

Маркеры костного ремоделирования как предикторы метаболических изменений в костной ткани у мужчин с диабетической остеопатией

Сафарова С.С., Сафарова С.С.

Азербайджанский медицинский университет, Баку, Азербайджан AZ1022, Азербайджан, Баку, ул. Бакиханова, 23

Azerbaijan Medical University, Baku, Azerbaijan 23, Bakikhanov St., Baku AZ1022, Azerbaijan

Контакты:

Сайн Саттар Сафарова;
sainsafarova@gmail.com

Contact:

Sain Sattar Safarova;
sainsafarova@gmail.com

Поступила 18.12.2019

Диабетическая остеопатия является одним из малоизученных осложнений сахарного диабета (СД), приводящим к частым низкотравматическим переломам и, как следствие, к инвалидизации и смертности. Уровень инсулина связан с функциональными и морфологическими изменениями костной ткани, предшествующими снижению минеральной плотности кости (МПК) на начальных стадиях диабетической остеопатии.

Цель исследования – изучение морфофункциональных свойств кости у мужчин с СД 1-го (СД1) и 2-го типа (СД2).

Материал и методы. Обследованы 41 пациент мужского пола с СД1 и 52 пациента с СД2 без переломов в анамнезе. Их возраст варьировал от 40 до 70 лет (средний возраст – $55,8 \pm 0,7$ и $58,4 \pm 0,9$ года соответственно). Контрольную группу составили 34 пациента (средний возраст – $55,9 \pm 0,9$ года) без признаков СД в анамнезе. Пациенты с другими эндокринными нарушениями, с терминальной стадией осложнений и хроническими заболеваниями печени и почек были исключены из исследования. Определяли МПК методом рентгеновской абсорбциометрии (DXA), сывороточные маркеры костного ремоделирования (аминотерминальный пропептид проколлагена 1-го типа и С-терминальный телопептид), а также 25(OH)D, паратирин, инсулин, гликированный гемоглобин (HbA1c), электролиты (Ca^{2+} , P^{+}).

Результаты и обсуждение. У пациентов с СД2 выявлена связь МПК с функцией почек, HbA1c и индексом массы тела. МПК в группе СД1 тесно связана с инсулиновой недостаточностью и была значимо ниже, чем в группе контроля. У пациентов с недостаточностью витамина D МПК была значительно ниже ($p < 0,05$), чем при нормальном его уровне. При СД1 выявлено как понижение МПК ($p < 0,05$), так и выраженное изменение уровней костных маркеров ($p < 0,05$). При СД2 нарушение процессов костного ремоделирования, которое определялось по уровню этих маркеров ($p < 0,05$), отмечалось на фоне нормальной МПК вследствие сложной патофизиологии основного заболевания.

Заключение. Дефицит витамина D, недостаточность и снижение чувствительности к инсулину, гипергликемия, избыточная масса тела являются важными причинами остеопатии у пациентов с СД. Маркеры ремоделирования кости могут стать перспективными показателями для диагностики остеопатии, но требуются дополнительные исследования, направленные на разработку рекомендаций по их использованию в рутинной практике с целью прогнозирования и профилактики данного осложнения СД.

Ключевые слова: диабетическая остеопатия; маркеры костного ремоделирования; минеральная плотность кости.

Для ссылки: Сафарова СС, Сафарова СС. Маркеры костного ремоделирования как предикторы метаболических изменений в костной ткани у мужчин с диабетической остеопатией. Научно-практическая ревматология. 2020;58(3):290–293.

BONE REMODELING MARKERS AS PREDICTORS OF BONE METABOLIC CHANGES IN MALES WITH DIABETIC OSTEOPATHY Safarova S.S., Safarova S.S.

Diabetic osteopathy is one of the little studied complications of diabetes mellitus (DM), which leads to common low-trauma fractures and, as a consequence, disability and death. The level of insulin is connected with bone functional and morphological changes followed by decreased bone mineral density (BMD) in the early stages of diabetic osteopathy.

Objective: to study bone morphofunctional properties in males with type 1 and 2 DM (T1DM and T2DM).

Subjects and methods. Examinations were made in 41 male patients with T1DM and 52 male patients with T2DM without a history of fractures. Their age varied from 40 to 70 years (mean age, $55,8 \pm 0,7$ years and $58,4 \pm 0,9$ years, respectively). A control group consisted of 34 patients (mean age, $55,9 \pm 0,9$ years) without a history of DM. Patients with other endocrine disorders, end-stage complications, or chronic liver and kidney diseases were excluded from the investigation. BMD was determined by dual-energy X-ray absorptiometry (DXA). Serum bone remodeling markers (procollagen type 1 amino-terminal propeptide and C-terminal telopeptide), as well as 25(OH)D, parathyrin, insulin, glycated hemoglobin (HbA1c), and electrolytes (Ca^{2+} , P^{+}) were evaluated.

Results and discussion. An association of BMD with renal function, HbA1c, and body mass index was observed in patients with T2DM. In the T1DM group, BMD was closely related to insulin deficiency and was significantly lower than that in the control group. In patients with vitamin D deficiency, BMD was significantly lower than in those with normal vitamin D levels ($p < 0,05$). The patients with T1DM displayed both a decrease in BMD ($p < 0,05$) and a pronounced change in the levels of bone markers ($p < 0,05$). Those with T2DM had impaired bone remodeling processes, which was determined by the level of these markers ($p < 0,05$) and observed in the presence of normal BMD due to the complex pathophysiology of the underlying disease.

Conclusion. Vitamin D deficiency, insufficient and decreased insulin sensitivity, hyperglycemia, and overweight are important causes of osteopathy in patients with DM. The markers of bone remodeling may become promising indicators for diagnosing osteopathy, but additional studies are needed to elaborate recommendations for their use in routine practice in order to predict and prevent this complication of DM.

Keywords: diabetic osteopathy; bone remodeling markers; bone mineral density.

For reference: Safarova SS, Safarova SS. Bone remodeling markers as predictors of bone metabolic changes in males with diabetic osteopathy.

Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice. 2020;58(3):290-293 (In Russ.).

doi: 10.14412/1995-4484-2020-290-293

Сахарный диабет (СД) является тяжелым метаболическим заболеванием, прогрессирование которого ведет к развитию поздних осложнений [1, 2]. Наряду с артериальной гипертензией, полиневропатией, ретинопатией и некоторыми другими нарушениями к их числу следует отнести и низкотравматические переломы костей. Исследования последних лет свидетельствуют о связи СД как 1-го (СД1), так и 2-го типа (СД2) с нарушениями костного ремоделирования, ассоциированными с повышенным риском низкотравматических переломов кости, приводящих к инвалидизации и высокой смертности пациентов [3–7]. Характерные для СД патогенные факторы воздействуют не только на углеводный обмен, но и на костный гомеостаз. К ним относятся нарушение секреции инсулина, накопление конечных продуктов гликирования, реактивные воспалительные процессы и т. д. [4–9]. Эти изменения могут снижать качество кости, воздействуя на дифференцировку костных клеток и процессы ремоделирования костной ткани [10–14]. Тем не менее патофизиологические механизмы диабетической остеопатии мало изучены, и вопрос о том, является ли связанная с ней повышенная ломкость костей сопутствующей патологией или осложнением диабета, остается дискуссионным.

Целью данного исследования является изучение морфофункциональных свойств кости при СД у мужчин.

Материал и методы

Проведено одномоментное исследование, в которое был включен 41 пациент с СД1 и 52 – с СД2 (все – мужчины), у которых ранее не были диагностированы расстройства костного метаболизма и остеопороз. Возраст обследованных пациентов с СД1 и СД2 варьировал от 40 до 70 лет (средний возраст – $55,8 \pm 0,7$ и $58,4 \pm 0,9$ года соответственно). Длительность СД составила в среднем соответственно $16,6 \pm 0,6$ и $8,1 \pm 0,7$ года. В контрольную группу вошли 34 пациента (средний возраст – $55,9 \pm 0,9$ года) без признаков СД в анамнезе.

Критерии исключения: лица, ранее лечившиеся по поводу остеопороза или имевшие в анамнезе перелом, принимавшие глюкокортикоиды, а также пациенты с другими заболеваниями эндокринной системы, печени и почек (хроническая болезнь почек 4–5-й стадии) в анамнезе.

У всех обследуемых собирался анамнез, вычислялся индекс массы тела (ИМТ) который в основной и контрольной группе составил $26,1 \pm 0,2$ и $30,0 \pm 0,4$ кг/м² соответственно. Однократно определялось содержание гликированного гемоглобина (HbA1c), составлявшее $7,4 \pm 0,2$ и $7,5 \pm 0,4\%$ соответственно. Оценка концентрации в сыворотке крови ионизированного кальция (Ca²⁺) и неорганического фосфора (P⁺) производилась на биохимическом автоматическом анализаторе Cobas 400 (Roche Diagnostics, Швейцария). Также определяли уровень паратиреоидного гормона (ПТГ) и витамина D (25(OH)D) в крови методом ELISA с использованием реагентов Siemens Healthcare Diagnostics (Германия). Скорость клубочковой фильтрации (СКФ) определялась по формуле СКД-EPI. Резистентность к инсулину оценивалась по индексу НОМА-IR

(Homeostasis Model Assessment of Insulin Resistance), вычисляемому по формуле:

$$\text{НОМА-IR} = \text{глюкоза натощак (ммоль/л)} \times \\ \times \text{инсулин натощак (мкЕд/мл)} / 22,5.$$

Нормальные значения индекса НОМА-IR – от 0 до 2,7.

О состоянии формирования костной ткани судили по активности общей щелочной фосфатазы (ЩФ) и содержанию аминотерминального пропептида проколлагена I типа (АПП1) в сыворотке крови, об уровне резорбции костной ткани – по содержанию С-терминального телопептида (СТТ). Исследование костных маркеров проводили на автоматическом электрохемилюминесцентном анализаторе Cobas e411 (Roche Diagnostics, Швейцария).

Всем пациентам проводили двухэнергетическую рентгеновскую абсорбциометрию (DXA) с использованием денситометра Hologic (США) с измерением минеральной плотности кости (МПК) поясничного отдела позвоночника (L_{1-IV}), проксимального отдела бедра (ПОБ) и шейки бедренной кости (ШБ).

Работа выполнена с соблюдением этических норм проведения научных медицинских исследований с участием человека в качестве субъекта, в соответствии с Хельсинкской декларацией Всемирной медицинской ассоциации «Этические принципы проведения научных медицинских исследований с участием человека в качестве субъекта исследования»; протокол данного исследования и карта информированного согласия были рассмотрены и одобрены локальным независимым этическим комитетом медицинского университета.

Статистический анализ полученных данных проводили с использованием вариационно-математических методов программы BioStatPro 6.2.2.0. Статистическую значимость различий параметров определяли по критерию У Манна–Уитни. Полученные данные представлены в виде среднего арифметического (М) и 95% доверительного интервала для среднего (95% ДИ). Значения считали статистически значимыми при $p < 0,05$. Для исследования связи между параметрами применяли корреляционный анализ по Спирмену (r).

Результаты и обсуждение

Характеристика включенных в исследование пациентов представлена в таблице.

У 34% пациентов с СД1 и 44% с СД2 наблюдалось снижение уровня ЩФ, значения которого при СД2 были несколько выше, чем при СД1 ($p > 0,05$). Была отмечена положительная корреляция между содержанием ЩФ и длительностью СД (для СД1: $r = 0,200$, $p = 0,04$; для СД2: $r = 0,218$, $p = 0,01$). Значимое снижение уровня ЩФ у больных СД1 по сравнению с контролем предположительно связано с инсулинодефицитом, оказывающим существенное прямое влияние на содержание ЩФ в сыворотке и подавляющим экспрессию рецепторов инсулина, инсулиноподобного фактора роста 1 (ИФР1) и некоторых важных белков для передачи сигналов инсулина и ИФР1 как в остеобластах, так и в остеогенных производных мезенхимальных стромальных клеток костного мозга [15].

Наблюдаемое у пациентов с СД1 уменьшение СКФ ($p < 0,05$) указывает на снижение функции почек, приводящее к подавлению синтеза почечной 1α -гидроксилазы, активирующей витамин D, в результате чего снижается абсорбция кальция в кишечнике, что способствует костной резорбции [16–19]. Это подтверждается значимо более низким уровнем ионизированного кальция в сыворотке крови у больных СД1 (см. таблицу).

Также у мужчин с СД1 определялась значимо более низкая концентрация АПП1, по сравнению с контролем ($p < 0,05$), что, вероятно, связано с аутоиммунным воспалением, являющимся одной из патогенетических характеристик СД1, активирующим резорбцию кости остеокластами и нарушающим дифференцировку остеобластов, что способствует подавлению остеогенеза [20, 21].

У мужчин с СД1 и СД2 уровень СТТ был также выше, чем в группе сравнения ($p < 0,005$ и $p < 0,05$). Многофакторный корреляционный анализ показал, что содержание СТТ у пациентов с СД1 и СД2 отрицательно коррелирует с возрастом, течением и концентрацией HbA1c. Так, повышение уровня СТТ у пожилых мужчин с СД2 было достоверно связано с HbA1c и ИМТ ($p < 0,05$).

Предположительно, инсулинодефицит при СД1 и инсулинопения на поздних стадиях СД2 ведут к росту концентрации продуктов конечного гликозилирования, угнетая опосредованный остеобластами остеогенез и активируя опосредованную остеокластами костную резорбцию [9, 14].

При СД1 и СД2 МПК L_{1-IV} снижена в сравнении с группой контроля ($p < 0,001$ и $p < 0,005$ соответственно). Следует также отметить, что при СД1 было выявлено более значимое снижение МПК L_{1-IV} , чем при СД2 ($p < 0,005$). МПК ПОБ у мужчин с СД была значимо ниже, чем в контроле ($p < 0,05$). МПК ШБ в группе пациентов с СД1 также была ниже, чем в группе сравнения ($p < 0,005$). В то же время при СД2 она не отличалась от соответствующего показателя группы контроля.

У пациентов с СД2 уровень 25(ОН)D коррелировал с МПК ПОБ ($r = 0,596$; $p = 0,002$). Эти данные согласуются с результатами других исследований, в которых отмечается повышенный риск переломов ШБ при гиповитаминозе D у пациентов с СД2 [6, 13, 18]. Возможно, дефицит витамина D вызывает снижение минерализации кости, увеличивая провоспалительную активность и риск падений, поскольку влияет на тонус скелетных мышц [8, 13].

В группе с СД1 выявлена отрицательная значимая корреляция между МПК L_{1-IV} и уровнем СТТ у мужчин старше 50 лет: $r = -0,538$; $p = 0,01$. У мужчин с СД2 также определялась связь между МПК L_{1-IV} и ИМТ: $r = 0,314$; $p = 0,04$. Снижение МПК, ассоциированное с длительностью основного процесса, было выявлено как при СД1 ($r = -0,239$; $p = 0,03$), так и при СД2 ($r = -0,275$; $p = 0,008$). Результаты исследования указывают на достаточно высокую клиническую ценность маркеров костного ремоделирования для оценки метаболизма костной ткани.

Характеристика больных, M (95% ДИ)

Показатель	СД1 (n=41)	СД2 (n=52)	Контроль (n=34)
Возраст, годы	55,8 (54,4–57,3)	58,4 (57,3–59,5)	55,9 (54,2–57,7)
ИМТ, кг/м ²	26,1 (25,6–26,5)	30,0 (29,4–30,6)	28,7 (27,9–29,5)
Длительность СД, годы	16,6 (15,4–17,8)	8,1 (7,2–8,8)	
HbA1c, %	7,4 (7,1–7,8)**	7,5 (7,2–7,8)**	4,9 (4,7–5,0)
НОМА-IR		8,6 (7,5–9,6)***	2,8 (2,4–3,1)
Ca ²⁺ , ммоль/л	1,04 (1,01–1,06)*	1,07 (1,05–1,1)	1,1 (1,07–1,1)
P ^r , мг/дл	5,3 (5,1–5,6)	4,6 (4,4–5,4)	5,0 (4,7–5,3)
СКФ, мл/мин/1,73 м ²	81,8 (74,8–86,2)*	92,5 (87,2–97,8)	90,4 (84,4–95,1)
25(ОН)D, нг/мл	22,9 (20,7–26,6)*	26,8 (22,4–31,1)	29,6 (28,2–33,4)
ЩФ, ед/л	112,9 (90,2–135,5) *	125,7 (15,0–136,4)	129,6 (113,3–145,8)
АПП1, нг/мл	44,81 (38,37–51,25) *	45,41 (40,82–50,01)	50,87 (37,42–64,32)
СТТ, нг/мл	0,497 (0,417–0,577)**	0,439 (0,397–0,482)*	0,368 (0,301–0,434)
МПК L_{1-IV} , T-критерий	-1,39 (от -1,9 до -0,8)***	-0,84 (от -1,2 до -0,4)**	-0,08 (от -0,5 до 0,4)
МПК ПОБ, T-критерий	-0,93 (от -1,3 до -0,5)*	-0,80 (от -1,0 до -0,5)*	-0,13 (от -0,7 до 0,4)
МПК ШБ, T-критерий	-1,28 (от -1,6 до -0,9)**	-0,83 (от -1,1 до -0,4)	-0,28 (от -0,9 до 0,3)

Примечание. * – $p < 0,05$; ** – $p < 0,005$; *** – $p < 0,001$ в сравнении с группой контроля.

Прямая связь ИМТ и МПК выявляется и в других исследованиях [4]. Отчасти это объясняется тем, что повышенный ИМТ и большая толщина мягких тканей могут стать причиной ошибки при определении МПК [7]. Вместе с тем не было выявлено ассоциации между ИМТ и МПК ШБ, что указывает на гетерогенную чувствительность разных областей к изменениям уровня инсулина, глюкозы, ИМТ и к гиповитаминозу D [9, 11].

Заключение

Несмотря на то что взаимосвязь между МПК, СД и секрецией инсулина очень сложна, а влияние этих факторов на метаболизм кости все еще не до конца ясно, настоящее исследование показывает, что различия в значениях МПК при СД1 и СД2, по крайней мере частично, можно объяснить уровнем инсулина в сыворотке. У пациентов с СД2 нарушение процессов костного ремоделирования, по данным исследования маркеров, сопровождается нормальной МПК вследствие сложной патофизиологии основного заболевания. Из-за этого DXA может занижать риск низкотравматических переломов. Оценка таких предикторов, как дефицит 25(ОН)D, изменение уровня инсулина, глюкозы, ИМТ и т. д., позволяет получить актуальную информацию для решения вопроса о необходимости коррекции нарушений костного ремоделирования. Маркеры ремоделирования кости могут стать перспективными показателями для диагностики остеопатии, но требуются дальнейшие исследования, прежде чем рекомендовать их рутинное использование для выявления данного осложнения.

Прозрачность исследования

Исследование не имело спонсорской поддержки. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать.

Декларация о финансовых и других взаимоотношениях

Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и в написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами. Авторы не получали гонорар за статью.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. American Diabetes A. Standards of medical care in diabetes – 2018 Abridged for Primary Care Providers. *Clin Diabet.* 2018;36(1):14–37. doi: 10.2337/cd17-0119
2. International Diabetes Federation. Diabetes Atlas 2015: executive summary. 7th ed. Brussels: IDF; 2015.
3. Carrillo-Lopez N, Roman-Garcia P, Rodriguez-Rebollar A, et al. Indirect regulation of PTH by estrogens may require FGF23. *J Am Soc Nephrol.* 2009;20(9):2009–17. doi: 10.1681/ASN.2008121258
4. Farr JN, Drake MT, Amin S, et al. In vivo assessment of bone quality in postmenopausal women with type 2 diabetes. *J Bone Miner Res.* 2014;29(4):787–95. doi: 10.1002/jbmr.2106
5. Farlay D, Armas LA, Gineyts E, et al. Nonenzymatic glycation and degree of mineralization are higher in bone from fractured patients with type 1 diabetes mellitus. *J Bone Miner Res.* 2016;31(1):190–5. doi: 10.1002/jbmr.2607
6. Farr JN, Khosla S. Determinants of bone strength and quality in diabetes mellitus in humans. *Bone.* 2016;82:28–34. doi: 10.1016/j.bone.2015.07.027
7. Sanches CP, Vianna AGD, Barreto FC. The impact of type 2 diabetes on bone metabolism. *Diabetol Metab Syndr.* 2017;9:85. doi:10.1186/s13098-017-0278-1
8. Diaz P, Barajas GS, Hernandez-Flores ZG, et al. The impact of vitamin D levels on glycemic control and bone mineral density in postmenopausal women with type 2 diabetes. *J Endocrinol Invest.* 2015;38(12):1365–72. doi: 10.1007/s40618-015-0394-4
9. Kanazawa I. Interaction between bone and glucose metabolism. *Endocr J.* 2017;64:1043–53. doi: 10.1507/endocrj.EJ17-0323
10. Epstein S, Defeudis G, Manfrini S, et al. Diabetes and disordered bone metabolism (diabetic osteodystrophy): time for recognition. *Osteoporos Int.* 2016;27:1931–51. doi: 10.1007/s00198-015-3454-x
11. Ahmed N. Advanced glycation endproducts – role in pathology of diabetic complications. *Diabetes Res Clin Pract.* 2005;67(1):3–21. doi: 10.1016/j.diabres.2004.09.004
12. Chaiban JT, Nicolas KG. Diabetes and bone: still a lot to learn. *Clin Rev Bone Miner Metab.* 2015;13(1):20–35. doi: 10.1007/s12018-015-9178-9
13. Chiu KC, Chu A, Go VLW, Saad MF. Hypovitaminosis D is associated with insulin resistance and β cell dysfunction. *Am J Clin Nutr.* 2004;79:820–5. doi: 10.1093/ajcn/79.5.820
14. De Liefde II, van der Klift M, De Laet CEDH, et al. Bone mineral density and fracture risk in type-2 diabetes mellitus: the Rotterdam study. *Osteoporos Int.* 2005;16:1713–20. doi: 10.1007/s00198-005-1909-1
15. Li Y, Liu H, Sato Y. The Association between the serum C-peptide level and bone mineral density. *PLoS ONE.* 2013;8(12):e83107. doi: 10.1371/journal.pone.0083107
16. Moreira CA, Barreto FC, Dempster DW. New insights on diabetes and bone metabolism. *J Bras Nefrol.* 2015;37(4):490–5. doi: 10.5935/0101-2800.20150077
17. Oei L, Rivadeneira F, Zillikens MC, Oei EHG. Diabetes, diabetic complications, and fracture risk. *Curr Osteoporos Rep.* 2015;13(2):106–15. doi: 10.1007/s11914-015-0260-5
18. Paschou SA, Dede AD, Anagnostis PG, et al. Type 2 diabetes and osteoporosis: a guide to optimal management. *J Clin Endocrinol Metab.* 2017;102(10):3621–34. doi: 10.1210/jc.2017-00042
19. Rubin MR. Bone cells and bone turnover in diabetes mellitus. *Curr Osteoporos Rep.* 2015;13(3):186–91. doi: 10.1007/s11914-015-0265-0
20. Liao C-C, Lin C-S, Shih C-C, et al. Increased risk of fracture and postfracture adverse events in patients with diabetes: two nationwide population-based retrospective cohort studies. *Diabetes Care.* 2014;37:2246–52. doi: 10.2337/dc13-2957
21. Hernandez CJ, Tang SY, Baumbach BM, et al. Trabecular microfracture and the influence of pyridinium and non-enzymatic glycation-mediated collagen cross-links. *Bone.* 2005;37(6):825–32. doi: 10.1016/j.bone.2005.07.019

Сафарова Саин Саттар <http://orcid.org/0000-0002-7131-3878>

Сафарова Саадет Саттар <https://orcid.org/0000-0001-6331-8233>