



Московский
государственный
медико-
стоматологический
университет
им. А.И. Евдокимова

Влияние сахароснижающих препаратов на костное ремоделирование

А.М. Мкртумян, Л.В. Егшатын

Адрес для переписки: Ашот Мусаелович Мкртумян, vagrashot@mail.ru

В статье рассматриваются многочисленные метаболические нарушения, свойственные сахарному диабету и приводящие к изменению костного ремоделирования.

Помимо основных механизмов – дефицита инсулина и глюкозотоксичности немаловажное значение в развитии патологий костной ткани при сахарном диабете 2 типа отводится выбору пероральных сахароснижающих препаратов.

В последнее время активно обсуждается регуляция метаболизма костной ткани инкретинами. В этой связи особый интерес представляют препараты из группы инкретиномиметиков, в частности ситаглиптин (Янувия).

Ключевые слова: остеопороз, костный метаболизм, сахарный диабет, инкретины, ингибиторы дипептидилпептидазы 4, ситаглиптин

Введение

Сахарный диабет (СД) – одна из важнейших социально значимых проблем здравоохранения. По оценкам Международной диабетической федерации, в 2013 г. в мире насчитывалось около 382 млн пациентов с СД, в 2015 г. – 415 млн [1].

При СД отмечаются различные метаболические изменения. Некоторые из них приводят к нарушению процессов костного ремоделирования и хрупкости костной ткани.

Высокая распространенность среди пациентов с СД нарушений

костного метаболизма и остеопороза стала основанием признать последний недооцененным осложнением СД [2]. Так, частота встречаемости остеопении среди больных СД составляет 30–67%, остеопороза – 7,0–47% [3–7]. Метаанализ 15 обсервационных исследований (11 когортных и четыре поперечных, 263 006 пациентов с диабетом и 502 115 – без диабета) показал, что заболевание повышает риск перелома бедра – относительный риск (ОР) 1,296 при 95%-ном доверительном интервале (ДИ) 1,069–1,571, но не перелома тел позвонков – ОР 1,134 (95% ДИ

0,936–1,374) [5]. При этом наблюдалась значительная гетерогенность исследований переломов бедра.

Сахарный диабет 2 типа и хрупкость костной ткани

Остеопороз, развившийся вследствие СД, характеризуется не только снижением массы костной ткани, но и нарушением ее микроархитектоники.

У пациентов с СД выделяют несколько факторов риска развития остеопороза и переломов.

Эпидемиологические факторы (возраст и пол)

Наиболее подвержены переломам лица старше 50 лет и женщины (рис. 1) [7]. Установлено, что риск перелома проксимального отдела бедренной кости у пациенток с СД 1 и 2 типов в 1,2 и 1,7 раза выше, чем у пациенток без СД [3].

Падения

У пожилых пациентов почти 90% переломов бедра и запястья происходят в результате падения. При СД риск падений возрастает. Это обусловлено снижением остроты зрения вследствие диабетической ретинопатии и катаракты, нарушением равновесия, мышечной слабостью вследствие изменения нервно-мышечной/скелетной регуляции, ортостатической гипо-



тензией, выраженными гипо- и гипергликемическими состояниями, неотложными позывами с недержанием мочи и т.д. при нейропатии, нефропатии, неадекватной сахароснижающей терапии, ограничением двигательной активности при синдроме диабетической стопы (нейроишемические, трофические язвы, постампутационные изменения), ожирении, остеопорозе и пр. (рис. 2) [8, 9].

Специфические факторы

На хрупкость костей влияют неферментативное гликозилирование коллагена, снижение костного метаболизма, провоспалительное состояние, потеря инкретинового эффекта, жировое перерождение костного мозга, нарушение регуляции адипокинов, сигнального пути инсулина, дефицит инсулина, изменение уровня инсулиноподобного фактора роста 1 и метаболизма кальция.

Дефицит инсулина и/или инсулинорезистентность. Инсулин – универсальный гормон, который участвует во всех видах обмена веществ. Абсолютный или относительный дефицит инсулина, инсулинорезистентность приводят к снижению уровня инсулиноподобных и других факторов роста и белков, связывающих их, а также анаболического эффекта инсулина на остеобласты и синтез коллагена 1-го типа – основного компонента белкового матрикса кости и гиалуроната [10].

Исследование маркеров костного метаболизма при СД 1 типа показало снижение уровня остеокальцина и повышение – дезоксипиридинолина [11–13], что свидетельствует о преобладании процессов разрушения костной ткани над процессами ее образования. Увеличение уровня инсулина натощак на каждые 10 мкЕд/мл способствовало приросту минеральной плотности лучевой кости и позвонков на 0,33 и 0,57 г/см² соответственно [14]. У пациентов с впервые выявленным СД 2 типа (после поправки на индекс массы тела) показатели минеральной плотности костной ткани были

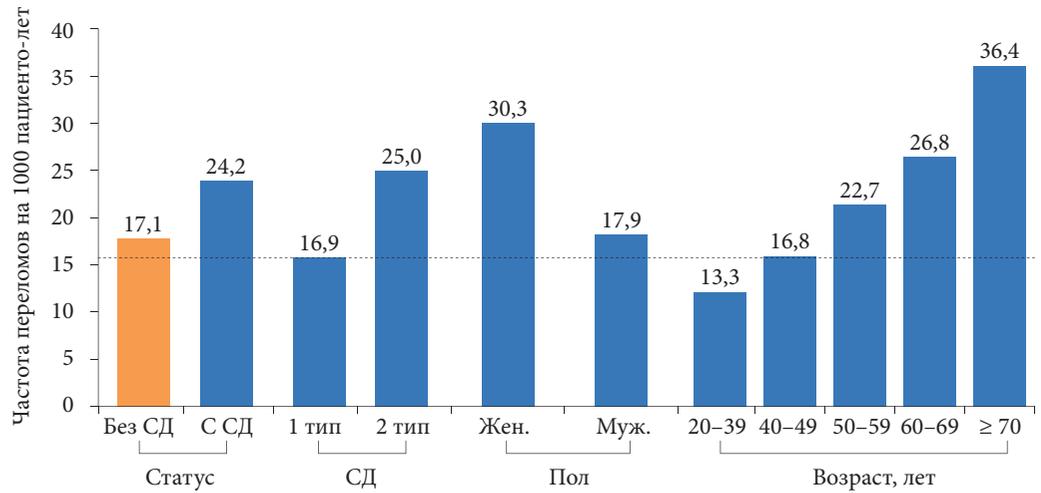
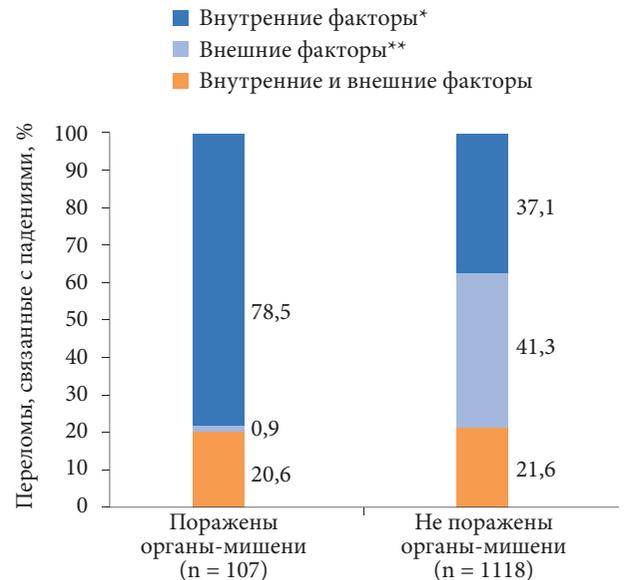


Рис. 1. Риск переломов при СД и без такового (с поправкой на возраст, пол, урбанизацию, низкий доход, сопутствующие заболевания и применение препаратов против остеопороза)

выше, чем у пациентов контрольной группы [15].

Гипергликемия. Прямое влияние гликемии на костный метаболизм остается дискуссионным. В частности, обсуждается роль конечных продуктов гликирования (КПГ). Снижение упругости и прочности костной ткани при стрептозотоцин-индуцированном СД у животных было связано с накоплением КПГ и нарушением функции остеобластов, структуры коллагеновых волокон [16]. Конечные продукты гликирования и их рецепторы инициируют окислительный стресс. Это вызывает воспаление в остеобластах и остеокластах, клетках сосудистой стенки, вовлеченных в кальцификацию у пациентов с СД [17].

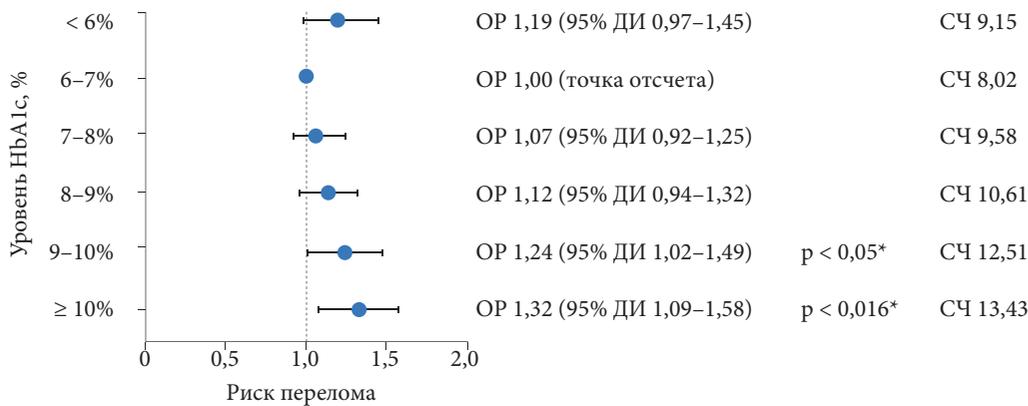
При проведении мультивариантного анализа (n = 20 025) с поправками на возраст, пол, курение, употребление алкоголя, продолжительность диабета, группу гипогликемического препарата, применение антигипертензивных препаратов, ожирение, исходный уровень глюкозы натощак, ишемическую болезнь сердца, застойную сердечную недостаточность, инсульт, рак, гиперлипидемию, гипертензию, фибрилляцию предсердий, хронический гепатит, хроническую обструктивную болезнь легких, диабетическую ретинопатию, гипогликемию, перифе-



* Нейросенсорные нарушения, применение препаратов, о которых известно, что они способствуют падениям, или наличие заболеваний, ассоциирующихся с повышенным риском падений.
 ** Несчастные случаи, например пациент поскользнулся или споткнулся.

Рис. 2. Взаимосвязь переломов и поражений органов-мишеней (ретинопатия, нейропатия, нефропатия) при СД 2 типа

рическую нейропатию выявлено, что у пожилых пациентов с СД 2 типа и высоким уровнем гликированного гемоглобина (HbA1c) риск переломов бедренной кости возрастает (рис. 3) [18]. Гипергликемия способствует также повышенной секреции кальцитропных гормонов – па-



* По сравнению с уровнем HbA1c 6–7%.
Примечание. СЧ – соотношение частоты.

Рис. 3. Взаимосвязь риска перелома бедренной кости и уровня HbA1c у пожилых пациентов с СД 2 типа

ратиреоидного и кальцитонина в результате гиперкальциемии (на фоне глюкозурии) с развитием гипопаратиремии. Вторичный гиперпаратиреоз, развившийся на фоне гипокальциемии, в сочетании с дефицитом инсулина приводит к снижению плотности костной ткани. Повышение уровня кальцитонина, скорее всего, носит компенсаторный характер – снизить резорбцию костной ткани [19].

Дисбаланс инкретинов. В норме в ответ на поступление пищи или глюкозы в кишечнике синтезируются основные инкретины – глюкозозависимый инсулиноотропный пептид (ГИП) и глюкагоноподобный пептид 1 (ГПП-1), которые стимулируют секрецию инсулина бета-клетками поджелудочной железы. У пациентов с СД 2 типа, ожирением и инсулинорезистентностью наблюдается значительный адипоцитокининовый дисбаланс: снижение секреции ГПП-1 при сохранной секреции ГИП [20]. В то же время при СД и постменопаузальном остеопорозе отмечается повышенная активность дипептидилпептидазы 4 (ДПП-4), а также изменение уровня ее экспрессии. Снижение примерно через 20 минут после приема пищи маркеров костной резорбции служит доказательством одного из экстрапанкреатических эффектов ГИП и ГПП-1 – влияния на костный метаболизм [21].

Установлено, что эндогенные ГИП и ГПП-1 препятствуют развитию остеопороза и остеопении. У экспериментальных мышей с дефицитом рецепторов ГПП-1 констатировали остеопению кортикальной ткани, ломкость костей и увеличение количества остеокластов и маркеров костной резорбции.

В отличие от ГИП, который подавляет апоптоз остеобластов, ГПП-1 не оказывает прямого влияния на остеобласты и остеокласты. Поскольку резорбтивные эффекты устранялись в присутствии кальцитонина, предположили, что протективное воздействие ГПП-1 осуществляется посредством кальцитонин-зависимого механизма [22, 23].

У человека экспрессия рецептора ГПП-1 обнаружена на клетках-предшественниках остеобластов. Это позволяет модулировать активность последних.

В костном мозге ГПП-1, влияя на стромальные клетки, вызывает клеточную пролиферацию и усиление дифференцировки клеток по пути остеобластов, что предотвращает дифференцировку в адипоциты [24].

Возможно, ГИП также увеличивает депонирование кальция в костной ткани в ответ на поступление пищи – у мышей с дефицитом рецепторов ГИП наблюдалось постпрандиальное повышение кальциемии [22, 25].

Ятрогенный фактор. Сахароснижающие препараты могут оказы-

вать негативное влияние на костный метаболизм.

Известно, что к развитию остеопороза приводит терапия тиазолидиндионом (ТЗД). Их отрицательный эффект связан с активацией рецепторов, активируемых пероксисомными пролифераторами, что обуславливает изменения на уровне мезенхимальных стволовых клеток костного мозга: усиление адипогенеза и снижение остеобластогенеза. В результате резорбция доминирует над костеобразованием и повышается риск переломов [26].

Препараты сульфонилмочевины (СМ) также повышают риск переломов. Ретроспективный анализ показал более высокую частоту переломов за три года наблюдения в основной группе по сравнению с группой контроля [27]. Ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2-го типа в краткосрочных исследованиях также продемонстрировали отрицательное влияние на частоту переломов. Снижение минеральной плотности костной ткани, повышение маркеров костного метаболизма, снижение уровня эстрадиола крови, увеличение кальциемии и отрицательный кальциевый баланс выявлены у пациентов, получавших канаглифлозин. Кроме того, у них повышалась частота переломов верхних конечностей [28].

Препараты, положительно влияющие на костный метаболизм

Существуют препараты, положительно воздействующие на костный метаболизм. Так, метформин (МЕТ) влияет на метаболизм глюкозы посредством активации АМФ-активируемой протеинкиназы, альфа-1-субъединица которой экспрессируется в костной ткани в остеобластах и остеокластах. В условиях *in vitro* показано, что метформин, активируя АМФК-сигнальный путь, способствует дифференцировке и минерализации остеобластов, повышает уровень костной щелочной фосфатазы и стимулирует продукцию коллагена 1-го типа [29].



Учитывая механизмы влияния дефицита инкретинов на костную ткань, костный метаболизм способны улучшать инкретиномиметики (агонисты рецепторов ГПП-1 (аГПП-1), ингибиторы ДПП-4 (идДПП-4)). В экспериментальных исследованиях назначение аГПП-1 и идДПП-4 ассоциировалось с усилением костеобразования и снижением резорбции [21]. Однако в клинических исследованиях продемонстрирован нейтральный остеопротективный эффект аГПП-1. В отличие от препаратов этой группы, которые усиливают только эффекты ГПП-1, идДПП-4 воздействуют и на другие субстраты, играющие роль в костном метаболизме: инкретины, пептиды желудочно-кишечного тракта (ГПП-1, ГИП, ГПП-2), нейропептиды и т.д. (рис. 4) [24]. В настоящее время еще не все эффекты идДПП-4 исследованы [24]. Результаты общенационального когортного исследования с участием 207 558 пациентов в возрасте 50 лет и старше, начавших применение сахароснижающих препаратов с 2008 по 2011 гг., свидетельствуют, что идДПП-4 в отличие от препаратов СМ оказывают защитное воздействие на метаболизм костной ткани при добавлении к МЕТ (рис. 5) [30].

Метаанализ, проведенный в 2011 г. М. Мопати и соавт., показал, что идДПП-4 по сравнению с плацебо и другими сахароснижающими препаратами снижают риск переломов (ОР 0,6, $p = 0,045$). Из 63 переломов 26 произошли в группе идДПП-4, 37 – в группах контроля [31].

Ситаглиптин (Янувия)

Первый селективный идДПП-4 ситаглиптин (Янувия) был одобрен к применению в 2006 г. Уже в 2007 г. появилась фиксированная комбинация ситаглиптина и метформина – препарат Янумет. В исследовании TECOS (более 14 тыс. пациентов из 38 стран) по оценке сердечно-сосудистой безопасности ситаглиптина по сравнению с плацебо при их добавлении к стандартной терапии СД также изучалось влияние

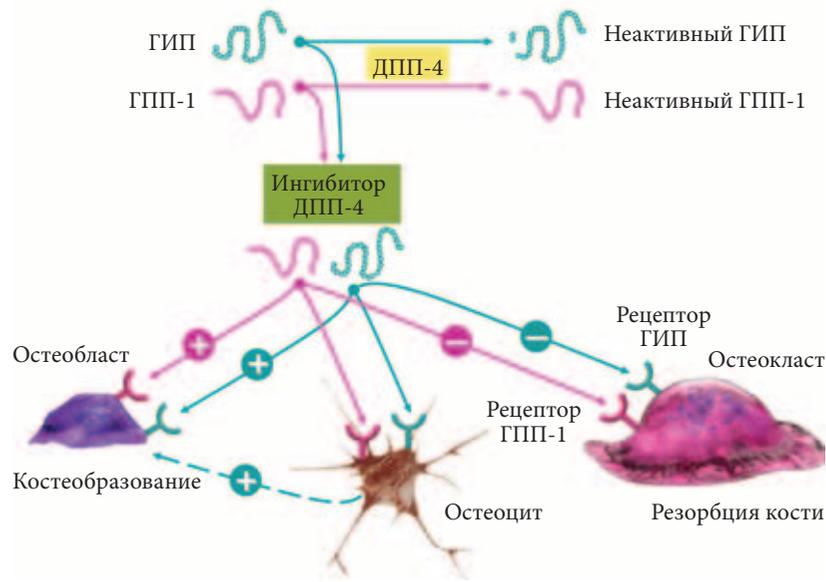
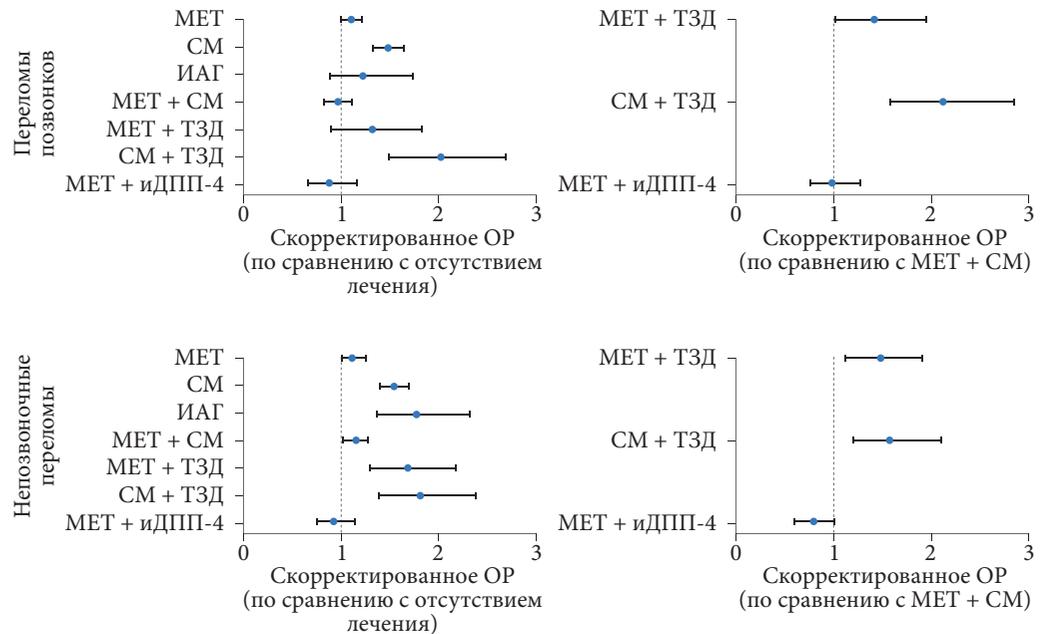


Рис. 4. Влияние ДПП-4 и ее субстратов на клетки костной ткани



Примечание. ИАГ – ингибитор альфа-глюкозидазы.

Рис. 5. Влияние терапии идДПП-4 и СМ в сочетании с МЕТ на метаболизм костной ткани

терапии на риск переломов [32]. Полученные результаты продемонстрировали отсутствие увеличения риска переломов на фоне применения ситаглиптина: как в отношении общей частоты переломов – 2,6 vs 2,5% случаев, $p = 0,944$, больших остеопоротических переломов – 1,0 vs 1,0%, $p = 0,779$,

так и в отношении перелома бедра – 0,3 vs 0,2% случаев, $p = 0,747$ соответственно (рис. 6). Скорректированная частота этих переломов на 1000 пациенто-лет составила 8,7 и 8,6, 3,5 и 3,3, 0,8 и 0,7 соответственно. Результаты исследования TECOS, представленные 8 июня 2015 г. на

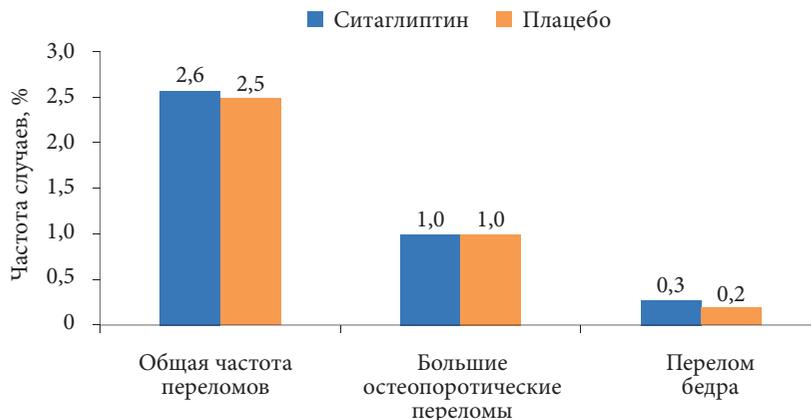


Рис. 6. Частота переломов при добавлении ситаглиптина и плацебо к стандартной терапии СД (исследование TECOS)

конгрессе Американской диабетической ассоциации, позволили предположить, что ситаглиптин не оказывает влияния на риск развития сердечно-сосудистых событий, и подтвердили отсутствие повышения риска переломов на фоне такой терапии.

В американском популяционном когортном исследовании оценивалась связь между началом применения ситаглиптина и частотой остеопоротических переломов у 72 738 пациентов с СД 2 типа [33]. Средний возраст участников – 52 года, уровень HbA1c – 7%.

Исследователи сравнивали частоту переломов бедра, позвонков, проксимального отдела плечевой кости и дистального отдела лучевой кости в группе ситаглиптина и контрольной группе.

Средняя продолжительность наблюдения составила 2,2 года.

Многомерный анализ показал, что терапия ситаглиптином не влияет на риск новых переломов (скорректированное ОР 1,1 (95% ДИ 0,8–1,4, $p = 0,7$). Однако терапия инсулином ($p < 0,001$), препаратами СМ ($p < 0,008$) и ТЗД ($p = 0,019$)

ассоциировалась с увеличением такого.

Заключение

Нарушение плотности и микроархитектоники костной ткани является недооцененным или незамеченным осложнением СД 2 типа, требующим ранней диагностики и коррекции.

При выборе сахароснижающей терапии необходимо учитывать эффективность снижения уровня глюкозы, профиль побочных эффектов, дополнительные ожидаемые преимущества и отдавать предпочтение препаратам, не повышающим риск переломов.

Анализ литературы свидетельствует о нейтральном и положительном влиянии ИДПП-4 на метаболизм костной ткани. Однако для более подробного изучения воздействия препаратов данной группы на костную ткань и риск переломов требуется проведение дальнейших долгосрочных исследований.

На сегодняшний день результаты крупных рандомизированных исследований и анализ данных пациентов с СД 2 типа подтверждают, что ситаглиптин (Янувия) не увеличивает риск переломов. ●

Литература

1. International Diabetes Federation. IDF Diabetes Atlas. 7th ed., 2015.
2. Janghorbani M., Van Dam R.M., Willett W.C., Hu F.B. Systematic review of type 1 and type 2 diabetes mellitus and risk of fracture // Am. J. Epidemiol. 2007. Vol. 166. № 5. P. 495–505.
3. Nicodemus K.K., Folsom A.R. Iowa Women's Health Study. Type 1 and type 2 diabetes and incident hip fractures in postmenopausal women // Diabetes Care. 2001. Vol. 24. № 7. P. 1192–1197.
4. Kemink S.A., Hermus A.R., Swinkels L.M. et al. Osteopenia in insulin-dependent diabetes mellitus; prevalence and aspects of pathophysiology // J. Endocrinol. Invest. 2000. Vol. 23. № 5. P. 295–303.
5. 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. Vol. 29. № 2. P. 301–309.
6. Abd E., Dayem S.M., El-Shehaby A.M. et al. Bone density, body composition, and markers of bone remodeling in type 1 diabetic patients // Scand. J. Clin. Lab. Invest. 2011. Vol. 71. № 5. P. 387–393.
7. Liao C.C., Lin C.S., Shih C.C. et al. Erratum. Increased Risk of Fracture and Postfracture Adverse Events in Patients With Diabetes: Two Nationwide Population-Based Retrospective Cohort Studies. Diabetes Care 2014;37:2246–2252 // Diabetes Care. 2017. Vol. 40. № 8. ID 1134.
8. Malabu U.H., Vangaveti V.N., Kennedy R.L. Disease burden evaluation of fall-related events in the elderly due to hypoglycemia and other diabetic complications: a clinical review // Clin. Epidemiol. 2014. Vol. 6. P. 287–294.
9. Formiga F., Chivite D., Ruiz D. et al. Clinical evidence of diabetes mellitus end-organ damage as risk factor for falls complicated by hip fracture: a multi-center study of 1225 patients // Diabetes Res. Clin. Pract. 2015. Vol. 109. № 2. P. 233–237.
10. Sayers A., Lawlor D.A., Sattar N., Tobias J.H. The association between insulin levels and cortical bone: findings from a cross-sectional analysis of pQCT parameters in adolescents // J. Bone Miner. Res. 2012. Vol. 27. № 3. P. 610–618.
11. Brown S.A., Sharpless J.L. Osteoporosis: an underappreciated complication of diabetes // Clin. Diabetes. 2004. Vol. 22. P. 10–20.
12. Rosato M.T., Schneider S.H., Shapses S.A. Bone turnover and insulin-like growth factor I levels increase after improved

эндокринология

Янумет

✓ Фиксированная комбинация ситаглиптина и метформина, эффективно снижает уровень HbA1c на 3,6%. Ситаглиптин обладает доказанной безопасностью с 10-летним опытом применения.^{1,2,7}

✓ Эффективная фиксированная комбинация ситаглиптина и метформина. Ситаглиптин в комбинации с метформином не увеличивает риск развития гипогликемий и может приводить к снижению массы тела.^{*3,4,5}

✓ Препарат выбора для стартовой терапии пациентам с СД 2 типа и уровнем HbA1c от 7,6-9,0%.³



Янувия

первый партнер к метформину³



Ключевая информация по безопасности препарата ЯНУВИЯ® (ситаглиптин)

Противопоказания: повышенная чувствительность к какому-либо из компонентов препарата, беременность, период грудного вскармливания, сахарный диабет 1 типа, диабетический кетоацидоз, применение у детей младше 18 лет.

С осторожностью: почечная недостаточность, панкреатит.

Основные побочные эффекты: гипогликемия, боль в животе, тошнота, рвота, диарея. В пострегистрационных исследованиях (связь с препаратом не установлена) – реакции гиперчувствительности, инфекции верхних дыхательных путей, назофарингит, острый панкреатит, включая геморрагическую и некротическую формы с летальным и без летального исхода.

Ключевая информация по безопасности препарата ЯНУМЕТ® (ситаглиптин + метформин)

Противопоказания: повышенная чувствительность к компонентам препарата, сахарный диабет 1 типа, заболевание почек или снижение функции почек, состояния гипоксии, острый или хронический метаболический ацидоз, проведение инсулинотерапии после хирургических операций и травм, печеночная недостаточность, алкоголизм, беременность, лактоацидоз, период грудного вскармливания, применение в течение не менее чем 48 ч до и в течение 48 ч после проведения радиоизотопных или рентгенологических исследований с введением йодосодержащего контрастного вещества, соблюдение гипокалорийной диеты, детский возраст до 18 лет.

С осторожностью: у пожилых.

Основные побочные эффекты: диарея, тошнота, диспепсия, метеоризм, рвота, головная боль, гипогликемия, боль в животе.

Перед назначением любого препарата, упомянутого в данном материале, пожалуйста ознакомьтесь с полной инструкцией по применению, предоставляемой компанией-производителем.

Компания MSD не рекомендует применять препараты компании способами, отличными от описанных в инструкции по применению.

* по сравнению с комбинацией сульфонилмочевина + метформин

1. Engel SS et al. Endocr Pract. 2013;19:751-757

2. <http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/ob/docs/queryai.cfm>

3. «Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом», И. И. Дедов, М. В. Шестакова, 7-й выпуск, 2015

4. Arechavaleta R et al. Diabetes Obes Metab. 2011;13:160-168

5. Valensi P et al., Diabetes & Metabolism 41 (2015) 231-238

6. Перечень ЖНВЛП. Распоряжение правительства РФ от 30 декабря 2014 г. № 2782-р, г. Москва, приложение № 1

7. <http://clinicaltrials.gov>

8. <http://galienfoundation.org/en/website/hall-of-fame/prix-galien-usa-winners>



В 2007 году Медалью Галена за лучший фармацевтический продукт награждена компания «Merck&Co.» за препарат Янувия (ситаглиптин)⁸



Адрес: 000 «МСД Фармасьютикалс», Россия, 115093, Москва, ул. Павловская, д. 7, стр. 1, БЦ «Павловский»
Тел: +7 495 916-71-00; факс: +7 495 916-70-94; www.msd.ru DIAB-1173008-0008 02.2016

Реклама

Янумет®
(ситаглиптин/метформин, MSD)

1 раз в день
Янувия®
(ситаглиптин, MSD)



- glycemic control in noninsulin-dependent diabetes mellitus // *Calcif. Tissue Int.* 1998. Vol. 63. № 2. P. 107–111.
13. Bjørgaas M., Haug E., Johnsen H.J. The urinary excretion of deoxypyridinium cross-links is higher in diabetic than in nondiabetic adolescents // *Calcif. Tissue Int.* 1999. Vol. 65. № 2. P. 121–124.
 14. Barrett-Connor E., Kritz-Silverstein D. Does hyperinsulinemia preserve bone? // *Diabetes Care.* 1996. Vol. 19. № 12. P. 1388–1392.
 15. Dennison E.M., Syddall H.E., Aihie Sayer A. et al. Type 2 diabetes mellitus is associated with increased axial bone density in men and women from the Hertfordshire Cohort Study: evidence for an indirect effect of insulin resistance? // *Diabetologia.* 2004. Vol. 47. № 11. P. 1963–1968.
 16. Leiding-Bruckner G., Ziegler R. Diabetes mellitus – a risk for osteoporosis? // *Exp. Clin. Endocrinol. Diabetes.* 2001. Vol. 109. Suppl. 2. P. S493–514.
 17. Yamagishi S. Role of advanced glycation end products (AGEs) in osteoporosis in diabetes // *Curr. Drug Targets.* 2011. Vol. 12. № 14. P. 2096–2102.
 18. Li C.I., Liu C.S., Lin W.Y. et al. 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. Vol. 30. № 7. P. 1338–1346.
 19. Raskin P., Stevenson M.R., Barilla D.E., Pak C.Y. The hypercalciuria of diabetes mellitus: its amelioration with insulin // *Clin. Endocrinol. (Oxf.)*. 1978. Vol. 9. № 4. P. 329–335.
 20. Buteau J., El-Assaad W., Rhodes C.J. et al. Glucagon-like peptide-1 prevents beta cell glucolipototoxicity // *Diabetologia.* 2004. Vol. 47. № 5. P. 806–815.
 21. Henriksen D.B., Alexandersen P., Bjarnason N.H. et al. Role of gastrointestinal hormones in postprandial reduction of bone resorption // *J. Bone Miner. Res.* 2003. Vol. 18. № 12. P. 2180–2189.
 22. Саприна Т.В., Тимохина Е.С., Мусина Н.Н. и др. Панкреатические и экстрапанкреатические эффекты инкретинов и перспективы изучения энтероинсулярной гормональной системы у беременных женщин при гестационном нарушении углеводного обмена // *Бюллетень сибирской медицины.* 2013. Т. 12. № 3. С. 132–147.
 23. Yamada C., Yamada Y., Tsukiyama K. et al. The murine glucagon-like peptide-1 receptor is essential for control of bone resorption // *Endocrinology.* 2008. Vol. 149. № 2. P. 574–579.
 24. Glorie L., D'Haese P.C., Verhulst A. Boning up on DPP4, DPP4 substrates, and DPP4-adipokine interactions: Logical reasoning and known facts about bone related effects of DPP4 inhibitors // *Bone.* 2016. Vol. 92. P. 37–49.
 25. Bollag R.J., Zhong Q., Ding K.H. et al. Glucose-dependent insulinotropic peptide is an integrative hormone with osteotropic effects // *Mol. Cell. Endocrinol.* 2001. Vol. 177. № 1–2. P. 35–41.
 26. Zofková I. Drug induced osteoporosis // *Vnitr. Lek.* 2013. Vol. 59. № 1. P. 59–63.
 27. Rajpathak S.N., Fu C., Brodovicz K.G. et al. Sulfonylurea use and risk of hip fractures among elderly men and women with type 2 diabetes // *Drugs Aging.* 2015. Vol. 32. № 4. P. 321–327.
 28. Inzucchi S.E., Bergenstal R.M., Buse J.B. et al. Management of hyperglycemia in type 2 diabetes, 2015: a patient-centered approach: update to a position statement of the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes // *Diabetes Care.* 2015. Vol. 38. № 1. P. 140–149.
 29. Zhen D., Chen Y., Tang X. Metformin reverses the deleterious effects of high glucose on osteoblast function // *J. Diabetes Complications.* 2010. Vol. 24. № 5. P. 334–344.
 30. Choi H.J., Park C., Lee Y.K. et al. Risk of fractures and diabetes medications: a nationwide cohort study // *Osteoporos. Int.* 2016. Vol. 27. № 9. P. 2709–2715.
 31. Monami M., Dicembrini I., Antenore A., Mannucci E. Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors and bone fractures: a meta-analysis of randomized clinical trials // *Diabetes Care.* 2011. Vol. 34. № 11. P. 2474–2476.
 32. Green J.B., Bethel M.A., Armstrong P.W. et al. Effect of sitagliptin on cardiovascular outcomes in type 2 diabetes // *N. Engl. J. Med.* 2015. Vol. 373. № 3. P. 232–242.
 33. Majumdar S.R., Josse R.G., Lin M., Eurich D.T. Does sitagliptin affect the rate of osteoporotic fractures in type 2 diabetes? Population-based cohort study // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2016. Vol. 101. № 5. P. 1963–1969.

Antidiabetic Drugs' Influence on Bone Remodeling

A.M. Mkrtumyan, L.V. Yegshatyan

A.I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry

Contact person: Ashot Musaelovich Mkrtumyan, vagrashot@mail.ru

The article examines various metabolic disturbances observing in diabetes and leading to changes in bone remodeling.

Besides the main mechanisms – insulin deficiency and glucosetoxicity – the choice of oral glucose-lowering drugs is of great importance in the development of pathologies of bone tissue in diabetes mellitus type 2.

Lately the regulation of bone metabolism with incretins was actively discussed. In this regard, of particular interest are drugs from the group of incretin agonists, in particular sitagliptin (Januvia).

Key words: osteoporosis, bone metabolism, diabetes mellitus, incretins, dipeptidyl peptidase 4 inhibitors, sitagliptin