

# СОДЕРЖАНИЕ ВИТАМИНА D<sub>3</sub> И ПОКАЗАТЕЛИ МЕТАБОЛИЗМА КОСТНОЙ ТКАНИ У МУЖЧИН С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2 ТИПА

ВЕРБОВОЙ А.Ф.<sup>1</sup>, ШАРОНОВА Л.А.<sup>2</sup>, ВЕРБОВАЯ Н.И.<sup>3</sup>, АКимова Д.В.<sup>4\*</sup>

<sup>1</sup>Самарский государственный медицинский университет, ректор – академик РАН Г.П. Котельников

<sup>2</sup>Самарский государственный медицинский университет, ректор – академик РАН Г.П. Котельников (зав. кафедрой эндокринологии, профессор, д.м.н.);

<sup>3</sup>Самарский государственный медицинский университет, ректор – академик РАН Г.П. Котельников (доцент кафедры эндокринологии, к.м.н.);

<sup>4</sup>Самарский государственный медицинский университет, ректор – академик РАН Г.П. Котельников (профессор, д.м.н.);

<sup>4</sup>Самарский государственный медицинский университет, ректор – академик РАН Г.П. Котельников (лаборант кафедры эндокринологии)



## АКТУАЛЬНОСТЬ

Заболеваемость сахарным диабетом (СД) во всем мире постоянно растет. Если в 1997 г. по данным ВОЗ насчитывалось 122,8 млн. больных, то в 2011 г. уже 366 млн. [8]. Основную часть пациентов с диабетом составляют больные с СД 2 типа.

В связи с увеличением общей продолжительности жизни на первый план выступают хронические осложнения сахарного диабета [5], в том числе и остеопороз [4]. После переломов проксимального отдела бедра летальность в некоторых регионах России достигает 45–52% [2], а 33% среди выживших нуждаются в палатной помощи, и только 9% возвращаются к прежнему образу жизни [3].

Известно, что в развитии остеопороза большую роль играет недостаточность витамина D<sub>3</sub>. В последнее время появились данные, указывающие на возможную связь витамина D<sub>3</sub> и компонентов метаболического синдрома: нарушение толерантности к глюкозе и сахарный диабет 2 типа [9]; артериальная гипертензия; атерогенные дислипидемии. Также с дефицитом витамина D<sub>3</sub> тесно связано ожирение [1], которое практически всегда сопутствует сахарному диабету 2 типа.

## ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Определить состояние костной ткани и оценить роль витамина D<sub>3</sub> в развитии остеопороза у мужчин с сахарным диабетом (СД) 2 типа.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Было обследовано 26 мужчин, страдающих сахарным диабетом 2 типа, средний возраст которых составил 59,62±1,23 лет. В качестве контроля взяты две категории мужчин: в первую вошли 10 практически здоровых юношей, средний возраст 20,40±0,34 лет; вторую группу составили 10 практически здоровых мужчин, средний возраст 56,50±1,65 лет, не страдающих заболеваниями эндокринной системы, органов пищеварения, почек, крови, ревматическими заболеваниями, а при осмотре не было обнаружено отклонений.

Критериями исключения из исследования являлись: наличие почечной и печеночной недостаточности, заболевания органов пищеварения, крови, ревматические заболевания, возраст младше 50 лет, инсулинотерапия.

Мужчины с СД 2 типа были разделены на группы в зависимости от степени и типа ожирения, длительности заболевания и состояния костной ткани.

У всех обследуемых исследовали антропометрические показатели: рост, вес, окружность талии (ОТ), окружность бедер (ОБ), с последующим расчетом индекса массы тела (ИМТ) и соотношения ОТ/ОБ. ИМТ рассчитывался по формуле: ИМТ = масса тела (кг) /рост (м)<sup>2</sup>. Степень ожирения оценивалась по классификации ВОЗ (1997): при ИМТ 25–29,9 кг/м<sup>2</sup> диагностировали избыточную массу тела, при ИМТ 30–34,9 кг/м<sup>2</sup> – I, при ИМТ 35–39,9 кг/м<sup>2</sup> – II, более 40 кг/м<sup>2</sup> – III степень ожирения. В зависимости от ИМТ пациенты распределялись следующим образом: избыточный вес имели 13 человек, I степень ожирения 9 больных, II сте-

пень ожирения – 4 человека. В связи с тем, что количество пациентов со II степенью ожирения было всего 4, в дальнейшем мы объединили их с пациентами с I степенью ожирения. Тип распределения жировой ткани определяли по отношению ОТ/ОБ. При значении более 1,0 диагностировали абдоминальный (12 человек), а при ОТ/ОБ менее 0,85 – глутеофеморальный тип ожирения (14 мужчин).

Для определения плотности костной ткани проксимального отдела бедренной кости использовался костный денситометр NORLAND XR-46 (США). Определялись следующие показатели: Т-критерий (представляет собой разницу между плотностью костной ткани у конкретного пациента и МПКТ у здоровых людей в возрасте пика костной массы); Z-критерий (представляет собой разницу между плотностью костной ткани у конкретного пациента и МПКТ у здоровых людей того же возраста); минеральная плотность кости (BMD) – отражающий количество минерализованной костной ткани в сканируемой площади (г/см<sup>2</sup>). В зависимости от Т-критерия судили о степени снижения МПКТ: в пределах нормы находились значения, отклоняющиеся менее чем на 1,0 SD; значения Т-критерия от -1,0 до -2,5 SD обозначались как остеопения; при Т-критерии -2,5 SD и ниже диагностировался остеопороз.

Все больные с СД 2 типа разделены на 3 группы в зависимости от степени снижения МПКТ: 1 – с нормальной МПКТ (8 человек); 2 – с остеопенией (10 мужчин), 3 – с остеопорозом (8 пациентов).

В зависимости от длительности заболевания были выделены группы: с продолжительностью СД 2 типа до 5 лет – 10 пациентов, от 5 до 10 лет – 8 больных, более 10 лет – 8 мужчин.

Состояние фосфорно-кальциевого обмена оценивали по концентрации кальция (Ca) и неорганического фосфора (P) в сыворотке крови, а также по уровню их экскреции в утренней порции мочи по отношению к экскреции креатинина. Данные показатели определялись спектрофотометрическим методом на биохимическом анализаторе «Screen Master Plus» (Hospitex diagnostic, Швейцария). Определение показателей маркеров резорбции кости (С-терминального телопептида коллагена I типа) и костеобразования (остеокальцина, остеопротегерина) производилось методом иммуноферментного анализа на микропланшетном анализаторе «Expert Plus» (Asus, Австрия). Содержание 25-ОН-D<sub>3</sub> определялось методом иммуноферментного анализа на микропланшетном анализаторе «Expert Plus» (Asus, Австрия). Уровень витамина D<sub>3</sub> ≥ 75 нмоль/л считался нормальным, 50–74 нмоль/л соответствовал его недостатку, а < 50 нмоль/л – дефициту. [1]

Статистическая обработка данных проводилась с помощью пакета SPSS 11.5. Проводился однофакторный дисперсионный анализ. Результаты представлены в виде выборочного среднего и его ошибки (M±m). Корреляционный анализ проводился методами Пирсона, Спирмена. Статистически значимые различия определялись при попарном сравнении

daria\_d@mail.ru

**Таблица 1.**  
Показатели рентгеновской денситометрии  
у мужчин с СД 2 типа

Группы	Контроль 21—40 лет n=10	Контроль 41—60 лет n=10	СД 2 типа n=26
Т-критерий	-0,71±0,50	0,42±0,36	-1,41±0,28 $p_{0-1}=0,258$ $p_{1-2}=0,002$
Z-критерий	-0,48±0,50	0,69±0,35	0,38±0,28 $p_{0-1}=0,085$ $p_{1-2}=0,422$
BMD (г/см <sup>2</sup> )	1,03±0,06	1,15±0,05	0,92±0,04 $p_{0-1}=0,183$ $p_{1-2}=0,004$

Примечание: n — число обследованных лиц,  $p_{0-1}$  — достоверность различий с контрольной группой 21—40 лет;  $p_{1-2}$  — достоверность различий с контрольной группой 41—60 лет.

**Таблица 2.**  
Показатели костного метаболизма  
у мужчин с СД 2 типа

Группы	Контроль 21—40 лет n=10	Контроль 41—60 лет n=10	СД 2 типа n=26
С-терминальный телопептид коллагена I типа, нг/мл	0,30±0,04	0,30±0,04	0,84±0,14 $p_{0-1}=0,003$ $p_{1-2}=0,001$
Остеопротегерин, нмоль/л	2,80±0,17	2,92±0,29	4,61±0,22 $p_{0-1}<0,001$ $p_{1-2}<0,001$
Остеокальцин, нг/мл	15,93±2,26	17,59±0,77	36,42±7,34 $p_{0-1}=0,033$ $p_{1-2}=0,108$

Примечание: n — число обследованных лиц,  $p_{0-1}$  — достоверность различий с контрольной группой 21—40 лет;  $p_{1-2}$  — достоверность различий с контрольной группой 41—60 лет.

групп с помощью критерия Манна-Уитни. Критическое значение уровня значимости принимали равным 0,05.

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Нормальная плотность костной ткани диагностирована у 8 пациентов, остеопения — 10 больных, остеопороз — 8 мужчин.

В табл. 1 приведены результаты исследования плотности костной ткани у мужчин с СД 2 типа.

При анализе результатов рентгеновской денситометрии было отмечено, что у всех пациентов с СД 2 типа независимо от степени, типа ожирения и длительности заболевания Т-критерий был ниже, чем в младшей и старшей контрольных группах. Статистической значимости это снижение достигло только относительно Т-критерия контрольной группы 41—60 лет. Показатель BMD был значимо снижен ( $p=0,004$ ) и также только относительно старшей контрольной группы.

При проведении корреляционного анализа в группе мужчин с избыточной массой тела обнаружена обратная корреляция Т-критерия с возрастом ( $r=-0,577$ ,  $p=0,039$ ). А в группе мужчин с I-II степенями ожирения выявлена обратная связь Т-критерия с ОТ ( $r=-0,634$ ,  $p=0,049$ ). Эти данные совпадают с исследованием Jan-juan Zhao, Yong-Jun Liu, Peng-Yuan Liu, James Hamilton et. (2007), в котором не только доказано, что жировая ткань сама по себе не обладает протективным воздействием на МПКТ, но и получена обратная корреляция между плотностью костной и жировой ткани. Принимая во внимание, что адипоциты и остеобласты про-

исходят из мезенхимальной стромальной клетки, можно предположить, что при ожирении превалирует адипогенез, тем самым обедняя развитие остеобластов.

В группе мужчин с длительностью заболевания до 5 лет выявлена отрицательная корреляция Z-критерия с отношением ОТ/ОБ ( $r=-0,678$ ,  $p=0,045$ ).

При анализе показателей костного метаболизма у больных с СД 2 типа установлено, что уровни С-терминального телопептида коллагена I типа, остеопротегерина и остеокальцина значимо выше по сравнению как с младшей, так и старшей контрольной группой, что говорит о том, что у больных с СД 2 типа усилена как резорбция, так и костеобразование. В исследовании Sshacht E. (1999) было показано, что под воздействием 25-ОН-D<sub>3</sub> усиливается синтез С-концевого коллагена I типа и остеокальцина.

У пациентов с избыточной массой тела наблюдалась отрицательная корреляция остеокальцина с отношением ОТ/ОБ ( $r=-0,703$ ,  $p=0,035$ ); положительные корреляции остеокальцина с С-концевым телопептидом коллагена I типа и с ОБ ( $r=0,883$ ,  $p=0,002$ ;  $r=0,888$ ,  $p=0,001$  соответственно). Вероятно, у мужчин с СД 2 типа сохраняется физиологическое усиление костеобразования в ответ на увеличение резорбции костной ткани. При абдоминальном типе ожирения обнаружена обратная связь остеопротегерина с кальцием крови ( $r=-0,893$ ,  $p=0,007$ ). Также выявлена отрицательная корреляция остеокальцина с ИМТ ( $r=-1,000$ ,  $p=0,000$ ) при длительности сахарного диабета 2 типа от 5 до 10 лет.

Как видно из таблицы 3, процессы костеобразования и костной резорбции ускорены не только у пациентов с остеопорозом, но и у больных с нормальной МПКТ. Об усилении резорбции свидетельствует достоверное повышение С-терминального телопептида I типа у мужчин с нормальной МПКТ и с остеопорозом относительно младшей и старшей контрольных групп. Ускорение процесса костеобразования подтверждается повышением остеокальцина, которое достигло статистической значимости относительно обеих контрольных групп только у больных с остеопорозом. Остеопротегерин, являясь маркером костеобразования, был значимо повышен относительно контрольной группы и 21—40 лет, и 41—60 лет у мужчин с остеопенией и остеопорозом. При нормальной МПКТ значимое отличие остеопротегерина было только относительно значений младшей контрольной группы.

У мужчин с нормальной МПКТ выявлены отрицательные корреляции остеокальцина с ИМТ ( $r=-1,000$ ,  $p=0,001$ ) и отношением ОТ/ОБ ( $r=-1,000$ ,  $p=0,001$ ).

На фоне практически неизменных уровней Са и Р крови у мужчин с сахарным диабетом 2 типа по сравнению с обеими контрольными группами, их экскреция с мочой относительно контрольной группы 21—40 лет достоверно повышена, о чем свидетельствует увеличение отношений Са/креатинин мочи и Р/креатинин мочи. Повышение экскреции Са с мочой подтверждает усиление резорбции у обследованных. При анализе экскреции Са и Р с мочой по отношению к креатинину в зависимости от типа ожирения значимая потеря обоих этих микроэлементов при сравнении с контрольной группой 21—40 лет выявлена при абдоминальном типе, в то время как глутефеморальный тип сопровождался существенным выведением ( $p<0,05$ ) с мочой только Са. Экскреция Са и Р по отношению к креатинину мочи в зависимости от длительности заболевания, МПКТ, степени ожирения не различалась. Анализ содержания Са и Р при разных типах, степенях ожирения, МПКТ и длительности заболевания выявил только достоверное повышение кальция у больных СД 2 типа с продолжительностью болезни от 5 до 10 лет.

В группе мужчин с I-II степенями ожирения была выявлена положительная корреляция Р крови с Z-критерием ( $r=0,697$ ,  $p=0,025$ ) и витамином D<sub>3</sub> ( $r=0,877$ ,  $p=0,009$ ).

Корреляционный анализ Спирмена выявил обратную связь между Са крови и длительностью заболевания ( $r=-0,776$ ,  $p=0,008$ ). В группе пациентов с нормальной МПКТ выявлена прямая связь Р крови с Z-критерием ( $r=0,781$ ,  $p=0,038$ ).

У мужчин с СД 2 типа выявлено значимое снижение содержания 25-ОН-D<sub>3</sub> относительно обеих контрольных

**Таблица 3.**  
Показатели костного метаболизма в зависимости от МПКТ.

Группы	Контроль 21—40 лет n=10	Контроль 41—60 лет n=10	Нормальная МПКТ n=8	Остеопения n=10	Остеопороз n=8
С-терминальный телопептид коллагена I типа, нг/мл	0,30±0,04	0,30±0,04	1,25±0,42 p=0,011; p <sub>0</sub> =0,005	0,63±0,19 p=0,118; p <sub>0</sub> =0,064; p <sub>1-2</sub> =0,107	0,79±0,11 p=0,007; p <sub>0</sub> =0,005; p <sub>1-3</sub> =0,624; p <sub>2-3</sub> =0,291
Остеопро- герин, нмоль/л	2,80±0,17	2,92±0,29	5,14±0,77 p=0,007; p <sub>0</sub> =0,16	4,24±0,17 p=0,001; p <sub>0</sub> =0,005; p <sub>1-2</sub> =0,345	4,71±0,19 p=0,002; p <sub>0</sub> =0,003; p <sub>1-3</sub> =0,806; p <sub>2-3</sub> =0,123
Остеокальцин, нг/мл	15,93±2,26	17,59±0,77	42,99±19,19 p=0,120; p <sub>0</sub> =0,288	24,10±6,25 p=0,495; p <sub>0</sub> =0,845; p <sub>1-2</sub> =0,257	48,40±15,70 p=0,006; p <sub>0</sub> =0,002; p <sub>1-3</sub> =0,462; p <sub>2-3</sub> =0,167

Примечание: n – число обследованных лиц, p – достоверность различий с контрольной группой 21—40 лет, p<sub>0</sub> – достоверность различий с контрольной группой 41—60 лет; p<sub>1-2</sub> – достоверность различий показателей у пациентов с нормальной МПКТ и остеопенией, p<sub>1-3</sub> – достоверность различий показателей у пациентов с нормальной МПКТ и остеопорозом, p<sub>2-3</sub> – достоверность различий показателей у пациентов с остеопенией и остеопорозом.

**Таблица 4.**  
Показатели кальций-фосфорного обмена  
у мужчин с СД 2 типа

Группы	Контроль 21-40 лет n=10	Контроль 41-60 лет n=10	СД 2 типа n=26
Са крови, ммоль/л	2,17±0,06	2,29±0,04	2,21±0,03 p <sub>0-1</sub> =0,560 p <sub>1-2</sub> =0,168
Р крови, ммоль/л	1,12±0,05	1,06±0,02	1,22±0,06 p <sub>0-1</sub> =0,672 p <sub>1-2</sub> =0,281
Са/креатинин мочи	0,25±0,01	0,46±0,03	0,36±0,02 p <sub>0-1</sub> =0,001 p <sub>1-2</sub> =0,010
Р/креатинин мочи	1,22±0,09	1,75±0,14	1,66±0,09 p <sub>0-1</sub> =0,008 p <sub>1-2</sub> =0,385

Примечание: n – число обследованных лиц, p<sub>0-1</sub> – достоверность различий с контрольной группой 21—40 лет; p<sub>1-2</sub> – достоверность различий с контрольной группой 41—60 лет.

**Таблица 5.**  
Содержание витамина 25-ОН-D<sub>3</sub> у мужчин с СД 2 типа

Группы	Контроль 21—40 лет n=10	Контроль 41—60 лет n=10	СД 2 типа n=26
25-ОН-D <sub>3</sub> , нмоль/л	73,38±2,85	86,15±6,79	47,79±1,92 p <sub>0-1</sub> <0,001 p <sub>1-2</sub> <0,001

Примечание: n – число обследованных лиц, p<sub>0-1</sub> – достоверность различий с контрольной группой 21—40 лет; p<sub>1-2</sub> – достоверность различий с контрольной группой 41—60 лет.

групп. При этом его минимальное содержание выявлено при абдоминальном типе (42,54±2,20, p=0,001) ожирения, которое значимо отличалось от его уровня при глутеифеморальном типе (51,87±2,17, p<0,001).

Уровень витамина D<sub>3</sub> при глутеифеморальном типе ожирения соответствовал недостатку, в то время как при абдоминальном – дефициту витамина D<sub>3</sub>. Полученные данные совпадают с данными зарубежных исследователей. Так, C.Mathieu (2010) приводит данные, что плохой гликемический контроль при сахарном диабете 2 типа может быть связан с недостатком витамина D<sub>3</sub>.

Существенных изменений уровня витамина D<sub>3</sub> в зависимости от степени ожирения, от длительности заболевания выявлено не было.

Содержание витамина D<sub>3</sub> также значимо не различалось между группами пациентов с нормальной (49,54±2,72 ммоль/л) и сниженной (51,97±1,8 ммоль/л, p=0,14) МПКТ.

При проведении корреляционного анализа Спирмена выявлены отрицательные корреляции витамина D<sub>3</sub> с С-концевым телопептидом коллагена I типа (r=-0,717, p=0,030)

и остеокальцином при глутеифеморальном ожирении (r=-0,733, p=0,025).

Таким образом, у мужчин с сахарным диабетом 2 типа ускоряется метаболизм костной ткани: усиливается как ее резорбция, так и костеобразование. Это происходит на фоне снижения содержания витамина D<sub>3</sub>.

## ВЫВОДЫ

У трети мужчин с СД 2 типа плотность костной ткани была нормальной. Сниженная МПКТ диагностирована у двух третей больных (у трети – остеопения, у трети – остеопороз).

У мужчин с СД 2 типа ускорен костный метаболизм, что подтверждается повышением как маркеров костной резорбции, так и маркеров костеобразования.

Содержание витамина D<sub>3</sub> снижено у мужчин с СД 2 типа. При абдоминальном типе ожирения у больных наблюдается его дефицит, при глутеифеморальном – недостаток.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Диагностика, лечение и профилактика дефицита витамина D (по материалам клинических рекомендаций Американского общества эндокринологов 2011г.) Перевод с англ. М.Ю. Сорокина, реферат выполнен И.А. Скрипниковой // Остеопороз и остеопатии. – 2012. – №1. – С. 34—37.
2. Кузьмина Л.И., Лесняк О.М., Кузнецова И.Л. Медико-социальные последствия перелома шейки бедра у пожилых // Клиническая гериатрия. – 2001. – Т.7. – №9. – С.22—27.
3. Меньшикова Л.В. Исходы переломов бедренной кости и их медико-социальные последствия //Клиническая медицина. – 2002. – Т.80. – №6. – С.39—41
4. Руководство по остеопорозу. Под ред. Л.И. Беневоленской. – М.: БИНОМ. Лаборатория знаний, 2003. – 524 с.
5. Эндокринология: руководство для врачей: в 2 т./ Под ред. С.Б. Шустова. – СПб.: СпецЛит, 2011. – Т.2: Заболевания поджелудочной железы, парашитовидной и половых желез. – С. 35—46.
6. Jan-juan Zhao, Yong-Jun Liu, Peng-Yuan Liu, James Hamilton, Robert R.Recker, Hong-Wen Deng Relationship of obesity with osteoporosis// J Clin Endocrin Metab, 2007; 92: 1640-1646.
7. Mathieu C. Vitamin D3 and diabetes: the devil is in the D-tails// Diabetologia, 2010 53: 1545-1548.
8. International Diabetes Federation. The Diabetes Atlas, fourth edition (2011). <http://www.idf.org/diabetesatlas>.
9. Pinelli N., Jaber L., Brown M., Herman W. Serum 25-hydroxy vitamin D and insulin resistance, metabolic syndrome, and glucose intolerance among arab americans// Diabetes Care, 2010. – V. 6. – P. 1371—1375.