

Влияние сахарного диабета 2 типа и препаратов для его терапии на состояние костной ткани

Ялочкина Т.О.*, Пигарова Е.А.

ФГБУ «Эндокринологический Научный Центр» Минздрава России
(директор – академик РАН И.И. Дедов)

У пациентов с сахарным диабетом (СД) 2 типа имеется повышенный риск низкотравматичных переломов. Механизмы, лежащие в основе таких нарушений, в настоящее время окончательно не ясны. Вероятно, к таким изменениям приводят несколько факторов, в частности, повышенный риск падений вследствие осложнений заболевания и нарушение микроархитектоники костной ткани. Использование некоторых групп лекарственных препаратов для лечения СД 2 типа также может приводить к повышению риска переломов.

Ключевые слова: сахарный диабет 2 типа, риск переломов, лекарственные препараты.

The effect of type 2 diabetes and its drug therapy on bone quality.

Yalochkina T.O.*, Pigarova E.A.

Endocrinology Research Centre; Dmitriya Ulianova st., 11; Moscow, Russia, 117036

Individuals with type 2 diabetes have increased risk of fragility fractures. It's not completely clear by which mechanism type 2 diabetes increases skeletal fragility. A combination of factors, including an increased risk of falling (contributed by complications of the disease) and impaired bone quality apparently leads to a greater fracture risk. Some classes of drug therapy for type 2 diabetes may also increase fracture risk by their own mechanism of action.

Keywords: diabetes mellitus type 2, fracture risk, drug therapy.

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

DOI: 10.14341/OMET2015341-45

Многочисленные эпидемиологические исследования последних лет показали, что сахарный диабет (СД) 2 типа повышает риск возникновения низкотравматичных переломов, при этом механизмы, приводящие к повышению такого риска, остаются окончательно не выясненными. Известно, что минеральная плотность кости (МПК) у таких больных обычно выше, чем в популяции в целом, что не позволяет использовать для оценки риска переломов данные рентгеновской остеоденситометрии. Вероятно, при СД 2 типа на фоне высокой минерализации костной ткани происходят значительные нарушения ее микроархитектоники, снижающие устойчивость кости к механическим воздействиям и, следовательно, увеличивающие риск переломов.

Увеличение частоты переломов в популяции пациентов с СД 2 типа можно объяснить несколькими факторами.

1. Вероятной причиной увеличения частоты переломов служит повышенный риск падений при СД 2 типа. Он обусловлен осложнениями заболевания – снижением остроты зрения при диабетической ретинопатии, нарушением чувствительности в ногах при дистальной диабетической полинейропатии, головокружениями в результате макрососудистых

осложнений (облитерации сосудов головы и шеи). Также возможны падения при тяжелых гипогликемических состояниях.

2. Нарушение микроархитектоники костной ткани обусловлено самим заболеванием.
3. Некоторые препараты для лечения СД 2 типа увеличивают риск возникновения переломов.

В последние годы проведены исследования, результаты которых свидетельствуют о нарушении процессов костного ремоделирования, обусловленные самим СД 2 типа. В части таких работ получены данные, свидетельствующие о нарушениях формирования костной ткани. Вероятно, что при СД 2 типа происходит снижение количества остеобластов и ухудшение их функции. Так, в исследовании Verhaeghe и соавт., было обнаружено уменьшение уровня сывороточного остеокальцина у крыс с диабетом по сравнению с контролем. Achemlal и соавт. исследовали биохимические маркеры костного ремоделирования у мужчин с декомпенсацией СД 2 типа, получающих лечение производными сульфонилмочевины, или метформином, или этими препаратами в комбинации. Было обнаружено, что у больных СД 2 типа уровни остеокальцина в сыворотке были ниже, чем в группе контроля, а уровни маркеров костной резорбции (С-концевого

телопептида коллагена I типа [CTX]) в обеих группах значимо не различались.

В других исследованиях получены данные, позволяющие предположить нарушение также процесса костной резорбции при СД 2 типа. Suzuki и соавт. обнаружили значимое повышение у мужчин, страдающих СД 2 типа, маркеров костной резорбции (тарtrat-резистентной щелочной фосфатазы, CTX, N-концевого телопептида коллагена I типа).

Основную роль в поражении костной ткани при СД 2 типа отводят гликированию белков костного матрикса — неферментативной реакции глюкозы со свободными аминокеттогруппами белковой молекулы. При этом нарушаются структура и функции белков, а, следовательно, устойчивость кости к нагрузкам. Нарушения процессов формирования и разрушения кости, структуры и функции белков в составе костного матрикса могут приводить к нарушению микроархитектоники кости и, следовательно, к увеличению риска низкотравматичных переломов.

Учитывая высокий уровень МПК при СД 2 типа, применение остеоденситометрии при этом заболевании малоинформативно в отношении оценки риска переломов. Для более точной оценки состояния костной ткани в настоящее время используют периферическую количественную компьютерную томографию высокого разрешения (HR-pQCT), позволяющую *in vivo* получать трехмерное изображение костных трабекул и оценивать такие морфологические параметры, как количество, толщина трабекул и расстояние между ними, однако такую оценку можно произвести только в дистальных отделах скелета. В широкой клинической практике данный метод не используется. Исследования с использованием HR-pQCT показали, что у пациентов с СД 2 типа процентное соотношение губчатого вещества кости выше, чем у исследуемых из группы контроля. При этом кортикальный слой становился более пористым.

Влияние на костный метаболизм при СД 2 типа также оказывают различные препараты, назначаемые для терапии заболевания. Воздействие на костную ткань этих лекарственных средств происходит посредством различных сигнальных путей. Ниже рассмотрено влияние на костную ткань различных групп противодиабетических препаратов.

Метформин — препарат первого выбора для лечения СД 2 типа и наиболее широко используемое лекарственное средство в терапии данного заболевания. Полностью механизм его действия не изучен, однако принято считать, что метформин оказывает влияние на метаболизм глюкозы посредством активации АМФ-активируемой протеинкиназы (АМРК). В костной ткани $\alpha 1$ -субъединицы АМРК (обладающие собственнo киназной активностью) экспрессируются главным образом в остеобластах, а также остеокластах и некоторых других клеточных линиях. В исследованиях *in vitro* было показано, что метформин вызывает дифференцировку и минерализацию остеобластов, активируя АМРК-сигнальный путь, повышает уровень костной щелочной фосфатазы (маркера костеобразования) и стимулирует продукцию коллагена I типа

в культурах остеобластов (причем этот эффект является дозозависимым). Также в одной из линий остеобластов (МС3Т3-E1) метформин через 3 недели культивирования стимулировал начало минерализации клеток.

В ряде исследований *in vitro* и *in vivo* была доказана способность метформина стимулировать остеогенез путем воздействия на стволовые клетки костного мозга. При этом было отмечено повышение уровня остеобласт-специфического фактора транскрипции Runx2/Cbfa1 (каркасного белка, незаменимого для процесса остеобластогенеза и формирования кости) и усиление фосфорилирования АМРК. Были также получены данные о том, что метформин значительно снижает уровень окислительных процессов внутри клетки и апоптоза остеобластов. Прямой остеогенный эффект метформина также частично объясняется его способностью увеличивать экспрессию генов Runx2 и ИРФ-1. Кроме того, было обнаружено, что снижение МПК и повышение хрупкости костной ткани, возникшие у крыс в результате удаления яичников, улучшались под воздействием метформина. Влияние метформина на костную ткань было, в частности, объяснено снижением экспрессии лиганда рецептора активатора ядерного фактора каппа-бета (RANKL) в остеобластах и ингибированием активности остеокластов. Таким образом, полученные в экспериментах данные позволяют предположить, что метформин напрямую ингибирует потерю костной массы.

В исследованиях «случай-контроль» оценивали относительный риск возникновения переломов у пациентов с СД 2 типа. После проведения мультивариантного анализа с учетом таких факторов, как переломы в анамнезе, использование препаратов, влияющих на состояние костной ткани, социоэкономические особенности, было обнаружено, что лечение метформином снижало риск переломов на 19% (ОР 0,81, 95% ДИ, 0,6–2,7; $p < 0,01$). При этом применение метформина не оказывало влияния на риск переломов позвонков, костей предплечья и шейки бедра. Monami и соавт. в исследовании «случай-контроль», в которое было включено 1945 больных СД 2 типа, не обнаружили корреляции между возникновением переломов и лечением метформином. Borges и соавт. провели рандомизированное двойное слепое мультицентровое исследование в параллельных группах, в котором сравнивали эффективность и безопасность комбинации розиглитазон/метформин и монотерапию метформином. В результате работы были получены данные о небольшом увеличении МПК в группе пациентов, получавших метформин, тогда как лечение комбинированным препаратом метформина и розиглитазона приводило к снижению МПК. В целом полученные в исследованиях результаты позволяют предположить положительное влияние метформина на состояние костной ткани.

Производные сульфонилмочевин уже более 50 лет используются для лечения СД 2 типа, однако данные об их влиянии на кость весьма ограничены. Известно, что они, по крайней мере, не оказывают отрицательного воздействия на состояние костной ткани. В исследовании Vestergaard и соавт. было показано,

что лечение производными сульфонилмочевины приводит к значимому снижению риска всех видов переломов (ОР 0,88, 95% ДИ 0,80–0,96) и отдельно переломов шейки бедренной кости (ОР 0,77, 95% ДИ 0,63–0,95). Монати и соавт. не обнаружили значимой корреляции между применением препаратов сульфонилмочевины и возникновением переломов, хотя была определена тенденция к более низкому риску переломов у пациентов, принимающих или принимавших указанные препараты, по сравнению с контролем. Kanazawa и соавт. в исследовании с участием 494 мужчин и 344 женщин в постменопаузе с СД 2 типа изучали связи между терапией заболевания и наличием переломов позвонков. В результате работы у женщин в постменопаузе была обнаружена значимая отрицательная связь между применением производных сульфонилмочевины и переломами позвонков. Однако в других работах у пациентов, получающих производные сульфонилмочевины, были обнаружены более низкие, по сравнению со здоровым контролем, уровни остеокальцина в плазме.

Тиазолидиндионы — пероральные сахароснижающие препараты, в основе действия которых лежит активация рецепторов PPAR-γ (рецепторов, активируемых пролифераторами пероксисом). При активации этих ядерных рецепторов снижаются чувствительность мышечной ткани к воздействию инсулина и продукция глюкозы печенью. Кроме того, под воздействием тиазолидиндионов увеличивается секреция инсулина, что, возможно, объясняется уменьшением апоптоза β-клеток. Однако активация PPAR-рецепторов приводит к нарушениям в костной ткани, т.к. вследствие этой активации происходят изменения на уровне мезенхимальных стволовых клеток костного мозга, которые преимущественно пролиферируют до адипоцитов. При этом снижается уровень остеобластогенеза.

В исследовании ADOPT оценивали риск переломов у 4360 больных СД 2 типа, получавших лечение в течение в среднем 4 лет. Риск переломов у женщин, страдающих СД 2 типа и получающих розиглитазон, был выше, чем у женщин, принимающих метформин или глибурид. О переломах сообщали 9,3% женщин, получавших розиглитазон, 5,1% — метформин и 3,5% — глибурид, что соответствует относительному риску (ОР) 2,18 (95% ДИ 1,52–3,13) для розиглитазона в сравнении с другими препаратами. У мужчин ОР для розиглитазона составлял 1,18 (0,77–1,8) по сравнению с другими группами. В исследовании Takeda было заявлено об увеличении риска переломов у женщин, но не у мужчин, получавших пиоглитазон. Заболеваемость среди женщин составила 1,9 на 100 человеко-лет при использовании пиоглитазона и 1,1 на 100 человеко-лет при использовании плацебо или другого активного препарата. Заболеваемость среди мужчин не была указана, однако статистически значимых различий между группами, получавшими пиоглитазон, другие лекарственные средства или плацебо, установлено не было. Данные рандомизированного контролируемого исследования, проведенного Grey и соавт., свидетельствуют о негативном влиянии тиазолидиндионов на костную ткань. В работе с участием 50 женщин в менопаузе, не имевших СД 2 типа и остеопороз, было продемон-

стрировано снижение МПК при использовании розиглитазона. После 14 недель приема в дозе 8 мг/сут произошло статистически значимое снижение общей минеральной плотности бедренной кости в группе розиглитазона (-1,9% в группе розиглитазона, -0,2% в группе плацебо). Уровень маркеров костеобразования также был снижен. Хотя указанные результаты были получены у женщин без СД 2 типа, есть все основания полагать, что и при наличии заболевания произойдет снижение МПК вследствие приема тиазолидиндионов. Таким образом, перед назначением указанной группы препаратов стоит обязательно учитывать риск развития переломов и при необходимости проводить денситометрию, а также обязательно давать пациентам рекомендации об изменении образа жизни и питания для профилактики переломов.

В дополнение к инсулинорезистентности и дисфункции островковых клеток, фактором развития гипергликемии при СД 2 типа служат нарушения в работе инкретина. Инкретиновый эффект оказывают глюкозозависимый инсулиотропный полипептид (GIP), выделяемый К-клетками двенадцатиперстной и проксимального отдела тонкой кишки, и глюкагоноподобный пептид-1 (GLP-1), секретируемый L-клетками дистального отдела подвздошной и толстой кишки. GIP и GLP-1 экскретируются в кровь после приема пищи и связываются со специфическими рецепторами на поверхности бета-клеток и других клеток-мишеней. Оба гормона быстро инактивируются ферментом дипептидилпептидазой-4 (DPP-4). У пациентов с СД 2 типа инкретиновый эффект значимо уменьшается, почти на 25% по сравнению со здоровым контролем. При этом уровень GIP в плазме у них нормален или увеличен, тогда как уровень GLP-1 — снижен. Чувствительность клеток к воздействию GIP и GLP-1 при СД 2 типа снижается.

Помимо влияния на выделение инсулина в ответ на прием пищи, инкретиновые гормоны оказывают эффект на гомеостаз в костной ткани. Как показано в исследовании Bollag и соавт., рецепторы к GIP располагаются, в частности, на поверхности клеток костной ткани, в том числе остеобластов и остеоцитов. При стимуляции этих рецепторов увеличивается уровень внутриклеточного кальция и цАМФ, активность щелочной фосфатазы и экспрессия коллагена I типа. GIP также может оказывать анаболическое действие, предотвращая апоптоз остеобластов. Рецепторы к GIP на поверхности остеокластов участвуют в процессе ингибирования костной резорбции путем угнетения продукции паратиреоидного гормона (ПТГ). Воздействие GLP-1 на кость изучено менее подробно. Получены данные, позволяющие предположить, что GLP-1 оказывает не прямое воздействие на остеобласты и остеокласты путем влияния на продукцию кальцитонина. При этом, вероятно, усиливается процесс костеобразования, уменьшается уровень костной резорбции и повышается МПК.

Ингибиторы DPP-4 — относительно новый класс препаратов для лечения СД 2 типа — способствуют инактивации DPP-4 и повышению уровня активных инкретиновых гормонов в 2–3 раза. При этом, тео-

ретически, возможно влияние ингибиторов DPP-4 на кальциевый обмен и их положительное воздействие на качество костной ткани.

В плацебо-контролируемом исследовании Bunck и соавт. один из ингибиторов DPP-4, вилдаглиптин, в течение года применяли для лечения пациентов с СД2, ранее не получавших терапию указанным препаратом. В результате не было выявлено значимых различий исследуемой и контрольной групп по уровням показателей костного метаболизма и обмена кальция (щелочной фосфатазы, кальция, фосфора), уровня СТХ. Monami и соавт. опубликовали мета-анализ рандомизированных клинических исследований связи ингибиторов DPP-4 и переломов. В мета-анализ были включены все исследования, продолжавшиеся более 24 недель, проходившие с участием больных СД 2 типа, получавших ингибитор DPP-4. При этом из 63 переломов 26 возникли в группе пациентов, получавших ингибитор DPP-4, а 37 – в контрольных группах. Несмотря на определенные ограничения мета-анализа (невозможность провести мультивариантный анализ с оценкой различных факторов, небольшая длительность заболевания, возможная переоценка общего количества переломов), полученные данные свидетельствуют о возможном протективном воздействии ингибиторов DPP-4 на кость. Для более подробного изучения вопроса воздействия препаратов на костную ткань и риск переломов требуется проведение дальнейших исследований.

Агонисты рецепторов к GLP-1 являются еще одной группой препаратов, оказывающих влияние на инкретиновую систему и применяемых для лечения СД2. Теоретически, лечение агонистами рецепторов к GLP-1 может оказывать влияние на костную ткань. Немногочисленные проведенные исследования не обнаружили значимого влияния GLP-1 на общую МПК у пациентов с СД 2 типа. Однако возможно, что агонисты рецепторов к GLP-1 изменяют МПК в отдельных локализациях. Необходимо проведение дальнейших исследований влияния этой группы препаратов на МПК и риск переломов.

Новый класс пероральных сахароснижающих препаратов – ингибиторы реабсорбции глюкозы в почках – также зарегистрирован для лечения СД 2 типа. Доклинические и клинические исследования показали, что эти лекарственные средства действуют вне зависимости от инсулина, способствуют нормализации гликемии без выраженных гипокликемических состояний и обычно приводят к небольшому снижению массы тела у пациентов. При исследованиях фосфорно-кальциевого обмена в период приема ингибиторов реабсорбции глюкозы в почках не было обнаружено изменений уровней кальция плазмы, 1,25-дигидроксивитамина D и 25-гидроксивитамина D. Также при ле-

чении указанными препаратами в течение 50 недель не было выявлено значимых изменений маркеров костного формирования и резорбции или изменения МПК.

При неэффективности пероральных сахароснижающих препаратов при СД 2 типа возникает необходимость назначения инсулинотерапии. К настоящему времени не было проведено рандомизированных контролируемых исследований влияния инсулина на состояние костей у больных СД 2 типа. Наличие остеопении и остеопороза у молодых пациентов с СД 1 типа позволяют предположить анаболическое воздействие инсулина на костную ткань. Это воздействие было подтверждено в работах на животных моделях. Клинические исследования с участием больных СД 1 типа также подтверждают версию недостатка инсулина как причины нарушения процесса костеобразования. В некоторых исследованиях с участием больных СД 2 типа было показано, что риск переломов выше в группе пациентов, не получавших терапию инсулином. Однако в целом данные о влиянии инсулинотерапии на риск переломов противоречивы. Schwartz и соавт. в своей работе исследовали влияние инсулина на риск переломов у женщин с СД2 в постменопаузе. В результате было показано, что риск переломов костей стопы был повышен в группе получавших инсулин (ОР 2,54, 95% ДИ 1,01–6,34). Увеличение риска переломов проксимального отдела бедренной кости и всех переломов в группе больных СД 2 типа, получающих инсулинотерапию, было обнаружено также в работе Ivers и соавт.

Имеющиеся на настоящий момент данные о влиянии инсулинотерапии на риск переломов остаются противоречивыми. В исследованиях последних лет отмечается тенденция к снижению риска переломов шейки бедра у пациентов, получающих инсулин, однако различие между группами статистически недостоверно. Необходимо проведение рандомизированных контролируемых исследований влияния инсулинотерапии на риск переломов.

Таким образом, на основании полученных данных можно утверждать, что пациенты с СД 2 типа имеют повышенный риск низкотравматичных переломов. Механизм, лежащий в основе повышения риска, вероятно, является мультифакторным, и одной из причин повышения хрупкости кости служат препараты, применяемые для лечения СД 2 типа. Следовательно, при назначении терапии заболевания нужно проводить оценку соотношения возможных пользы и риска выбранной терапии, а также рассчитывать риск переломов с помощью калькулятора FRAX. Также необходимо проведение дальнейших исследований для оценки влияния различных препаратов для лечения СД 2 типа на риск низкотравматичных переломов.

Литература

1. Achemlal L, Tellal S, Rkiouak F, Nouijai A, Bezza A, Derouiche EM, et al. Bone metabolism in male patients with type 2 diabetes. *Clinical Rheumatology*. 2005;24(5):493-6. doi:10.1007/s10067-004-1070-9
2. Bollag RJ. Osteoblast-Derived Cells Express Functional Glucose-Dependent Insulinotropic Peptide Receptors. *Endocrinology*. 2000;141(3):1228-35. doi:10.1210/en.141.3.1228
3. Cortizo AM, Sedlinsky C, McCarthy AD, Blanco A, Schurman L. Osteogenic actions of the anti-diabetic drug metformin on osteoblasts in culture. *European Journal of Pharmacology*. 2006;536(1-2):38-46. doi:10.1016/j.ejphar.2006.02.030
4. Gennari L, Merlotti D, Valenti R, Ceccarelli E, Ruvio M, Pietrini MG, et al. Circulating Sclerostin Levels and Bone Turnover in Type 1 and Type 2 Diabetes. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2012;97(5):1737-44. doi:10.1210/jc.2011-2958
5. List JF, Woo V, Morales E, Tang W, Fiedorek FT. Sodium-Glucose Cotransport Inhibition With Dapagliflozin in Type 2 Diabetes. *Diabetes Care*. 2008;32(4):650-7. doi:10.2337/dc08-1863
6. Gilbert MP, Pratley RE. The Impact of Diabetes and Diabetes Medications on Bone Health. *Endocrine Reviews*. 2015;36(2):194-213. doi:10.1210/er.2012-1042
7. Monami M, Dicembrini I, Antenore A, Mannucci E. Dipeptidyl Peptidase-4 Inhibitors and Bone Fractures: A meta-analysis of randomized clinical trials. *Diabetes Care*. 2011;34(11):2474-6. doi:10.2337/dc11-1099
8. Schwartz AV, Sellmeyer DE, Ensrud KE, Cauley JA, Tabor HK, Schreiner PJ, et al. Older Women with Diabetes Have an Increased Risk of Fracture: A Prospective Study. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2001;86(1):32-8. doi:10.1210/jcem.86.1.7139
9. Suzuki K, Kurose T, Takizawa M, Maruyama M, Ushikawa K, Kikuyama M, et al. Osteoclastic function is accelerated in male patients with type 2 diabetes mellitus: the preventive role of osteoclastogenesis inhibitory factor/osteoprotegerin (OCIF/OPG) on the decrease of bone mineral density. *Diabetes Research and Clinical Practice*. 2005;68(2):117-25. doi:10.1016/j.diabres.2004.08.006
10. Verhaeghe J, Visser WJ, Einhorn TA, Bouillon R. Osteoporosis and Diabetes: Lessons from the Diabetic BB Rat. *Hormone Research*. 1990;34(5-6):245-8. doi:10.1159/000181834
11. Yamamoto M, Yamauchi M, Sugimoto T. Elevated Sclerostin Levels Are Associated With Vertebral Fractures in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2013;98(10):4030-7. doi:10.1210/jc.2013-2143
12. Zhen D, Chen Y, Tang X. Metformin reverses the deleterious effects of high glucose on osteoblast function. *Journal of Diabetes and its Complications*. 2010;24(5):334-44. doi:10.1016/j.jdiacomp.2009.05.002

Ялочкина Татьяна Олеговна

аспирант отделения нейроэндокринологии и остеопатий,
ФГБУ «Эндокринологический научный центр» Минздрава России

Пигарова Екатерина Александровна

к.м.н., ведущий научный сотрудник отделения нейроэндокринологии
и остеопатий, ФГБУ «Эндокринологический научный центр» Минздрава России