демографических показателей

Признак		N	Me [Q1; Q3] / n (%)
Возраст		30	56,5 [48; 63]
Пол	Мужчины	30	12 (40)
	Женщины		18 (60)
Рост (см)		29	169 [164; 178]
Вес (кг)		28	85,5 [78,0; 106,5]
ИМТ (кг/м ²)		28	31,1 [27,4; 32,9]
ИМТ по ВОЗ	Дефицит массы тела	28	2 (7)
	Нормальная масса тела		2 (7)
	Избыточная масса тела		6 (21)
	Ожирение I степени		13 (46)
	Ожирение II степени		4 (14)
	Ожирение III степени		1 (4)
Тип СД	1 тип	30	10 (33)
	2 тип		20 (67)
Длительность СД (лет)		29	17 [13; 24]
Лечение СД	ПССП	29	3 (10)
	Инсулинотерапия		12 (41)
	ПССП + инсулинотерапия		14 (48)
Длительность инсулинотерапии (лет)		25	13 [4; 21]
Стадия ДНОАП	Подострая	29	4 (14)
	Хроническая		24 (83)
	Хроническая и подострая (на разных стопах)		1 (3)
Длительность ДНОАП (мес)		19	17 [4; 51]
МПК (Т-критерий)	Норма	25	17 (72)
	Остеопения		6 (24)
	Остеопороз		1 (4)
Диабетическая ретинопатия		30	22 (73)
Стадия	Нет	30	8 (27)
	Непролиферативная		14 (47)
	Препролиферативная		4 (13)
	Пролиферативная		4 (13)
Хроническая болезнь почек		29	16 (55)
Стадия	C2	16	4 (25)
	C3a		6 (37,5)
	C3b		4 (25)
	C4		2 (12,5)
Альбуминурия	A1	12	4 (33)
	A2		3 (25)
	A3		5 (42)
Комбинированный риск ССО	Очень высокий	16	1 (6,25)
	Высокий		3 (18,75)
	Средний		6 (37,5)
	Низкий		6 (37,5)
Дистальная диабетическая нейропатия		29	29 (100)
Автономная нейропатия		29	8 (28)

Примечание. ВОЗ — Всемирная организация здравоохранения; ДНОАП — диабетическая нейроостеоартропатия; ИМТ — индекс массы тела; МПК — минеральная плотность кости; ПССП — пероральные сахароснижающие препараты; СД — сахарный диабет; ССО — сердечно-сосудистые осложнения.

в связи с терминальной стадией ХБП как осложнения СД.

Описательная статистика лабораторных показателей представлена в таблице 2.

В изучаемой популяции у 16 (64%) пациентов наблюдались дефицит или недостаточность уровня общего витамина D (17,1 [10,3; 31,8]) при низких показателях 25(OH)₂D₂ (0,5 [0,4; 0,6]), низконормальных показателях 3-epi-25(OH)₂D₃ (1,0 [0,6; 2,7]). Показатели 24,25(OH)₂D₃, 1,25(OH)₂D₃, соотношения 25(OH)₂D₃ к 24,25(OH)₂D₃, а также маркеры костного ремоделирования — в пределах референсных значений.

Дефицит фолиевой кислоты был выявлен у 6 (33,3%) пациентов, причем медианный уровень фолиевой кислоты составил 5 нг/мл при референсном интервале 5,21–20,0 нг/мл. В то же время медиана уровня витамина B₁₂ соответствовала нормальным значениям — 450 [262; 680] пг/мл.

Корреляционный анализ

В ходе анализа были выявлены следующие статистически значимые корреляции:

- отрицательная корреляция между ИМТ и уровнем 3-epi-25(OH)₂D₃ (R=-0,43; p=0,041);
- отрицательная корреляция между длительностью инсулинотерапии и уровнем фолиевой кислоты (R=-0,58; p=0,037);
- отрицательные корреляции между показателями минеральной плотности кости (МПК), измеренной методом DXA, и рядом лабораторных параметров: между МПК поясничного отдела позвоночника и уровнем β-кросслапса (R=-0,54; p=0,014), а также витамина B₁₂ (R=-0,57; p=0,018); между МПК шейки бедра и уровнем ПТГ (R=-0,56; p=0,010), витамина B₁₂ (R=-0,57; p=0,017) и скорректированного кальция (R=-0,50; p=0,016) соответственно.

Таблица 2. Описательная статистика основных лабораторных показателей

Признак	N	Me [Q1; Q3]	РИ
Биохимические показатели			
HbA _{1c} , %	29	9,3 [7,9; 10,4]	–
Общий холестерин, ммоль/л	29	4,22 [3,20; 5,37]	3,3–5,2
Триглицериды, ммоль/л	29	1,51 [1,08; 2,03]	0,1–1,7
ЛПНП, ммоль/л	29	2,422 [1,490; 3,110]	1,10–3,00
ЛПВП, ммоль/л	29	1,130 [0,940; 1,393]	1,15–2,60
Мочевина, ммоль/л	29	7,57 [5,30; 10,57]	3,5–7,2
Креатинин, мкмоль/л	29	87,8 [72,6; 123,9]	50,0–98,0
рСКФ, мл/мин/1,73 м ²	29	72 [52; 82]	
иПТГ, пг/мл	25	43,98 [24,65; 59,09]	15,0–65,0
Альбумин, г/л	28	40,9 [38,2; 42,3]	34,0–48,0
Кальций, скорректированный по альбумину, ммоль/л	30	2,281 [2,216; 2,378]	2,15–2,55
Фосфор, ммоль/л	10	1,21 [1,16; 1,26]	0,74–1,52
Щелочная фосфатаза, Ед/л	25	75 [57; 84]	40,0–150,0
Маркеры костного ремоделирования			
С-концевой телопептид проколлагена 1 типа (β-кросслапс), нг/мл	23	0,478 [0,311; 0,694]	0,30–0,57
Остеокальцин, нг/мл	24	20,3 [16,1; 30,1]	11,0–43,0
Витамин D и его метаболиты			
25(OH) ₂ D ₃ , нг/мл	25	17,1 [10,3; 31,8]	> 30
25(OH) ₂ D ₂ , нг/мл	25	0,5 [0,4; 0,6]	20,0–60,0
3-epi-25(OH) ₂ D ₃ , нг/мл	25	1,0 [0,6; 2,7]	1,0–10,0
24,25(OH) ₂ D ₃ , нг/мл	25	1,2 [0,6; 2,0]	0,5–5,6
25(OH) ₂ D ₃ 24,25(OH) ₂ D ₃	25	15,5 [10,5; 29,0]	7,0–25,0
1,25(OH) ₂ D ₃ , нг/мл	20	18,6 [10,2; 44,3]	25,0–66,0
Прочие витамины			
Витамин B ₁₂ , пг/мл	18	450 [262; 680]	187,0–883,0
Фолиевая кислота (витамин B ₉), нг/мл	18	5 [4; 8]	5,21–20,0

Примечание. Указаны референсные интервалы клинико-диагностической лаборатории ГНЦ ФГБУ «НМИЦ эндокринологии им. академика И.И. Дедова» МЗ РФ. HbA_{1c} — гликированный гемоглобин; ДНОАП — диабетическая нейроостеоартропатия; ИМТ — индекс массы тела; ЛПВП — липопротеиды высокой плотности; ЛПНП — липопротеиды низкой плотности; иПТГ — интактный паратиреоидный гормон; РИ — референсный интервал; СД — сахарный диабет; рСКФ — расчетная скорость клубочковой фильтрации.

Статистически значимых корреляций между длительностью СД, длительностью ДНОАП, уровнем ЛПНП, уровнем HbA_{1c} и изучаемыми лабораторными показателями (метаболиты витамина D, маркеры костного ремоделирования, фолиевая кислота, витамин B_{12} , ПТГ, кальций, скорректированный по альбумину) выявлено не было.

Полные данные корреляционного анализа представлены в Приложении 1.

Сравнительный анализ между клиническими подгруппами

Проведен сравнительный анализ между полом, типом СД, наличием или отсутствием ампутаций в анамнезе, рецидивом или ремиссией заболевания, наличием или отсутствием ХБП, диабетической ретинопатии, диабетической автономной нейропатии и лабораторными показателями, включавшими в себя метаболиты витамина D, маркеры костного ремоделирования, витамины B_9 и B_{12} , и ПТГ и кальций, скорректированный по альбумину. Анализ подгрупп осложнений СД не проводился ввиду недостаточного для статистической обработки количества пациентов.

У пациентов с ХБП уровень β -кросслапса был значимо выше, чем у пациентов без ХБП (0,6715 [0,4985; 0,8425] нг/мл против 0,311 [0,246; 0,478] нг/мл; $p=0,003$). Наблюдалась также тенденция к различию в уровнях $25(\text{OH})\text{D}_2$ ($p=0,093$) и иПТГ ($p=0,132$) между группами. Была также выявлена тенденция к различию в уровне иПТГ между пациентами с ампутациями в анамнезе и без них (51,52 [32,715; 80,48] пг/мл против 27,245 [21,93; 41,15] пг/мл; $p=0,071$).

Статистически значимых различий в изучаемых лабораторных параметрах между группами в зависимости от пола, типа СД, наличия рецидива ДНОАП, диабетической ретинопатии и автономной нейропатии выявлено не было.

Результаты анализа взаимосвязей представлены в Приложениях 2–8.

ОБСУЖДЕНИЕ

Настоящее исследование является первым, в котором проведен комплексный анализ метаболитов витамина D и маркеров костного ремоделирования у пациентов с ДНОАП (стопой Шарко). Полученные результаты свидетельствуют о многоуровневом нарушении метаболизма витамина D в данной популяции.

Метаболизм витамина D включает три основных этапа (рис. 1), каждый из которых осуществляется с участием ферментов системы цитохрома P450 (CYP). Для приобретения биологической активности витамин D последовательно подвергается двум реакциям гидроксирования: сначала с образованием $25(\text{OH})\text{D}_3$, а затем — активной формы, $1,25$ -дигидроксивитамина D ($1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$). Ключевым ферментом 25 -гидроксилирования является CYP2R1, а центральную роль в 1α -гидроксилировании выполняет CYP27B1. Оба метаболита, $25(\text{OH})\text{D}_3$ и $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$, катаболизируются под действием фермента CYP24A1. Дополнительный путь метаболизма связан с эпимеризацией гидроксильной группы 3 атома углерода, осуществляемой 3-эпимеразой. Образующийся в результате эпимер сохраняет способность служить субстратом для CYP27B1 и CYP24A1, однако его биологическая активность может быть снижена [14, 15].

Полученные в ходе исследования данные о высокой распространенности дефицита $25(\text{OH})\text{D}_3$ (64%, медиана 17,1 нг/мл) согласуются с ограниченными имеющимися данными у пациентов с СД и ДНОАП [16–18]. В отличие от предыдущих исследований, фокусирующихся на оценке только $25(\text{OH})\text{D}_3$, в проведенном исследовании впервые охарактеризован полный метаболический профиль витамина D у данной группы пациентов. Так, выявлен сочетанный дефицит как общего витамина D, так и его активной формы (18,6 [10,2; 44,25] пг/мл), что свидетельствует о выраженном нарушении его

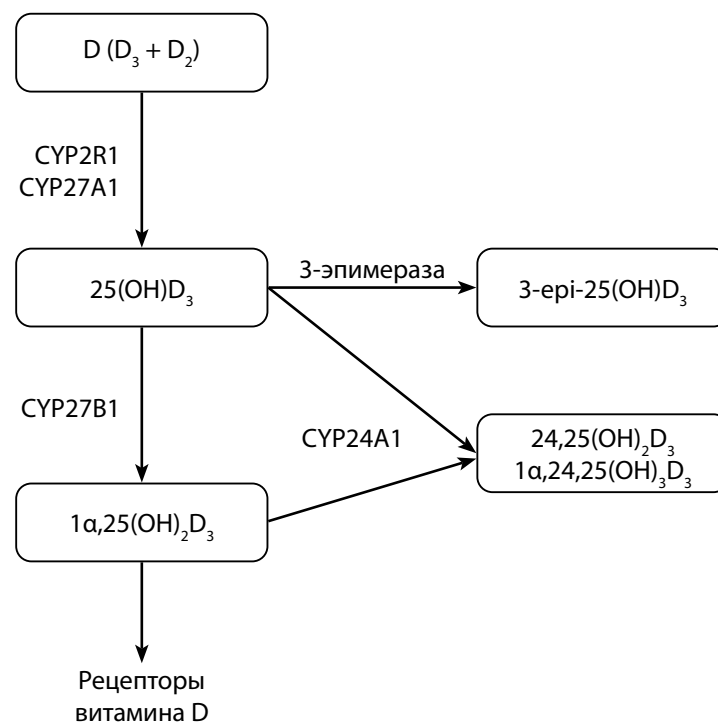


Рисунок 1. Схема метаболизма витамина D. Адаптировано из [23].

метаболизма, при котором компенсаторное усиление активации $25(\text{OH})\text{D}_3$ в $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ оказывается неэффективным или недостаточным. Данная картина усугубляется патологически низким уровнем катаболита $24,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ (1,2 нг/мл), что указывает на вовлечение и катаболического звена метаболизма витамина D и подтверждает системный характер дисрегуляции. Таким образом, при стопе Шарко наблюдается комплексное нарушение нескольких звеньев метаболической оси витамина D.

Основополагающим аспектом проведенного исследования стал поиск связей между метаболизмом витамина D и клинико-лабораторными показателями. Здесь следует отметить отсутствие статистически значимых корреляций уровней основных метаболитов витамина D с длительностью СД, степенью его компенсации (уровень HbA_{1c}), показателями липидного обмена (ЛПНП), а также с такими параметрами, как тип СД, наличие ретинопатии, автономной нейропатии или рецидива стопы Шарко. Это позволяет предположить, что выявленные нарушения метаболизма витамина D могут быть универсальным компонентом осложненного течения основного заболевания [19].

Выявленная в проведенном исследовании отрицательная корреляция между ИМТ и уровнем $3\text{-epi-}25(\text{OH})\text{D}_3$ ($R=-0,43$; $p=0,041$) свидетельствует о феномене депонирования жирорастворимого витамина D в жировой ткани [20, 21], а также дополняет имеющиеся данные по связи избыточной массы тела с дефицитом витамина D [22].

Наиболее значимым результатом в контексте костного метаболизма стало выявление статистически значимой взаимосвязи между наличием ХБП и уровнем костной резорбции. У пациентов с ХБП уровень маркера костной резорбции С-концевого телопептида коллагена 1 типа (β -кросслапс) был значимо выше (0,67 [0,50; 0,84] нг/мл против 0,31 [0,25; 0,48] нг/мл; $p=0,003$ соответственно). Это убедительно свидетельствует о том, что уремия и связанные с ХБП метаболические нарушения являются значимой причиной костной деструкции у пациентов с СД [23]. Проведение исследований по типу «случай-контроль» с группой пациентов с ХБП и без ДНОАП внесет ясность, усугубляет ли ХБП течение стопы Шарко. В работе Petrova и соавт. у пациентов с острой стадией ДНОАП при первичном обследовании отмечалось статистически значимое повышение сыровоточного уровня С-концевого телопептида коллагена 1 типа по сравнению с пациентами с СД без стопы Шарко и лицами без диабета, что свидетельствует об активации костной резорбции в острой фазе процесса [24].

Корреляционный анализ также выявил статистически значимую отрицательную корреляцию между МПК в шейке бедра и уровнем иПТГ ($R=-0,56$; $p=0,010$), а также между МПК в шейке бедра и уровнем скорректированного по альбумину кальция ($R=-0,50$; $p=0,016$). Отрицательная корреляция с иПТГ представляется ожидаемой, поскольку вторичный гиперпаратиреоз способствует усилению костной резорбции и, как следствие, уменьшению костной массы. Отрицательная связь со скорректированным кальцием менее очевидна, но может быть объяснена тем, что при более активном костном ремоделировании кальций мобилизуется из костной ткани в кровь, тогда как сама МПК снижается. При этом сыво-

роточный кальций не отражает напрямую костную массу, а характеризует состояние кальциевого гомеостаза. Данная картина отражает развитие вторичного гиперпаратиреоза на фоне как дефицита витамина D, так и ХБП, что приводит к усиленной потере кортикальной костной ткани [25]. Обнаруженные значимые отрицательные корреляции между МПК в поясничном отделе позвоночника и уровнями β -кросслапса ($R=-0,54$; $p=0,014$) и витамина B_{12} ($R=-0,57$; $p=0,018$), а также между МПК в шейке бедра и витамином B_{12} ($R=-0,57$; $p=0,017$) требуют дальнейшего изучения для понимания их биологической роли.

Выявленная отрицательная корреляция между длительностью инсулинотерапии и уровнем фолиевой кислоты ($R=-0,58$; $p=0,037$), а также установленный дефицит фолиевой кислоты у 33,3% пациентов позволяют предположить, что длительная инсулинотерапия может быть ассоциирована с повышенным риском развития фолатного дефицита. Данное наблюдение заслуживает внимания в контексте комплексного метаболического статуса пациентов и указывает на необходимость мониторинга уровня фолиевой кислоты в данной популяции [14].

Важно отметить, что ряд проверявшихся гипотез не достиг статистической значимости. Мы не обнаружили достоверных различий в профиле метаболитов витамина D между группами в зависимости от пола, типа СД, наличия рецидива стопы Шарко, наличия диабетической ретинопатии или диабетической автономной нейропатии. Кроме того, не было выявлено значимых корреляций между длительностью СД, длительностью течения стопы Шарко, уровнем HbA_{1c} и основными метаболитами витамина D. Это может свидетельствовать о том, что выявленные нарушения метаболизма витамина D являются общей характеристикой тяжелого осложненного течения диабета и связаны специфически с отдельными его клиническими проявлениями.

Ограничения исследования

Интерпретация результатов должна осуществляться с учетом ряда ограничений. Во-первых, экстраполяция полученных данных на общую популяцию пациентов со стопой Шарко может быть ограничена. Исследование проводилось на базе федерального центра, что предполагает отбор пациентов с наиболее тяжелым течением заболевания. Кроме того, относительно небольшой размер выборки, хотя и типичен для исследований этого редкого осложнения, мог ограничить статистическую мощность для выявления слабых и умеренных ассоциаций. Отдельно стоит отметить, что ввиду ретроспективного характера сбора данных не для всех пациентов были доступны полные наборы клинико-лабораторных показателей. Во-вторых, перекрестный дизайн исследования позволяет установить ассоциации, но не причинно-следственные связи. Для их установления необходимы проспективные исследования, а также рандомизированные контролируемые испытания (РКИ), оценивающие влияние коррекции уремии и метаболизма витамина D на течение ДНОАП. В-третьих, отсутствие контрольной группы (пациенты с СД без Шарко, сопоставимые по тяжести осложнений) не позволяет однозначно утверждать, что выявленные нарушения метаболизма специфичны именно для стопы Шарко, а не являются маркером терминальной стадии диабетических осложнений в целом.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Несмотря на ограничения, настоящее пилотное исследование впервые описывает комплексный портрет метаболизма витамина D, маркеров костного ремоделирования, а также уровень витамина B₁₂ и фолиевой кислоты у пациентов с ДНОАП (стопой Шарко). Наиболее важным клиническим аспектом проведенного исследования стала обнаруженная ассоциация между ХБП и значительным усилением костной резорбции. Этот факт позволяет рассматривать поражение почек как серьезный фактор, усугубляющий костную деструкцию при данном состоянии.

При этом выявленные нарушения метаболизма витамина D демонстрировали слабую связь с другими микрососудистыми осложнениями или показателями контроля диабета. Это может свидетельствовать о том, что дисбаланс метаболизма витамина D является самостоятельным звеном патогенеза ДНОАП и требует дальнейшего изучения.

Практическая значимость работы заключается в определении новых направлений для клинического наблюдения. Выявленные корреляции, такие как депонирование витамина D при ожирении и связь длительной инсулинотерапии с дефицитом фолатов, обосновывают необходимость целенаправленного нутритивного мониторинга и коррекции.

Полученные данные подчеркивают важность рутинного скрининга и активного восполнения дефицита ви-

тамина D и фолатов в комплексном ведении пациентов со стопой Шарко. Для подтверждения причинно-следственных связей и разработки оптимальных схем терапии необходимы дальнейшие проспективные исследования с включением контрольных групп.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Источники финансирования. Публикация подготовлена в рамках выполнения государственного задания Минздрава России на НИР № 124020700098-5.

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

Участие авторов. Ярославцева М.В. — разработка концепции и дизайна исследования, сбор материала, интерпретация данных, написание текста статьи; Пигарова Е.А. — разработка концепции исследования, внесение правок, существенно повышающих научную ценность статьи; Эль-Тарави Я.А., Эбаноидзе Л.Г., Катаева Д.А., Магеррамова С.Т. — сбор материала, написание текста статьи, статистическая обработка и интерпретация данных; Быченков Д.В., Иоутси В.А. — сбор материала, интерпретация данных, внесение правок, существенно повышающих научную ценность статьи; Галстян Г.Р. — разработка концепции исследования, внесение правок, существенно повышающих научную ценность статьи. Все авторы одобрили финальную версию статьи перед публикацией, выразили согласие нести ответственность за все аспекты работы, подразумевающую надлежащее изучение и решение вопросов, связанных с точностью или добросовестностью любой части работы.



Приложения доступны в электронной версии журнала на сайте www.dia-endojournals.ru.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

- Jansen RB, Svendsen OL. A review of bone metabolism and developments in medical treatment of the diabetic Charcot foot. *J Diabetes Complications*. 2018;32(7):708–712. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jdiacomp.2018.04.010>
- Roskopf AB, Loupatatzis C, Pfirrmann CWA, et al. The Charcot foot: a pictorial review. *Insights Imaging*. 2019;10(1):77. doi: <https://doi.org/10.1186/s13244-019-0768-9>
- Lehto S, Niskanen L, Suhonen M, et al. Medial artery calcification. A neglected harbinger of cardiovascular complications in non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 1996;16(8):978–983. doi: <https://doi.org/10.1161/01.atv.16.8.978>
- Wukich DK, Frykberg RG, Kavarthapu V. Charcot neuroarthropathy in persons with diabetes: It's time for a paradigm shift in our thinking. *Diabetes Metab Res Rev*. 2024;40(3):e3754. doi: <https://doi.org/10.1002/dmrr.3754>
- Argyropoulos M, Wynell-Mayow W, Johnson O, et al. Charcot neuro-osteoarthropathy: a review of key concepts and an evidence-based surgical management algorithm. *Front Clin Diabetes Healthc*. 5:1344359. doi: <https://doi.org/10.3389/fcdhc.2024.1344359>
- Greco T, Mascio A, Comisi C, et al. RANKL-RANK-OPG Pathway in Charcot Diabetic Foot: Pathophysiology and Clinical-Therapeutic Implications. *Int J Mol Sci*. 2023;24(3):3014. doi: <https://doi.org/10.3390/ijms24033014>
- Ярославцева М.В., Ульянова И.И., Галстян Г.Р., и др. Состояние системы остеопротегерин (OPG)/ лиганд рецептора-активатора ядерного фактора каппа В (RANKL) у пациентов с диабетической остеоартропатией и медиакальцинозом артерий нижних конечностей // *Остеопороз и остеопатии*. — 2008. — Т. 11. — №1. — С. 9–13. [Yaroslavtseva MV, Ulyanova IN, Galstyan GR, et al. Costoyanie sistemy osteoprotegerin (OPG) - ligand retseptora-aktivatora yadernogo faktora kappa-V (RANKL) u patsientov s diabeticheskoy osteoarthropatiey i mediakaltsinozom arteriy nizhnikh konechnostey. *Osteoporosis and Bone Diseases*. 2008;11(1):9–13. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.14341/osteo200819-13>
- Yammine K, Hayek F, Assi C. Is there an association between vitamin D and diabetic foot disease? A meta-analysis. *Wound Repair Regen*. 2020;28(1):90–96. doi: <https://doi.org/10.1111/wrr.12762>
- Jayedi A, Soltani S, Shab-Bidar S. Vitamin D status and all-cause mortality in patients with chronic kidney disease: A systematic review and dose-response meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab*. 2017;102(7):2136–2145. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2017-00105>
- Бреговский В.Б., Страхова Г.Ю., Оснач С.А., и др. Диабетическая нейроостеоартропатия: Междисциплинарный консенсус экспертов // *Сахарный диабет*. — 2026. — Т. 29. — №1 — С. 7–19. [Bregovskii VB, Strakhova GY, Osnach SA, et al. Diabetic neuroosteoarthropathy: an interdisciplinary expert consensus. *Diabetes mellitus*. 2026;29(1):7–19. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.14341/DM13428>
- Levey AS, Stevens LA, Schmid CH, et al. A New Equation to Estimate Glomerular Filtration Rate. *Ann Intern Med*. 2009;150(9):604–612. doi: <https://doi.org/10.7326/0003-4819-150-9-200905050-00006>
- Дедов И.И., Шестакова М.В., Сухарева О.Ю., и др. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом / Под редакцией И.И. Дедова, М.В. Шестаковой, О.Ю. Сухаревой. 12-й выпуск // *Сахарный диабет*. — 2025. — Т. 28. — №55. — С. 1–175. [Dedov II, Shestakova MV, Sukhareva OY, et al. Standards of Specialized Diabetes Care / Edited by Dedov II, Shestakova MV, Sukhareva OYU. 12th Edition. *Diabetes mellitus*. 2025;28(55):1–175. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.14341/DM202555>
- Usoltseva L, Ioutsi V, Panov Y, et al. Serum Vitamin D Metabolites by HPLC-MS/MS Combined with Differential Ion Mobility Spectrometry: Aspects of Sample Preparation without Derivatization. *Int J Mol Sci*. 2023;24(9):8111. doi: <https://doi.org/10.3390/ijms24098111>
- Bikle DD. Vitamin D metabolism, mechanism of action, and clinical applications. *Chem Biol*. 2014;21(3):319–329. doi: <https://doi.org/10.1016/j.chembiol.2013.12.016>

15. Пигарова Е.А., Петрушкина А.А. Неклассические эффекты витамина D // *Остеопороз и остеопатии*. — 2018. — Т. 20. — №3. — С. 90–101. [Pigarova EA, Petrushkina AA. Non-classical effects of vitamin D. *Osteoporosis and Bone Diseases*. 2017;20(3):90–101. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.14341/osteo2017390-101>
16. Hester T, Kavarthapu V. Etiology, Epidemiology, and Outcomes of Managing Charcot Arthropathy. *Foot Ankle Clin*. 2022;27(3):583–594. doi: <https://doi.org/10.1016/j.facl.2022.03.002>
17. Ababneh M, Al Ayed MY, Robert AA, et al. Micronutrient status in patients with diabetic foot ulcers: A cross-sectional study in Saudi Arabia. *J Family Med Prim Care*. 2024;13(1):356–362. doi: https://doi.org/10.4103/jfmpc.jfmpc_1109_23
18. Суплотова Л.А., Авдеева В.А., Пигарова Е.А., и др. Дефицит витамина D в России: первые результаты регистрового неинтервенционного исследования частоты дефицита и недостаточности витамина D в различных географических регионах страны // *Проблемы Эндокринологии*. — 2021. — Т. 67. — №2. — С. 84–92. [Suplotova LA, Avdeeva VA, Pigarova EA, et al. Vitamin D deficiency in Russia: the first results of a registered, non-interventional study of the frequency of vitamin D deficiency and insufficiency in various geographic regions of the country. *Problems of Endocrinology*. 2021;67(2):84–92. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.14341/probl12736>
19. Пигарова Е.А., Мазурина Н.В., Трошина Е.А. Витамин D в профилактике костных и метаболических нарушений // *Consilium Medicum*. — 2019. — Т. 21. — №4. — С. 84–90. [Pigarova EA, Mazurina NV, Troshina EA. Vitamin D in the prevention of bone and metabolic disorders. *Consilium Medicum*. 2019;21(4):84–90. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.26442/20751753.2019.4.190342>
20. Wortsman J, Matsuoka LY, Chen TC, et al. Decreased bioavailability of vitamin D in obesity. *Am J Clin Nutr*. 2000;72(3):690–693. doi: <https://doi.org/10.1093/ajcn/72.3.690>
21. Carrelli A, Bucovsky M, Horst R, et al. Vitamin D Storage in Adipose Tissue of Obese and Normal Weight Women. *J Bone Miner Res*. 2017;32(2):237–242. doi: <https://doi.org/10.1002/jbmr.2979>
22. Каронова Т.Л., Салухов В.В., Дзгоева Ф.Х., и др. Дефицит витамина D у пациентов с избыточной массой тела: современные стратегии и практические аспекты // *Проблемы Эндокринологии*. — 2025. — Т. 71. — №1. — С. 92–98. [Karonova TL, Salukhov VV, Dzgoeva FK, et al. Vitamin D deficiency in overweight patients: current strategies and practical aspects. *Problems of Endocrinology*. 2025;71(1):92–98. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.14341/probl13557-10823>
23. Petrova NL, Dew TK, Musto RL, et al. Inflammatory and bone turnover markers in a cross-sectional and prospective study of acute Charcot osteoarthropathy. *Diabet Med*. 2015;32(2):267–273. doi: <https://doi.org/10.1111/dme.12590>
24. Wei S, Pan X, Wei J. Relationship between bone turnover markers and renal disease in elderly patients with type 2 diabetes: a cross-sectional study. *BMC Endocr Disord*. 2024;24(1):179. doi: <https://doi.org/10.1186/s12902-024-01698-y>
25. Ketteler M, Evenepoel P, Holden RM, et al. Chronic kidney disease-mineral and bone disorder: conclusions from a Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Controversies Conference. *Kidney Int*. 2025;107(3):405–423. doi: <https://doi.org/10.1016/j.kint.2024.11.013>
26. Povaliaeva A, Bogdanov V, Pigarova E, et al. Impaired Vitamin D Metabolism in Hospitalized COVID-19 Patients. *Pharmaceuticals (Basel)*. 2022;15(8):906. doi: <https://doi.org/10.3390/ph15080906>

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]

***Эль-Тарави Ясмин Ахмед Али**, ординатор [**Iasmin A. El-Taravi**, MD, clinical resident]; адрес: Россия, 117292, Москва, ул. Дм. Ульянова, д. 11 [address: 11, Dm. Ulyanova street, 117292 Moscow, Russia]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4218-4456>; Researcher ID: GNW-6289-2022; Scopus Author ID: 57222549640; eLibrary SPIN: 5838-3273; e-mail: yasmineltaravi@gmail.com

Ярославцева Марианна Викторовна, к.м.н. [Marianna V. Yaroslavtseva, MD, PhD];

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3797-9788>; eLibrary SPIN: 9636-2614; e-mail: mariannaya79@mail.ru

Пигарова Екатерина Александровна, д.м.н. [Ekaterina A. Pigarova, MD, PhD];

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6539-466X>; eLibrary SPIN: 6912-6331; e-mail: kpigarova@gmail.com

Эбаноидзе Лаура Гогиевна, аспирант [Laura G. Ebanoidze, MD, PhD student];

ORCID: <https://orcid.org/0009-0002-3625-6289>; eLibrary SPIN: 4353-7915; e-mail: lauragogievna97@gmail.com

Катаева Дарья Альбертовна, ординатор [Daria A. Kataeva, MD, clinical resident];

ORCID: <https://orcid.org/0009-0006-2170-4957>; e-mail: dashakataeva27@yandex.ru

Магеррамова Сара Тофиковна, аспирант [Sara T. Magerramova, MD, PhD student];

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8860-8509>; eLibrary SPIN: 6694-2647; e-mail: sara.magerramova@mail.ru

Быченков Денис Владимирович, к.х.н. [Denis V. Bychenkov, PhD in Chemistry]; eLibrary SPIN: 5095-5722;

e-mail: bychenkov.denis@endocrincentr.ru

Иоутси Виталий Алексеевич, к.х.н. [Vitaly A. Ioutsi, PhD in Chemistry]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9002-1662>;

eLibrary SPIN: 9734-0997; e-mail: ioutsi.vitalij@endocrincentr.ru

Галстян Гагик Радикович, д.м.н., профессор, член-корр РАН [Gagik R. Galstyan, MD, PhD, Professor];

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6581-4521>; eLibrary SPIN: 9815-7509; e-mail: galstyangagik964@gmail.com

*Автор, ответственный за переписку / Corresponding author.

ЦИТИРОВАТЬ:

Ярославцева М.В., Пигарова Е.А., Эль-Тарави Я.А., Эбаноидзе Л.Г., Катаева Д.А., Магеррамова С.Т., Быченков Д.В., Иоутси В.А., Галстян Г.Р. Нарушения обмена витамина D и маркеров костного ремоделирования у пациентов с сахарным диабетом, осложненным диабетической нейроостеоартропатией (стопой Шарко) // *Сахарный диабет*. — 2026. — Т. 29. — №2. — С. 148–156. doi: <https://doi.org/10.14341/DM13431>

TO CITE THIS ARTICLE:

Yaroslavtseva MV, Pigarova EA, El-Taravi IA, Ebanoidze LG, Kataeva DA, Magerramova ST, Bychenkov DV, Ioutsi VA, Galstyan GR. Disturbances in vitamin D metabolism and bone turnover markers in patients with diabetes mellitus complicated by diabetic neuroosteoarthropathy (Charcot foot). *Diabetes Mellitus*. 2026;29(2):148–156. doi: <https://doi.org/10.14341/DM13431>