

Диабет и остеопороз: есть ли повод для беспокойства?

Расширенный реферат статьи Starup-Linde J., Vestergaard P. Management of endocrine disease: Diabetes and osteoporosis: cause for concern? // Eur J Endocrinol., 2015, Sep, 173 (3), R93–99.

Реферат подготовлен Г.Е. Руновой.

Диабет и остеопороз достаточно распространены в общей популяции, и, таким образом, высока вероятность случайного сочетания двух заболеваний, никак не связанных друг с другом, у одного и того же пациента. Тем не менее появляется все больше доказательств того, что гипергликемия может приводить к нарушению формирования костного матрикса и биохимической прочности кости. Снижение биомеханической прочности может наблюдаться даже в условиях повышенной минеральной плотности кости, измеренной методом стандартной двухэнергетической абсорбциометрии или при нормальной структуре по данным количественной компьютерной томографии. Кроме того, определенную роль играет отсутствие секреции эндогенного инсулина у больных сахарным диабетом 1 типа, инсулинорезистентность и в некоторых случаях — гиперинсулинемия при сахарном диабете 2 типа.

Введение

Диабет и остеопороз являются часто встречающимися заболеваниями [1, 2], и таким образом, существует вероятность случайного их сочетания у одного и того же пациента. Тем не менее в рамках клинических исследований продемонстрировано, что остеопороз и переломы встречаются у больных сахарным диабетом чаще, чем можно было бы ожидать при случайном совпадении [3, 4]. Остеопороз — это «заболевание, характеризующееся низкой костной массой, нарушением микроархитектоники костной ткани, что приводит к повышенной хрупкости кости и, как следствие, переломам при минимальной травме» [5]. При сахарном диабете 1 типа (СД1) наблюдается снижение костной массы и повышение риска переломов [4], таким образом, СД1 соответствует критериям остеопороза. При СД2 также наблюдается повышенный риск переломов, несмотря на увеличение минеральной плотности костной ткани [4]. Таким образом, пациенты с СД2 не соответствуют критериям остеопороза, но имеют повышенную хрупкость костей [6, 7].

Одной из причин большей частоты переломов, несмотря на более высокую плотность костной ткани у лиц с СД2, может быть повышенный риск падений, обусловленный гипогликемическими эпизодами, нарушением зрения,

ишемией головного мозга, а также нарушением чувства равновесия на фоне нейропатии. Тем не менее в исследовании Vestergaard P., Rejnmark L. и Mosekilde L. показано, что наличием всех этих факторов нельзя объяснить увеличение риска переломов в какой-либо значительной степени, за исключением нефропатии [8]. На фоне хронической болезни почек снижается образование активного витамина D, развивается вторичный гиперпаратиреоз и уремическая остеодистрофия [9].

Нарушение зрения и нейропатия приводят к ограничению подвижности, иммобилизации и в результате — к остеопорозу. Микрососудистые и макрососудистые осложнения могут стать причиной нарушения кровоснабжения костной ткани. Данный вопрос не будет рассматриваться в настоящем обзоре. Гипогликемия может повышать риск падения и, соответственно, травмы [10], но не влияет на изменение прочности кости.

Другие факторы, такие как нарушение качества костной ткани, могут быть причиной повышенного риска переломов при СД1 и СД2. К факторам, лежащим в основе измененной биомеханической прочности кости, относятся:

1) нарушение костного матрикса (например, за счет гликирования коллагена или измененной кристаллической структуры);

2) нарушение ремоделирования костной ткани;

3) изменения плотности или нарушения микроархитектоники кости, что может быть результатом действия предыдущих двух факторов.

Некоторые параметры, влияющие на биомеханическую прочность и/или ремоделирование костной ткани, являются общими для СД1 и СД2, например в случае гипергликемии. Другие, такие как отсутствие эндогенной секреции инсулина, инсулинорезистентность и гиперинсулинемия, характерны для СД1 или СД2. В дальнейшем будет обсужден вопрос влияния СД1 и СД2 на костную ткань.

В настоящей работе представлен описательный обзор литературы, затрагивающей вопросы структуры, биомеханической прочности и маркеров ремоделирования костной ткани при сахарном диабете. Из-за большого объема данных не все исследования на людях и животных включены в обзор. Основной акцент сделан на плотности и прочности костной ткани.

Нарушение ремоделирования костной ткани

В исследованиях на грызунах и на людях (в одном с участием шести пациентов с СД2, двух пациентов с СД1, в другом с участием пяти

пациентов с СД2 и четырех людей из группы контроля) по данным гистоморфометрии продемонстрировано, что диабет характеризуется снижением ремоделирования кости [11–17]. Тем не менее в другой работе у 18 больных СД1 не выявлено каких-либо различий в уровне маркеров костного ремоделирования [18]. Получено снижение уровня остеокальцина и С-концевого телопептида коллагена 1 типа (СТХ), без изменения остальных маркеров. В связи с различными тест-системами, использовавшимися в исследовании, наблюдалась выраженная гетерогенность всех биохимических маркеров костного ремоделирования [19].

Связь с СТХ может быть особенно интересна тем, что он представляет собой перекрестно связанный коллаген, таким образом, его вклад в биомеханику кости не может быть полностью отражен в объеме, плотности и структуры костной ткани. Тем не менее недавно проведенный метаанализ продемонстрировал увеличение, а не ожидаемое снижение уровня NTX [19], хотя необходимо признать, что включенные в данный метаанализ исследования были немногочисленными и неоднородными. Таким образом, нельзя утверждать, что снижение перекрестных связей является фактором риска переломов при сахарном диабете.

Одним из факторов, который может способствовать снижению уровня СТХ, особенно при СД2, является изменение концентрации инкретинов. Пероральный прием пищи или глюкозы сопровождается снижением уровня СТХ [20, 21]. Переваривание пищи также приводит к увеличению уровня глюкагоноподобного пептида 1 и 2 типов (ГПП-1 и ГПП-2) [20, 22]. Введение октреотида ингибирует снижение уровня СТХ после приема глюкозы [21], также было продемонстрировано, что октреотид ингибирует ГПП-1 и, возможно, ГПП-2 [23]. При СД1 и СД2 нарушена секреция инсулина, обусловленная влиянием ГПП-1 [23–25]. Возможно, это является

следствием уменьшения образования перекрестно связанного коллагена (в том числе СТХ) и связано с формированием хрупкой костной матрицы. Снижение скорости ремоделирования кости потенциально может привести к образованию костной ткани, менее устойчивой к нагрузке.

Продолжительность подавления СТХ и в некоторой степени — N-концевого проколлагена 1 типа (P1NP) длится не более 3–6 часов [20, 21]. Частые приемы пищи (перекусы) иногда рекомендуются некоторым людям с СД1 для предотвращения гипогликемии и наблюдаются у некоторых пациентов с СД2, что способствует более длительному подавлению ремоделирования кости. Это же объясняет причину более низкой, чем ожидалось, минеральной плотности костной ткани (МПКТ) после корректировки искажающих факторов [26] и слегка повышенный риск переломов [27] у пациентов с метаболическим синдромом. Без поправки у пациентов с метаболическим синдромом наблюдается увеличение МПКТ по мере повышения индекса массы тела (ИМТ) [28].

В присутствии гипергликемии происходит гликирование коллагена, вследствие чего клетки костной ткани в меньшей степени связываются с коллагеном и синтезируют новый матрикс [29], что приводит к снижению ремоделирования кости.

Микроархитектоника и плотность костной ткани

В метаанализе Vestergaard P. по данным двойной двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии выявлено снижение МПКТ в поясничном отделе позвоночника и проксимальном отделе бедренной кости у людей с СД1 и увеличение МПКТ у пациентов с СД2 в поясничном отделе позвоночника и шейке бедра [4]. Несмотря на это, при СД2 наблюдается повышенный риск переломов, а у пациентов с СД1 риск переломов выше, чем можно было бы ожидать, исходя из результатов МПКТ [4].

Трабекулярный костный индекс (ТБС) является недавним достижением технологии DXA. Существует гипотеза, что ТБС лучше отражает риск переломов у больных сахарным диабетом, чем традиционная денситометрия [30]. В одном из исследований, в котором вместе оценивались пациенты с СД1 и СД2, показано снижение ТБС поясничного отдела позвоночника у мужчин с диабетом в возрасте 50 лет и старше [31]. У пациенток с диабетом ТБС поясничного отдела позвоночника не отличался от группы контроля, ТБС бедра также не отличался у больных с сахарным диабетом и группы контроля [31].

Периферическая количественная КТ высокого разрешения (HRpQCT) измеряет объемную плотность, костную структуру и микроархитектонику предплечья или большеберцовой кости. Количественная КТ (ККТ) измеряет объемную плотность поясничного отдела позвоночника, бедра или предплечья [32]. Также возможно применение магнитно-резонансной томографии (МРТ) [33]. ККТ у женщин без диабета более информативна в диагностике остеопороза, чем стандартная денситометрия [34]. ККТ также более информативна при диагностике переломов бедра, чем DXA [35].

В исследовании с использованием ККТ бедренных костей у больных с СД2 продемонстрировано снижение объемной плотности проксимального отдела бедра, области минимальной ширины шейки бедра и интегральной объемной плотности шейки бедренной кости по сравнению с контрольной группой, в то время как все остальные параметры ККТ не отличались от группы контроля (в том числе трабекулярное вещество, объемная плотность кортикального слоя шейки бедра, вертела и общая объемная плотность проксимального отдела бедра, кортикального слоя и толщина кортикального слоя шейки бедра и толщина вертела) [36]. Та же группа исследователей у тех же пациентов с низкотравматичными переломами при помощи

HRpQCT дистального и ультрадистального отдела лучевой и большеберцовой кости продемонстрировали увеличение порозности кортикального слоя у больных СД2 [37]. Тем не менее существенных различий в параметрах HRpQCT между пациентами с СД2 и группой контроля не наблюдалось [37].

Как уже упоминалось ранее, Farr J.N. et al. [6] также не смогли показать никаких различий в параметрах HRpQCT, но при этом обнаружили сниженную устойчивость к микроповреждениям при диабете. Это еще раз подчеркивает, что при использовании рентгеновских методов неорганический матрикс и микроархитектоника могут казаться нормальными, даже несмотря на снижение прочности костной ткани.

В недавнем исследовании молодых женщин с СД1 (средний возраст составил 22 года, средний возраст на момент постановки диагноза соответствовал 9,7 лет) по данным МРТ показано снижение объема костной ткани и увеличение расстояния между трабекулами [38]. Изменения были особенно заметны у пациенток с признаками микроангиопатии (ретинопатии) [38]. Тем не менее эти изменения могли быть следствием нарушения роста, обусловленные ранним дебютом СД1. Для пациентов с СД1 и неудовлетворительной компенсацией характерно снижение скорости роста и наличие скачка роста в период пубертата. Таким образом, у пациентов с СД1, имеющих микрососудистые осложнения, и группы контроля могут наблюдаться различные пропорции тела. У людей с дебютом СД1 в детстве и наличием микрососудистых осложнений кости могут быть меньше и/или менее развиты, в связи с чем необходимы дополнительные исследования на популяции молодых людей с СД1 и взрослых с СД1 или СД2.

Нарушенная прочность костного матрикса

Костный матрикс состоит из гидроксиапатита, различных клеток и

органического матрикса, который в числе других компонентов содержит коллаген. Все эти компоненты вносят свой вклад в биомеханическую прочность кости (устойчивость к сдавлению, вытяжению или скручиванию). Сопrotивление подобным нагрузкам может отличаться, например кости могут быть менее устойчивы к скручиванию, чем к сдавлению.

Неорганический кальций-фосфорный матрикс кристаллов гидроксиапатита способствует ригидности и в некоторой степени эластичности, так как гидроксиапатит может быть более гибким в его кристаллической структуре, чем карбонат кальция [39]. Коллаген способствует эластичности кости [39], что предотвращает развитие низкоэнергетических трещин.

Исследования *in vitro* у крыс со стрептозотоцин-индуцированным сахарным диабетом показали, что с возрастом наблюдается нормальный прирост МПКТ, но также происходит накопление конечных продуктов гликирования, снижение жесткости, поглощения энергии, упругости и максимальной нагрузки [40]. В частности, накопление пентозидина [41] и отсутствие перекрестного связывания коллагена [40] предположительно играют роль в уменьшении прочности костей. В исследованиях на людях конечные продукты гликирования и их рецепторы (RAGE) были связаны со сниженной биомеханической прочностью кости независимо от МПКТ [42], так же как и пентозидин [42].

Низкий сывороточный уровень эндогенных рецепторов конечных продуктов гликирования также является фактором риска для распространенных переломов позвоночника независимо от МПКТ у пациентов с СД2 [42]. Исследования *in vivo* с использованием HRpQCT у человека продемонстрировали снижение прочности кости, несмотря на нормальные микроструктурные параметры у пациентов с СД2 [6]. Несмотря на нормальные показатели КТ, полученные главным образом путем измерения кальцинированного костного матрикса, сниженная

структурная нагрузка подтверждает роль факторов, отличных от содержания кальция и плотности кости, таких как ослабление органического матрикса.

У крыс с индуцированным диабетом продемонстрировано несовершенное образование кристаллов гидроксиапатита [43]. Хотя абсолютные показатели жесткости, устойчивости к скручиванию и поглощению энергии, были снижены в костях экспериментальных животных, после того как устойчивость к скручиванию и жесткость были скорректированы на различия в росте и геометрии, показатели жесткости увеличились [43]. Повышенная жесткость потенциально может быть связана с большим риском развития патологических переломов.

Недавнее исследование показало, что при гипергликемии и высоком осмотическом давлении (маннитол) остеобласты увеличивают секрецию коллагена I типа. Снижение экспрессии ИЦФ более чем на 50 % указывает на дефицит минерализации костного матрикса [44]. В исследовании Xu F., et al. *in vitro* на фоне гипергликемии обнаружена меньшая площадь резорбции остеокластами [45]. Таким образом, можно сделать заключение, что гипергликемия влияет и на остеобласты, и на остеокласты.

Другие факторы риска переломов у больных сахарным диабетом

Влияние уровня инсулина и глюкозы

Инсулин обладает анаболическим действием в отношении остеобластов [46]. Дефицит собственной секреции, а также в некоторых случаях недостаточное введение экзогенного инсулина при СД1 может способствовать потере костной массы. Гиперинсулинемия при СД2 потенциально способна оказывать защитное действие, тем не менее инсулинорезистентность костной ткани нивелирует возможные положительные эффекты [47]. Гипергликемия приводит к

повышенной экскреции кальция с мочой, создавая отрицательный баланс кальция в организме [48].

Влияние сахароснижающих препаратов на костную ткань

Тиазолидиндионы (глитазоны) могут приводить к потере костной массы [49] и увеличению количества переломов [50], так как на фоне их приема стволовые клетки преимущественно дифференцируются в адипоциты, а не в остеобласты [51–53]. Кроме того, гипергликемия может стимулировать рецепторы, активируемые пролифератором пероксисом гамма [54], имитируя эффекты тиазолидиндионов.

Что касается других сахароснижающих препаратов, то в отношении них результаты клинических исследований достаточно противоречивы [55]. Применение лираглутида сопровождается снижением риска переломов, в то время как на фоне эксенатида наблюдается повышенный риск переломов [56]. Ингибиторы ДПП-4 приводят к уменьшению риска переломов [57], тем не менее подобные эффекты могут быть обусловлены сахароснижающим действием препаратов, например назначение метформина также может быть связано со снижением риска переломов [55].

Нарушения в сигнальном пути Wnt и белка 5, родственного ЛПНП-рецептору

Сигнальный путь Wnt и связанный с ним белок 5, родственного ЛПНП-рецептору (receptor-related protein 5 — LRP5), принимают непосредственное участие в регуляции массы костной ткани. Наличие сахарного диабета может нарушать работу сигнального пути Wnt [58], при этом он сам принимает участие в развитии осложненного диабета [59]. Терапия статинами также затрагивает сигнальный путь Wnt и LRP5, что часто упускается из виду. Современный подход в лечении дислипидемии при сахарном диабете подразумевает достаточно агрессивный подход и назначение высоких доз статинов. Изменения в сигнальном пути

Wnt являются возможными объяснениями повышенного риска переломов на фоне снижения ЛПНП вследствие лечения статинами. Белки 5, 6, 8, родственные рецептору ЛПНП, идентифицированы как положительные регуляторы сигнального пути Wnt и дифференцировки остеобластов [60].

ЛПНП связывается с LRP посредством аффинных групп аполипопротеина В и Е [61] и, следовательно, стимулирует сигнальный путь Wnt. Рандомизированное контролируемое исследование розувастатина показало статистически незначимую тенденцию к увеличению переломов в группе, получавшей активный препарат [62]. В исследовании Pena J.M. [62] уровень ЛПНП снизился менее 1,8 ммоль/л у 5606 из 7716 пациентов, получавших розувастатин (72,7 %). Таким образом, очень низкие значения холестерина могут оказывать негативное влияние на костную ткань.

Различия при СД1 и СД2

При СД1 и СД2 различные факторы приводят к повышенному риску переломов, тем не менее общим является развитие гипергликемии и поздних осложнений при некомпенсированном сахарном диабете. Гипергликемия может способствовать формированию конечных продуктов избыточного гликирования белков, которые в свою очередь связываются со своими рецепторами, приводя к снижению прочности кости, не выявляемой денситометрией, ККТ и HRpQCT. Присутствием конечных продуктов гликирования, характерных для СД1 и СД2, можно объяснить повышенный риск переломов, не соответствующий МПКТ по данным денситометрии [4]. При СД1 и СД2 гликированный коллаген также взаимодействует с клетками кости, приводя к снижению ремоделирования костной ткани [19].

Диабетическая микро- и макроангиопатии могут влиять на кровоснабжение кости, чувство равновесия, риск падений и, таким образом, увеличивать риск пере-

ломов. Отличие в данном вопросе между СД1 и СД2 заключается в наличии осложнений на момент выявления СД2 и отсроченном развитии осложнений при условии длительной декомпенсации СД1.

Помимо этого, существует масса других различий между СД1 и СД2. СД1 дебютирует в детском и подростковом возрасте, тогда как СД2 в основном болезнь взрослого населения. СД1 может повлиять на конечный рост и вызывать эпизоды ускоренного роста в период полового созревания. Конечный рост и масса тела могут быть снижены при условии дебюта СД1 в детском возрасте. Измененные кости могут казаться «тоньше», чем стандартные, при проведении денситометрии за счет двухпространственного определения минеральной плотности кости [64], поэтому у пациентов с меньшим ростом можно получить снижение МПКТ, если сравнивать их с людьми, имеющими другие антропометрические характеристики. С другой стороны, пациенты с СД2 часто имеют ожирение. Высокая масса тела и ИМТ при СД2 связаны с более высокой МПКТ при использовании двухпространственного определения МПКТ, чем при СД1 [65], в то время как методы, позволяющие оценить объемную костную плотность (HRpQCT, ККТ), демонстрируют показатели, не отличающиеся от группы контроля [6, 37, 66]. Основным недостатком на данный момент является отсутствие исследований с применением HRpQCT и ККТ у больных СД1.

Результаты HRpQCT у пациентов с СД2 продемонстрировали нарушение структуры кости [6]. Опять же, исследования у людей с СД1 отсутствуют. Таким образом, можно лишь предполагать, что снижение прочности костной ткани при СД1 связано с изменением структуры самой кости. По данным немногочисленных исследований с использованием гистоморфометрии, ремоделирование кости снижается и при СД1, и при СД2 [16, 17], тем не менее не все исследователи приходят к аналогичному заключению [18]. С уче-

том биохимических маркеров, при СД1 и СД2 наблюдается снижение ремоделирования костной ткани, при этом существует некоторая вариабельность в маркерах при СД1 и СД2 [19].

При СД1 отсутствует эндогенная секреция инсулина, которая в некоторой степени компенсируется введением экзогенного инсулина, доза которого часто оказывается недостаточной. При СД2 типично наличие гиперинсулинемии и инсулинорезистентности. Поскольку инсулин является анаболическим гормоном, он может играть определенную роль в более высокой МПКТ у пациентов с СД2 по сравнению с СД1. Избыточное потребление пищи при СД2 также может способствовать более высокой МПКТ.

При СД1 снижение МПКТ соответствует повышенному риску переломов [4], тем не менее фактический риск переломов оказывается больше ожидаемого, с учетом снижения МПК и частоты падений на фоне гипогликемических состояний [55]. При СД2 также наблюдается увеличение риска переломов, несмотря на увеличение МПКТ [4]. Это указывает на снижение биомеханической прочности кости, судя по всему, аналогичной таковой у пациентов с СД1.

Литература

- Danaei G, Finucane MM, Lu Y, et al. National, regional, and global trends in fasting plasma glucose and diabetes prevalence since 1980: systematic analysis of health examination surveys and epidemiological studies with 370 country-years and 2.7 million participants // *Lancet* 2011 378 31–40. (doi:10.1016/S0140-6736(11)60679-X)
- Vestergaard P, Rejnmark L & Mosekilde L. Osteoporosis is markedly underdiagnosed – a nationwide study from Denmark // *Osteoporosis International* 2005 16 134–141. (doi:10.1007/s00198-004-1680-8)
- Janghorbani M, van Dam R, Willett W & Hu FB. Systematic review of type 1 and type 2 diabetes mellitus and risk of fracture // *American Journal of Epidemiology* 2007 166 495–505. (doi:10.1093/aje/kwm106)
- Vestergaard P. Discrepancies in bone mineral density and fracture risk in patients with type 1 and type 2 diabetes – a meta-analysis // *Osteoporosis International* 2007 18 427–444. (doi:10.1007/s00198-006-0253-4)
- Alexeeva L, Burkhardt P, Christiansen C, et al. Assessment of fracture risk and its application to screening for postmenopausal osteoporosis: report of a WHO Study Group // *World Health Organization Technical Report Series* 1994 843 1–129.
- Farr JN, Drake MT, Amin S, et al. In vivo assessment of bone quality in postmenopausal women with type 2 diabetes // *Journal of Bone and Mineral Research* 2014 29 787–795. (doi:10.1002/jbmr.2106)
- Saito M & Marumo K. Collagen cross-links as a determinant of bone quality: a possible explanation for bone fragility in aging, osteoporosis, and diabetes mellitus // *Osteoporosis International* 2010 21 195–214. (doi:10.1007/s00198-009-1066-z)
- Vestergaard P, Rejnmark L & Mosekilde L. Diabetes and its complications and their relationship with risk of fractures in type 1 and 2 diabetes // *Calcified Tissue International* 2009 84 45–55. (doi:10.1007/s00223-008-9195-5)
- Eknoyan G, Lewin A & Levin N. National Kidney Foundation. K/DOQI clinical practice guidelines for bone metabolism and disease in chronic kidney disease // *American Journal of Kidney Diseases* 2003 42 S1–S202. (doi:10.1016/S0272-6386(03)00905-3)
- Majkowska L, Walilko E, Moleda P & Bohatyrewicz A. Thoracic spine fracture in the course of severe nocturnal hypoglycemia in young patients with type 1 diabetes mellitus – the role of low bone mineral density // *American Journal of Emergency Medicine* 2014 32 816.e5–816.e7. (doi:10.1016/j.ajem.2013.12.055)
- Abbassy MA, Watari I & Soma K. The effect of diabetes mellitus on rat mandibular bone formation and microarchitecture // *European Journal of Oral Sciences* 2010 118 364–369. (doi:10.1111/j.1600-0722.2010.00739.x)
- Follak N, Kloting I, Wolf E & Merk H. Improving metabolic control reverses the histomorphometric and biomechanical abnormalities of an experimentally induced bone deficit in spontaneously diabetic rats // *Calcified Tissue International* 2004 74 551–560. (doi:10.1007/s00223-003-0069-6)
- Fujii H, Hamada Y & Fukagawa M. Bone formation in spontaneously diabetic Torii-newly established model of non-obese type 2 diabetes rats // *Bone* 2008 42 372–379. (doi:10.1016/j.bone.2007.10.007)
- Hamada Y, Kitazawa S, Kitazawa R, et al. Histomorphometric analysis of diabetic osteopenia in streptozotocin-induced diabetic mice: a possible role of oxidative stress // *Bone* 2007 40 1408–1414. (doi:10.1016/j.bone.2006.12.057)
- Verhaeghe J, Suiker AM, Einhorn TA, et al. Brittle bones in spontaneously diabetic female rats cannot be predicted by bone mineral measurements studies in diabetic and ovariectomized rats // *Journal of Bone and Mineral Research* 1994 9 1657–1667. (doi:10.1002/jbmr.5650091021)
- Krakauer JC, McKenna MJ, Buderer NF, et al. Bone loss and bone turnover in diabetes // *Diabetes* 1995 44 775–782. (doi:10.2337/diab.44.7.775)
- Manavalan JS, Cremers S, Dempster DW, et al. Circulating osteogenic precursor cells in type 2 diabetes mellitus // *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2012 97 3240–3250. (doi:10.1210/jc.2012-1546)
- Armas LA, Akhter MP, Drincic A & Recker RR. Trabecular bone histomorphometry in humans with type 1 diabetes mellitus // *Bone* 2012 50 91–96. (doi:10.1016/j.bone.2011.09.055)
- Starup-Linde J, Eriksen SA, Lykkeboe S, et al. Biochemical markers of bone turnover in diabetes patients – a metaanalysis, and a methodological study on the effects of glucose on bone markers // *Osteoporosis International* 2014 25 1697–1708. (doi:10.1007/s00198-014-2676-7)
- Henriksen DB, Alexandersen P, Bjarnason NH, et al. Role of gastrointestinal hormones in postprandial reduction of bone resorption // *Journal of Bone and Mineral Research* 2003 18 2180–2189. (doi:10.1359/jbmr.2003.18.12.2180)
- Clowes J, Allen H, Prentis D, et al. Octreotide abolishes the acute decrease in bone turnover in response to oral glucose // *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2003 88 4867–4873. (doi:10.1210/jc.2002-021447)
- Yamada C, Yamada Y, Tsukiyama K, et al. The murine glucagon-like peptide-1 receptor is essential for control of bone resorption // *Endocrinology* 2008 149 574–579. (doi:10.1210/en.2007-1292)
- Stark A & Mentlein R. Somatostatin inhibits glucagon-like peptide-1 induced insulin secretion and proliferation of RINm5F insulinoma cells // *Regulatory Peptides* 2002 108 97–102. (doi:10.1016/S0167-0115(02)00152-0)
- Osei K, Falko JM, O'Dorisio TM, et al. Gastric inhibitory polypeptide responses and glucose turnover rates after natural meals in type II diabetic patients // *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 1986 62 325–330. (doi:10.1210/jcem-62-2-325)
- Zibar K, Cuca JK, Blaslov K, et al. Difference in glucagon-like peptide-1 concentrations between C-peptide negative type 1 diabetic mellitus patients and healthy controls // *Annals of Clinical Biochemistry* 2015 52 220–225. (doi:10.1177/0004563214544709)
- Szulec P, Varennes A, Delmas PD, et al. Men with metabolic syndrome have lower bone mineral density but lower fracture risk – the MINOS study // *Journal of Bone and Mineral Research* 2010 25 1446–1454. (doi:10.1002/jbmr.13)
- Wang D, Liu N, Gao Y, et al. Association between metabolic syndrome and osteoporotic fracture in middle-aged and elderly Chinese people // *Cell Biochemistry and Biophysics* 2014 70 1297–1303. (doi:10.1007/s12013-014-0054-x)
- El Maghraoui A, Rezaqi A, El Mrahi S, et al. Osteoporosis, vertebral fractures and metabolic syndrome in postmenopausal women // *BMC Endocrine Disorders* 2014 14 93. (doi:10.1186/1472-6823-14-93)
- Gangoiti MV, Cortizo AM, Arnol V, et al. Opposing effects of bisphosphonates and advanced glyca-

- tion end-products on osteoblastic cells // *European Journal of Pharmacology* 2008 600 140–147. (doi:10.1016/j.ejphar.2008.10.031)
30. Leslie WD, Aubry-Rozier B, Lamy O, Hans D & Manitoba Bone Density Program. TBS (trabecular bone score) and diabetes-related fracture risk // *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2013 98 602–609. (doi:10.1210/jc.2012-3118)
 31. Kim JH, Choi HJ, Ku EJ, et al. Trabecular bone score as an indicator for skeletal deterioration in diabetes // *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2015 100 475–482. (doi:10.1210/jc.2014-2047)
 32. Gluer C. Quantitative computed tomography in children and adults 2014 In *Primer on the Metabolic Bone Diseases and Disorders of Mineral Metabolism*, pp 264–276. Ed C Rosen. ASBMR: Washington, USA.
 33. Majumdar S. Magnetic resonance imaging of bone 2014 In *Primer on the Metabolic Bone Diseases and Disorders of Bone Metabolism*, pp 277–282. Ed C Rosen. ASBMR: Washington, USA.
 34. Li N, Li X, Xu L, et al. Comparison of QCT and DXA: osteoporosis detection rates in postmenopausal women // *International Journal of Endocrinology* 2013 2013 895474. (doi:10.1155/2013/895474)
 35. Yang L, Udall WJ, McCloskey EV & Eastell R. Distribution of bone density and cortical thickness in the proximal femur and their association with hip fracture in postmenopausal women: a quantitative computed tomography study // *Osteoporosis International* 2014 25 251–263. (doi:10.1007/s00198-013-2401-y)
 36. Heilmeyer U, Carpenter DR, Patsch JM, et al. Volumetric femoral BMD, bone geometry, and serum sclerostin levels differ between type 2 diabetic postmenopausal women with and without fragility fractures // *Osteoporosis International* 2015 26 1283–1293. (doi:10.1007/s00198-014-2988-7)
 37. Patsch JM, Burghardt AJ, Yap SP, et al. Increased cortical porosity in type 2 diabetic postmenopausal women with fragility fractures // *Journal of Bone and Mineral Research* 2013 28 313–324. (doi:10.1002/jbmr.1763)
 38. Abdalrahman N, McComb C, Foster J, et al. Deficits in trabecular bone microarchitecture in young women with type 1 diabetes mellitus // *Journal of Bone and Mineral Research* 2015 30 1386–1393. (doi:10.1002/jbmr.2465)
 39. Burr D & Turner C. Biomechanics of bone 2003 In *Primer on the Metabolic Bone Diseases and Disorders of Mineral Metabolism*, pp 58–64. ASBMR: Washington, USA.
 40. Saito M, Fujii K, Mori Y & Marumo K. Role of collagen enzymatic and glycation induced cross-links as a determinant of bone quality in spontaneously diabetic WBN/Kob rats // *Osteoporosis International* 2006 17 1514–1523. (doi:10.1007/s00198-006-0155-5)
 41. Saito M, Fujii K, Soshi S & Tanaka T. Reductions in degree of mineralization and enzymatic collagen cross-links and increases in glycation-induced pentosidine in the femoral neck cortex in cases of femoral neck fracture // *Osteoporosis International* 2006 17 986–995. (doi:10.1007/s00198-006-0087-0)
 42. Yamamoto M, Yamaguchi T, Yamauchi M & Sugimoto T. Low serum level of the endogenous secretory receptor for advanced glycation end products (esRAGE) is a risk factor for prevalent vertebral fractures independent of bone mineral density in patients with type 2 diabetes // *Diabetes Care* 2009 32 2263–2268. (doi:10.2337/dc09-0901)
 43. Einhorn TA, Boskey AL, Gundberg CM, et al. The mineral and mechanical properties of bone in chronic experimental diabetes // *Journal of Orthopaedic Research* 1988 6 317–323. (doi:10.1002/jor.1100060303)
 44. Cunha JS, Ferreira VM, Maquigussa E, et al. Effects of high glucose and high insulin concentrations on osteoblast function in vitro // *Cell and Tissue Research* 2014 358 249–256. (doi:10.1007/s00441-014-1913-x)
 45. Xu F, Ye Y, Dong Y, et al. Inhibitory effects of high glucose/insulin environment on osteoclast formation and resorption in vitro // *Journal of Huazhong University of Science and Technology. Medical Sciences* 2013 33 244–249. (doi:10.1007/s11596-013-1105-z)
 46. Clemens TL & Karsenty G. The osteoblast: an insulin target cell controlling glucose homeostasis // *Journal of Bone and Mineral Research* 2011 26 677–680. (doi:10.1002/jbmr.321)
 47. Wei J, Ferron M, Clarke CJ, et al. Bone-specific insulin resistance disrupts whole-body glucose homeostasis via decreased osteocalcin activation // *Journal of Clinical Investigation* 2014 124 1–13. (doi:10.1172/JCI72323)
 48. McNair P, Madsbad S, Christiansen C, et al. Bone loss in diabetes: effects of metabolic state // *Diabetologia* 1979 17 283–286. (doi:10.1007/BF01235883)
 49. Glinborg D, Andersen M, Hagen C, et al. Association of pioglitazone treatment with decreased bone mineral density in obese premenopausal patients with polycystic ovary syndrome: a randomized, placebo-controlled trial // *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2008 93 1696–1701. (doi:10.1210/jc.2007-2249)
 50. Meier C, Kraenzlin ME, Bodmer M, et al. Use of thiazolidinediones and fracture risk // *Archives of Internal Medicine* 2008 168 820–825. (doi:10.1001/archinte.168.8.820)
 51. Benvenuti S, Cellai I, Luciani P, et al. Rosiglitazone stimulates adipogenesis and decreases osteoblastogenesis in human mesenchymal stem cells // *Journal of Endocrinological Investigation* 2007 30 RC26–RC30. (doi:10.1007/BF03350807)
 52. Bruedigam C, Eijken M, Koedam M, et al. A new concept underlying stem cell lineage skewing that explains the detrimental effects of thiazolidinediones on bone // *Stem Cells* 2010 28 916–927.
 53. Shockley KR, Lazarenko OP, Czernik PJ, et al. PPAR γ nuclear receptor controls multiple regulatory pathways of osteoblast differentiation from marrow mesenchymal stem cells // *Journal of Cellular Biochemistry* 2009 106 232–246. (doi:10.1002/jcb.21994)
 54. Botolin S & McCabe LR. Chronic hyperglycemia modulates osteoblast gene expression through osmotic and non-osmotic pathways // *Journal of Cellular Biochemistry* 2006 99 411–424. (doi:10.1002/jcb.20842)
 55. Vestergaard P, Rejnmark L & Mosekilde L. Relative fracture risk in patients with diabetes mellitus, and the impact of insulin and oral anti-diabetic medication on relative fracture risk // *Diabetologia* 2005 48 1292–1299. (doi:10.1007/s00125-005-1786-3)
 56. 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 48 107–115. (doi:10.1007/s12020-014-0361-4)
 57. Monami M, Dicembrini I, Antonore A & Mannucci E. Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors and bone fractures: a meta-analysis of randomized clinical trials // *Diabetes Care* 2011 34 2474–2476. (doi:10.2337/dc11-1099)
 58. Silva JC, Sampaio P, Fernandes MH & Gomes PS. The osteogenic priming of mesenchymal stem cells is impaired in experimental diabetes // *Journal of Cellular Biochemistry* 2015 116 1658–1667. (doi:10.1002/jcb.25126)
 59. Xu Y, Gu Z, Shen B, et al. Roles of Wnt/p-catenin signaling in retinal neuron-like differentiation of bone marrow mesenchymal stem cells from nonobese diabetic mice // *Journal of Molecular Neuroscience* 2013 49 250–261. (doi:10.1007/s12031-012-9917-z)
 60. Zhang J, Zhang X, Zhang L, et al. LRP8 mediates Wnt/p-catenin signaling and controls osteoblast differentiation // *Journal of Bone and Mineral Research* 2012 27 2065–2074. (doi:10.1002/jbmr.1661)
 61. Beisiegel U, Weber W, Ihrke G, et al. The LDL-receptor-related protein, LRP, is an apolipoprotein E-binding protein // *Nature* 1989 341 162–164. (doi:10.1038/341162a0)
 62. Pena JM, Asperberg S, MacFadyen J, et al. Statin therapy and risk of fracture: results from the JUPITER randomized clinical trial // *JAMA Internal Medicine* 2015 175 171–177.
 63. Ridker PM, Danielson E, Fonseca FA, et al. Reduction in C-reactive protein and LDL cholesterol and cardiovascular event rates after initiation of rosuvastatin: a prospective study of the JUPITER trial // *Lancet* 2009 373 1175–1182. (doi:10.1016/S0140-6736(09)60447-5)
 64. Gissel T, Poulsen C & Vestergaard P. Adverse effects of antiepileptic drugs on bone mineral density in children // *Expert Opinion on Drug Safety* 2007 6 267–278. (doi:10.1517/14740338.6.3.267)
 65. De Laet C, Kanis J, Oden A, et al. Body mass index as a predictor of fracture risk: a meta-analysis // *Osteoporosis International* 2005 16 1330–1338. (doi:10.1007/s00198-005-1863-y)