

Бардымова Т.П.¹, Мистьяков М.В.¹, Сеурко О.В.²

МАРКЕРЫ КОСТНОГО МЕТАБОЛИЗМА У ЖЕНЩИН В ПОСТМЕНОПАУЗАЛЬНОМ ПЕРИОДЕ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2-ГО ТИПА

¹ Иркутская государственная медицинская академия последипломного образования – филиал
ФГБОУ «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования»
Минздрава России, Иркутск, Россия

² ОГБУЗ «Иркутская городская поликлиника № 4», Иркутск, Россия

Цель работы: изучить содержание маркёров костного метаболизма у женщин с сахарным диабетом (СД) 2-го типа в постменопаузальном периоде. Обследовано 28 женщин, из них 15 – с СД 2 типа и 13 – контрольной группы. Определялись уровни ионизированного кальция, 25-ОН витамина D, остеокальцина, N-терминального пропептида проколлагена 1-го типа, C-концевых телопептидов коллагена 1 типа. Представлена оценка потребления кальция. Показано существенное снижение маркёров остеосинтеза и остеорезорбции у больных СД 2 типа относительно показателей контрольной группы.

Ключевые слова: сахарный диабет, остеопороз, недостаточность/дефицит витамина D, FRAX

MARKERS OF BONE METABOLISM IN POSTMENOPAUSAL WOMEN WITH TYPE 2 DIABETES MELLITUS

Bardymova T.P.¹, Mistyakov M.V.¹, Seurko O.V.²

¹ Irkutsk State Medical Academy of Postgraduate Education – Branch Campus of the Russian Medical
Academy of Continuing Professional Education, Irkutsk, Russia

² Irkutsk Municipal Polyclinic № 4, Irkutsk, Russia

According to the World Health Organization experts, the prevalence of diabetes is ahead of the most pessimistic forecasts and has already acquired the character of non-infectious epidemic in the world. Furthermore, today there is a tendency not only to the increase in the incidence of type 2 diabetes, but to the prevalence of comorbid conditions, including osteoporosis and osteopenia. In turn, in recent decades, osteoporosis is one of the most widespread and socially significant diseases, in all countries without exception its frequency in recent decades has been steadily increasing particularly among postmenopausal women. At the same time, a special state of bone metabolism in patients with type 2 diabetes is marked. The paper presents the study results of the content of the markers of bone metabolism in postmenopausal women with type 2 diabetes. Twenty-eight women, 15 of them with type 2 diabetes and 13 – in the control group were examined. The levels of ionized calcium, 25-OH vitamin D, osteocalcin, N-terminal propeptide of type 1 procollagen C-terminal telopeptides of type 1 collagen were determined. We also estimated the average daily calcium intake in women with type 2 diabetes. A substantial reduction in markers of bone metabolism, reflecting fixation processes, due to lower markers characterizing osteoresorption in patients with type 2 diabetes relative to the control group was determined. The findings raise the question of further studies of the mechanisms of formation of bone metabolism disorders in conditions of hyperglycemia.

Key words: diabetes mellitus, osteoporosis, insufficiency/deficiency of vitamin D, FRAX

В последние годы отмечается значительный рост заболеваемости сахарным диабетом (СД) в большинстве стран [1]. По прогнозам Международной федерации диабета (IDF), к 2035 г. количество больных СД в мире приблизится к 592 млн, преимущественно за счёт СД 2 типа. По данным Государственного регистра больных СД, на 1 января 2016 г. в РФ зарегистрировано 4,094 млн больных СД. СД 2 типа чаще встречается у женщин в возрасте старше 40 лет [10]. Остеопороз (ОП) относится к одним из распространённых заболеваний. В среднем ОП встречается у каждой третьей женщины в постменопаузе [9]. Как известно, риску остеопоротических переломов подвержены около 40 % женщин [4]. Распространённость ОП в России у женщин старше 50 лет составляет 34 %, частота остеопении – 43 % [2, 3]. Исследованиями установлены разнонаправленные характеристики показателей процессов минерализации костной ткани у пациентов с СД 2 типа [7, 12, 13, 14]. Показано, что снижение минеральной плотности костной ткани (МПК) клинически про-

является повышением риска развития переломов при СД 2 типа [5, 11].

Широкая распространённость СД 2 типа среди женщин в старшей возрастной группе, одновременно относящихся и к группе высокого риска по ОП, свидетельствует о необходимости дальнейшего изучения вопросов, связанных с определением маркёров костного метаболизма у пациенток с диабетом.

Цель работы: изучить состояние костного метаболизма у женщин, больных СД 2 типа, в постменопаузальном периоде.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В работе представлены результаты обследования 28 женщин. Группу больных СД 2 типа составили 15 женщин, средний возраст которых – 59 (55–62) лет, длительность СД 2 типа – 9 (4–11) лет. В контрольную группу вошли 13 женщин аналогичного возраста. Использовались критерии включения: женский пол; возраст 50–65 лет, наличие диагностированного СД 2 типа; отсутствие тяжёлых осложнений диабета,

серьёзных сердечно-сосудистых событий; состояние постменопаузы.

Забор венозной крови проводили утром натощак. Уровни остеокальцина, С-концевых телопептидов коллагена I типа (β -Cross Laps), N-терминального пропептида проколлагена 1-го типа (P1NP) определяли электрохемилюминесцентным иммуноанализом (анализатор Cobas 601); показатель ионизированного кальция (Ca) – ионселективным методом (анализатор Konelab PRIME 30); содержание 25(OH) витамина D – иммуноферментным методом (анализатор Architect i2000). Исследование маркёров костного метаболизма проводилось в лаборатории ООО «ИНВИТРО». Для оценки риска развития ОП использован метод прогнозирования вероятности остеопоротических переломов FRAX. В работе с больными соблюдались этические принципы, предъявляемые Хельсинкской декларацией Всемирной медицинской ассоциации (World Medical Association Declaration of Helsinki (1964, 2000 ред.)).

Анализ данных проводили с помощью современных пакетов прикладных программ по статистическому анализу. Количественные значения признаков представлены как медианы и (Q_{25} – Q_{75}) интерквартильный интервал. Вариационные ряды сравнивались по критерию Манна – Уитни, основанному на сопоставлении средних значений в двух или нескольких группах. Выбранный критический уровень значимости составил $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Проведённый анализ показал, что у женщин, больных СД 2 типа, наблюдалось снижение β -Cross Laps 0,341 (0,187–0,504) нг/мл, по сравнению с аналогичным показателем контрольной группы – 0,588 (0,298–0,647) нг/мл ($p < 0,05$). β -Cross Laps представляет продукт распада коллагена 1-го типа – белка, составляющего более 90 % органического матрикса кости, и относится к ранним маркёрам ОП. Следовательно, снижение β -Cross Laps у пациенток с СД 2 типа свидетельствует о замедлении резорбтивных процессов в костной ткани и является позитивным фактором. Одновременно в группе больных диабетом женщин наблюдалось снижение уровня остеокальцина (16 (12–19) нг/мл) и P1NP (32,9 (27,5–50,6) нг/мл) относительно показателей контрольной группы (24 (16–28) нг/мл и 62,6 (41,9–73,6) нг/мл соответственно; $p < 0,05$). Остеокальцин отражает метаболическую активность остеобластов костной ткани

и может свидетельствовать об остеосинтезе. Низкое содержание остеокальцина у пациенток с СД 2 типа, скорее всего, является результатом нового синтеза, а не освобождения при остеорезорбции. Известно, что остеокальцин относится к витамин К-зависимым протеинам, а также предполагается его участие в регуляции процессов резорбции [6, 15]. Депрессия остеокальцина у женщин с СД 2 типа в постменопаузальном периоде отражает уровень костного метаболизма в целом и может рассматриваться в качестве прогностического индикатора усиления заболевания костей. Установлено, что P1NP высвобождается в межклеточное пространство и кровоток в процессе образования коллагена 1-го типа и интеграции в матрикс костной ткани. P1NP, наряду с остеокальцином, является маркёром, отражающим активность формирования костной ткани. Снижение показателя P1NP в группе СД может отражать скорость синтеза органического матрикса кости, так как основа представлена преимущественно коллагеном 1-го типа, который образуется из проколлагена 1-го типа, синтезирующегося фибробластами и остеобластами [8].

Показатели 25-ОН витамина D и ионизированного кальция у женщин, больных СД 2 типа, были на уровне соответствующих показателей контрольной группы ($p > 0,05$) (табл. 1).

Проведённый анализ показал, что среднесуточное потребление кальция пациентками с СД 2 типа составляло 642 (546–872) мг и не отличалось от показателя потребления кальция женщинами контрольной группы (639 (486–768) мг). По результатам предварительного анализа среднесуточное потребление кальция женщинами с СД 2 типа и контрольной группы было ниже рекомендованных Российской ассоциацией эндокринологов и Российской ассоциацией по остеопорозу норм (1000–1200 мг/сут). Возможно, низкое потребление кальция может способствовать отсутствию изменений 25-ОН витамина D и ионизированного Ca при сравнительном анализе групп.

Таким образом, у женщин, больных СД 2 типа, в постменопаузальном периоде установлено снижение маркёров костного метаболизма, отражающих процессы остеосинтеза, на фоне снижения маркёров, характеризующих остеорезорбцию, относительно контрольной группы. Полученные результаты могут свидетельствовать о замедлении процессов обновления костной ткани и ремоделирования у женщин в постменопаузальном периоде с СД 2 типа.

Таблица 1
Сравнительная характеристика показателей костного метаболизма у женщин с СД 2 типа и женщин контрольной группы

Показатель	СД 2 типа (n = 15)	Контрольная группа (n = 13)	p
Остеокальцин (нг/мл)	16 (12–19)	24 (16–28)	0,029
P1NP (нг/мл)	32,9 (27,5–50,6)	62,6 (41,9–73,6)	0,017
β -Cross Laps (нг/мл)	0,341 (0,187–0,504)	0,588 (0,298–0,647)	0,037
25-ОН витамин D (нг/мл)	22 (19–30)	19 (16–25)	0,217
Кальций ионизированный (ммоль/л)	1,15 (1,10–1,18)	1,13 (1,12–1,15)	0,387

ЛИТЕРАТУРА
REFERENCES

1. Колесникова Л.И., Бардымова Т.П., Петрова В.А., Долгих М.И., Даренская М.А., Гребёнкина Л.А., Натяганова Л.В. Этнические особенности липидного и углеводного обменов у больных сахарным диабетом 1 типа // Бюллетень ВСНЦ СО РАМН. – 2006. – № 1. – С. 127–130.

Kolesnikova LI, Bardymova TP, Petrova VA, Dolgikh MI, Darenskaya MA, Grebyonkina LA, Natiyaganova LV. (2006). Ethnic aspects in lipid and carbohydrate metabolism in patients with diabetes mellitus type 1 [Etnicheskie osobennosti lipidnogo i uglevodnogo obmenov u bol'nykh sakharnym diabetom 1 tipa]. *Bulleten' Vostochno-Sibirskogo nauchnogo centra*, (1), 127-130.

2. Лесняк О.М. Аудит состояния проблемы остеопороза в странах восточной Европы и Центральной Азии 2010 // Остеопороз и остеопатии. – 2011. – № 2. – С. 3–6.

Lesnyak OM. (2011). Audit of osteoporosis problem in Eastern Europe and Central Asia in 2010 [Audit sostoyaniya problemy osteoporoza v stranakh vostochnoy Evropy i Tsentral'noy Azii 2010]. *Osteoporoz i osteopatii*, (2), 3-6.

3. Мокрышева Н.Г., Рожинская Л.Я. Современный взгляд на эффективность терапии постменопаузального остеопороза. Инновационные препараты таргетной терапии // Остеопороз и остеопатии. – 2013. – № 1. – С. 29–33.

Mokrysheva NG, Rozhinskaya LY. (2013). Modern view on the effectiveness of postmenopausal osteoporosis therapy. Innovative targeted therapy drugs [Sovremennyy vzglyad na effektivnost' terapii postmenopauzal'nogo osteoporoza. Innovatsionnye preparaty targetnoy terapii]. *Osteoporoz i osteopatii*, (1), 29-33.

4. Рожинская Л.Я. Современные стратегии профилактики и лечения постменопаузального остеопороза // Медицинский совет. – 2012. – № 7. – С. 20–23.

Rozhinskaya LY. (2012). Modern strategies for prevention and treatment of postmenopausal osteoporosis [Sovremennye strategii profilaktiki i lecheniya postmenopauzal'nogo osteoporoza]. *Meditinskiy sovet*, (7), 20-23.

5. Barrera G, Bunout D, Gattás V, de la Maza MP, Leiva L, Hirsch S. (2004). A high body mass index protects against femoral neck osteoporosis in healthy elderly subjects. *Nutrition*, 20 (9), 769-771.

6. Body JJ, Bergmann P, Boonen S, Boutsen Y, Devogelaer JP, Goemaere S, Kaufman JM, Rozenberg S, Reginster JY. (2005). Evidence-based guidelines for the treatment of postmenopausal osteoporosis: a consensus document of the Belgian Bone Club. *Osteoporosis Int.*, 16 (3), 1657-1680.

7. Dresner-Pollak R, Parker RA, Poku M, Thompson J, Seibel MJ, Greenspan SL (1996). Biochemical markers of bone turnover reflect femoral bone loss in elderly women. *Calcified Tissue Int.*, 59 (5), 328-333.

8. Garnero P, Sornay-Rendu E, Duboeuf F, Delmas PD. (1999). Markers of bone turnover predict postmenopausal forearm bone loss over 4 years: The OFELY Study. *J. Bone Miner. Res.*, 14 (9), 1614-1621.

9. Hansen MA, Overgaard K, Riis BJ, Christiansen C. (1991). Role of peak bone mass and bone loss in postmenopausal osteoporosis: 12-year study. *BMJ*, (303), 961-964.

10. IDF Diabetes atlas. Available at: <http://www.idf.org/sites/default/files/attachments/Atlas-poster-RU.pdf> (date of access 01.10.2016).

11. Rosen CJ, Bouxsein ML. (2006). Mechanisms of disease: is osteoporosis the obesity of bone? *Nat. Clin. Pract. Rheumatol.*, 2 (1), 35-43.

12. Ross P, Knowlton W. (1998). Rapid bone loss is associated with increased levels of biochemical markers. *J. Bone Miner. Res.*, 13 (2), 297-302.

13. Schousboe JT, Bauer DC, Nyman JA, Kane RL, Melton LJ, Ensrud KE. (2006). Potential for bone turnover markers to cost-effectively identify and select postmenopausal osteopenic women at high risk of fracture for bisphosphonate therapy. *Osteoporosis Int.*, 18 (2), 201-210.

14. Vestergaard P. (2007). Discrepancies in bone mineral density and fracture risk in patients with type 1 and type 2 diabetes – a meta-analysis. *Osteoporosis Int.*, 18 (4), 427-444.

15. Yoshizawa T. (2016). Osteocalcin and osteonetwork. *Clin. Calcium*, 26 (8), 1149-1156.

Информация об авторах
Information about the authors

Бардымова Татьяна Прокопьевна – доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой эндокринологии Иркутской государственной медицинской академии последипломного образования – филиала ФГБОУ «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России (664079, г. Иркутск, мкр. Юбилейный, 100; тел.: (3952) 46-71-30; e-mail: tpbardymova@mail.ru)

Bardymova Tatyana Prokopyevna – Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of the Department of Endocrinology of Irkutsk State Medical Academy of Postgraduate Education – Branch Campus of the Russian Medical Academy of Continuing Professional Education (664049, Irkutsk, Yubileiniy, 100; tel.: (3952) 46-71-30; e-mail: tpbardymova@mail.ru)

Мистяков Максим Викторович – ассистент кафедры эндокринологии Иркутской государственной медицинской академии последипломного образования – филиала ФГБОУ «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России (e-mail: mrdrx@mail.ru)

Mistyakov Maksim Viktorovich – Teaching Assistant at the Department Of Irkutsk State Medical Academy of Postgraduate Education – Branch Campus of the Russian Medical Academy of Continuing Professional Education (e-mail: mrdrx@mail.ru)

Сеурко Ольга Викторовна – врач-эндокринолог ОГБУЗ «Иркутская городская поликлиника № 4» (664058, г. Иркутск, мкр. Первомайский, 23а; e-mail: oseurko@mail.ru)

Seurko Olga Viktorovna – Endocrinologist at Irkutsk Municipal Polyclinic № 4 (664058, Irkutsk, Pervomayskiy, 23a; e-mail: oseurko@mail.ru)