

Взаимосвязь маркеров ремоделирования костной ткани с минеральной плотностью костей у женщин с сахарным диабетом 2 типа, находящихся в постменопаузе

© Климонтов В.В., Фазуллина О.Н., Лыков А.П., Коненков В.И.

ФГБНУ Научно-исследовательский институт клинической и экспериментальной лимфологии, Новосибирск

Цель. Определить связи маркеров костного ремоделирования с минеральной плотностью костной ткани (МПК), метаболическими параметрами и композитным составом тела (КСТ) у женщин с сахарным диабетом 2 типа (СД2), находящихся в постменопаузе.

Материалы и методы. В исследование включено 140 женщин с длительностью СД2 более 5 лет. Контрольную группу составили 20 женщин в постменопаузе, без СД, с нормальной МПК. Исследование МПК и КСТ осуществляли с помощью двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии. На основании T-критерия больные СД2 разделены на группы с нормальной МПК ($n=50$), остеопенией ($n=50$) и остеопорозом ($n=40$). Концентрацию в сыворотке крови маркеров костеобразования остеокальцина и C-терминального пропептида коллагена I типа (СICP), ингибитора костной резорбции остеопротегерина, паратгормона, а также мочевую экскрецию фрагментов C-терминальных телопептидов коллагена I типа (alphaCrossLaps, или СTX-I; маркер костной резорбции) определяли с помощью ИФА.

Результаты. Уровень остеокальцина был снижен у женщин с нормальной МПК, остеопенией и остеопорозом ($p<0,0002$), различий между группами больных с разной МПК не выявлено. Концентрация остеопротегерина была снижена во всех группах больных, у больных с остеопенией и остеопорозом уровень маркера был ниже, чем у пациентов с нормальной МПК ($p=0,003$ и $p=0,01$). У женщин с остеопорозом экскреция СTX-I была выше, чем в контроле и у больных с нормальной МПК ($p=0,01$ и $p=0,01$). Концентрация СICP не различалась между группами. Уровень паратгормона был повышен во всех группах женщин с СД2 ($p\leq 0,0005$), различий в зависимости от МПК не выявлено. В многофакторном регрессионном анализе факторами, ассоциированными с МПК в позвоночнике, оказались: ИМТ, возраст и СTX-I ($R^2=0,38$, $p=0,0007$). Возраст, ИМТ, остеопротегерин и СTX-I были ассоциированы с МПК в проксимальном отделе бедра ($R^2=0,44$, $p=0,00003$). Не выявлено взаимосвязи между маркерами костного ремоделирования и уровнем HbA_{1c} , показателями липидного обмена и параметрами КСТ.

Выводы. Остеопороз у женщин с СД2, находящихся в постменопаузе, ассоциирован со снижением уровня циркулирующего остеопротегерина и повышением мочевой экскреции СTX-I. Полученные данные не подтверждают гипотезу о связи маркеров костного ремоделирования с метаболическими параметрами и КСТ.

Ключевые слова: сахарный диабет 2 типа; остеопороз; постменопауза; минеральная плотность костной ткани, маркер ремоделирования костей; композитный состав тела

The relationships between bone turnover markers and bone mineral density in postmenopausal type 2 diabetic women

Vadim V. Klimontov, Olga N. Fazullina, Alexander P. Lykov, Vladimir I. Konenkov

Scientific Institute of Clinical and Experimental Lymphology, Novosibirsk, Russia

Aim. To determine the relationships between bone remodelling markers and bone mineral density (BMD), metabolic parameters and total body composition (TBC) in postmenopausal women with type 2 diabetes (T2D).

Materials and methods. The study included 140 women who were diagnosed with T2D more than five years prior. The control group included 20 postmenopausal nondiabetic women with normal BMD. The BMD and TBC parameters were assessed by dual X-ray absorptiometry. Based on their T-scores, T2D women were divided into the following groups: normal BMD ($n=50$), osteopenia ($n=50$) and osteoporosis ($n=40$). Serum levels of bone formation markers [osteocalcin and type 1 C-terminal collagen propeptide (CICP), osteoprotegerin (an inhibitor of bone resorption), parathyroid hormone (PTH) and urinary excretion of C-terminal telopeptides of type 1 collagen (alpha-CrossLaps, or CTX-I; a bone resorption marker)] were determined by ELISA.

Results. Osteocalcin levels were decreased in all groups of T2D women (all $P<0.0002$), without any differences between groups. Osteoprotegerin levels were reduced in all patient groups but was significantly lower in diabetic women with osteoporosis and osteopenia compared to those with normal BMD ($P=0.003$ and $P=0.01$, respectively). Women with osteoporosis had higher urinary CTX-I excretion than control and diabetic women with normal BMD ($P=0.01$ and $P=0.01$, respectively).

CICP levels did not differ between groups. PHT concentrations were increased in diabetic women ($P < 0.0001$), without any differences between groups. After multiple regression analysis, BMI, age and CTX-I excretion were all associated with lumbar BMD ($R^2 = 0.38$, $P = 0.0007$), whereas age, BMI, osteoprotegerin levels and CTX-I excretion were all predictive of BMD at the proximal femur ($R^2 = 0.44$, $P = 0.00003$). There was no relationship between bone remodelling markers and HbA1c, lipid metabolism or TBC.

Conclusions. *In postmenopausal T2D women, osteoporosis is associated with decreased serum osteoprotegerin levels and enhanced urinary CTX-I excretion. The data do not support the existence of an interrelationship between bone remodelling markers, metabolic parameters and TBC in postmenopausal women with T2D.*

Keywords: *type 2 diabetes; osteoporosis; postmenopause; bone mineral density, bone turnover marker; body composition*

Сахарный диабет 2 типа (СД2) и остеопороз — неинфекционные эпидемии среди стареющего населения в индустриально развитых странах. Больные СД2 имеют повышенный риск переломов позвоночника и шейки бедра, даже при нормальной минеральной плотности костной ткани (МПК) [1, 2]. Одной из причин несоответствия между МПК и риском переломов у больных СД2 может быть ожирение, которое ассоциировано с повышением МПК [3], но вместе с тем является фактором риска переломов [4]. Повышение хрупкости костей у больных СД2 может определяться не только снижением МПК, но и нарушением архитектуры (снижением «качества») костей, изменением процесса костного ремоделирования [5].

Проведенные ранее исследования выявили изменения концентраций маркеров костеобразования и костной резорбции у больных СД2. В ряде исследований зафиксировано снижение концентрации в сыворотке крови маркеров костного образования: остеокальцина [6–8] и N-терминального пропептида коллагена I типа [8, 9], а также маркера костной резорбции — C-терминальных телопептидов коллагена I типа (СТХ) [7, 9]. Данные о связи маркеров костного ремоделирования с показателями МПК и риском переломов у больных СД2 довольно фрагментарны и не позволяют составить целостную картину.

Взаимоотношения между уровнями маркеров костного ремоделирования и метаболическими нарушениями, характерными для СД, представляют особый интерес в контексте обсуждаемых эндокринных взаимодействий между костной, жировой, мышечной тканью и островковым аппаратом поджелудочной железы [10]. Вопрос о взаимовлиянии маркеров костного ремоделирования и особенностей композитного состава тела (КСТ), т.е. количества и соотношения массы жировой, мышечной и костной ткани, остается открытым.

Цель

Определить связи маркеров костного ремоделирования с МПК, уровнем гликемии и липидов и КСТ у женщин с СД2, находящихся в постменопаузе.

Материал и методы

Дизайн: одномоментное (поперечное) обсервационное исследование. Критерии включения: 1) женский пол;

2) возраст от 50 до 70 лет (включительно); 3) диагноз СД2, установленный не менее пяти лет назад; 4) менопауза длительностью не менее одного года. Основные критерии исключения: 1) заболевания эндокринной системы в анамнезе (гиперкортицизм, тиреотоксикоз, гипопитуитаризм, полиглангулярные синдромы); 2) ревматические заболевания (ревматоидный артрит, анкилозирующий спондилоартрит, другие диффузные болезни соединительной ткани); 3) заболевания органов пищеварения, сопровождающиеся нарушением всасывания кальция (синдром мальабсорбции, состояния после резекции желудка, шунтирующих операций на желудочно-кишечном тракте и др.); 4) заболевания почек недиабетической природы; 5) хроническая болезнь почек (ХБП) 4–5-й стадии или трансплантация почек в анамнезе; 6) заболевания системы крови; 7) анамнестические указания на прием глюкокортикоидов, иммуносупрессантов, тиазолидиндионов, SGLT2-ингибиторов, бисфосфонатов, кальцитонина, препаратов стронция; 8) заместительная постменопаузальная терапия.

Проведение исследования одобрено локальным Этическим комитетом ФГБНУ Научно-исследовательский институт клинической и экспериментальной лимфологии (протокол №104 от 20.10.2014). Все обследованные давали письменное информированное согласие на участие в исследовании.

В исследование включено 140 женщин с СД2, от 50 до 70 лет (медиана 63 года). Длительность менопаузы составила от одного года до 39 лет (медиана — 14 лет). Нормальную массу тела имели 11 женщин, избыточную массу тела — 38, ожирение — 91 (из них 1-й степени — 39; 2-й степени — 35, 3-й степени — 17). Индекс массы тела (ИМТ) варьировал от 21,7 до 50,3 кг/м² (медиана — 32,5 кг/м²).

Длительность СД с момента диагноза варьировала от 5 до 42 лет (медиана 15 лет). Большая часть больных, включенных в исследование, получали инсулинотерапию ($n=122$). В дополнение к инсулину 64 пациентки принимали метформин, 5 — препараты сульфонилмочевины, 16 — комбинацию метформина и препаратов сульфонилмочевины, на монотерапии инсулином находились 37 пациенток. Десять больных находилось на монотерапии метформином, 8 принимали метформин в сочетании с препаратами сульфонилмочевины. Осложнения СД включали нейропатию ($n=138$), ретинопатию ($n=118$), периферическую макроангиопатию ($n=77$). У 51 пациентки диагностирована ХБП 2-й стадии, у 46 — 3-й стадии, у пяти — 4-й стадии.

Сопутствующая патология включала артериальную гипертензию (n=137), ишемическую болезнь сердца (n=65). О курении сообщили 4 женщины. Гиполипидемическая терапия статинами проводилась у 70 обследованных, фибратами — у 4, комбинацией статинов и фибратов — у пяти женщин.

Контрольную группу составили 20 женщин в постменопаузе, от 50 до 70 лет, без нарушений углеводного обмена, с нормальной МПК. При формировании группы контроля применялись те же критерии исключения, что и при формировании основной группы.

Исследование МПК проводилось с помощью двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии на аппарате *LunarProdigy* (GE, США). Определяли показатели МПК и Т-критерий в позвоночнике (поясничные позвонки: L1-L4), проксимальных отделах бедра, шейке бедра, предплечье недоминантной руки. Исследование КСТ выполнялось с использованием программы *TotalBodyComposition*, в соответствии с инструкцией фирмы-производителя денситометра. Определяли массу костной, жировой и мягких нежировых тканей (так называемая «тощая» масса), массу туловищного жира. Для оценки распределения жировой клетчатки по «мужскому» и «женскому» типу исследовали соотношение массы жира в центральной области живота и на бедрах. При измерении жира на животе (англ. android fat) исследовали область, ограниченную снизу срезом таза, сверху — линией, проходящей выше сечения таза на 20% расстояния между срезами таза и шеи, с боков — срезами рук. При измерении жировой ткани на бедрах (англ. Gynoid fat) оценивали область, ограниченную сверху линией, проходящей ниже среза таза на 1,5 высоты вышеописанной области «android», с боков — срезами ног.

Определение риска основных низкоэнергетических переломов проводилось с помощью опросника *FRAX* (веб-версия 3.8, расчет по российской модели). Оценивали общий риск низкоэнергетических переломов (*FRAXtotal*) и риск переломов шейки бедра (*FRAXhip*).

В сыворотке крови, взятой натощак в 8 ч утра, определяли содержание маркеров костного образования: остеокальцина и С-терминального пропептида коллагена I типа (CICP), концентрацию ингибитора костной резорбции остеопротегерина, а также паратгормона. Для оценки костной резорбции определяли мочевую экскрецию фрагментов С-терминальных телопептидов коллагена I типа (СТХ-I). Исследование указанных маркеров выполнено с помощью ИФА. Концентрацию общего остеокальцина и СТХ-I (*alpha-CrossLaps®*) определяли с помощью тест-систем *Immunodiagnostic systems* (Великобритания). Уровень остеопротегерина исследовали с использованием наборов *Bender Medsystems* (Австрия). Уровень CICP определяли с помощью тест-систем фирмы *QUIDEL* (США). Для определения уровня паратгормона использовали тест-системы фирмы *DIAsource Immuno Assays S.A.* (Бельгия). Исследования проводили в соответствии с инструкциями фирм-производителей. Результат определения СТХ-I приводили к величине экскретируемого креатинина.

Статистическая обработка проведена с использованием программы *STATISTICA 10* (*StatSoft Inc*, 2011, США). Учитывая, что распределение большинства изученных признаков было отличным от нормального, применяли методы непараметрической статистики. Межгрупповые различия оценивали с помощью критерия Манна-Уитни (для двух групп) и ANOVA Краскела-Уоллиса (для трех групп и более). Взаимосвязь признаков

Таблица 1

Клинико-лабораторная характеристика групп женщин с СД2

Параметр	Группы больных СД2		
	Нормальная МПК (n=50)	Остеопения (n=50)	Остеопороз (n=40)
Возраст, лет	60 (56; 64)	63 (59; 66)*	66 (61,5; 67)*
Длительность постменопаузы, годы	13 (7; 18)	14 (9; 22)	16 (12; 21)*
Рост, см	160 (157; 164)	158 (152; 162)	156,5 (151; 159)*
Масса тела, кг	90,5 (79; 100)	78 (73; 95)*	75 (69,5; 86,5)*
ИМТ, кг/м ²	35,2 (31,2; 37,8)	32 (29,3; 36,3)*	31,4 (28,9; 35,3)*
ОТ/ОБ	1,0 (0,9; 1,0)	0,9 (0,9; 1,0)	0,9 (0,8; 1,0)
Длительность СД, годы	15 (12; 20)	17 (12; 19)	15 (10; 20)
HbA _{1c} , %	9,8 (8,2; 10,5)	8,7 (7,6; 9,8)*	7,8 (7,1; 9,1)*
Холестерин, ммоль/л	5,1 (4,6; 6,2)	5,0 (4,6; 5,8)	5,1 (4,5; 5,8)
Триглицериды, ммоль/л	2,1 (1,3; 2,6)	1,6 (1,1; 2,1)*	1,7 (1,2; 2,4)
Холестерин ЛПНП, ммоль/л	3,5 (2,4; 4,2)	3,0 (2,2; 3,6)	3,2 (2,8; 3,7)
Холестерин ЛПВП, ммоль/л	1,2 (1,1; 1,4)	1,4 (1,2; 1,6)*	1,3 (1,0; 1,5)
СКФ, мл/мин/1,73 м ²	64 (56; 72)	61 (49; 79)	71 (57; 85)
АКМ, мг/г креатинина	14,8 (3,5; 35,4)	3,1 (1,4; 14,3)*	3,9 (1,7; 14,4)
FRAX total	6,2 (5,7; 6,8)	8,1 (7,3; 9,6)*	9,2 (8; 11)**
FRAX hip	0,1 (0,1; 0,2)	0,6 (0,4; 1)*	0,9 (0,5; 1,8)**

Примечания: данные представлены как (25-е; 75-е процентиля); звездочка — статистически значимое (p<0,05) отличие: одна — с группой больных с нормальной МПК, две — с группой больных с нормальной МПК и остеопенией; показатель СКФ рассчитывали по формуле CKD-EPI, 2009, или по пробе Реберга-Тареева (у лиц с морбидным ожирением).

Таблица 2

Концентрация маркеров костного ремоделирования в сыворотке крови у женщин с СД2 в зависимости от МПК

Параметр	Группы обследованных			
	Контроль (n=20)	Нормальная МПК (n=50)	Остеопения (n=50)	Остеопороз (n=40)
Остеокальцин, нг/мл	16,6 (12,5; 21,7)	8,5 (6,9; 11,8)*	9,1 (6,8; 13,4)*	10,4 (5,9; 13,9)*
СІСР, нг/мл	61,8 (57,6; 67,8)	64,2 (57,6; 72)	64,8 (60; 72)	64,8 (58,8; 75)
Остеопротегерин, пг/мл	16,9 (12,9; 25)	11,2 (7,4; 17,4)*	6,6 (1,8; 13,8)**	6,6 (1,8; 14)**
СТХ-I, нг/г креатинина	1,02 (0,61; 1,89)	1,43 (0,86; 1,93)	1,47 (1,11; 2,03)*	1,66 (1,25; 2,19)**
Паратгормон, пг/мл	47,8 (37,8; 58,2)	74 (57; 197)	62,5 (54; 79,6)	70 (56,3; 90)

Примечания: данные представлены как (25-е; 75-е процентиля); звездочка – статистически значимое ($p < 0,05$) отличие: одна – с контролем, две – с контролем и с группой больных с нормальной МПК.

изучали с помощью рангового корреляционного анализа Спирмена, многофакторного пошагового регрессионного анализа, многофакторного дискриминантного анализа. Перед включением в модели многофакторного анализа переменные с распределением, отличным от нормального, подвергали логарифмированию. Критический уровень значимости при проверке статистических гипотез принимали равным 0,05. Данные представлены как медианы (25-е; 75-е процентиля).

Результаты

На основании наименьшего Т-критерия пациентки распределены на группы с нормальной МПК ($n=50$), остеопенией ($n=50$) и остеопорозом ($n=40$). Как видно из табл. 1, пациентки с остеопорозом в целом были несколько старше, в течение более длительного времени находились в постменопаузе, имели меньший рост, массу тела и ИМТ, по сравнению с больными с нормальной МПК. Пациентки с остеопенией также отличались от женщин с нормальной МПК по возрасту, массе тела и ИМТ. Соотношение окружности талии/окружности бедер (ОТ/ОБ), длительность СД, показатели липидного обмена, скорость клубочковой фильтрации (СКФ), соотношение альбумин/креатинин мочи (АКМ) достоверно не отличались между группами. Средний уровень гликированного гемоглобина A1c (HbA_{1c}) оказался ниже в группах больных с остеопенией и остеопорозом. Десятилетний риск основных низкоэнергетических переломов и переломов шейки бедра, согласно FRAX, ожидаемо оказался выше в группах больных с остеопорозом и остеопенией, по сравнению с больными СД2

с нормальной МПК (различия по обоим параметрам достоверны: $p < 0,0001$).

Концентрации остеокальцина и остеопротегерина у больных СД2 были достоверно снижены по сравнению с контролем: 9 (6,8; 13,2) и 16,6 (12,5; 21,7) нг/мл, $p < 0,00001$; 9,2 (3,8; 16,4) и 19,6 (12,9; 25) пг/мл, $p = 0,0007$ соответственно. Не выявлено значимых различий между больными и контрольной группой по уровню СІСР: 64,8 (58,2; 72) и 61,8 (57,6; 67,8) нг/мл соответственно, $p = 0,31$. Мочевая экскреция СТХ-I и концентрация паратгормона в крови у женщин с СД2 значимо превышали контроль: 1,5 (1,08; 2,04) и 1,02 (0,61; 1,89) нг/г креатинина, $p = 0,04$; 67,1 (54; 90,7) и 47,8 (37,8; 58,2) пг/мл, $p < 0,0001$ соответственно.

Уровни маркеров костного ремоделирования у больных с различной МПК представлены в табл. 2. Концентрация остеокальцина была снижена у пациенток с нормальной МПК ($p < 0,00001$), остеопенией ($p = 0,0002$) и остеопорозом ($p = 0,0002$), различий между группами больных с разной МПК не выявлено. Концентрация остеопротегерина также оказалась ниже контроля у женщин с СД2, имеющих нормальную МПК ($p = 0,03$), остеопению ($p = 0,0005$) и остеопороз ($p = 0,0005$), при этом у больных с остеопенией и остеопорозом уровень маркера был значимо ниже, чем у пациентов с нормальной МПК ($p = 0,003$ и $p = 0,01$ соответственно). Экскреция СТХ-I у пациентов с нормальной МПК не превышала контроль ($p = 0,2$), у больных с остеопенией наблюдалась тенденция к увеличению экскреции ($p = 0,06$), статистически значимое повышение СТХ-I зафиксировано только у женщин с остеопорозом ($p = 0,01$). Показатель экскреции СТХ-I у больных с остеопорозом был значимо

Таблица 3

Корреляции между концентрациями маркеров костного ремоделирования и МПК в различных отделах скелета у женщин с СД2

Показатель	МПК			
	Позвоночник	Проксимальный отдел бедра	Шейка бедра	Предплечье
Остеокальцин	-0,04	-0,02	0,02	-0,1
СІСР	0,01	-0,03	-0,07	0,07
Остеопротегерин	0,18*	0,23*	0,3*	-0,09
СТХ-I	-0,19*	-0,15	-0,14	-0,12
Паратгормон	0,04	0,07	0,12	0,01

Примечание: приведены коэффициенты ранговой корреляции Спирмена. Звездочками обозначены статистически значимые ($p < 0,05$) коэффициенты корреляции.

Таблица 4

Предикторы наличия остеопороза у женщин с СД2 в моделях многофакторного дискриминантного анализа

Комбинация признаков	Параметры модели	
	Качество распознавания, %	p
Возраст + ИМТ	72,4	<0,0001
Возраст + ИМТ + остеопротегерин* + СТХ-I*	74,8	<0,006
Возраст + ИМТ + длительность постменопаузы	84,6	<0,0009
Возраст + ИМТ + длительность постменопаузы + остеопротегерин* + СТХ-I*	75	<0,0014

Примечание: при моделировании использован логарифм концентрации маркера.

выше, чем у женщин с нормальной МПК ($p=0,04$). Концентрации СІСР не различались между разными группами обследованных ($p=0,58$). Уровень паратгормона был выше контрольного во всех группах женщин с СД2 (все $p\leq 0,0005$), но не различался между группами пациентов с разной МПК ($p\geq 0,11$).

В ранговом корреляционном анализе (табл. 3) концентрация остеопротегерина показала положительные взаимосвязи с МПК в позвоночнике ($r=0,18$; $p=0,03$), проксимальном отделе бедра ($r=0,23$; $p=0,006$) и в шейке бедра ($r=0,3$; $p=0,0003$). Экскреция СТХ-I обратно коррелировала с МПК и Т-критерием в позвоночнике ($r=-0,19$; $p=0,02$). Уровень остеокальцина, СІСР и паратгормона не показал связи с денситометрическими показателями.

С учетом результатов сравнения групп и корреляционного анализа, в модели многофакторного пошагового регрессионного анализа в качестве независимых переменных включали возраст, ИМТ, длительность постменопаузы, уровень остеопротегерина и СТХ-I, в качестве зависимых – МПК в позвоночнике, проксимальном отделе бедра и предплечье. Факторами, ассоциированными с МПК в позвоночнике, оказались: ИМТ, возраст и СТХ-I ($\beta=0,213$, $\beta=-0,23$ и $\beta=-0,19$ соответственно, $R^2=0,38$, $p=0,0007$). Возраст, ИМТ, остеопротегерин и СТХ-I были ассоциированы с МПК в проксимальном отделе бедра ($\beta=-0,3$, $\beta=0,198$, $\beta=0,208$ и $\beta=-0,17$ соответственно, $R^2=0,44$, $p=0,00003$). С МПК в предплечье были ассоциированы только возраст и ИМТ ($\beta=-0,38$ и $\beta=0,245$ соответственно, $R^2=0,43$, $p=0,0006$).

В моделях многофакторного дискриминантного анализа (табл. 4) комбинация возраста, ИТМ и длительности постменопаузы являлась наиболее информативным

комбинированным предиктором наличия остеопороза у женщин с СД2 (качество распознавания 84,6%). Включение в модели остеопротегерина и СТХ-I – параметров костного ремоделирования, показавших взаимосвязи с МПК в других видах анализа, не повышало качество «распознавания» остеопороза.

Уровень остеопротегерина показал слабую обратную связь с 10-летним риском остеопоротических переломов (FRAXtotal): $r=-0,22$; $p=0,009$, а также с риском переломов шейки бедра: $r=-0,22$; $p=0,009$. Другие маркеры костного ремоделирования с индексами FRAX не коррелировали.

Не установлено взаимосвязей между концентрациями маркеров костного ремоделирования с уровнем HbA_{1c} , показателями липидного обмена, ИМТ, соотношением ОТ/ОБ. Уровень паратгормона был положительно взаимосвязан с HbA_{1c} ($r=0,21$, $p=0,01$), концентрацией триглицеридов ($r=0,25$, $p=0,003$) и отрицательно – с содержанием холестерина липопротеидов высокой плотности (ЛПВП) ($r=-0,33$, $p=0,0007$). Не выявлено связей концентраций маркеров костного ремоделирования с возрастом, длительностью СД и продолжительностью постменопаузы.

Содержание остеокальцина показало прямую корреляцию с величиной АКМ ($r=0,3$, $p=0,01$) и обратную корреляцию с величиной СКФ ($r=-0,19$; $p=0,02$). Прослеживалась тенденция к более высокому уровню остеокальцина у больных с СКФ < 60 мл/мин/1,73 м² по сравнению с пациентами, имеющими более высокие значения фильтрации: 8,2 (6,4; 11,6) и 9,1 (7,2; 14,7) нг/мл соответственно, $p=0,08$. Уровень паратгормона коррелировал с соотношением АКМ ($r=0,31$, $p=0,008$). Другие

Таблица 5

Показатели КСТ у женщин с СД 2 типа с различной МПК

Показатель	МПК		
	Норма (n=50)	Остеопения (n=50)	Остеопороз (n=40)
Масса жировой ткани, кг	36,8 (31,9; 43,2)	32,1 (27,4; 41,5)*	31,3 (25,9; 37,4)*
Масса жировой ткани на туловище, кг	22,9 (20; 25,3)	19,7 (17,1; 22,9)*	18,7 (15,7; 23,4)*
Масса жира в центральной области живота (android), кг	4,0 (3,5; 5)	3,6 (2,9; 4,5)	3,4 (2,8; 4,5)*
Масса жира на бедрах (gynoid), кг	5,8 (4,6; 6,6)	4,8 (3,7; 6,7)	4,2 (3,4; 5,6)*
Соотношение android/gynoid	1,14 (1,04; 1,28)	1,12 (1,06; 1,3)	1,11 (1,03; 1,31)
Масса нежировых мягких тканей, кг	47,6 (43,6; 53)	45,8 (42,8; 49,2)	42 (39; 45,8)**

Примечание: звездочки обозначают статистически значимые ($p<0,05$) различия: одна – с группой больных с нормальной МПК, две – с группами больных с нормальной МПК и остеопенией.

показатели костного ремоделирования не были связаны с поражением почек.

При анализе КСТ у больных с нормальной МПК зафиксированы более высокие показатели массы жировой ткани, большая масса туловищного жира в сравнении с пациентами с остеопорозом и остеопенией (табл. 5). Женщины с остеопорозом имели меньшую массу жира на бедрах и в центральной области живота по сравнению с женщинами с нормальной МПК. Не отмечено различий по соотношению массы жира в центральной области живота и на бедрах между обследованными с различной МПК. Масса мягких нежировых тканей (так называемая «тощая масса») у женщин с остеопорозом была меньше, чем у женщин с нормальной МПК.

Содержание всех исследованных маркеров костного ремоделирования и паратормона не показало взаимосвязи с параметрами КСТ (все $r < 0,12$, $p > 0,4$).

Обсуждение

В данной работе мы зафиксировали изменение содержания маркеров костного образования и костной резорбции у женщин с СД2, находящихся в постменопаузе. Исследованные маркеры (остеокальцин, СІСР, остеопротегерин и СТХ-I) оказались в различной степени взаимосвязаны с МПК.

Уровень остеокальцина – синтезируемого остеобластами неколлагенового белка матрикса кости – у женщин с СД2 был снижен, что соответствует данным других исследований [8, 11] и результатам мета-анализа [12]. Концентрация СІСР, отражающего синтез коллагена I типа, у женщин с СД2 не отличалась от контроля. Причины избыточного дефицита остеокальцина при СД не вполне ясны, однако показано, что ингибирующее влияние на синтез остеокальцина может оказывать гипергликемия. У женщин, находящихся в пре- или постменопаузе, пероральная нагрузка глюкозой приводит к снижению уровня недекарбоксилированного остеокальцина в сыворотке крови. Супрафизиологический уровень глюкозы подавляет экспрессию остеокальцина в культивируемых остеобластах [13]. Возможно, снижение концентрации циркулирующего остеокальцина при нормальном уровне СІСР может служить индикатором дисфункции остеобластов при СД.

Нами не выявлены различия в концентрации остеокальцина между группами женщин с различной МПК. Наличие остеопороза у женщин с СД2 было ассоциировано со снижением уровня в сыворотке крови ингибитора костной резорбции остеопротегерина и с повышением мочевого экскреции маркера костной резорбции СТХ-I. В экспериментах показано, что высокий уровень глюкозы снижает экспрессию остеопротегерина в культивируемых остеобластах [14]. Снижение синтеза остеопротегерина при СД может способствовать активации резорбции кости. Об усилении костной резорбции у женщин с СД2 и остеопорозом косвенно свидетельствует зафиксированное нами увеличение мочевого экскреции СТХ-I (alpha-CrossLaps). Данный

маркер представляет собой продукт деградации вновь синтезированного коллагена I типа [15]. Ранее сообщалось, что уровень beta-CrossLaps (формы СТХ, образующейся путем изомеризации alpha-CrossLaps по мере старения кости) в сыворотке крови у женщин в постменопаузе ассоциирован со снижением МПК [16] и коррелирует с признаками костной резорбции в губчатом веществе подвздошной кости [17].

В целом, нами обнаружены довольно слабые взаимосвязи между содержанием остеопротегерина в крови, мочевого экскрецией СТХ-I и МПК у женщин с СД2. Включение этих маркеров в модели многофакторного дискриминантного анализа не повышало качество «распознавания» остеопороза. Наиболее информативными «предикторами» остеопороза в этом виде анализа оказались клинические признаки: возраст, ИМТ и длительность постменопаузы. Таким образом, исследованные маркеры костного ремоделирования не могут являться надежными индикаторами наличия остеопороза у женщин с СД2 в постменопаузе. Вместе с тем, они позволяют оценить механизмы изменения структуры костей на фоне СД.

Заметим, что наибольший уровень HbA_{1c} в нашем исследовании был зафиксирован у женщин с нормальной МПК. В экспериментах *in vitro* показано, что высокая гликемия повышает интенсивность процесса минерализации в остеобластах, но ухудшает его качество [14]. По данным Роттердамского исследования, у больных СД2 с неадекватным контролем гликемии ($HbA_{1c} > 7,5\%$) МПК повышена на 1,1–5,6%, а риск переломов – на 47–62%, по сравнению с пациентами с $HbA_{1c} < 7,5\%$ и лицами без диабета [2]. Таким образом, нормальная МПК у больных с плохим контролем СД может создавать иллюзию благополучия костной ткани.

В последние годы обсуждается роль продуктов секреции остеобластов и остеокластов в сложных эндокринных взаимодействиях между костной, жировой тканью и островковым аппаратом поджелудочной железы. В частности, показано, что остеокальцин стимулирует секрецию инсулина β -клетками и повышает чувствительность к инсулину жировой ткани [10]. По данным популяционных исследований [11, 18], низкий уровень остеокальцина ассоциирован с инсулинорезистентностью, метаболическим синдромом и риском СД2. Мы не выявили взаимосвязи между уровнем остеокальцина, HbA_{1c} и показателями липидного обмена. Возможно, данные взаимосвязи были нивелированы эффектами лечения. Вместе с тем, уровень остеокальцина продемонстрировал тенденцию к повышению по мере снижения фильтрационной функции почек. Известно, что катаболизм остеокальцина частично осуществляется в почках. Повышение уровня циркулирующего остеокальцина у больных с ХБП может отражать как снижение клубочковой фильтрации данного белка, так и увеличение скорости ремоделирования костей [19].

Нами зафиксировано достоверно более высокое содержание паратормона в крови у женщин с СД2 в сравнении с контролем, при этом обнаружена слабая

положительная взаимосвязь между уровнем паратгормона и HbA_{1c} . Показано, что больные СД с высоким уровнем HbA_{1c} имеют более низкий уровень ионизированного кальция в крови и более высокую секрецию паратгормона в ответ на гипокальциемию по сравнению с больными с хорошо контролируемым СД [20].

Полученные данные о меньшей массе жировой и мягких нежировых тканей у женщин с СД2, имеющих остеопороз, по сравнению с пациентками с нормальной МПК подтверждают результаты ранее выполненных работ [21, 22]. Вместе с тем, мы не обнаружили какой-либо взаимосвязи между концентрациями маркеров костного ремоделирования и параметрами КСТ.

Проведенное исследование имеет очевидные ограничения. Одномоментный дизайн не позволяет судить о причинно-следственных связях между признаками. Ряд взаимосвязей между содержанием маркеров костного ремоделирования и метаболическими параметрами могли быть не выявлены из-за гетерогенности включенных пациентов по уровню гликемии и видам лечения. Мы не оценивали обеспеченность обследованных витамином D.

Вместе с тем, в проведенном исследовании впервые сопоставлены изменения концентраций классических (остеокальцин, остеопротегерин) и неклассических (alpha-CrossLaps, CИСР) маркеров ремоделирования костной ткани с МПК, КСТ, параметрами углеводного и липидного метаболизма у женщин в постменопаузе с СД2. Помимо классических маркеров костного ремоделирования, мы впервые исследовали мочевую экскрецию СТХ-I (alpha-CrossLaps) и уровень CИСР в сыворотке крови у женщин с СД2.

Результаты исследования позволяют предполагать, что развитие остеопороза у женщин с СД2, находящихся в постменопаузе, является следствием как повышенной костной резорбции, так и неэффективного костеобразования.

Заключение

У женщин с СД2, находящихся в постменопаузе, является снижение уровня в сыворотке крови маркера костеобразования остеокальцина и ингибитора костной резорбции остеопротегерина, а также увеличение мочевой экскреции маркера костной резорбции СТХ-I. Наличие остеопороза ассоциировано со снижением уровня циркулирующего остеопротегерина и с повышением мочевой экскреции СТХ-I. Не получено данных о связи концентрации остеокальцина, CИСР, остеопротегерина в сыворотке крови и СТХ-I в моче с уровнем глюкозы, липидов и параметрами КСТ.

Дополнительная информация

Финансирование работы

Работа выполнена за счет средств государственного задания ФГБНУ Научно-исследовательский институт клинической и экспериментальной лимфологии.

Конфликт интересов

Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Участие авторов

Климентов В.В. — концепция и дизайн исследования, статистическая обработка результатов, написание текста; Фазулина О.Н. — сбор клинического материала, исследование МПК и КСТ, статистическая обработка результатов, написание текста; Лыков А.П. — определение маркеров костного ремоделирования; Коненков В.И. — концепция и дизайн исследования, анализ данных.

Благодарности

Авторы выражают благодарность заведующему лабораторией ООО «ИН-ВИТРО Сибирь» к.м.н. В.В. Романову за помощь в определении концентрации СТХ-I в моче.

Список литературы | References

1. Yamaguchi T, Sugimoto T. Bone metabolism and fracture risk in type 2 diabetes mellitus [Review]. *Endoc J*. 2011;58(8):613-624. doi: 10.1507/endocrj.EJ11-0063
2. Oei L, Zillikens MC, Dehghan A, et al. High bone mineral density and fracture risk in type 2 diabetes as skeletal complications of inadequate glucose control: the Rotterdam Study. *Diabetes Care*. 2013;36(6):1619-1628. doi: 10.2337/dc12-1188
3. Ma L, Oei L, Jiang L, et al. Association between bone mineral density and type 2 diabetes mellitus: a meta-analysis of observational studies. *Eur J Epidemiol*. 2012;27(5):319-332. doi: 10.1007/s10654-012-9674-x
4. Tanaka S, Kuroda T, Saito M, Shiraki M. Overweight/obesity and underweight are both risk factors for osteoporotic fractures at different sites in Japanese postmenopausal women. *Osteoporos Int*. 2013;24(1):69-76. doi: 10.1007/s00198-012-2209-1
5. Rubin MR. Bone cells and bone turnover in diabetes mellitus. *Curr Osteoporos Rep*. 2015;13(3):186-191. doi: 10.1007/s11914-015-0265-0
6. Chen H, Li X, Yue R, et al. The effects of diabetes mellitus and diabetic nephropathy on bone and mineral metabolism in T2DM patients. *Diabetes Res Clin Pract*. 2013;100(2):272-276. doi: 10.1016/j.diabres.2013.03.007
7. Bhattoa HP, Onyeka U, Kalina E, et al. Bone metabolism and the 10-year probability of hip fracture and a major osteoporotic fracture using the country-specific FRAX algorithm in men over 50 years of age with type 2 diabetes mellitus: a case-control study. *Clin Rheumatol*. 2013;32(8):1161-1167. doi: 10.1007/s10067-013-2254-y
8. Starup-Linde J, Lykkeboe S, Gregersen S, et al. Differences in biochemical bone markers by diabetes type and the impact of glucose. *Bone*. 2016;83:149-155. doi: 10.1016/j.bone.2015.11.004
9. Jiaque R, Jiang Y, Wang O, et al. Suppressed bone turnover was associated with increased osteoporotic fracture risks in non-obese postmenopausal Chinese women with type 2 diabetes mellitus. *Osteoporos Int*. 2014;25(8):1999-2005. doi: 10.1007/s00198-014-2714-5
10. Kanazawa I. Osteocalcin as a hormone regulating glucose metabolism. *World J Diabetes*. 2015;6(18):1345-1354. doi: 10.4239/wjd.v6.i18.1345
11. Movahed A, Larijani B, Nabipour I, et al. Reduced serum osteocalcin concentrations are associated with type 2 diabetes mellitus and the metabolic syndrome components in postmenopausal women: the crosstalk between bone and energy metabolism. *J Bone Miner Metab*. 2012;30(6):683-691. doi: 10.1007/s00774-012-0367-z
12. Starup-Linde J, Eriksen SA, Lykkeboe S, et al. Biochemical markers of bone turnover in diabetes patients—a meta-analysis, and a methodological study on the effects of glucose on bone markers. *Osteoporos Int*. 2014;25(6):1697-1708. doi: 10.1007/s00198-014-2676-7
13. Levinger I, Seeman E, Jerums G, et al. Glucose-loading reduces bone remodeling in women and osteoblast function in vitro. *Physiol Rep*. 2016;4(3). doi: 10.14814/phy2.12700

14. Garcia-Hernandez A, Arzate H, Gil-Chavarria I, et al. High glucose concentrations alter the biomineralization process in human osteoblastic cells. *Bone*. 2012;50(1):276-288. doi: 10.1016/j.bone.2011.10.032
15. Cloos PA, Lyubimova N, Solberg H, et al. An immunoassay for measuring fragments of newly synthesized collagen type I produced during metastatic invasion of bone. *Clin Lab*. 2004;50(5-6):279-289.
16. Zhang M, Li Y, Ma Q, et al. Relevance of parathyroidhormone (PTH), vitamin25(OH)D3, calcitonin (CT), bonemetabolicmarkers, and bonemassdensity (BMD) in 860femalecases. *Clin Exp Obstet Gynecol*. 2015;42(2):129-132.
17. Chavassieux P, Portero-Muzy N, Roux JP, et al. Are Biochemical Markers of Bone Turnover Representative of Bone Histomorphometry in 370 Postmenopausal Women? *J Clin Endocrinol Metab*. 2015;100(12):4662-4668. doi: 10.1210/jc.2015-2957
18. Liang Y, Tan A, Liang D, et al. Low osteocalcin level is a risk factor for impaired glucose metabolism in a Chinese male population. *J Diabetes Investig*. 2016;7(4):522-528. doi: 10.1111/jdi.12439
19. Razzaque MS. Osteocalcin: a pivotal mediator or an innocent bystander in energy metabolism? *Nephrol Dial Transplant*. 2011;26(1):42-45. doi: 10.1093/ndt/gfq721
20. Paula FJA, Lanna CMM, Shuhama T, Foss MC. Effect of metabolic control on parathyroid hormone secretion in diabetic patients. *Braz J Med Biol Res*. 2001;34(9):1139-1145. doi: 10.1590/s0100-879x2001000900006
21. Климонтов В.В., Фазуллина О.Н. Взаимосвязь композитного состава тела с минеральной плотностью костной ткани у женщин с сахарным диабетом 2 типа в постменопаузе. // Сахарный диабет. – 2015. – Т. 17. – №1 – С.65-69. [Klimontov VV, Fazullina ON. The relationship of total body composition with bone mineral density in postmenopausal women with type 2 diabetes. *Diabetes Mellitus*. 2015;18(1):65-69. (In Russ)] doi: 10.14341/DM2015165-69
22. Moseley KF, Dobrosielski DA, Stewart KJ, et al. Lean mass and fat mass predict bone mineral density in middle-aged individuals with noninsulin-requiring type 2 diabetes mellitus. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2011;74(5):565-571. doi: 10.1111/j.1365-2265.2010.03965.x

Информация об авторах [Authors Info]

Климонтов Вадим Валерьевич, д.м.н., профессор [Vadim V. Klimontov, MD, PhD, Professor]; адрес: 630060, г. Новосибирск, ул. Тимакова, д. 2 [address: 2, Timakova street, Novosibirsk, 630060 Russian Federation]; [Http://orcid.org/0000-0002-5407-8722](http://orcid.org/0000-0002-5407-8722); eLibrary SPIN: 1734-4030; e-mail: klimontov@mail.ru.

Фазуллина Ольга Николаевна [Olga N. Fazullina, MD]. Лыков Александр Петрович, к.м.н. [Alexander P. Lykov, MD, PhD]; eLibrary SPIN: 4883-0887. Коненков Владимир Иосифович, д.м.н., профессор, академик РАН [Vladimir I. Konenkov, MD, PhD, Professor, academician of Russian Academy of Sciences]; eLibrary SPIN: 7822-9674.

Цитировать:

Климонтов В.В., Фазуллина О.Н., Лыков А.П., Коненков В.И. Взаимосвязь маркеров ремоделирования костной ткани с минеральной плотностью костей у женщин с сахарным диабетом 2 типа, находящихся в постменопаузе // Сахарный диабет. – 2016. – Т.19. – №5. – С. 375-382. doi: 10.14341/DM8008

To cite this article:

Klimontov VV, Fazullina ON, Lykov AP, Konenkov VI. The relationships between bone turnover markers and bone mineral density in postmenopausal type 2 diabetic women. *Diabetes mellitus*. 2016;19(5):375-382. doi: 10.14341/DM8008