

## МЕТАБОЛИЗМ КОСТНОЙ ТКАНИ У ЖЕНЩИН С АУТОИММУННЫМ И НЕИММУННЫМ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ

Белорусская медицинская академия последипломного образования

В статье представлены результаты собственных исследований минеральной плотности костной ткани у женщин с сахарным диабетом 1 и 2 типа, находящихся в постменопаузе, а также оценка специфического лечения остеопороза у лиц с данной патологией.

**Ключевые слова:** сахарный диабет 1 тип и 2 тип, минеральная плотность костной ткани, постменопауза.

**O. V. Zabarovskaya**

### **BONE METABOLISM IN WOMEN WITH AUTOIMMUNE AND NON-IMMUNE DIABETES MELLITUS**

This article presents the data of own research for bone mineral density in postmenopausal women with diabetes mellitus type 1 and type 2 and results of their osteoporotic treatment.

**Key words:** diabetes mellitus type 1 and type 2, bone mineral density, postmenopause.

Не вызывает сомнений негативное влияние также сопутствующих аутоиммунных и провоспалительных механизмов, наблюдаемых при сахарном дефицита инсулина на костную ткань (КТ), а

Таблица 1. Базовая характеристика исследуемых групп женщин

Параметр	Группы женщин			p
	СД 1 типа (n = 24) Me [P25; P75]	СД 2 типа (n = 27) Me [P25; P75]	Контроль (n = 36) Me [P25; P75]	
Возраст, лет	54 [48;59]	54,8[52; 60]	52,5 [48,5; 57,5]	> 0,05 <sup>1</sup>
Пременопауза Менопауза, n (%)	6/24 (25%) 18/24 (75%)	0/27 (0%) 27/27 (100%)	9/36 (25,0%) 27/36 (75,0%)	> 0,05 <sup>2</sup>
Длительность менопаузы, лет	7,0 [4;10]	7,0 [4;10]	5 [3; 11]	> 0,05 <sup>1</sup>
Рост, см	163 [157; 166]	159 [154; 163]	163 [159; 167]	> 0,05 <sup>1</sup>
Масса тела, кг	72 [61; 87]	84 [72; 90]	81,0 [71; 92]	> 0,05 <sup>2</sup>
ИМТ, кг/м <sup>2</sup>	27,7 [23,9; 32,4]	33,8 [28,3; 37,6]	30,8 [27,3; 34,4]	H = 8,81 СД1-СД2 = 0,009 <sup>1</sup>

диабете 1 типа (СД 1 типа) [1 – 3]. Однако данные о состоянии минеральной плотности костной ткани (МПК) при сахарном диабете 2 типа (СД 2 типа) противоречивы. Так, в патогенезе развития СД 2 типа выделяют синдром инсулинорезистентности с гиперинсулинемией (неиммунный сахарный диабет). Клинические данные указывают на увеличение МПК, повышение плотности КТ у женщин в постменопаузе с высоким уровнем эндогенного инсулина [4]. Другие исследования сообщают о наличии сниженных показателей МПК у этой категории женщин [5 – 8]. Последующее прогрессирование дисфункции бета-клеток приводит к абсолютному дефициту инсулина, что требует назначения экзогенного инсулина (базис – болюсного режима инсулинотерапии) в среднем через 7-9 лет от постановки диагноза [9 – 11]. Таким образом, представляет интерес оценка МПК у лиц с СД 2 типа, находящихся на базис-болюсном режиме инсулинотерапии.

**Целью** исследования явилось изучение метаболизма костной ткани у женщин постменопаузального периода с сахарным диабетом 1 типа и сахарным диабетом 2 типа, получающим базис – болюсную инсулинотерапию.

#### Материал и методы

На базе УЗ «Городского эндокринологического диспансера» г. Минска, а также ГУ «Республиканского центра медицинской реабилитации и бальнеолечения» выполнено проспективное исследование, в ходе которого обследовано 24 женщины с сахарным диабетом 1 типа и 27 пациенток с сахарным диабетом 2 типа, получающих базис – болюсную инсулинотерапию в возрасте от 45 до 65 лет. Группу

контроля составили 36 практически здоровых женщин без эндокринной патологии.

Проведена оценка антропометрических данных (рост, вес, ИМТ) и определение биохимических параметров: показателей общего (Са) и ионизированного (Са<sup>2+</sup>) кальция, липидного обмена [общего холестерина (ОХС), холестерина липопротеидов высокой плотности (ХС-ЛПВП), холестерина липопротеидов низкой плотности (ХС-ЛПНП), триглицеридов (ТГ)], тиротропного гормона (ТТГ), свободного тироксина (св.Т4), фоликулостимулирующего (ФСГ) и лютеинизирующего (ЛГ) гормонов, эстрадиола (Э), тестостерона (Т), паратиреоидного гормона (ПТГ), а также маркеров костеобразования – остеокальцина (ОК), и костной резорбции – С-концевой телопептид (СТХ) в сыворотке крови. Минеральную плотность костной ткани оценивали с помощью двойной рентгеновской абсорбциометрии (ДРА). Исследовали МПК (г/см<sup>2</sup>), Т-критерий (T-score) в области поясничного отдела позвоночника (L<sub>1</sub>-L<sub>4</sub>), области шейки бедра (ШБ), проксимального отдела бедра (ПОБ). Для расчета скорости клубочковой фильтрации (СКФ) использовали формулу MDRD.

Статистическую обработку результатов выполняли с помощью программы Statistica 7.0. Данные представлены в виде медианы (Me) и межквартильного размаха [P25; P75]. Для сравнения трех независимых групп по количественным признакам использовали метод Краскела – Уолиса (H), с последующим применением критерия Данна (Q). Для сравнения двух независимых групп использовали U-критерий Манна-Уитни, для зависимых групп – W – критерий Вилкоксона. Для сравнения качественных

Таблица 2. Показатели минеральной плотности костной ткани в исследуемых группах

Параметр	Группы женщин			P
	СД 1 типа (n = 24) Me [P25; P75]	СД 2 типа (n = 27) Me [P25; P75]	Контроль (n = 36) Me [P25; P75]	
МПК (L <sub>1</sub> -L <sub>4</sub> ), г/см <sup>2</sup>	1,049 [0,961; 1,174]	1,093 [0,967; 1,213]	1,221 [1,143; 1,318]	H = 17,81 (0,0001) Q <sub>СД1-К</sub> = 3,73 (<0,001) Q <sub>СД2-К</sub> = 3,37 (0,003)
Т-критерий (L <sub>1</sub> -L <sub>4</sub> )	- 1,2 [-1,9; - 0,15]	- 0,8 [-1,8; 0]	0,2 [-0,4; 1,0]	H = 19,87 (<0,001) Q <sub>СД1-К</sub> = 3,88 (<0,001) Q <sub>СД2-К</sub> = 3,60 (<0,001)
МПК (ШБ), г/см <sup>2</sup>	0,859 [0,783; 0,902]	0,841 [0,793; 0,964]	0,954 [0,888; 1,048]	H = 14,47 (<0,001) Q <sub>СД1-К</sub> = 3,30 (0,003) Q <sub>СД2-К</sub> = 3,09 (0,006)
Т-критерий (ШБ)	- 1 [- 1,65; -0,6]	- 1,2 [- 1,6; 0]	- 0,2 [- 0,75; 0,6]	H = 13,42 (0,001) Q <sub>СД1-К</sub> = 3,17 (0,005) Q <sub>СД2-К</sub> = 2,98 (0,009)
МПК (ПОБ), г/см <sup>2</sup>	0,944 [0,787; 0,988]	0,976 [0,893; 1,106]	1,059 [0,950; 1,149]	H = 15,51 (<0,001) Q <sub>СД1-К</sub> = 3,89 (<0,001)
Т-критерий (ПОБ)	- 0,5 [-0,75; - 0,1]	- 0,2 [-0,9; 0,9]	0,35 [-0,45; 1,20]	H = 15,0 (<0,001) Q <sub>СД1-К</sub> = 3,84 (<0,001)

Примечание: H – Краскела – Уолиса, Q – критерий Данна

Таблица 3. Уровни показателей костного метаболизма у женщин с аутоиммунным и неиммунным сахарным диабетом до и через 12 месяцев лечения

Показатель, месяцы	Группы женщин				U (p)
	n	СД 1 типа (n = 9) Me [P25; P75]	n	СД 2 типа (n = 8) Me [P25; P75]	
ОК <sub>0</sub>	8	19,33 [13,99; 28,44]	8	21,68 [11,62; 28,09]	932 (0,264)
ОК <sub>12</sub>	8	30,07 [25,10; 33,09]	8	28,22 [26,18; 30,60]	79 (0,831)
W (p)		0,0 (0,012)		2 (0,025)	–
СТХ <sub>0</sub>	8	0,512 [0,368; 0,817]	8	0,219 [0,206; 0,321]	6 (0,003)
СТХ <sub>12</sub>	8	0,457 [0,318; 0,507]	8	0,325 [0,296; 0,442]	29 (0,013)
W (p)		4,00 (0,0499)		6 (0,093)	–

Примечание: U – критерий Манна-Уитни, W – критерий Вилкоксона

признаков использовали  $\chi^2$ . Для описания взаимосвязи количественных признаков использовали коэффициент корреляции Спирмена ( $r_s$ ). За критический уровень статистической значимости принимали вероятность безошибочного прогноза, равную 95% ( $p < 0,05$ ).

### Результаты исследования

В таблице 1 представлена описательная статистика антропометрических и клинических данных пациенток в исследуемых группах.

Как видно из представленных данных группы не различались между собой по возрасту, росту, массе тела, длительности менопаузы. Индекс массы тела был достоверно выше у пациенток с СД 2 типа по сравнению с группой СД 1 типа ( $p = 0,009$ ).

При оценке биохимических параметров оказалось, что уровень  $Ca^{2+}$  был достоверно ниже в группе СД 1 типа по сравнению с СД 2 типа (0,99 [0,95; 1,01] моль/л vs. 1,05 [1,01; 1,12] моль/л;  $Q_{сд1-сд2} = 2,55$ ;  $p = 0,03$ ), а в группе СД 2 типа уровень триглицеридов значимо выше по сравнению с СД 1 типа (1,56 [1,13; 2,45] моль/л vs. 0,80 [0,72; 1,76] моль/л;  $Q_{сд1-сд2} = 2,46$ ;  $p = 0,04$ ). В группах пациенток с СД как 1 типа, так и 2 типа достоверно выше были уровни креатинина ( $H = 7,66$ ;  $p = 0,022$ ), мочевины ( $H = 9,28$ ;  $p = 0,022$ ), а СКФ ниже по сравнению с группой контроля ( $H = 11,80$ ;  $p = 0,003$ ).

Известно, что после 50 лет снижается СКФ, кроме того, стойкая гипергликемия также способствует прогрессированию нефропатии. Параллельно происходит снижение уровня  $1,25(OH)_2D$  (активного метаболита

витамина Д, способствующего минерализации костной ткани), что связано с: 1) повышением его метаболического клиренса; 2) уменьшением функционирующей почечной ткани; 3) почечной рефрактерностью к дей-

Таблица 4. Минеральная плотность костной ткани в поясничном отделе позвоночника и шейки бедра у женщин с аутоиммунным и неиммунным сахарным диабетом до и через 12 месяцев лечения

Показатель, месяцы	Группы женщин				U (p)
	n	СД 1 типа (n = 9) Me [P25; P75]	n	СД 2 типа (n = 8) Me [P25; P75]	
L <sub>1</sub> -L <sub>4,10</sub>	9	0,923 [0,863; 1,016]	8	1,026 [0,861; 1,108]	4 (0,043)
L <sub>1</sub> -L <sub>4,12</sub>	9	0,925 [0,868; 1,020]	8	1,037 [0,889; 1,138]	6 (0,024)
W (p)		13 (0,26)		2 (0,025)	–
ШБ <sub>0</sub>	9	0,774 [0,748; 0,794]	8	0,796 [0,772; 0,831]	984 (0,96)
ШБ <sub>12</sub>	9	0,799 [0,745; 0,838]	8	0,912 [0,858; 0,939]	21 (0,024)
W (p)		7,5 (0,076)		2 (0,025)	–

Примечание: U – критерий Манна-Уитни, W – критерий Вилкоксона

ствию ПТГ; 4) снижением активности почечной  $1\alpha$ -гидроксилазы; 5) изменением уровня витамин Д-связывающего белка; 6) дефициту субстрата  $25(OH)D$ ; 7) дефициту эстрогенов [12]. В нашем исследовании у пациенток

с СД 2 типа СКФ отрицательно коррелировала с уровнем СТХ ( $n = 19$ ;  $r_s = -0,59$ ;  $p = 0,011$ ), что указывает на ускорение процесса костной резорбции.

Суточная доза инсулина у женщин с СД 2 типа варьировала от 32 до 68 ЕД (0,36 – 0,96 ЕД/кг) и отрицательно коррелировала с ХС-ЛПВП ( $n = 14$ ;  $r_s = -0,56$ ;  $p = 0,039$ ).

По результатам ДРА остеопения диагностирована у 16 (66,7%) женщин с СД 1 типа, у 16 (59,3%) – с СД 2 типа и у 6 (16,7%) – из контрольной группы ( $\chi^2 = 22,7$ ,  $df = 2$ ,  $p < 0,001$ ). Показатели минеральной плотности костной ткани представлены в таблице 2.

Как видной из представленных данных МПК у женщин с СД как 1 типа, так и 2 типа оказалась достоверно ниже во всех исследуемых областях по сравнению с группой контроля. В тоже время МПК между группами СД достоверно не различалась. Несмотря на то, что избыточная масса тела, которая преобладает у женщин с СД 2 типа, ассоциируется с высокой МПК [13], в нашем исследовании у 11 из 16 женщин с СД 2 типа и остеопенией ИМТ был выше 25 кг/м<sup>2</sup>. Вероятно, это связано с тем, что с возрастом и повышением массы тела происходит «ожирение» костного мозга и адипоциты, а также остеобласты, происходящие из единой мезенхимальной стволовой клетки, начинают конкурировать за дифференцировку в преостеобласты и адипоциты [14]. К тому же, костное ремоделирование и жировая масса имеют общие механизмы регуляции: через гипоталамус и симпатическую не-

рвную систему [15]. Жировая ткань, представленная адипоцитами, является своеобразным эндокринным органом и способна потенцировать развитие неспецифического воспаления, так как адипоциты секретируют в кровь большое количество провоспалительных и противовоспалительных веществ. Среди них наиболее изучены лептин и адипонектин. Так, лептин, уровень которого коррелирует с массой жировой ткани, регулирует костеобразование через симпатическую нервную систему независимо от влияния на энергетический метаболизм, и тормозит дифференцировку остеокластов [16], а также ингибирует синтез почками кальцитриола [17]. В последнее время низкий уровень адипонектина ассоциируется с риском развития переломов, за счет торможения стимуляции дифференцировки остеобластов и активации супрессии остеокластогенеза [18].

В нашем исследовании при оценке показателя курение оказалось, что факт курения отрицательно влияет на МПК как при СД 1 типа ( $n = 27$ ;  $r_s = -0,47$ ;  $p = 0,011$ ), так и при СД 2 типа ( $n = 24$ ;  $r_s = -0,43$ ;  $p = 0,036$ ).

Всем женщинам с патологическими костными потерями было назначено лечение препаратами кальция в дозе 1000 мг и витамина Д в дозе 800 МЕ ежедневно и бисфосфонатами (с учетом индивидуальных показаний).

Через 12 месяцев постоянного приема назначенной терапии повторно были определены маркеры костного метаболизма (таблица 3) и проведена оценка ДРА (таблица 4).

Как видно из таблицы 3, уровень остеокальцина (маркера костеобразования) достоверно увеличился в двух группах СД, а показатель СТХ (маркер костной резорбции) значимо не изменился, что свидетельствует об ускорении процессов костного восстановления и недостаточном замедлении костной резорбции, вероятно, связанной с особенностями основного заболевания и постменопаузальным возрастом пациенток.

Как видно из таблицы 4, в ходе 12-месячного лечения у женщин с СД 2 типа, показатели МПК поясничного отдела позвоночника и шейки бедренной кости достоверно возросли. В то же время, у пациенток с СД 1 типа восстановление плотности костной ткани не было статистически значимым, а медиана и межквартильный размах практически не изменились, что требует более длительного специфического лечения и коррекции основного заболевания.

### Выводы

1. У женщин в постменопаузе, имеющих СД 2 типа, получающих базис-болюсный режим инсулинотерапии, выявлено диагностически значимое снижение минеральной плотности костной ткани.

2. Показатели минеральной плотности костной ткани у пациенток постменопаузального возраста с СД 2 типа достоверно не отличались от аналогичной по возрасту группы с СД 1 типа.

3. У женщин с сахарным диабетом 1 типа за 12

месяцев антиостеопоротической терапии не произошло значимого прироста минеральной плотности костной ткани. Данная ситуация диктует необходимость более длительного лечения патологических костных потерь у женщин с СД 1 типа, а также профилактического назначения препаратов кальция и витамина Д<sub>3</sub> у пациенток уже в пременопаузальном возрасте как с СД 1 типа, так и с СД 2 типа, находящихся на базис – болюсной инсулинотерпии, с ежегодным мониторингом минеральной плотности костной ткани.

### Литература

1. Prospective study of diabetes and risk of hip fracture: the Nurses' Health Study / M. Janghorbani [et al.] // *Diabetes Care*. – 2006. – № 29. – P.1573 – 1578.

2. Elevated hip fracture risk in type 1 diabetic patients: a population-based cohort study in Sweden / J. Miao [et al.] // *Diabetes Care*. – 2005. – № 28. – P.2850 – 2855.

3. Vestergaard, P. Relative fracture risk in patients with diabetes mellitus, and the impact of insulin and oral antidiabetic medication on relative fracture risk / P. Veatgaard, L. Rejnmark, L. Mosekilde // *Diabetologia*. – 2005. – № 48. – P.1292 – 1299.

4. Older women with diabetes have an increased risk of fracture: a prospective study / A. V. Schwartz [et al.] // *J Clin Endocrinol Metab*. – 2001. – № 57. – P.648 – 653.

5. Krakauer, J.C. Bone loss and bone turnover in diabetes / J.C. Krakauer // *Diabetes*. – 1995. – № 44. – P. 775 – 782.

6. Type 2 diabetes mellitus and osteopenia: is there an association? / M. Sert [et al.] // *Acta Diabetol*. – 2003. – № 40. – P.105 – 108.

7. Decreased bone mineral density at the distal radius, but not at the lumbar spine or the femoral neck, in Japanese type 2 diabetic patients / T. Majima [et al.] // *Osteoporosis Int*. – 2005. – № 16. – P.909 – 913.

8. Risk of fracture in women with type 2 diabetes: the Women's Health Initiative Observational Study / D.E. Bonds [et al.] // *J Clin Endocrinol Metab*. – 2006. – № 91. – P.3404 – 3410.

9. Older women with diabetes have increased risk of fracture: a prospective study / A.V. Schwartz [et al.] // *J Clin Endocrinol Metab*. – 2001. – № 86. – P.32 – 38.

10. Bone mineral density and fracture risk in type-2 diabetes mellitus: the Rotterdam Study / I. de Liefde [et al.] // *Osteoporosis Int*. – 2005. – № 16. – P.1713 – 1720.

11. Type 2 diabetes mellitus in nursing home patients: effects of bone turnover, bone mass and fracture risk / H. Dobnig [et al.] // *J Clin Endocrinol Metab*. – 2006. – № 91. – P.3355 – 3363.

12. Риггз, Лоренс Б., Мелтон III Дозеф Л. Остеопороз: этиология, диагностика, лечение / Б. Лоренс Риггз, Л. Дозеф Мелтон III. – Пер. с англ. М. – СПб.: ЗАО «Издательство БИНОМ», «Невский диалект», 2010 г. – 560 с.

13. Rizzoli, R. Atlas of postmenopausal osteoporosis / R. Rizzoli. – Third edition. – London: Current Medicine Group, 2010. – 118 p.

14. Relationships between serum adiponectin levels versus bone mineral density, bone metabolic markers, and vertebral fractures in type 2 diabetes mellitus / Kanazawa I. [et al.] // *European Journal of Endocrinology*. – 2009. – № 160. – P. 265 – 273.

15. Fat or bone? The answer is in the Wnt / Takada [et al.] // *Nat Cell Biol*. – 2007. – № 9. – P.1273 – 1285.

16. Shia, Y. Neuronal regulation of bone mass by leptin / Y. Shia // *Prac Nat Acad Sci USA* – 2008. – № 105. – P. 20529 – 20533.

17. Leptin inhibits vitamin D synthesis through FGF23 production/ Tsuji [et al.] // J Bone Miner Res. – 2010. – № 25. – P.1711 – 1723.

bour KE [et al.] // J Bone Miner Res. – 2011. – № 26. – P.1568 – 1576.

*Поступила 19.10.2011 г.*

18. Adipokines and the risk of fracture in older adults / Bar-