Остеопороз и сахарный диабет: современный взгляд на проблему

Молитвослова Н.А., Галстян Г.Р.

ФГБУ Эндокринологический научный центр, Москва
(директор — академик РАН и РАМН И.И.Дедов)

Взаимосвязь сахарного диабета (СД) с нарушениями костного метаболизма на сегодняшний день до конца не понята. В то время, как СД 1 типа (СД1) характеризуется снижением показателей минеральной плотности костей (МПК), при СД 2 типа (СД2) в ряде исследований снижения МПК не отмечается или имеются более высокие показатели по сравнению с контролем. В то же время при СД2, как и при СД1 имеется высокий риск переломов, что указывает на ухудшение «качества» кости при диабете. В настоящей статье рассматриваются различные механизмы повреждения костной ткани при СД, а также возможные причины различий в тяжести костных нарушений при СД1 и СД2. Учитывая высокий риск переломов костей стоп у пациентов с СД, отдельное внимание уделено дистальной нейропатии как возможному фактору, ухудшающему состояние костной ткани.

Ключевые слова: остеопороз, сахарный диабет, дистальная диабетическая полинейропатия

Osteoporosis and diabetes mellitus: a modern viewpoint

Molivoslovova N.A., Galstyan G.R.

Endocrinology Research Centre, Moscow, Russian Federation

The interrelationship between diabetes mellitus (DM) and bone disorder is still not fully understood. Whereas type 1 diabetes mellitus (T1DM) is characterized by decrease in bone density, a number of studies failed to discover such phenomenon in type 2 diabetes mellitus (T2DM), — or even uncovered some evidence for higher density, as measured against groups of control. At the very same time both types of DM are associated with elevated risk of bone fracture, which points out at some deterioration of bone tissue “quality”. Current article discusses various mechanisms of bone damaging in DM, as well as possible causes for difference in the severity of bone disorders, known between the two types of DM. Regarding higher risk of foot fracture in patients with DM, we specifically address distal polyneuropathy as a plausible factor for bone tissue deterioration.

Keywords: osteoporosis, diabetes mellitus, distal diabetic neuropathy

В связи с увеличением продолжительности жизни пациентов с сахарным диабетом (СД), проблема остеопороза у данной категории больных на сегодняшний день является крайне актуальной. Известно, что у пациентов с СД 1 типа (СД1), как у женщин, так и мужчин отмечается снижение минеральной плотности костей (МПК), следствием чего является высокий риск переломов [1, 2, 3]. В то же время у пациентов с СД 2 типа (СД2) данные о состоянии костной ткани и риске переломов являются противоречивыми [4, 5].

Во многих исследованиях отмечается снижение МПК, как у взрослых пациентов с СД, так и у детей [6].

По данным ряда проспективных исследований, у пациентов с СД1 выявляются более низкие показатели МПК в области бедра и поясничном отделе позвоночника по сравнению с контролем [1, 2, 3]. При проведении когортного исследования у женщин с СД1 отмечается увеличение риска перелома бедра в 12 раз по сравнению с женщинами без диабета [7].

Данные о риске переломов у пациентов с СД2, как уже говорилось, неоднозначны. В ряде исследований было выявлено почти 2-кратное увеличение риска перелома бедра у женщин с СД2 по сравнению с контролем [7]. В исследовании у женщин с СД2 старше 65 лет

было выявлено повышение риска перелома бедра и плечевой кости, несмотря на высокие показатели МПК у данной группы, а также отмечалась тенденция к увеличению риска перелома позвонков, предплечья и костей стоп [8]. В исследовании S. Yatuqi и соавт. выявили более низкие показатели МПК в проксимальном отделе бедра по сравнению с контролем [5]. А по данным популяционного исследования L.L. Lipscombe и соавт. у пациентов с СД2 обоих полов достоверно отмечается более высокий риск перелома бедра, по сравнению с контролем [9]. Однако, в ряде других исследований были выявлены высокие показатели МПК в позвонках без существенного увеличения риска переломов у мужчин и женщин с СД2 [10]. Также, T. Yamaguchi с соавт. при обследовании 187 пациентов с СД2 отметили более высокие показатели МПК в области шейки бедра и низкий риск перелома позвонков [4]. При проведении популяционного исследования, в котором участвовали 1964 пациента с СД2, было выявлено возрастание риска переломов только через 10 лет наблюдения, при этом не было выявлено корреляции ни с ожирением, ни с длительностью терапии [11]. К факторам, предрасполагающим к развитию остеопороза у больных с СД2, также были отнесены: возраст, наличие переломов в анамнезе и длительный

прием кортикостероидных препаратов, а протективными факторами были названы физическая активность и избыточная масса тела [11].

При сравнении же пациентов с СД1 и СД2 было выявлено, что МПК в области проксимального отдела бедра значительно ниже у пациентов с СД1 [3].

Несмотря на длительное изучение, механизмы, лежащие в основе поражения костной ткани при СД, до конца не понятны. Одним из ведущих факторов, нарушающих костный обмен, признана гипергликемия.

Однако имеется ряд противоречивых данных. Так, в исследовании ACCORD интенсификация гликемического контроля не увеличивала и не уменьшала как риск переломов, так и частоту падений у пациентов с СД2 [12]. В другом исследовании у детей с СД1 была выявлена корреляция между показателями МПК бедра и средним значением HbA_{1c} за весь период заболевания, в то время как с последним на момент исследования показателем HbA_{1c} корреляционной связи получено не было [6]. Подтверждением тому, что гипергликемия может являться ведущим патогенетическим фактором, служат результаты исследований, показавших стабилизацию и даже улучшение показателей МПК у больных с СД1 при достижении и сохранении в течение длительного времени удовлетворительных показателей гликемии [13].

В настоящее время активно изучается влияние гипергликемии на остеобласты и костный обмен в целом. Так, в исследовании на культуре остеобласт-подобных клеток MG63 было показано, что высокие концентрации глюкозы замедляют клеточный рост и минерализацию, а также экспрессию различных маркеров, таких как фактор транскрипции Runx-2, коллаген 1 типа, остеокальцин, остеоонектин и, наоборот, стимулируют экспрессию адипогенных факторов, а именно: рецептор, активируемый пролифератором пероксисом γ (PPAR- γ), адипоцит-специфичный белок aP2, резистин и адипсин [14].

При гистоморфометрическом анализе у мышей со стрептозотоцин-индуцированным диабетом отмечалось увеличение числа остеокластов и экспрессии остеокластогенных медиаторов, включая фактор некроза опухоли α (ФНО- α), макрофагальный колониестимулирующий фактор (M-CSF), лиганд рецептора-активатора ядерного фактора каппа В (RANKL) и сосудистый эндотелиальный фактор роста (VEGF)-А [15]. Более того, в костном мозге у мышей отсутствовала регуляция мРНК резистина, PPAR- γ и aP2, а также отмечалось увеличение количества адипоцитов, в то время как в других органах и тканях отмечалось уменьшение жировой ткани [16]. Таким образом, можно сделать вывод, что помимо прямого воздействия на функцию остеобластов, гипергликемия стимулирует накопление адипоцитов в костном мозге длинных трубчатых костей, что способствует уменьшению количества остеобластов, приводя в конечном итоге к истончению кортикального слоя.

Имеются данные о воздействии гипергликемии на предшественники эндотелиальных клеток (EPCs),

выстилающих стенки сосудов. Так, у мышей со стрептозотоцин-индуцированным диабетом отмечалось снижение количества циркулирующих EPCs, полученных из костного мозга, по сравнению с контролем [17]. Уменьшение количества циркулирующих EPCs может приводить к замедлению ангиогенеза, являющегося неотъемлемой составляющей восстановительных процессов в местах переломов [17]. Более того, при проведении механического теста на сгибание в трех точках выявили, что СД приводит к уменьшению ригидности кости, резистентности к сгибанию и слоому, т. е. тех параметров, по которым принято оценивать прочность кости или ее «качество» [18, 19]. Одним из возможных механизмов, приводящих к снижению прочности костной ткани, является повреждение волокон коллагена конечными продуктами гликирования [18]. Так, в эксперименте на мышцах была установлена обратная корреляционная связь между повышением уровня конечных продуктов гликирования и показателями МПК и прочностью кости [20].

Однако гипергликемия не может являться единственным фактором, объясняющим взаимосвязь СД с остеопорозом. В подобной ситуации мы наблюдали бы схожие показатели встречаемости поражения костной ткани при СД1 и СД2, в то время как большинство исследований указывают на большую распространенность остеопороза среди пациентов с СД1 [3]. Многие факторы рассматривались в качестве объяснений данных различий, в том числе инсулинотерапия, уровень эндогенного инсулина, возраст начала заболевания, показатели HbA_{1c} , однако причина так до конца и не установлена. При сравнении пациентов с СД1 и СД2 на инсулинотерапии был сделан вывод, что экзогенный инсулин не является фактором, негативно влияющим на показатель МПК [3]. В то же время, в исследовании С. Eller-Vainicher и соавт. у пациентов с СД1 высокие значения суточной дозы инсулина ассоциировались со снижением МПК [21].

В ряде других исследований у пациентов с СД2 не было выявлено связи между уровнем эндогенного инсулина и МПК [22], что, возможно, объясняется изменчивостью функции бета-клеток в течение заболевания.

Одним из объяснений различий в поражении костной ткани является более ранний дебют СД1, при котором, как правило, пациенты не успевают набрать пиковую костную массу, в отличие от СД2 [23]. Однако по сравнению с пациентами с СД2, пациенты с СД1 с дебютом заболевания после 30 лет все равно имели более низкие показатели МПК [3].

При СД1 важным фактором, влияющим на костный обмен, является дефицит ИРФ-1 и инсулина, который обладает остеогенным эффектом, стимулируя пролиферацию и дифференцировку остеобластов [24].

Были выдвинуты предположения и об аутоиммунном характере поражения костной ткани при СД1, основанные на наблюдении значительного снижения МПК уже в первые месяцы и годы после начала заболевания [25].

Таким образом, имеется значительное количество факторов, которые могут обуславливать различия в ха-

рактуре и степени костных нарушений при СД1 и СД2. Однако степень их участия и значимость требуют дальнейшего изучения.

Помимо гипергликемии, вегетативная дисфункция и нарушение в секреции лептина также опосредованно может вносить свой вклад в формирование остеопении при СД, так как известно о взаимозависимом влиянии симпатической нервной системы и лептина на костный обмен [26]. Конечный эффект стимулирующего симпатического воздействия на костную ткань зависит от распределения и активности различных подтипов адренорецепторов, экспрессируемых на поверхности остеобластов [27]. У мышей с модифицированными генами β 2-адренорецептора и рецептора лептина отмечалось увеличение костной массы по сравнению с контролем, в связи с чем было сделано предположение о стимулирующем влиянии β 2-агонистов и лептина на костную резорбцию [28]. В эксперименте на остеобласт-подобных клетках UMR106 было продемонстрировано снижение соотношения экспрессии RANKL и остеопротегерина под воздействием β 3-агониста, что указывает на то, что активация β 3-рецепторов оказывает протективный эффект в отношении костной резорбции [27]. Однако требуется дальнейшее изучение и подтверждение негативного влияния автономной нейропатии на костный обмен при СД.

Ряд данных также указывает, что нарушения в кинин-каликреиновой системе усиливают повреждение костной ткани при СД. Так, у диабетических мышей линии Akita, у которых отсутствовали рецепторы к брадикинину 1 и 2 типа, отмечалось выраженное прогрессирование осложнений диабета, таких как нефропатия и нейропатия, а также заметное уменьшение минерализации костной ткани [29].

Дефицит витамина D, наличие которого у больных с СД в настоящее время активно изучается, несомненно, играет роль в развитии остеопороза у данной группы больных. Известно, что витамин D играет крайне важную роль в поддержании костного метаболизма. Дефицит витамина D приводит к снижению показателей МПК, повышает риск переломов, а также приводит к мышечной слабости, увеличивая тем самым риск падений [30]. В исследовании Z.M. An и соавт. была выявлена корреляция между уровнем 25ОН витамина D и показателями МПК в поясничных позвонках и проксимальном отделе бедра у пациентов с СД [31]. Ряд исследований указывает, что у пациентов с СД1 и СД2 отмечается более низкий уровень витамина D по сравнению с контролем [32, 33], причем по данным исследования D.J. Di Cesar и соавт. у пациентов с СД2 дефицит витамина D более выраженный [34].

Особого внимания заслуживает обсуждение взаимосвязи остеопороза с осложнениями СД.

Снижение остроты зрения вследствие диабетической ретинопатии и катаракты значимо увеличивает риск падений у больных с СД, что, вероятнее всего, и объясняет выявленную взаимосвязь ретинопатии и риска переломов у пациентов с СД1 и СД2 обоих полов [35].

Диабетическая периферическая нейропатия, особенно осложненная наличием язвенных дефектов и ампутаций в анамнезе, также повышает риск падений вследствие нарушения координации и опорной функции нижних конечностей, а также повышает риск развития остеопороза за счет вынужденного малоподвижного образа жизни [36]. Однако в исследовании Vestergaard P. и соавт. было продемонстрировано, что диабетическая ретинопатия и нейропатия существенно не увеличивают риск переломов у пациентов с СД1 и СД2 [37]. В то же время, в ряде других исследований было подтверждено, что периферическая нейропатия является как значимым фактором риска падений [38], так и достоверно повышает риск низкотравматичных переломов у пациентов с СД2 [39].

Однако помимо увеличения риска падений диабетическая нейропатия, возможно, оказывает и прямое негативное воздействие на костную ткань. Так, у пациентов с СД1 наличие тяжелой нейропатии коррелировало со снижением МПК в трех отделах, по сравнению с группой СД1 без нейропатии и контролем [40]. В другом исследовании Forst T. и соавт. выявили, что у пациентов с СД1 периферическая нейропатия ассоциирована со снижением МПК в проксимальном отделе бедра и еще более выраженным снижением МПК в лучевой кости, в то время как взаимосвязь со снижением МПК в поясничном отделе позвоночника была статистически недостоверна [41]. В исследовании Strotmeyer E.S. и соавт. было продемонстрировано наличие корреляции между показателем МПК проксимального отдела бедра и снижением периферической чувствительности [42].

Вопрос о влиянии дистальной диабетической нейропатии на костный обмен в целом остается открытым. Однако, негативное влияние периферической нейропатии на состояние костей стоп не вызывает сомнений. Известно, что у пациентов с СД имеется высокий риск переломов костей стоп, что во многом объясняется наличием нейропатии [8]. Диабетическая остеоартропатия, являющаяся следствием тяжелой периферической деиннервации, сопровождается локальным остеопорозом в костях стоп [43], что еще раз указывает на взаимосвязь нейропатии с костным обменом.

Клеточные и молекулярные механизмы взаимодействия периферической нервной системы с костным метаболизмом до сих пор мало изучены. Вероятнее всего, негативный эффект диабетической нейропатии опосредован через дефицит нейропептидов, участвующих в регуляции костного обмена, из которых наиболее изученным является кальцитонин-ген-связанный пептид (CGRP). Известно, что CGRP стимулирует пролиферацию остеобластов, синтез факторов роста, цитокинов и волокон коллагена [44]. Также были выдвинуты предположения о возможном влиянии CGRP на функциональную активность и дифференцировку остеокластов, что подтверждается экспериментальными данными об ингибировании CGRP костной резорбции *in vitro* [45]. В экспериментах на животных моделях СД, осложненного нейропатией, наблюдалось угнетение секреции

СGRP в периферических нервных терминалях [46]. В исследовании J. La Fontaine и соавт. было продемонстрировано снижение уровня СGRP в костной ткани у пациентов с диабетической остеоартропатией [47]. Однако требуется проведение дальнейших исследований для уточнения роли СGRP и других нейропептидов в развитии и прогрессировании остеопороза у больных СД.

Учитывая, что гипергликемия на сегодняшний день признана основным патогенетическим фактором, негативно воздействующим на костную ткань при СД, адекватная сахароснижающая терапия может являться одной из мер профилактики остеопороза у пациентов с СД. Изучается также и возможное непосредственное воздействие сахароснижающих препаратов на костный метаболизм. Так, в исследовании *in vitro* на культуре мезенхимальных стволовых клеток костного мозга (предшественники остеобластов и адипоцитов), находящихся в среде с высоким содержанием глюкозы, введение инсулина вызывало повышение активности алкалин-фосфатазы, свидетельствующей о дифференцировке остеобластов [48]. При добавлении же к инсулину 17β-эстрадиола наблюдалось повышение продукции коллагена I типа [48]. Кроме того, инсулин стимулировал синтез протеогликанов, а также ингибировал продукцию оксида азота в хрящевой ткани *in vitro* и *in vivo* [49].

Имеются данные и о положительном влиянии метформина на костный обмен. Так, в исследовании на мышцах со стрептозотоцин-индуцированным диабетом терапия метформином вызывала усиление активности алкалин-фосфатазы, синтеза коллагена I типа, экспрессии остеокальцина и фактора транскрипции Runx2 [50]. В исследовании на культуре мезенхимальных стволовых клеток метформин частично нивелировал адипогенный эффект росиглитазона [50]. Остеогенный эффект выявлен также и у глимепирида, который стимулировал пролиферацию и дифференцировку остеобластов крыс *in vitro* [51]. Обратный эффект наблюдается у препаратов группы тиазолидиндионов, в частности у роси-

глитазона, который вызывает снижение активности алкалин-фосфатазы, замедление синтеза остеокальцина и N-терминального пропептида проколлагена I типа и таким образом негативно воздействует на костную ткань [52], что требует осторожного назначения препаратов данной группы.

Помимо сахароснижающей терапии, физическая активность, часто рекомендуемая пациентам с СД, особенно с СД2, возможно также играет роль в профилактике остеопороза. Так, имеются данные об улучшении микроциркуляции костной ткани при физических нагрузках. В исследовании на крысах регулярные физические тренировки привели к значительному увеличению васкуляризации бедренной кости по сравнению с малоподвижным контролем [53]. В исследовании у детей с СД1 регулярная физическая активность способствовала увеличению МПК в целом и в поясничном отделе позвоночника в частности [54]. Кроме того, регулярные тренировки повышают мышечную силу и улучшают координацию, что снижает риск падений и, как следствие, риск переломов [55].

Терапия остеопороза у пациентов с СД должна проводиться по тем же принципам, что и в общей популяции [56], за исключением пациентов с диабетической нефропатией, требующей специального давно и хорошо изученного подхода [57]. Однако следует отметить, что эффективность существующих схем терапии отдельно не изучалась у больных с СД и остеопорозом [56], кроме исследований, оценивавших эффективность бисфосфонатов при диабетической остеоартропатии [58].

Таким образом, на сегодняшний день патогенетические связи СД и остеопороза до конца не установлены. Однако улучшение гликемического контроля, умеренная физическая активность и предупреждение осложнений диабета несомненно являются профилактическими мерами в отношении переломов у пациентов с СД1 и СД2.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов, связанных с данной рукописью.

Список литературы

- Hamilton EJ, Rakic V, Davis WA, Chubb SA, Kamber N, Prince RL, Davis TM. Prevalence and predictors of osteopenia and osteoporosis in adults with type 1 diabetes. *Diabet Med.* 2009 Jan;26(1):45–52. DOI: 10.1111/j.1464-5491.2008.02608.x.
- Mastrandrea LD, Wactawski-Wende J, Donahue RP, Hovey KM, Clark A, Quattrin T. Young women with type 1 diabetes have lower bone mineral density that persists over time. *Diabetes Care.* 2008 Sep;31(9):1729–1735. DOI: 10.2337/dc07-2426.
- Tuominen JT, Impivaara O, Puukka P, Ronnema T. Bone mineral density in patients with type 1 and type 2 diabetes. *Diabetes Care.* 1999 Jul;22(7):1196–1200.
- Yamaguchi T, Kanazawa I, Yamamoto M, Kurioka S, Yamachi M, Yano S, Sugimoto T. Associations between components of the metabolic syndrome versus bone mineral density and vertebral fractures in patients with type 2 diabetes. *Bone.* 2009 Aug;45(2):174–179. DOI: 10.1016/j.bone.2009.05.003.
- Yaturu S, Humphrey S, Landry C, Jain SK. Decreased bone mineral density in men with metabolic syndrome alone and with type 2 diabetes. *Med Sci Monit.* 2009 Jan;15(1):CR5-9.
- Valerio G, del Puente A, Esposito-del Puente A, Buono P, Mozzillo E, Franzese A. The lumbar bone mineral density is affected by long-term poor metabolic control in adolescents with type 1 diabetes mellitus. *Horm Res.* 2002;58(6):266–272.
- Nicodemus KK, Folsom AR; Iowa Women's Health Study. Type 1 and type 2 diabetes and incident hip fractures in postmenopausal women. *Diabetes Care.* 2001 Jul;24(7):1192–1197.
- Schwartz AV, Sellmeyer DE, Ensrud KE, Cauley JA, Tabor HK, Schreiner PJ, Jamal SA, Black DM, Cummings SR; Study of Osteoporotic Features Research Group. Older women with diabetes have an increased risk of fracture: a prospective study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2001 Jan;86(1):32–38.
- 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 Apr;30(4):835–841.

10. Hirano Y, Kishimoto H, Hagino H, Teshima R: The change of bone mineral density in secondary osteoporosis and vertebral fracture incidence. *J Bone Miner Metab.* 1999;17(2):119–124.
11. Melton LJ 3rd, Leibson CL, Achenbach SJ, Therneau TM, Khosla S. Fracture risk in type 2 diabetes: update of a population-based study. *J Bone Miner Res.* 2008 Aug;23(8):1334–1342. DOI: 10.1359/jbmr.080323.
12. Schwartz AV, Margolis KL, Sellmeyer DE, Vittinghoff E, Ambrosius WT, Bonds DE, Josse RG, Schnall AM, Simmons DL, Hue TF, Palermo L, Hamilton BP, Green JB, Atkinson HH, O'Connor PJ, Force RW, Bauer DC. Intensive glycemic control is not associated with fractures or falls in the ACCORD randomized trial. *Diabetes Care.* 2012 Jul;35(7):1525–1531. DOI: 10.2337/dc11-2184.
13. Campos Pastor MM, Lopez-Ibarra PJ, Escobar-Jimenez F, Serrano Pardo MD, Garcia-Cervigon AG. Intensive insulin therapy and bone mineral density in type 1 diabetes mellitus: a prospective study. *Osteoporos Int.* 2000;11(5):455–459.
14. Wang W, Zhang X, Zheng J, Yang J. High glucose stimulates adipogenic and inhibits osteogenic differentiation in MG-63 cells through cAMP/protein kinase A/extracellular signal-regulated kinase pathway. *Mol Cell Biochem.* 2010 May;338(1–2):115–122. DOI: 10.1007/s11010-009-0344-6.
15. Kayal RA, Tsatsas D, Bauer MA, Allen B, Al-Sebaei MO, Kakar S, Leone CW, Morgan EF, Gerstenfeld LC, Einhorn TA, Graves DT. Diminished bone formation during diabetic fracture healing is related to the premature resorption of cartilage associated with increased osteoclast activity. *J Bone Miner Res.* 2007 Apr;22(4):560–568.
16. Botolin S, Faugere MC, Malluche H, Orth M, Meyer R, McCabe LR. Increased bone adiposity and peroxisomal proliferator-activated receptor- γ 2 expression in type I diabetic mice. *Endocrinology.* 2005 Aug;146(8):3622–3631.
17. Kang L, Chen Q, Wang L, Gao L, Meng K, Chen J, Ferro A, Xu B. Decreased mobilization of endothelial progenitor cells contributes to impaired neovascularization in diabetes. *Clin Exp Pharmacol Physiol.* 2009 Oct;36(10):e47–56. DOI: 10.1111/j.1440-1681.2009.05219.x.
18. Saito M, Marumo K. Collagen cross-links as a determinant of bone quality: a possible explanation for bone fragility in aging, osteoporosis, and diabetes mellitus. *Osteoporos Int.* 2010 Feb;21(2):195–214. DOI: 10.1007/s00198-009-1066-z.
19. Silva MJ, Brodt MD, Lynch MA, McKenzie JA, Tanouye KM, Nyman JS, Wang X. Type 1 diabetes in young rats leads to progressive trabecular bone loss, cessation of cortical bone growth, and diminished whole bone strength and fatigue life. *Bone Miner Res.* 2009 Sep;24(9):1618–27. DOI: 10.1359/jbmr.090316.
20. 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 Oct;17(10):1514–1523.
21. Eller-Vainicher C, Zhukouskaya VV, Tolkachev YV, Koritko SS, Cairoli E, Grossi E, Beck-Peccoz P, Chiodini L, Shepelkevich AP. Low Bone Mineral Density and Its Predictors in Type 1 Diabetic Patients Evaluated by the Classic Statistics and Artificial Neural Network Analysis. *Diabetes Care.* 2011 Oct;34(10):2186–2191. DOI: 10.2337/dc11-0764.
22. Haffner SM, Bauer RL. The association of obesity and glucose and insulin concentrations with bone density in premenopausal and postmenopausal women. *Metabolism.* 1993 Jun;42(6):735–758.
23. Adami S. Bone health in diabetes: considerations for clinical management. *Curr Med Res Opin.* 2009 May;25(5):1057–1072. DOI: 0.1185/03007990902801147.
24. Yang J, Zhang X, Wang W, Liu J. Insulin stimulates osteoblast proliferation and differentiation through ERK and PI3K in MG-63 cells. *Cell Biochem Funct.* 2010 Jun;28(4):334–341. DOI: 10.1002/cbf.1668.
25. Gunczler P, Lanes R, Paoli M, Martinis R, Villaroel O, Weisinger JR. Decreased bone mineral density and bone formation markers shortly after diagnosis of clinical type 1 diabetes mellitus. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2001 May;14(5):525–528.
26. Eleftheriou F. Regulation of bone remodeling by the central and peripheral nervous system. *Arch Biochem Biophys.* 2008 May 15;473(2):231–236. DOI: 10.1016/j.abb.2008.03.016.
27. Nuntapornsak A, Wongdee K, Thongbunchoo J, Krishnamra N, Charoenphandhu N. Changes in the mRNA expression of osteoblast-related genes in response to beta(3)-adrenergic agonist in UMR106 cells. *Cell Biochem Funct.* 2010 Jan;28(1):45–51. DOI: 10.1002/cbf.1617.
28. Shi Y, Yadav VK, Suda N, Liu XS, Guo XE, Myers MG Jr, Karsenty G. Dissociation of the neuronal regulation of bone mass and energy metabolism by leptin in vivo. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2008 Dec 23;105(51):20529–20533. DOI: 10.1073/pnas.0808701106.
29. Kakoki M, Sullivan KA, Backus C, Hayes JM, Oh SS, Hua K, Gasim AM, Tomita H, Grant R, Nossov SB, Kim HS, Jennette JC, Feldman EL, Smithies O. Lack of both bradykinin B1 and B2 receptors enhances nephropathy, neuropathy, and bone mineral loss in Akita diabetic mice. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2010 Jun 1;107(22):10190–10195. DOI: 10.1073/pnas.1005144107.
30. Zhang R, Naughton DP. Vitamin D in health and disease: Current perspectives. *Nutr J.* 2010 Dec 8;9:65. DOI: 10.1186/1475-2891-9-65.
31. An ZM, Huang MJ, Zhang M, Xiong ZY, Guo D. Relationship of 25(OH)VD with bone mass and other indicators in male patients with diabetes mellitus. *Sichuan Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban.* 2009 Jan;40(1):52–54.
32. Svoren BM, Volkening LK, Wood JR, Laffel LM. Significant vitamin D deficiency in youth with type 1 diabetes mellitus. *J Pediatr.* 2009 Jan;154(1):132–134. DOI: 10.1016/j.jpeds.2008.07.015.
33. Devaraj S, Yun JM, Duncan-Staley CR, Jialal I. Low vitamin D levels correlate with the proinflammatory state in type 1 diabetic subjects with and without microvascular complications. *Am J Clin Pathol.* 2011 Mar;135(3):429–433. DOI: 10.1309/AJCPJGZQX42BIAXL.
34. Di Cesar DJ, Ploutz-Snyder R, Weinstock RS, Moses AM. Vitamin D deficiency is more common in type 2 than in type 1 diabetes. *Diabetes Care.* 2006 Jan;29(1):174.
35. Ivers RQ, Cumming RG, Mitchell P, Peduto AJ; Blue Mountains Eye Study. Diabetes and risk of fracture: the Blue Mountains Eye Study. *Diabetes Care.* 2001 Jul;24(7):1198–1203.
36. Wallace C, Reiber GE, LeMaster J, Smith DG, Sullivan K, Hayes S, Vath C. Incidence of falls, risk factors for falls, and fall-related fractures in individuals with diabetes and a prior foot ulcer. *Diabetes Care.* 2002 Nov;25(11):1983–1986.
37. Vestergaard P, Rejnmark L, Mosekilde L. Diabetes and its complications and their relationship with risk of fractures in type 1 and type 2 diabetes. *Calcif Tissue Int.* 2009 Jan;84(1):45–55. DOI: 10.1007/s00223-008-9195-5. Epub 2008 Dec 9.
38. Patel S, Hyer S, Tweed K, Kerry S, Allan K, Rodin A, Barron J. Risk factors for fractures and falls in older women with type 2 diabetes mellitus. *Calcif Tissue Int.* 2008 Feb;82(2):87–91. DOI: 10.1007/s00223-007-9082-5.

39. Kim JH, Jung MH, Lee JM, Son HS, Cha BY, Chang SA. Diabetic peripheral neuropathy is highly associated with non-traumatic fractures in Korean patients with type 2 diabetes mellitus. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2012 Jul;77(1):51–55. DOI: 10.1111/j.1365-2265.2011.04222.x.
40. Rix M, Andreassen H, Eskildsen P. Impact of peripheral neuropathy on bone density in patients with type 1 diabetes. *Diabetes Care*. 1999 May;22(5):827–831.
41. Forst T, Pftzner A, Kann P, Schehler B, Lobmann R, Schafer H, Andreas J, Bockisch A, Beyer J. Peripheral osteopenia in adult patients with insulin-dependent diabetes mellitus. *Diabet Med*. 1995 Oct;12(10):874–879.
42. Strotmeyer ES, Cauley JA, Schwartz AV, de Rekeneire N, Resnick HE, Zmuda JM, Shorr RI, Tyllavsky FA, Vinik AI, Harris TB, Newman AB. Reduced peripheral nerve function is related to lower hip BMD and calcaneal QUS in older white and black adults: the Health, Aging, and Body Composition Study. *J Bone Miner Res*. 2006 Nov;21(11):1803–1810.
43. Young MJ, Marshall A, Adams JE, Selby PL, Boulton AJ. Osteopenia, neurological dysfunction, and the development of Charcot neuroarthropathy. *Diabetes Care*. 1995 Jan;18(1):34–38.
44. Vignery A, McCarthy TL. The neuropeptide calcitonin gene-related peptide stimulates insulin-like growth factor I production by primary fetal rat osteoblasts. *Bone*. 1996 Apr;18(4):331–335.
45. Akopian A, Demulder A, Ouriaghli F, Corazza F, Fondu P, Bergmann P. Effects of CGRP on human osteoclast-like cell formation: a possible connection with the bone loss in neurological disorders? *Peptides*. 2000 Apr;21(4):559–564.
46. Yiang Y, Nyengaard JD, Zhang JS, Jakobsen J. Selective loss of calcitonin gene-related peptide-expressing primary sensory neurons of the a-cell phenotype in early and experimental diabetes. *Diabetes*. 2004 Oct;53(10):2669–2675.
47. La Fontaine J, Harkless LB, Sylvia VL, Carnes D, Heim-Hall J, Jude E. Levels of endothelial nitric oxide synthase and calcitonin gene-related peptide in the Charcot foot: a pilot study. *J Foot Ankle Surg*. 2008 Sep–Oct;47(5):424–429. DOI: 10.1053/j.jfas.2008.05.009.
48. Gopalakrishnan V, Vignesh RC, Arunakaran J, Aruldas MM, Srinivasan N. Effects of glucose and its modulation by insulin and estradiol on BMSC differentiation into osteoblastic lineages. *Biochem Cell Biol*. 2006 Feb;84(1):93–101.
49. Cai L, Okumu FW, Cleland JL, Beresini M, Hogue D, Lin Z, Filvaroff EH. A slow release formulation of insulin as a treatment for osteoarthritis. *Osteoarthritis Cartilage*. 2002 Sep;10(9):692–706.
50. Molinuevo MS, Schurman L, McCarthy AD, Cortizo AM, Tolosa MJ, Gangoiti MV, Arnol V, Sedlinsky C. Effect of metformin on bone marrow progenitor cell differentiation: in vivo and in vitro studies. *J Bone Miner Res*. 2010 Feb;25(2):211–221. DOI: 10.1359/jbmr.090732.
51. Ma P, Gu B, Ma J, E L, Wu X, Cao J, Liu H. Glimepiride induces proliferation and differentiation of rat osteoblasts via the PI3-kinase/Akt pathway. *Metabolism*. 2010 Mar;59(3):359–366. DOI: 10.1016/j.metabol.2009.08.003.
52. Debais F. Thiazolidinediones: antidiabetic agents with effects on bone. *Joint Bone Spine*. 2009 May;76(3):221–223. DOI: 10.1016/j.jbspin.2009.01.005.
53. Viboolvorakul S, Niimi H, Wongeak-in N, Eksakulka S, Patumraj S. Increased capillary vascularity in the femur of aged rats by exercise training. *Microvasc Res*. 2009 Dec;78(3):459–463. DOI: 10.1016/j.mvr.2009.07.003.
54. Maggio AB, Rizzoli RR, Marchand LM, Ferrari S, Beghetti M, Farpour-Lambert NJ. Physical activity increases bone mineral density in children with type 1 diabetes. *Med Sci Sports Exerc*. 2012 Jul;44(7):1206–1211. DOI: 10.1249/MSS.0b013e3182496a25.
55. Russo CR. The effects of exercise on bone. Basic concepts and implications for the prevention of fractures. *Clin Cases Miner Bone Metab*. 2009 Sep;6(3):223–228.
56. Brown SA, Sharpless JL. Osteoporosis: an under-appreciated complication of diabetes. *Clin. Diabetes*. 2004; (22):10–20.
57. Elder G. Pathophysiology and recent advances in the management of renal osteodystrophy. *J Bone Miner Res*. 2002 Dec;17(12):2094–2105.
58. Richard JL, Almasri M, Schuldiner S. Treatment of acute Charcot foot with bisphosphonates: a systematic review of the literature. *Diabetologia*. 2012 May;55(5):1258–1264. DOI: 10.1007/s00125-012-2507-3.

Молитвословова Наталья Александровна
Галстян Гагик Радикович

аспирант, ФГБУ Эндокринологический научный центр, Москва
д.м.н., проф., зав. отделением диабетической стопы, ФГБУ Эндокринологический
научный центр, Москва
E-mail: foot@endocrincentr.ru