

ПАРАМЕТРЫ КОСТНОГО МЕТАБОЛИЗМА У ЖЕНЩИН С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2 ТИПА В ПРЕ- И ПОСТМЕНОПАУЗЕ В ОБОСНОВАНИИ ДИФФЕРЕНЦИРОВАННОГО ВЫБОРА АНТИОСТЕОПОРЕТИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ

РУЯТКИНА Л.А.^{1*}, ЛОМОВА А.В.¹, РУЯТКИН Д.С.¹, РОМАНОВ В.В.².

¹ГБОУ ВПО «Новосибирский государственный медицинский университет Минздрава России»
(ректор — проф. Маринкин И.О.),
²ООО «ИНВИТРО»

Введение. Состояние костной ткани при сахарном диабете 2 типа (СД2) длительное время дискутируется при известном факте повышенного риска низкотравматичных переломов.

Цель. Оценка параметров костного ремоделирования у женщин с СД2 в пре- и постменопаузе.

Материалы и методы. В одномоментное пилотное исследование включили 80 женщин: 40 с СД2 и 40 без нарушения углеводного обмена (К), разделенных на подгруппы пременопаузы (пре) и естественной постменопаузы (пост) — по 20 пациенток в каждой.

Результаты и выводы. Выявлены тенденции к снижению костного обмена у пациентов с СД2. Обнаружены значимые отрицательные взаимосвязи С-пептида с ЩФ при СД2 и положительные с тартрат-резистентной кислотой фосфатазой в контрольной группе, хотя уровни С-пептида не различались у пациенток с СД2 и в контрольной группе. Выявленные характеристики сниженного костного ремоделирования у больных СД 2 типа патогенетически обосновывают использование антиостеопоретических препаратов анаболического ряда для лечения остеопороза при данной нозологии.

Ключевые слова: остеопороз, сахарный диабет 2 типа, СД 2, маркеры костного метаболизма.



Состояние костной ткани при сахарном диабете 2 типа (СД2) длительное время дискутируется при известном факте повышенного риска низкотравматичных переломов [1]. Если по данным рентгеновской денситометрии, общепринятого метода оценки минеральной плотности костной ткани (МПК) не вызывает сомнения раннее развитие остеопении и остеопороза при СД1, то при СД2 её характеристики не столь очевидны. Трансформация взглядов на эту проблему — от снижения до повышения МПК — детально изложена в обзоре литературных данных [2]. Однако в последние годы практически сформировалось преобладающее мнение о повышении МПК при СД2 [3].

Попытка объяснения внешнего противоречия повышенной МПК с подверженностью низкотравматичным переломам при наличии анаболического эффекта гиперинсулинемии, в противовес гипоинсулинемии при низкой МПК у больных СД 1 типа, не состоятельна. По мнению Brandi [1], она приводит к спекуляциям относительно объяснений различий качества кости при двух типах СД. Обсуждаются различные механизмы: гликирование коллагеновой основы с изменением биомеханики кости, ассоциация гипергликемии с отрицательным костным балансом, эффекты паратормона и др [1]. Важное значение имеет коморбидность и осложнения при СД 2 типа, включая микро-, макроангиопатии и нейропатию, а также эстрогенный дефицит в постменопаузе.

В результате подобной ситуации привлекают к себе внимание параметры костного метаболизма, изучение которых в настоящее время представлено лишь фрагментарно. Именно они позволяют уточнить патогенетические особенности повреждения костной ткани при конкретной нозологии и, соответственно, обосновать назначение антиостеопоретических препаратов комплементарного действия.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Оценить параметры костного ремоделирования у женщин с СД 2 типа в пре- и постменопаузе.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В одномоментное пилотное исследование включили 80 женщин: 40 с СД 2 типа (СД) и 40 без нарушения углеводного обмена (К), разделенных на подгруппы пременопаузы (пре) и естественной постменопаузы (пост) — по 20 пациенток в каждой. Больные СД_{пре} были в возрасте 47,95±2,33 (стаж болезни 6,60±5,30 лет), СД_{пост} — в возрасте 56,70±4,27 лет (стаж болезни 9,00±5,46). Женщины без СД составили аналогичные подгруппы сравнимого возраста: К_{пре} и К_{пост} 48,95±2,68 и 56,25±3,13 лет соответственно. Длительность постменопаузы у больных СД и без него (5,80±3,16 и 5,60±2,50 лет соответственно) и возраст наступления менопаузы (50,90±1,45 и 50,65±1,79 лет) в указанных группах были сравнимы (p>0.05). Больные СД получали одно-трехкомпонентную терапию препаратами метформина, сульфамочевин, глиптинов. Критерии исключения: тяжелые соматические заболевания, другие кроме СД2, эндокринопатии.

Уровни HbA1c определяли на приборе Siemens DCA Vantage, уровень С-пептида твердофазным хемиллюминесцентным иммуноанализом. Исследовали маркеры костного метаболизма: уровни общего кальция, щелочной фосфатазы (ЩФ) с помощью колориметрии с О-крезолфталейном и р-нитрофенолом соответственно; остеокальцин методом твердофазного хемиллюминесцентного иммуноферментного анализа — IMMULITE 2000 Osteocalcin (рабочий диапазон: 2 — 100 нг/мл); субформу 5b тартрат-резистентной кислотой фосфатазы (ТРКФ), секретируемую остеокластами, методом BoneTRAP®; пиридинолин в сыворотке крови набором Metra Serum PYD.

*larut@list.ru

Таблица 1.
Параметры костного метаболизма (M±STD) у женщин в пре- и постменопаузе с различным состоянием углеводного обмена

Показатели	Сахарный диабет 2 типа		Группа контроля	
	СД _{пре}	СД _{пост}	К _{пре}	К _{пост}
TRACP, Ед/л	0,83±0,59		0,86±1,04	
	1,06±0,67	0,61±0,40*	0,96±1,19	0,76±0,89
Пиридинолин, нмоль/л	2,91±0,67		2,74±0,59	
	2,83±0,57	2,98±0,76	2,68±0,66	2,79±0,53
Остеокальцин, нг/дл	1,44±0,76		1,76±1,89	
	1,68±0,98	1,20±0,30	1,98±2,33	1,53±1,32
Кальций общий, ммоль/л	2,01±0,21		2,09±0,18	
	2,02±0,21	2,00±0,21	2,12±0,18	2,07±0,19
Щелочная фосфатаза, Ед/л	126,2±27,21		125,1±26,4	
	128,2±30,75	124,2±23,78	123,4±27,34	126,8±26,04

Примечания: * — достигнутый уровень значимости различий внутри группы $p < 0,05$.

Статистическую обработку проводили с помощью программ STATISTICA (версия 6.0), используя непараметрические критерии, с определением описательных статистик (M±STD), критерия Спирмена (R), чувствительности (SE), специфичности (SP), доверительного интервала (ДИ). Критический уровень значимости при проверке статистических гипотез в данном исследовании принимали равным 0,05.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Уровни кальция (табл.1) были сравнимы в группе СД2 и контроле без различий в пре- и постменопаузе. У женщин без СД показатели кальция приближались к возрастной норме в $K_{пре}$ (2,15—2,5 ммоль/л) с некоторым снижением в $K_{пост}$. Некоторая тенденция к снижению уровней кальция в группах СД (на 4—5%) согласуется с подобным известным фактом у лиц старше 50 лет [4]. Абсорбция кальция снижается и по мере длительности постменопаузы [5] и у пациентов с остеопорозом [6].

Среди оцененных параметров костного метаболизма ключевым является ТРКФ, поскольку активность этого фермента остеокластов определяет темпы последующих этапов костного ремоделирования [7]. Полученные данные (табл.1) свидетельствуют о снижении ТРКФ в постменопаузе, явном у пациенток с СД 2 типа. Напротив, в группе СД_{пре} уровни фермента имели тенденцию к повышению в сравнении с $K_{пре}$ на 9,6%: 1,06±0,67 и 0,96±1,19 Ед/л.

Изменение остальных исследованных маркеров костного метаболизма проявило себя лишь в виде тенденции. Полагаем, это связано с не длительным постменопаузальным периодом с ранними изменениями костного ремоделирования. При этом важно помнить, что тартрат-резистентная кислая фосфатаза, продукт резорбции, служит стимулятором остеосинтеза, являясь, по сути, показателем тонкой настройки ремоделирования/резорбции кости.

Средние уровни ЩФ, маркера костного формирования [7], в группе СД не отличались от контроля. Изменение показателей ЩФ в процессе менопаузального перехода было разнонаправленным: при снижении у пациенток СД_{пост} (на 3,2%), в группе $K_{пост}$ отмечался его прирост (на 2,4%). Полученные данные отражают тенденцию к снижению активности остеобластов при СД 2 типа в постменопаузе. Отметим, что повышение уровней ЩФ в динамике антиостеопоретической терапии используются в качестве критерия её адекватности [8].

В литературе мы не встретили данные анализа ЩФ и ТРКФ при СД2 в процессе менопаузального перехода. Наиболее часто анализируется остеокальцин как характеристика нового белкового синтеза. В нашей работе его уровни достоверно не различались по группам, хотя у женщин в постменопаузе отмечается тенденция к снижению его средних показателей как в группе с СД (на 40,0%), так и в группе контроля (на 29,4%). При сравнении в зависимости от состояния углеводного обмена, в группе СД_{пре} средний уровень остеокальцина был ниже на 17,8% в отличие от $K_{пре}$, а в СД_{пост} соответственно на 27,5%.

Сообщено о низких уровнях остеокальцина при СД2 как для мужчин, так и женщин коррелирующих с высоким риском вертебральных переломов [9]. Уровни остеокальцина были снижены у больных СД с ожирением в сравнении с группой с ожирением и нормогликемией [10], а также у пациенток с СД 2 в постменопаузе [11]. Принципиально, что уровни остеокальцина, маркера формирования кости, были снижены во всех исследованиях, независимо от разнородности групп по верификации менопаузы, возрасту или гендерным различиям, свидетельствуя о нарушениях этой стороны костного ремоделирования.

При этом важно, что тартрат-резистентная кислая фосфатаза, продукт резорбции, служит стимулятором остеосинтеза, являясь, по сути, показателем тонкой настройки ремоделирования/резорбции кости. Тенденция к некоторому его дисбалансу по результатам анализа белковых компонентов кости, вероятно, вторична, поскольку оценка активности клеточного звена костного ремоделирования показала снижение активности остеокластов по данным ТРКФ. Представленные данные предполагают возможность разнонаправленного повреждения костного ремоделирования. В одних вариантах может в первую очередь изменяться активность клеточного звена костного ремоделирования, остеокластов и остеобластов. В других процесс может стартовать с повреждения синтеза белковой матрицы кости.

Известны попытки выявить связи между уровнями остеокальцина и параметрами углеводного обмена. Обнаружены обратные корреляции остеокальцина с $HbA1c$ у женщин в постменопаузе с СД2 [12], а также с риском его развития у лиц 19—82 лет [13], отражая двусторонний характер связи. Так, LiebenL. С соавт. (2009) представили доказательства участия скелета в эндокринной регуляции гомеостаза глюкозы посредством «секреции» именно остеокальцина, одного из немногих остеобласт-специфических белков, который улучшает гомеостаз глюкозы путем пролиферации β -клеток и повышение секреции инсулина [14]. Этот взгляд на взаимосвязи остеокальцина и β -клеток позволяет сформулировать постулат о том, что снижение синтеза костной ткани при остеопорозе влечет за собой снижение секреции инсулина β -клетками, как и способность последних к поддержанию своего пула. С диабетологических позиций это означает, что СД2 будет неизбежно прогрессировать на фоне остеопороза. В то время как у лиц с нормогликемией и остеопорозом создаются условия для нарушения углеводного обмена. Последний вариант особенно актуален у постменопаузальных женщин, с учетом тесной связи гипострогения с инсулинорезистентностью [15], как важного фактора истощения β -клеток.

БИВАЛОС®

Стронция ранелат

НОВОЕ ПОКАЗАНИЕ:
лечение **ОСТЕОАРТРОЗА** коленных
и тазобедренных суставов

В лечении остеоартроза коленных и тазобедренных суставов:

- ▶ тормозит разрушение хряща и уменьшает склероз субхондральной кости^{1,2-4}
- ▶ замедляет рентгено-клиническое прогрессирование^{5,6}
- ▶ уменьшает боль, скованность, увеличивает объём движений^{5,6}

В лечении постменопаузального остеопороза и остеопороза у мужчин:

- ▶ единственный препарат, который одновременно стимулирует образование и уменьшает резорбцию кости⁷
- ▶ восстанавливает и нормализует физиологический обмен в костной ткани^{1,8}
- ▶ снижает риск переломов позвонков и шейки бедра^{9,10}



Состав: Одно саше содержит: **действующее вещество:** Стронция ранелат 2 г. **Вспомогательные вещества:** аспартам (E951), мальтодекстрин, маннитол. **Способ применения и дозы:** Внутрь. Рекомендуемая доза составляет 2 г (содержимое одного саше) в сутки. Рекомендуется принимать препарат БИВАЛОС® перед сном. **Показания к применению:** 1. Лечение остеопороза у женщин в периоде постменопаузы с целью снижения риска переломов позвонков и шейки бедра, лечение остеопороза у мужчин с целью снижения риска переломов. **Свойства:** БИВАЛОС® является негормональным лекарственным препаратом для лечения остеопороза у женщин в постменопаузе. Стимулирует формирование и ингибирует резорбцию костной ткани, нормализует структуру кости, значительно уменьшает риск переломов позвонков и шейки бедра. 2. Лечение остеоартроза коленного и тазобедренного суставов с целью замедления прогрессирования разрушения хряща. **Свойства:** в исследованиях in vitro стронция ранелат: стимулирует образование хрящевого матрикса и замедляет резорбцию хрящевой ткани без стимуляции резорбции хряща, ингибирует синтез ключевых факторов резорбции в остеообластах субхондральной кости. В клинических исследованиях на фоне приема стронция ранелата отмечено значимое снижение показателей биохимических маркеров деградации хряща по сравнению с плацебо. **Противопоказания:** Известная повышенная чувствительность к стронция ранелату и любому из вспомогательных веществ препарата. Лекарственный препарат БИВАЛОС® противопоказан следующим группам пациентов: пациентам с венозной тромбозом или с венозной тромбозом в анамнезе, включая тромбоз глубоких вен и тромбоз легочной артерии; временно или длительно обездвиженным пациентам (например, при соблюдении строгого постельного режима в послеоперационном периоде, при длительном соблюдении постельного режима по иной причине). **Взаимодействие с другими лекарственными средствами:** Молоко и молочные продукты, а также лекарственные средства, содержащие кальций, могут уменьшать биодоступность стронция ранелата примерно на 60-70%. В этой связи прием препарата БИВАЛОС® и указанных веществ должен разделяться промежутком времени не менее 2 часов. Прием антацидных препаратов через 2 часа после приема стронция ранелата. При назначении антибиотиков из группы тетрациклинового или хинолонового ряда лечение препаратом БИВАЛОС® следует приостановить. **Побочное действие:** общие: тошнота, диарея, головная боль и раздражение кожи. Данные эффекты выражены слабо, носят кратковременный характер и обычно не требуют прекращения приема препарата. **Предосторожность в применении:** В связи с отсутствием данных по безопасности применения стронция ранелата у больных с тяжелой почечной недостаточностью, препарат не рекомендуется назначать больным с клиренсом креатинина менее 30 мл/мин. Рекомендуется с осторожностью назначать стронция ранелат пациентам старше 80 лет с риском развития венозной тромбозии. Наличие в БИВАЛОС® вспомогательного вещества аспартам может вызвать нежелательную реакцию у больных фенилкетонурией. Перед назначением препарата, пожалуйста, ознакомьтесь с полной инструкцией по применению.



1 пакетик (саше) в день

References: 1. Инструкция по медицинскому применению препарата Бивалос, Изменение №3 от 13 ноября 2012 года, 2. Pelletier J.-P., et al. Osteoporosis Int. 2012; 3. Alexandersen P., et al. Bone 2007;40:219-222, 4. Yu D.G., Ding H.F., et al. Act Pharmacol Sin. 2013;1:1-10, 5. Reginster J.Y., et al. Osteoporos Int. 2012;23(Suppl 2):S57-S64;OC3, 6. Cooper C., et al. CMRO. 2012;28:231-239, 7. Marie P.J., Ammann P., Boivin G., et al. Calcif Tissue Int. 2001;69:121-129, 8. European Summary of Product Characteristics, 9. Meunier P.J., Roux C., Seeman E., et al. N Engl J Med. 2004;350:459-468, 10. Rizzoli R., Reginster J.Y., Diaz-Curiel M., et al. Osteoporosis Int. 2004;15:S18, Abstract OC39.

На правах рекламы

В этой связи интересны результаты проведенного нами корреляционного анализа, выявившего связи маркеров костного метаболизма с С-пептидом, при этом корреляция с пиридинолином была общей для постменопаузы у больных СД и в контроле ($R=0,51-0,52$; $p=0,02$). Отметим, что помимо тенденции к снижению уровней остеокальцина, таковая отмечена и к увеличению костной резорбции в постменопаузе по результатам определения пиридинолина (табл.1), характеризую некоторый дисбаланс костного ремоделирования по показателям белковых компонентов кости. Данные литературы относительно белковых маркеров костной резорбции при СД2 фрагментарны и противоречивы. Показано как повышение уровней пиридинолинов при СД2 после улучшения контроля гликемии [16], так и снижение [17].

Кроме того, С-пептид в группе $K_{\text{пост}}$ коррелировал также с уровнями кальция ($R=0,56$; $p=0,01$). У женщин в пременопаузе С-пептид коррелировал с разными ферментами: в $СД_{\text{пре}}$ с ЩФ ($R=-0,45$; $p=0,05$), в $K_{\text{пре}}$ с ТРКФ ($R=0,51$; $p=0,02$). Отметим, что уровни С-пептида не отличались ($p>0,05$) у больных СД и без него ($1358,75\pm 343,33$ и $1263,75\pm 362,07$ пмоль/л соответственно), а также в $СД_{\text{пре}}$ и $СД_{\text{пост}}$ ($1304,00\pm 355,06$ и $1413,50\pm 331,02$), в $K_{\text{пре}}$ и $K_{\text{пост}}$ ($1242,50\pm 454,21$ и $1285,00\pm 248,65$ пмоль/л).

При анализе полученных результатов складывается впечатление, что изменения костной ткани у пациенток с СД2, проходят на более тонком, молекулярном уровне, мало заметны в кратко-среднесрочной перспективе. Возможно поэтому в постменопаузе уровни С-пептида положительно коррелировали с пиридинолином у женщин с различным состоянием углеводного обмена.

Исключая возможность прямого влияния использованных сахароснижающих препаратов (метформин, сульфамочевина, глиптины) на костную ткань [18], можно предположить, что различие в корреляционных отношениях связано с принципиальным отличием групп, оцененному по HbA1c: $7,91\pm 1,02$ и $5,36\pm 0,37$ ($p<0,01$). При оценке его чувствительности и специфичности как маркера деления обследованных женщин на «норму-остеопороз», выявлена критическая точка (cut point), равная 6,6% ($SE=65,12$ $SP=69,23$ $ДИ=48,2-85,6$), четко совпадая с точкой разделения у HbA1c по диагнозу «сахарный диабет» [19].

Однако исследования патогенетических связей состояния костной ткани и углеводного обмена носят пилотный характер, требуя уточнения этих отношений на более компактных однородных и больших по размеру выборки группах по возрасту и полу, с учетом возможных этнических различий, как в особенностях течения СД2, так и остеопороза. Поэтому сравнение лимитированных данных различных исследователей также пока весьма условно.

В попытке объяснить полученные нами данные, имеющие характер тенденции по трем из четырех оцененных показателей костного метаболизма, приводим результаты исследования Miazowski T (2012) [20] с включением 57 женщин 50—78 лет с манифестным СД2. У этих женщин уровни костных маркеров в течение года оставались неизменными, что позволяет предположить определяющее влияние на изменение костного метаболизма феномена длительности: СД 2 типа, постменопаузы, возраста как такового. По контрасту с данными Miazowski T., в нашей работе продолжительность постменопаузы была значительно меньше с учетом возраста (не более 65 лет), составив $5,8\pm 2,8$ лет, при большей длительности СД $7,8\pm 4,3$ лет.

Нам не встретились исследования одновременно двух процессов костного ремоделирования при СД2: резорбции и формирования кости. В нашей работе у пациенток 45—65 лет при анализе маркеров костного метаболизма выявлено достоверное изменение только ТРКФ, одного из ключевых маркеров процесса, при отсутствии явной реакции ЩФ и характеристик коллагеновой структуры кости (пиридинолина и остеокальцина). Полагаем, что полученные данные отражают снижение костного ремоделирования у пациенток с СД2 в постменопаузе.

Этот факт важен для выбора антиостеопоретических препаратов в постменопаузе при СД2 с учетом особенностей костного ремоделирования. Так, бисфосфонаты, активные антирезорбенты, могут быть препаратами выбора в лечении остеопороза при заболеваниях с ускоренной костной резорбцией, в частности, тиреотоксикоза [21]. Однако данные в отношении использования этой группы при СД2 противоречивы: от схожих результатов на увеличение МПК независимо от наличия состояния углеводного обмена, до сниженного ответа на алендронат кортикальной кости (бедро, луч) и отсутствия влияния бисфосфонатов на снижение риска переломов [18].

В цитируемом консенсусном документе Garcia R.R. и соавт. [18] отмечают, что несовершенная функция остеобластов обосновывает применение в терапии остеопороза при СД2 препаратов анаболического действия (уровень доказательности низкий с учетом крайне ограниченного количества исследований с анализом результатов профилактики и лечения остеопороза при СД2). В ситуации снижения костного ремоделирования теоретически может быть целесообразно назначение препаратов анаболического действия, либо с двойным действием [22]. При этом важна способность препарата создавать новую, более прочную кость, как на уровне позвонков, так и шейки бедра — области с высоким риском переломов при СД2 [3]. Эффективность препарата стронция ранелат (СР) в этом отношении оценена в 10-летнем анализе у постменопаузальных женщин: несмотря на увеличение возраста и распространности переломов в популяции, антипереломный эффект СР сохранялся стабильным (12,9%), как и в первые 5 лет лечения (13,7%) при хорошей переносимости терапии [23].

С известными механизмами действия СР [3] интересно суммируются результаты исследования его влияния на снижение оксидативного стресса у овариектомизированных крыс [24]. Полученные данные важны применительно к СД с учетом реализации известного феномена «метаболической памяти» именно через механизмы оксидативного стресса [25]. В этот контекст также встраиваются данные Fernandez JM et al о предупреждении стронция ранелатом процессов гликирования при дифференцировке остеобластов из прогениторных клеток [26]. Процессы гликирования компонентов кости при СД2 [1], как полагают, могут быть ответственны за феномен более хрупкой кости при повышении её минеральной плотности. Kanis J. A. et al в Европейских стандартах по остеопорозу уточняют, что риск переломов при СД2 не зависит от МПК, аналогично таким вариантам вторичного остеопороза, как ревматоидный артрит и терапия глюкокортикоидами [3].

Заключение. Выявлены тенденции к снижению костного обмена у пациентов с СД2. Обнаружены значимо отрицательные взаимосвязи С-пептида с ЩФ при СД2 и положительные с ТРКФ в контрольной группе, хотя уровни С-пептида не различались у пациенток с СД2 и в контроль-

ной группе. Выявленные характеристики сниженного костного ремоделирования у больных СД 2 типа патогенетически обосновывают использование антиостеопоретических препаратов анаболического для лечения остеопороза при данной нозологии.

SUMMARY

Introduction. Bone health in type 2 diabetes mellitus (T2DM) is discussed for a long time as a known fact for increased risk of fractures.

Purpose. To estimate the parameters of bone remodeling in pre-and postmenopausal women with T2DM.

Materials and Methods. In a cross-sectional pilot study which included 80 women: 40 with T2DM and 40 without disturbances of glucose metabolism (K), divided into subgroups of premenopausal (pre) and natural menopause (post) — 20 patients each.

Results and conclusions. We found a tendency toward a decrease in bone turnover in patients T2DM, a significant negative relationship with C-peptide and ALP in T2DM, a positive correlation with tartrate — resistant acid phosphatase in the control group, although the levels of C-peptide did not differ in patients with T2DM and in the control group. Identified characteristics of decreased bone remodeling in patients with T2DM pathogenically justify the use of anabolic antiosteoporotic drugs for treatment of osteoporosis in such patients.

Keywords. Osteoporosis, type 2 diabetes, type 2 diabetes, markers of bone metabolism.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Brandy M.L. Bone health and diabetes. -Medocographia. — 2010. — Vol.32, No.4. — p.364—367.
2. Рюаткина Л.А., Ломова А.В., Рюаткин Д.С. Состояние костной ткани при сахарном диабете 2 типа. -Фармотека. — 2013. — №5. — с.25—31.
3. Kanis J. A., McCloskey E. V., Johansson H., Cooper C., Rizzoli R., Reginster J.-Y. European guidance for the diagnosis and management of osteoporosis in postmenopausal women. — Osteoporos Int. — 2013. — No.24(1). —p.23—57.
4. Сандерс Л.Р. Гиперпаратиреоз в кн.: МакДермот М. Секреты эндокринологии. 4-е изд., исправ. и дополн./Пер. с англ. И.:Издательство БИНОМ, 2010. — с.175—184.
5. Flynn CA. Calcium supplementation in postmenopausal women. Am Fam Physician 2004; 69 (12): 2822—3.
6. Need AG, Metz M, O'Loughlin PD et al. Calcium absorption in hip fractures subjects. J Bone Miner Res 2004.
7. Остеопороз. Диагностика, профилактика и лечение. Клинические рекомендации / Под. ред. О.М. Лесняк, Л.И. Беневоленской. М.: «ГЭОТАР-Медиа», 2010.
8. Montagnani A. Osteoporosis treatment in diabetic patients: what's different? Ital J Med 2012; 6:97 17th National Congress of the FADOI, Rimini, Italy.
9. Yamamoto M, Yamaguchi T, Nawata K, Yamauchi M, Sugimoto T. Decreased PTH levels accompanied by low bone formation are associated with vertebral fractures in postmenopausal women with type 2 diabetes. J Clin Endocrinol Metab. 2012 Apr;97(4):1277—84.
10. Iglesias P, Arrieta F, Piñera M, Botella-Carretero JJ, Balsa JA, Zamarrón I, Menacho M, Díez JJ, Muñoz T, Vázquez C. Serum concentrations of osteocalcin, procollagen type 1 N-terminal propeptide and beta-CrossLaps in obese subjects with varying degrees of glucose tolerance. Clin Endocrinol (Oxf). 2011 Aug;75(2):184—8. Shu A, Yin MT, Strein E, Cremers S, Dworakowski E, Ives R, Rubin MR. Bone structure and turnover in type 2 diabetes mellitus. Osteoporos Int. 2012 Feb;23(2):635—41.

11. Kanazawa I, Yamaguchi T, Yamamoto M, Yamauchi M, Kurioka S, Yano S, Sugimoto T. Serum osteocalcin level is associated with glucose metabolism and atherosclerosis parameters in type 2 diabetes mellitus. J Clin Endocrinol Metab. 2009 Jan;94(1):45—9.

12. Hwang YC, Jeong IK, Ahn KJ, Chung HY. Circulating osteocalcin level is associated with improved glucose tolerance, insulin secretion and sensitivity independent of the plasma adiponectin level. Osteoporos Int. 2012 Apr;23(4):1337—42.

13. Lieben L, Callewaert F, Bouillon R. Bone and metabolism: a complex crosstalk. Horm Res. 2009;71(suppl 1):134—138.

14. Григорян О.Р., Андреева Е.Н. Менопаузальный синдром у женщин с нарушениями углеводного обмена. Альтернативные и дополнительные методы терапии в климатерии (обзор литературы)//Гинекология. — 2011. — №3. — С.4—7.

15. Okazaki R, Totsuka Y, Hamano K, Ajima M, Miura M, Hirota Y, Hata K, Fukumoto S, Matsumoto T. Metabolic improvement of poorly controlled noninsulin-dependent diabetes mellitus decreases bone turnover. J Clin Endocrinol Metab. 1997 Sep;82(9):2915—20.

16. Rosato MT, Schneider SH, Shapses SA. Bone turnover and insulin-like growth factor I levels increase after improved glycemic control in noninsulin-dependent diabetes mellitus. Calcif Tissue Int. 1998 Aug;63(2):107—11.

17. Garcia R.R., Gimeno E.J., Martin A.G. et al. Clinical practice guidelines for evaluation and treatment of osteoporosis associated to endocrine and nutritional conditions (CONSENSUS DOCUMENT). Endocrinol. Nutr., 2012; 59 (3): 174—196.

18. Дедов И. И., Шестакова М. В. (ред.). Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом. М.; 2011.

19. Miazgowski T, Noworyta-Ziętara M, Safranow K, Ziemak J, Widecka K. Serum adiponectin, bone mineral density and bone turnover markers in post-menopausal women with newly diagnosed Type 2 diabetes: a 12-month follow-up. Diabet Med. 2012 Jan;29(1):62—9.

20. Saito J, Nishikawa T. [Osteoporosis treatment in patients with hyperthyroidism]. Nihon Rinsho. 2009 May;67(5):1011—6. Review. Japanese.

21. Meunier PJ, Roux C, Seeman E, Ortolani S, Badurski JE, Spector TD, Cannata J, Balogh A, Lemmel EM, Pors-Nielsen S, Rizzoli R, Genant HK, Reginster JY. The effects of strontium ranelate on the risk of vertebral fracture in women with postmenopausal osteoporosis. N Engl J Med. 2004 Jan 29;350(5):459—68.

22. Reginster J-Y, Kaufman J-M., Goemaere S. et al. Maintenance of antifracture efficacy over 10 years with strontium ranelate in postmenopausal osteoporosis. Osteoporos Int. 2012 March; 23(3): 1115—1122.

23. Lunar L.J., Brakamonte M.A., Serafin M.E. et al. Comparison of change in bone resorption and bone mineral density with once-weekly alendronate and daily strontium ranelate: a randomized, placebo-controlled study. Osteoporos Int (2012). v.23: (Suppl 2): S185.

24. Yalin S., Sagý O., Comelekoglu U. et al. Strontium ranelate treatment improves oxidative damage in osteoporotic rat model. Pharmacological Reports 2011; 63: 396—402.

25. Ceriello A., Ihnat M.A., Thorpe J.E. The “Metabolic Memory”: Is More Than Just Tight Glucose Control Necessary to Prevent Diabetic Complications? J Clin Endocrinol Metabol 2009;94:410—15.

26. Fernandez JM, Molinuevo MS, Schurman L, Sedlinsky C, McCarthy AD. Strontium ranelate prevents the deleterious action of advanced glycation end products on bone marrow progenitor cells via activation of WNT pathway. Arch Osteoporos (2012) 7 (Suppl 1):S153—S204.