

УДК: 616.37:616.71-007.234-07

Сафарова Саин Саттар

кандидат медицинских наук, доцент,
Азербайджанский медицинский университет

sainsafarova@gmail.com

Sain S. Safarova

Azerbaijan Medical University, Department of Internal Diseases III

sainsafarova@gmail.com

**Прогностическая ценность маркеров костного ремоделирования при
диабетической остеопатии:
связь между костными изменениями и диабетом**

**Prognostic value of bone turnover markers in diabetic osteopathy:
A link between bone events and diabetes**

***Аннотация.** В статье представлены результаты скрининга изменений морфологии костной ткани при сахарном диабете 2 типа. Проведено обследование 137 больных СД 2 типа, с изучением маркеров ремоделирования кости и результатов рентгеновской абсорбциометрии (DXA). Результаты исследования продемонстрировали, что маркеры костного ремоделирования указывают на увеличение резорбции кости пациентов с СД2 в сравнении с контрольной группой. Анализ данных денситометрии указывает на отсутствие значимых различий в МПК между пациентами с СД2 и контролем. Однако, исследование показало значимые гендерные различия связанные с риском переломов кости, которые должны быть дополнительно изучены. Связь между длительностью СД2 и уменьшением МПК, наиболее выраженная у мужчин в возрасте до 50 лет.*

***Ключевые слова:** сахарный диабет, маркеры костного метаболизма.*

***Abstract.** The article presents the results of screening for changes in the structural and functional state of bone tissue in type 2 diabetes. At 137 patients with type 2 diabetes was to investigate the bone turnover markers and X-ray absorptiometry (DXA) results. The results of the study demonstrated that markers of bone remodeling indicate an increase in bone resorption in patients with type 2 diabetes compared with the control group. The analysis of densitometry data indicates the absence of significant differences in BMD between patients with T2DM and control. However, the study showed significant gender differences associated with the risk of bone fractures, which should be further studied. The relationship between the duration of T2DM and a decrease in BMD, most pronounced in men under the age of 50 years.*

***Keywords:** diabetes mellitus, bone turnover markers*

Введение.

Социально значимым осложнением сахарного диабета является остеопения, повышающая риск переломов из-за снижения прочности и качества кости, приводящая к высокому уровню инвалидизации и смертности [1]. По данным статистики, во всем мире происходит более 9 миллионов остеопоротических переломов в год. Частота переломов тазобедренного сустава у лиц с сахарным диабетом 1 типа (СД1) составила 383 на 100 тыс., что в шесть раз выше, чем частота перелома шейки бедра в общей популяции, не страдающей диабетом. Соотношение риска перелома позвонков у пациентов с сахарным диабетом 2 типа (СД2), по статистическим данным, у женщин выше на 1,86, а у мужчин на 4,73 в сравнении с общей популяцией [8].

При СД1 в результате дефицита инсулина, формирование костной ткани замедляется, в то время, как резорбция костной ткани относительно ускоряется, приводя к снижению плотности костной массы, нарушению минерализации и костной микроархитектоники [5]. Изменения метаболизма костной ткани у больных СД2, происходят несколько иначе [9]. У лиц с СД2 риск развития переломов позвонков, бедер и других костей на 10-30% выше, чем у пациентов без диабета, сопоставимых по возрасту [4]. Потеря костной массы при этом, отчасти связана с возрастом, что делает риск выше в гериатрической популяции (≥ 65 лет). Риск остается высоким даже после корректировки факторов, способствующих падению, таких как сенсомоторный дефицит и нейропатия [2, 6]. Однако парадокс низко травматических переломов, возникающих при СД2, заключается в том, что данные по минеральной плотности костной ткани (МПК) у преобладающего числа больных СД2, в большинстве опубликованных исследований, свидетельствуют о ее повышении, подобно тому, что отмечается у тучных субъектов, но при этом, несмотря на относительно повышенную МПК, наблюдается снижение качества кости, ее микро- и макроархитектоники [3, 5]. Это затрудняет надлежащий скрининг у данной категории больных с высоким риском развития переломов.

Последние исследования показывают, что у больных сахарным диабетом на костный метаболизм влияет совпадение многих факторов, таких как гиперинсулинемия, ожирение, а также факторы, которые приводят к усилению резорбции кости [7]. Важное значение в сохранении костной массы у больных сахарным диабетом приписывается хорошему контролю гликемического профиля [8].

Целью данного исследования является выявление наиболее информативных биохимических маркеров у пациентов при сахарном диабете 2 типа, характеризующих изменения метаболических процессов в костной ткани.

Материалы и методы.

В исследование были включены 137 пациентов с СД2. Рассматриваемая группа состояла из 85 женщин и 52 мужчин в среднем возрасте $58,4 \pm 0,9$ лет. Средняя продолжительность заболевания составила $8,1 \pm 0,7$ лет. Контрольную группу составили 82 здоровых лиц среднего возраста $57,9 \pm 0,9$ лет

сопоставимые по возрасту и полу в исследуемой группой. Параметры фосфорно-кальциевого обмена оценивались по концентрации ионизированного кальция (Ca^{2+}) на анализаторе электролитов AVL9180 производства «Roche Diagnostics» (Германия) с использованием реагентов «Roche Diagnostics» и неорганического фосфора (P) в сыворотке крови на биохимическом автоматическом анализаторе «Humalyzer, 2000» наборами «Human» (Германия). Референсные значения Ca^{2+} соответствовали 1,12 – 1,32 mmol/L, значения P^+ составляли 4,3-6,6 mg/dL. Также проводили оценку уровня паратиреоидного гормона (PTH) и витамина D3 (25(OH)D) в крови ферментосвязывающим абсорбентным методом (ELISA) с использованием реагентов «Siemens Healthcare Diagnostics» (Германия). Нормальный диапазон витамина D3 находится между 30-70 ng/L, а ПТГ между 15 – 65 pg/dL. Определяли концентрацию креатинина (с помощью модифицированной кинетической реакции Яффе) и по формуле СКД-ЕPI высчитывали скорость клубочковой фильтрации (СКФ). Для оценки резистентности к инсулину рассчитывался индекс НОМА-IR (Homeostasis Model Assessment of Insulin Resistance) по формуле: $\text{НОМА-IR} = \text{глюкоза натощак (mmol/L)} \times \text{инсулин натощак (\mu\text{U/mL})} / 22,5$. (Норма: 0 - 2,7). Функцию формирования кости изучали по активности общей щелочной фосфатазы (ALP) и содержанию аминоктерминального пропептида проколлагена I типа (PINP) в сыворотке крови. Резорбцию кости определяли по содержанию С-терминального телопептида (b-CTx). Исследование костных маркеров проводили на автоматическом электрохемилюминисцентном анализаторе Cobas e41 с использованием реагентов «RocheDiagnostics» (Германия). Референсный диапазон ALP находится между 50-136 IU/L, PINP между 15-80 ng/L, а b-CTx между 0,158-0,782 ng/L.

Всем пациентам проводили двухэнергетическую рентгеновскую абсорбциометрию (Dual-energy X-ray Absorbtiometry – DXA) (Денситометр DXA, HOLOGIC, модель Discovery QDR 4500A.USA) поясничного отдела позвоночника (L1-L4) и области шейки бедренной кости (ШБ).

Работа выполнена с соблюдением этических норм проведения научных медицинских исследований с участием человека в качестве субъекта, по правилам, разработанным в соответствии с Хельсинкской декларацией и одобрена этическим советом Медицинского университета на клинической базе которого проводилось исследование.

Статистический анализ проводили с использованием программного обеспечения «Biostat Pro_6.2.2.0». Результаты проведенных исследований были статистически проанализированы с использованием основных параметров описательной статистики (среднего арифметического (M) и 95% доверительного интервала для среднего (95% ДИ). Переменные сравнивали по критерию U Манна—Уитни. Корреляция между анализируемыми переменными была оценена с использованием Спирмену (r). Значения считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты исследования.

В таблице 1 представлены характеристики включенных в исследование пациентов.

Таблица 1. Характеристики пациентов с сахарным диабетом 2 типа и контрольной группы, среднее (М) и (95%ДИ)

Показатели	СД2 (n = 137)	Контроль (n = 82)
Возраст, лет	58.4 (57.3-59.5)	55.9 (54.2-57.7)
Пол муж.:жен.	52:85	39:43
ИМТ, кг / м ²	30.0 (29.4-30.6) [*]	28.7 (27.9-29.5)
Длительность СД, лет	8.1 (7.2-8.8)	
НbA1c,%	7.5 (7.2-7.8) ^{*2}	4.9 (4.7-5.0)
НОМА-IR	8,6 (7,5-9,6) ^{*2}	2,8 (2,4-3,1)
Ca ²⁺ , mmol / L	1.07 (1.04-1.08) ^{*3}	1.13 (1.11-1.15)
P ⁺ , mg / dL	5.0 (4.8-5.2)	5.1 (4.9-5.2)
Альбумин, g / dL	4.3 (4.1-4.4) [*]	4.5 (4.3-4.6)
СКФ, mL/min/1.73	88.5 (85.4-91.5) [*]	95.2 (91.8-98.6)
ПТГ, pg / dL	51.69 (48.82-54.56) [*]	45.09 (40.38-49.79)
Вит. D ₃ , ng / mL	25.12 (22.98-27.28) [*]	30.41 (26.95-33.86)
ALP, IU / L	122.2 (116.2-128.1)	123.5 (113.8-133.2)
P1NP, ng / mL	42.08 (39.81-44.35)	47.09 (42.82-51.35)
b -СТх, ng/mL	0.495 (0.456-0.533) [*]	0.424 (0.383-0.466)
T-критерий (L1-L4)	-1.08 (-1.3; -0.8)	-0.73 (-1.1; -0.3)
T-критерий (ШБ)	-1.12 (-1.3; -0.8)	-0.64 (-1.0; -0.2)

* - $p < 0,05$; ^{*2} - $p < 0,005$; ^{*3} - $p < 0,001$ в сравнении с контрольной группой;

Результаты анализов не показали статистически значимой разницы в качестве маркера формирования кости P1NP ($p > 0,05$). Среднее значение маркера резорбции кости b-СТх у пациентов с диабетом были в пределах референсных, но значимо выше ($p < 0,05$) в сравнении с контрольными. Повышение уровня b-СТх было выявлено у 34 больных СД2, что составляет 25% от всех пациентов с СД2. Женщин среди них выявлено 76% (26 пациенток), мужчин - 24% (8 пациентов). Результаты анализа показали, что уровень НbA1с у пациентов с диабетом отрицательно коррелирует с маркером формирования кости P1NP: $r = -0,254$, $p = 0,01$. В группе пациентов с СД2 концентрация фосфора в сыворотке крови положительно коррелировала с уровнем глюкозы ($r = -0,262$, $p = 0,01$).

В группе пациентов с СД были выявлены значимые изменения концентрации ионизированного кальция, неорганического фосфора, глюкозы и ПТГ по сравнению с контрольной группой. Наряду с тенденцией к увеличению маркера резорбции кости мы наблюдали увеличение уровня ПТГ ($p < 0,05$) и снижение уровня витамина D3 ($p < 0,001$) по сравнению с контрольной группой. В группе пациентов с СД2 в сыворотке крови концентрация ПТГ положительно коррелировала с уровнем b-СТх ($r = 0,434$, $p = 0,001$) и обратно с уровнем P1NP ($r = -0,327$, $p = 0,002$).

У пациентов с СД2 среднее значение СКФ было статистически достоверно ниже значений контрольной группы ($p < 0,05$). Установлена положительная корреляция между уровнем P1NP и СКФ: $r = 0,184$, $p = 0,03$); также, наблюдалась отрицательная корреляция уровня b-СТх с сывороточным альбумином ($r = -0,387$, $p = 0,001$) и СКФ ($r = -0,203$, $p = 0,01$). Выявлена значимая отрицательная корреляция между сывороточным альбумином с уровнем b-СТх ($r = -0,387$, $p = 0,001$). В нашем исследовании, у пациентов с СД2 наблюдались значительные корреляции СКФ с уровнем ПТГ и витамина D3 ($r = -0,213$, $p = 0,04$ и $r = 0,346$, $p = 0,001$). Данные исследования показывают статистически значимую связь концентрации ПТГ у пациентов с СД2 с уровнями Ca^{2+} и витамина D3: $r = -0,357$, $p = 0,003$ и $r = -0,364$, $p = 0,001$. У пациентов с СД2 уровень ПТГ в сыворотке также был связан с индексом НОМА-IR ($r = -0,273$, $p = 0,01$).

Анализ данных показал, что изученные маркеры формирования кости (ALP, P1NP) ведут себя по-разному: в группе с СД2 уровень ALP сравним со значениями контрольной группы ($p > 0,05$). В то же время гиперфосфатаземия была обнаружена у 40% пациентов с СД2; у мужчин, особенно при продолжительном течении СД, значения ALP были несколько выше, чем у женщин ($p > 0,05$).

По результатам анализа среднего значения Т-критерия изучаемых областей не было получено значимых различий между пациентами с СД2 и группой контроля. Никаких существенных различий в МПК области L1-L4 у женщин СД2 в сравнении с группой контроля, также, не наблюдалось ($-1,26 \pm 0,16$ СД2 vs. $-1,38 \pm 0,26$ контролей, $p > 0,05$), но МПК L1-L4 у мужчин была статистически значимо ниже ($-0,84 \pm 0,17$ СД2 vs. $-0,08 \pm 0,25$ контроля, $p < 0,05$); МПК шейки бедренной кости показала статистически значимо более низкие значения как у женщин ($-1,27 \pm 0,15$ СД2 vs. $-0,83 \pm 0,23$ контроля, $p < 0,05$), так и у мужчин ($-0,83 \pm 0,16$ СД2 vs. $-0,28 \pm 0,29$ контроля, $p < 0,05$) по сравнению с таковыми у контрольной группы. У пациентов с диабетом МПК L1-L4 показала значительную отрицательную корреляцию с уровнем b-СТх ($r = -0,231$, $p = 0,02$) и значительную положительную корреляцию с С-пептидом ($r = 0,346$, $p = 0,02$). У мужчин с диабетом 2 типа была обнаружена корреляция между Т-критерием поясничного отдела позвоночника и ИМТ: $r = 0,314$, $p = 0,04$. Также выявлена зависимость между длительностью СД2 и уменьшением МПК области L1-L4, наиболее выраженная у мужчин в возрасте до 50 лет: $r = -0,510$, $p = 0,01$.

Обсуждение.

Проведенное исследование показало относительное повышение концентрации b-СТх в сыворотке крови у пациентов с сахарным диабетом 2 типа, что указывает на резорбтивную активность кости. Это наблюдение свидетельствует о незначительном повышении остеолиза в рассматриваемой группе больных, который может сопровождаться нормальной или слегка пониженной минеральной плотностью костной ткани и отражает повышенный риск переломов кости, что согласуется с данными ряда исследований [5, с.8]. Исследования ряда авторов, также показывают, что процессы резорбции костной ткани у больных сахарным диабетом 2 типа в большинстве случаев находятся в пределах референсных значений [1] или несколько увеличены по сравнению со снижением процессов образования костной ткани [8, с.10], и только в небольшом числе случаев она может быть уменьшена [2, с7]. Незначительное снижение уровня P1NP в сыворотке крови при СД типа 2 может быть связано с ингибированием функции остеобластов из-за нарушения секреции инсулина и повышения резистентности к инсулину [10]. По мере увеличения продолжительности диабета наблюдалось снижение уровня маркеров формирования из-за индуцированного гипергликемией ингибирования остеобластической функции. Очевидно, повышение уровня глюкозы в крови подавляет костеобразование и увеличивает маркеры резорбцию кости при СД2, что согласуется с выводами сделанными Achemlal и соавт. [1]. Снижение оборота кости у больных сахарным диабетом 2 типа с уменьшением образования костной ткани и увеличение резорбции костной ткани, которая проявляется низкой концентрацией P1NP и относительно повышенной концентрацией b-СТх была показана Gilbert и др. [4]. Другие исследователи также наблюдали значительное уменьшение активности щелочной фосфатазы в качестве маркера формирования костной ткани, у пациентов с сахарным диабетом 2 типа [10]. В нашем исследовании не было обнаружено значимых различий в значениях ALP. Также, следует подчеркнуть роль контроля уровня гликемии в поддержании костной массы при диабете. Данные подтверждают, что нарушения формирования костной ткани, в основном, наблюдается у пациентов с плохо контролируемым диабетом. Исследования указывают на то, что конечные продукты гликолиза подавляют функцию остеобластов [5,7]. Puspitasari и др. [8] показали, что восстановление метаболического контроля сахарного диабета в течение короткого времени приводит к ингибированию костной резорбции и стабилизации минеральной плотности костной ткани. Другие авторы наблюдали отрицательную корреляцию между концентрацией b-СТх и HbA1c, что может свидетельствовать об активации резорбтивных процессов в костной ткани у пациентов с сахарным диабетом 2 типа и об восстановлении метаболических процессов в кости при улучшении метаболического контроля диабета [1]. В нашем исследовании мы не подтвердили эту связь. Концентрация b-СТх в исследуемой группе пациентов была в значительной степени связана с ПТГ ($r = 0,434$, $p = 0,001$), что может косвенно указывать на связь между кальций-фосфорным обменом и увеличением костной резорбции. Эта ассоциация была

замечена и у Yendt и др. [10], который показал положительную корреляцию между ПТГ и клиренсом кальция, МПК и костной массы.

МПК по результатам исследования Т-критерия области L1-L4 была снижена у 44% пациентов с СД2; в области шейки бедренной кости у 36% пациентов. Учитывая данные исследования, важно помнить, что переломы у пациентов с СД2 могут возникать и при высоких значениях МПК [1]. Эти результаты свидетельствуют о том, что костные нарушения и связанные с ними риски переломов являются клинически значимой и часто недооцененной проблемой при сахарном диабете 2 типа.

Результаты исследования продемонстрировали, что содержание маркеров костного метаболизма в сыворотке крови у пациентов с СД2 в сравнении с контрольной группой, свидетельствуют о снижении маркера костеобразования PINP у пациентов с СД2 на 12% в сравнении с группой контроля и повышения маркера костной резорбции b-СТх у 25% пациентов с СД2, из них женщин было в 1,5 раза больше, чем мужчин. Пациенты с СД2 имели более низкие значения b-СТх и относительно более высокий уровень PINP, что отражает меньшую выраженность изменений метаболизма костной ткани, независимо от возраста и продолжительности заболевания. МПК по результатам исследования Т-критерия области L1-L4 была снижена у 44% пациентов с СД2; в области шейки бедренной кости у 36% пациентов. Эти результаты свидетельствуют о том, что костные нарушения и связанные с ними риски переломов являются клинически значимой и часто недооцененной проблемой при диабете.

Выводы.

Данные анализа маркеров костного ремоделирования указывают на увеличение резорбции кости пациентов с СД2 в сравнении с контрольной группой. Результаты денситометрии указывают на отсутствие значимых различий в МПК между пациентами с СД2 и контролем. Однако исследование показало значимые гендерные различия, связанные с риском переломов кости, которые должны быть дополнительно изучены. Связь, существующая между длительностью СД2 и уменьшением МПК, наиболее выражена у мужчин в возрасте до 50 лет.

Литература/Literature

1. Achemlal L., Tellal S., Rkiouak F., Nouijai A., Bezza A., Derouiche E. M., et al. Bone metabolism in male patients with type 2 diabetes // *Clin. Rheumatol.*, 2005, N24, pp. 493–496.

2. Bass E., French D. D., Bradham D. D. A National Perspective of Medicare Expenditures for Elderly Veterans with Hip Fractures // *Journal of the American Medical Directors Association*, 2008, N2 (vol. 9), pp. 114–119.

3. Farr J.N., Khosla S. Determinants of bone strength and quality in diabetes mellitus in humans // *Bone*, 2016, N82, pp. 28–34.

4. Gilbert M. P., Pratley R. E. The impact of diabetes and diabetes medications on bone health // *Endocrine Reviews*, 2015, N2 (vol. 36), pp. 194–213.

5. Johnston S.S., Conner C., Aagren M., Ruiz K., Bouchard J. Association between hypoglycaemic events and fall-related fractures in Medicare-covered

patients with type 2 diabetes // Diabetes, Obesity and Metabolism, 2012, N7 (vol. 14), pp. 634–643.

6. Kulkarni S.V., Meenatchi S., Reeta R., Ramesh R., Srinivasan A.R., Lenin C. *Association of Glycemic Status with Bone Turnover Markers in Type 2 Diabetes Mellitus // International Journal of Applied and Basic Medical Research, 2017, N4 (vol. 7), pp. 247-251.*

7. Pramojanee S.N., Phimphilai M., Chattipakorn N., Chattipakorn S.C. *Possible roles of insulin signaling in osteoblasts // Endocrine Research, 2014, N4 (vol. 39), pp. 144–151.*

8. Puspitasari, M., Purnamasari, D., Setyohadi, B., & Isbagio, H. *Bone Metabolism and Fracture Risk in Diabetes Mellitus // Journal of the ASEAN Federation of Endocrine Societies, 2017, N2 (vol. 32), pp. 90.*

9. Shetty S., Kapoor N., Bondu J.D., Thomas N., Paul T.V. *Bone turnover markers: Emerging tool in the management of osteoporosis // Indian Journal of Endocrinology and Metabolism, 2016, N6 (vol. 20), pp. 846-852.*

10. Yendt E.R., Kovacs K.A., Jones G. *Secondary hyperparathyroidism in primary osteoporosis and osteopenia: optimizing calcium and vitamin D intakes to levels recommended by expert panels may not be sufficient for correction // Clin Endocrinol. (Oxf), 2008, N6 (vol. 69), pp. 855-63.*