

## ОСТЕОПЕНИЧЕСКИЙ СИНДРОМ ПРИ САХАРНОМ ДИАБЕТЕ 1 ТИПА



© Р.А. Атанесян\*, Г.Н. Амбарцумян, Л.Я. Климов, С.В. Долбня, Г.А. Санеева

ФГБОУ ВО «Ставропольский государственный медицинский университет» Минздрава России, Ставрополь, Россия

Сахарный диабет 1 типа (СД1) — хроническое метаболическое заболевание, в настоящее время сохраняющее актуальность и высокую медико-социальную значимость, что связано не только с его широкой распространенностью, но и высоким риском развития осложнений. Остеопения и остеопороз относятся к системным заболеваниям скелета, характеризующимся снижением минеральной плотности костной ткани, что обуславливает высокий риск возникновения переломов даже при незначительной травматизации. Остеопатии являются частым проявлением патологии эндокринных органов, в том числе СД1.

В статье рассмотрены основные механизмы развития остеопенического синдрома при СД1. Анализ отечественных и зарубежных источников литературы показал, что значимую роль в формировании патологии костной ткани при диабете 1 типа играют иммунные факторы, нарушения фосфорно-кальциевого обмена в результате хронической гипергликемии, накопления конечных продуктов гликолиза, снижения уровня инсулина, амилина и дефицита 25(OH)D. Помимо непосредственного влияния СД на костные клетки и костный матрикс, на риск остеопенического синдрома оказывают влияние диабетические осложнения, возникающие в различных системах организма. Рассмотрение клеточных и молекулярных механизмов формирования остеопенического синдрома, ассоциированного с диабетом, расширяет понимание данной проблемы, тем самым, позволяя не только разработать критерии диагностики, но и предложить эффективные методы профилактики и лечения.

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** сахарный диабет; костная ткань; остеопороз; конечные продукты гликирования.

### OSTEOPENIC SYNDROME IN TYPE 1 DIABETES MELLITUS

© Roza A. Atanesyan\*, Greta N. Ambartsumyan, Leonid Ya. Klimov, Svetlana V. Dolbnya, Galina A. Saneeva

Stavropol State Medical University, Stavropol, Russia

Type 1 diabetes mellitus is a chronic metabolic disease that currently retains relevance and high medical and social significance, which is associated not only with its widespread occurrence, but also with a high risk of complications. Osteopenia and osteoporosis are systemic diseases of the skeleton, characterized by a decrease in bone mineral density, which leads to a high risk of fractures, even with minor injuries. Osteopathies are a common manifestation of endocrine organ pathology, including type 1 diabetes.

The article discusses the main mechanisms of the development of osteopenic syndrome in DM1. An analysis of domestic and foreign literature sources has shown that immune factors, impaired phosphorus-calcium metabolism as a result of chronic hyperglycemia, accumulation of glycolysis end products, decreased levels of insulin, amylin, and 25(OH)D deficiency play a significant role in the formation of bone pathology in type 1 diabetes. In addition to the direct effect of diabetes on bone cells and the bone matrix, the risk of osteopenic syndrome is influenced by diabetic complications that occur in various body systems. Consideration of the cellular and molecular mechanisms of the formation of osteopenic syndrome associated with diabetes expands the understanding of this problem, thereby allowing not only to develop diagnostic criteria, but also to propose effective methods of prevention and treatment.

**KEYWORDS:** diabetes mellitus; bone tissue; osteoporosis; advanced glycation end products.

Сахарный диабет 1 типа (СД1) — это хроническое аутоиммунное полигенное заболевание, сопровождающееся деструкцией инсулин-продуцирующих  $\beta$ -клеток за счет хронического лимфоцитарного воспаления, что влечет за собой абсолютную недостаточность инсулина [1]. Возникающие вследствие данного заболевания нарушения всех видов обмена веществ приводят к возникновению патологических изменений со стороны большинства органов и систем организма.

В настоящее время СД остается заболеванием, имеющим высокую медико-социальную значимость, что обу-

словлено широкой распространенностью, высоким риском развития осложнений, снижением качества жизни больных, а также значительным экономическим ущербом для общества.

Показатели распространенности и заболеваемости СД1 среди детей и подростков в России совпадают с общемировыми трендами. Недавнее исследование, анализирующее эпидемиологические показатели СД1 у детей за последние 10 лет, демонстрирует, что заболеваемость за 2014–2023 годы выросла с 19 до 27 случаев на 100 тыс. детского населения, при этом ежегодно

\*Автор, ответственный за переписку / Corresponding author.



увеличиваясь в среднем на 5% [2]. Средний показатель распространенности СД1 за тот же период составил 157,9 на 100 тыс. детского населения с ежегодным приростом на 6,3%. Распространенность СД1 за 2019–2023 годы составила 179,2 на 100 тыс. детского населения [2]. Общая численность пациентов с СД, состоящих на диспансерном учете на 01.01.2023 г., составила 4 962 762 человека [3]. Общая численность пациентов с СД1 в возрасте до 18 лет в Российской Федерации на 31.12.2023 г. составила 61 318 чел. [4].

Одной из важных характеристик прочности костей выступает минеральная плотность костной ткани (МПКТ), определяющая в комплексе с микроархитектоникой и маркерами костного обмена качество костной ткани. В настоящее время возрастает актуальность проблемы нарушения минерализации костной ткани в детском возрасте. Это обусловлено тем, что в период роста скелета происходит накопление максимальной пиковой костной массы, являющейся в последующем одним из основных показателей, определяющих устойчивость и предрасположенность к переломам [5]. Внедрение в практику современных методов обследования предоставляет возможность более детального изучения процесса формирования костной массы у детей [6].

Остеопения и остеопороз являются хроническими системными метаболическими заболеваниями скелета, сопровождающиеся нарушением микроархитектоники кости, что снижает прочность костной ткани и приводит к снижению устойчивости костей к механическим воздействиям, чрезмерной их хрупкости, что обуславливает высокий риск возникновения переломов даже при незначительной травматизации [7]. Заболевание развивается постепенно и прогрессирует медленно, что позволяет его охарактеризовать как «скрытую» эпидемию [8].

Остеопатии являются частым проявлением патологии эндокринных органов, в том числе и СД1. Несмотря на то, что СД1 и остеопороз рассматриваются как отдельные заболевания, в настоящее время представляет интерес роль СД как важного фактора риска развития остеопатий. Удельный вес остеопороза при СД составляет от 6 до 10% среди всех видов вторичного остеопороза, что позволяет назвать потерю костных минеральных компонентов и дальнейшее изменение костной ткани одним из осложнений СД [8]. Кроме этого, у пациентов с СД наряду с костной системой, в процесс может вовлекаться суставной аппарат с последующим развитием диабетической остеоартропатии (артропатии Шарко). Частота её развития колеблется от 1,5% среди всех больных СД до 30% среди пациентов с диабетической нейропатией [9].

Повышенный риск переломов у пациентов с СД1 является результатом следующих патологических изменений: снижения плотности, повреждения микроструктуры и изменения механических свойств костной ткани. Метаанализ показал, что риск переломов остаётся значительно повышенным у пациентов с СД1, при отсутствии возрастных сопутствующих заболеваний [10]. Так, в систематическом обзоре 2020 г., основанном на базах данных MEDLINE, Embase, Cochrane, объединяющем 49 исследований, была обнаружена связь СД с повышением риска переломов бедренной кости [11]. Аналогичные результаты, описывающие повышение риска переломов

костей при СД, были продемонстрированы в метаанализе, включающем данные PubMed, Embase, Cochrane, при этом доказано более негативное воздействие на костную ткань СД1 по сравнению с СД2 [12].

Патогенетические аспекты развития остеопении при диабете до конца не выяснены, и наименее изученным этот вопрос является в детской популяции. Однако известно, что значимую роль в формировании патологии костной ткани при диабете 1 типа играют иммунные факторы, нарушения фосфорно-кальциевого обмена в результате хронической гипергликемии, накопление конечных продуктов гликолиза, снижение уровня инсулина и амилина, дефицит 25(OH)D, а также развитие специфических осложнений СД [10].

Изучение патофизиологических закономерностей костного ремоделирования при СД1 позволяет отметить важную роль иммунной реактивности организма в развитии остеопении. Остеогенез происходит в условиях постоянного взаимодействия клеток костной ткани. Остеокластогенез — это сложный биологический процесс, выполняющий важную роль в ремоделировании и восстановлении целостности кости, в котором принимают участие большое количество гуморальных факторов, такие как RANKL (лиганд активатора рецептора ядерного фактора  $\kappa$ B), остеопротегерин, макрофагальный колониестимулирующий фактор, семафорин 3А и белки WNT-сигнального пути. Стимуляция ангиогенеза и остеобластогенеза осуществляется путём влияния фактора роста эндотелия сосудов (VEGFA), синтезируемого непосредственно остеобластами. Склеростин (SOST), продуцируемый остеоцитами, ингибирует дифференцировку остеобластов и способствует дифференцировке остеокластов [13].

Хорошо известно, что при СД1 типа изменение иммунной реактивности сопровождается активацией различных типов иммунокомпетентных клеток, в том числе Т-лимфоцитов, что в свою очередь, приводит к потере костной массы, в частности путем усиления остеокластогенеза и резорбции кости.

В физиологических условиях остеосинтез и резорбция костной ткани находятся в динамическом равновесии, а ремоделирование костной ткани остаётся стабильным. Однако, при развитии СД1 скорость резорбции костной ткани превышает скорость её формирования, приводя к снижению массы костей. В некоторых исследованиях показано, что при СД1 наблюдается снижение маркеров как образования, так и резорбции костной ткани, что может свидетельствовать о низком уровне костного обмена при СД1. Так, в метаанализе 66 исследований было выявлено, что у детей с СД1 уровень С-концевого телопептида, являющегося маркером резорбции кости, уровни остеокальцина и проколлагена 1 типа, относящихся к маркерам образования костной ткани, были значительно ниже, а уровень склеростина, напротив, был значительно выше, чем в контрольной группе [14]. Аналогичные результаты были получены в другом исследовании, где у детей и подростков в возрасте 7,7–17,5 года с СД1, было выявлено значительное снижение средних показателей остеокальцина, проколлагена 1 типа и С-концевого телопептида [15].

У пациентов с СД1 наблюдается нарушение микроархитектоники костной ткани. Об этом свидетельствует

уменьшение толщины трабекул и увеличение расстояния между трабекулами большеберцовой кости, дефицит кортикального слоя костной ткани, снижение жесткости и прочности костей [16, 17].

В работе, посвященной изучению влияния СД1 на целостность и прочность скелета у подростков с помощью рентгеновской денситометрии (DXA), оценивались параметры МПКТ для всего тела, за исключением головы. Существенных различий в параметрах денситометрии костей выявлено не было. Также было проведено сравнение параметров количественной компьютерной томографии высокого разрешения (HR-pQCT) лучевой и большеберцовой костей между детьми с СД1 и контрольной группой. К изучаемым параметрам относились общая площадь кости, общая плотность костной ткани, площадь, плотность и толщина кортикальной кости, кортикальная пористость, площадь и плотность трабекулярной кости и другие. Показано, что у лиц с СД1 по сравнению с контрольной группой толщина трабекул в большеберцовой кости была ниже, а в лучевой кости у пациентов с СД1 определялось уменьшенное количество трабекул и увеличенное трабекулярное расстояние. Полученные результаты позволили предположить, что при плохо компенсированном СД1 неблагоприятные изменения в микроархитектонике и прочности большеберцовой и лучевой костей, появляются еще до изменений в DXA-денситометрии [18].

Также в одном из исследований у пациентов с СД1 типа и здоровых людей контрольной группы были проанализированы показатели МПКТ коркового и трабекулярного костного компонентов, прочности кости

с помощью методики количественной компьютерной томографии высокого разрешения (HR-pQCT). Оценивались такие параметры, как объемная МПКТ, МПКТ трабекулярной кости, толщина коркового слоя, толщина трабекулярной кости, количество трабекул и расстояние между трабекулами, являющимися, в свою очередь, предикторами переломов. В результате было показано, что пациенты с СД1 имеют более низкие трабекулярные и высокие кортикальные геометрические показатели кости (объемную МПКТ и толщину кортикального слоя). Эти данные свидетельствуют об ухудшении качества костной ткани у пациентов с СД1 типа [19].

Гипергликемия оказывает прямое ингибирующее воздействие на клеточную активность как остеобластов, так и остеоцитов [20, 21]. Остеобласты в условиях хронической гипергликемии теряют способность к активной пролиферации, тем самым замедленный синтез внеклеточного матрикса приводит к нарушению созревания и минерализации костной ткани [22, 23]. Также в условиях повышенного уровня глюкозы в крови нарушается остеогенная активность минеральных стволовых клеток костного мозга за счет нарушения миграции, пролиферации, старения, апоптоза и остеогенной дифференцировки данных клеток. Кроме этого, гипергликемия ингибирует остеосинтез за счет экспрессии транскрипционного фактора RUNX2, что может приводить к увеличению выработки активных форм кислорода, способствующих увеличению количества и активности остеокластов [24]. Упрощенная схема влияния гипергликемии на метаболизм костной ткани представлена на рисунке 1.

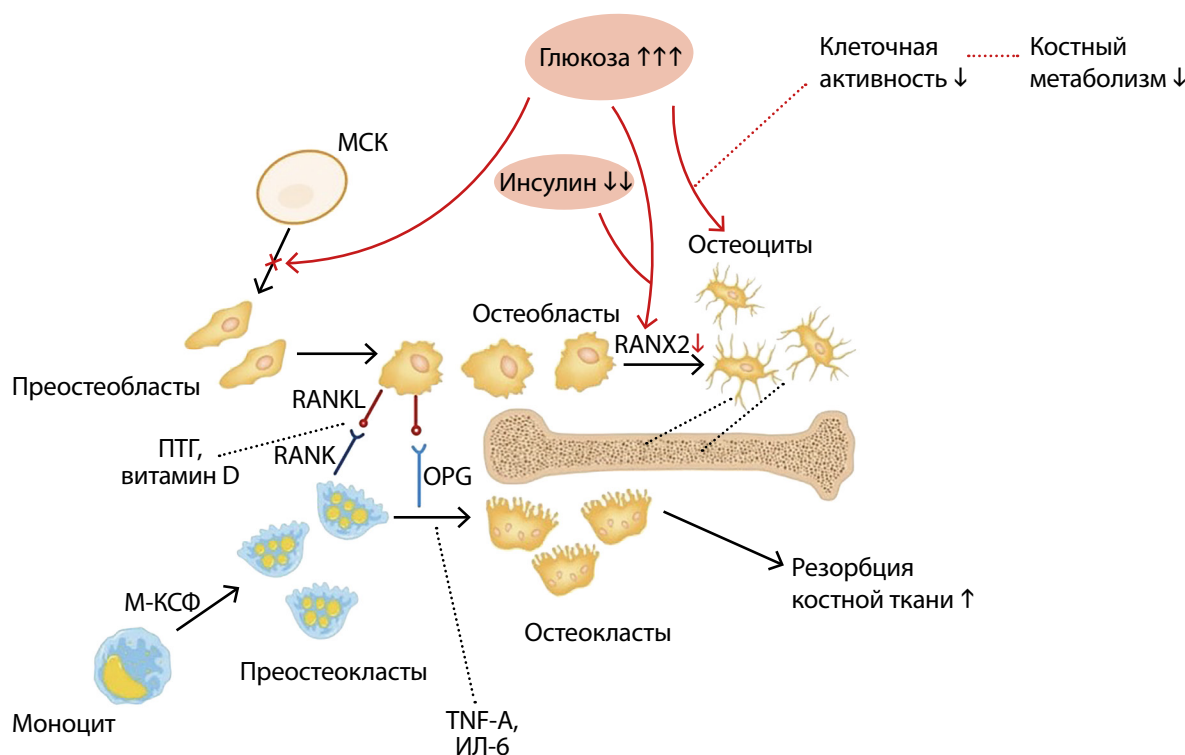


Рисунок 1. Упрощенная схема влияния гипергликемии на метаболизм костной ткани.

**Примечание.** МСК — мезенхимальная стволовая клетка; ИЛ-6 — интерлейкин-6; М-КФФ — макрофагальный колониестимулирующий фактор; ПТГ — паратиреоидный гормон; RANK — рецептор-активатор ядерного транскрипционного фактора NF-κB, трансмембранный белок I типа; RANKL — лиганд активатора рецептора ядерного фактора κB, трансмембранный белок II типа; OPG — остеопротегерин; TNF-α — фактор некроза опухоли-альфа; RUNX2 — транскрипционный фактор 2.

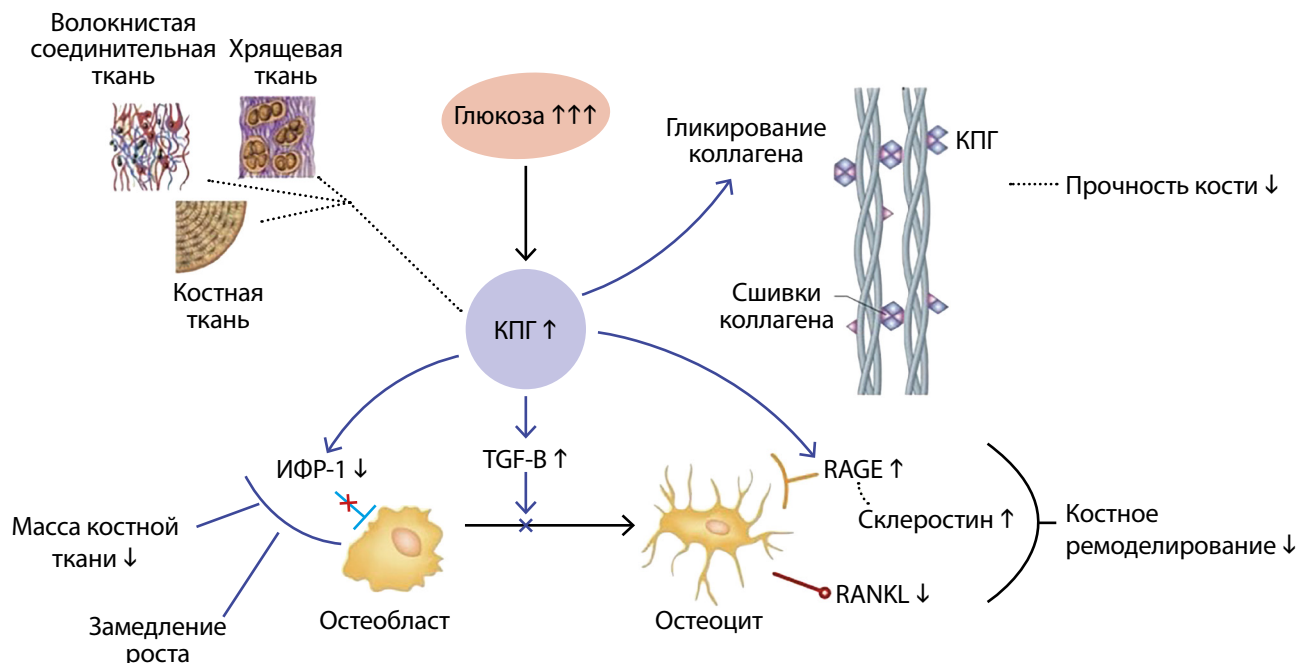


Рисунок 2. Влияние КПГ на соединительную ткань.

**Примечание.** КПГ — конечные продукты гликирования; ИФР-1 — инсулиноподобный фактор роста; TGF-β — трансформирующий ростовой фактор; RAGE — рецептор для конечных продуктов гликирования; RANKL — лиганд активатора рецептора ядерного фактора κB, трансмембранный белок II типа.

Гипергликемия приводит к накоплению в различных тканях, в том числе и в костной, конечных продуктов гликирования (КПГ). В организме человека нет ферментов, способных гидролизовать соединения КПГ, в результате чего модифицированные белки являются необратимыми продуктами [25]. Продолжительность существования данных продуктов равна длительности существования белка, с которыми они связаны. Соответственно, накопление КПГ в наибольшей степени происходит в тканях с медленным обновлением — хрящевой, костной и в ткани сухожилий.

Коллаген I типа — это основной структурный белок, присутствующий во внеклеточном матриксе костной ткани, составляющий примерно 90% органического матрикса и являющийся наиболее распространенным типом коллагена, необходимым для структурной целостности различных тканей. Он присутствует почти во всех типах соединительной ткани и является основным компонентом интерстициального матрикса. Нарушения в формировании, структуре и функциях коллагеновых волокон могут привести к целому ряду патологий костной ткани [26]. При СД происходит посттрансляционное гликирование коллагена в костном матриксе, что может служить важным фактором снижения прочности костей у данной группы пациентов [27].

Помимо влияния на коллагеновые волокна, КПГ также оказывают негативное действие на остеобласты и остеоциты. Экспрессия рецептора для КПГ (RAGE), имеющегося на поверхности данных клеток, увеличивается прямо пропорционально повышению уровня глюкозы в плазме крови. Кроме этого, под воздействием КПГ, происходит увеличение содержания трансформирующего ростового фактора (TGF-β) и подавление стрессовых белков эндоплазматического ретикулума, что в свою очередь приводит к ингибированию дифференцировки остеобластов [28].

Остеоциты и остеобласты продуцируют RANKL, стимулирующий активность и процессы дифференцировки остеокластов. Уменьшение экспрессии RANKL, вызванное КПГ, способствует снижению костного ремоделирования [29].

Влияние КПГ на соединительную ткань представлено на рисунке 2.

Инсулиноподобный фактор роста (ИФР-1) является важнейшим регулятором костного обмена и ремоделирования в любом возрасте [30]. Остеобласты, которые экспрессируют ИФР, проходят дифференцировку аутокринным и паракринным путями под влиянием этого гормона.

Резистентность остеобластов к влиянию ИФР-1 обусловлена снижением концентрации последнего при СД1 типа под влиянием конечных продуктов гликолиза. Прекращение физиологического воздействия ИФР-1 на остеобласты в последующем может привести к снижению массы костной ткани и замедлению роста [31].

В процессе резорбции костной ткани ИФР-1, высвобождаясь из костного матрикса, создает остеогенную среду и индуцирует дифференцировку привлечённых мезенхимальных стволовых клеток в остеобласты и хондроциты для формирования новой костной ткани [31]. Однако имеются данные о том, что ИФР-1 также увеличивает синтез RANKL остеобластами и, как следствие, может усиливать остеокластогенез, резорбцию кости и ремоделирование костной ткани [32]. Приведённые выше сведения свидетельствуют о том, что ИФР-1 способен стимулировать как образование, так и резорбцию костной ткани, преобладание того или иного эффекта зависит от уровня ИФР-1 в организме. Так, в высоких дозах ИФР-1 усиливает ремоделирование костной ткани, в то время как в низких дозах он усиливает формирование костной ткани, не влияя на ее резорбцию [32].

Важным гормоном, оказывающим анаболический эффект на костную ткань, является инсулин. Он способствует экспрессии гена RUNX2, который влияет на дифференцировку остеобластов и созревание костного матрикса [33]. Известно, что в условиях дефицита инсулина снижается активность остеобластов, а остеокластов, напротив увеличивается, что усиливает резорбцию костной ткани. Важно также, что инсулин воздействует на процессы синтеза белка, коллагена и гиалуроната и влияет на процесс всасывания аминокислот и кальция в кишечнике.

Наряду с инсулином анаболическим эффектом также обладает амилин (АМИ) — продукт секреции  $\beta$ -клеток поджелудочной железы. АМИ способен стимулировать пролиферацию остеобластов и снижает количество биохимических маркеров остеорезорбции [34, 35]. Высокий уровень АМИ в сыворотке крови коррелирует с высокой плотностью костной массы, усиливает влияние остеокальцина в длинных трубчатых костях и нормализует структуру трабекулярной кости. Пониженный клиренс АМИ при СД указывает на значимость включения данного показателя в спектр определяемых маркеров для изучения состояния костной ткани.

Помимо непосредственного влияния СД на костные клетки и костный матрикс, на риск остеопенического синдрома оказывают влияние диабетические осложнения, возникающие в различных системах организма [36]. Так, например, рассматривается связь между развитием диабетической микроангиопатии с воспалительной реакцией костного мозга и формированием остеопении [37]. Провоспалительные цитокины обладают проостеокластогенной активностью, к примеру, TNF- $\alpha$  — фактор некроза опухоли- $\alpha$ , может ускорять процесс резорбции костной ткани путем стимуляции пролиферации и дифференцировки клеток-предшественников остеокластов в костном мозге в зрелые остеокласты, ИЛ-6 также способствует резорбции костной ткани за счет повышенного высвобождения коллагеназы и деградации костного матрикса [38, 39]. Существенное значение в развитии диабетической остеоартропатии и местной деминерализации также отводится диабетической микроангиопатии.

Витамин D является биологически активным жирорастворимым соединением, регулирующим фосфорно-кальциевый обмен, оказывающий влияние на остеогенез, и соответственно на минерализацию костной ткани.

Основное количество витамина D в организме человека образуется под влиянием солнечного света, меньшая его часть поступает с пищевыми продуктами животного и растительного происхождения. Последние исследования демонстрируют роль холекальциферола в регуляции не только фосфорно-кальциевого обмена и минерализации костной ткани, но и влияния на функцию многих органов и систем, в частности, иммуномодулирующее и противовоспалительное действие [40]. Кальцитриол ингибирует секрецию макрофагами ИЛ-12 — цитокина, определяющего дифференцировку «наивных» Т-хелперов в Т-хелперы 1-го типа. За счет прямого воздействия на активированные Т-лимфоциты  $1,25(\text{OH})_2\text{D}$  уменьшает продукцию ими провоспалительных цитокинов [41].

Обнаружена связь между концентрацией ИФР-1 и уровнем  $25(\text{OH})\text{D}$  в сыворотке крови [30]. Было дока-

зано, что ИФР-1 стимулирует выработку 1-альфа-гидроксилазы, которая способствует синтезу  $25(\text{OH})\text{D}$  в почках. Кроме того, некоторые исследования показали, что  $25(\text{OH})\text{D}$ , в свою очередь, тоже может стимулировать секрецию ИФР-1 в печени [42].

У детей, имеющих СД1, отмечена более высокая потеря с мочой витамин D-связывающего белка и метаболитов витамина D, которая прогрессирует при увеличении длительности СД1 и выраженности альбуминурии [43].

Одним из важных факторов, влияющих на МПКТ, является индекс массы тела (ИМТ). Низкий показатель ИМТ у пациентов с СД1 может быть ассоциирован с увеличением частоты возникновения остеопороза. Это связано с тем, что жировая ткань помимо обеспечения механической функции, также синтезирует адипоцитокينات, играющие важную роль в метаболизме костной ткани. Известны данные, свидетельствующие о снижении уровня противовоспалительных цитокинов, в частности, адипонектина у пациентов с СД1 [44]. Адипонектин влияет на пролиферацию остеобластов за счёт активации внутриклеточного сигнального пути MAPK (митоген-активируемой протеинкиназы) и способен подавлять дифференцировку макрофагов костного мозга и CD14-положительных мононуклеарных клеток, препятствуя их превращению в остеокласты. Таким образом, важно понимать, что взаимодействие между клетками костной ткани осуществляется также путем секреции различных цитокинов, таких как RANKL, остеопротегерин и другие.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

При СД 1 происходит значимое нарушение минеральной плотности костной ткани, характеризующееся разобщением процессов костного ремоделирования. Процессы костной резорбции начинают преобладать над процессами формирования костной ткани в результате угнетения последних. В основе этих процессов лежит множество факторов: посттрансляционное гликирование коллагена, снижение функциональной активности ИФР-1, недостаточность инсулина, пониженный клиренс амилина, хроническая болезнь почек, а также дефицит  $25(\text{OH})\text{D}$ .

Следует отметить, что исследований в области изучения остеопенического синдрома диабетического генеза у пациентов с СД 1 типа недостаточно, чтобы говорить о путях решения данной проблемы. Углубленное и детальное изучение механизмов костного ремоделирования, маркеров костного метаболизма у детей и подростков с СД1 даст возможность рассмотрения остеопенических изменений костной ткани как специфического осложнения СД с последующим обсуждением алгоритма ранней лабораторно-инструментальной диагностики и вопросов комплексной профилактики диабетической остеопении.

## ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

**Источники финансирования.** Работа выполнена по инициативе авторов без привлечения финансирования.

**Конфликт интересов.** Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с содержанием настоящей статьи.

**Участие авторов.** Амбарцумян Г.Н., Атанесян Р.А. — поиск и анализ литературы, написание основного текста статьи, актуальности и заключения; Климов Л.Я., Атанесян Р.А., Долбня С.В., Санеева Г.А. — поиск и анализ литературы, внесение в рукопись существенной правки с целью повышения научной ценности статьи, редактирование финальной версии текста; Атанесян Р.А., Климов Л.Я.,

Долбня С.В., Санеева Г.А. — анализ литературных данных, редактирование текста.

Все авторы одобрили финальную версию статьи перед публикацией, выразили согласие нести ответственность за все аспекты работы, подразумевающую надлежащее изучение и решение вопросов, связанных с точностью или добросовестностью любой части работы.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

1. Петеркова В.А., Шестакова М.В., Безлепкина О.Б., Лаптев Д.Н., Кураева Т.Л. Сахарный диабет 1 типа у детей. // *Сахарный диабет*. — 2020. — Т. 23. — №1. — С. 4–40. [Peterkova VA, Shestakova MV, Bezlepkinina OB, Laptev DN, Kuraeva TL. Type 1 diabetes mellitus in children. *Saharnyj diabet*. 2020;23(51):4–40 (In Russ.)]
2. Лаптев Д.Н., Безлепкина О.В., Шешко Е.Л., Александрова Г.А., и др. Основные эпидемиологические показатели сахарного диабета 1 типа у детей в Российской Федерации за 2014–2023 годы. // *Проблемы эндокринологии*. — 2024. — Т. 70. — №5. — С. 76–83. [Laptev DN, Bezlepkinina OV, Sheshko EL, Aleksandrova GA, et al. Main epidemiologic indicators of type 1 diabetes mellitus in children in the Russian Federation for 2014–2023. *Problemy Jendokrinologii*. 2024;70(5):76–83 (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.14341/probl13515>
3. Дедов И.И., Шестакова М.В., Викулова О.К. и др. Сахарный диабет в Российской Федерации: динамика эпидемиологических показателей по данным Федерального регистра сахарного диабета за период 2010–2022 гг. // *Сахарный диабет*. — 2023. — Т.26. — №2. — С. 104–123. [Dedov II, Shestakova MV, Vikulova OK, i dr. Diabetes mellitus in the Russian Federation: dynamics of epidemiologic indicators according to the Federal Diabetes Mellitus Register for the period 2010–2022. // *Saharnyj diabet*. 2023;26(2):104–123 (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.14341/DM13035>
4. Петеркова В.А., Безлепкина О.Б., Лаптев Д.Н. и др., Российская ассоциация эндокринологов. Клинические рекомендации. Сахарный диабет 1 типа у детей; 2025 [Peterkova VA, Bezlepkinina OB, Laptev DN, i dr., Rossijskaja associaciya ehndokrinologov. Clinical recommendations. Type 1 diabetes mellitus in children; 2025 (In Russ.)].
5. Мальцев С.В., Мансурова Г.Ш. Снижение минеральной плотности кости у детей и подростков: причины, частота развития, лечение. // *Вопросы современной педиатрии*. — 2015. — Т. 14. — №5. — С. 573–578. [Mal'cev SV, Mansurova GS. Decreased bone mineral density in children and adolescents: causes, incidence of development, and treatment. *Voprosy sovremennoj pediatrii*. 2015;14(5):573–578 (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.15690/vsp.v14i5.1442>
6. Киселева Н.Г., Таранушенко Т.Е., Голубенко Н.К. Диагностика остеопороза в детском возрасте. // *Медицинский совет*. — 2020. — №1. — С.179–186. [Kiseleva NG, Taranushenko TE, Golubenko NK. Diagnosis of osteoporosis in childhood. *Medicinskij sovet*. 2020;1:179–186] doi: <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2020-1-186-193>
7. Белая Ж.Е., Белова К.Ю., Бирюкова Е.В. и др. Федеральные клинические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике остеопороза. // *Остеопороз и остеопатии*. — 2021. — Т.24. — №2. — С.4–47. [Belaja ZhE, Belova KJu, Birjukova EV, et al. Federal clinical recommendations on the diagnosis, treatment and prevention of osteoporosis. *Osteoporoz i osteopatii*. 2021;24(2):4–47] doi: <https://doi.org/10.14341/osteo12930>
8. Вербовой А.Ф., Пашенцева А.В., Шаронова Л.А. Остеопороз: современное состояние проблемы. // *Терапевтический архив*. — 2017. — №5. — С. 90–97 [Verbovoj AF, Pashenceva AV, Sharonova LA. Osteoporosis: current state of the problem. *Terapevticheskij arhiv*. 2017;5:90–97] doi: <https://doi.org/10.17116/terarkh201789590-97>
9. Каландия М.М., Токмакова А.Ю., Галстян Г.Р. Роль конечных продуктов гликирования в развитии и прогрессировании диабетической нейроостеоартропатии. // *Проблемы эндокринологии*. — 2021. — №3. — С.4–9. [Kalandija MM, Tokmakova AJu, Galstjan G R. Role of glycation end products in the development and progression of diabetic neuroosteoarthropathy. *Problemy endokrinologii*. 2021;3:4–9] doi: <https://doi.org/10.14341/probl12778>
10. Thong EP, Herath M, Weber DR, et al. Fracture risk in young and middle-aged adults with type 1 diabetes mellitus: A systematic review and meta-analysis. *Clinical endocrinology*. 2018;89(3):314–323. doi: <https://doi.org/10.1111/cen.13761>
11. Vilaca T, Schini M, Harman S, et al. The risk of hip and non-vertebral fractures in type 1 and type 2 diabetes: A systematic review and meta-analysis update. *Bone*. 2020;137:115457. doi: <https://doi.org/10.1016/j.bone.2020.115457>
12. Wang H, Ba Y, Xing Q, et al. Diabetes mellitus and the risk of fractures at specific sites: a meta-analysis. *BMJ*. 2019;9(1):024067. doi: <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2018-024067>
13. Guder C, Gravius S, Burger C, et al. Osteoimmunology: a current update of the interplay between bone and the immune system. *Front Immunol*. 2020;11:58–60. doi: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.00058>
14. Hygum K, Starup-Linde J, Harslof T, et al. Mechanisms in endocrinology: Diabetes mellitus, a state of low bone turnover – a systematic review and meta-analysis. *European Journal of Endocrinology*. 2017;176(3):137–157. doi: <https://doi.org/10.1530/EJE-16-0652>
15. Madsen JOB, Herskin CW, Zerahn B, et al. Decreased markers of bone turnover in children and adolescents with type 1 diabetes. *Pediatric diabetes*. 2020;21(3):505–514. doi: <https://doi.org/10.1111/pedi.12987>
16. Schacter GI, Leslie WD. Diabetes and Osteoporosis: Part I, Epidemiology and Pathophysiology. *Endocrinology and Metabolism Clinics of North America*. 2021;50(2):275–285. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jec.2021.03.005>
17. Wang T, He C. TNF- $\alpha$  and IL-6: the link between immune and bone system. *Current Drug Targets*. 2020;21(3):213–227. doi: <https://doi.org/10.2174/1389450120666190821161259>
18. Devaraja J, Jacques R, Paggiosi M, Clark C, Dimitri P. Impact of Type 1 Diabetes Mellitus on Skeletal Integrity and Strength in Adolescents as Assessed by HRpQCT. *JBM Plus*. 2020;4(11):10422. doi: <https://doi.org/10.1002/jbm4.10422>
19. Sochett EB, Dominicus M, Vali R, Shammas A, Elia Y, Moineddin R, et al. Relationship between risk factors for impaired bone health and HR-pQCT in young adults with type 1 diabetes. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2023;14:1144137. doi: <https://doi.org/10.3389/fendo.2023.1144137>
20. Li Z, Wang X, Hong TP, Wang HJ, Gao ZY, Wan M. Advanced glycosylation end products inhibit the proliferation of bone-marrow stromal cells through activating MAPK pathway. *European Journal of Medical Research*. 2021;26(1):94. doi: <https://doi.org/10.1186/s40001-021-00559-x>
21. Wu B, Fu Z, Wang X, Zhou P, Yang Q, Jiang Y, et al. A narrative review of diabetic bone disease: Characteristics, pathogenesis, and treatment. *Frontiers in Endocrinology*. 2022;13:1–9 doi: <https://doi.org/10.3389/fendo.2022.1052592>
22. Wang Y, Jiang C, Shang Z, Qiu G, Yuan G, Xu K, et al. AGEs/RAGE Promote Osteogenic Differentiation in Rat Bone Marrow-Derived Endothelial Progenitor Cells via MAPK Signaling. *Journal of Diabetes Research*. 2022: 4067812. doi: <https://doi.org/10.1155/2022/4067812>
23. Li Y, Shrestha A, Zhang H, Li L, Li D, Fu T, et al. Impact of diabetes mellitus simulations on bone cell behavior through in vitro models. *Journal of Bone and Mineral Metabolism*. 2020;38(5):607–619. doi: <https://doi.org/10.1007/s00774-020-01101-5>
24. Luo M, Zhao Z, Yi J. Osteogenesis of bone marrow mesenchymal stem cell in hyperglycemia. *Frontiers in Endocrinology*. 2023;14:1150068. doi: <https://doi.org/10.3389/fendo.2023.1150068>

25. Ларина И.И., Северина А.С., Маганева И.С. и др. Конечные продукты гликирования и окислительный стресс как основа метаболических нарушений у пациентов с сахарным диабетом 1-го типа после успешной сочетанной трансплантации почки и поджелудочной железы. // *Терапевтический архив*. — 2021. — №10. — С. 1155-1163. [Larina II, Severina AS, Maganeva IS, et al. Glycation end products and oxidative stress as the basis of metabolic abnormalities in patients with type 1 diabetes mellitus after successful co-transplantation of kidney and pancreas. *Terapevticheskij arhiv*. 2021;10:1155-1163 (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.26442/00403660.2021.10.201100>
26. Борзых О.Б., Шнайдер Н.А., Карпова Е.И. и др. Синтез коллагена в коже, его функциональные и структурные особенности. // *Медицинский вестник Северного Кавказа*. — 2021. — Т.16. — №4. — С. 443-450. [Borzyh OB, Shnaider NA, Karpova EI, et al. Collagen synthesis in the skin, its functional and structural features. *Medicinskij vestnik Severnogo Kavkaza*. 2021;16(4):443-450 (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.1177/1538574417698905>
27. Демидова Т. Ю., Плахотная В. М. Сахарный диабет и остеопороз: патогенетическая связь и современные принципы лечения. // *Медицинский совет*. — 2021. — №7. — С. 96-107 [Demidova TJu, Plahotnjaja VM. Diabetes mellitus and osteoporosis: pathogenetic relationship and modern principles of treatment. *Medicinskij Sovet*. 2021;7:96-107 (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-7-96-107>
28. Ефременкова А.С., Крутикова Н.Ю. Патология костной ткани у детей с эндокринными заболеваниями. // *Вятский медицинский вестник*. — 2021. — Т. 1. — №69. — С. 81-87. [Efremenkova AS, Krutikova NJu. Bone pathology in children with endocrine disorders. *Vjatskij medicinskij vestnik*. 2021;1(69):81-87 (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.24411/2220-7880-2021-10158>
29. Tanaka K, Yamaguchi T, Kanazawa I, et al. Effects of high glucose and advanced glycation endproducts on the expressions of sclerostin and RANKL as well as apoptosis in osteocyte-like MLO-Y4-A2 cells. *Biochem Biophys Res Commun*. 2015;461(2):193-199. doi: <https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2015.02.091>
30. Zhaoyang GM, Fan LI, Fengzhen QO, et al. Causal associations between insulin-like growth factor 1 and vitamin D levels: a two-sample bidirectional Mendelian randomization study. *Frontiers in Nutrition*. 2023;10:98-100. doi: <https://doi.org/10.3389/fnut.2023.1162442>
31. Fang J, Zhang X, Chen X, et al. The role of insulin-like growth factor-1 in bone remodeling: A review. *International Journal of Biological Macromolecules*. 2023;238:124125. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2023.124125>
32. Canalis E. Management of endocrine disease: Novel anabolic treatments for osteoporosis. *European Journal of Endocrinology*. 2018;178(2):33-44. doi: <https://doi.org/10.1530/EJE-17-0920>
33. Ouquerke A, Blulel J. Osteoblasts and insulin: an overview. *Journal of Biological Regulators and Homeostatic Agents. Advance online publication*. 2020;35(1)
34. Сафарова С.С. Роль амилина в развитии диабетической остеопатии. // *Казанский медицинский журнал*. — 2017. — №5. — С. 813-816. [Safarova SS. The role of amylin in the development of diabetic osteopathy. *Kazanskij medicinskij zhurnal*. 2017;5:813-816 (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.1016/j.autrev.2013.10.005>
35. Hieronymus L, Griffin S. Role of amylin in type 1 and type 2 Diabetes. *The Diabetes Educator*. 2015;41(1):47-56. doi: <https://doi.org/10.1177/0145721715607642>
36. Ефременкова А.С., Крутикова Н.Ю. Особенности остеопенического синдром у детей, страдающих сахарным диабетом 1 типа. // *Фундаментальные исследования в педиатрии*. — 2021. — №4. — С.52-53. [Efremenkova AS, Krutikova NJu. Features of osteopenic syndrome in children with type 1 diabetes mellitus. *Fundamental'nye issledovanija v pediatrii*. 2021;4:52-53 (In Russ.)]
37. Hough FS, Pierroz DD, Cooper C. Mechanisms in endocrinology: mechanisms and evaluation of bone fragility in type 1 diabetes mellitus. *Eur. J. Endocrinol*. 2016;174(4):127-138. doi: <https://doi.org/10.1530/EJE-15-0820>
38. Wang T, He C. TNF- $\alpha$  and IL-6: The Link between Immune and Bone System. *Current Drug Targets*. 2020;21(3):213-227. doi: <https://doi.org/10.2174/1389450120666190821161259>
39. Sims NA. Cell-specific paracrine actions of IL-6 family cytokines from bone, marrow and muscle that control bone formation and resorption. *The international journal of biochemistry & cell biology*. 2016;79:14-23. doi: <https://doi.org/10.1016/j.biocel.2016.08.003>
40. Marino M, Galeazzi T, Gesuita R, et al. Differences in Plasma 25-Hydroxyvitamin D Levels at Diagnosis of Celiac Disease and Type 1 Diabetes. *Nutrients*. 2024;16(5):743. doi: <https://doi.org/10.3390/nu16050743>
41. Захарова И.Н., Мальцев С.В., Климов Л.Я. и др. Влияние витамина D на иммунный ответ организма. // *Педиатрия. Consilium Medicum*. — 2020. — №2. — С.29-37 [Zakharova IN, Mal'cev SV, Klimov LYA, et al. The effect of vitamin D on the body's immune response. *Pediatriya. Consilium Medicum*. 2020;2:29-37 (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.26442/26586630.2020.2.200238>
42. Wimalawansa SJ. Physiology of Vitamin D-Focusing on Disease Prevention. *Nutrients*. 2024;16(11):1666. doi: <https://doi.org/10.3390/nu16111666>
43. Поваляева А.А., Пигарова Е.А., Дзеранова Л.К., Рожинская Л.Я. Взаимосвязь статуса витамина D с развитием и течением сахарного диабета 1 типа. // *Ожирение и метаболизм*. — 2020. — Т.17. — №1. — С.82-87. [Povaljaeva AA, Pigarova EA, Dzeranova LK, Rozhinskaja LJ. Relationship of vitamin D status with the development and course of type 1 diabetes mellitus. *Ozhirenie i metabolism*. 2020;17(1):82-87 (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.14341/omet12206>
44. Венгржиновская О.И., Бондаренко И.З., Шацкая О.А., Никанкина Л.В., и др. Адипокины и кардиореспираторная система у молодых пациентов с сахарным диабетом 1-го типа. // *Терапевтический архив*. — 2022. — Т. 94. — №10. — С. 1143-1148 [Vengrzhinovskaja OI, Bondarenko IZ, Shackaja OA, Nikankina LV, et al. Adipokines and cardiorespiratory system in young patients with type 1 diabetes mellitus. *Terapevticheskij arhiv*. 2022;94(10):1143-1148 (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.26442/00403660>

## ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]

\*Атанесян Роза Артуровна, к.м.н., доцент [Roza A. Atanesyan, PhD of Medical Sciences]; адрес: Россия, 355017, Ставрополь, улица Мира, д. 310 [address: 310 Mira street, 355017 Stavropol, Russia]; телефон: 8 (928) 377-09-98; ORCID:<http://orcid.org/0000-0001-5811-0024>; eLibrary SPIN: 8508-1027; e-mail: [rozaatanesyan@rambler.ru](mailto:rozaatanesyan@rambler.ru)

Амбарцумян Гретта Нверовна [Gretta N. Ambartsumyan]; ORCID: <https://orcid.org/0009-0007-5745-6059>; eLibrary SPIN: 5797-4610; e-mail: [ambartsumyan447@gmail.com](mailto:ambartsumyan447@gmail.com)

Климов Леонид Яковлевич, д.м.н., профессор [Leonid Y. Klimov, MD, Professor, Head of the department of faculty pediatrics]; ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-7248-1614>; eLibrary SPIN: 5396-7746; e-mail: [klimov\\_leo@mail.ru](mailto:klimov_leo@mail.ru)

Долбня Светлана Викторовна, к.м.н., доцент [Svetlana V. Dolbnya, MD, PhD];

ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-2056-153X>; eLibrary SPIN: 7835-8760; e-mail: [svet-lana.dolbnya@yandex.ru](mailto:svet-lana.dolbnya@yandex.ru).

Санеева Галина Александровна, к.м.н., доцент [Galina A. Saneeva, PhD of Medical Sciences, Docent];

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0489-254X>; eLibrary SPIN: 6229-7352; AuthorID: 670554; e-mail: [sun-stav@yandex.ru](mailto:sun-stav@yandex.ru)

\*Автор, ответственный за переписку / Corresponding author.

**ИНФОРМАЦИЯ**

Рукопись получена: 24.11.2025. Одобрена к публикации: 11.03.2026.

**ЦИТИРОВАТЬ:**

Атанесян Р.А., Амбарцумян Г.Н., Климов Л.Я., Долбня С.В., Санеева Г.А. Остеопенический синдром при сахарном диабете 1 типа // *Остеопороз и остеопатии*. — 2025. — Т. 28. — №4. — С.32-39. doi: <https://doi.org/10.14341/osteo13220>

**TO CITE THIS ARTICLE:**

Atanesyan RA, Ambartsumyan GN, Klimov LY, Dolbnya SV, Saneeva GA. Osteopenic syndrome in type 1 diabetes mellitus. *Osteoporosis and bone diseases*. 2025;28(4):32-39. doi: <https://doi.org/10.14341/osteo13220>