

УДК 616.37

*А. Н. Шишкин, В. В. Мануленко***ДИАБЕТИЧЕСКАЯ ОСТЕОПАТИЯ**

Санкт-Петербургский государственный университет, Медицинский факультет

Сахарный диабет — одна из серьезнейших проблем нашего времени, ее масштабы продолжают увеличиваться и затрагивать интересы людей всех возрастов и всех стран. По прогнозам Всемирной организации здравоохранения количество больных сахарным диабетом к 2025 г. в развитых странах увеличится на 41 % (с 51 млн до 72 млн человек). В глобальном масштабе рост числа больных сахарным диабетом составит 122 % — со 135 млн до 300 млн человек [1].

Нарушение обмена веществ при сахарном диабете приводит к изменению функциональной активности всех органов и систем. Вследствие этого субъективная (жалобы больных) и объективная симптоматика сахарного диабета часто обусловлена вовлечением в патологический процесс внутренних органов и систем. Основным фактором, участвующим в развитии поздних осложнений сахарного диабета, является гипергликемия. Понятно поэтому, какое значение имеет правильное и качественное лечение диабета, а именно — обеспечение стойкой компенсации нарушенного углеводного обмена, т. е. достижение нормогликемии и агликозурии на протяжении длительного времени. Если же при лечении не удастся достичь целевых значений гликемии и отсутствия агликозурии, то это приводит к хроническим осложнениям сахарного диабета: диабетической нейропатии, ретинопатии, нефропатии, остеоартропатии, остеопении и остеопорозу [2, 3].

Совершенствование методов лечения больных сахарным диабетом способствовало увеличению продолжительности их жизни и, следовательно, повышению частоты поздних осложнений. Именно они определяют качество жизни, а нередко и жизненный прогноз у таких пациентов [4]. В последнее время в группу хронических осложнений сахарного диабета все чаще включают патологическое изменение костной ткани [5]. Убедительные данные свидетельствуют о том, что при сахарном диабете имеется тенденция к снижению костной массы и изменению микроархитектоники костной ткани. Процесс, сопровождающийся снижением костной плотности, ведет к повышению риска развития переломов. При этом неадекватную «пиковую» костную массу можно рассматривать в качестве важной детерминанты остеопороза. Имеющиеся данные указывают на то, что у больных сахарным диабетом 1 типа с детского возраста «пиковая» костная масса значительно меньше, чем у здоровых лиц и, следовательно, они имеют низкую «стартовую точку», от которой начинается обусловленная возрастными изменениями потеря костного вещества.

Остеопения — термин, употребляемый для обозначения снижения плотности рентгенологической тени (при стандартной рентгенографии костей) или снижения массы кости, определяемой методами количественной костной денситометрии. Остеопения — общий симптом метаболической остеопатии, которого недостаточно для установления окончательного диагноза. Развитие методов диагностических исследований и появление возможности

© А. Н. Шишкин, В. В. Мануленко, 2008

измерять костную массу количественно в разных отделах скелета (фотонная или рентгеновская денситометрия, компьютерная томография) позволили более четко разграничить понятия «остеопения» и «остеопороз». Снижение костной плотности на 1–2,5 стандартного отклонения от нормативных показателей пика костной массы (SD) расценивается как остеопения, снижение более чем на 2,5 стандартного отклонения — как остеопороз. Термин «остеопения» («остеопенический синдром») употребляется также и в случаях, когда установлены снижение плотности костей и даже наличие патологических переломов, но еще не проведена дифференциальная диагностика с другими видами метаболических остеопатий [6–8]. Таким образом, все виды уменьшения костной массы — приобретенное патологическое (остеопороз), физиологическое (возрастная атрофия) и уменьшенное костеобразование во время роста (гипостоз) — могут быть объединены под общим термином «остеопения» [8].

Остеопороз — системное заболевание скелета, характеризующееся снижением массы кости в единице объема и нарушением микроархитектоники костной ткани, приводящие к увеличению хрупкости костей и высокому риску их переломов. Это определение сформулировано на международных конференциях по остеопорозу (ОП) в Копенгагене (1990 г.) и Гонконге (1993 г.) и является в настоящее время общепринятым. Остеопороз — одно из наиболее распространенных метаболических заболеваний скелета, частота которого повышается с возрастом. Согласно данным Всемирной организации здравоохранения, проблемы ОП как причины инвалидизации и смертности больных от переломов костей (особенно проксимальных отделов бедренных костей) занимают четвертое место среди неинфекционных заболеваний, уступая болезням сердечно-сосудистой системы, онкологической патологии и сахарному диабету [9–11]. Это обусловлено широкой распространенностью ОП, его многофакторной природой, поздней диагностикой и несвоевременным началом лечения.

Наиболее характерными переломами при остеопорозе являются переломы проксимальных отделов бедра, тел позвонков и дистальных отделов костей предплечья, хотя могут встречаться переломы любой локализации. Переломы костей в старших возрастных группах значительно чаще имеют место у женщин. Более половины всех переломов костей среди взрослых может быть связано с остеопорозом.

Как указывалось, остеопороз — гетерогенное и многофакторное заболевание, в возникновении которого большую роль играют факторы риска и их сочетание у конкретного пациента.

Патофизиологические аспекты развития остеопороза у больных сахарным диабетом до конца не изучены. Тем не менее многофакторную природу данного осложнения можно считать установленной. В несколько упрощенном виде метаболизма костной ткани можно представить 5 основными формами [10, 12–14]: недостаточность образования костной ткани, повышенное ее разрушение, сочетание уменьшенного образования с увеличенным разрушением, одновременное, но неодинаково повышенное образование и разрушение костной ткани, сочетание особенно уменьшенного образования с уменьшенной резорбцией.

В то же время в патогенезе остеопороза при сахарном диабете выделяют несколько основных звеньев [15–17]: абсолютный дефицит инсулина снижает выработку остеобlastами коллагена и щелочной фосфатазы, необходимых для образования костного матрикса и его минерализации, уменьшается также стимуляция остеобlastов, опосредованная через инсулиноподобные и другие факторы роста; прямое влияние высокой концентрации глюкозы за счет конечных продуктов гликозилирования может усиливать резорбцию кости

остеокластами; вследствие сниженной секреции инсулина может иметь место недостаток активных метаболитов витамина D, что ведет к снижению всасывания кальция в кишечнике и усилению секреции и активности паратиреоидного гормона (ПТГ), что, в конечном счете, создает отрицательный баланс кальция в организме и усиливает резорбцию костной ткани; роль осложнений сахарного диабета в развитии остеопении: микроангиопатия сосудистого русла костей может нарушать их кровоснабжение; гипогонадизм, особенно у пациентов, страдающих сахарным диабетом с раннего возраста, препятствует достижению нормального пика костной массы, как у юношей, так и у девушек; при сахарном диабете I типа имеет место дефицит СТГ, необходимого для становления пика костной массы и развития скелета; при сахарном диабете I типа часто имеет место дефицит массы тела, что является важным фактором риска низкой массы кости, что, возможно, опосредовано через снижение продукции эстрогенов и их метаболизм в жировой ткани [17].

Наряду с этими позициями такие осложнения сахарного диабета, как ретинопатия, нейропатия и ангиопатия, ведут к увеличению риска падений и вследствие этого к переломам костей.

Определенное и немаловажное значение имеют лабораторные методы исследования, хотя ни один из них в отдельности не коррелирует с плотностью костной ткани.

Биохимические маркёры костного метаболизма исследуют для оценки скорости протекания процессов костного ремоделирования и диагностики ОП с высоким или низким темпом костного обмена либо разобщенности или дисбаланса его составляющих — костной резорбции и костеобразования. К маркёрам костеобразования относят активность общей щелочной фосфатазы в крови и ее костного изофермента, остеокальцин (гла-протеин, синтезируемый остеобластами), пропептид человеческого коллагена I типа. Золотым стандартом среди маркёров костеобразования в настоящее время признают исследование остеокальцина [18–21]: паратгормон (ПТГ); остеокальцин (ОК); щелочная фосфатаза (ЩФ); витамин D и его метаболиты; кальцитонин (КТ).

Нарушения фосфорно-кальциевого обмена возможны на разных этапах развития заболевания, однако сведения о характере и степени выраженности этих нарушений немногочисленны и противоречивы [22–24]. Ряд авторов, в том числе Н. Heath P. и McNair, сообщают о нормокальциемии при сахарном диабете, но другие исследователи отметили повышение уровня кальция у таких больных [22–24]. J. Auwerx и соавт. в клинических исследованиях наблюдали снижение уровня биологически активного кальция [25, 26]. Установлены также зависимость кальциемии от уровня гликемического контроля и нормализации показателя при адекватной инсулинотерапии [26].

Сведения об уровне неорганического фосфора в крови больных сахарным диабетом также разноречивы. Сообщается о нормофосфатемии [27–29], гиперфосфатемии [29] и даже о гипофосфатемии [24] при диабете. Лишь в единичных исследованиях предприняты попытки анализировать зависимость уровня кальциемии и фосфатемии от длительности и тяжести сахарного диабета, типа сахароснижающей терапии и степени выраженности диабетических осложнений, но при этом корреляционных связей установлено не было [30, 31].

Другие авторы [32, 33] считают, что при гипергликемии повышается экскреция с мочой Ca, Mg и фосфора. Повышение прямо коррелирует со степенью глюкозурии. При этом в сыворотке крови регистрируются сниженный или субнормальный уровень общего и ионизированного кальция. У больных сахарным диабетом снижается тубулярная реабсорбция Mg в почках, что ведет к снижению его уровня в плазме крови. Гипомагниемия может ухудшать паратиреоидную функцию. Выраженная гипомагниемия ассоциируется

со снижением секреции интактного паратгормона (PTH). Зарегистрировано снижение интактного паратгормона у больных сахарным диабетом, т. е. при сахарном диабете существует относительный гипопаратиреоидизм, который коррелирует с длительностью сахарного диабета и степенью гипергликемии [32–34].

Клиническая картина остеопороза при сахарном диабете разнообразна. Наиболее частыми первыми клиническими симптомами остеопороза является боль в спине, пояснично-крестцовой или крестцовой области. Чувство усталости, необходимость многократного отдыха в течение дня в положении «лежа», перелом луча в типичном месте и кифотическая деформация, появляющиеся задолго до боли, чаще всего не воспринимаются пациентами как симптомы болезни [2, 35].

Выраженность болевого синдрома может быть различной не только у разных больных, но и у одного и того же больного в разные промежутки времени. Особенностью боли при ОП является то, что длительный прием нестероидных противовоспалительных средств не купирует ее. Боль не всегда связана с переломами, чаще ее причиной служат микропереломы трабекул. Хотя боль при ОП менее интенсивна, чем при остеомалации, в некоторых случаях именно она приковывает больных к постели. Общим симптомом для больных с ОП независимо от его формы является снижение в росте. За счет снижения высоты туловища образуются выраженные кожные складки на боковой поверхности грудной клетки, увеличение грудного кифоза, ограничение подвижности в поясничном отделе позвоночника, острой или хронической болью в спине, уменьшением объема брюшной полости, снижением трудоспособности и способности к самообслуживанию, повышенной смертности [2]. У больных с ОП возможно длительное течение заболевания без клинического проявления вплоть до возникновения бессимптомных переломов тел позвоночника. Независимо от числа и количества компрессионных переломов тел позвонков при ОП не наблюдается парезов и параличей. В некоторых случаях именно это позволит провести дифференциальную диагностику ОП с метастатическим поражением тел позвонков. В ряде случаев возможно чередование периодов обострения с ремиссиями, когда болевой синдром становится менее выраженным. Однако за ремиссией, во всех случаях ОП, когда не проводится лечение, неизбежно следует обострение [36–38].

При переломе, особенно после травмы, пациенты могут испытывать острую боль, связанную с компрессией нервных корешков. Эта боль может иррадиировать в грудную клетку, живот, бедро, а при тяжелом повреждении сопровождаться парезами и другой неврологической симптоматикой. Острая боль обычно проходит через 4–6 недель. При множественных компрессионных переломах пациентов может беспокоить умеренная хроническая боль (связанная с деформацией межпозвоночных сочленений, механическим давлением на связки и мышцы), усиление кифоза, вплоть до формирования горба. Причиной болей может быть также давление ребра на гребни подвздошных костей при уменьшении высоты грудного отдела позвоночника [19, 20].

Почти в 50 % случаев ОП протекает бессимптомно или малосимптомно и выявляется уже при наличии переломов костей. При подозрении на ОП необходимо тщательно собрать анамнез, расспросив о наличии вышеуказанных факторов риска, характере болевого синдрома в костях (если таковой имеется), а также о перенесенных переломах костей и обстоятельствах, при которых они произошли. Перелом при минимальной травме считается перелом, произошедший спонтанно или при падении с высоты собственного роста, включая переломы, развившиеся при кашле, чиханье или резком движении, а также ситуации, когда у пациента на рентгенограмме выявлен компрессионный перелом позвонка независимо от того, выявляются симптомы компрессии или нет [39, 40]. У многих пациентов

с ОП имеются жалобы на боли в спине, усиливающиеся после физической нагрузки, при длительном пребывании в одном положении (стоя или сидя). Эти боли облегчаются или исчезают после отдыха лежа [41].

В диагностике остеопороза золотым стандартом является применение двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии (DEXA), позволяющей измерять содержание костного минерала в любом участке скелета, а также определять содержание солей кальция, жира и мышечной массы во всем организме; аксиальная компьютерная томография измеряет МПКТ поясничных позвонков, разделяя трабекулярные и кортикальные костные структуры, измеряя объемные показатели г/см³. Стандартными (автоматическими) программами для DEXA денситометров являются программы для поясничных позвонков, проксимальных отделов бедра, костей предплечья и программа «все тело». Наряду с абсолютными показателями плотности кости в г/см³ исследуемого участка в результатах денситометрии автоматически вычисляется Z-критерий в процентах от половозрастной популяционной нормы и в величинах стандартного отклонения от нее (SD). Также рассчитывается и T-критерий — в процентах или величинах SD от пиковой костной массы лиц соответствующего пола. По T-критерию оценивается выраженность остеопении или остеопороза по рекомендациям ВОЗ. В данном случае под термином остеопения обозначается доклиническая стадия ОП [43–46].

Современные денситометры представляют собой большое достижение науки и техники и дают возможность значительно улучшить диагностику ОП, особенно на ранних стадиях. Однако необходимо помнить, что они являются узкоспециализированными приборами, позволяющими косвенно следить за насыщенностью костной ткани минеральными солями, определяющими механическую прочность костей. При анализе результатов костной денситометрии в сопоставлении с клинической картиной и рентгенологическими данными следует учитывать, что наличие остеоартроза, деформирующего спондилеза со сколиозом, кальцификации мягких тканей и переломов в месте исследования может искажать показатели плотности кости в сторону их увеличения [47–50]. Также целесообразно подчеркнуть, что денситометрия сама по себе не дает возможности поставить нозологический диагноз и не заменяет рентгенологического исследования.

Методы оценки состояния метаболизма костной ткани включают в себя: определение в крови общего или ионизированного кальция, фосфора, а также исследование суточной экскреции кальция и фосфора или их исследование в моче натошак по отношению к экскреции креатинина. Измерение уровня паратиреоидного гормона, кальцитонина и активных метаболитов витамина D проводится по строгим показаниям и доступно небольшому числу лабораторий [4]; биохимические маркёры костного метаболизма исследуют для оценки скорости протекания процессов костного ремоделирования и диагностики ОП с высоким или низким темпом костного обмена или разобщенности или дисбаланса его составляющих костной резорбции и костеобразования [50, 51]. Золотым стандартом среди маркёров костеобразования в настоящее время признают исследование остеокальцина. к маркёрам резорбции костной ткани относят экскрецию оксипролина с мочой, активность кислой тартратрезистентной фосфатазы и определение пиридинолина, деоксипиридинолина и N-концевого телопептида в моче натошак. Наиболее информативным маркёром костной резорбции является деоксипиридинолин [50, 51].

При остеопенических процессах неясного происхождения важную роль в дифференциальной диагностике играет биопсия костной ткани из гребня крыла подвздошной кости. Она позволяет различить ОП и остеомалацию, а также другие виды патологии

костной ткани, гистоморфометрические исследования биоптата уточняют тип обмена в костной ткани [1, 10, 11].

Основными задачами лечения остеопороза являются: замедление или прекращение потери массы кости (в идеале ее прирост); предотвращение возникновения новых переломов костей; нормализация процессов костного ремоделирования; уменьшение или исчезновение болевого синдрома; улучшение состояния больного и расширение его двигательной активности; восстановление трудоспособности и улучшение качества жизни пациента [10, 11, 52].

В лечении, несомненно, тщательная компенсация сахарного диабета является обязательным условием, которое может предупредить развитие остеопении и остеопороза. Другими важными факторами профилактики следует считать: поддержание физически активного образа жизни, исключение курения, умеренное употребление кофе, ограниченное употребление соли, оптимальное содержание в пище кальция и фосфора, достаточное поступление в организм витамина D, своевременная диагностика и коррекция синдрома мальабсорбции [53–55].

При решении вопроса о назначении лечения, целью которого является восстановление нормальных темпов увеличения костной массы и достижение адекватной пиковой массы, целесообразно руководствоваться подходом, предложенным R. L. Prince (1996): рассмотреть возможность назначения молодым лицам, у которых плотность кости более чем на 1 SD ниже среднереференсных показателей; рекомендовать лечение тем лицам, которые имеют снижение плотности кости более чем на 2 SD ниже среднереференсных показателей; приступить к лечению тех, кто имеет снижение плотности на 2 SD ниже среднереференсных показателей и атравматические переломы [56–58].

Выделяют три аспекта лечебных мероприятий по отношению к остеопорозу. Патогенетический принцип является основным в лечении остеопороза, он направлен на нормализацию составляющих костного ремоделирования — подавление повышенной костной резорбции или стимуляцию костеобразования. Этиологический аспект лечения основного заболевания при вторичном остеопорозе. Третье направление — симптоматическая терапия [58, 59].

Этиологическое лечение основного заболевания при вторичном остеопорозе либо отмена или коррекция ятрогенных в отношении ОП препаратов. К сожалению, этиологический принцип не всегда может быть радикальным. Компенсация сахарного диабета, подбор адекватной инсулинотерапии и/или пероральных сахароснижающих препаратов, поддержание физически активного образа жизни, исключение курения, умеренное употребление кофе, ограниченное употребление соли, оптимальное содержание в пище кальция и фосфора, достаточное поступление в организм витамина D. Определение гликированного гемоглобина, который не должен быть более 6,5 [60, 61].

Патогенетическая терапия — основной принцип лечения ОП различными группами препаратов, направленных на подавление костной резорбции, на стимуляцию костного формирования либо на нормализацию обоих механизмов ремоделирования, а также на нормализацию минерального гомеостаза. Медикаменты должны подбираться в зависимости от формы ОП, особенностей нарушения гомеостаза Са и метаболизма кости как в виде монотерапии, так и для комбинации. Все препараты для лечения ОП условно делят на три группы: средства, преимущественно снижающие резорбцию костной ткани: эстрогены, селективные модуляторы эстрогенных рецепторов (СМЭР), кальцитонины, бисфосфонаты; медикаменты, преимущественно усиливающие костеобразование: фториды, анаболические стероиды, андрогены, фрагменты (1–34, 1–38) синтетического паратиреоидного гормона,

препараты витамина D; соматотропный гормон; препараты, оказывающие многоплановое действие на костную ткань и на оба процесса костного ремоделирования: витамин D и его активные метаболиты, оссеин-гидроксиапатитный комплекс, иприфлавон [62–64].

Для предотвращения прогрессирования дегенеративного процесса в суставном хряще и субхондральной кости используют хондропротекторные препараты. В лечении остеопороза показано, что витамин D по эффективности равен или даже превосходит некоторые препараты из группы кальцитонинов и бисфосфонатов, предотвращающих потери костной ткани. Поэтому наиболее востребованным препаратом является альфа-кальцидол (эталфа).

Лечение больных диабетической остеоартропатией должно проводиться совместно с эндокринологом. Хорошая и длительная компенсация диабета — залог успешной терапии таких больных. В комплексной терапии обязательно используют средства, улучшающие реологические свойства крови, ангиопротекторы (продектин), дезагреганты (тиклид, трентал). Полезно сочетать таблетированный прием с внутривенными инфузиями низкомолекулярных декстранов (реополиглюкин), агапурина, трентала.

Симптоматическая терапия включает в себя применение диеты, сбалансированной по солям Ca, фосфора и белка; обезболивающие средства и миорелаксанты в период обострения; дозированная физическая нагрузка и лечебная физкультура, массаж; применение ортезы (корсеты), оперативное лечение переломов различных костей [65, 66].

В терапии больных с диабетической остеоартропатией в большинстве случаев применяют анальгезирующие средства, рекомендуют больным щадить суставы. Боль часто уменьшается при приеме нестероидных противовоспалительных препаратов (бруфен, вольтарен, индометацин и др.). Нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) давно стали самыми популярными средствами для лечения боли, лихорадки и хронических воспалительных заболеваний. Механизм действия ибупрофена включает не только ингибирование синтеза простагландинов, но и уменьшение образования цитокинов, способствующих воспалению, таких как интерлейкин 1В и фактор некроза опухоли α ; ингибирование лейкотриена 64 в лейкоцитах и окиси азота; а также, вероятно, стимулирование образования кислородных радикалов. Анальгезирующее действие ибупрофена, как и некоторых других НПВП и анальгетиков, возможно, обусловлено активацией серотонинового и норадренергического путей в центральной нервной системе. Рекомендуют использование анаболических препаратов, относящихся к классу средств, способных стимулировать формирование костной ткани в процессе ремоделирования. При более тяжелом течении болезни, помимо лекарственных средств, показаны физиотерапия, ЛФК, курортное лечение, массаж, иногда и хирургическое вмешательство. Прогноз ухудшается в случае присоединения трофических язв и инфицирования. При отсутствии противопоказаний положительный эффект оказывает применение лазеротерапии.

Исходя из того, что физическая активность является важной детерминантой пика костной массы, физические упражнения следует считать обязательным компонентом профилактики и лечения заболевания. Кроме занятий лечебной физкультурой, плавания в качестве профилактических мер могут быть рекомендованы пешие прогулки не менее 2 часов в день, танцы, посильная для данного возраста физическая работа. Особенно благоприятное влияние оказывают физические упражнения у больных сахарным диабетом I типа [54, 67].

Профилактика ОП является ключевой задачей в проблеме ОП, ради которой разрабатываются методы ранней диагностики ОП, проводятся эпидемиологические исследования для выявления групп риска по ОП. Условно можно выделить меры первичной и вторичной профилактики ОП. К первичным мерам можно отнести: контроль над достаточным потреблением кальция с раннего возраста; достаточное обеспечение солями кальция в периоды

беременности и лактации у женщин; достаточное пребывание на солнце пожилых людей; активный образ жизни и занятия физкультурой с умеренной физической нагрузкой; отказ от злоупотребления алкоголем и курением, от увлечения различными несбалансированными диетами и голоданием [57, 68].

Показаниями к вторичной профилактике ОП следует считать наличие таких достоверных факторов риска, как ранняя и искусственная менопауза, гипогонадизм, кортикостероидная терапия, лечение противосудорожными препаратами и длительное лечение тиреоидными гормонами, а также наличие различных заболеваний, способствующих развитию остеопороза [69].

Таким образом, остеопороз при сахарном диабете является редким осложнением и, к сожалению не всегда диагностированным состоянием. Возможные развития малообратимых нарушений костной ткани при сахарном диабете обуславливает необходимость решения вопроса ранней диагностики патологических изменений в костной ткани и поиска оптимальных способов лечения. В связи с тем, что популяция больных, страдающих сахарным диабетом, постоянно увеличивается, профилактике диабетической остеопении должно уделяться больше внимания для более высокого качества жизни больных сахарным диабетом [69].

Summary

Shishkin A. N., Manulenko V. V. Diabetic osteopathy.

The data of patogenesis occurrence of osteoporosis in diabetes are presented. The clinical picture is described. The problem of the most exact method of diagnostics of osteoporosis is given. Possible approaches of osteoporosis therapy are submitted.

Key words: diabetes mellitus, osteoporosis, method of diagnostics.

Литература

1. Diabetes mellitus: Report of a WHO Study Group // WHO Techn. Rep. Ser. 1985. № 727.
2. *Вартанян К. Ф.* Состояние костной ткани при сахарном диабете // *Диабетогр.* 1997. № 10. С. 18–20.
3. *Tomas M. B., Patel M., Marwin S. E., Palestro C. J.* The diabetic foot // *Brit. J. Radiol.* 2000. Vol. 73. № 868. P. 443–450.
4. *Рожинская Л. Я.* Системный остеопороз (патогенез, диагностика, лечение). М.: КРОН-ПРЕСС, 1996. 208 с.
5. *Рожинская Л. Я.* Остеопенический синдром при заболеваниях эндокринной системы и постменопаузальный остеопороз (патогенетические аспекты, диагностика и лечение): Дис. ... д-ра мед. наук. М., 2001. 318 с.
6. *Франке Ю., Рунге Г.* Остеопороз. М.: Медицина, 1995. 300 с.
7. *Михайлов Е. Е., Меньшикова Л. В., Еришова О. Б.* Эпидемиология остеопороза и переломов в России // Приложение к журналу «Остеопороз и остеопатии»: Матер. Рос. конгр. по остеопорозу. Москва. 2003. 20–22 окт. М., 2003. С. 44.
8. *Беневоленская Л. И.* Остеопороз и остеопатии. М., 1998. С. 4–7.
9. *Беневоленская Л. И.* Остеопороз — актуальная проблема медицины // *Остеопороз и остеопатии.* 1998. № 1. С. 4–7.
10. *Дедов И. И., Марова Е. И., Рожинская Л. Я.* Остеопороз: патогенез, диагностика, принципы профилактики и лечения: Метод. пособие для врачей. М., 1999. 62 с.
11. *Дедов И. И., Рожинская Л. Я., Марова Е. И.* Первичный и вторичный остеопороз: патогенез, диагностика, принципы профилактики и лечения: Методич. пособие для врачей. М., 1999.
12. *Щеплягина Л. А., Моисеева Т. Ю., Круглова И. В., Богатырева А. О.* Снижение минерализации костной ткани: факторы риска, диагностика и профилактика // *Проблемы подросткового возраста (избранные главы)* / Под ред. А. А. Баранова, Л. А. Щеплягиной. М., 2003. С. 290–324.

13. Ахмедова З. Г. Клинико-патологические особенности изменений костной системы при сахарном диабете у лиц старших возрастных групп.
14. Чечурин Р. Е., Аметов А. С. Сахарный диабет I типа и остеопороз: Обзор литературы // Остеопороз и остеопатии. 1999. № 1. С. 2–5.
15. Чечурин Р. Е., Аметов А. С., Рубин М. П. Сравнительная оценка рентгеновской денситометрии осевого скелета и ультразвуковой денситометрии пяточной кости // Там же. № 4. С. 7–10.
16. Ермакова И. П., Пронченко И. А. Современные биохимические маркеры в диагностике остеопороза // Там же. 1998. № 1. С. 24–27.
17. Беневоленская Л. И. Общие принципы профилактики и лечения остеопороза // Consil. Med. 2000. Т. 2. № 6.
18. Беневоленская Л. И. Руководство по остеопорозу. М., 2003. 524 с.
19. Беневоленская Л. И., Лесняк О. М. Остеопороз: Диагностика, профилактика и лечение: Клинич. рекоменд. М.: ГЭОТАР-Медия, 2005. 176 с.
20. Fogh-Andersen N., McNair P., Moller-Petersen J., Madsbad S. Lowered serum ionized calcium in insulin treated diabetic subjects // Scand. J. Clin. Lab. Invest. 1983. Vol. 43. P. 93–121.
21. Forgacs S. Bones and joints in diabetes mellitus. Budapest, 1982. 188 p.
22. Levin M. E., Boisseau V. C., Avioli L. V. Effects of diabetes mellitus on bone mass in juvenile and adult onset diabetes // New Engl. J. Med. 1976. Vol. 294. P. 241.
23. American association of endocrinologists (AACE) medical guidelines for the prevention and treatment of postmenopausal osteoporosis 2001 edition, with selected update for 2003 // Endocr. Pract. 2003. Vol. 9. № 6. P. 544–564.
24. Auwerx J., Dequeker J., Bouillon R. Mineral metabolism and bone mass at peripheral and axial skeleton in diabetes mellitus // Diabetes. 1988. Vol. 37. № 1. P. 8–12.
25. McNair P., Christiansen M. S., Madsbad S. et al. Hypoparathyroidism in diabetes mellitus // Acta Endocrinol. 1981. Vol. 96. P. 81–86.
26. Балаболкин М. И., Хасанова Э. Р., Мкртумян А. М. О патогенезе диабетической остеопатии // Клинич. медицина. 1988. № 3. С. 86–88.
27. Балаболкин М. И., Клебанова Е. М., Креминская В. М. Дифференциальная диагностика и лечение эндокринных заболеваний: Руководство. М.: Медицина, 2002. 752 с.
28. Heath H., Lambert P. W., Service F. G., Arnaud S. B. Calcium homeostasis in diabetes mellitus // J. Clin. Endocrinol. 1979. Vol. 49. P. 462–466.
29. Schaerstrom R., Hamfelt A., Soderhjelm L. Parathyroid hormone and calcitonin in diabetes mellitus // Upsala J. Med. Sci. 1986. Vol. 91. № 1. P. 99–101.
30. Мкртумян А. М. Особенности минерального обмена и костной системы при некоторых эндокринных заболеваниях: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. М., 2000. 290 с.
31. Мкртумян А. М. Оценка состояния костной ткани у больных сахарным диабетом // Остеопороз и остеопатии. 2000. № 1. С. 27–30.
32. Calvo M. S., Eyre D. R., Gundberg C. M. Molecular basis and clinical application of biological markers of bone turnover // Endocr. Rev. 1996. Vol. 17. P. 333–367.
33. Caplan G. A., Scane A. C., Francis R. M. Pathogenesis of vertebral crush fractures in women // J. Roy. Soc. Med. 1994. № 87. P. 200–202.
34. Ремизов О. В. Поражение опорно-двигательной системы у детей, больных сахарным диабетом: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 1998. 108 с.
35. Бочков Н. П., Гинтер Е. К., Сергеев А. С. Генетика сахарного диабета: итоги и перспективы исследований // Вестн. АМН СССР. 1989. № 5. С. 17–22.
36. Вартанян К. Диабетогрфия. М., 1997. С. 18–20.
37. American association of endocrinologists (AACE) medical guidelines for the prevention and treatment of postmenopausal osteoporosis 2001 edition, with selected update for 2003 // Endocr. Pract. 2003. Vol. 9. № 6. P. 544–564.
38. Дедов И. И., Чернова Т. О., Григорян О. Р., Игнатков В. Я. Костная денситометрия в диагностике и мониторинге остеопатий // Остеопороз и остеопатии. 2000. № 3. С. 16–19.
39. Насонов Е. Л. // Там же. 1998. № 3. С. 42–47.
40. Марова Е. И. // Там же. № 1. С. 8–12.

41. Institute for Clinical Systems Improvement (ICSI) Health Care Guideline: Diagnosis and Treatment of Osteoporosis. 3 ed. 2004. July.
42. Руденко Э. В. Остеопороз: диагностика, лечение и профилактика. Минск, 2001. 153 с.
43. Родионова С. С., Рожинская Л. Я. Остеопороз: патогенез, диагностика, лечение: Практ. пособие для врачей. М., 1997. 47 с.
44. Ульянова И. Н., Токмакова А. Ю., Чернова Т. О., Анциферов М. Б. Минеральная плотность костной ткани у больных с диабетической остеоартропатией // Остеопороз и остеопатии. 2002. № 2. С. 13–18.
45. Холодова Е. А., Шепелькевич А. П., Мохорт Т. В. и др. Факторы риска генерализованной и локальной остеопении у больных СД типа 1 // Там же. С. 18–22.
46. Baran D. T., Faulkner K. G., Genant H. K. et al. Диагностика и лечение остеопороза: принципы использования костной денситометрии // Там же. 1998. № 3. С. 10–16.
47. Рахманов А. С., Бакунин А. В. Костная денситометрия в диагностике остеопении // Там же. № 1. С. 28–45.
48. Jones G., Nguyen T., Sambrook P. N. et al. // Osteoporos. Int. 1994. № 4. P. 277–282.
49. Мылов Н. М. Рентгенологическая диагностика остеопороза // Остеопороз и остеопатии. 1998. № 3. С. 7–8.
50. Barnett S. J., Shield J. P. H., Potter M. J., Baum J. D. Foot pathology in insulin dependent diabetes // Arch. Dis. Child. 1995. Vol. 73. P. 151–153.
51. Власова И. С. Компьютерная томография в диагностике остеопороза // Остеопороз и остеопатии. 1998. № 2. С. 13–15.
52. Ермакова И. П., Пронченко И. А. Современные биохимические маркеры в диагностике остеопороза // Там же. № 1. С. 24–27.
53. Branca F., Vatuena S. Calcium, physical activity and bone mass — building bones for a stronger future // Public Health. Nutr. 2001. Vol. 4. № 1a. P. 117–123.
54. Шварц Г. Я. Фармакотерапия остеопороза. М.: Мед. информ. агентство, 2002.
55. Лесняк О. М. Фармакоэкономика средств профилактики и лечения остеопороза // Руководство по остеопорозу. М., 2003. С. 469–481.
56. Compston J. Osteoporosis // Clin. Endocrinol. 1990. № 33. P. 653–682.
57. Baylink D. J., Libanati C. R. The Actions and Therapeutic Applications of 1 α -Hydroxylated Derivatives of Vitamin D // Acta Rheumatol. 1994. № 19 (Suppl.). P. 10–18.
58. Рожинская Л. Я., Родионова С. С. Роль активных метаболитов витамина D в патогенезе и лечении метаболических остеопатий: Метод. пособие для врачей. М., 1970. 40 с.
59. Erben R. G., Bromm S., Stangassinger M. Therapeutic efficacy of 1 α ,25-dihydroxyvitamin D₃ and calcium in osteopenic ovariectomized rats: evidence for a direct anabolic effect of 1 α ,25-dihydroxyvitamin D₃ on bone // Endocrin. 1998. Vol. 139. P. 4319–4328.
60. Лазебник Л. Б., Маличенко С. Б. Остеопороз: Метод. руководство. М., 1997.
61. Маличенко С. Б. Применение фторида натрия для лечения остеопороза: Информационное письмо № 9. Комитет здравоохранения г. Москвы. М., 1999. С. 12.
62. Риггз Б. Л., Мелтон Л. Дж. Остеопороз: Пер. с англ. М.; СПб.: БИНОМ; Невский диалект, 2000. 560 с.
63. Рожинская Л. Я. Остеохин в лечении и профилактике остеопороза // Клинич. фармак. и терапия. 1997. № 1. С. 73–77.
64. Рожинская Л. Я., Родионова С. С. Роль активных метаболитов витамина D в патогенезе и лечении метаболических остеопатий: Метод. пособие для врачей. М., 1997. 40 с.
65. Скрипникова И. А., Лепарский Е. А., Оганов В. С. и др. Лечение постменопаузального остеопороза миакальциком — назальным аэрозолем // Остеопороз и остеопатии. 2001. № 1. С. 16–19.
66. Торопцова Н. В., Демин Н. В., Беневоленская Л. И. Миакальцик — интраназальный спрей: эффективность и переносимость при лечении постменопаузального остеопороза // Там же. 1999. № 2. С. 13–19.
67. Чечурин Р. Е., Аметов А. С. Сахарный диабет I типа и остеопороз: Обзор литературы // Там же. 1999. № 1. С. 2–5.
68. Compston J. E. Vitamin D deficiency: time for action // Br. Med. J. 1998. Vol. 317. P. 1466–1467.
69. Колондаев А. Ф. Особенность образа жизни и лечебной физкультуры в комплексном лечении остеопороза // Остеопороз и остеопатии. 1999. № 4. С. 34–36.

Статья принята к печати 21 мая 2008 г.