

Сахарный диабет и консолидация переломов

Ялочкина Т.О.^{1*}, Пигарова Е.А.²

¹ГБУЗ №219/3 Департамента Здравоохранения г. Москвы

²ФГБУ Эндокринологический научный центр Минздрава РФ, Москва
(директор – академик РАН и РАМН И.И. Дедов)

Резюме. Одним из осложнений сахарного диабета у человека служит неадекватное формирование костной ткани, приводящее к остеопении и нарушению консолидации переломов. В основе этих патологических процессов лежит нарушение регенерации костной ткани в условиях дефицита инсулина и гипергликемии, механизмы которых освещаются в данном мини-обзоре литературы. Имеющиеся в литературе данные свидетельствуют о необходимости тщательного контроля уровня сахара крови и адекватной заместительной терапии для предотвращения костных осложнений сахарного диабета. *Ключевые слова:* сахарный диабет, переломы, остеопороз, RANK/RANKL, остеопротектерин, витамин D, инсулин, гипергликемия, костная резорбция.

Diabetes and consolidation of fractures

Yalochkina T.O.^{1*}, Pigarova E.A.²

¹GBUZ № 219/3 of the Department of Health Moscow; Yan Rainis boulevard, 47, Moscow, Russia, 125373

²Endocrinology Research Centre; Ul. Dmitriya Ulyanova, dom 11, Moscow, Russia, 117036

Resume. One of the complications of diabetes in humans is inadequate bone formation resulting in osteopenia and slow consolidation of fractures. The basis of these pathological processes is a disruption of the regeneration of bone tissue in insulin deficiency and hyperglycemia, the mechanisms of which are highlighted in this mini-review. The published data indicate the need for careful monitoring of blood glucose levels and adequate replacement therapy for the prevention of skeletal complications of diabetes. *Keywords:* diabetes, fractures, osteoporosis, RANK/RANKL, osteoprotegerin, vitamin D, insulin, hyperglycemia, bone resorption.

*Автор для переписки/Correspondence author – tatiana540@mail.ru

Одним из осложнений сахарного диабета у человека служит неадекватное формирование костной ткани, приводящее к остеопении и нарушению консолидации переломов. Для оценки состояния костей при сахарном диабете чаще всего прибегают к исследованиям на животных моделях. Было доказано, что у крыс с индуцированным сахарным диабетом изменения были напрямую связаны с дефицитом инсулина, поскольку введение таким животным инсулина приводило к восстановлению нормальной консолидации переломов [5].

Процесс консолидации переломов костей в обычных условиях происходит таким образом, что вновь образовавшаяся ткань структурно и функционально не отличается от костной ткани в целом. Однако при различных патологических состояниях, в частности, сахарном диабете, этот процесс нарушается, причем причины возникающих нарушений остаются до настоящего времени не окончательно ясны. Во многих исследованиях было показано, что сахарный диабет приводит к нарушению структуры и функции практически всех тканей организма, и одним из таких изменений служит развитие остеопении и остеопороза.

Восстановление кости – это сложный биологический процесс, требующий изменений в экспрессии нескольких тысяч генов [6]. Чаще консолидация

переломов осуществляется путем непрямого восстановления кости, состоящего из нескольких последовательных этапов – воспаления, образования мягкой мозоли, образования твердой мозоли и ремоделирования. Фаза воспаления начинается непосредственно после травмы и продолжается до пяти дней. Она включает образование гематомы, миграцию в зону воспаления нейтрофилов и макрофагов для удаления фрагментов поврежденной ткани, а также фибробластов для образования хрящевого матрикса. На второй стадии, продолжающейся до 40 дней, происходит замещение гематомы фиброзно-хрящевой тканью путем дифференцировки мезенхимальных клеток до хондроцитов, а также синтеза матрикса из коллагена второго типа. Матрикс постепенно кальцинируется и впоследствии замещается костной тканью, синтезируемой остеобластами [4].

К причинам нарушения восстановления костной ткани при сахарном диабете относят, в частности, нарушение гликозилирования гликогена в условиях гипергликемии. Образование конечных продуктов гликозилирования оказывает значительное влияние на обмен веществ в кости и ее прочность. Кроме того, влияние на прочность костной ткани при сахарном диабете могут оказывать осложнения заболевания. В частности, диабетическая полинейропатия может

приводить к усилению процесса резорбции кости, а микро- и макроангиопатия — нарушать приток крови к костям [9].

Важная роль в процессе формирования кости принадлежит инсулину, оказывающему стимулирующее влияние на костный матрикс и формирование хряща. При снижении уровня этого гормона развивается остеопения, которую можно объяснить нарушениями обмена кальция, хронической мальнутрицией и сосудистыми поражениями. Известно, что инсулин оказывает на кость прямое и не прямое влияние, в частности, приводит к увеличению синтеза коллагена остеобластами. В исследованиях *in vitro* было обнаружено снижение уровня кальцификации и оссификации вновь сформированной ткани, а также нарушение формирования хряща в условиях дефицита инсулина. У крыс с нелеченным сахарным диабетом уровень синтеза коллагена в зонах переломов костей снижался на 50–55%, что приводило к ухудшению механических свойств вновь образованной ткани.

Одной из причин нарушения структуры костей при сахарном диабете служит дефицит кальция. В исследованиях на животных было показано, что снижение уровня инсулина приводит к нарушению всасывания кальция в двенадцатиперстной кишке. Также при сахарном диабете отмечено повышение выделения кальция с мочой, обусловленное гипергликемией [3, 7].

Значимая роль в образовании и резорбции кости принадлежит витамину D, нарушение обмена которого приводит к остеопении, остеомалации и остеосклерозу. Рецепторы к активной форме витамина D обнаружены в цитоплазме остеобластов и стенке тонкой кишки, таким образом, витамин влияет на дифференцировку остеобластов и, как следствие, процесс образования костной ткани, а также уровни кальция и ПТГ в крови. При сахарном диабете отмечены нарушения метаболизма витамина D. В исследованиях на крысах с индуцированным диабетом было показано, что эти изменения связаны с гиперкальциемией натошак и нарушением всасывания кальция в тонком кишечнике. Уровень витамин D-связывающего белка у крыс с диабетом был на 62% ниже, чем у здоровых животных. При длительно текущем индуцированном диабете у крыс снижается уровень костного метаболизма [1].

Инсулин участвует в паракринной регуляции процесса консолидации переломов. Его дефицит приводит к нарушению синтеза различных факторов роста, таких как базальный фактор роста фибробластов, инсулиноподобный фактор роста-1, тромбоцитарный фактор роста, трансформирующий ростовой фактор бета, и эндотелиальный фактор роста сосудов. Все эти факторы необходимы для нормального процесса восстановления кости, и в условиях их дефицита нарушается консолидация перелома. Кроме того, при сахарном диабете снижается уровень цитокинов и хемокинов, синтезируемых фибробластами, эндотелиальными клетками, макрофагами и тромбоцитами, что приводит к снижению интенсивности воспалительного ответа. Все указанные изменения приводят к нарушению регенерации тканей и нарушению их заживляемости [1].

У грызунов, страдающих сахарным диабетом 1 типа, было обнаружено снижение белка и минеральных веществ в межклеточном матриксе. Среди указанных веществ были коллаген, протеогликан, остеокальцин, кальций и магний. Отмечено, что при диабете повышается синтез факторов, влияющих на формирование остеокластов, в частности, RANK, RANKL, фактора некроза опухоли-альфа, TRAIL и колониестимулирующего фактора макрофагов. Указанные факторы приводят к увеличению количества остеокластов в тканях, и, как следствие, усилению резорбции костной ткани и разрушению хряща [2].

На животных моделях также изучали состояние системы остеопротегерин/RANK/RANKL, играющей значимую роль в процессе формирования и резорбции кости, при сахарном диабете. В исследованиях было неоднократно продемонстрировано более медленное заживление переломов при сахарном диабете. При этом обнаружено, что в зонах перелома через 14 дней после его возникновения, экспрессия остеопротегерина, RANK и RANKL была снижена, однако соотношение RANKL/остеопротегерин было выше, чем в контроле, что свидетельствовало о более активной костной резорбции [2].

Недавние исследования зафиксировали заметное увеличение риска переломов бедра среди пациентов с сахарным диабетом. Американские исследователи провели ретроспективное исследование когорты жителей Рочестера, страдающих сахарным диабетом ($n=1964$, средний возраст $61,7 \pm 14,0$ лет, 51% мужчин), с целью объяснения данных об увеличении переломов [8]. В этой группе пациентов общий риск переломов был повышен (standardized incidence ratios (SIR) 1,3; 95% доверительный интервал (ДИ), 1,2–1,4), но частота переломов бедра была увеличена только по прошествии 10 лет после диагностики сахарного диабета (SIR 1,5; 95% ДИ 1,1–1,9). Как и ожидалось, факторы риска переломов включали возраст, наличие предшествующих переломов, вторичный остеопороз и прием кортикостероидов, тогда как защитными факторами выступали высокая физическая активность и индекс массы тела. Кроме того, частота переломов была повышена у пациентов с нейропатией (отношение рисков (ОР) 1,3; 95% ДИ 1,1–1,6) и пациентов на инсулинотерапии (ОР 1,3; 95% ДИ 1,1–1,5), тогда как существенное снижение риска переломов наблюдалось среди больных, получавших метформин (ОР 0,7; 95% ДИ 0,6–0,96), в группе сульфонилмочевины существенного влияния на риск переломов отмечено не было [8].

Явным негативным влиянием на плотность костной ткани обладают препараты агонистов PPAR γ , тиазолидиндионы, которые как и метформин повышают чувствительность периферических тканей к инсулину, но посредством других механизмов действия. Тиазолидиндионы одновременно ингибируют дифференцировку остеобластов (предшественники остеобластов направляются по пути превращения в клетки жировой ткани) и активируют дифференцировку остеокластов, что приводит к потере костной массы за счет уменьшения формирования костей, повышенной костной резорбции, переломам [10].

Таким образом, при сахарном диабете происходит нарушение процесса регенерации костной ткани и, как следствие, нарушение консолидации переломов в условиях дефицита инсулина и гипергликемии, что требует тщательного контроля уровня сахара крови и адекватной заместительной терапии. В то же время,

терапия сахарного диабета также может существенно влиять на процессы поддержания и восстановления костной ткани и наиболее выгодным препаратом в данном аспекте является метформин, хотя точные механизмы, лежащие в основе его протективного действия на костную ткань, пока остаются неясными.

Литература

1. Bruhn-Olszewska B., Korzon-Burakowska A., Gabig-Cimińska M. et al. Molecular factors involved in the development of diabetic foot syndrome. *Acta Biochim Pol.* 2012;59(4):507-13. Epub 2012 Dec 18.
2. De Amorim F.P., Ornelas S.S., Diniz S.F., Batista A.C., da Silva T.A. Imbalance of RANK, RANKL and OPG expression during tibial fracture repair in diabetic rats *J Mol Histol.* 2008; 39: 401–408.
3. Hofbauer L.C., Brueck C.C., Singh S.K., Dobnig H. Osteoporosis in patients with diabetes mellitus. *J Bone Miner Res.* 2007 Sep;22(9):1317-28.
4. Kagel E.M., Einhorn T.A. Alterations of fracture healing in the diabetic condition. *Iowa Orthop J.* 1996; 16: 147–152.
5. Lu H., Kraut D., Gerstenfeld L.C., Graves D.T. Diabetes interferes with the bone formation by affecting the expression of transcription factors that regulate osteoblast differentiation. *Endocrinology.* 2003; 144: 346–352.
6. Marsell R., Einhorn T.A. The biology of fracture healing. *Injury.* 2011 June; 42(6): 551–555.
7. McNair P., Madsbad S., Christensen M.S. et al. Bone mineral loss in insulin-treated diabetes mellitus: studies on pathogenesis. *Acta Endocrinol.* 1979; 90:463–472.
8. Melton LJ 3rd, Leibson CL, Achenbach SJ, Thorneau TM, Khosla S. Fracture risk in type 2 diabetes: update of a population-based study. *J Bone Miner Res.* 2008 Aug;23(8):1334-42. doi: 10.1359/jbmr.080323.
9. Vestergaard P. Discrepancies in bone mineral density and fracture risk in patients with type 1 and type 2 diabetes – a metaanalysis. *Osteoporos Int.* 2007; 18: 427–444.
10. Wei W, Wan Y. Thiazolidinediones on PPARγ: The Roles in Bone Remodeling. *PPAR Res.* 2011;2011:867180. doi: 10.1155/2011/867180. Epub 2011 Oct 29.

Ялочкина Т.О. врач ГБУЗ №219/3 Департамента Здравоохранения г. Москвы
E-mail: tatiana540@mail.ru

Пигарова Е.А. к.м.н., с.н.с. отделения нейроэндокринологии и остеопатий ФГБУ Эндокринологический научный центр Минздрава РФ, Москва