

Низкотравматичные переломы и костное ремоделирование при сахарном диабете 2 типа

Ялочкина Т.О.^{1*}, Белая Ж.Е.²¹ГБУЗ Городская поликлиника №219 ДЗМ, Москва²ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии» Минздрава России, Москва

Риск низкотравматичных переломов значительно повышен у пациентов с сахарным диабетом 1 и 2 типа (СД1 и СД2), и пациенты с диабетом имеют значительно худшие последствия переломов, в том числе повышения сроков их заживления. Для пациентов с СД1 характерно снижение минеральной плотности кости (МПК), в то время как пациенты с СД2 зачастую имеют более высокую МПК по сравнению с лицами без сахарного диабета. Повышение риска переломов при СД2 частично можно объяснить осложнениями заболевания, увеличивающими риск падений и связанных с ними травм. Однако наиболее значимой причиной выраженной хрупкости костной ткани при СД2 служат различные нарушения ее микроархитектоники, механизмы которых до настоящего времени окончательно не известны. Увеличение МПК у таких пациентов не позволяет использовать для диагностики остеопороза «золотой стандарт» инструментальных методов – рентгеновскую денситометрию. Это определяет поиск новых инструментов оценки групп риска низкотравматичных переломов среди пациентов с СД2. Кроме того, сама по себе группа пациентов с СД2 достаточно гетерогенна, и некоторые исследователи допускают, что практический врач может столкнуться с тремя принципиально разными группами пациентов: больные с остеопорозом и соответствующей потерей МПК с легким течением сахарного диабета; пациенты с остеопорозом, который усугубляется нарушениями состояния костной ткани вследствие сахарного диабета – диабетический остеопороз, и поражением скелета вследствие тяжелого неконтролируемого сахарного диабета без развития остеопороза – диабетической болезнью костей. Для лучшего понимания проблемы повышенной хрупкости скелета у пациентов с СД2 необходимы разработка новых диагностических алгоритмов, а также дальнейшие исследования патогенетических аспектов нарушения костной микроархитектоники у этих пациентов. Настоящий обзор литературы суммирует современные представления о частоте переломов, факторах риска и причинах повреждения костной ткани у пациентов с СД2.

Ключевые слова: сахарный диабет 2 типа, остеопороз, низкотравматичные переломы, факторы риска, трабекулярный костный индекс.

Fragility fractures and bone remodeling in type 2 diabetes mellitus

Yalochkina T.O.^{1*}, Belaya Zh.E.²¹Moscow outpatient clinic N 219, Moscow, Russia²Endocrinology Research Centre, Moscow, Russia

Fracture risk is significantly increased in both type 1 and type 2 diabetes and individuals with diabetes experience worse fracture outcomes compared to normoglycemic individuals. Patients with T1DM have decreased bone mineral density (BMD), whereas patients with T2DM demonstrate increased BMD compared to healthy control. The latest studies show increased incidence of low-traumatic fractures in patients with T2DM instead of high bone mineral density (BMD). The risk of osteoporotic fractures in patients with T2DM can be explained by disease complications and increased risk of falls and consequent trauma. However, the most important cause of bone fragility in T2DM is the deterioration in bone microarchitecture, the mechanism of which is not completely understood. High BMD in patients with T2DM does not allow us to use dual-energy X-ray-absorptiometry as a “gold standard” test for diagnostics of osteoporosis. Consequently, new risk factors and diagnostic algorithm as well as treatment strategy should be developed for patients with T2DM. In addition to this, some researchers considered that the group of T2DM is heterogenous and physicians might face patients with osteoporosis and mild diabetes that add very little to bone fragility; patients with osteoporosis and moderate or severe diabetes which also affects bone tissue –diabetoosteoporosis; and patients without osteoporosis but severe diabetes which cause bone tissue deterioration with the development of diabetic bone disease. New diagnostic tools and algorithm and new experimental research are needed for better understanding bone deterioration in patients with T2DM. This review summarizes our current knowledge on fracture rate, risk factors for fractures and causes of bone deterioration in subjects with T2DM.

Keywords: type 2 diabetes mellitus, osteoporosis, risk factors, trabecular bone score.

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

DOI: 10.14341/OMET2017311-18

Сахарный диабет 2 типа (СД2) диагностируется более чем у 382 млн человек в мире, преимущественно поражая лиц старшей возрастной группы [1]. Эта же возрастная когорта населения в большей степени подвержена и другим распространенным и социально-значимым заболеваниям, в частности остеопорозу и связанным с ним низкотравматичным переломам. В связи с повышенной минеральной плотностью кости (МПК) длительное время считали, что СД2 является протективным фактором. Однако современные исследования опровергают эту концепцию. Вместе с тем, разрозненность пациентов с СД2 при чрезвычайной массовости заболевания не позволяет определить единую концепцию развития остеопороза у пациентов с СД2. Согласно минимальным данным, полученным из исследований костных биопсий, в ряде случаев наблюдается развитие классического остеопороза у пациентов с диабетом (два конкурирующих заболевания), развитие остеопороза может быть осложнено диабетом (сочетанное поражение скелета), и, наконец, некоторые авторы выдвигают теорию поражения костной ткани у пациентов с неконтролируемым диабетом без развития остеопороза [2, 3]. Настоящий обзор литературы суммирует современные представления о риске переломов, факторах риска переломов и нарушениях костного ремоделирования при СД2.

Риск переломов при СД2 – статистические данные

Одну из первых попыток оценить риск переломов при СД2 предприняли в рамках Роттердамского исследования. Было показано, что у пациентов с СД2 уровень МПК был значимо выше, чем у исследуемых с нормальным обменом глюкозы, а распространенность внепозвоночных переломов у женщин с СД2 в течение 5 лет, предшествующих включению в исследование, была ниже, чем у здоровых женщин (95% ДИ 0,44–0,90). Количество внепозвоночных переломов у мужчин с СД2 в течение предшествующих пяти лет значимо не отличалось от такового у здоровых мужчин (95% ДИ 0,6–1,52) [4]. Таким образом, повышенную МПК при СД2 стали считать протективным фактором, а риск переломов при этом заболевании – сниженным. Однако последующие крупные исследования показали другие результаты. Через 10 лет после описанной выше работы данные 6655 мужчин и женщин, принявших участие в Роттердамском исследовании, были пересмотрены с учетом вновь установленных диагнозов СД2. При этом у пациентов с СД2 была обнаружена достоверно более высокая МПК по сравнению со здоровым контролем, однако риск внепозвоночных переломов у таких больных оказался достоверно выше как у мужчин, так и у женщин [5]. В работе Strotmeуer и соавт. также был обнаружен повышенный риск переломов у больных СД2 (ОР 1,64) [6]. Koh и соавт. оценивали риск переломов при СД2 в проспективном когортном исследовании, продолжавшемся 12 лет. Было показано, что риск переломов шейки бедра среди больных СД2 был выше, чем в контроле (ОР 1,98, 95% ДИ 1,71–2,29), причем он повышался с увеличением продолжительности

заболевания [7]. В исследовании случай-контроль на основе датской базы данных также было показано повышение риска переломов при СД2 [8]. Крупные проспективные исследования, проведенные в США [9] и Канаде [10], показали, что риск переломов при СД2 остается повышенным даже с учетом минеральной плотности шейки бедра или классических факторов риска переломов по FRAX. В исследовании Bonds и соавт. было обнаружено, что среди женщин в постменопаузе, страдающих СД2, риск всех переломов был увеличен на 20%, при анализе отдельных областей риск переломов оставался повышенным для всех участков скелета, кроме костей дистальных отделов верхних конечностей [11].

Наиболее подробно был изучен риск переломов шейки бедра. Два крупных мета-анализа показали, что относительный риск таких переломов у пациентов с СД2 был умеренно повышен и составил 1,7 (95% ДИ 1,3–2,2) и 1,38 (95% ДИ 1,25–1,53) соответственно в сравнении с контролем [12, 13].

Низкотравматичные переломы тел позвонков также имеют важное значение, поскольку они сопровождаются снижением роста, нарушениями осанки, болями в спине и значимым снижением качества жизни. В работе Bonds и соавт. у больных СД2 было показано повышение риска переломов позвонков, имевших клиническую симптоматику [11]. В исследовании Yamamoto и соавт. определяли риск компрессионных переломов позвонков у больных с СД2 в сравнении с группой контроля. Наличие переломов и состояние костной ткани оценивали при помощи боковой рентгенографии позвоночника и рентгеновской денситометрии поясничных позвонков, шейки бедра и лучевой кости. Было показано, что СД2 являлся независимым предиктором компрессионных переломов позвонков у мужчин (ОР=4,73, $p<0,001$) и женщин (ОР=1,86, $p=0,019$). При сравнении пациентов с СД2 с переломами позвонков и без них было показано отсутствие статистически значимых различий по МПК, сывороточным маркерам костного обмена и компенсации заболевания [14]. Полученные данные представляют большой интерес, однако их недостаточно для окончательного решения вопроса о риске компрессионных переломов тел позвонков при СД2.

В работе, проведенной в России, оценивался риск низкотравматичных переломов у пациентов с СД2 по сравнению со здоровым контролем. Было показано, что распространенность остеопоротических переломов у пациентов с СД2 была выше, чем в популяции в целом, и составляла 30% [15].

Использование традиционных методов диагностики остеопороза у пациентов с сахарным диабетом 2 типа

Для пациентов с СД2 обнаружена повышенная МПК по сравнению с популяцией в целом [13], что остается верным при оценке индекса массы тела (ИМТ) [16]. В среднем МПК пациентов с СД2 на 5–10% превышает таковую у сходной по возрасту популяции. Наиболее высокую МПК определяли у молодых мужчин, пациентов с ожирением и больных с высоким уровнем гли-

кированного гемоглобина (HbA_{1c}) [11]. Таким образом, снижение минерализации костной ткани (важного признака остеопороза, являющегося предиктором низкотравматичных переломов) не характерно для СД2. СД2 также не включен в качестве дополнительного фактора риска в алгоритм FRAX [17]. Ввиду повышенного ИМТ, а также повышенной МПК расчет индивидуальной 10-летней вероятности переломов редко отражает истинную вероятность низкотравматичных переломов у этих пациентов.

Обменные процессы в костной ткани пациентов с СД2 протекают менее интенсивно, чем в норме. В одном из исследований обнаружено снижение остеокальцина в сыворотке пациентов с СД2 в сравнении с контролем [18]. В мета-анализе состояния сывороточных маркеров при СД было обнаружено снижение уровней остеокальцина и С-концевого телопептида коллагена 1 типа (СТХ) и повышение содержания костной щелочной фосфатазы у пациентов по сравнению с контролем [13]. Изменения сывороточных маркеров костного обмена в разных исследованиях отличались друг от друга, поэтому в настоящее время неизвестно, можно ли использовать маркеры костного обмена как предикторы будущих переломов у пациентов с СД2.

Одним из критериев диагностики остеопороза служит наличие компрессионных переломов позвонков [19, 20]. Для их диагностики проводят боковую рентгенографию грудного (Th4–Th12) и поясничного (L1–L4) отделов позвоночника (рис. 1). При этом отсутствие снижения высоты тел позвонков оценивают как стадию 0, снижение на 20–25% в одном из отделов или общее снижение на 10–15% – как стадию 1, снижение на 25–40% в любом отделе или общее снижение на 20–40% – как стадию 2 и снижение на 40% и более в любом отделе или общее снижение более чем на 40% – как стадию 3. Метод рентгеновской морфометрии обладает достаточной чувствительностью и специфичностью, а также простотой и доступностью в клинической практике [21].

В научных исследованиях для диагностики остеопороза при СД2 используют биопсию костной ткани в области гребня подвздошной кости, периферическую компьютерную томографию высокого разрешения (HR-pQCT) [22], плоскопанельную компьютерную томографию [23] и магнитно-резонансную томографию (МРТ) [24]. Все указанные методы обладают высокой чувствительностью и специфичностью, но использование их в рутинной клинической практике затруднительно в связи с высокой стоимостью и сложностью в исполнении.

За последние годы произошли значительные изменения технических средств для проведения рентгеновской денситометрии. В 2006 г. компанией Med-Imaps запатентована новая методика «TBS iNsight», позволяющая оценивать косвенные показатели качества костной ткани – трабекулярный костный индекс (ТКИ) [25]. Пакет программного обеспечения устанавливается на персональных компьютерах остеоденситометров. С его помощью двумерные изображения трансформируются в трехмерные, при этом МПК остается прежней, но изменяются характеристики распо-

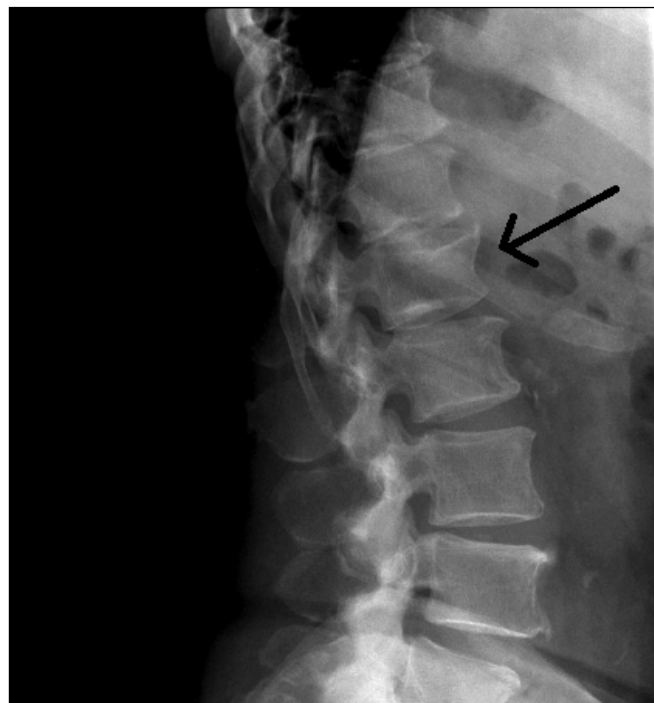


Рис. 1. Компрессионный перелом первого поясничного позвонка на боковой рентгенографии.

ложения трабекул костной ткани [26]. Моделирование с применением мультивариантной линейной регрессии позволило получить алгоритм интерпретации данных о соотношении между ТКИ и параметрами костной микроархитектоники в трехмерном изображении. Высокие баллы свидетельствуют о наиболее устойчивой к перелому структуре кости, а низкие – о более слабой структуре и высокой склонности к переломам.

Так как ни размер, ни форма исследуемого участка не оказывают влияния на результат, методику можно применять на небольших и неровных поверхностях, в частности для тех участков скелета, которые стандартно используются для определения МПК. Эту программу можно использовать ретроспективно для оценки уже существующих снимков (без необходимости делать их повторно) [27].

Эффективность ТКИ в оценке риска переломов была доказана в ряде перекрестных исследований [28, 29, 30]. Показатель ТКИ был ниже у женщин с низкотравматичными переломами на фоне постменопаузального остеопороза по сравнению с таковым у женщин той же возрастной группы и сходной МПК, но без переломов в анамнезе. При этом у женщин с переломами в анамнезе значение ТКИ было ниже даже в тех случаях, когда по показателям МПК нельзя было установить наличие остеопороза или остеопении [30].

Механизмы в основе повышенного риска переломов при СД2

До настоящего времени не существует единого алгоритма выявления пациентов с повышенным риском переломов при СД2 и не решен вопрос специфики изменений костной ткани. Они могут быть сходны с таковыми при остеопорозе в целом, и тогда эти изменения можно определить как «диабетопороз». Однако возможно, что нарушения костной ткани при СД2 специфичны для данного заболевания и не характерны

для остеопороза в целом, и следует говорить об этих нарушениях как «диабетической болезни костей» [2].

Осложнения СД2 как факторы риска переломов

Осложнения СД2 часто приводят к увеличению риска падений [31]. По данным некоторых работ, пожилые женщины, страдающие СД2, падают достоверно чаще, чем женщины того же возраста из группы контроля [30]. Более того, СД2 увеличивает риск падений, приводящих к повреждениям, требующим госпитализации или даже служащим причиной летального исхода [32]. В перекрестном исследовании было обнаружено, что среди лиц старше 60 лет женщины с СД2 падали в 1,6 раза чаще (95% ДИ 1,21–2,08), чем их здоровые сверстницы, причем эти падения в два раза чаще приводили к различным травмам. Среди мужчин с СД2 частота падений также была выше, хотя эти данные не были статистически достоверны [33].

Повышенная склонность больных СД2 к падениям обусловлена различными осложнениями заболевания. Одним из них служит тяжелая гипогликемия. В работе Schwartz и соавт. было обнаружено, что строгий контроль гликемии приводит к повышенному риску падений, однако это было достоверно только для пациентов, получающих инсулинотерапию (ОШ 4,36; ДИ 1,3–14,5) [34]. Около 10% пациентов с СД2 имеют в анамнезе эпизоды ортостатической гипотензии, также увеличивающей риск падений. Причиной такого состояния может быть автономная полинейропатия [35].

Прогрессирование СД2 приводит к развитию осложнений, характеризующихся различными симптомами, повышающими риск низкотравматичных переломов. К указанным осложнениям относят, в частности, диабетическую ретинопатию. В исследовании Ivers и соавт. было обнаружено, что диабетическая ретинопатия увеличивает риск всех низкотравматичных переломов (ОР 3,2; 95% ДИ 1,9–5,5; $p < 0,0001$) [36]. В исследовании Muñoz-Torres и соавт. диабетическая ретинопатия значительно увеличивала риск переломов позвонков, однако после проведения мультивариантного анализа зависимость перестала быть статистически достоверной, что можно объяснить размерами выборки [37]. В работе Viégas и соавт. было исследовано 148 женщин в постменопаузе, страдающих СД2, в результате было обнаружено, что частота переломов позвонков (по данным морфометрии) увеличивается при наличии диабетической ретинопатии ($p = 0,030$) [38].

Диабетическая полинейропатия также может повышать риск низкотравматичных переломов. В работе Kim и соавт. было показано, что наличие периферической полинейропатии увеличивает риск внепозвоночных переломов, это было достоверным и после проведения мультивариантного анализа (ОШ 37,3, 95% ДИ 1,46–652,57). В исследовании Melton и соавт. риск переломов также был повышен среди пациентов с диабетической полинейропатией (ОР 1,3, 95% ДИ 1,1–1,6) [39].

Диабетическая нефропатия из-за нарушений метаболизма витамина D оказывает влияние на состояние костной ткани. При этом дефицит витамина D часто возникает у больных СД2 и без развития ХПН. Zorpinі

и соавт. в своем исследовании показали, что концентрация циркулирующего в сыворотке больных СД2 активного метаболита витамина D обратно пропорциональна уровню HbA_{1c} , что остается статистически достоверным после мультивариантного анализа с учетом возраста, ИМТ, продолжительности заболевания и наличия диабетической нефропатии [40]. Более того, в исследовании Kim и соавт. было показано статистически достоверное увеличение распространенности переломов тел позвонков у мужчин с СД2 при содержании витамина D в сыворотке менее 20 нг/мл [41].

Для пациентов с СД2 показана прямая зависимость количества падений и наличия нефропатии [34]. Особенно значимым влияние этого осложнения СД2 на кость становится при развитии хронической почечной недостаточности (ХПН) [42]. ХПН в сочетании со специфическими нарушениями в костной системе приводит к увеличению риска переломов шейки бедра [43].

Риск низкотравматичных переломов при СД2 также может зависеть от продолжительности заболевания. В исследовании Janghorbani и соавт. при длительности СД2 более 11 лет относительный риск переломов шейки бедра составлял 3,1 по сравнению с группой пациентов, страдавших СД2 от 5 до 11 лет [44]. Melton и соавт. в своей работе показали, что количество переломов шейки бедра при СД2 увеличивается по сравнению с контролем только через 10 лет после установления диагноза [39]. При этом повышенная распространенность всех переломов была характерна для всех пациентов с СД2 вне зависимости от продолжительности заболевания. В исследовании Ivers и соавт. продолжительность заболевания более 10 лет также увеличивала частоту возникновения переломов костей проксимального отдела нижних конечностей [36]. В ретроспективном исследовании Nothersall и соавт. также было показано влияние продолжительности заболевания на распространенность переломов. Так, у пациентов с длительностью СД2 более 7 лет риск возникновения переломов шейки бедра был значительно повышен вне зависимости от пола исследуемых (относительный риск 1,25 у мужчин [95% ДИ 1,08–1,45], 1,55 у женщин [95% ДИ 1,38–1,75]) [45]. Однако в исследовании Vestergaard и соавт. длительность СД2 не оказывала влияния на риск переломов, напротив, относительный риск переломов был выше у пациентов, у которых заболевание было диагностировано не более 3 лет назад, по сравнению с пациентами, болевшими дольше. Это могло быть результатом худшего контроля гликемии в начале исследования [46].

Еще одним фактором риска падений служит прием различных препаратов. Крупное ретроспективное исследование пожилых пациентов с СД2 показало, что больные не только имели повышенный риск переломов бедра, но и достоверно чаще (по сравнению с контролем) принимали препараты, повышающие риск падений (59% vs 47%, $p < 0,001$). К таким лекарственным средствам относят седативные, опиаты, противосудорожные средства и препараты для лечения паркинсонизма [47].

Влияние гипергликемии на костное ремоделирование при СД2

Важнейшим фактором риска переломов при СД2 служит нарушение микроархитектоники кости. Рассматриваются несколько различных механизмов, способных повлиять на состояние костной ткани. Среди них отмечают характерное для заболевания повышенное образование конечных продуктов гликозилирования. Их накопление приводит к развитию различных осложнений СД2, в частности нарушению структуры и функции кости. Известно, что на поверхности клеток костной ткани находятся рецепторы к конечным продуктам гликозилирования (RAGE). Их активация приводит к увеличению синтеза провоспалительных цитокинов и активных форм кислорода и, следовательно, хроническому воспалительному процессу и резорбции костной ткани [48]. Неферментное гликозилирование коллагена приводит к нарушению внутримолекулярных связей. Костная ткань становится более ригидной и обладает меньшей способностью к деформации, что приводит к повышению риска переломов [49]. Конечные продукты гликозилирования также способны нарушать синтез коллагена и минерализацию остеобластов [50].

В кости основным субстратом для образования конечных продуктов гликозилирования служит коллаген I-го типа, составляющий около 90% органического компонента костной ткани. Расположение ферментных связей между молекулами коллагена необходимо для сохранения устойчивости кости к механическому воздействию. Накопление конечных продуктов гликозилирования повреждает эти связи и приводит к нарушениям в сети коллагеновых волокон. При этом могут образовываться микротрещины, приводящие к увеличению хрупкости кости и повышенному риску переломов.

В исследованиях была получена отрицательная обратная связь между концентрацией конечных продуктов гликозилирования и активностью остеобластов [51].

Сама по себе гипергликемия также служит одной из возможных причин повреждения структуры костной ткани. В исследованиях *in vitro* было показано прямое отрицательное влияние гипергликемии на остеобласты. Повышение уровня глюкозы и сопутствующая ей гиперосмолярность подавляют экспрессию остеокальцина и различных генов, участвующих в созревании остеобластов [52]. Гипергликемия и оксидативный стресс могут оказывать влияние на дифференцировку мезенхимальных клеток костного мозга, усиливая адипогенез и нарушая процесс остеобластогенеза.

При этом довольно сложно оценить влияние контроля гликемии на риск переломов при СД2, так как уровень HbA_{1c} — величина непостоянная, способная изменяться за период проведения исследования. В Роттердамском исследовании было показано, что частота возникновения переломов повышается в группе пациентов с исходным уровнем HbA_{1c} более 7,5% по сравнению с группой, где данный показатель был меньше 7,5%. В исследовании ACCORD в группах традиционного и интенсивного лечения не было обнаружено различий в частоте возникновения пере-

ломов. При этом стоит отметить, что в обеих группах исходный уровень HbA_{1c} был примерно одинаков, а на протяжении всего исследования среднее значение гликированного гемоглобина не превышало 7,5%. До настоящего времени неизвестно, какой уровень HbA_{1c} является целевым для предотвращения увеличения риска переломов.

Значение нарушений жирового обмена для патологии скелета при СД2

Изменения костного обмена могут быть также обусловлены нарушением регуляции уровня адипокинов. У больных СД2 было обнаружено снижение секреции адипонектина жировой тканью. В работах *in vitro* это вещество оказывало анаболическое воздействие на культуру остеобластов и ингибирующее влияние — на остеокласты. Уровень лептина, еще одного адипокина, секретируемого белой жировой тканью, адипоцитами костного мозга и остеобластами, был также снижен в некоторых работах у пациентов с СД2 по сравнению с контролем. В исследовании Tamura и соавт. у больных СД2 была обнаружена статистически значимая отрицательная обратная связь между уровнями лептина в сыворотке крови и N-терминального телопептида коллагена I типа (NTX) в моче, а кроме того, значимая корреляция уровня сывороточного лептина и Z-критерия в лучевой кости [53].

Нарушение функции клеток костной ткани как причина нарушений микроархитектоники кости

Одну из основных ролей в нарушении формирования костной ткани играют остециты. Они участвуют в образовании костной ткани *de novo* и восстановлении ее дефектов, а кроме того, в регуляции обмена глюкозы. В настоящее время вопрос нарушения функции остецитов изучен недостаточно. Для оценки этой функции определяют уровень склеростина. Он секретируется в основном остеобластами и осуществляет свое действие через блокировку сигнального пути wnt/ β -катенин. Открытие сигнального пути Wnt и его роли в метаболизме костной ткани позволило лучше изучить клеточные и молекулярные механизмы костного ремоделирования [54]. Семейство Wnt включает более 15 белков, играющих важную роль в эмбриогенезе и регуляции процессов, происходящих в тканях взрослого человека. Активация сигнального пути Wnt приводит к дифференцировке мезенхимальных клеток-предшественников остеобластов и снижению уровня их апоптоза, что оказывает анаболическое действие на кость [55]. Связывание лигандов Wnt с комплексом ко-рецептора, состоящего из трансмембранного белка фризельд и рецепторов липопротеина низкой плотности (LRP-5 или LRP-6), приводит к транслокации в ядро клетки цитоплазматического белка β -катенина и активации транскрипции целевых генов, Runx-2 и остеопротегерина. Одним из основных регуляторов сигнального пути Wnt и является склеростин, кодируемый геном SOST. Склеростин служит антагонистом Wnt, конкурентно связываясь с LRP-5 и, следовательно, снижает уровень костеобразования (рис. 2) [56].

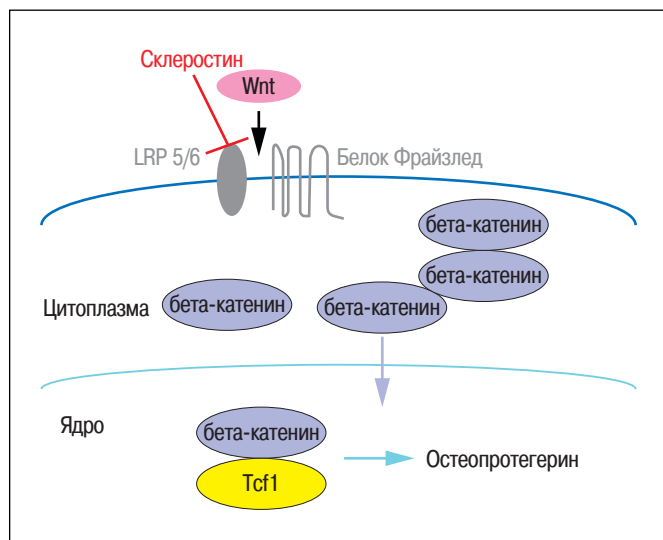


Рис. 2. Сигнальный путь wnt/бета-катенин и его ингибирование склеростином.

Количество исследований содержания склеростина у больных СД2 невелико. По имеющимся данным, уровень склеростина повышается у пациентов с СД2 и коррелирует с продолжительностью заболевания, HbA_{1c} и МПК [57]. Было показано, что увеличение уровня склеростина характерно для пациентов с СД2 с переломами позвонков в анамнезе. В работе Ardawi и соавт. была проведена оценка соотношения между плазменной концентрацией склеростина, ИРФ-1 и наличия компрессионных переломов позвонков у женщин в постменопаузе, страдающих СД2. В результате авторы получили значимую корреляцию между повышением уровня склеростина, снижением уровня ИРФ-1 и наличием одного и более компрессионных переломов позвонков [58]. Полученные данные свидетельствуют о возможной роли склеростина в повышении риска переломов у пациентов с СД2.

СД2 также оказывает влияние на процессы, происходящие в костном мозге. Известно, что мезенхимальные клетки способны дифференцироваться как в остеобласты, так и в адипоциты. При этом адипогенез находится под контролем рецепторов к PPAR γ . При СД2 происходит процесс, называемый жировым перерождением костной ткани, при котором процесс дифференцировки мезенхимальных клеток сдвигается в сторону образования адипоцитов. Было показано, что у женщин с СД и $HbA_{1c} > 7,0\%$ количество адипоцитов в костном мозге было выше, чем у женщин с более низкими уровнями HbA_{1c} [59].

Таким образом, механизмы повреждения костной ткани при СД2 разнообразны и включают как клеточные, так и гуморальные факторы (рис. 3) [60].

Заключение

Таким образом, СД2 является независимым дополнительным фактором риска развития низкотравматичных переломов. Среди пациентов с СД2, вероятно, существуют специфические факторы риска переломов, а именно: плохая компенсация сахарного диабета, наличие осложнений, предрасположенность к падениям. Вместе с тем, у многих пациентов с низкотравматичными переломами сохраняется нормальная

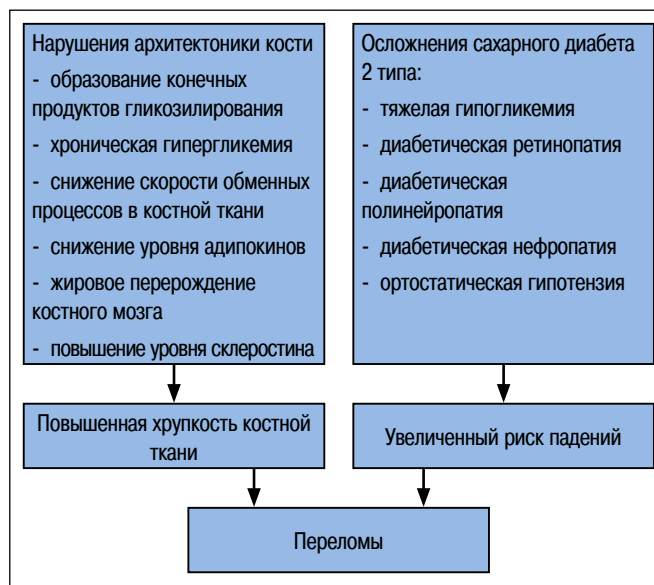


Рис. 3. Механизмы, приводящие к повышенному риску переломов при СД2.

или даже повышенная МПК, что затрудняет установление диагноза остеопороза и вызывает затруднения в выборе лечения. Повышенная хрупкость скелета у пациентов с СД2, вероятно, обусловлена гликированием коллагена, накоплением конечных продуктов гликирования в костной ткани пациентов, что влияет на функционирование всех клеточных элементов костной ремоделирующей единицы и, как следствие, вызывает нарушения костного обмена. При этом предположительно у пациентов с СД2 может развиваться как сочетанное поражение скелета (диабетического остеопорозом) – диabetоостеопороз, так и самостоятельное повреждение костной ткани у лиц, не страдающих остеопорозом, – «диабетическая болезнь костей». Вместе с тем, на сегодняшний день многие постулаты носят теоретический характер. Необходимо проведение дальнейших исследований для определения патогенетических механизмов, лежащих в основе повышенной хрупкости костной ткани при этом заболевании. Особенно актуальная задача – разработка стандартов обследования пациентов, позволяющих определить необходимость начала терапии, оценить риск переломов и установить критерии динамического наблюдения.

Дополнительная информация

Источник финансирования.

Работа проведена в рамках государственного задания «Первичный остеопороз и вторичный остеопороз на фоне эндокринопатий, в том числе нарушения костной ткани при сахарном диабете; роль сочетанной эндокринной патологии, дефицита витамина D; генетические и метаболические характеристики орфанных заболеваний костной ткани».

Конфликт интересов.

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

1. Atlas D. International Diabetes Federation. IDF Diabetes Atlas, 7th edn. Brussels, Belgium: International Diabetes Federation, 2015.
2. Ferrari S. Diabetes and Bone. *Calcif Tissue Int.* 2017;100(2):107-108. doi: 10.1007/s00223-017-0234-y.
3. Дедов И.И., Мельниченко Г.А., Белая Ж.Е., Рожинская Л.Я. Остеопороз – от редкого симптома эндокринных болезней до безмолвной эпидемии XX-XXI века. //Проблемы эндокринологии. – 2011. – Т.57. – №1. – С. 35-45. [Dedov II, Mel'nichenko GA, Belaia ZE, Rozhinskaja LI. Osteoporosis: from a rare symptom of endocrine diseases to the tacit epidemic of XX-XXI centuries. *Problems of Endocrinology.* 2011;57(1):35-45. (In Russ.)] doi: 10.14341/probl201157135-45.
4. van Daele PLA. Bone Density in Non-Insulin-Dependent Diabetes Mellitus: The Rotterdam Study. *Ann Intern Med.* 1995;122(6):409. doi: 10.7326/0003-4819-122-6-199503150-00002.
5. 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(12):1713-1720. doi: 10.1007/s00198-005-1909-1.
6. Strotmeyer ES, Cauley JA, Schwartz AV, et al. Nontraumatic Fracture Risk With Diabetes Mellitus and Impaired Fasting Glucose in Older White and Black Adults. *Arch Intern Med.* 2005;165(14):1612. doi: 10.1001/archinte.165.14.1612.
7. Koh WP, Wang R, Ang LW, et al. Diabetes and Risk of Hip Fracture in the Singapore Chinese Health Study. *Diabetes Care.* 2010;33(8):1766-1770. doi: 10.2337/dc10-0067.
8. Vestergaard P, Rejnmark L, Mosekilde L. Diabetes and Its Complications and Their Relationship with Risk of Fractures in Type 1 and 2 Diabetes. *Calcif Tissue Int.* 2008;84(1):45-55. doi: 10.1007/s00223-008-9195-5.
9. Schwartz AV. Association of BMD and FRAX Score With Risk of Fracture in Older Adults With Type 2 Diabetes. *JAMA.* 2011;305(21):2184. doi: 10.1001/jama.2011.715.
10. Giangregorio LM, Leslie WD, Lix LM, et al. FRAX underestimates fracture risk in patients with diabetes. *J Bone Miner Res.* 2012;27(2):301-308. doi: 10.1002/jbmr.556.
11. Bonds DE, Larson JC, Schwartz AV, et al. Risk of Fracture in Women with Type 2 Diabetes: the Women's Health Initiative Observational Study. *J Clin Endocr Metab.* 2006;91(9):3404-3410. doi: 10.1210/jc.2006-0614.
12. Janghorbani M, Van Dam RM, Willett WC, Hu FB. Systematic Review of Type 1 and Type 2 Diabetes Mellitus and Risk of Fracture. *Am J Epidemiol.* 2007;166(5):495-505. doi: 10.1093/aje/kwm106.
13. Vestergaard P. Discrepancies in bone mineral density and fracture risk in patients with type 1 and type 2 diabetes—a meta-analysis. *Osteoporos Int.* 2006;18(4):427-444. doi: 10.1007/s00198-006-0253-4.
14. Yamamoto M, Yamaguchi T, Yamauchi M, et al. Diabetic Patients Have an Increased Risk of Vertebral Fractures Independent of BMD or Diabetic Complications. *J Bone Miner Res.* 2009;24(4):702-709. doi: 10.1359/jbmr.081207.
15. Ялочкина Т.О., Белая Ж.К., Рожинская Л.Я., и др. Переломы костей при сахарном диабете 2 типа: распространенность и факторы риска // Сахарный диабет. – 2016. – Т.19. – №5. – С. 359-365. [Yalochkina TO, Belaia JE, Rozhinskaya LY, et al. Bone fractures in patients with type 2 diabetes mellitus: prevalence and risk factors. *Diabetes mellitus.* 2016;19(5):359-365. (In Russ.)] doi: 10.14341/DM7796.
16. Strotmeyer ES, Cauley JA, Schwartz AV, et al. Diabetes Is Associated Independently of Body Composition With BMD and Bone Volume in Older White and Black Men and Women: The Health, Aging, and Body Composition Study. *J Bone Miner Res.* 2004;19(7):1084-1091. doi: 10.1359/jbmr.040311.
17. Kanis JA, McCloskey EV, Johansson H, et al. Development and use of FRAX® in osteoporosis. *Osteoporos Int.* 2010;21(S2):407-413. doi: 10.1007/s00198-010-1253-y.
18. Díaz-López A, Bulló M, Juanola-Falgarona M, et al. Reduced Serum Concentrations of Carboxylated and Undercarboxylated Osteocalcin Are Associated With Risk of Developing Type 2 Diabetes Mellitus in a High Cardiovascular Risk Population: A Nested Case-Control Study. *J Clin Endocr Metab.* 2013;98(11):4524-4531. doi: 10.1210/jc.2013-2472.
19. Assessment of fracture risk and its application to screening for postmenopausal osteoporosis. Report of a WHO Study Group. *World Health Organ Tech Rep Ser.* 1994;843:1-129.
20. Genant HK, Wu CY, van Kuijk C, Nevitt MC. Vertebral fracture assessment using a semiquantitative technique. *J Bone Miner Res.* 2009;8(9):1137-1148. doi: 10.1002/jbmr.5650080915.
21. Guglielmi G, Diacinti D, van Kuijk C, et al. Vertebral morphometry: current methods and recent advances. *Eur Radiol.* 2008;18(7):1484-1496. doi: 10.1007/s00330-008-0899-8.
22. Boutroy S, Bouxsein ML, Munoz F, Delmas PD. In Vivo Assessment of Trabecular Bone Microarchitecture by High-Resolution Peripheral Quantitative Computed Tomography. *J Clin Endocr Metab.* 2005;90(12):6508-6515. doi: 10.1210/jc.2005-1258.
23. Genant HK, Engelke K, Prevrhal S. Advanced CT bone imaging in osteoporosis. *Rheumatology.* 2008;47(Supplement 4):iv9-iv16. doi: 10.1093/rheumatology/ken180.
24. Krug R, Carballido-Gamio J, Banerjee S, et al. In vivo ultra-high-field magnetic resonance imaging of trabecular bone microarchitecture at 7 T. *J Magn Reson Imaging.* 2008;27(4):854-859. doi: 10.1002/jmri.21325.
25. Цориев Т.Т., Белая Ж.Е., Мельниченко Г.А. Трабекулярный костный индекс – неинвазивный метод оценки качества костной ткани на основании рутинной двухэнергетической денситометрии. Перспективы использования в клинической практике // Альманах клинической медицины. – 2016. – Т.44. – №4. – С.462-476. [Tsoriev TT, Belaia ZE, Melnichenko GA. Trabecular bone score – a non-invasive analytical method to evaluate bone quality based on routine dual-energy absorptiometry. Perspectives of its use in clinical practice. *Almanac of Clinical Medicine.* 2016;44(4):462-476. (In Russ.)] doi: 10.18786/2072-0505-2016-44-4-462-476.
26. Pothuaud L, Barthe N, Krieg M-A, et al. Evaluation of the Potential Use of Trabecular Bone Score to Complement Bone Mineral Density in the Diagnosis of Osteoporosis: A Preliminary Spine BMD-Matched, Case-Control Study. *J Clin Densitom.* 2009;12(2):170-176. doi: 10.1016/j.jocd.2008.11.006.
27. ans D, Barthe N, Boutroy S, et al. Correlations Between Trabecular Bone Score, Measured Using Anteroposterior Dual-Energy X-Ray Absorptiometry Acquisition, and 3-Dimensional Parameters of Bone Microarchitecture: An Experimental Study on Human Cadaver Vertebrae. *J Clin Densitom.* 2011;14(3):302-312. doi: 10.1016/j.jocd.2011.05.005.
28. Rabier B, Héraud A, Grand-Lenoir C, et al. A multicentre, retrospective case-control study assessing the role of trabecular bone score (TBS) in menopausal Caucasian women with low areal bone mineral density (BMDa): Analysing the odds of vertebral fracture. *Bone.* 2010;46(1):176-181. doi: 10.1016/j.bone.2009.06.032.
29. Winzenrieth R, Dufour R, Pothuaud L, Hans D. A Retrospective Case-Control Study Assessing the Role of Trabecular Bone Score in Postmenopausal Caucasian Women with Osteopenia: Analyzing the Odds of Vertebral Fracture. *Calcif Tissue Int.* 2009;86(2):104-109. doi: 10.1007/s00223-009-9322-y.
30. Leslie WD, Pahlavan PS, Tsang JF, Lix LM. Prediction of hip and other osteoporotic fractures from hip geometry in a large clinical cohort. *Osteoporos Int.* 2009;20(10):1767-1774. doi: 10.1007/s00198-009-0874-5.
31. Белая Ж.Е., Смирнова О.М., Дедов И.И. Роль физических нагрузок в норме и при сахарном диабете // Проблемы эндокринологии. – 2005. – Т.51. – №2. – С. 28-37. [Belaia ZhE, Smirnova OM, Dedov II. Rol' fizicheskikh nagruzok v norme i pri sakharnom diabete. *Problems of Endocrinology.* 2005;51(2):28-37. (In Russ.)] doi: 10.14341/probl200551228-37.
32. Malmiivaara A, Heliövaara M, Knekt P, et al. Risk Factors for Injurious Falls Leading to Hospitalization or Death in a Cohort of 19,500 Adults. *Am J Epidemiol.* 1993;138(6):384-394. doi: 10.1093/oxfordjournals.aje.a116871.
33. Gregg EW, Beckles GL, Williamson DF, et al. Diabetes and physical disability among older U.S. adults. *Diabetes Care.* 2000;23(9):1272-1277. doi: 10.2337/diacare.23.9.1272.
34. Schwartz AV, Vittinghoff E, Sellmeyer DE, et al. Diabetes-Related Complications, Glycemic Control, and Falls in Older Adults. *Diabetes Care.* 2007;31(3):391-396. doi: 10.2337/dc07-1152.
35. Low PA, Benrud-Larson LM, Sletten DM, et al. Autonomic Symptoms and Diabetic Neuropathy: A population-based study. *Diabetes Care.* 2004;27(12):2942-2947. doi: 10.2337/diacare.27.12.2942.
36. Ivers RQ, Cumming RG, Mitchell P, Peduto AJ. Diabetes and Risk of Fracture: The Blue Mountains Eye Study. *Diabetes Care.* 2001;24(7):1198-1203. doi: 10.2337/diacare.24.7.1198.
37. Muñoz-Torres M, Reyes-García R, García-Martín A, et al. Ischemic heart disease is associated with vertebral fractures in patients with type 2 diabetes mellitus. *Journal of Diabetes Investigation.* 2013;4(3):310-315. doi: 10.1111/jdi.12034.
38. Viégas M, Costa C, Lopes A, et al. Prevalence of osteoporosis and vertebral fractures in postmenopausal women with type 2 diabetes mellitus and their relationship with duration of the disease and chronic complications. *J Diabetes Complications.* 2011;25(4):216-221. doi: 10.1016/j.jdiacomp.2011.02.004.
39. Melton LJ, Leibson CL, Achenbach SJ, et al. Fracture Risk in Type 2 Diabetes: Update of a Population-Based Study. *J Bone Miner Res.* 2008;23(8):1334-1342. doi: 10.1359/jbmr.080323.
40. Fadini GP, Zoppini G, Galletti A, et al. Glycated Haemoglobin Is Inversely Related to Serum Vitamin D Levels in Type 2 Diabetic Patients. *PLoS One.* 2013;8(12):e82733. doi: 10.1371/journal.pone.0082733.
41. Kim YJ, Park SO, Kim TH, et al. The association of serum 25-hydroxyvitamin D and vertebral fractures in patients with type 2 diabetes. *Endocr J.* 2013;179-184. doi: 10.1507/endocrj.EJ12-0269.
42. Ferrari GO, Ferreira JC, Cavallari RT, et al. Mineral bone disorder in chronic kidney disease: head-to-head comparison of the 5/6 nephrectomy and adenine models. *BMC Nephrol.* 2014;15(1). doi: 10.1186/1471-2369-15-69.

43. Kazama JJ, Iwasaki Y, Fukagawa M. Uremic osteoporosis. *Kidney Int Suppl.* 2013;3(5):446-450.
44. Janghorbani M, Feskanich D, Willett WC, Hu F. Prospective study of diabetes and risk of hip fracture: the Nurses' Health Study. *Diabetes Care* 2006;29(7):1573-8. doi: 10.1038/kisup.2013.93
45. Hothersall EJ, Livingstone SJ, Looker HC, et al. Contemporary risk of hip fracture in type 1 and type 2 diabetes: a national registry study from Scotland. *J Bone Miner Res.* 2014;29(5):1054-60. doi: 10.1002/jbmr.2118.
46. Vestergaard P, Rejnmark L, Mosekilde L. Relative fracture risk in patients with diabetes mellitus, and the impact of insulin and oral antidiabetic medication on relative fracture risk. *Diabetologia.* 2005;48(7):1292-1299. doi: 10.1007/s00125-005-1786-3.
47. Lipscombe LL, Jamal SA, Booth GL, Hawker GA. The Risk of Hip Fractures in Older Individuals With Diabetes: A population-based study. *Diabetes Care.* 2007;30(4):835-841. doi: 10.2337/dc06-1851.
48. Hein GE. Glycation endproducts in osteoporosis — Is there a pathophysiological importance? *Clin Chim Acta.* 2006;371(1-2):32-36. doi: 10.1016/j.cca.2006.03.017.
49. Vashishth D, Gibson GJ, Khoury JI, et al. Influence of nonenzymatic glycation on biomechanical properties of cortical bone. *Bone.* 2001;28(2):195-201. doi: 10.1016/s8756-3282(00)00434-8.
50. Yamamoto T, Ozono K, Miyauchi A, et al. Role of advanced glycation end products in dynamic bone disease in patients with diabetic nephropathy. *Am J Kidney Dis.* 2001;38(4):S161-S164. doi: 10.1053/ajkd.2001.27428.
51. Hein G. Advanced glycation end product modification of bone proteins and bone remodelling: hypothesis and preliminary immunohistochemical findings. *Ann Rheum Dis.* 2006;65(1):101-104. doi: 10.1136/ard.2004.034348.
52. Botolin S, McCabe LR. Chronic hyperglycemia modulates osteoblast gene expression through osmotic and non-osmotic pathways. *J Cell Biochem.* 2006;99(2):411-424. doi: 10.1002/jcb.20842.
53. Tamura T, Yoneda M, Yamane K, et al. Serum leptin and adiponectin are positively associated with bone mineral density at the distal radius in patients with type 2 diabetes mellitus. *Metabolism.* 2007;56(5):623-628. doi: 10.1016/j.metabol.2006.12.008.
54. Гребенникова Т.А., Белая Ж.Е., Рожинская Л.Я., Мельниченко Г.А. Канонический сигнальный путь wnt/ β -катенин: от истории открытия до клинического применения //Терапевтический архив. – 2016. – Т.88. – № 10. – С. 74-81. [Grebennikova TA, Belaya ZE, Rozhinskaya LY, Melnichenko GA. The canonical Wnt/ β -catenin pathway: From the history of its discovery to clinical application. *Terapevticheskiy arkhiv.* 2016;88(10):74-81. (In Russ).] doi: 10.17116/terarkh201688674-81
55. Гребенникова Т.А. Белая Ж.Е., Рожинская Л.Я., и др. Эпигенетические аспекты остеопороза // Вестник Российской Академии медицинских наук. – 2015. – Т.70. – №5. – С.541-548. [Grebennikova TA, Belaya ZE, Rozhinskaya LY, et al. Epigenetic Aspects of Osteoporosis. *Vestnik RAMN.* 2015;70(5):541-548. (In Russ).] doi: 10.15690/vramn.v70.i5.1440
56. Power J, Poole KES, van Bezooijen R, et al. Sclerostin and the regulation of bone formation: Effects in hip osteoarthritis and femoral neck fracture. *J Bone Miner Res.* 2010;25(8):1867-1876. doi: 10.1002/jbmr.70.
57. Garcia-Martín A, Rozas-Moreno P, Reyes-García R, et al. Circulating Levels of Sclerostin Are Increased in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus. *J Clin Endocr Metab.* 2012;97(1):234-241. doi: 10.1210/jc.2011-2186.
58. Ardawi M-SM, Akhbar DH, AlShaikh A, et al. Increased serum sclerostin and decreased serum IGF-1 are associated with vertebral fractures among postmenopausal women with type-2 diabetes. *Bone.* 2013;56(2):355-362. doi: 10.1016/j.bone.2013.06.029.
59. Fazeli PK, Horowitz MC, MacDougald OA, et al. Marrow Fat and Bone—New Perspectives. *J Clin Endocr Metab.* 2013;98(3):935-945. doi: 10.1210/jc.2012-3634.
60. Napoli N, Chandran M, Pierroz DD, et al. Mechanisms of diabetes mellitus-induced bone fragility. *Nature Reviews Endocrinology.* 2016;13(4):208-219. doi: 10.1038/nrendo.2016.153.

Информация об авторах [Authors Info]

Ялочкина Татьяна Олеговна, врач [Tatiana O. Yalochkina, M.D.]; адрес: 125480, г. Москва, ул. Планерная, д. 5, корп. 3, кв. 239 [address: 125480 Moscow, Planernaya str., 5-3-239]; ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-1097-4557>; eLibrary SPIN: 8837-3254; e-mail: tatiana540@mail.ru

Белая Жанна Евгеньевна, д.м.н. [Zhanna E. Belaya, Sc.D.]; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-7199-5469>; eLibrary SPIN: 4746-7173; e-mail: jannabelaya@gmail.com.

Цитировать:

Ялочкина Т.О., Белая Ж.Е. Низкотравматичные переломы и костное ремоделирование при сахарном диабете 2 типа. // Ожирение и метаболизм. — 2017. — Т.14. — №. 3 — С.11-18. doi: 10.14341/OMET2017311-18

To cite this article:

Yalochkina TO, Belaya ZhE. Fragility fractures and bone remodeling in type 2 diabetes mellitus. *Obesity and metabolism.* 2017;14(3):11-18. doi: 10.14341/OMET2017311-18