

## ОГЛЯДИ

### ОСОБЛИВОСТІ МЕНЕДЖМЕНТУ ОСТЕОПОРОЗУ У ХВОРИХ НА ЦУКРОВИЙ ДІАБЕТ\*

Журавльова Л. В., Олійник М. О., Сікало Ю. К.

*Харківський національний медичний університет, Харків, Україна  
prof.zhuravlyova@gmail.com*

Цукровий діабет (ЦД) — одна з найактуальніших глобальних медико-соціальних проблем сучасної системи охорони здоров'я. На даний час число хворих на ЦД у світі перевищило 463 млн, страждають переважно особи працездатного віку — від 20 до 79 років [1]. Так, за оцінкою аналітиків Міжнародної федерації з вивчення ЦД (IDF), захворюваність і надалі буде прогресивно збільшуватися, прогнозовано до 700 млн чоловік у 2045 році. Україна належить до країн з високим рівнем захворюваності на ЦД — виявлено 1 млн. 226 тис. хворих осіб, серед яких інсулінозалежних — близько 190 тис. Проте більшість вітчизняних науковців вважають статистичні дані заниженими через відсутність широких скринінгових програм для ЦД. Водночас, впровадження сучасних методів діагностики і лікування ЦД та його ускладнень, таких як діабетична нейропатія, ретинопатія, нефропатія, кардіопатія дозволило забезпечити більшу тривалість життя хворих на діабет [2, 3]. Разом із цим, не звертається достатньо уваги на проблему ураження скелету хворих

на ЦД, яка багато в чому зумовлює втрату працездатності та стійку інвалідизацію.

Остеопороз (ОП) — системне багатофакторне захворювання кісткової тканини з групи метаболічних остеопатій, характерним проявом якого є зниження мінеральної щільності кістки (МЩК) і порушення її мікроархітекtonіки, які обумовлюють зниження міцності кісткової тканини і підвищення ризику переломів [4]. Соціальна значимість ОП визначається не лише високою поширеністю, але і його наслідками — переломами хребців і кісток периферичного скелету, зумовлюючи високий рівень непрацездатності зі значними матеріальними витратами в галузі охорони здоров'я [2, 5]. Так, у світі щорічно діагностується близько 8,9 млн переломів, причиною яких є ОП. Ризик перелому передпліччя, стегна або хребта протягом життя становить 30–40%, що відповідає середньому ризику розвитку ішемічної хвороби серця. За даними досліджень, частота переломів стегна у жінок старше 80 років становить 30%, частка компресійних переломів тіл хребців — 40%. Протягом року після пере-

\* Автори гарантують повну відповідальність за все, що опубліковано в статті.

Автори гарантують відсутність конфлікту інтересів і власної фінансової зацікавленості при виконанні роботи та написанні статті.

Рукопис надійшов до редакції 8.06.2021.

лому шийки стегна летальність становить 20–24% [6, 7].

Згідно клінічної класифікації виділяють первинний ОП (постменопаузальний, сенільний, ювенільний, ідіопатичний), на частку якого припадає 85% випадків, і вторинний, причинами якого можуть стати ендокринні хвороби (синдром Іценко–Кушинга, ЦД, тиреотоксикоз, гіпогонадизм, гіперпаратиреоз і ін.), хвороби нирок і органів травлення, генетичні порушення, ревматичні захворювання, деякі ліки тощо.

Все більше підтверджень на даний час знаходить припущення E. Albright та E. Reinfenstein, висловлене понад 60 років тому, що остеопенія та ОП є хронічними діабетичними ускладненнями. В більшості епідеміологічних досліджень виявлено крихкість кісток і підвищений ризик переломів у пацієнтів з діабетом. Так, питома вага ОП при ЦД серед всіх видів вторинного ОП варіює від 6 до 10%. Ряд експертів називають ОП недооціненим ускладненням ЦД [8–11].

Серед механізмів, які обумовлюють зв'язок ЦД з ОП, окрім прямих патофізіологічних ефектів самого діабету розглядаються й інші стани, які приймають участь у розвитку патологічного процесу [12] (Таблиця).

За даними метааналізу пацієнти з ЦД 1 типу мають підвищений ризик переломів стегнової кістки та поперекового відділу хребта, частота яких становить 4,8%, в порівнянні з 2% у пацієнтів без ЦД у віковій групі 18–50 років [17, 18]. Також при ЦД 1 типу відзначається підвищення в 6,3–6,9 разів ризику розвитку переломів шийки стегнової кістки та в 2,5 рази — переломів хребців, однаково у жінок і чоловіків [32–34]. При ЦД 2 типу також було виявлено підвищення ризику переломів, головним чином стегна, хребців, стоп і загального відсотка переломів, зі збільшенням в 1,4–1,7 рази ризику переломів шийки стегна [23–25].

Додатковими факторами ризику переломів (проксимального відділу плечової кістки, хребта і стегна) при ЦД є високий рівень глікованого гемоглобіну, схильність до падінь через ретинопатію, нейропатію,

ішемію центральної нервової системи або епізоди гіпоглікемії, прийом цукрознижуючих препаратів з групи тіоглітазонів, потреба в інсуліні а також ураження нирок, яке сприяє зниженню утворення активованого вітаміну Д і розвитку вторинного гіперпаратиреозу [26–30]. Відзначається більш тривале загоєння переломів у пацієнтів на ЦД як 1-го, так і 2-го типу, а також, ризик неправильного зрощення переломів, інфікування і повторних операцій в порівнянні з пацієнтами без діабету [31, 32].

Патофізіологія крихкості кісток при діабеті складна і включає зміни в метаболізмі і структурі кісткової тканини [33, 34].

При ЦД 1-го типу гіпоінсулінемія гальмує створення та оновлення кісткової тканини, що веде до затримки росту дітей та підлітків, появи та прогресуванню ОП у всіх відділах скелета. Натомість, при ЦД 2-го типу МЩК, як правило, знаходиться в межах нормальних значень або дещо збільшене, але наявні зміни мікроархітектоніки призводять до зміни якості кісткової тканини і зниження її міцності [35]. У хворих на ЦД 1-го та 2-го типу рівні остеокальцину та С-кінцевого телопептиду колагену І типу знижені, а склеростину — підвищені, в порівнянні з особами без ЦД [36].

Характерною рисою переломів при ЦД є те, що вони виникають на фоні більшої МЩК, ніж в популяції, тому за результатами денситометрії не завжди вдається адекватно оцінити ймовірність майбутніх переломів. Ще однією загальною проблемою у встановленні ризику майбутнього перелому при ЦД є те, що уніфікована модель розрахунку FRAX (Fracture Risk Assessment Tool) не враховує наявність даного обтяжливого фактору у розрахунках, тому його значення не буде відображати реальний 10-річний абсолютний ризик переломів [37–39].

Механізм підвищеної крихкості кісток при діабеті погано вивчений, але він, ймовірно, багатофакторний і, в широкому сенсі, може розвиватися на тлі метаболічних порушень, розвитку мікроангіопатії та впливу лікарських препаратів. При хронічній гіперглікемії частина надлишкової глюкози поєднується з вільними аміно-

## Вплив діабету 1 і 2 типу на кісткову тканину

	<i>Тип 1</i>	<i>Тип 2</i>
Патологія	Дефіцит інсуліну	Резистентність до інсуліну
		Гіперінсулінемія
	Підвищений рівень глюкози крові	Підвищення IGF-1
Вік початку	Молодший	Старший
	Може вплинути на пікову кісткову масу	Зазвичай зрілий вік
ІМТ	Може бути низьким	Зазвичай високий
		Підвищене навантаження на скелет
		Може захистити від ударів
		Підвищене вироблення естрогену, лептину в жировій тканині
Механізм	Гіперглікемія може викликати підвищену втрату кальцію з сечею і перешкоджати утворенню кісткової тканини	Гіперглікемія може викликати підвищену втрату кальцію з сечею і перешкоджати утворенню кісткової тканини
	Обмін кісткової тканини зазвичай низький	Обмін кісткової тканини зазвичай низький
	Кінцеві продукти глікозування можуть впливати на крихкість кісток	Кінцеві продукти глікозування можуть впливати на крихкість кісток
		Анаболічний ефект інсулінорезистентності
Мінеральна щільність кістки	Може бути зниженою	Може бути підвищеною
Ризик переломів	Підвищується	Підвищується
Лікування	Інсулін має анаболічний ефект	Різний вплив ліків на ризик переломів (метформін знижує, тіазолідиніони та інгібітори SGLT2 — підвищують)
		Інсулін має анаболічний ефект, але його використання свідчить про тривалий або важкий діабет
Ускладнення	Мікро- та макросудинні ускладнення можуть збільшувати ризик переломів через вплив на кістки (наприклад, через метаболічні ефекти нефропатії) або в зв'язку з підвищеним ризиком падіння (наприклад, внаслідок втрати зору, цереброваскулярних захворювань або нейропатії). Локальна втрата кісткової маси, пов'язана з невропатією, може збільшити ризик переломів стопи і щиколотки.	

*Примітки:*

IGF-1: інсуліноподібний фактор росту-1;

ІМТ: індекс маси тіла;

SGLT2: натрійзалежний контрентранспортер глюкози 2 типу.

Джерело інформації [13–16].

кислотами в циркулюючих або тканинних білках. Цей неферментативний процес спочатку формує зворотні продукти раннього глікозування, а потім — кінцеві продукти незворотного глікозування (Advanced Glycation End Products, AGE). Накопичення AGE в кістковому матриксі при гіперглікемії змінює структуру колагену, впливає на функцію остеобластів, остеокластів, збільшує жирову перебудову кісткового мозку і вивільнення запальних цитокінів, а також змінює кількість і функцію остеоцитів, що сприяє зниженню якості кістки [34, 40, 41]. Остеоцити секретують кістково-специфічні білки, в тому числі склеростин, який пригнічує утворення кістки. Після загибелі остеоцитів йде гіпермінералізація кістки, а потім заповнення каналців мінералізованою сполучною тканиною, що може привести до підвищеної крихкості кістки. AGE також сприяють розвитку мікросудинних ускладнень.

При діабетичній мікроангіопатії також вражаються мікросудини кістки і кістковий мозок, де знаходяться клітини кісткових попередників. Це може призвести до збільшення продукції адипоцитів і витіснення остеобластів, призводячи до жирового заміщення кісткового мозку [42]. В ряді досліджень показано, що жирове заміщення кісткового мозку пов'язане з рівнем глікозильованого гемоглобіну (HbA1C) та переломами [43–45].

У дослідженні, де з контролем порівнювались хворі на ЦД 2 типу (з мікросудинними ускладненнями та без них) за допомогою периферичної кількісної комп'ютерної томографії високої роздільної здатності (HR-pQCT-high-resolution peripheral quantitative computed tomography) встановлено, що лише в групі з мікросудинними ускладненнями спостерігалась недостатність кортикальної кістки [46]. Аналогічне дослідження пацієнтів з ЦД 1 типу показало, що наявність мікросудинних ускладнень пов'язано з дефіцитом як кортикальної, так і губчастої кістки [47].

Іншим проявом гіперглікемії є глюкозурія, яка сприяє гіперкальціурії, мобілізації кальцію з кісткового депо і зниженню МЩК [45].

Амілін секретується  $\beta$ -клітинами підшлункової залози і має позитивний вплив на кісткову тканину, зберігаючи кісткову масу, знижуючи біохімічні маркери остеорезорбції, призводить до підвищення біохімічних маркерів остеогенезу [46]. Повідомляється, що при дефіциті аміліну спостерігалась висока частота остеопеній, підвищення маркерів остеорезорбції, а використання аміліну знижувало остеокластогенез (in vitro) [47].

Важливими є дані, що дефіцит вітаміну Д сприяє порушенню синтезу і секреції інсуліну, збільшуючи ризик розвитку ЦД у тварин [48]. Зв'язок між дефіцитом вітаміну Д та ризиком розвитку ЦД 1 типу продемонстровано в роботі Mathieu і співавторів. [49]. У проведеному мета-аналізі Pittas і співавт. показали кореляцію дефіциту вітаміну Д з ризиком розвитку ЦД 2 типу, а також діабету в поєднанні з остеопенією [50].

Необхідно наголосити, що мікросудинні ускладнення, такі як сенсорна нейропатія і ретинопатія з порушенням зору, збільшують ризик падіння. Повідомляється про підвищений ризик падіння у літніх жінок з діабетом [45]. Нейропатія також може викликати локальну втрату кісткової маси, сприяючи збільшенню ризику перелому стопи і щиколотки.

#### ***Ведення пацієнтів з ОП при ЦД.***

Ефективність менеджменту даної категорії хворих залежить від заходів, спрямованих на зміну способу життя і контролювання глікемії. Профілактика хронічної гіперглікемії призводить до зниження рівнів кінцевих продуктів глікозування, зменшення інтенсивності глікозування колагену та ризику розвитку мікроангіопатій, що може мати важливе значення для кісткового здоров'я. Цільові рівні глікемії повинні бути підібрані індивідуально, врівноважуючи продемонстровані переваги щодо запобігання і уповільнення розвитку мікросудинних ускладнень з ризиком гіпоглікемії.

Є дані, що тіазолідиндіони і інгібітори натрій-глюкозного ко-транспортера 2 типу (SGLT2) (особливо канагліфлозін) пов'язані з підвищеним ризиком переломів. Тому ті-

азолідиндіони не рекомендується використовувати у пацієнтів з високим ризиком переломів (наприклад, з низькою щільністю кісткової тканини, попереднім переломом). Виняток можуть становити ті випадки, коли не можна використовувати інші гіпоглікемічні препарати. Відносно інгібіторів SGLT2, є дані, що переломи кісток частіше виникають у пацієнтів, що приймають канагліфлозін, виходячи з передбачуваних механізмів дії даних препаратів, інші також можуть зменшувати кісткову масу і збільшувати переломи кісток, тому препарати цієї групи треба приймати з обережністю.

За відсутності досліджень, спеціально націлених на терапію остеопорозу в осіб з діабетом, лікування повинно бути згідно загальних рекомендацій по лікуванню остеопорозу у жінок і чоловіків.

Загальні рекомендації стосуються дотримання здорового способу життя, виконання вправ для збільшення м'язової сили і зниження ризику падінь, а також прийому добавок кальцію і вітаміну Д для жінок в постменопаузі і чоловіків із діабетом. З огляду на дані мета-аналізів, оптимальними дозами для більшості жінок в постменопаузі з остеопорозом є 1200 мг кальцію (загальна дієта і добавки) і 800 МО вітаміну Д на добу. Для жінок в пременопаузі або чоловіків із остеопорозом рекомендується прийом 1000 мг кальцію (загальна дієта і добавки) і 600 МО вітаміну Д на добу [51, 52].

Пацієнти із зниженою щільністю кісткової тканини (за даними кісткової денситометрії) і високим ризиком переломів на додаток до зміни способу життя повинні отримувати фармакологічну терапію. Треба зазначити, що за високий ризик перелому як у пацієнтів без діабету, так і у пацієнтів з діабетом прийнято вважати 10-річну ймовірність перелому, яка відповідає пороговим значенням втручання для конкретної країни. При підрахунку ризику перелому для пацієнтів із діабетом рекомендовано брати до уваги вплив діабету на ризик перелому аналогічно впливу ревматоїдного артрити [53]. І, якщо після внесення відповідної відмітки в опитувачі

FRAX отриманий результат вказує на високий ризик переломів, слід починати лікування антирезорбтивними засобами.

Для лікування остеопорозу застосовують дві категорії лікарських засобів: ті, які пригнічують резорбцію кісткової тканини (антирезорбтивні засоби) та анаболічні засоби, які стимулюють остеогенез [52].

На сьогодні є обмежені дані про особливості фармакологічної терапії у пацієнтів з ОП та ЦД. У систематичному огляді дев'яти досліджень, які оцінюють ефективність деяких бісфосфонатів (БФ) (алендронату, ризедронату), а також ралоксифену та терипаратиду для лікування ОП у пацієнтів із ЦД (в основному, ЦД 2 типу), було відзначено збільшення щільності кісткової тканини і зниження ризику хребетних (алендронат, ралоксифен) або нехребетних (терипаратид) переломів у пацієнтів як з діабетом, так і без нього [54]. Основна дія БФ на скелет полягає в уповільненні мінералізації кісткової і хрящової тканин, а також інгібуванні резорбції кісткової тканини, спричиненої остеобластами. Збільшення ризику серйозних побічних ефектів від лікування БФ у пацієнтів із ЦД діабетом не спостерігалось [55–57].

Для негормональної фармакотерапії чоловіків також рекомендується прийом бісфосфонатів в якості першої лінії терапії остеопорозу. Для даної категорії пацієнтів була досліджена дія алендронату і ризедронату [58–61]. Пацієнтам з порушеннями функції стравоходу, шлунково-кишковою непереносимістю пероральних БФ, після проведення деяких видів баріатричної хірургії (наприклад, обхідним шлунковим анастомозом за Ру) або нездатністю дотримуватися дозування пероральних БФ рекомендовано призначення внутрішньовенної терапії БФ (ібандронова або золендронова кислота).

Для запобігання переломів у чоловіків досліджувалась і показала ефективність золендронова кислота [62, 63]. Терипаратид і деносумаб можуть відігравати певну роль у чоловіків, які не переносять або не реагують на будь-який з БФ. Для чоловіків з важким ОП (низька МЩК [Т-критерій < -2,5] і принаймні один перелом через крихкість),

які не можуть переносити будь-який з доступних БФ, рекомендується призначення терипаратиду [64, 65].

При відсутності конкретних протипоказань, пероральні БФ вважаються початковою фармакологічною терапією для більшості жінок в пре- і пост менопаузі, навіть з високим ризиком переломів. Рекомендується починати прийом з пероральних форм в зв'язку зі зручністю застосування, достатньою ефективністю, більш низькою вартістю і доступністю даних про безпеку тривалого прийому. Високу ефективність і прихильність пацієнтів до лікування демонструє ібандронна кислота: пероральний прийом даного БФ — всього 1 раз на місяць [66].

Для пацієнтів з протипоказаннями до пероральних БФ (наприклад, ахалазія, стриктури стравоходу, варикозне розширення вен стравоходу, стравохід Барета), з наявністю побічних ефектів з боку шлунково-кишкового тракту або нездатністю дотримуватися дозування (наприклад, залишатися у вертикальному положенні не менше 30 хвилин), рекомендується внутрішньовенний прийом БФ. Було показано, що алендронат, ризедронат, ібандронат і золедронна кислота покращують МЩК у жінок в постменопаузі з ОП [67, 68].

Крім того, систематичний огляд досліджень, опублікованих в 2005–2019 роках, підтвердив ефективність деяких ліків, включаючи алендронат, ризедронат, золедронну кислоту та ібандронат для про-

філактики переломів хребта в порівнянні з плацебо [69, 70]. Алендронат, ризедронат і золедронна кислота також знижують ризик переломів стегна та інших нехребетних переломів [69–72]. Спочатку рекомендується призначення пероральних форм БФ, при цьому прийом ібандронату один раз на місяць може бути досить зручним [73–76]. При непереносимості або наявності протипоказань до перорального прийому препаратів, рекомендується застосовувати БФ для внутрішньовенного введення.

Для пацієнтів, які приймають пероральні БФ протягом п'яти років, або одержують парентеральні БФ протягом трьох років, у яких стабільна МЩК, раніше не було переломів хребців і які мають низький ризик перелому в найближчому майбутньому, рекомендується припинити прийом препарату. У пацієнтів з високим ризиком переломів (в анамнезі остеопоротичний перелом до або під час лікування, Т-бал нижче — 3,5 при відсутності переломів), які приймають таблетовані БФ, рекомендується продовжити терапію до 10 років, кислоту внутрішньовенні БФ — до 6 років [77].

Після припинення терапії рекомендується проводити контроль МЩК. При появі стійкої втрати кісткової маси в шийці стегнової кістки (~5%) принаймні після двох вимірів, виконаних з різницею не менше двох років, з використанням сканера DXA тієї ж марки і моделі, необхідно відновити прийом БФ.

## ВИСНОВОК

З огляду на дані аналізу літературних джерел, ОП можна вважати одним з ускладнень ЦД в зв'язку з наявністю певних порушень кісткового обміну, змін структури кісткової тканини і підвищеного ризику падінь і переломів в результаті гіпер- і гіпоглікемії, інсулінорезистентності, накопичення кінцевих продуктів глікозування і мікросудинних ускладнень ЦД.

Денситометрія і оцінка ризику переломів FRAX є досить чутливими у пацієнтів на ЦД 1 типу, але недостатньо чутливими для пацієнтів з ЦД 2 типу, що встановлює

необхідність визначення трабекулярного кісткового індексу (trabecular bone score — TBS) при проведенні денситометрії, а також додаткових дій при оцінці ризику переломів за шкалою FRAX. Є необхідність своєчасної оцінки факторів ризику падінь і переломів, пов'язаних як зі змінами глікемії, так і з розвитком саркопенії та мікроангіопатій.

Терапія пацієнтів з ОП при ЦД повинна базуватися на досягненні цільових рівнів глікемії і застосуванні БФ при достатньому насиченні кальцієм і вітаміном Д.

## ЛІТЕРАТУРА (REFERENCES)

1. Polonsky KS, Burant CF. Chapter 31 – Type 2 Diabetes Mellitus, *Williams Textbook of Endocrinology (Thirteenth Edition)*, Elsevier, 2016: 1385-1450. <https://doi.org/10.1016/B978-0-323-29738-7.00031-9>.
2. Mistyakov MV, Bardimova TP, Tsyretorova SS. *Siberian Med J (Irkutsk)* 2015; 6: 47-53.
3. Kuznetsova AF, Slobodenyuk TF. VI s'ezd terapevtov Zabajkalskogo kraya: Sbornik nauchnykh trudov, Chita, 22-23 marta 2018 g. Chita, 2018: 29-35, available at: <https://chitgma.ru/vi-s-ezd-terapevtov-zabajkalskogo-kra-aya/4116/%D0%A1%D0%B1%D0%BE%D1%80%D0%B%D0%B8%D0%BA.pdf>.
4. Kovalenko VM, Shuba NM. Nacional'nyj pidruchnyk z revmatologii, *Kyiv*, 2013: 687 p.
5. Lesnyak OM, Benevolenskaya LI. Osteoporosis. 2-nd ed, *Moscow*, 2012: 272 p.
6. Grados F, Marcelli C, Dargent-Molina P, et al. *Bone* 2004; 34(2): 362-367. <http://doi.org/10.1016/j.bone.2003.11.008>.
7. Brailova NV, Dudinskaya EN, Machekhina LV, Tkacheva ON. *Rus J Geriatric Med* 2020; (2): 159-164. <https://doi.org/10.37586/2686-8636-2-2020-159-164>.
8. Dedov II, Mel'nichenko GA, Belaia ZE, Rozhinskaia LI. *Probl Endocrinol* 2011; 57(1): 35-45. <https://doi.org/10.14341/probl201157135-45>.
9. Doskina EV. *Endocrinology* 2015; 11(2): 49-56.
10. Molitvoslovova NA, Galstyan GR. *Diabetes Mellitus* 2013; 16(1): 57-62. <https://doi.org/10.14341/2072-0351-3598>.
11. Kurra S, Fink DA, Siris ES. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2014; 43(1): 233-243. <http://doi.org/10.1016/j.ecl.2013.09.004>.
12. de Luis Román DA, Aller R, Perez Castrillon JL, et al. *Ann Nutr Metab* 2004; 48(3): 141-145. <http://doi.org/10.1159/000078376>.
13. Räkel A, Sheehy O, Rahme E, LeLorier J. *Diabetes Metab* 2008; 34(3): 193-205. <http://doi.org/10.1016/j.diabet.2007.10.008>.
14. Adami S. *Curr Med Res Opin* 2009; 25(5): 1057-1072. <http://doi.org/10.1185/03007990902801147>.
15. Epstein S, LeRoith D. *Bone* 2008; 43(1): 3-6. <http://doi.org/10.1016/j.bone.2008.03.017>.
16. Soccio RE, Chen ER, Lazar MA. *Cell Metab* 2014; 20(4): 573-591. <http://doi.org/10.1016/j.cmet.2014.08.005>.
17. Shah VN, Shah CS, Snell-Bergeon JK. *Diabet Med* 2015; 32(9): 1134-1142. <http://doi.org/10.1111/dme.12734>.
18. Thong EP, Herath M, Weber DR, et al. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2018; 89(3): 314-323. <http://doi.org/10.1111/cen.13761>.
19. Vestergaard P, Rejnmark L, Mosekilde L. *Diabetologia* 2005; 48: 1292-1299. <http://doi.org/10.1007/s00125-005-1786-3>.
20. Janghorbani M, van Dam RM, Willett WC, et al. *Am J Epidemiol* 2007; 166: 495-505. <http://doi.org/10.1093/aje/kwm106> 43.
21. Vestergaard P. *Osteoporos Int* 2007; 18: 427-444. <http://doi.org/10.1007/s00198-006-0253-4>.
22. Leidig-Bruckner G, Grobholz S, Bruckner T, et al. *BMC Endocr Disord* 2014; 14: 33. <http://doi.org/10.1186/1472-6823-14-33>.
23. Jia P, Bao L, Chen H, et al. *Osteoporos Int* 2017; 28(11): 3113-3121. <http://doi.org/10.1007/s00198-017-4183-0>.
24. Moayeri A, Mohamadpour M, Mousavi SF, et al. *Ther Clin Risk Manag* 2017; 13: 455-468. <http://doi.org/10.2147/TCRM.S131945>.
25. Ni Y, Fan D. *Medicine (Baltimore)* 2017; 96(51): e8811. <http://doi.org/10.1097/MD.00000000000008811>.
26. Ivers RQ, Cumming RG, Mitchell P, Peduto AJ. *Diabetes Care* 2001; 24(7): 1198-1203. <http://doi.org/10.2337/diacare.24.7.1198>.
27. Melton LJ, Leibson CL, Achenbach SJ, et al. *J Bone Miner Res* 2008; 23(8): 1334-1342. <http://doi.org/10.1359/jbmr.080323>.
28. Leslie WD, Lix LM, Prior HJ, et al. *Bone* 2007; 40(6): 1595-1601. <http://doi.org/10.1016/j.bone.2007.02.021>.
29. Li CI, Liu CS, Lin WY, et al. *J Bone Miner Res* 2015; 30(7): 1338-1346. <http://doi.org/10.1002/jbmr.2462>.
30. Losada E, Soldevila B, Ali MS, et al. *Osteoporos Int* 2018; 29(9): 2079-2086. <http://doi.org/10.1007/s00198-018-4581-y>.
31. Marin C, Luyten FP, Van der Schueren B, et al. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2018; 9: 6. <http://doi.org/10.3389/fendo.2018.00006>.
32. Gortler H, Rusyn J, Godbout C, et al. *Injury* 2018; 49(2): 177-183. <http://doi.org/10.1016/j.injury.2017.11.006>.
33. Gilbert MP, Pratley RE. *Endocr Rev* 2015; 36(2): 194-213. <http://doi.org/10.1210/er.2012-1042>.
34. Picke AK, Campbell G, Napoli N, et al. *Endocr Connect* 2019; 8(3): R55-R70. <http://doi.org/10.1530/EC-18-0456>.
35. Sellmeyer DE, Civitelli R, Hofbauer LC, et al. *Diabetes* 2016; 65(7): 1757-1766. <http://doi.org/10.2337/db16-0063>.
36. Hygum K, Starup-Linde J, Harsløf T, et al. *Eur J Endocrinol* 2017; 176(3): R137-R157. <http://doi.org/10.1530/EJE-16-0652>.
37. Gregorio F, Cristallini S, Santeusano F, et al. *Diabetes Res Clin Pract* 1994; 23(1): 43-54. [http://doi.org/10.1016/0168-8227\(94\)90126-0](http://doi.org/10.1016/0168-8227(94)90126-0).
38. Horcajada-Molteni MN, Chanteranne B, Lebecque P, et al. *J Bone Miner Res* 2001; 16(5): 958-965. <http://doi.org/10.1359/jbmr.2001.16.5.958>.

39. Dacquin R, Davey RA, Laplace C, et al. *J Cell Biol* 2004; 164(4): 509-514. <http://doi.org/10.1083/jcb.200312135>.
40. Farlay D, Armas LA, Gineyts E, et al. *J Bone Miner Res* 2016; 31(1): 190-195. <http://doi.org/10.1002/jbmr.2607>.
41. Napoli N, Chandran M, Pierroz DD, et al. *Nat Rev Endocrinol* 2017; 13(4): 208-219. <http://doi.org/10.1038/nrendo.2016.153>.
42. Rosen CJ, Ackert-Bicknell C, Rodriguez JP, et al. *Crit Rev Eukaryot Gene Expr* 2009; 19(2): 109-124. <http://doi.org/10.1615/critrevueukargeneexpr.v19.i2.20>.
43. Baum T, Yap SP, Karampinos DC, et al. *J Magn Reson Imaging* 2012; 35(1): 117-124. <http://doi.org/10.1002/jmri.22757>.
44. Patsch JM, Li X, Baum T, et al. *J Bone Miner Res* 2013; 28(8): 1721-1728. <http://doi.org/10.1002/jbmr.1950>.
45. de Araújo IM, Salmon CE, Nahas AK, et al. *Eur J Endocrinol* 2017; 176(1): 21-30. <http://doi.org/10.1530/EJE-16-0448>.
46. Shanbhogue VV, Hansen S, Frost M, et al. *Eur J Endocrinol* 2016; 174(2): 115-124. <http://doi.org/10.1530/EJE-15-0860>.
47. Shanbhogue VV, Hansen S, Frost M, et al. *J Bone Miner Res* 2015; 30(12): 2188-2199. <http://doi.org/10.1002/jbmr.2573>.
48. Zeitz U, Weber K, Soegiarto DW, et al. *FASEB J* 2003; 17(3): 509-511. <http://doi.org/10.1096/fj.02-0424fj>.
49. Mathieu C, Gysemans C, Giulietti A, Bouillon R. *Diabetologia* 2005; 48(7): 1247-1257. <http://doi.org/10.1007/s00125-005-1802-7>.
50. Pittas AG, Lau J, Hu FB, Dawson-Hughes B. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 92(6): 2017-2029. <http://doi.org/10.1210/jc.2007-0298>.
51. American Geriatrics Society Workgroup on Vitamin D Supplementation for Older Adults. *J Am Geriatr Soc* 2014; 62(1): 147-152. <http://doi.org/10.1111/jgs.12631>.
52. Cosman F, et al. *Osteoporos Int* 2014; 25(10): 2359-2381. <http://doi.org/10.1007/s00198-014-2794-2>.
53. Leslie WD, et al. *J Bone Miner Res* 2012; 27(11): 2231-2237. <http://doi.org/10.1002/jbmr.1759>.
54. Anagnostis P, et al. Goulis DG. *Endocrine* 2018; 60(3): 373-383. <http://doi.org/10.1007/s12020-018-1548-x>.
55. Keegan TH, et al. *Diabetes Care* 2004; 27(7): 1547-1553. <http://doi.org/10.2337/diacare.27.7.1547>.
56. Vestergaard P, et al. *Calcif Tissue Int* 2011; 88(3): 209-214. <http://doi.org/10.1007/s00223-010-9450-4>.
57. Inoue D, et al. *Calcif Tissue Int* 2016; 98(2): 114-122. <http://doi.org/10.1007/s00223-015-0071-9>.
58. Ringe JD, et al. *Rheumatol Int* 2004; 24(2): 110-113. <http://doi.org/10.1007/s00296-003-0388-y>.
59. Ringe JD, et al. *Rheumatol Int* 2006; 26(5): 427-431. <http://doi.org/10.1007/s00296-005-0004-4>.
60. Ringe JD, et al. *Rheumatol Int* 2009; 29(3): 311-315. <http://doi.org/10.1007/s00296-008-0689-2>.
61. Boonen S, et al. *J Bone Miner Res* 2009; 24(4): 719-725. <http://doi.org/10.1359/jbmr.081214>.
62. Boonen S, et al. *N Engl J Med* 2012; 367(18): 1714-1723. <http://doi.org/10.1056/NEJMoa1204061>.
63. Lyles KW, et al. *N Engl J Med* 2007; 357(18): 1799-1809. <http://doi.org/10.1056/NEJMoa074941>.
64. Orwoll ES, et al. *J Bone Miner Res* 2003; 18(1): 9-17. <http://doi.org/10.1359/jbmr.2003.18.1.9>.
65. Orwoll E, et al. *J Clin Endocrinol Metab* 2012; 97(9): 3161-3169. <http://doi.org/10.1210/jc.2012-1569>.
66. Grygorieva N. Efficiency and safety of ibandronic acid: focus on the results of randomized researches and meta-analyses. *PJS*. 2019; 9(1): 36-45. DOI: <https://doi.org/10.22141/2224-1507.9.1.2019.163057>. (Ukrainian)
67. Yates J. *Osteoporos Int* 2013; 24(1): 253-262. <http://doi.org/10.1007/s00198-012-2179-3>.
68. Zhang J, et al. *Asian Pac J Trop Med* 2012; 5(9): 743-748. [http://doi.org/10.1016/S1995-7645\(12\)60118-7](http://doi.org/10.1016/S1995-7645(12)60118-7).
69. Crandall CJ, et al. *Ann Intern Med* 2014; 161(10): 711-723. <http://doi.org/10.7326/M14-0317>.
70. Barrionuevo P, et al. *J Clin Endocrinol Metab* 2019; 104(5): 1623-1630. <http://doi.org/10.1210/jc.2019-00192>.
71. Freemantle N, et al. *Osteoporos Int* 2013; 24(1): 209-217. <http://doi.org/10.1007/s00198-012-2068-9>.
72. Paggiosi MA, Peel N, McCloskey E, Walsh JS, Eastell R. Comparison of the effects of three oral bisphosphonate therapies on the peripheral skeleton in postmenopausal osteoporosis: the TRIO study. *Osteoporos Int*. 2014 Dec; 25(12): 2729-41.
73. Pyon EY. *Clin Ther* 2006; 28(4): 475-490. <http://doi.org/10.1016/j.clinthera.2006.04.006>.
74. Reginster JY, et al. *Ann Rheum Dis* 2006; 65(5): 654-661. <http://doi.org/10.1136/ard.2005.044958>.
75. Eisman JA, et al. *J Rheumatol* 2008; 35(3): 488-497.
76. Harris ST, et al. *Curr Med Res Opin* 2008; 24(1): 237-245. <http://doi.org/10.1185/030079908x253717>.
77. Silverman SL, et al. *Osteoporos Int* 2007; 18(1): 25-34. <http://doi.org/10.1007/s00198-006-0274-z>.



## ОСОБЛИВОСТІ МЕНЕДЖМЕНТУ ОСТЕОПОРОЗУ У ХВОРИХ НА ЦУКРОВИЙ ДІАБЕТ

Журавльова Л. В., Олійник М. О., Сікало Ю. К.

Харківський національний медичний університет, м. Харків, Україна  
prof.zhuravlyova@gmail.com

В останні роки число хворих на цукровий діабет у світі прогресивно збільшується, тому важливою проблемою сьогодення є боротьба з ускладненнями цукрового діабету. Метою нашого огляду є аналіз літературних даних щодо ризиків виникнення остеопорозу у хворих на цукровий діабет, ефективних методів діагностики, а також сучасні рекомендації щодо лікування та попередження розвитку остеопорозу у даній категорії хворих. Результати. Нами оброблено та проаналізовано літературні джерела та міжнародні рекомендації, в яких визначено основні механізми та фактори ризику, що сприяють розвитку остеопорозу у пацієнтів з цукровим діабетом 1 і 2 типу; вказано методи своєчасної діагностики остеопорозу; наведено способи корекції стану пацієнтів з цукровим діабетом, що можуть сприяти попередженню розвитку остеопорозу у цієї групи хворих. Представлено актуальні рекомендації щодо лікування остеопорозу у чоловіків і жінок. Висновки. З огляду на дані аналізу літературних джерел, остеопороз можна вважати одним з ускладнень цукрового діабету. На сьогодні денситометрія та оцінка ризику переломів FRAX є досить чутливими методами ранньої діагностики остеопорозу у пацієнтів на цукровий діабет 1 типу, але недостатніми для хворих на цукровий діабет 2 типу, що встановлює необхідність визначення трабекулярного кісткового індексу при проведенні денситометрії, а також додаткових дій при оцінці ризику переломів за шкалою FRAX. Терапія пацієнтів з остеопорозом при супутньому цукровому діабеті повинна ґрунтуватися на досягненні цільових рівнів глікемії і застосуванні бісфосфонатів при достатньому насиченні кальцієм і вітаміном Д.

Ключові слова: остеопороз, цукровий діабет, FRAX, бісфосфонати, кальцій, вітамін Д.

## FEATURES OF MANAGEMENT IN PATIENTS WITH OSTEOPOROSIS AND DIABETES MELLITUS

Zhuravlyova L. V., Oliinyk M. O., Sikalo Y. K.

Kharkiv National Medical University, Kharkiv, Ukraine  
prof.zhuravlyova@gmail.com

The number of patients with diabetes mellitus in the world has been progressively increasing in recent years, therefore, the fight against complications of diabetes mellitus is an important problem of our time. The purpose of our review is to analyze the literature data on the risks of osteoporosis in patients with diabetes mellitus, effective diagnostic methods, as well as current recommendations for the treatment and prevention of osteoporosis in this category of patients. Results. We have processed and analyzed literary sources and international recommendations, which identify the main mechanisms and risk factors that contribute to the development of osteoporosis in patients with type 1 and 2 diabetes mellitus; methods for the timely diagnosis of osteoporosis are indicated, methods for correcting the condition of patients with diabetes mellitus, which can help prevent the development of osteoporosis in this group of patients, are given. The current recommendations for the treatment of osteoporosis in men and women are presented. Conclusions. Taking into account the data of the analysis of literary sources, osteoporosis can be considered one of the complications of diabetes mellitus. Today, densitometry and fracture risk assessment FRAX are quite sensitive methods for early diagnosis of osteoporosis in patients with type 1 diabetes mellitus, but not sufficient for patients with type 2 diabetes mellitus, therefore there is a need to determine the trabecular bone index during densitometry, as well as additional actions when assessing the risk of fractures on the FRAX scale. Therapy of patients with osteoporosis with concomitant diabetes mellitus should be based on the achievement of target glycemic levels and the use of bisphosphonates with target level of calcium and vitamin D.

Key words: osteoporosis, diabetes mellitus, FRAX, bisphosphonates, calcium, vitamin D.

**Журавльова Л. В.**

<https://orcid.org/0000-0002-0051-3530>

**Олійник М. О.**

<https://orcid.org/0000-0002-1327-5973>

**Сікало Ю. К.**

<https://orcid.org/0000-0001-6740-9378>