

**Г. М. НУРУЛЛИНА¹, Г. И. АХМАДУЛЛИНА¹, О. В. КРАСНОПЕРОВА², М. М. АЛЕКСЕЕВА²,
О. В. АЛЕКСАНДРОВА², А. В. ЧЕРНОВА²**

ФАКТОРЫ РИСКА НИЗКОЭНЕРГЕТИЧЕСКИХ ПЕРЕЛОМОВ У ПАЦИЕНТОВ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2 ТИПА

¹ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования "Ижевская государственная медицинская академия" Министерства здравоохранения Российской Федерации, ул. Коммунаров, 281, г. Ижевск, республика Удмуртия, Россия, 426034.

² Бюджетное учреждение здравоохранения Удмуртской республики "Первая республиканская клиническая больница Министерства здравоохранения Удмуртской республики", ул. Воткинское шоссе, 57, г. Ижевск, республика Удмуртия, Россия, 426000.

АННОТАЦИЯ

Остеопороз – это метаболическое заболевание костной ткани, которое характеризуется нарушением качественных (изменение микроархитектоники) и количественных характеристик (снижение костной массы) скелета, и вследствие этого – низкоэнергетическими переломами. Медико-социальное значение остеопороза обусловлено его последствиями: переломами шейки бедра, тел позвонков, лучевой кости и других крупных костей скелета, что приводит к снижению качества жизни пациентов и влечет за собой значительные финансовые затраты на лечение и реабилитацию.

Во всех странах мира, в том числе в Российской Федерации, отмечается значительный рост распространенности сахарного диабета (СД). Длительное время СД и остеопороз рассматривались как отдельные заболевания. Во многих проспективных масштабных исследованиях было доказано, что пациенты с СД2 имеют больший риск падений и развития переломов, нежели в общей популяции.

Несмотря на повышение риска переломов у пациентов с диабетом, стратификация риска у этих пациентов по-прежнему отсутствует. Связь между классическими факторами риска остеопоротических переломов (таких как хронический прием глюкокортикоидов, употребление алкоголя или табака и т. д.) и возникновением переломов аналогична у пациентов как с СД 2, так и без него. Однако необходимо учитывать другие факторы, характерные для СД.

Специфическими факторами риска переломов у пациентов с СД являются: продолжительность диабета более 10 лет, декомпенсация диабета, тяжесть диабета, ожирение, частота падений, гипогликемии, инсулинотерапия, терапия тиазолидиндионами, эксенатидом, препаратами сульфонилмочевины и, возможно, канаглифлозином, снижение 25 (ОН) витамина D, функциональный гипопаратиреоз, повышение склеростина, пентозидина, снижение минеральной плотности кости (МПК) бедра.

Ключевые слова: остеопороз, сахарный диабет 2 типа, низкоэнергетические переломы

Для цитирования: Нуруллина Г.М., Ахмадуллина Г.И., Красноперова О.В., Алексеева М.М., Александрова О.В., Чернова А.В. Факторы риска низкоэнергетических переломов у пациентов с сахарным диабетом 2 типа. *Кубанский научный медицинский вестник*. 2018; 25(4): 115-123. DOI: 10.25207 / 1608-6228-2018-25-4-115-123

For citation: Nurullina G.M., Akhmadullina G.I., Krasnoperova O.V., Alekseeva M.M., Aleksandrova O.V., Chernova A.V. Risk factors of low-energy fractures in patients with type 2 diabetes mellitus. *Kubanskij nauchnyj medicinskij vestnik*. 2017; 25(4): 115-123. (In Russ., English abstract). DOI: 10.25207 / 1608-6228-2018-25-4-115-123

**G. M. NURULLINA¹, G. I. AKHMADULLINA¹, O. V. KRASNOPEROVA², M. M. ALEKSEEVA²,
O. V. ALEKSANDROVA², A. V. CHERNOVA².**

RISK FACTORS OF LOW-ENERGY FRACTURES IN PATIENTS WITH TYPE 2 DIABETES MELLITUS

¹ Izhevsk State Medical Academy, Kommunarov Street, 281, Izhevsk, Russia, 426034.

² The first republican clinical hospital MZ UR, Votkinskoe shosse Street, 57, Izhevsk, Russia, 426000.

ABSTRACT

Osteoporosis is a metabolic disease of the bone tissue, which is characterized by a violation of the qualitative (microarchitecture change) and quantitative characteristics (decreased bone mass) of the skeleton, and, as a result, low-energy fractures. The medical and social significance of osteoporosis is due to its consequences: fractures of the femoral neck, vertebral bodies, radius and other large bones of the skeleton, which significantly reduces the quality of patients' lives and entails significant financial costs for treatment and rehabilitation.

Prevalence of diabetes mellitus (DM) significantly increases in all countries of the world, including the Russian Federation. Diabetes and osteoporosis were considered to be individual diseases for a long time. In many prospective large-scale studies it was proved that patients with T2DM have a greater risk of falls and fractures in contrast with the overall population. Despite the increased risk of fractures in diabetic patients, there is still no risk stratification in these patients. The link between the classic risk factors of osteoporotic fractures (such as chronic intake of glucocorticoids, use of alcohol, tobacco, etc.) and the occurrence of fractures is similar in patients with both T2DM and without it. However, it is necessary to take into account other characteristics of diabetes.

The specific risk factors of fractures in T2DM patients are duration of the diabetes for more than 10 years, diabetes decompensation, the severity of diabetes, obesity, the frequency of falls, hypoglycemia, insulin, thiazolidinedione, exenatide, sulfonyleureas, canagliflozin therapy, and, most likely, the reduction of 25 (OH) vitamin D, functional hypoparathyroidism, the increase of sclerostin, pentosidine, decreased bone mineral density (BMD) of the hip.

Keywords: osteoporosis, type 2 diabetes mellitus, low-energy fractures

Введение

Остеопороз – метаболическое заболевание костной ткани, которое характеризуется нарушением качественных (изменение микроархитектоники) и количественных характеристик (снижение костной массы) скелета, и вследствие этого низкоэнергетическими переломами [1]. Количество больных остеопорозом неуклонно увеличивается из-за старения общества. В мире около 200 миллионов человек, страдающих остеопорозом, и приблизительно 8,9 миллионов переломов являются низкоэнергетическими [2]. В Российской Федерации остеопороз диагностируется у 27% мужчин и 34% женщин в возрасте 50 лет и старше. Медико-социальное значение остеопороза обусловлено его последствиями: переломами шейки бедра, тел позвонков, лучевой кости и других крупных костей скелета, что приводит к значительному снижению качества жизни пациентов и влечет за собой значительные финансовые затраты на лечение и реабилитацию [3].

Во всех странах мира, в том числе в Российской Федерации (РФ), наблюдается значительный рост распространенности сахарного диабета (СД). По сведениям федерального регистра СД в РФ на диспансерном учете состояло на окончание 2016 г. 4,35 млн. человек, из них 4 млн. пациенты с сахарным диабетом 2 типа (СД2). Поскольку в федеральном регистре учитываются только зарегистрированные и выявленные случаи заболевания, то реальное количество больных сахарным диабетом остается недооцененным. По результатам масштабного эпидемиологического исследования NATION подтверждается, что выявляется только 50% случаев СД 2 типа, соответственно действительная численность больных СД в России составляет не менее 8-9 млн. человек, то есть около 6% от населения РФ [4].

Долгое время СД2 и остеопороз рассматривались как отдельные заболевания. Во многих проспективных масштабных исследованиях было доказано, что пациенты с СД2 имеют больший риск падений и развития переломов, нежели в популяции [5, 6, 7].

В проспективном исследовании Study of Osteoporotic Fractures (SOF) было выявлено уве-

личение относительного риска (ОР) переломов бедра (ОР=1,82) и проксимального отдела плечевой кости (ОР=1,94) у женщин с СД2 [7]. В большом обсервационном исследовании СД2 был ассоциирован с повышением риска любого перелома (отношение шансов (ОШ) = 1,2 для СД2) и переломов бедра (ОШ=1,4 для СД2). СД2 был также ассоциирован с увеличением риска переломов лучевой кости (ОР=1,2) [8]. Так, по данным мета-анализа 2007 года, риск перелома бедра по сравнению с контролем без диабета были увеличен в 1,4 раза при СД2 [5].

Факторы риска низкоэнергетических переломов у пациентов с сахарным диабетом 2 типа

Несмотря на повышение риска переломов у пациентов с диабетом, стратификация риска у этих пациентов по-прежнему отсутствует. Связь между классическими факторами риска остеопоротических переломов (таких как хронический прием глюкокортикоидов, употребление алкоголя или табака и т. д.) и возникновением переломов аналогична у пациентов как с СД 2, так и без него [9]. Однако необходимо учитывать другие факторы, характерные для СД.

Продолжительность диабета более 10 лет значительно повышает риск всех переломов [10], в том числе и риск перелома бедра [11]. Кроме того, декомпенсация диабета (уровни Hb A1c \geq 7,5%), независимо от продолжительности диабета, повышает риск перелома [12].

Ожирение повышает риск перелома как у мужчин [13], так и у женщин [14]. Многие пациенты с СД2 страдают ожирением, что может дополнительно увеличивать риск перелома. При анализе 4909 женщин в постменопаузе регистров остеопороза ROIS/ EMEROS с 2009 по 2016 годы выявлено достоверное повышение отношения шансов возникновения остеопороза (с поправкой на возраст, физическую активность и использование лекарств, которые, как известно, увеличивают риск переломов) у пациентов с СД (1 и 2 типов) и ожирением: 1,39 (95% ДИ: 1,05-1,83) и 1,46 (95% ДИ: 1,20-1,78), соответственно [15].

В 2003–2005 гг. обследована репрезентативная

популяционная выборка жителей г. Новосибирска в возрасте 45-69 лет – 9360 человек (российская когорта проекта HAPIEE). Всего в анализ вошло 7519 человек в возрасте от 50 до 69 лет (среди женщин включены только женщины в постменопаузе). В исследуемой популяции женщины падали и указывали на низкоэнергетический перелом чаще, чем мужчины. У женщин с СД переломы возникали при более высоких значениях индекса массы тела ($31,5 \pm 5,5$), объема талии ($98,7 \pm 10,5$) в отличие от лиц без нарушений углеводного обмена [16]. У 511 женщин с сахарным диабетом 2 типа в постменопаузе длительность менопаузы в подгруппе с переломами в результате падения была также достоверно выше по сравнению с группой женщин, у которых при наличии падений в анамнезе перелом не развился [17].

Падения в анамнезе имеют особое значение для пациентов с СД2. Пациенты с переломами чаще сообщают об эпизодах падений, имеют более низкие физические характеристики, у них чаще встречается периферическая полинейропатия [18]. У пожилых пациентов с СД2 падения происходят более часто по сравнению с пожилыми людьми без диабета [19]. Женщины с декомпенсацией сахарного диабета и проблемами с мобильностью особенно подвержены риску падений [20]. Осложнения СД, вызывающие неврологические, зрительные и когнитивные нарушения, также ассоциированы с увеличением риска падений [21].

Влияние осложнений на риск переломов обсуждается. В Роттердамском исследовании у лиц старше 55 лет с СД2 и с нарушенной толерантностью к углеводам были более высокие значения МПК по сравнению с контрольной группой, однако у пациентов с нарушенной толерантностью к углеводам риск перелома был более низкий [22]. Кроме того, у пациентов с нарушением глюкозы натощак не доказано повышение риска перелома [18]. Таким образом, предполагается, что хронические осложнения СД или его декомпенсация, вероятно, повышают вероятность возникновения переломов. В некоторых исследованиях риск переломов был действительно выше при наличии хронических осложнений диабета [5, 23]. Выявлено, что диабетическая полинейропатия может быть причиной падений [21] и что наличие диабетической ретинопатии повышает риск переломов [24]. В одном исследовании было изучено влияние степени тяжести сахарного диабета, оцененной и градированной с помощью инструмента DCSI (Diabetes Complication Severity Index – индекс тяжести осложнений диабета) на риск перелома бедра. В данном исследовании приняли участие 92 пациента с СД2, среди которых у 15 были зарегистрированы переломы бедра в период с 2006 по 2015 г.

У пациентов с $DCSI > 3$ был достоверно более высокий риск перелома бедра по сравнению с $DCSI \leq 1$ [25].

Опубликованные результаты клинического исследования TECOS показали, что терапия инсулином связана с повышением риска возникновения основных остеопоротических переломов (бедро, позвоночника и лучевой кости) [26]. В последнем мета-анализе выявлено, что инсулинотерапия у пациентов с сахарным диабетом 2 типа была связана с повышением риска перелома, суммарный относительный риск составил 1,52 (95% ДИ: 1,42-1,61) [27]. При наличии инсулинотерапии возникает увеличение риска падений из-за повышения частоты гипогликемий. К тому же инсулин, в основном, назначается пациентам, у которых длительное время наблюдается декомпенсация СД2, что приводит к ухудшению качества костной ткани и повышению риска переломов [19]. Результаты исследования показали, что женщины с СД2, в лечении которых использовался инсулин, имели более быструю потерю МПК шейки бедренной кости по сравнению с женщинами с СД2, у которых не было инсулинотерапии [28].

В исследовании FRAILCO было выявлено, что наличие в лечении инсулина у пациентов с СД2 значительно увеличило риск перелома бедра по сравнению с лицами, не страдающими диабетом. У пациентов с СД2 без приема любых сахароснижающих препаратов фактически было снижение риска перелома бедра, несмотря на повышение коморбидности [29].

Для препаратов сульфонилмочевины данные противоречивы. В большом исследовании (в которое было включено почти 125 000 пациентов с диабетом), снижение риска переломов шейки бедра было связано с использованием препаратов сульфонилмочевины (глибенкламида, толбутамида, глипизида, гликлазида, глимепирида) (без изменения риска перелома бедра, позвоночника, или предплечья при использовании инсулина или других пероральных сахароснижающих лекарств) [8]. В другом исследовании было доказано, что использование препаратов группы сульфонилмочевины было связано с повышением риска перелома бедра ($ОШ = 1,46$), особенно у пациентов при наличии гипогликемий при лечении ($ОШ = 2,42$) [30]. В недавнем исследовании Vianna AGD et al. утверждается, что при применении гликлазида модифицированного высвобождения не изменяется концентрация костных маркеров и МПК [31]. Существующие данные подтверждают, что препараты сульфонилмочевины имеют нейтральное или минимальное влияние относительно МПК, и повышение риска переломов при их применении связано с риском падения у пожилых людей из-за гипогликемий.

Клинические данные свидетельствуют о том, что препараты группы тиазолидиндионов вызывают потерю костной массы и увеличивают риск переломов [32, 33]. Риск переломов ассоциируется с продолжительностью лечения. Пиоглитазон повышает риск переломов в большей степени по

сравнению с росиглитазоном, особенно у мужчин [34]. Обсервационное исследование, основанное на базе данных клинической практики (General Practice Research Database – GPRD) выявило, что продолжительность лечения и терапия препаратами группы тиазолидиндионов ассоциированы с достоверным увеличением переломов позвоночника независимо от пола и возраста пациентов [35]. В нескольких исследованиях было высказано предположение, что влияние тиазолидиндионов на костную ткань – класс-эффект. Женщины и пожилые люди, у которых в анамнезе был предшествующий прием тиазолидиндионов, имели более высокий риск потери костной массы и переломов [36]. Снижение МПК объясняется механизмом активацией PPAR γ , которые являются мишенью этих сахароснижающих препаратов, что приводит к постоянной конверсии остеобластов в адипоциты, также повышению остеокластогенеза [33].

Недавнее исследование выявило, что после 80-недельного лечения комбинированной терапией росиглитазоном и метформинном у пациентов достоверно снизилась МПК в поясничном отделе позвоночника и бедра, в то время как монотерапия метформинном не повлияла на костную массу [36]. В исследовании ADOPT не было обнаружено снижение риска переломов при лечении метформинном [32]. Результаты исследований *in vitro* и на животных показали, что метформин положительно влияет на дифференцировку остеобластов путем активации Runx2 транскрипционного фактора через каскад AMФК/USF-1/SHP. Метформин негативно влияет на дифференцировку остеокластов вследствие уменьшения RANKL и увеличения уровней ОПГ [37, 38]. Метформин может увеличивать минеральную плотность кости и уменьшать трабекулярную разреженность у крыс с овариэктомией [38]. Существующие данные подтверждают гипотезу о том, что метформин оказывает нейтральное воздействие на МПК и риск переломов.

Лираглутид, агонист рецептора GLP-1 (AP GLP-1), увеличивает объем и толщину, количество трабекул, МПК у крыс, о чем свидетельствовали результаты микро-КТ [39]. Терапия эксенатидом в течение 44 недель у 36 пациентов с СД2 не оказала влияния на МПК [40]. Li et al. выявили, что 24-недельное лечение эксенатидом не повлияло на маркеры костного обмена или МПК [41]. Недавний мета-анализ продемонстрировал противоречивую информацию о риске переломов для AP GLP-1, отношение шансов составило 0,38 у пациентов, получающих терапию лираглутидом, и 2,09 – на лечении эксенатидом [42]. Driessen et al. в популяционном исследовании пришли к выводу, что у пациентов, в лечении которых был AP GLP-1, не происходило снижение риска перелома [43].

Рецепторы GIP обнаружены на остеобластах и остеокластах. Активация рецепторов GIP на остеобластах приводит к повышению синтеза коллагена 1 типа и увеличению активности щелочной

фосфатазы, что свидетельствует об анаболическом эффекте. На остеокластах активация рецепторов GIP может ингибировать резорбтивную активность, о чем свидетельствует подавление экспрессии некоторых маркеров дифференцировки остеокластов [44]. Недавно было выявлено, что GLP-1 рецепторы экспрессируются на остеобластах, обуславливая анаболический эффект на костное ремоделирование [45], тогда как рецепторы для GLP-2 были обнаружены на остеокластах, вызывая редукцию костной резорбции [46].

В период поступления нутриентов костный метаболизм сдвигается в сторону костеобразования, в то время как костная резорбция повышается при недостатке энергии и питательных веществ [44]. GIP, и возможно GLP-1 и GLP-2, могут связывать прием пищи с подавлением резорбции кости и стимуляцией костного формирования. Это взаимодействие, возможно, обусловлено тем, что остеобласты и остеокласты экспрессируют рецепторы для инкретинов, которые регулируют метаболизм костей [47].

Wnt/ β -catenin – сигнализация вовлечена в данный процесс, т.к. склеростин – белок, продуцируемый зрелыми остеоцитами, ингибируется агонистами рецептора GLP-1 [48]. Кроме того, С-клетки щитовидной железы экспрессируют рецепторы GLP-1, и их активация индуцирует высвобождение кальцитонина и, следовательно, косвенно ингибирует резорбцию кости [48]. В целом, они приводят к увеличению внутриклеточного уровня кальция, активности щелочной фосфатазы и экспрессии коллагена 1 типа, что в конечном итоге увеличивает костную массу [49].

В многочисленных исследованиях *in vitro* и на животных высказывается предположение о потенциальной роли кишечных гормонов в регуляции костного обмена. Указывается, что GLP-2 действует как антирезорбтивный гормон, в то время как GIP может действовать как антирезорбтивный и анаболический гормон на кость, защищая остеобласты от апоптоза [44]. В остеокластах GIP ингибирует ПТГ – индуцированную резорбцию кости. У нокаутных мышей по GIP-рецептору (GIPR) (GIPR – / -) выявлена низкая МПК из-за увеличения костной резорбции и уменьшения костеобразования, наряду с потерей костной массой и измененной микроархитектурой. Кроме того, нокаутные мыши имели сниженные уровни сывороточных маркеров образования костей, включая остеокальцин и щелочную фосфатазу [50]. Однако у людей имеются ограниченные сведения об эффектах GIP на метаболизм костей.

Yamada et al. выявили, что у нокаутных мышей по рецептору GLP-1 регистрировалась остеопения и снижение прочности костей из-за увеличения костной резорбции. Кроме того, анализ *in vitro* выявил, что сигнализация рецептора GLP-1 косвенно участвует в контроле резорбции кости через кальцитонин-зависимый путь [51].

Предыдущие исследования на животных продемонстрировали, что агонисты GLP-1, имитируя физиологические действия нативного GLP-1, влияют на ось жировая ткань-кость, сдвигая дифференцировку мезенхимальных стволовых клеток в сторону остеобластов, что приводит к увеличению костеобразования и снижению резорбции кости [52].

В мета-анализе у 11 880 пациентов, принимающих ингибиторы ДПП-4, было выявлено отношение шансов переломов 0,60 (95% ДИ 0,37-0,99), что свидетельствует о протективном эффекте ингибиторов ДПП-4 на костную ткань [53]. Напротив, в ретроспективном популяционном исследовании (n=216 816) при сравнении риска переломов у пациентов, находящихся на лечении ингибиторами ДПП-4, с контрольной группой, было продемонстрировано отсутствие различий [54]. Кроме того, в недавно проведенном мета-анализе (n=62 206) было обнаружено, что ингибиторы ДПП-4 не влияют на риск перелома по сравнению с плацебо или другими сахароснижающими препаратами [55].

Терапия ингибитором SGLT-2 канаглифлозином ассоциирована с повышением риска переломов, хотя причина пока неясна [56]. Одно из возможных объяснений заключается в том, что существует более высокая частота падений, в частности из-за повышенного риска гипогликемии, уменьшения объема циркулирующей крови и риска ортостатической гипотензии, также из-за более частого ночного мочеиспускания [57].

Ингибирование SGLT-2 может косвенно влиять на костный метаболизм через регуляцию кальций-фосфорного обмена: увеличение тубулярной реабсорбции фосфата приводит к повышению фосфора сыворотки, что стимулирует секрецию ПТГ и, в конечном итоге, усиливает резорбцию кости и повышает риск переломов [58].

Кроме того, ингибиторы SGLT-2 могут вмешиваться в метаболизм кальция, связываясь с рецептором SGLT-1, хотя они имеют очень низкое сродство к этому рецептору. Ингибиторы SGLT-2 обладают слабой ингибирующей активностью на SGLT-1, что приводит у грызунов к мальабсорбции кишечника и сопровождается увеличением абсорбции кальция, снижением уровня паратиреоидного гормона и 1,25-дигидрокси-витамина D, гиперостозом и гиперкальциурией [59].

Предыдущие исследования показали, что канаглифлозин может ускорять костный обмен, с увеличением биомаркеров как для костной резорбции (СТХ), так и для костного формирования (остеокальцина) в сыворотке [59], тогда как дапаглифлозин не оказывал значимого влияния на маркеры костного обмена [60]. Кроме того, снижение МПК бедра было обнаружено у пациентов с СД2 при использовании канаглифлозина [60]. Дапаглифлозин, по-видимому, не влиял на МПК [60]. Ptaszynska et al. рассмотрели безопасность дапаглифлозина в мета-анализе из 12 плацебо-контро-

лируемых исследований фазы IIb/III и сообщили об отсутствии повышенного риска переломов [61]. В одном объединенном анализе данных более чем 11 000 пациентов с СД2 сообщалось, что терапия эмпаглифлозином не была ассоциирована с повышенным риском переломов по сравнению с плацебо [62]. Другой мета-анализ 10 исследований показал, что у канаглифлозина регистрировался повышенный риск перелома только у пациентов более старшей возрастной категории, с более высоким риском сердечно-сосудистых заболеваний, имеющих почечную дисфункцию или более частое использование диуретиков [63].

В недавнем мета-анализе 38 рандомизированных клинических исследований, в котором были проанализированы данные 30 384 пациентов с СД 2 с 496 переломами, наблюдавшихся в течение 24-160 недель, не было обнаружено достоверной разницы в риске перелома между пациентами, в лечении которых использовались ингибиторы SGLT-2, и контролем (ОШ = 1,02, 95% ДИ 0,84-1,23). Более того, не было доказательств того, что конкретный ингибитор SGLT-2 (например, дапаглифлозин, канаглифлозин или эмпаглифлозин) увеличивал частоту переломов или имел определенный эффект на костную ткань. Авторы предположили, что увеличение частоты переломов, ассоциированное с канаглифлозином в одном исследовании, может быть связано с другими факторами риска [64]. Имеющиеся в настоящее время данные клинических исследований и мета-анализов доказывают, что лечение ингибиторами SGLT-2, как правило, не связано с изменениями костного метаболизма и МПК. Несоответствие результатов одного исследования с использованием канаглифлозина не дает оснований считать, что существует повышенный риск переломов при использовании этого препарата или всего класса ингибиторов SGLT-2.

Дефицит витамина D более распространен у пациентов с диабетом, по сравнению с контрольной группой [65]. Известно, что у пациентов с дефицитом витамина D достижение значений 25 (ОН) витамина D выше 30 нг/мл способствует снижению риска переломов [66], но нет аналогичных данных для пациентов с диабетом и дефицитом витамина D. К тому же, нет убедительных доказательств того, что препараты витамина D улучшают метаболический контроль у пациентов с СД [67], но лечение дефицита D рекомендуется во всех случаях.

Несмотря на достоверную недостаточность 25 (ОН) витамина D, вторичный гиперпаратиреоз нередко отсутствует у пациентов с СД2. Ранее была предложена концепция защитной роли функционального гипопаратиреоза для сохранения прочности кости. Однако, в дальнейшем это предположение не подтвердилось. В исследовании Yamauchi M et al. было доказано, что среди 202 женщин в постменопаузе доля пациентов с пере-

ломами была значительно выше в группе с более низким ПТГ и более низким 25 (ОН) витамином D, по сравнению с группой с более низким ПТГ и более высоким 25 (ОН) витамином D или с более высоким ПТГ и более высоким 25 (ОН) витамином D [68]. У пациентов с СД2 распространенность функционального гипопаратиреоза увеличивается при повышении HbA1c [69, 70]. Так, в исследовании Seddek M et al. пациенты с отсутствием компенсации диабета (HbA1c > 10%) имели более низкие значения ПТГ, 25 (ОН) витамина D и более высокие уровни фосфора по сравнению с пациентами, у которых HbA1c был ниже 10% ($p = 0,018$, $p = 0,002$, $p = 0,01$ соответственно) [69].

В настоящее время обсуждается, могут ли склеростин и пентозидин быть прогностическими маркерами переломов независимо от МПК при сахарном диабете 2 типа. Недавно было доказано, что увеличение уровня склеростина достоверно связано с повышением риска вертебральных переломов у пациентов в постменопаузе с диабетом 2 типа [71]. Также обнаружено, что пентозидин положительно коррелирует с частотой переломов при СД2 [72].

У пациентов с сахарным диабетом 2 типа снижение МПК бедра является одним из факторов риска переломов. Chung DJ et al. были получены данные о том, что у женщин с СД2 более низкая МПК бедра была достоверно связана с более высоким риском переломов, даже после корректировки на несколько ковариат [73].

Закключение

Таким образом, специфическими факторами риска переломов у пациентов с СД являются: продолжительность диабета более 10 лет, декомпенсация диабета, тяжесть диабета (DCSI > 3), ожирение, частота падений, гипогликемии, инсулинотерапия, терапия тиазолидиндиолами, эксенатидом, препаратами сульфонилмочевины и, возможно, канаглифлозином, снижение 25 (ОН) витамина D, функциональный гипопаратиреоз, повышение склеростина, пентозидина, снижение МПК бедра.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Kanis JA, on behalf of the WHO Scientific Group. Assessment of osteoporosis at the primary health-care level. Technical Report. WHO Collaborating Centre, University of Sheffield, UK, 2008.
2. Pisani P, Renna MD, Conversano F, Casciaro E, Di Paola M, Quarta E, Muratore M, Casciaro S. Major osteoporotic fragility fractures: risk factor updates and societal impact. *World J Orthop*. 2016; 7: 171-181. DOI: 10.5312/wjor.v7.i3.171
3. Мельниченко Г.А., Белая Ж.Е., Рожинская Л.Я. и рабочая группа авторов. Федеральные клинические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике остеопороза. *Проблемы эндокринологии*. 2017; 63(6): 392-426. [Melnicenko GA, Belaya Zh. E., Rozhinskaya L. Ya. and a working group of authors. I. Federal clinical recommendations on diagnostics, treatment and prevention of osteoporosis. *Problems of endocrinology*. 2017;

63(6): 392-426. (In Russ.). DOI:10.14341/probl2017636392-426

4. Дедов И.И., Шестакова М.В., Майоров А.Ю. и рабочая группа авторов. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом. 8-й выпуск. Москва: УП ПРИНТ, 2017. 112 с. [Dedov II, Shestakova MV, Mayorov AYU and working group of authors. Algorithms of specialized medical care for patients with diabetes mellitus. The 8th issue. Moscow: UP Print, 2017. 112 p. (In Russ.)] DOI: 10.14341/DM20171S8

5. 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; 18(4): 427-444. DOI: 10.1007/s00198-006-0253-4

6. Leslie WD, Rubin MR, Schwartz AV, Kanis JA. Type 2 diabetes and bone. *J Bone Miner Res*. 2012; 27(11): 2231-2237. DOI: 10.1002/jbmr.1759

7. 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; 86(1): 32-38. DOI: 10.1210/jcem.86.1.7139

8. 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; 48: 1292-1299. DOI: 10.1007/s00125-005-1786-3

9. Fraser LA, Pritchard J, Ioannidis G, Giangeorgio LM, Adachi JD, Papaioannou A, Leslie WD. Clinical risk factors for fracture in diabetes: a matched cohort analysis. *J Clin Densitom*. 2011; 14(4): 416-421. DOI: 10.1016/j.jocd.2011.06.007

10. 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; 24: 1198-1203.

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; 23: 1334-1342. DOI: 10.1359/jbmr.080323

12. Oei L, Zillikens MC, Dehghan A, Buitendijk GH, Castaño-Betancourt MC, Estrada K, Stolk L, Oei EH, van Meurs JB, Janssen JA, Hofman A, van Leeuwen JP, Witteman JC, Pols HA, Uitterlinden AG, Klaver CC, Franco OH, Rivadeneira F. High bone mineral density and fracture risk in type 2 diabetes as skeletal complications of inadequate glucose control: the Rotterdam Study. *Diabetes Care*. 2013; 36: 1619-1628. DOI: 10.2337/dc12-1188

13. Nielson CM, Marshall LM, Adams AL, LeBlanc ES, Cawthon PM, Ensrud K, Stefanick ML, Barrett-Connor E, Orwoll ES; Osteoporotic Fractures in Men Study Research Group. BMI and fracture risk in older men: the Osteoporotic Fractures in Men Study (MrOS). *J Bone Miner Res*. 2011; 26(3): 496-502. DOI: 10.1002/jbmr.235

14. Tanaka S, Kuroda T, Saito M, Shiraki M. Overweight/obesity and underweight are both risk factors for osteoporotic fractures at different sites in Japanese postmenopausal women. *Osteoporos Int*. 2013; 24(1): 69-76. DOI: 10.1007/s00198-012-2209-1

15. Neglia C, Argentiero A, Chitano G, Agnello N, Ciccicarese R, Vigilanza A, Pantile V, Argentiero D, Quarta R, Rivezzi M1, Di Tan-na GL, Di Somma C, Migliore A, Iolascon G, Gimigliano F, Distanti A, Piscitelli P. Diabetes and obesity as independent risk factors for osteoporosis: updated results from the ROIS/EMEROS Registry in a population of five thousand Post-Menopausal women living in a region characterized by heavy environmental pressure. *Int J Environ Res Public Health*. 2016; 13(11): E1067. DOI: 10.3390/ijerph13111067

16. Рымар О.Д., Полторацкая Е.С., Щербакова Л.В., Мустафина С. В., Малютина С. К. *Факторы риска остеопоротических переломов у лиц 50-69 лет с сахарным диабетом и без нарушений углеводного обмена в популяции Новосибирска*. Сборник тезисов VIII (XXV) Всероссийского диабетологического конгресса с международным участием «Сахарный диабет-пандемия XXI», 28 февраля-3 марта 2018 года. Москва: ООО «УП ПРИНТ», 2018. 457-458. [Rymar OD, Poltoratskaya ES, Shcherbakova LV, Mustafina SV, Malyutina SK. *Risk factors of osteoporotic fractures in individuals aged 50-69 with diabetes mellitus and without violations of carbohydrate metabolism in population of Novosibirsk*. Collection of theses of the VIII (XXV) All-Russian Diabetes Congress with international participation "Diabetes pandemic XXI", February 28-March 3, 2018. Moscow: ООО "PRINT PRINT", 2018. 457-458. (In Russ.)].
17. Рымар О.Д., Полторацкая Е.С., Щербакова Л.В., Мустафина С.В., Денисова Д.В., Вовак М., Малютина С.К. Факторы риска остеопоротических переломов с сахарным диабетом 50-69 лет в популяции Новосибирска. Материалы II Российской мультисциплинарной конференции с международным участием «Сахарный диабет 2017: от мониторинга к управлению», г. Новосибирск, 19-20 апреля 2017. 123-126. [Rymar OD, Poltoratskaya ES, Shcherbakova LV, Mustafina SV, Denisova DV, Vovak M., Malyutina SK. Risk factors for osteoporotic fractures with diabetes mellitus of 50-69 years in the population of Novosibirsk. Materials of the II Russian multidisciplinary conference with international participation "Diabetes mellitus 2017: from monitoring to management", Novosibirsk, 19-20 April 2017. 123-126. (In Russ.)].
18. Strotmeyer ES, Cauley JA, Schwartz AV, Nevitt MC, Resnick HE, Bauer DC, Tylavsky FA, de Rekeneire N, Harris TB, Newman AB. 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; 165(14): 1612-1617. DOI: 10.1001/archinte.165.14.1612
19. Roman de Mettelinge T, Cambier D, Calders P, Van Den Noortgate N, Delbaere K. Understanding the relationship between type 2 diabetes mellitus and falls in older adults: a prospective cohort study. *PLoS One*. 2013; 8(6): e67055. DOI: 10.1371/journal.pone.0067055
20. Tilling LM, Darawil K, Britton M. Falls as a complication of diabetes mellitus in older people. *J Diabetes Complications*. 2006; 20(3): 158-162. DOI: 10.1016/j.jdiacomp.2005.06.004
21. 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; 82(2): 87-91. DOI: 10.1007/s00223-007-9082-5
22. de Liefde II, van der Klift M, de Laet CE, van Daele PL, Hofman A, Pols HA. Bone mineral density and fracture risk in type-2 diabetes mellitus: the Rotterdam Study. *Osteoporos Int*. 2005; 16: 1713-1720. DOI: 10.1007/s00198-005-1909-1
23. Miao J, Brismar K, Nyren O, Ugarph-Morawski A, Ye W. Elevated hip fracture risk in type 1 diabetic patients: a population-based cohort study in Sweden. *Diabetes Care*. 2005; 28(12): 2850-2855.
24. 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; 24(7): 1198-1203.
25. Hsu JY, Cheng CY, Hsu CY. Type 2 diabetes mellitus severity correlates with risk of hip fracture in patients with osteoporosis. *Neth J Med*. 2018; 76(2): 65-71.
26. Josse RG, Majumdar SR, Zheng Y et al. Sitagliptin and risk of fractures in type 2 diabetes: results from the TECOS trial. *Diabetes Obes Metab*. 2017; 19: 78-86.
27. Moayeri A, Mohamadpour M, Mousavi SF, Shirzadpour E, Mohamadpour S, Amraei M. Fracture risk in patients with type 2 diabetes mellitus and possible risk factors: a systematic review and meta-analysis. *Ther Clin Risk Manag*. 2017; 13: 455-468. DOI: 10.2147/TCRM.S131945.
28. Ruppert K, Cauley J, Lian Y, Zgibor JC, Derby C, Solomon DH. The effect of insulin on bone mineral density among women with type 2 diabetes: a SWAN Pharmacoepidemiology study. *Osteoporos Int*. 2018; 29(2): 347-354. DOI: 10.1007/s00198-017-4276-9.
29. Wallander M, Axelsson KF, Nilsson AG, Lundh D, Lorentzon M. Type 2 Diabetes and Risk of Hip Fractures and Non-Skeletal Fall Injuries in the Elderly: A Study From the Fractures and Fall Injuries in the Elderly Cohort (FRAILCO). *J Bone Miner Res*. 2017; 32(3): 449-460. DOI: 10.1002/jbmr.3002.
30. Rajpathak SN, Fu C, Brodovicz KG, Engel SS, Lapane K. Sulfonylurea use and risk of hip fractures among elderly men and women with type 2 diabetes. *Drugs Aging*. 2015; 32: 321-327. DOI: 10.1007/s40266-015-0254-0
31. Vianna AGD, de Lacerda CS, Pechmann LM, Polesel MG, Marino EC, Borba VZC, Barreto FC. Vildagliptin has the same safety profile as a sulfonylurea on bone metabolism and bone mineral density in post-menopausal women with type 2 diabetes: a randomized controlled trial. *Diabetol Metab Syndr*. 2017; 9(1): 35. DOI:10.1186/s13098-017-0232-2.
32. Kahn SE, Zinman B, Lachin JM, Haffner SM, Herman WH, Holman RR, Kravitz BG, Yu D, Heise MA, Aftring RP, Viberti G; Diabetes Outcome Progression Trial (ADOPT) Study Group. Rosiglitazone-associated fractures in type 2 diabetes: an analysis from A Diabetes Outcome Progression Trial (ADOPT). *Diabetes Care*. 2008; 31(5): 845-851. DOI:10.2337/dc07-2270.
33. Gilbert MP, Pratley RE. The impact of diabetes and diabetes medications on bone health. *Endocr Rev*. 2015; 36(2): 194-213. DOI:10.1210/er.2012-1042.
34. Dormuth CR, Carney G, Carleton B, Bassett K, Wright JM. Thiazolidinediones and fractures in men and women. *Arch Intern Med*. 2009; 169(15): 1395-1402. DOI:10.1001/archin-termed.2009.214.
35. Meier C, Kraenzlin ME, Bodmer M, Jick SS, Jick H, Meier CR. Use of thiazolidinediones and fracture risk. *Arch Intern Med*. 2008; 168(8): 820. DOI:10.1001/archinte.168.8.820.
36. Lecka-Czernik B. Safety of antidiabetic therapies on bone. *Clin Rev Bone Min Metab*. 2013; 11(1): 49-58. DOI:10.1007/s12018-012-9129-7.
37. Kasai T, Bandow K, Suzuki H, Chiba N, Kakimoto K, Ohnishi T, Kawamoto S, Nagaoka E, Matsuguchi T. Osteoblast differentiation is functionally associated with decreased AMP kinase activity. *J Cell Physiol*. 2009; 221(3): 740-749. DOI:10.1002/jcp.21917.
38. Mai QG, Zhang ZM, Xu S, Lu M, Zhou RP, Zhao L, Jia CH, Wen ZH, Jin DD, Bai XC. Metformin stimulates osteoprotegerin and reduces RANKL expression in osteoblasts and ovariectomized rats. *J Cell Biochem*. 2011; 112(10): 2902-2909. DOI:10.1002/jcb.23206.
39. Lu N, Sun H, Yu J, Wang X, Liu D, Zhao L, Sun L, Zhao H, Tao B, Liu J. Glucagon-like peptide-1 receptor agonist liraglutide has anabolic bone effects in ovariectomized rats without diabetes.

PLoS ONE. 2015; 10(7): 1-15. DOI:10.1371/journal.pone.0132744.

40. Bunck MC, Eliasson B, Cornér A, Heine RJ, Shaginan RM, Taskinen MR, Yki-Järvinen H, Smith U, Diamant M. Exenatide treatment did not affect bone mineral density despite body weight reduction in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab*. 2011; 13(4): 374-377. DOI:10.1111/j.1463-1326.2010.01355.x.

41. Li R, Xu W, Luo S, Xu H, Tong G, Zeng L, Zhu D, Weng J. Effect of exenatide, insulin and pioglitazone on bone metabolism in patients with newly diagnosed type 2 diabetes. *Acta Diabetol*. 2015; 52(6): 1083-1091. DOI:10.1007/s00592-015-0792-2.

42. Su B, Sheng H, Zhang M, Bu L, Bu L, Yang P, Li L, Li F, Sheng C, Han Y, Qu S, Wang J. Risk of bone fractures associated with glucagon-like peptide-1 receptor agonists' treatment: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Endocrine*. 2015; 48(1): 107-115. DOI:10.1007/s12020-014-0361-4.

43. Driessen JH, Henry RM, van Onzenoort HA, Lalmohamed A, Burden AM, Prieto-Alhambra D, Neef C, Leufkens HG, de Vries F. Bone fracture risk is not associated with the use of glucagon-like peptide-1 receptor agonists: a population-based cohort analysis. *Calcif Tissue Int*. 2015; 97(2): 104-112. DOI:10.1007/s00223-015-9993-5.

44. Zhong Q, Itokawa T, Sridhar S, Ding KH, Xie D, Kang B, Bollag WB, Bollag RJ, Hamrick M, Insogna K, Isaacs CM. Effects of glucose-dependent insulinotropic peptide on osteoclast function. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2007; 292(2): E543-548. DOI:10.1152/ajpendo.00364.2006.

45. Nuche-Berenguer B, Portal-Núñez S, Moreno P, González N, Acitores A, López-Herradón A, Esbrit P, Valverde I, Villanueva-Peñacarrillo ML. Presence of a functional receptor for GLP-1 in osteoblastic cells, independent of the cAMP-linked GLP-1 receptor. *J Cell Physiol*. 2010; 225(2): 585-92. DOI:10.1002/jcp.22243.

46. Clowes JA, Khosla S, Eastell R. Potential role of pancreatic and enteric hormones in regulating bone turnover. *J Bone Miner Res*. 2005; 20(9): 1497-506. DOI:10.1359/JBMR.050524.

47. Xie D, Zhong Q, Ding K-H, Cheng H, Williams S, Correa D, Bollag WB, Bollag RJ, Insogna K, Troiano N, Coady C, Hamrick M, Isaacs CM. Glucose-dependent insulinotropic peptide-overexpressing transgenic mice have increased bone mass. *Bone*. 2007; 40(5): 1352-60. DOI:10.1016/j.bone.2007.01.007.

48. Luo G, Liu H, Lu H. Glucagon-like peptide-1(GLP-1) receptor agonists: potential to reduce fracture risk in diabetic patients? *Br J Clin Pharmacol*. 2016; 81(1): 78-88. DOI:10.1111/bcp.12777.

49. Bollag RJ, Zhong Q, Phillips P, et al. Osteoblast-derived cells express functional glucose-dependent insulinotropic peptide receptors. *Endocrinology*. 2000; 141(3): 1228-1235. doi:10.1210/endo.141.3.7366.

50. Tsukiyama K, Yamada Y, Yamada C, Harada N, Kawasaki Y, Ogura M, Bessho K, Li M, Amizuka N, Sato M, Udagawa N, Takahashi N, Tanaka K, Oiso Y, Seino Y. Gastric inhibitory polypeptide as an endogenous factor promoting new bone formation after food ingestion. *Mol Endocrinol*. 2006; 20(7): 1644-1651. DOI:10.1210/me.2005-0187.

51. Yamada C, Yamada Y, Tsukiyama K, Yamada K, Udagawa N, Takahashi N, Tanaka K, Drucker DJ, Seino Y, Inagaki N. The murine glucagon-like peptide-1 receptor is essential for control of bone resorption. *Endocrinology*. 2008; 149(2): 574-579. DOI:10.1210/en.2007-1292.

52. Lu N, Sun H, Yu J, Wang X, Liu D, Zhao L, Sun L, Zhao H, Tao B, Liu J. Glucagon-like peptide-1 receptor agonist liraglutide has anabolic bone effects in ovariectomized rats without diabetes. *PLoS ONE*. 2015; 10(7): 1-15. DOI:10.1371/journal.pone.0132744.

53. Monami M, Dicembrini I, Antenore A, Mannucci E. Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors and bone fractures: a meta-analysis of randomized clinical trials. *Diabetes Care*. 2011; 34(11): 2474-6. DOI:10.2337/dc11-1099.

54. Driessen JHM, van Onzenoort HAW, Henry RMA, Lalmohamed A, van den Bergh JP, Neef C, Leufkens HG, de Vries F. Use of dipeptidylpeptidase-4 inhibitors for type 2 diabetes mellitus and risk of fracture. *Bone*. 2014; 68: 124-130. DOI:10.1016/j.bone.2014.07.030.

55. Fu J, Zhu J, Hao Y, Guo C, Zhou Z. Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors and fracture risk: an updated meta-analysis of randomized clinical trials. *Sci Rep*. 2016; 6(1): 29104. DOI:10.1038/srep29104.

56. Watts NB, Bilezikian JP, Usiskin K, Edwards R, Desai M, Law G, Meininger G. Effects of canagliflozin on fracture risk in patients with type 2 diabetes mellitus. *J Clin Endocrinol Metab*. 2016; 101(1): 157-166. DOI:10.1210/jc.2015-3167

57. Vianna AGD, Sanches CP, Barreto FC. Review article: effects of type 2 diabetes therapies on bone metabolism. *Diabetology & Metabolic Syndrome*. 2017; 9: 75. DOI:10.1186/s13098-017-0274-5.

58. Mannucci E, Monami M. Bone fractures with sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors: how real is the risk? *Drug Saf*. 2017; 40(2): 115-119. DOI:10.1007/s40264-016-0470-5.

59. Alba M, Xie J, Fung A, Desai M. The effects of canagliflozin, a sodium glucose co-transporter 2 inhibitor, on mineral metabolism and bone in patients with type 2 diabetes mellitus. *Curr Med Res Opin*. 2016; 32(8): 1375-1385. DOI:10.1080/03007995.2016.1174841.

60. Bolinder J, Ljunggren Ö, Johansson L, Wilding J, Langkilde AM, Sjöström CD, Sugg J, Parikh S. Dapagliflozin maintains glycaemic control while reducing weight and body fat mass over 2 years in patients with type 2 diabetes mellitus inadequately controlled on metformin. *Diabetes Obes Metab*. 2014; 16(2): 159-169. DOI:10.1111/dom.12189.

61. Kohan DE, Fioretto P, Tang W, List JF. Long-term study of patients with type 2 diabetes and moderate renal impairment shows that dapagliflozin reduces weight and blood pressure but does not improve glycemic control. *Kidney Int*. 2014; 85(4): 962-971. DOI:10.1038/ki.2013.356.

62. Ruanpeng D, Ungprasert P, Sangtian J, Harindhanavudhi T. Sodium-glucose cotransporter 2 (SGLT2) inhibitors and fracture risk in patients with type 2 diabetes mellitus: a meta-analysis. *Diabetes Metab Res Rev*. 2017; 33(6). DOI:10.1002/dmrr.2903.

63. Driessen JH, van Onzenoort HA, Starup-Linde J, Henry R, Burden AM, Neef C, van den Bergh JP, Vestergaard P, de Vries F. Use of glucagonlike-peptide 1 receptor agonists and risk of fracture as compared to use of other anti-hyperglycemic drugs. *Calcif Tissue Int*. 2015; 97(5): 506-515. DOI:10.1007/s00223-015-0037-y.

64. Tang HL, Li DD, Zhang JJ, Hsu YH, Wang TS, Zhai SD, Song YQ. Lack of evidence for a harmful effect of sodium-glucose co-transporter 2 (SGLT2) inhibitors on fracture risk among type 2 diabetes patients: a network and cumulative meta-analysis of randomized controlled trials. *Diabetes Obes Metab*. 2016; 18(12): 1199-1206. DOI:10.1111/dom.12742.

65. Raska I Jr, Raskova M, Zikan V, Škrha J. High prevalence of hypovitaminosis D in postmenopausal women with type 2 diabetes mellitus. *Prague Med Rep*. 2016; 117(1): 5-17.

66. Bischoff-Ferrari HA, Willett WC, Orav EJ, Lips P, Meunier PJ, Lyons RA, Flicker L, Wark J, Jackson RD, Cauley JA, Meyer HE,

Pfeifer M, Sanders KM, Stähelin HB, Theiler R, Dawson-Hughes B. A pooled analysis of vitamin D dose requirements for fracture prevention. *N Engl J Med.* 2012; 367: 40-49. DOI: 10.1056/NEJ-Moa1109617

67. Seida JC, Mitri J, Colmers IN, Majumdar SR, Davidson MB, Edwards AL, Hanley DA, Pittas AG, Tjosvold L, Johnson JA. Clinical review: effect of vitamin D3 supplementation on improving glucose homeostasis and preventing diabetes: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab.* 2014; 99(10): 3551-3560. DOI: 10.1210/jc.2014-2136

68. Yamauchi M, Kaji H, Nawata K, Takaoka S, Yamaguchi T, Sugimoto T. Role of parathyroid hormone in bone fragility of postmenopausal women with vitamin D insufficiency. *Calcif Tissue Int.* 2011; 88(5): 362-9. DOI: 10.1007/s00223-011-9464-6.

69. Seddek M, Shawky El-sayed M, El-Badawy A, Abd Elaal El Sha3er M. Study of relationship between type 2 diabetes mellitus and functional hypoparathyroidism. *Int. J. Adv. Res.* 2016; 4(11): 1088-1094. DOI: 10.21474/IJAR01/2187.

70. Thalassinou NC, Hadjiyanni P, Tzanela M, Alevizaki C, Philokiprou D. Calcium metabolism in diabetes mellitus: effect of improved blood glucose control. *Diabet Med.* 1993; 10(4): 341-4.

71. Ardawi MS, Akhbar DH, Alshaikh A, Ahmed MM, Qari MH, Rouzi AA, Ali AY, Abdulrafee AA, Saeda MY. Increased serum sclerostin and decreased serum IGF-1 are associated with vertebral fractures among postmenopausal women with type-2 diabetes. *Bone.* 2013; 56(2): 355-62. DOI: 10.1016/j.bone.2013.06.029.

72. Schacter GI, Leslie WD. DXA-based measurements in diabetes: can they predict fracture risk? *Calcif Tissue Int.* 2017; 100(2): 150-164. DOI: 10.1007/s00223-016-0191-x

73. Chung DJ, Choi HJ, Chung YS, Lim SK, Yang SO, Shin CS. The prevalence and risk factors of vertebral fractures in Korean patients with type 2 diabetes. *J Bone Miner Metab.* 2013; 31(2): 161-168. DOI: 10.1007/s00774-012-0398-5

Поступила / Received 16.05.2018
Принята в печать / Accepted 12.07.2018

Авторы заявили об отсутствии конфликта интересов / The authors declare no conflict of interest

Контактная информация: Нуруллина Гузель Михайловна; e-mail: dallila@mail.ru;
Россия, 426034, г. Ижевск, ул. Коммунаров, 281.

Corresponding author: Guzel M. Nurullina; e-mail: dallila@mail.ru; Kommunarov Street, 281, Izhevsk, Russia, 426034.