

Остеопороз – осложнение сахарного диабета, которому уделяется недостаточно внимания

Белорусский государственный медицинский университет¹,
УЗ поликлиника № 32 г. Минска²

Численность больных сахарным диабетом в мире ежегодно увеличивается, преимущественно за счет СД 2 типа, что послужило основанием экспертам ВОЗ рассматривать сахарный диабет в качестве эпидемии среди неинфекционных заболеваний. В Республике Беларусь по данным официальной статистики на конец 2006 года зарегистрировано 16 119 больных СД 1 типа, 162 460-с СД 2 типа.

Материал и методы

Внедрение современных методов лечения сахарного диабета обозначило новую эру в диабетологии, позволившую обеспечить большую продолжительность жизни больных с диабетом, повысить качество жизни и резко снизить развитие острых осложнений. В данной ситуации особое внимание приобрела проблема поздних или хронических осложнений заболевания, которые в настоящее время являются основной причиной инвалидности и смертности пациентов с сахарным диабетом. Большое внимание ученых и клиницистов отведено диабетической нейропатии, ретинопатии, нефропатии, в то время как, поражения скелета и суставов, во многом обуславливающие потерю трудоспособности, стойку инвалидизацию пациентов при диабете, по-прежнему, остается малоизученными. Большинство мышечно-скелетных синдромов, связанных с сахарным диабетом, описаны в последние годы. Среди них выделяют специфические и общие синдромы, ассоциированные с диабетом и общие ревматические заболевания, ассоциированные с СД (табл.1) [1].

Таблица 1. Мышечно-скелетные синдромы, ассоциированные с сахарным диабетом

Специфические и общие ревматические синдромы, ассоциированные с СД	Общие ревматические заболевания, ассоциированные с СД
Адгезивные капсулиты	Остеоартриты
Синдром плече-руке	Подагра и гиперурикемия
Синдром диабетической руки (хайропатия)	Псевдо подагра
Болезнь (контрактура) Дюпюитрена	Остеопения/Остеопороз
Диабетическая остеоартропатия (стопа Шарко)	Остеолиз костей предплечья
Гиперостоз	Мигрирующий остеопоз бедра и колена

Впервые о снижении плотности кости у детей с СД 1 типа было отмечено Levin М.Е. и соавт. в 1976 году: результаты денситометрической оценки области предплечья, свидетельствовали о снижении минеральной плотности кости (МПК) практически у 50% пациентов [2]. Далее сообщалось о снижении минеральной плотности преимущественно трабекулярной ткани у подростков с диабетом [3]. В дальнейшем различные исследования показали достоверное снижение МПК на 20-50% у больных СД 1 типа, по сравнению с пациентами без диабета [4,5,6]

У пациентов с СД 2 типа данные о состоянии МПК противоречивы. В одном из крупных популяционных исследованиях Rancho Bernardo studies [7] было выявлено, что у мужчин с СД 2 типа данные МПК не отличались от группы контроля, в то время как у женщин с СД 2 типа наблюдалось повышение МПК.

По данным различных авторов, частота встречаемости остеопении при СД 1 типа варьирует от 30 до 67%; остеопороза-от 7 до 47% (таблица 2) [8,9,10,11]:

Таблица 2. Частота встречаемости остеопении и остеопороза при СД 1 типа и СД 2 типа

Авторы	№ обследованных	Остеопения, %	Остеопороза, %
Kemink S.A. et al., Netherlands, 2000 [9]	35	67 - 57 -	14 - 0 -
Bartos V. et al., Czech, 2001 [8]	156	30-36 * 34-48 **	9-11 * 18-20 **
Al-Maatouq M.A. et al., Kingdom of Saudi Arabia, 2000-2002 [10]	104	43.68	46,8
Alexopoulou O. et al., Belgium, 2006 [11]	42	40	7

*-в позвоночном отделе **-в шейке бедренной кости

Как известно, переломы являются наиболее тяжелыми клиническими проявлениями остеопороза, ассоциированными с высокой частотой инвалидизации и смертности. Каждый год в США регистрируется более 2 миллионов новых случаев переломов, обусловленных ОП, из них около 300 тыс. случаев приходится на переломы бедра, около 550 тыс. случаев – на переломы позвоночника [12]. Известно, что в 1-й год после перелома бедра риск смерти увеличивается на 20-24% [13], более 50% больных не в состоянии передвигаться без посторонней помощи и 33% нуждаются в полном уходе [13].

В связи с увеличением доли лиц старше 50 лет к 2025 году прогнозируется увеличение распространенности ОП практически в 2 раза [12]. В 2007 году экспертами Национальной Федерации Остеопороза США (The Nation Osteoporosis Federation, NOF) представлены фармакоэкономические данные о ежегодных затратах на лечение остеопоротических переломов, которые составили 17 миллиардов долларов [12].

Увеличение риска переломов шейки бедра у пациентов с СД 1 типа продемонстрировано во многих контролируемых исследованиях [4,14,15,16], наиболее крупным из которых является EPIDOS исследование, включавшее наблюдение за 32 000 женщин в течение 11 лет. Отмечено, что у женщин в менопаузе с СД 1 типа, с учетом возраста, курения, индекса массы тела, приема эстрогенов, риск переломов шейки бедра в 12 раз был выше [9], чем в контроле. В то же время убедительных данных о повышении риска переломов позвоночника у пациентов с СД 1 типа не выявлено [17].

Результаты и обсуждение

Данные о риске переломов позвоночника и шейки бедра при СД 2 типа носят неоднозначный характер. Большинство исследований, касающихся женщин с СД 2 типа, свидетельствуют о повышении риска переломов шейки бедра в целом и двукратном повышением – у женщин в менопаузе [14,15]. В SOF (Study of Osteoporotic Fractures) у женщин с СД 2 типа старше 65 лет выявлено увеличение риска переломов шейки бедра и проксимального отдела плеча, несмотря на наличие высоких показателей МПК [18], также отмечено увеличение тренда риска переломов позвоночника, предплечья, костей голени и стопы. Однако результаты других исследований свидетельствуют о повышении МПК в области позвоночника у женщин и мужчин с СД 2 типа, и сопоставимыми с контролем показателями риска переломов [7]. Мета-анализ исследований, оценивающих риск развития переломов бедра у пациентов с СД 1 типа и СД 2 типа, представлен в таблице 3 [4,14,15,16]:

Таблица 3. Риск развития переломов бедра у пациентов с СД 1 типа и СД 2 типа

Автор	Риск развития переломов бедра	
	СД 1 тип	СД 2 тип
Meyer H.E. et al., Norway, 1974-1978 [16]	5,81 – 7,67 -	
Forsen L. Et al., Norway, 1990-1999 [15]	6,9 -	1,8 -
Nicodemus K.K. et al., USA, 1986-1997 [14]	12,25 - *	1,7- *
Miao J. et al., Sweden, 1975-1998	7,6 – 9,8 - **	
Elsa S. Strotmeyer et al., USA, 2006 [4]	1,89 - **	--

*-женщины в постменопаузе **-женщины в пременопаузе

В развитии диабетической остеопатии выделяют несколько патогенетических гипотез. Ведущее значение в нарушении метаболизма костной ткани при СД принадлежит дефициту инсулина [5,6,19,20]. Известно, что инсулин стимулирует биосинтез белка, транспорт аминокислот, рост клеток в различных тканях, обладает анаболическим эффектом на метаболизм костной ткани и прямым стимулирующим влиянием на синтез коллагена и гиалуроната. Инсулин усиливает всасывание аминокислот и кальция в кишечнике, усиливает включение их в костную ткань, обеспечивает процесс дифференцировки остеобластов [6,20]. Результаты клинических исследований маркеров костного метаболизма у подростков с СД1 типа выявили сниженные уровни остеокальцина [6,19,20,21,23] и повышенные значения дезоксипиридинолина [24], потенциально свидетельствующие о преобладании костной резорбции в условиях дефицита образования костной ткани. Кроме того, у больных СД 1 типа было выявлено низкое содержание мощного стимулятора образования здоровой кости инсулиноподобного фактора роста-1 (ИФР-1) [19,21,25]. Таким образом, при СД 1 типа имеет место разобщение процессов костного ремоделирования в сторону замедления костного метаболизма, с одной стороны, и преобладания процессов резорбции, с другой [21].

Снижение костной массы отмечается уже в момент манифестации СД и коррелирует с показателем эндогенного инсулина, низкий уровень которого способствует снижению плотности кости у пациентов с СД 1 типа. При СД 2 типа, в условиях инсулинорезистентности, гиперинсулинемия может способствовать избыточному формированию костной ткани, что подтверждается рядом исследований, в которых у пациентов с СД 2 типа на фоне высоких показателей эндогенного инсулина определялось увеличение показателей МПК.

С течением времени в результате декомпенсации СД отмечается прогрессирование хронических осложнений (нейропатия, ретинопатия, нефропатия). Также имеются данные о прогрессирующем снижении МПК у пациентов с СД 1 типа. Однако до настоящего времени остается дискуссионным вопрос, является ли ОП хроническим осложнением СД? Также неоднозначны данные о влиянии степени компенсации углеводного обмена на костный метаболизм. Так в исследовании Valerio et al. [26] при изучении состояния костной ткани у детей с длительностью СД около 7 лет не было установлено связи между степенью выраженности костных потерь и уровнем компенсации диабета на основании показателей гликированного гемоглобина (HbA1c), оцененных за последнее время.

Многочисленные исследования показывают взаимосвязь между выраженностью микроваскулярных осложнений и плотностью кости. Данные Mathiassen et al. [27], полученные в ходе проспективного исследования, длившегося в течение 11 лет,

свидетельствуют о том, что у пациентов с ретинопатией, протеинурией и выраженной периферической нейропатией наблюдалось достоверное снижение МПК, по сравнению с больными без осложнений. Схожие результаты были получены в исследовании Forst et al. [28], у больных СД 1 типа с наличием периферической нейропатии отмечалось снижение плотности костной ткани. В исследовании, проведенном в Австралии (The Blue Mountain Eye Study) [29], была выявлена связь между прогрессированием ретинопатии и переломами, как при СД 1 типа, так и СД 2 типа.

Таким образом, связь наличия и прогрессирования поздних осложнений диабета со снижением МПК подчеркивает патогенетическую значимость длительной декомпенсации заболевания в развитии диабетической остеопатии.

При СД 1 типа выявляются нарушения кальций-фосфорного обмена, в виде умеренной гипокальциемией, гиперкальциурией и гиперфосфатурией. Отмечена связь данных изменений с длительностью заболевания и декомпенсацией. Кроме того, выявлено повышение секреции кальцийрегулирующих гормонов – паратиреоидного гормона (ПТГ) и кальцитонина (КТ). Увеличение секреции ПТГ наряду с гипокальциемией и дефицитом инсулина является одним из основных факторов патогенеза диабетической остеопении. Повышенный уровень КТ следует рассматривать как компенсаторную реакцию, направленную на снижение костной резорбции [20].

В настоящее время широко обсуждается вопрос о возможном влиянии аутоиммунного воспалительного процесса на ремоделирование костной ткани, подобно механизмам при ревматоидном артрите. Об этом свидетельствуют данные о том, что уже в первые месяцы манифестации СД 1 типа выявляется снижение МПК [30].

Нарушение питания и низкая масса тела, достаточно часто встречающиеся среди больных СД 1 типа, являются дополнительными факторами риска, усугубляющими повреждение костной ткани [20].

Кроме основных патогенетических механизмов, существует ряд факторов риска, принимающих участие в образовании и прогрессировании диабетической остеопатии.

Ранняя манифестация СД способствует формированию более низкого пика костной массы у данной категории пациентов, а соответственно, и к развитию остеопении [19,20] (рисунок):

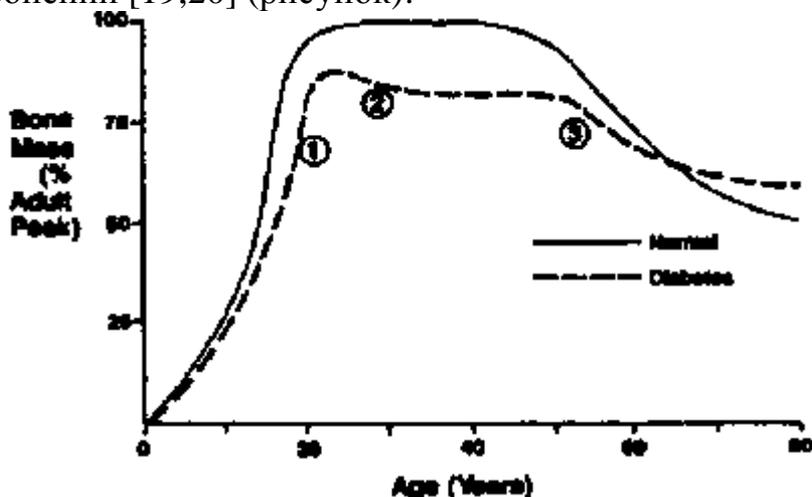


Рис. Модель влияния СД 1 типа на состояние МПК с течением жизни [19]

С другой стороны, интерес представляют результаты исследования Tuominen et al. [31], в ходе которого было показано, что даже в случае манифестации СД 1 типа

после 30 лет у данных пациентов наблюдалось достоверное снижение МПК, по сравнению с группой СД 2 типа и группой контроля. Этот факт подчеркивает, что не только ранний возраст манифестации диабета, но и иные факторы влияют на скорость костных потерь при СД 1 типа.

Хорошо известно, что эстрогенный статус является независимым предиктором риска развития ОП у лиц женского пола в общей популяции. Вследствие того, что у женщин с СД 1 типа отмечается высокий риск развития нарушений менструальной функции, костные потери могут быть ассоциированы и с дефицитом эстрогенов при данном заболевании [19,20]. Эту гипотезу подтверждают результаты исследования Lunt et al. [32], в ходе которого была выявлена достоверная зависимость между приемом оральных контрацептивов и уровнем МПК при СД 1 типа.

Большинство случаев переломов среди пациентов с ОП происходят в результате падений, риск которых особенно высок у пациентов СД при прогрессировании поздних осложнений (ухудшение зрения при тяжелой ретинопатии и катаракте, плохая координация, мышечная слабость и ортостатическая гипотензия в результате выраженной нейропатии и острых гипо- и гипергликемических состояний). Больные с язвенно-некротическими и постампутационными изменениями стоп также имеют высокий риск развития ОП, падений и переломов в результате ограничения движения [19,21,22,33].

СД 1 типа часто является одним из компонентом аутоиммунного полигландулярного синдрома наряду с болезнью Грейвса, гипокортицизмом, глютенной энтеропатией (целиакия), которые могут быть дополнительными факторами риска развития остеопатии [19,21,33].

Диагностика костных изменений. Минеральная плотность костной ткани на современном этапе является основным параметром в определении прочности кости и наиболее доказанным предиктором переломов. Известно, что снижение МПК на 10 % повышает риск переломов бедра и позвоночника в 1,6-2,6 и 1,7-2,3 раза соответственно [34].

До недавнего времени для оценки МПК широко использовался рентгенологический метод исследования. Но он позволяет выявить ОП при потере костью 20-30% минеральных веществ [6]. Стремительное развитие медицинских технологий привело к внедрению новых методов, позволяющих оценить минерализацию костной ткани на более раннем этапе: двухэнергетическая рентгеновская абсорбциометрия (ДРА), количественная компьютерная томография (ККТ), магнитно-резонансная томография (МРТ), количественное ультразвуковое исследование (КУЗ).

ДРА является «золотым стандартом» в диагностике остеопороза на основании показателей МПК. Согласно рекомендациям ВОЗ (1994) для диагностики постменопаузального остеопороза используется Т-критерий, представляющий собой количество стандартных отклонений от пиковой костной массы здоровых лиц: нормальные значения соответствуют показателям более-1, значения от-1 до-2,5 оцениваются как остеопения и менее-2,5-как остеопороз.

Лабораторная диагностика костных изменений основана на определении маркеров костного обмена, позволяющих провести дифференциальную диагностику между различными формами остеопатий. Наиболее информативными показателями костного формирования являются остеокальцин и щелочная фосфатаза, костной

резорбции – пиридинолиновые сшивки коллагена (collagen cross-links) – пиридинолин, дезоксипиридинолин.

Скрининг диабетической остеопатии. Учитывая высокий риск снижения МПК у больных СД, возникает необходимость скринингового обследования пациентов с данным заболеванием с целью выделения групп риска для проведения профилактических мероприятий.

Национальным обществом клинической денситометрии (The International Society for Clinical Densitometry, 2003) были разработаны показания для проведения ДРА в общей популяции: женщины старше 65 лет; женщины в постменопаузе моложе 65 лет; мужчины старше 70 лет; наличие в анамнезе перелома любой локализации; наличие заболеваний, приводящих к снижению МПК; лица, получающие медикаменты, влияющие на костный обмен [34].

Учитывая патогенетические механизмы и факторы риска диабетической остеопатии, следует предположить необходимость контроля МПК у пациентов с СД 1 типа. При формировании групп риска по развитию остеопатии при СД 1 типа необходимо учитывать молодой возраст больных, ранний возраст манифестации СД, низкую массу тела больного, выраженность поздних осложнений.

Профилактика. В группах риска остеопороза среди больных СД большое значение имеет проведение профилактических мероприятий, направленных на уменьшение риска переломов. Профилактика включает: полноценное питание и употребление препаратов кальция и витамина Д в суточной дозе 1000-1500 мг и 400-800 МЕ соответственно. Регулярная физическая нагрузка необходима для нормального костного ремоделирования и поддержания мышечного баланса, что помогает уменьшить риск падения. Кроме того, физическая активность оказывает благоприятный эффект на уровень гликемии и позволяет контролировать массу тела. Важно информировать пациента о наличии доказательств в отношении вреда курения в развитии патологических изменений костно-мышечной системы при СД 1 типа.

Профилактика падений, имеющая важнейшее значение, направлена на устранение факторов риска падений, специфичных для СД: адекватная компенсация углеводного обмена с целью снижения риска развития и прогрессирования поздних осложнений, предотвращение возникновения гипогликемий, укрепление мышечной силы для поддержания баланса, использование бедренных протекторов [19,21,33].

Имеется ряд особенностей в лечении остеопороза у больных СД, прежде всего, наличие клинических и терминальных стадий диабетической нефропатии, а также гастроинтестинальной формы автономной нейропатии, при которых наблюдается выраженное нарушение фосфорно-кальциевого обмена, что требует более тщательного подбора и мониторинга доз препаратов [19]. В таблице 4 представлен список препаратов, используемых для лечения остеопороза:

Таблица 4. Лекарственные средства для лечения ОП

Класс	Препарат	Суточные дозы	Потенциальные побочные эффекты	Увеличение МПК позв-ка (длительность терапии)	Снижение риска переломов позвоночника	Снижение риска переломов шейки бедра
ГТ	Эстрогены+пикнотестины	0,625 мг/2,5 мг per os	Тромбоэмболия, рак молочной железы	5-7% (2 года)	+++	++
Бисфосфонаты	Алендронат	10 мг/сут или 70 мг/нед	Для профилактики эзофагитов рекомендуется принимать натощак за Прием за 30 минут до еды, запивая стаканом воды в это время не принимать горизонтальное положение. Противопоказаны при КК менее 35 мл/мин. абдоминальной боли, дисфагии	5-6% (2-3 года)	+++	++
	Ризедронат	5 мг/сут или 35 мг/нед	Тромбоэмболия, приливы	4-5% (1,5-3 года)	+++	++
	Ралоксифен	6 мг/сут	Риниты	2-3% (2-3 года)	+++	Нет*
Селективные модуляторы эстрогеновых рецепторов	Гормоны, регулирующие обмен кальция	Кальцитонин	200 MF/сут назальный спрей	1-3% (5 лет)	+	Нет
Анаболические гормоны	Паратиреоидный гормон (эринарагид или rhPTH 1-34)	20 мкг/сут подкожно	Артралгии, транзиторная ортостатическая гипотензия. Противопоказан при: <ul style="list-style-type: none"> ▪ МКБ ▪ костных метастазах 	9% (18 месяцев)	+++	++ внепозвоночные комбинированные**

+++ сильно выраженный эффект, ++ выраженный эффект, + незначительный эффект; rhPTH-рекомбинантный человеческий паратиреоидный гормон; КК – клиренс креатинина; *-не доказано для снижения риска переломов шейки бедра (в MORE исследование были включены молодые женщины, у которых доказано снижение риска переломов на фоне приема бисфосфонатов); **-доказана эффективность в снижении внепозвоночных комбинированных переломов, но не изолированных переломов шейки бедра

Бисфосфонаты (БФ), являясь мощными ингибиторами костной резорбции, повышают не только МПК, но и достоверно снижают количество позвоночных и непозвоночных переломов. Алендронат и ризедронат имеют доказанную эффективность в профилактике и лечении ОП [35]. Они имеют длительный период полувыведения, что позволяет предотвратить уменьшение костных потерь даже после прекращения лечения. Биодоступность бисфосфонатов низкая, их абсорбция может нарушаться различными веществами, поэтому принимать препараты надо натощак. Во избежание рефлюкса таблетированных препаратов БФ в пищевод, необходимо запивать стаканом воды и находиться в вертикальном положении после приема таблетки [19].

Селективные модуляторы эстрогеновых рецепторов, препарат ралоксифен, представляют повышенный интерес в качестве альтернативы ЗГТ. Ралоксифен выступает в качестве агониста костного метаболизма и обмена холестерина [36]. В

крупном рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании MORE (The Multiple Outcome of Raloxifene Evaluation) [37], в котором принимало участие 7705 женщин постменопаузального периода, было показано, что ралоксифен, подобно БФ, значительно уменьшает количество переломов позвоночника, несмотря на незначительный прирост МПК в год (2-3 % за 3 года). Но не было отмечено уменьшения количества внепозвоночных переломов, особенно в области бедра. Необходимо отметить, что ралоксифен не приводил к нарушениям углеводного обмена у больных с СД и оказывал благоприятное действие на липидный обмен, что позволяет его широкое использование у данной категории пациентов. Селективные модуляторы эстрогеновых рецепторов показали высокую эффективность в лечении ОП как у больных с СД, так и в общей популяции.

Кальцитонин, ингибитор костной резорбции, может применяться в качестве альтернативной линии терапии ОП у больных СД (в случае непереносимости БФ или ралоксифена) по причине недостаточно убедительной эффективности в отношении уменьшения количества переломов [19].

Паратиреоидный гормон (ПТГ 1-34 фрагменты) является стимулятором костеобразования. Терипаратид оказывает значительное увеличение МПК в позвоночном отделе на 7-13 %, в то время как в шейке бедра – всего лишь на 3% [38]. Эффективность терипаратида была отмечена у 1637 женщин постменопаузального в одном из крупных исследований, в котором было отмечено значительное уменьшение позвоночных и внепозвоночных переломов после 21 месяца непрерывной терапии [39]. На раннем этапе лечения терипаратид может вызывать умеренную асимптоматическую гиперкальциемию. Кроме того, у мышей на фоне длительного приема данного препарата наблюдалась повышенная частота остеосарком [40]. Поэтому Администрация по питанию и лекарственным средствам (FDA) рекомендовала сократить срок лечения терипаратидом до 2 лет.

Выводы

1. Исходя из вышесказанного, наличие остеопении у больных СД 1 типа может рассматриваться в качестве позднего осложнения диабета и является доказанным предиктором повышенного риска переломов бедра. Изменения костной ткани при СД 2 типа носят неоднозначный характер, что требует дальнейших исследований по оценке количественных и качественных показателей прочности костной ткани и риска переломов у данной категории больных.

2. Применение новых высокотехнологичных методов диагностики состояния костно-мышечной системы позволит выявлять ранние патологические изменения, когда проведение комплексных профилактических мероприятий, будет наиболее эффективно в снижении риска переломов и повышении качества жизни больных сахарным диабетом.

Литература

1. Холодова, Е. А. Эндокринные остеопатии: особенности патогенеза, диагностики и лечения: практическое руководство для врачей / Е. А. Холодова, А. П. Шепелькевич, З. В. Забаровская. Минск: Белпринт, 2006. 88 с.

2. Levin, M. E. Effects of diabetes mellitus on bone mass in juvenile and adult-onset diabetes / M. E. Levin, V. C. Boisseau, L. V. Avoili // N Engl J Med. 1976. № 294. P. 241 – 245.

3. Roe, T. F. Vertebral bone density in insulin-dependent diabetic children / T. F. Roe, S. Mora, G. Costin // Metabolism. 1991. № 40. P. 967 – 971.

4. Elsa, S. Strotmeyer Middle-aged premenopausal women with type 1 diabetes have lower bone mineral density and calcaneal quantitative ultrasound than nondiabetic women / Elsa S. Strotmeyer [et al.] // *Diabetes Care*. 2006. Vol. 29, № 2. P. 306 – 311.
5. Некрасова, М. Р. Предикторы развития остеопении при сахарном диабете 1 типа / М. Р. Некрасова, Л. А. Суплотова // *Сахарный диабет*. 2006. № 1. С. 58 – 61.
6. Вартамян, К. Ф. Клинико-диагностические аспекты остеопатии при сахарном диабете / К. Ф. Вартамян // *Российские медицинские вести*. 2003. № 3. С. 39 – 46.
7. Barret-Connor, E. Sex differences in osteoporosis in older adults with non-insulin-dependent diabetes mellitus / E. Barret-Connor, T. L. Holbrook // *JAMA*. 1992. № 268. P. 3333 – 3337.
8. Bartos, V. Osteopenia and osteoporosis in diabetic women over 40 years of age / V. Bartos [et al.] // *Cas Lek Cesk*. 2001. Vol. 140, № 10. P. 299 – 301.
9. Kemink, S. A. Osteopenia in insulin-dependent diabetes mellitus; prevalence and aspects of pathophysiology / S. A. Kemink [et al.] // *J Endocrinol Invest*. 2000. Vol. 23, № 5. P. 295 – 303.
10. Al-Maatouq, M. A. Prevalence of osteoporosis among postmenopausal females with diabetes mellitus / M. A. Al-Maatouq [et al.] // *Saudi Med J*. 2004. Vol. 25, № 10. P. 1423 – 1427.
11. Alexopoulou, O. Bone density and markers of bone remodeling in type 1 male diabetic patients / O. Alexopoulou [et al.] // *Diabetes Metab*. 2006. Vol. 32, № 5. Pt 1. P. 453 – 458.
12. Burge, R. Incidence and economic burden of osteoporosis-related fractures in the United States 2005-2025 / R. Burge [et al.] // *J Bone Miner Res*. 2007. Vol. 22. P. 465 – 475.
13. Liebson, C. Mortality, disability and nursing home use for persons with and without hip fracture: a population based study / C. Liebson [et al.] // *J Am Geriatr Soc*. 2002. № 50. P. 1644 – 1650.
14. Nicodemus, K. K. Type 1 and type 2 diabetes and incident hip fractures in postmenopausal women / K. K. Nicodemus, A. R. Folsom // *Diabetes Care*. 2001. Vol. 24, № 7. P. 1192 – 1197.
15. Forsen, L. Diabetes mellitus and the incidence of hip fracture: results from the Nord-Trondelag Health Survey / L. Forsen [et al.] // *Diabetologia*. 1999. Vol. 42, № 8. P. 920 – 925.
16. Meyer, H. E. Risk factors for hip fracture in middle-aged Norwegian women and men / H. E. Meyer, A. Tverdal, J. A. Falch // *Am J Epidemiol*. 1993. Vol. 137, № 11. P. 1203 – 1211.
17. Nabarro, J.D.N. Compression fractures of the dorsal spine in hypoglycaemic fits in diabetes / J.D.N. Nabarro // *BMJ*. 1985. № 291. P. 1320.
18. Cumming, S. Epidemiology and outcomes of osteoporotic fractures / S. Cumming, L.J. 3rd Melton // *Lancet*. 2002. № 359. P. 1761 – 1766.
19. Sue, A. Brown. Osteoporosis: an under-appreciated complication of diabetes / Sue A. Brown, Julie L. Sharpless // *Clin. Diabetes*. 2004. № 22. P. 10 – 20.
20. Белых, О. А. Состояние кальций-фосфорного обмена у больных сахарным диабетом 1 типа / О. А. Белых, Е. А. Кочеткова // *Остеопороз и остеопатии*. 2005. № 1. С. 12 – 15.
21. Kemmis, K. Diabetes and osteoporotic fractures / K. Kemmis, D. Stuber // *The Diabetes Educator*. 2005. Vol. 31, № 2. P. 187 – 196.

22. Schartz, A. V. Older Women with diabetes have a higher risk of falls / A. V. Schartz [et al.] // *Diabetes Care*. 2002. Vol. 25, № 10. P. 1749 – 1745.
23. Rosato, M. T. Bone turnover and insulin-like growth factor I levels increase after improved glycemic control in noninsulin – dependent diabetes mellitus / M. T. Rosato, S. H. Schneider, S. A. Shapses // *Calcif Tissue Int*. 1998. Vol. 63. P. 107 – 111.
24. Bjorgaas, M. The urinary excretion of deoxypyridinium cross-links is higher in diabetic than in nondiabetic adolescents / M. Bjorgaas, E. Haug, H. J. Johnses // *Calcif. Tissue Int*. 1999. Vol. 65. P. 121 – 124.
25. Jehke, P. M. Serum level of insulin-like growth factor system components and relationship to bone metabolism in type 1 and type 2 diabetes mellitus patient / P. M. Jehke [et al.] // *J Endocrinol*. 1998. Vol. 159. P. 297 – 306.
26. Valerio, G. The lumbar bone mineral density is affected by long-term poor metabolic control in adolescents with type 1 diabetes mellitus / G. Valerio [et al.] // *Horm Res*. 2002. Vol. 58. P. 266 – 272.
27. Rix, M. Impact of peripheral neuropathy on bone density in patients with type 1 diabetes / M. Rix, H. Andreassen, P. Eskilsen // *Diabetes Care*. 1999. Vol. 22. P. 827 – 831.
28. Forst, T. Peripheral osteopenia in adult patients with insulin-dependent diabetes mellitus / T. Forst [et al.] // *Diabet Med*. 1995. Vol. 12. P. 874 – 879.
29. Ivers, R. Q. Diabetes and risk of fracture: the Blue Mountains Eye Study / R. Q. Ivers [et al.] // *Diabetes Care*. 2001. Vol. 24. P. 1198 – 1203.
30. Gunczker, P. Decreased bone mineral density and bone formation markers shortly after diagnosis of clinical type 1 diabetes mellitus / P. Gunczker [et al.] // *J Pediatr Endocrinol Metab*. 2001. Vol. 14. P. 525 – 528.
31. Tuominen, J. T. Bone mineral density in patients with type 1 and type 2 diabetes / Tuominen, J. T. [et al.] // *Diabetes Care*. 1999. Vol. 22. P. 1196 – 1200.
32. Lunt, H. A population-based study of bone mineral density in women with longstanding type 1 (insulin dependent) diabetes / H. Lunt [et al.] // *Diabetes Res Clin Pract*. 1998. Vol. 40. P. 31 – 38.
33. Diane, L. Chau Osteoporosis and diabetes / Diane L. Chau, Steven V. Edelman // *Clin. Diabetes*. 2002. Vol. 20, № 3. P. 153 – 157.
34. Marshall, D. Meta-analysis of how well measures of bone mineral density predict occurrence of osteoporotic fractures / D. Marshall, O. Johnell, H. Wedel // *BMJ*. 1996. Vol. 312. P. 1254 – 1259.
35. Cranney, A. Meta-analyses of therapies for postmenopausal osteoporosis. Meta-analysis of alendronate for the treatment of postmenopausal osteoporosis / A. Cranney [et al.] // *Endocr Rev*. 2002. № 23. P. 508 – 516.
36. Riggs, B. L. Selective estrogen-receptor modulators-mechanism of action and application to clinical practice / B. L. Riggs, L. Hartmann // *N Engl J Med*. 2003. № 348. P. 618 – 629.
37. Ettinger, B. Reduction of vertebral fracture risk in postmenopausal women with osteoporosis treated with raloxifene / B. Ettinger [et al.] // *JAMA*. 1999. № 282. P. 637 – 645.
38. Rosen, C. J. Hot topic: anabolic therapy for osteoporosis / C. J. Rosen, J. P. Bilezikian // *J Clin Endocrinol Metab*. 2001. № 86. P. 957 – 964.
39. Neer, R. M. Effect of parathyroid hormone (1-34) on fractures and bone mineral density in postmenopausal women with osteoporosis / R. M. Neer [et al.] // *Endocr Rev*. 2001. № 34. P. 1434 – 1441.

40. Vahle, J. L. Skeletal changes in rats given daily subcutaneous injections of recombinant human parathyroid hormone (1-34) for 2 years and relevance to human safety / J. L. Vahle [et al.] // Toxicol. Pathol. 1999. № 30. P. 312 – 321