

УДК 616.379-008.64-06 :616.71-007.234  
DOI <http://doi.org/10.30978/CEES-2024-1-65>

## Діабет-індукований остеопороз. Огляд



**В. Є. Кондратюк, А. П. Стахова**

*Національний медичний університет імені О. О. Богомольця, Київ*

Остеопороз — поширена патологія скелетної системи, що вражає понад 200 млн осіб у світі. Для цього захворювання характерні системні зміни кількісного складу кісткової маси та її мікроархітекtonіки, що призводить до розвитку низькоенергетичних переломів [1]. У сучасному суспільстві остеопороз є глобальною проблемою системи охорони здоров'я, оскільки на переломи припадає значна частка в структурі захворюваності та смертності. Традиційно остеопороз визначають як порушення ремоделювання кісток, спричинене дефіцитом естрогену/старінням (первинний остеопороз) або вторинним захворюванням/лікарськими препаратами (вторинний остеопороз) [2]. Попри те що постменопаузальний остеопороз нині є найпоширенішим та найбільш вивченим, його частота залишається значною: у близько 30 % жінок у пременопаузі та у понад 50 % жінок у постменопаузі. Більше того, близько 80 % чоловіків мають вторинний остеопороз [3].

Усім пацієнтам з остеопорозом рекомендовано проводити оцінку вірогідності розвитку переломів. Жінкам у пременопаузі та чоловікам віком до 50 років, літнім особам, в яких відсутні класичні чинники ризику остеопорозу та всім пацієнтам із низькою кістковою масою ( $Z$ -показник  $\leq -2$ ) показано ретельніше визначення чинників остеопорозу. У разі вторинного остеопорозу відповідь на звичайну антиостеопоротичну терапію може бути неадекватною, якщо основну причину остеопорозу не ідентифіковано та не розпочато патогенетичне лікування.

Кісткова денситометрія з використанням двох-енергетичної рентгенівської абсорбціометрії може

недооцінювати ризик переломів за деяких хронічних захворювань (глюкокортикоїд-індукований остеопороз, остеопороз у хворих на цукровий діабет (ЦД) 2 типу, пацієнтів з ожирінням) і переоцінювати ризик переломів за інших патологій (наприклад, синдромі Тернера). Для оцінки ризику переломів упродовж наступних 10 років і встановлення «порогу» призначення антиостеопоротичної терапії у 2016 р. розроблено і впроваджено українську модель FRAX для застосування у вітчизняній популяції населення. Такі інструменти, як FRAX та оцінка якості трабекулярної кісткової тканини, можуть надати додаткову інформацію щодо ризику переломів при вторинному остеопорозі, але їхнє використання має вікові обмеження:  $\geq 40$  років і  $\geq 50$  років відповідно. Крім того, FRAX потребує коригування за деяких хронічних захворювань і станів (використання глюкокортикоїдів, ЦД 2 типу, вірус імунодефіциту людини) [4].

Механізми втрати кісткової маси можуть відрізнятися залежно від патології, що спричиняє зниження швидкості утворення кісткової тканини, тому підхід до терапії може бути різним. Наприклад, при глюкокортикоїд-індукованому остеопорозі використання анаболічного агента може бути найоптимальнішим [5]. Більшість сучасних рекомендацій щодо менеджменту остеопорозу не приділяють необхідної уваги проблемі вторинного остеопорозу і зосереджуються на постменопаузальному, наприклад «Клінічна практична настанова Ендокринного товариства щодо фармакологічного лікування остеопорозу в жінок у постменопаузі» [6]. Вторинний остеопороз лише поверхнево розглядається в рекомендаціях

**Кондратюк Віталій Євгенович**, д. мед. н., проф., зав. кафедри пропедевтики внутрішньої медицини № 2. ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-4891-2338>; **Стахова Аліна Петрівна**, доктор філософії (PhD), асистент кафедри пропедевтики внутрішньої медицини № 2. E-mail: [kancnmu@nmu.ua](mailto:kancnmu@nmu.ua). ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-1514-7377>

Європейського товариства клінічних та економічних аспектів остеопорозу та остеоартрозу (ESCEO) і Міжнародного фонду остеопорозу (IOF) [7].

Завдяки дослідженням встановлено зв'язок між патогенезом остеопорозу та різними процесами на тканинному, клітинному й молекулярному рівнях. Визначено сигнали, які діють як «головні перемикачі» та об'єднують ендокринні, нейроендокринні, запальні та механічні стимули. На клітинному рівні мінеральна щільність кістки визначається взаємодією між основними типами кісткових клітин — остеобластами, що формують кістку, і остеокластами, що руйнують кістку, які утворюють найменшу функціональну одиницю кісткової тканини. Декілька ключових молекул сприяють узгодженій діяльності остеобластів і остеокластів під час ремоделювання кістки, тому детальне визначення молекулярних та клітинних чинників зумовило створення нової концепції патофізіології кісткової тканини [8]. Завдяки безперервному розвитку медичної науки й дослідженню складного зв'язку між кістковою та імунною системами R. K. Srivastava та співавт. запропонували новий термін «імунопороз», що свідчить про важливе значення імунних клітин при остеопорозі [9, 10].

P. Vestergaard визначив відношення ризиків (BP) ЦД та перелому стегнової кістки для ЦД 2 типу (1,38 (95 % довірчий інтервал (ДІ) 1,25—1,53) і ЦД 1 типу (6,94 (95 % ДІ 3,25—14,78) [11]. В іншому дослідженні BP перелому стегнової кістки у жінок із ЦД 1 типу становило 5,19 (95 % ДІ 2,22—12,11) порівняно з жінками без ЦД [12]. У метааналізі пацієнтів із ЦД 2 типу сумарний BP переломів стегнової кістки у чоловіків становив 2,8 (95 % ДІ 1,1—6,6), у жінок — 2,1 (95 % ДІ 1,6—2,7) [13]. Серед 33 тис. осіб середнього віку ЦД виявився найсильнішим предиктором низькоенергетичних переломів як у чоловіків, так і у жінок (BP 2,38 (95 % ДІ 1,65—3,42) і 1,87 (95 % ДІ 1,26—2,79) відповідно) [14].

### ЦУКРОВИЙ ДІАБЕТ ТА ОСТЕОПОРОЗ

Цукровий діабет асоціюється з кількома добре вивченими ускладненнями (ретинопатія, нефропатія, нейропатія та серцево-судинні захворювання), але його несприятливий вплив на стан кісткової тканини звернув на себе увагу не так давно [15]. Діабет-індукований остеопороз (ДІО) опосередковується хронічною гіперглікемією, гіперінсулінемією, дією кінцевих продуктів глікозилювання, що прогресує (КППГ), особливо їх відкладанням у колагенових волокнах, мікроангіопатією та недостатністю

мікроциркуляторного русла самих кісток, зміною ендокринної функції м'язової тканини, зниженням рівня циркулюючого інсуліноподібного фактора росту (IGF-1), гіперкальциурією, окисним стресом, порушенням функції нирок, ожирінням та хронічним запаленням [1, 2, 16]. Його виявляють у хворих на ЦД у 4—5 разів частіше порівняно з особами без ЦД [1, 17]. Згідно з теорією «імунопорозу» при ДІО дефіцит інсуліну або спричинена резистентністю гіперглікемія можуть призвести до аномальної регуляції імунних клітин із надмірним синтезом прозапальних агентів [2].

Чинниками ризику ДІО можуть бути генетична схильність, вік > 50 років, сидячий спосіб життя, тютюнокуріння, хронічне вживання алкоголю, використання таких препаратів, як глюкокортикоїди та інгібітори протонної помпи [1]. При ЦД 2 типу вік і тривалість ЦД відіграють важливу роль у розвитку та прогресуванні ДІО [11, 18, 19]. У дослідженні, проведеному в провінції Манітоба (Канада) за участю чоловіків і жінок віком понад 40 років із ЦД та без ЦД (6455 та 55 958 осіб відповідно), ЦД виявився значущим незалежним чинником ризику великих остеопоротичних переломів: BP 1,32 (95 % ДІ 1,20—1,46). Проте вік пацієнтів значно змінив вплив ЦД на ризик перелому стегнової кістки, причому в молодших осіб BP вищий (скоригований BP, вік < 60 років — 4,67 (95 % ДІ 2,76—7,89), 60—69 років — 2,68 (95 % ДІ 1,77—4,04), 70—79 років — 1,57 (95 % ДІ 1,20—2,04), > 80 років — 1,42 (95 % ДІ 1,10—1,99) [19]. Існує думка, що ЦД підвищує ризик низькоенергетичних переломів у перші 10 років [20] або навіть 5 років [7], але в 2016 р. у скоригованому за FRAX аналізі продемонстровано, що лише тривалість понад 10 років пов'язана з вищим ризиком великих остеопоротичних переломів (BP 1,47 (95 % ДІ 1,30—1,66) [21].

В обсерваційних дослідженнях виявлено підвищений ризик переломів через погіршення контролю глікемії, що регламентувалося рівнем глікованого гемоглобіну A1c (HbA1c) і 7 % [22, 23]. Клінічна оцінка глікемічного контролю показала, що дотримання медіани HbA1c 6,4 % не знижує ризику переломів порівняно з 7,5 % [24].

### ЦУКРОВИЙ ДІАБЕТ 1 ТИПУ

У пацієнтів із ЦД 1 типу визначається статистично значущо вищий ризик переломів порівняно із загальною популяцією [25, 26]. У метааналізі встановлено, що ризик переломів стегнової кістки в 7 разів вищий у пацієнтів із ЦД 1 типу порівняно

з особами без ЦД 1 типу [11]. Подальші дослідження підтвердили наявність підвищеного ризику переломів будь-якої локалізації, зокрема в когорті The Health Improvement Network (THIN), як у чоловіків, так і у жінок (BP 2,18 (95 % ДІ 1,79—2,65) і 2,03 (95 % ДІ 1,73—2,39) відповідно) [27]. У метааналізі 14 обсерваційних досліджень визначено 3-разове збільшення будь-яких переломів у пацієнтів із ЦД 1 типу [12]. У групі учасників віком від 18 до 50 років із ЦД 1 типу зафіксували збільшення кількості переломів стегнової кістки в 4,4 разу та будь-яких переломів у 1,9 разу порівняно з тими, хто не мав ЦД 1 типу [25]. Переломи хребців також частіше діагностують в осіб із ЦД 1 типу [28].

Причина зменшення мінеральної щільності кісток у пацієнтів із ЦД 1 типу є багатофакторною. Досягненню максимальної кісткової маси може перешкоджати дефіцит інсуліну, низький рівень IGF-1 і анаболічних гормонів як у дитинстві, так і в підлітковому віці. Гіперглікемія може спричинити гіперкальціурію, що призводить до зниження мінералізації кісток [26, 27], а КППП (рівень яких підвищується і які накопичуються в кістковому матриксі та порушують функцію остеобластів) змінюють перехресні зв'язки колагену та спричиняють утворення запального цитокінового середовища, порушення мікроархітекtonіки кістки та зниження її міцності [29]. Розвиток нефропатії, а в подальшому — хронічної хвороби нирок призводить до мінеральних розладів у кістці, а також може додатково призводити до аномального метаболізму кісткової тканини та підвищувати ризик переломів [30]. Низький рівень обмінних процесів у кістці є характерним для ЦД із низьким рівнем утворення кісткової тканини та її резорбції за даними не лише біохімічних досліджень, а й гістологічних [31], що часто виявляється лише у разі формування клінічно виразної нефропатії [32, 33].

Загальновідомо, що секреція С-пептиду недостатня або відсутня при ЦД 1 типу. Нещодавно опубліковано дані, які свідчать, що С-пептид є біологічно активним пептидом, який діє незалежно від інсуліну та зв'язується з мембранним сайтом зв'язування G-білка в різних типах клітин. Активація  $\text{Ca}^{2+}$ -залежних внутрішньоклітинних сигнальних шляхів спричиняє активацію як  $\text{Na}^+/\text{K}^+$ -АТФази, так і ендотеліальної синтази оксиду азоту. С-пептид може діяти на остеобласти шляхом активації сигнал-регульованої кінази 1/2 (ERK1/2), модулювати біосинтез колагену та експресію ліганд-рецептора активатора ядерного фактора  $\kappa\text{B}$  (RANKL) [34]. У 2023 р. опубліковано

роботу, в якій приділено велику увагу некодуючим РНК (нкРНК) при ЦД через їх значну роль у клітинних функціях і формуванні кісток. Продемонстровано, що нкРНК беруть участь у прогресуванні ДІО, а системи «нано доставки» вважають багатообіцяючою стратегією лікування ДІО через їх клітинний таргетинг і тривале контрольоване вивільнення [35]. Супутні автоімунні захворювання, такі як целиакія або хвороба Аддісона, можуть додатково спричинити зміну кісткового метаболізму в пацієнтів із ЦД 1 типу [36]. Попри те що у 20—80 % пацієнтів із ЦД 1 типу має місце порушення менструального циклу [37], додатковий вплив гіпогонадізму на «крихкість» кісток при ЦД 1 типу недостатньо вивчено.

## ЦУКРОВИЙ ДІАБЕТ 2 ТИПУ

Поширеність ЦД 2 типу значно зростає в західному світі разом зі збільшенням частоти ожиріння, а остеопоротичні переломи є частими та серйозними ускладненнями у цих хворих [4]. У пацієнтів із ЦД 2 типу ВР переломів варіює від 1,05 до 2,03 залежно від локалізації та когорти населення порівняно з пацієнтами без ЦД і зростає з віком, збільшенням тривалості ЦД та потребою в інсулінотерапії, при чому ЦД 1 типу має несприятливіший ефект [11, 28—42]. Попри меншу величину ВР переломів порівняно з пацієнтами з ЦД 1 типу, зростаюча поширеність переломів при ЦД 2 типу робить абсолютну кількість переломів важливим чинником, що впливає на систему охорони здоров'я та економіку країни загалом. Метааналізи демонструють, що найчастіше трапляється перелом стегнової кістки, а переломи плечової кістки, зап'ястка або стопи діагностували лише в деяких дослідженнях [29, 38, 42, 43]. Метааналіз 15 досліджень (852 705 пацієнтів обох статей) виявив високий ризик переломів хребців та підвищення рівня смертності [44]. У хворих на ЦД 2 типу порівняно з ЦД 1 типу більша тривалість захворювання та низький контроль глікемії більш значущо пов'язані з підвищеним ризиком переломів [23, 45].

Причини виникнення переломів у пацієнтів із ЦД 2 типу різні. До спільних із ЦД 1 типу механізмів належать підвищений ризик падінь [46] і накопичення КППП, що порушують структуру, функцію та міцність кісток [47]. Біохімічні та гістоморфометричні аналізи, як і при ЦД 1 типу, виявляють низький рівень обмінних процесів у кістковій тканині [32]. З огляду на те, що ожиріння та інсулінорезистентність частіше спостерігаються при ЦД 2 типу, фактори росту та прозапальні цитокіни, що вивільняються

з адипоцитів, мають виразний несприятливий вплив на ремоделювання кісток [48—50].

Дефіцит і недостатність вітаміну D3 зазвичай трапляються при ожирінні та ЦД 2 типу, що супроводжується недостатнім вторинним підвищенням рівня паратгормону (за недостатності вітаміну D3), що призводить до ще більшого зниження обміну кісткової тканини [47, 51]. Крім того, дефіцит вітаміну D3 асоціюється з дисфункцією β-клітин, підвищеною резистентністю до інсуліну та нижчим глікемічним контролем, що може додатково негативно впливати на метаболізм кісток [51]. Саркопенія, втрата м'язової маси та сили, що зазвичай спостерігається у літніх осіб, призводить до падінь та переломів як у загальній популяції, так і в пацієнтів із ЦД 2 типу [52, 53]. Зниження м'язової маси та порушення функції м'язів є механізмами, що підвищують ризик переломів [54, 55].

На відміну від ЦД 1 типу мінеральна щільність кісткової тканини (МЩКТ) при ЦД 2 типу є нормальною або навіть підвищеною на 5—10% порівняно з контрольною групою відповідного віку та статі [11, 56]. Це може бути наслідком вищого індексу маси тіла, резистентності до інсуліну та гіперінсулінемії, а також активації поділу остеобластів. Низький рівень обміну кісткової тканини збільшує вторинну мінералізацію та призводить до вищої, ніж очікувалося, МЩКТ, але це також може спричинити збільшення крихкості кісток через недостатню щільний мінерал кісткового матриксу [57]. Нижча МЩКТ підвищує частоту переломів, але ризик зменшується порівняно із загальною популяцією. Переломи виникають при вищих Т-показниках порівняно з пацієнтами без ЦД 2 типу. Абсолютний ризик переломів також є вищим при будь-якому значенні FRAX, оскільки він не включає ЦД як клінічний чинник ризику [56]. Проте коригування FRAX при ЦД може бути зроблене для оцінки ризику остеопоротичних переломів шляхом збільшення віку хворих на 10 років, а для визначення ризику перелому стегнової кістки — шляхом збільшення віку на 10 років або зниження Т-показника на 0,5 [58].

Попри збільшення МЩКТ, існують значні, але суперечливі мікроархітектурні аномалії, задокументовані за допомогою кількісної комп'ютерної томографії з високою роздільною здатністю (HRpQCT) та біопсії кістки [59—61]. Проведення HRpQCT виявило тенденцію до зменшення об'єму кортикального шару та збільшення його пористості в променевій та гомілковій кістках [61, 62]. Деякі дослідження

продемонстрували нормальні параметри кортикального шару [62, 63]. Структура трабекулярної кістки виглядає збереженою в більшості досліджень із проведенням HRpQCT [60, 64], але якість трабекулярної кістки при ЦД 2 типу є нижчою порівняно з пацієнтами без ЦД 2 типу [47, 65]. Ця розбіжність може бути спричинена або «трабекуляризацією» кортикальної кістки та її визначенням у дослідженнях HRpQCT, або сайт-специфічними трабекулярними аномаліями при ЦД 2 типу [66].

## ІМУНОПОРОЗ

Діабет-індукований остеопороз є захворюванням із низьким рівнем обміну в кістковій тканині. Гіперглікемія призводить до зміни кількості та функції імунних клітин, сприяючи активації остеокластогенезу та пригнічуючи остеогенну диференціацію, що частково зумовлює розвиток ДІО [2]. Імунні клітини сприяють остеокластогенезу шляхом секреції проостеокластогенних медіаторів. До цих імунних клітин належать класично активовані макрофаги M1, дендритні клітини, нейтрофіли, Т-хелпери (Th) 1, Th17 і В-клітини. Макрофаги M1 також беруть участь в остеогенній диференціації. Макрофаги M1 і регуляторні Т-клітини (Treg) сприяють остеогенній диференціації шляхом вивільнення проостеогенних медіаторів. Th2 своєю чергою відіграють остеопротекторну роль. Окрім сприяння остеокластогенезу, нейтрофіли можуть залучати Th17 і пригнічувати дозрівання В-клітин, які відіграють подвійну роль в остеокластогенезі [2, 67].

Дослідження як на тваринах, так і *in vitro* виявили, що гіперглікемія може підсилювати як поляризацію макрофагів M1, так і диференціацію остеокластів: середовище з високою концентрацією глюкози збільшує поляризацію макрофагів M1 та пригнічує поляризацію альтернативно активованих макрофагів M2 [67]. Таким чином, фенотипове «перемикання» з популяцій макрофагів M2 на M1 збільшує резорбцію кісткової тканини додатково до посилення поляризації макрофагів M2 та зменшення ознак остеопорозу, сприяє остеогенній диференціації мезенхімальних стовбурових клітин (МСК) [68]. Крім того, надмірний синтез активних форм кисню спричиняє поляризацію макрофагів у бік макрофагів M1 у середовищі з високим вмістом глюкози [67]. Активні форми кисню є важливим посередником для активації прозапальних сигнальних шляхів, таких як мітогенактивовані протеїнкінази, перетворювач сигналу й активатор транскрипції 1 (STAT1), перетворювач сигналу та

активатор транскрипції 6 (STAT6) і транскрипційний ядерний фактор карраВ (NF-κB), що перешкоджає диференціації макрофагів [69]. Установлено, що гіперглікемія опосередковує епігенетичні зміни (довга нкРНК), що також порушує поляризацію макрофагів [35, 70]. При визначенні ролі нейтрофілів існують деякі розбіжності: з одного боку, гіперглікемія збільшує кількість циркулюючих нейтрофілів [71], з іншого — разом із порушенням функції нейтрофілів за високого рівня глюкози їх фагоцитарна функція пригнічується лише частково [72—74]. Проте переважає думка, що гіперглікемія спричиняє масове порушення функції нейтрофілів у периферичній крові, що призводить до розвитку та підтримання стану хронічного запалення [71—74]. Є дані, що гіперглікемія може порушувати диференціацію дендритних клітин, спричиняючи зменшення їхньої кількості [75, 76]. Щодо впливу гіперглікемії на Т-клітини, то вона здатна індукувати експансію прозапальних CD4<sup>+</sup>-Т-клітин, таких як Th1 і Th17, а також зменшує кількість Treg [77], що призводить до резорбції кісткової тканини внаслідок дії прозапальних Т-клітин і остеопротекції через дію протизапальних Т-клітин. Однак вплив гіперглікемії на функцію CD8<sup>+</sup>-Т-клітин нині є суперечливим [78, 79]. У пацієнтів із ЦД 2 типу В-клітини відіграють роль антигенпрезентувальної клітини, регулюючи функції Т-клітин. За умов гіперглікемії внаслідок зниження синтезу імуноглобуліну активація В-клітин спричиняє дисфункцію гуморальних імунних відповідей [80, 81].

### ТЕРАПІЯ ЦУКРОВОГО ДІАБЕТУ

Лише кілька клінічних досліджень вивчали вплив препаратів сульфонілсечовини на стан кістки. Більшість досліджень свідчать про нейтральний або потенційно сприятливий вплив на здоров'я кісток і ризик переломів [82, 83, 85—87]. В одному дослідженні виявлено підвищений ризик переломів у літніх чоловіків із ЦД 2 типу [84]. Ефект сульфонілсечовини на кістковий метаболізм і МЦКТ також є нейтральним [85, 86]. Гіпоглікемія теоретично може підвищити ризик падінь, а отже, переломів. Одне дослідження виявило зв'язок між поточним, але не попереднім використанням сульфонілсечовини, і частішими переломами стегнової кістки [87].

Метформін залишається фармакологічним препаратом першої лінії для лікування ЦД 2 типу. Експериментальні дослідження показали його сприятливий вплив на формування кісткової маси [83]. Доклінічні випробування неодноразово демонстрували збільшення утворення кісткової тканини через активацію

клітин-попередників кісткового мозку [88]. Більшість клінічних досліджень зазвичай виявляють нейтральний або позитивний вплив на МЦКТ і частоту переломів [84, 89, 90].

Прийом тіазолідиндіонів пов'язаний зі зменшенням МЦКТ і підвищенням частоти переломів [91, 92]. Клінічні випробування вказують на підвищення частоти переломів при прийомі цього класу препаратів. Метааналіз 22 досліджень продемонстрував подвоєння частоти переломів плечової кістки, кистей і стоп у жінок із ЦД 2 типу [93]. Ризик подібний до такого для піоглітазону та розиглітазону, не залежить від віку і пов'язаний зі зниженням МЦКТ [93]. Інші дослідження продемонстрували часті переломи хребців та інших кісток у чоловіків [94]. Тіазолідиндіони виявляють інсуліносенсibiliзуючу дію шляхом активації рецептора, що активується пероксисомним проліфератором ядерного гормону (PPAR-γ), і одночасно сприяють диференціації адипоцитів, знижують остеобластогенез і пригнічують функцію зрілого остеобласта [95]. Оскільки адипоцити та остеобласти походять із МСК і активація адипогенезу пов'язана з пригніченням регуляторів диференціювання кісток [96], в одному дослідженні *in vitro* виявлено зниження експресії кісткових маркерів після обробки МСК розиглітазоном [97].

Інгібітори натрій-глюкозного котранспортера-2 (НЗКТГ-2) індукують глюкозурію та поліпшують контроль глікемії шляхом пригнічення реабсорбції глюкози з проксимальних відділів ниркових каналців. Збільшується тубулярна реабсорбція фосфату, що, теоретично, може спричинити вторинний гіперпаратиреоз і зниження МЦКТ. Зведений аналіз дапагліфлозину не показав підвищення ризику переломів [98], однак у рандомізованому контрольному дослідженні канагліфлозин асоціювався зі зниженням МЦКТ і збільшенням кількості переломів [99]. Тож, на підставі ранніх досліджень визначено, що канагліфлозин справляє негативний вплив на МЦКТ, резорбцію кісткової тканини та ризик перелому стегна [100, 101]. Проте дослідження CANagliflozin CardioVascular Assessment Study (CANVAS) (CANVAS і CANVAS-R) не підтвердили підвищення ризику переломів при застосуванні канагліфлозину [93, 102]. За винятком одного дослідження дапагліфлозину, установлено, що емпагліфлозин і дапагліфлозин не спричинюють значних змін МЦКТ та ризик переломів [103]. Метааналізи, в яких об'єднано дані щодо анагліфлозину, емпагліфлозину та дапагліфлозину, також не показали підвищення

ризик переломів [104, 105]. Таким чином, необхідно провести додаткові дослідження, щоб з'ясувати, чи існує специфічне підвищення ризику переломів при застосуванні канагліфлозину. FDA опублікувало попередження щодо призначення канагліфлозину через ризик переломів.

Терапія на основі інкретину передбачає використання інгібіторів дипептидилпептидази-4 (DPP4) та аналогів агоністів рецепторів глюкагоноподібного пептиду-1 (GLP-1), з якими пов'язують революцію в лікуванні ЦД 2 типу, тоді як DPP4 та GLP-1 також можуть забезпечити важливий зв'язок між кістковою тканиною та енергетичним метаболізмом [106]. Ця терапія підвищує рівень GLP-1, який стимулює синтез інсуліну та пригнічує вивільнення глюкагону. Рецептори GLP-1 наявні в остеобластах і остеокластах. Моделі на тваринах демонструють збільшення маси трабекулярної кістки при введенні аналога GLP-1 [107]. Нещодавно DPP4, отриманий з остеокластів, ідентифікований як такий, що забезпечує потенційний зв'язок між ремоделюванням кістки та енергетичним метаболізмом. Згідно з новими даними, індуковане деносумабом пригнічення DPP4, отриманого з остеокластів, може сприяти поліпшенню гомеостазу глюкози в пацієнтів із ЦД 2 типу, що також обґрунтовує доцільність проведення досліджень ролі інгібування RANKL в одночасному лікуванні остеопорозу та ЦД 2 типу [106]. При застосуванні ексенатиду не спостерігали істотних відмінностей у МЩКТ після втрати маси тіла [108]. Метааналіз клінічних досліджень не виявив впливу лікування аналогами GLP-1 на переломи [109], тоді як пізніший метааналіз виявив протекторний ефект ліраглутиду та негативний ефект ексенатиду [110]. Клінічні дослідження продемонстрували або нейтральний ефект, або зниження частоти переломів при застосуванні інгібіторів DPP-4 [111—113]. Велике данське дослідження типу випадок-контроль не показало підвищення ризику переломів [114], а метааналіз 28 рандомізованих клінічних досліджень підтвердив ці дані [109].

Доклінічні дані та знання про ЦД 1 типу вказують на те, що інсулін має анаболічний вплив на кістку та збільшує МЩКТ, переважно через передачу сигналів IGF-1 і активацію 5'АМФ-активованої протеїнкінази [115], але дослідження впливу інсуліну на метаболізм кістки не проводили. Попри це, підвищена частота переломів у пацієнтів, які лікуються інсуліном, не викликає сумніву [85, 101, 103, 116]. У дослідженнях, що стосувалися ЦД 1 типу, інтенсивна замісна

терапія інсуліном асоціювалася зі стабільною МЩКТ і зниженням вмісту маркерів обміну кісткової тканини [117]. Проте при ЦД 2 типу клінічні дані є суперечливішими: деякі дослідники вказують на підвищення частоти переломів [118, 119] при інсулінотерапії, інші не встановили такого збільшення [82]. Вища частота переломів при застосуванні інсуліну зберігається після коригування великої кількості інших параметрів [112]. Хоча підвищення частоти переломів при інсулінотерапії може спричинятися гіпоглікемією та частішими падіннями, це остаточно не доведено [120, 121].

### АНТИОСТЕОПОРОТИЧНІ ПРЕПАРАТИ

Попри високу частоту ЦД у поєднанні з остеопорозом, недостатньо переконливих даних щодо використання антирезорбтивних або анаболічних препаратів у цієї категорії хворих. Проте у великому данському когортному дослідженні (1996—2006, n = 103 562) визначено однакову ефективність призначення бісфосфонатів і ралоксифену, про що свідчило збільшення МЩКТ у поперековому відділі хребта та зниження частоти переломів хребців у пацієнтів із ЦД 1 та 2 типу порівняно з особами без ЦД [122]. Це підтверджено в інших дослідженнях [123, 124]. У Fracture Intervention Trial у жінок із ЦД упродовж 3 років лікування алендронатом натрію зафіксовано незначне збільшення МЩКТ у всіх досліджуваних зонах, зокрема на 6,6 % у поперековому відділі хребта та на 2,4 % у стегновій кістці, порівняно із пацієнтами без ЦД [123]. У Raloxifene Use for The Heart trial (n = 10 101), жінки, які отримували ралоксифен, мали нижчий ризик клінічних переломів хребців (64 та 97 випадків; *BP* 0,65 (95 % ДІ 0,47—0,89)) [124]. В обсерваційному дослідженні за участю 4042 осіб (291 з ЦД 2 типу та 3751 без ЦД) продемонстровано позитивний ефект терипаратиду щодо збільшення МЩКТ та невертебральних переломів [125]. Аналіз подвійного сліпого рандомізованого плацебо та активно контрольованого дослідження Abaloparatide Comparator Trial In Vertebral Endpoints (ACTIVE) показав, що жінки в постменопаузі з ЦД 2 типу, які отримували абалопаратид, досягли значного поліпшення МЩКТ та якості трабекулярної кісткової тканини порівняно з плацебо, так само, як і жінки без ЦД 2 типу [126]. У дослідженнях FREEDOM і розширений FREEDOM деносумаб значно підвищував МЩКТ і знижував ризик переломів хребців у пацієнтів з остеопорозом у поєднанні з ЦД. У дослідженні FREEDOM пацієнти

з ЦД, які отримували деносумаб, мали значно нижчу частоту нових переломів хребців (1,6%) порівняно з плацебо (8,0%) (BP 0,20 (95% ДІ 0,07—0,61;  $p=0,001$ ). Проте частота невертебральних переломів була більшою при застосуванні деносумабу (11,7%) порівняно з плацебо (5,9%) (BP 1,94 (95% ДІ 1,00—3,77;  $p=0,046$ ), а частота переломів стегнової кістки — меншою. У розширеному дослідженні FREEDOM упродовж перших 3 років частота нових вертебральних і невертебральних переломів була нижчою ( $\leq 6\%$ ) [127].

### ВИСНОВКИ

Для хворих на ЦД притаманна висока частота формування остеопорозу, але внесок ЦД у його розвиток недостатньо вивчено. Висока частота переломів у пацієнтів із ЦД спричинена як негативним впливом гіперглікемії на архітектоніку кістки, так і дією гіпоглікемії, що підвищує ризик падінь. Поряд з гіперглікемічно-опосередкованими процесами в кістці в патогенезі діабет-індукованого остеопорозу важливе значення має стан мікроциркуляторного русла, м'язової тканини та периферичної нервової системи. На клітинному рівні мінеральна щільність кістки детермінується взаємодією не лише між остеобластами та остеокластами, а й з низкою імунних клітин, що дає підстави розглядати діабет-індукований остеопороз з використанням концепції імунорозу. Найбезпечнішими гіпоглікемічними препаратами у хворих на ЦД за наявності вторинного остеопорозу є метформін і агоністи рецепторів глюкагоноподібного пептиду-1. У хворих на ЦД остеопороз найбільш доцільно та безпечно лікувати бісфосфонатами, андрогенами та інгібіторами RANKL.

**Конфлікту інтересів немає.**

**Участь авторів:** науковий керівник проекту, розробка дизайну дослідження, редагування статті — В. Є. Кондратюк; основний виконавець, пошук літератури, написання статті — А. П. Стахова.

### ЛІТЕРАТУРА/REFERENCES

- Mohsin S, Baniyas MM, AlDarmaki RS, Tekes K, Kalász H, Adeghate EA. An update on therapies for the treatment of diabetes-induced osteoporosis. *Expert Opin Biol Ther.* 2019;19(9):937-48. doi: 10.1080/14712598.2019.1618266.
- Zhang W, Gao R, Rong X, et al. Immunoporosis: Role of immune system in the pathophysiology of different types of osteoporosis. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2022;13:965258. Published 2022 Sep 6. doi: 10.3389/fendo.2022.965258.
- Hudec SM, Camacho PM. Secondary causes of osteoporosis. *Endocr Pract.* 2013;19(1):120-8. doi: 10.4158/EP12059.RA.
- Ebeling PR, Nguyen HH, Aleksova J, Vincent AJ, Wong P, Milat F. Secondary Osteoporosis. *Endocr Rev.* 2022;43(2):240-313. doi: 10.1210/edrv/bnab028.
- Lespessailles E, Chapurlat R. High fracture risk patients with glucocorticoid-induced osteoporosis should get an anabolic treatment first. *Osteoporos Int.* 2020;31(10):1829-34. doi: 10.1007/s00198-020-05568-w.
- Eastell R, Rosen CJ, Black DM, Cheung AM, Murad MH, Shoback D. Pharmacological Management of Osteoporosis in Postmenopausal Women: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2019;104(5):1595-622. doi: 10.1210/jc.2019-00221.
- Kanis JA, Cooper C, Rizzoli R, Reginster JY; Scientific Advisory Board of the European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis (ESCEO) and the Committees of Scientific Advisors and National Societies of the International Osteoporosis Foundation (IOF). European guidance for the diagnosis and management of osteoporosis in postmenopausal women [published correction appears in *Osteoporos Int.* 2020 Jan;31(1):209] [published correction appears in *Osteoporos Int.* 2020 Apr;31(4):801]. *Osteoporos Int.* 2019;30(1):3-44. doi: 10.1007/s00198-018-4704-5.
- Rachner TD, Khosla S, Hofbauer LC. Osteoporosis: now and the future. *Lancet.* 2011;377(9773):1276-87. doi: 10.1016/S0140-6736(10)62349-5.
- Srivastava RK, Dar HY, Mishra PK. Immunoporosis: Immunology of Osteoporosis-Role of T Cells. *Front Immunol.* 2018;9:657. Published 2018 Apr 5. doi: 10.3389/fimmu.2018.00657.
- Srivastava RK, Sapra L. The Rising Era of «Immunoporosis»: Role of Immune System in the Pathophysiology of Osteoporosis. *J Inflamm Res.* 2022;15:1667-98. Published 2022 Mar 5. doi: 10.2147/JIR.S351918.
- Vestergaard P. Discrepancies in bone mineral density and fracture risk in patients with type 1 and type 2 diabetes-a meta-analysis. *Osteoporos Int.* 2007;18(4):427-44. doi: 10.1007/s00198-006-0253-4.
- Shah VN, Shah CS, Snell-Bergeon JK. Type 1 diabetes and risk of fracture: meta-analysis and review of the literature. *Diabet Med.* 2015;32(9):1134-42. doi: 10.1111/dme.12734.
- Janghorbani M, Van Dam RM, Willett WC, Hu FB. Systematic review of type 1 and type 2 diabetes mellitus and risk of fracture. *Am J Epidemiol.* 2007;166(5):495-505. doi: 10.1093/aje/kwm106.
- Holmberg AH, Johnell O, Nilsson PM, Nilsson J, Berglund G, Akesson K. Risk factors for fragility fracture in middle age. A prospective population-based study of 33,000 men and women [published correction appears in *Osteoporos Int.* 2006;17(11):1704]. *Osteoporos Int.* 2006;17(7):1065-77. doi: 10.1007/s00198-006-0137-7.
- Williamson S, Landeiro F, McConnell T, Fulford-Smith L, Javadi MK, Judge A, Leal J. Costs of fragility hip fractures globally: a systematic review and meta-regression analysis. *Osteoporos Int.* 2017 Oct;28(10):2791-2800. doi: 10.1007/s00198-017-4153-6. Epub 2017 Jul 26. PMID: 28748387.
- Lecka-Czernik B. Diabetes, bone and glucose-lowering agents: basic biology. *Diabetologia.* 2017;60(7):1163-9. doi: 10.1007/s00125-017-4269-4.
- Dominguez LJ, Muratore M, Quarta E, Zagone G, Barbagallo M. Osteoporosi e diabete mellito [Osteoporosis and diabetes]. *Reumatismo.* 2004;56(4):235-41. doi: 10.4081/reumatismo.2004.235.

18. de Liefde II, van der Klift M, de Laet CE, van Daele PL, Hofman A, Pols HA. Bone mineral density and fracture risk in type-2 diabetes mellitus: the Rotterdam Study. *Osteoporos Int.* 2005;16(12):1713-20. doi: 10.1007/s00198-005-1909-1.
19. Leslie WD, Morin SN, Lix LM, Majumdar SR. Does diabetes modify the effect of FRAX risk factors for predicting major osteoporotic and hip fracture? *Osteoporos Int.* 2014;25(12):2817-24. doi: 10.1007/s00198-014-2822-2.
20. Ivers RQ, Cumming RG, Mitchell P, Peduto AJ; Blue Mountains Eye Study. Diabetes and risk of fracture: The Blue Mountains Eye Study. *Diabetes Care.* 2001;24(7):1198-203. doi: 10.2337/diacare.24.7.1198.
21. Majumdar SR, Leslie WD, Lix LM, Morin SN, Johansson H, Oden A, McCloskey EV, Kanis JA. Longer Duration of Diabetes Strongly Impacts Fracture Risk Assessment: The Manitoba BMD Cohort. *J Clin Endocrinol Metab.* 2016 Nov;101(11):4489-4496. doi: 10.1210/jc.2016-2569. Epub 2016 Sep 7. PMID: 27603908; PMCID: PMC5095256.
22. Schneider AL, Williams EK, Brancati FL, Blecker S, Coresh J, Selvin E. Diabetes and risk of fracture-related hospitalization: the Atherosclerosis Risk in Communities Study. *Diabetes Care.* 2013;36(5):1153-8. doi: 10.2337/dc12-1168.
23. Li CI, Liu CS, Lin WY, Meng NH, Chen CC, Yang SY, Chen HJ, Lin CC, Li TC. Glycated Hemoglobin Level and Risk of Hip Fracture in Older People with Type 2 Diabetes: A Competing Risk Analysis of Taiwan Diabetes Cohort Study. *J Bone Miner Res.* 2015 Jul;30(7):1338-46. doi: 10.1002/jbmr.2462. PMID: 25598134.
24. Schwartz AV, Margolis KL, Sellmeyer DE, et al. Intensive glycemic control is not associated with fractures or falls in the ACCORD randomized trial. *Diabetes Care.* 2012;35(7):1525-31. doi: 10.2337/dc11-2184.
25. Thong EP, Herath M, Weber DR, Ranasinha S, Ebeling PR, Milat F, Teede H. Fracture risk in young and middle-aged adults with type 1 diabetes mellitus: A systematic review and meta-analysis. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2018 Sep;89(3):314-323. doi: 10.1111/cen.13761. Epub 2018 Jul 3. PMID: 29876960; PMCID: PMC6105385.
26. Stumpf U, Hadji P, van den Boom L, Böcker W, Kostev K. Incidence of fractures in patients with type 1 diabetes mellitus—a retrospective study with 4420 patients. *Osteoporos Int.* 2020;31(7):1315-22. doi: 10.1007/s00198-020-05344-w.
27. Weber DR, Haynes K, Leonard MB, Willi SM, Denburg MR. Type 1 diabetes is associated with an increased risk of fracture across the life span: a population-based cohort study using The Health Improvement Network (THIN). *Diabetes Care.* 2015;38(10):1913-20. doi: 10.2337/dc15-0783.
28. Jensen MH, Vestergaard P. Hypoglycaemia and type 1 diabetes are associated with an increased risk of fractures. *Osteoporos Int.* 2019;30(8):1663-70. doi: 10.1007/s00198-019-05014-6.
29. Yamamoto M, Sugimoto T. Advanced glycation end products, diabetes, and bone strength. *Curr Osteoporos Rep.* 2016;14(6):320-6. doi: 10.1007/s11914-016-0332-1.
30. Ketteler M, Block GA, Evenepoel P, et al. Executive summary of the 2017 KDIGO Chronic Kidney Disease-Mineral and Bone Disorder (CKD-MBD) Guideline Update: what's changed and why it matters [published correction appears in *Kidney Int.* 2017 Dec;92(6):1558]. *Kidney Int.* 2017;92(1):26-36. doi: 10.1016/j.kint.2017.04.006.
31. Picke AK, Campbell G, Napoli N, Hofbauer LC, Rauner M. Update on the impact of type 2 diabetes mellitus on bone metabolism and material properties. *Endocr Connect.* 2019;8(3):R55-R70. doi: 10.1530/EC-18-0456.
32. Hygum K, Starup-Linde J, Harsløf T, Vestergaard P, Langdahl BL. Mechanisms in endocrinology: Diabetes mellitus, a state of low bone turnover — a systematic review and meta-analysis. *Eur J Endocrinol.* 2017;176(3):R137-R157. doi: 10.1530/EJE-16-0652.
33. Kalaitzoglou E, Popescu I, Bunn RC, Fowlkes JL, Thrailkill KM. Effects of type 1 diabetes on osteoblasts, osteocytes, and osteoclasts. *Curr Osteoporos Rep.* 2016;14(6):310-9. doi: 10.1007/s11914-016-0329-9.
34. Pujia A, Gazzaruso C, Montalcini T. An update on the potential role of C-peptide in diabetes and osteoporosis. *Endocrine.* 2017;58(3):408-12. doi: 10.1007/s12020-017-1286-5.
35. Wu EL, Cheng M, Zhang XJ, Wu TG, Zhang L. The role of non-coding RNAs in diabetes-induced osteoporosis. *Differentiation.* 2023;133:98-108. doi: 10.1016/j.diff.2023.08.002.
36. Thong EP, Wong P, Dev A, Ebeling PR, Teede HJ, Milat F. Increased prevalence of fracture and hypoglycaemia in young adults with concomitant type 1 diabetes mellitus and coeliac disease. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2018;88(1):37-43. doi: 10.1111/cen.13488.
37. Braham R, Robert AA, Musallam MA, Alanazi A, Swedan NB, Al Dawish MA. Reproductive disturbances among Saudi adolescent girls and young women with type 1 diabetes mellitus. *World J Diabetes.* 2017;8(11):475-83. doi: 10.4239/wjd.v8.i11.475.
38. Moayeri A, Mohamadpour M, Mousavi SF, Shirzadpour E, Mohamadpour S, Amraei M. Fracture risk in patients with type 2 diabetes mellitus and possible risk factors: a systematic review and meta-analysis. *Ther Clin Risk Manag.* 2017;13:455-68. Published 2017 Apr 11. doi: 10.2147/TCRM.S131945.
39. Dytfeld J, Michalak M. Type 2 diabetes and risk of low-energy fractures in postmenopausal women: meta-analysis of observational studies. *Aging Clin Exp Res.* 2017;29(2):301-9. doi: 10.1007/s40520-016-0562-1.
40. Fan Y, Wei F, Lang Y, Liu Y. Diabetes mellitus and risk of hip fractures: a meta-analysis. *Osteoporos Int.* 2016;27(1):219-28. doi: 10.1007/s00198-015-3279-7.
41. Wang J, You W, Jing Z, Wang R, Fu Z, Wang Y. Increased risk of vertebral fracture in patients with diabetes: a meta-analysis of cohort studies. *Int Orthop.* 2016;40(6):1299-307. doi: 10.1007/s00264-016-3146-y.
42. Wang H, Ba Y, Xing Q, Du JL. Diabetes mellitus and the risk of fractures at specific sites: a meta-analysis. *BMJ Open.* 2019;9(1):e024067. Published 2019 Jan 3. doi: 10.1136/bmjopen-2018-024067.
43. Martinez-Huedo MA, Jiménez-García R, Mora-Zamorano E, Hernández-Barrera V, Villanueva-Martínez M, López-de-Andrés A. Trends in incidence of proximal humerus fractures, surgical procedures and outcomes among elderly hospitalized patients with and without type 2 diabetes in Spain (2001-2013). *BMC Musculoskelet Disord.* 2017;18(1):522. Published 2017 Dec 11. doi: 10.1186/s12891-017-1892-7.
44. Koromani F, Oei L, Shevroja E, et al. Vertebral fractures in individuals with type 2 diabetes: more than skeletal complications alone. *Diabetes Care.* 2020; 43(1):137-44. doi: 10.2337/dc19-0925.



45. Oei L, Zillikens MC, Dehghan A, et al. High bone mineral density and fracture risk in type 2 diabetes as skeletal complications of inadequate glucose control: the Rotterdam Study. *Diabetes Care*. 2013;36(6):1619-28. doi: 10.2337/dc12-1188.
46. Herrera-Rangel AB, Aranda-Moreno C, Mantilla-Ochoa T, Zainos-Saucedo L, Jáuregui-Renaud K. Influence of the body mass index on the occurrence of falls in patients with type 2 diabetes mellitus. *Obes Res Clin Pract*. 2015;9(5):522-6. doi: 10.1016/j.orcp.2015.02.006.
47. 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;97(4):1277-84. doi: 10.1210/jc.2011-2537.
48. Holloway WR, Collier FM, Aitken CJ, et al. Leptin inhibits osteoclast generation. *J Bone Miner Res*. 2002;17(2):200-9. doi: 10.1359/jbmr.2002.17.2.200.
49. Sorocéanu MA, Miao D, Bai XY, Su H, Goltzman D, Karaplis AC. Rosiglitazone impacts negatively on bone by promoting osteoblast/osteocyte apoptosis. *J Endocrinol*. 2004;183(1):203-16. doi: 10.1677/joe.1.05723.
50. Watanabe S, Takeuchi Y, Fukumoto S, Fujita H, Nakano T, Fujita T. Decrease in serum leptin by troglitazone is associated with preventing bone loss in type 2 diabetic patients. *J Bone Miner Metab*. 2003;21(3):166-71. doi: 10.1007/s007740300026.
51. Mitri J, Pittas AG. Vitamin D and diabetes. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2014;43(1):205-32. doi: 10.1016/j.ecl.2013.09.010.
52. Chan BK, Marshall LM, Winters KM, Faulkner KA, Schwartz AV, Orwoll ES. Incident fall risk and physical activity and physical performance among older men: the Osteoporotic Fractures in Men Study. *Am J Epidemiol*. 2007;165(6):696-703. doi: 10.1093/aje/kwk050.
53. Verschueren S, Gielen E, O'Neill TW, et al. Sarcopenia and its relationship with bone mineral density in middle-aged and elderly European men. *Osteoporos Int*. 2013;24(1):87-98. doi: 10.1007/s00198-012-2057-z.
54. Cruz-Jentoft AJ, Baeyens JP, Bauer JM, et al. Sarcopenia: European consensus on definition and diagnosis: Report of the European Working Group on Sarcopenia in Older People. *Age Ageing*. 2010;39(4):412-23. doi: 10.1093/ageing/afq034.
55. Sayer AA, Dennison EM, Syddall HE, Gilbody HJ, Phillips DI, Cooper C. Type 2 diabetes, muscle strength, and impaired physical function: the tip of the iceberg?. *Diabetes Care*. 2005;28(10):2541-2. doi: 10.2337/dia-care.28.10.2541.
56. Schwartz AV, Vittinghoff E, Bauer DC, et al. Association of BMD and FRAX score with risk of fracture in older adults with type 2 diabetes. *JAMA*. 2011;305(21):2184-92. doi: 10.1001/jama.2011.715.
57. Hunt HB, Torres AM, Palomino PM, et al. Altered Tissue Composition, Microarchitecture, and Mechanical Performance in Cancellous Bone From Men With Type 2 Diabetes Mellitus. *J Bone Miner Res*. 2019;34(7):1191-206. doi: 10.1002/jbmr.3711.
58. Leslie WD, Johansson H, McCloskey EV, Harvey NC, Kanis JA, Hans D. Comparison of Methods for Improving Fracture Risk Assessment in Diabetes: The Manitoba BMD Registry. *J Bone Miner Res*. 2018;33(11):1923-1930. doi: 10.1002/jbmr.3538.
59. Manavalan JS, Cremers S, Dempster DW, et al. Circulating osteogenic precursor cells in type 2 diabetes mellitus. *J Clin Endocrinol Metab*. 2012;97(9):3240-50. doi: 10.1210/jc.2012-1546.
60. Burghardt AJ, Issever AS, Schwartz AV, et al. High-resolution peripheral quantitative computed tomographic imaging of cortical and trabecular bone microarchitecture in patients with type 2 diabetes mellitus. *J Clin Endocrinol Metab*. 2010;95(11):5045-55. doi: 10.1210/jc.2010-0226.
61. Patsch JM, Burghardt AJ, Yap SP, et al. Increased cortical porosity in type 2 diabetic postmenopausal women with fragility fractures. *J Bone Miner Res*. 2013;28(2):313-24. doi: 10.1002/jbmr.1763.
62. Nilsson AG, Sundh D, Johansson L, et al. Type 2 diabetes mellitus is associated with better bone microarchitecture but lower bone material strength and poorer physical function in elderly women: a population-based study. *J Bone Miner Res*. 2017;32(5):1062-71. doi: 10.1002/jbmr.3057.
63. Farr JN, Drake MT, Amin S, Melton LJ 3rd, McCready LK, Khosla S. In vivo assessment of bone quality in postmenopausal women with type 2 diabetes. *J Bone Miner Res*. 2014;29(4):787-95. doi: 10.1002/jbmr.2106.
64. Petit MA, Paudel ML, Taylor BC, et al. Bone mass and strength in older men with type 2 diabetes: the osteoporotic fractures in men study. *J Bone Miner Res*. 2010;25(2):285-91. doi: 10.1359/jbmr.090725.
65. Ho-Pham LT, Nguyen TV. Association between trabecular bone score and type 2 diabetes: a quantitative update of evidence. *Osteoporos Int*. 2019;30(10):2079-85. doi: 10.1007/s00198-019-05053-z.
66. Bala Y, Bui QM, Wang XF, et al. Trabecular and cortical microstructure and fragility of the distal radius in women. *J Bone Miner Res*. 2015;30(4):621-9. doi: 10.1002/jbmr.2388.
67. Zhang B, Yang Y, Yi J, Zhao Z, Ye R. Hyperglycemia modulates M1/M2 macrophage polarization via reactive oxygen species overproduction in ligature-induced periodontitis. *J Periodontol Res*. 2021;56(5):991-1005. doi: 10.1111/jre.12912.
68. Lu Y, Liu S, Yang P, et al. Exendin-4 and eldcalcitol synergistically promote osteogenic differentiation of bone marrow mesenchymal stem cells through M2 macrophages polarization via PI3K/AKT pathway. *Stem Cell Res Ther*. 2022;13(1):113. Published 2022 Mar 21. doi: 10.1186/s13287-022-02800-8.
69. Rendra E, Riabov V, Mossel DM, Sevastyanova T, Harmsen MC, Kzhyshkowska J. Reactive oxygen species (ROS) in macrophage activation and function in diabetes. *Immunobiology*. 2019;224(2):242-53. doi: 10.1016/j.imbio.2018.11.010.
70. Hu J, Zhang L, Liechty C, et al. Long noncoding RNA GAS5 regulates macrophage polarization and diabetic wound healing. *J Invest Dermatol*. 2020;140(8):1629-38. doi: 10.1016/j.jid.2019.12.030.
71. Nagareddy PR, Murphy AJ, Storzaker RA, et al. Hyperglycemia promotes myelopoiesis and impairs the resolution of atherosclerosis. *Cell Metab*. 2013;17(5):695-708. doi: 10.1016/j.cmet.2013.04.001.
72. Menegazzo L, Ciciliot S, Poncina N, et al. NETosis is induced by high glucose and associated with type 2 diabetes. *Acta Diabetol*. 2015;52(3):497-503. doi: 10.1007/s00592-014-0676-x.
73. Thimmappa PY, Nair AS, Najjar MA, et al. Quantitative phosphoproteomics reveals diverse stimuli activate distinct signaling pathways during neutrophil activation. *Cell Tissue Res*. 2022;389(2):241-57. doi: 10.1007/s00441-022-03636-7.

74. Thimmappa PY, Vasishtha S, Ganesh K, Nair AS, Joshi MB. Neutrophil (dys)function due to altered immuno-metabolic axis in type 2 diabetes: implications in combating infections. *Hum Cell*. 2023;36(4):1265-82. doi: 10.1007/s13577-023-00905-7.
75. Rabelo MS, El-Awady A, Moura Foz A, et al. Influence of T2DM and prediabetes on blood DC subsets and function in subjects with periodontitis. *Oral Dis*. 2019;25(8):2020-29. doi: 10.1111/odi.13200.
76. Qiu T, Li M, Tanner MA, et al. Depletion of dendritic cells in perivascular adipose tissue improves arterial relaxation responses in type 2 diabetic mice. *Metabolism*. 2018;85:76-89. doi: 10.1016/j.metabol.2018.03.002.
77. Touch S, Clément K, André S. T Cell populations and functions are altered in human obesity and type 2 diabetes. *Curr Diab Rep*. 2017;17(9):81. doi: 10.1007/s11892-017-0900-5.
78. Herold KC, Hagopian W, Auger JA, et al. Anti-CD3 monoclonal antibody in new-onset type 1 diabetes mellitus. *N Engl J Med*. 2002;346(22):1692-8. doi: 10.1056/NEJMoa012864.
79. Kavazović I, Krapić M, Beumer-Chuwonpad A, et al. Hyperglycemia and not hyperinsulinemia mediates diabetes-induced memory CD8 T-cell dysfunction. *Diabetes*. 2022;71(4):706-21. doi: 10.2337/db21-0209.
80. DeFuria J, Belkina AC, Jagannathan-Bogdan M, et al. B cells promote inflammation in obesity and type 2 diabetes through regulation of T-cell function and an inflammatory cytokine profile. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2013;110(13):5133-8. doi: 10.1073/pnas.1215840110.
81. Sakowicz-Burkiewicz M, Kocbuch K, Grden M, Maciejewska I, Szutowicz A, Pawelczyk T. High glucose concentration impairs ATP outflow and immunoglobulin production by human peripheral B lymphocytes: involvement of P2X7 receptor. *Immunobiology*. 2013;218(4):591-601. doi: 10.1016/j.imbio.2012.07.010.
82. Vestergaard P, Rejnmark L, Mosekilde L. Relative fracture risk in patients with diabetes mellitus, and the impact of insulin and oral antidiabetic medication on relative fracture risk. *Diabetologia*. 2005;48(7):1292-9. doi: 10.1007/s00125-005-1786-3.
83. Kanazawa I, Yamaguchi T, Yamamoto M, Sugimoto T. Relationship between treatments with insulin and oral hypoglycemic agents versus the presence of vertebral fractures in type 2 diabetes mellitus. *J Bone Miner Metab*. 2010;28(5):554-60. doi: 10.1007/s00774-010-0160-9.
84. Napoli N, Strotmeyer ES, Ensrud KE, Sellmeyer DE, Bauer DC, Hoffman AR, Dam TT, Barrett-Connor E, Palermo L, Orwoll ES, Cummings SR, Black DM, Schwartz AV. Fracture risk in diabetic elderly men: the MrOS study. *Diabetologia*. 2014 Oct;57(10):2057-65. doi: 10.1007/s00125-014-3289-6. Epub 2014 Jun 9. PMID: 24908567; PMCID: PMC4344350.
85. Gilbert MP, Marre M, Holst JJ, et al. Comparison of the long-term effects of liraglutide and glimepiride monotherapy on bone mineral density in patients with type 2 diabetes. *Endocr Pract*. 2016;22(4):406-11. doi: 10.4158/EP15758.OR.
86. Zinman B, Haffner SM, Herman WH, et al. Effect of rosiglitazone, metformin, and glyburide on bone biomarkers in patients with type 2 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab*. 2010;95(1):134-42. doi: 10.1210/jc.2009-0572.
87. Starup-Linde J, Gregersen S, Frost M, Vestergaard P. Use of glucose-lowering drugs and risk of fracture in patients with type 2 diabetes. *Bone*. 2017;95:136-42. doi: 10.1016/j.bone.2016.11.026.
88. Mai QG, Zhang ZM, Xu S, Lu M, Zhou RP, Zhao L, Jia CH, Wen ZH, Jin DD, Bai XC. Metformin stimulates osteoprotegerin and reduces RANKL expression in osteoblasts and ovariectomized rats. *J Cell Biochem*. 2011 Oct;112(10):2902-9. doi: 10.1002/jcb.23206. PMID: 21618594.
89. Salari-Moghaddam A, Sadeghi O, Keshteli AH, Larijani B, Esmailzadeh A. Metformin use and risk of fracture: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *Osteoporos Int*. 2019;30(6):1167-73. doi: 10.1007/s00198-019-04948-1.
90. Melton LJ 3rd, Leibson CL, Achenbach SJ, Therneau TM, Khosla S. Fracture risk in type 2 diabetes: update of a population-based study. *J Bone Miner Res*. 2008;23(8):1334-42. doi: 10.1359/jbmr.080323.
91. Schwartz AV, Sellmeyer DE, Vittinghoff E, et al. Thiazolidinedione use and bone loss in older diabetic adults. *J Clin Endocrinol Metab*. 2006;91(9):3349-54. doi: 10.1210/jc.2005-2226.
92. Loke YK, Singh S, Furberg CD. Long-term use of thiazolidinediones and fractures in type 2 diabetes: a meta-analysis. *CMAJ*. 2009;180(1):32-9. doi: 10.1503/cmaj.080486.
93. Zhu ZN, Jiang YF, Ding T. Risk of fracture with thiazolidinediones: an updated meta-analysis of randomized clinical trials. *Bone*. 2014;68:115-23. doi: 10.1016/j.bone.2014.08.010.
94. Solomon DH, Cadarette SM, Choudhry NK, Canning C, Levin R, Stürmer T. A cohort study of thiazolidinediones and fractures in older adults with diabetes. *J Clin Endocrinol Metab*. 2009;94(8):2792-8. doi: 10.1210/jc.2008-2157.
95. Kawai M, Rosen CJ. PPAR $\gamma$ : a circadian transcription factor in adipogenesis and osteogenesis. *Nat Rev Endocrinol*. 2010;6(11):629-36. doi: 10.1038/nrendo.2010.155.
96. Pittenger MF, Mackay AM, Beck SC, Jaiswal RK, Douglas R, Mosca JD, Moorman MA, Simonetti DW, Craig S, Marshak DR. Multilineage potential of adult human mesenchymal stem cells. *Science*. 1999 Apr 2;284(5411):143-7. doi: 10.1126/science.284.5411.143. PMID: 10102814.
97. Benvenuti S, Cellai I, Luciani P, Deledda C, Baglioni S, Giuliani C, Saccardi R, Mazzanti B, Dal Pozzo S, Mannucci E, Peri A, Serio M. Rosiglitazone stimulates adipogenesis and decreases osteoblastogenesis in human mesenchymal stem cells. *J Endocrinol Invest*. 2007 Oct;30(9):RC26-30. doi: 10.1007/BF03350807. PMID: 17993761.
98. Ptaszynska A, Johnsson KM, Parikh SJ, de Bruin TW, Apanovitch AM, List JF. Safety profile of dapagliflozin for type 2 diabetes: pooled analysis of clinical studies for overall safety and rare events. *Drug Saf*. 2014;37(10):815-29. doi: 10.1007/s40264-014-0213-4.
99. Bode B, Stenlöf K, Harris S, Sullivan D, Fung A, Usiskin K, Meininger G. Long-term efficacy and safety of canagliflozin over 104 weeks in patients aged 55-80 years with type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab*. 2015 Mar;17(3):294-303. doi: 10.1111/dom.12428. Epub 2015 Jan 12. PMID: 25495720.
100. Watts NB, Bilezikian JP, Usiskin K, et al. Effects of canagliflozin on fracture risk in patients with type 2 diabetes mellitus. *J Clin Endocrinol Metab*. 2016;101(1):157-66. doi: 10.1210/jc.2015-3167.
101. Bays HE, Weinstein R, Law G, Canovatchel W. Canagliflozin: effects in overweight and obese subjects without diabetes mellitus. *Obesity (Silver Spring)*. 2014;22(4):1042-9. doi: 10.1002/oby.20663.

102. Zhou Z, Jardine M, Perkovic V, et al. Canagliflozin and fracture risk in individuals with type 2 diabetes: results from the CANVAS Program. *Diabetologia*. 2019;62(10):1854-67. doi: 10.1007/s00125-019-4955-5.
103. Kohan DE, Fioretto P, Tang W, List JF. Long-term study of patients with type 2 diabetes and moderate renal impairment shows that dapagliflozin reduces weight and blood pressure but does not improve glycemic control. *Kidney Int*. 2014;85(4):962-71. doi: 10.1038/ki.2013.356.
104. Li X, Li T, Cheng Y, et al. Effects of SGLT2 inhibitors on fractures and bone mineral density in type 2 diabetes: An updated meta-analysis. *Diabetes Metab Res Rev*. 2019;35(7):e3170. doi: 10.1002/dmrr.3170.
105. Cheng L, Li YY, Hu W, et al. Risk of bone fracture associated with sodium-glucose cotransporter-2 inhibitor treatment: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Diabetes Metab*. 2019;45(5):436-45. doi: 10.1016/j.diabet.2019.01.010.
106. Weivoda MM, Chew CK, Monroe DG, et al. Identification of osteoclast-osteoblast coupling factors in humans reveals links between bone and energy metabolism. *Nat Commun*. 2020;11(1):87. Published 2020 Jan 7. doi: 10.1038/s41467-019-14003-6.
107. Pereira M, Jeyabalan J, Jørgensen CS, et al. Chronic administration of Glucagon-like peptide-1 receptor agonists improves trabecular bone mass and architecture in ovariectomised mice. *Bone*. 2015;81:459-67. doi: 10.1016/j.bone.2015.08.006.
108. Bunck MC, Eliasson B, Cornér A, Heine RJ, Shaginian RM, Taskinen MR, Yki-Järvinen H, Smith U, Diamant M. Exenatide treatment did not affect bone mineral density despite body weight reduction in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab*. 2011 Apr;13(4):374-7. doi: 10.1111/j.1463-1326.2010.01355.x. PMID: 21205127.
109. Mabileau G, Mieczkowska A, Chappard D. Use of glucagon-like peptide-1 receptor agonists and bone fractures: a meta-analysis of randomized clinical trials. *J Diabetes*. 2014;6(3):260-6. doi: 10.1111/1753-0407.12102.
110. Su B, Sheng H, Zhang M, et al. Risk of bone fractures associated with glucagon-like peptide-1 receptor agonists' treatment: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Endocrine*. 2015;48(1):107-15. doi: 10.1007/s12020-014-0361-4.
111. Mamza J, Marlin C, Wang C, Chokkalingam K, Idris I. DPP-4 inhibitor therapy and bone fractures in people with type 2 diabetes — A systematic review and meta-analysis. *Diabetes Res Clin Pract*. 2016;116:288-98. doi: 10.1016/j.diabres.2016.04.029.
112. Monami M, Dicembrini I, Antenore A, Mannucci E. Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors and bone fractures: a meta-analysis of randomized clinical trials [published correction appears in *Diabetes Care*. 2014 Jan;37(1):312]. *Diabetes Care*. 2011;34(11):2474-6. doi: 10.2337/dc11-1099.
113. Driessen JH, van den Bergh JP, van Onzenoort HA, Henry RM, Leufkens HG, de Vries F. Long-term use of dipeptidyl peptidase-4 inhibitors and risk of fracture: A retrospective population-based cohort study. *Diabetes Obes Metab*. 2017;19(3):421-8. doi: 10.1111/dom.12843.
114. Driessen JH, van Onzenoort HA, Starup-Linde J, et al. Use of glucagon-like-peptide 1 receptor agonists and risk of fracture as compared to use of other anti-hyperglycemic drugs. *Calcif Tissue Int*. 2015;97(5):506-15. doi: 10.1007/s00223-015-0037-y.
115. Xi G, Rosen CJ, Clemmons DR. IGF-I and IGFBP-2 stimulate AMPK activation and autophagy, which are required for osteoblast differentiation. *Endocrinology*. 2016;157(1):268-81. doi: 10.1210/en.2015-1690.
116. Colhoun HM, Livingstone SJ, Looker HC, et al. Hospitalised hip fracture risk with rosiglitazone and pioglitazone use compared with other glucose-lowering drugs. *Diabetologia*. 2012;55(11):2929-37. doi: 10.1007/s00125-012-2668-0.
117. Campos Pastor MM, López-Ibarra PJ, Escobar-Jiménez F, Serrano Pardo MD, García-Cervigón AG. Intensive insulin therapy and bone mineral density in type 1 diabetes mellitus: a prospective study. *Osteoporos Int*. 2000;11(5):455-9. doi: 10.1007/s001980070114.
118. Schwartz AV, Vittinghoff E, Sellmeyer DE, et al. Diabetes-related complications, glycemic control, and falls in older adults [published correction appears in *Diabetes Care*. 2008 May;31(5):1089]. *Diabetes Care*. 2008;31(3):391-6. doi: 10.2337/dc07-1152.
119. Nicodemus KK, Folsom AR; Iowa Women's Health Study. Type 1 and type 2 diabetes and incident hip fractures in postmenopausal women. *Diabetes Care*. 2001;24(7):1192-7. doi: 10.2337/diacare.24.7.1192.
120. Kachroo S, Kawabata H, Colilla S, et al. Association between hypoglycemia and fall-related events in type 2 diabetes mellitus: analysis of a U. S. commercial database. *J Manag Care Spec Pharm*. 2015;21(3):243-53. doi: 10.18553/jmcp.2015.21.3.243.
121. Wallander M, Axelsson KF, Nilsson AG, Lundh D, Lorentzon M. Type 2 diabetes and risk of hip fractures and non-skeletal fall injuries in the elderly: a study from the fractures and fall injuries in the elderly cohort (FRAILCO). *J Bone Miner Res*. 2017;32(3):449-60. doi: 10.1002/jbmr.3002.
122. Vestergaard P, Rejnmark L, Mosekilde L. Are antiresorptive drugs effective against fractures in patients with diabetes? *Calcif Tissue Int*. 2011;88(3):209-14. doi: 10.1007/s00223-010-9450-4.
123. Keegan TH, Schwartz AV, Bauer DC, Sellmeyer DE, Kelsey JL; fracture intervention trial. Effect of alendronate on bone mineral density and biochemical markers of bone turnover in type 2 diabetic women: the fracture intervention trial. *Diabetes Care*. 2004;27(7):1547-53. doi: 10.2337/diacare.27.7.1547.
124. Ensrud KE, Stock JL, Barrett-Connor E, et al. Effects of raloxifene on fracture risk in postmenopausal women: the raloxifene use for the heart trial. *J Bone Miner Res*. 2008;23(1):112-20. doi: 10.1359/jbmr.070904.
125. Schwartz AV, Pavo I, Alam J, Disch DP, Schuster D, Harris JM, Krege JH. Teriparatide in patients with osteoporosis and type 2 diabetes. *Bone*. 2016 Oct;91:152-8. doi: 10.1016/j.bone.2016.06.017. Epub 2016 Jul 1. PMID: 27374026.
126. Dhaliwal R, Hans D, Hattersley G, et al. Abaloparatide in postmenopausal women with osteoporosis and type 2 diabetes: a post hoc analysis of the ACTIVE Study [published correction appears in *JBMR Plus*. 2020 Nov 03;5(2):e10414]. *JBMR Plus*. 2020;4(4):e10346. Published 2020 Feb 27. doi: 10.1002/jbm4.10346.
127. Ferrari S, Eastell R, Napoli N, et al. Denosumab in postmenopausal women with osteoporosis and diabetes: Subgroup analysis of FREEDOM and FREEDOM extension. *Bone*. 2020;134:115268. doi: 10.1016/j.bone.2020.115268.

## РЕЗЮМЕ

В огляді літератури висвітлено вплив остеопорозу на стан здоров'я населення. Основну увагу приділено одному із видів вторинного остеопорозу — діабет-індукованому остеопорозі. Наведено механізми втрати кісткової маси, описано взаємодію між остеобластами та остеокластами, роль імунних клітин у процесі остеопорозу за умов гіперглікемії. Визначено чинники ризику діабет-індукованого остеопорозу при цукровому діабеті 1 та 2 типу й причини зменшення мінеральної щільності кісток.

Висока частота переломів у пацієнтів із цукровим діабетом спричинена як негативним впливом гіперглікемії на архітектуру кістки, так і дією гіпоглікемії, що підвищує ризик падінь. Поряд з гіперглікемічно-опосередкованими процесами в кістці в патогенезі діабет-індукованого остеопорозу важливе значення має стан мікроциркуляторного русла, м'язової тканини та периферичної нервової системи. Поглиблене вивчення імунопорозу сприятиме створенню нових і розвитку наявних підходів до цільного лікування остеопорозу. За даними літератури, у хворих на цукровий діабет 1 типу частота будь-яких переломів підвищується втричі. Виявлено зв'язок гіперглікемії, інсуліну, інсуліноподібного фактора росту, анаболічних гормонів і С-пептиду з розвитком діабет-індукованого остеопорозу. Попри нижчу частоту переломів у хворих на цукровий діабет 2 типу порівняно з цукровим діабетом 1 типу, основними причинами переломів є високий ризик падінь, накопичення кінцевих продуктів глікозилювання, що прогресує, низький рівень метаболізму кісткової тканини, а також ожиріння та інсулінорезистентність. Схарактеризовано вплив гіпоглікемічних препаратів на ризик переломів і мінеральну щільність кісткової тканини. Метформін і агоністи рецепторів глюкагоноподібного пептиду-1 мають найсприятливіший профіль безпечності щодо переломів у хворих на ЦД за наявності вторинного остеопорозу. У хворих на цукровий діабет найефективнішими антиостеопоротичними препаратами є бісфосфонати, андрогени та інгібітор ліганд-рецептора активатора ядерного фактора κВ (RANKL).

**Ключові слова:** вторинний остеопороз, гіперглікемія, діабет-індукований остеопороз, імунопороз, цукровий діабет.

Дата надходження до редакції 20.12.2023 р.

Дата рецензування 22.02.2024 р.

Дата підписання статті до друку 26.02.2024 р.

## ABSTRACT

**Diabetes-induced osteoporosis. Review**

**V. E. Kondratiuk, A. P. Stakhova**

*Bogomolets National Medical University, Kyiv*

The literature review highlights the impact of osteoporosis on the health of the population. The attention is focused on one of the secondary osteoporosis types, diabetes-induced osteoporosis (DIO). The mechanisms of bone mass loss are highlighted, description is given to the interaction between osteoblasts and osteoclasts, the role of immune cells in the process of osteoporosis under conditions of hyperglycemia. The risk factors of DIO in type 1 and type 2 diabetes mellitus (DM) and the causes of bone mineral density reduction are described. Special attention is focused on the phenomenon of immunoporosis, which can lead to the creation and further development of new approaches to the targeted treatment of osteoporosis.

High incidence of fractures in patients with type 1 diabetes (DM1) is caused by both negative hyperglycemia effects on the bone architecture, and effects of hypoglycemia that raises the risk of falls. Along with hyperglycemic-mediated processes in bone, the state of the microcirculatory bed, muscle tissue, and peripheral nervous system is important in DIO pathogenesis. In-depth study of immunoporosis will contribute to the creation of new and development of existing approaches to the targeted osteoporosis treatment. Literature data show that incidence of any fractures is increased in three times in DM1 patients. The correlation between hyperglycemia, insulin, insulin-like growth factor, anabolic hormones and C-peptide with the development of diabetes-induced osteoporosis has been revealed. Despite the lower rate of fractures in DM2, comparing to the DM1, the main reasons for fractures include the high risk of falls, accumulation of advanced glycosylation end-products, the low level of bone tissue metabolism, as well as obesity and insulin resistance. The effects of hypoglycemic drugs on fracture risk and bone mineral density have been characterized. Metformin and glucagon-like peptide-1 receptor agonists have the most favorable fracture safety profile. It has been suggested that bisphosphonates, androgens, and receptor activator of nuclear factor-κB ligand (RANKL) inhibitor may be the most effective drugs against osteoporosis in patients with DM.

**Keywords:** diabetes, diabetes-induced osteoporosis, hyperglycemia, immunoporosis, secondary osteoporosis.