

ИЗМЕНЕНИЯ МИНЕРАЛЬНОЙ ПЛОТНОСТИ КОСТНОЙ ТКАНИ ПРИ САХАРНОМ ДИАБЕТЕ

А.А. Гусова, М.Г. Павлова, Г.А. Мельниченко, Г.М. Кавалерский, Л.Л. Силин

Первый МГМУ им. И.М. Сеченова

Контакты: Анна Аузбиевна Гусова agusova@mail.ru

Сахарный диабет (СД) и остеопороз — крайне распространенные социально значимые заболевания. Во многих работах было показано увеличение частоты возникновения переломов при диабете, что может свидетельствовать о повышении хрупкости костной ткани при СД обоих типов. При этом у пациентов с СД 1-го типа обычно имеет место сниженная минеральная плотность костной ткани (МПКТ), а у больных СД 2-го типа — нормальная и даже повышенная. Проанализированы результаты исследований, посвященных изменениям МПКТ при СД. Рассмотрены возможные патогенетические механизмы развития остеопороза и уменьшения прочности кости при СД. Используются статьи (обзоры, метаанализы и оригинальные исследования) из базы данных PubMed, а также отечественные литературные источники, представленные в Центральной медицинской библиотеке.

Ключевые слова: сахарный диабет, минеральная плотность костной ткани, остеопороз

CHANGES IN BONE MINERAL DENSITY IN DIABETES MELLITUS

A.A. Gusova, M.G. Pavlova, G.A. Melnichenko, G.M. Kavalersky, L.L. Silin

I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry of Health and Social Development of Russia

Diabetes mellitus (DM) and osteoporosis are extremely common social diseases. Many works show an increase in the incidence of fractures in DM, which may be indicative of increased bone fragility in DM of both types. Moreover, patients with type 1 DM have generally lower bone mineral density (BMD) while those with type 2 DM have normal and even higher BMD. The results of studies of BMD changes in DM are analyzed. The potential pathogenetic mechanisms responsible for the development of osteoporosis and decreased bone strength in DM are considered. The papers (reviews, meta-analyses, and original investigations) from the PubMed database, as well as Russian references available at the Central Medical Library are used.

Key words: diabetes mellitus, bone mineral density, osteoporosis

Введение

Снижение минеральной плотности костной ткани (МПКТ) является одним из важнейших модифицируемых независимых факторов риска развития переломов. В исследованиях *ex vivo* показано, что МПКТ определяет от 66 до 74% вариативности прочности кости [1].

С появлением рентгеновской остеоденситометрии стала возможной количественная оценка риска развития остеопоротических переломов. Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) определяет остеопению как состояние, при котором МПКТ находится между 1 и 2,5 стандартными отклонениями (СО) ниже показателей, характерных для молодого здорового взрослого человека (т.е. Т-критерий между -1 и -2,5), а остеопороз постулируется ВОЗ как состояние, при котором МПКТ ниже показателей взрослого здорового человека на $\geq 2,5$ СО (Т-критерий $\leq -2,5$) [2]. Это определение относится к популяции женщин европеоидной расы, находящихся в периоде постменопаузы, и не дает дополнительных пояснений относительно мужчин и женщин более молодого

возраста. Отклонения МПКТ, равные 2 СО, соответствуют примерно 80% пиковой костной массы [3].

Показано, что около 70% массы кости генетически детерминировано, и вклад образа жизни, сопутствующих заболеваний и принимаемой терапии в развитие остеопороза во многом перекрывается физиологическими эффектами старения.

С наличием остеопороза может быть связано более половины всех переломов, встречающихся среди взрослого населения. При снижении МПКТ могут происходить переломы различных локализаций, однако чаще всего выявляют переломы тел позвонков, проксимального отдела бедренной и плечевой костей, а также дистального отдела предплечья [2].

Основные немодифицируемые факторы риска развития остеопороза — женский пол (уровень доказательности А), низкая МПКТ (А), возраст старше 65 лет (А), гипогонадизм и/или ранняя менопауза (А), прием глюкокортикоидов (А), европеоидная раса (В), семейный анамнез остеопоротических переломов (В), предшествующие переломы (В), иммобилизация (D), наличие патологий,

приводящих к возникновению вторичного остеопороза (ревматоидный артрит, заболевания кишечника, хроническая обструктивная болезнь легких, эндокринные нарушения — тиреотоксикоз, сахарный диабет — СД 1-го типа и др.). К основным модифицируемым факторам риска относят недостаточное потребление кальция и дефицит витамина D (А), низкий ($<20 \text{ кг/м}^2$) индекс массы тела (ИМТ) и/или массу тела, равную $<57 \text{ кг}$ (В), злоупотребление алкоголем (В), курение (В) и гиподинамию (D) [2–4].

Проведение денситометрии в качестве скрининга у женщин в возрасте моложе 65 лет считается экономически оправданным только в том случае, если они входят в группу высокого риска возникновения переломов [5]. Данные различных исследований свидетельствуют о том, что риск развития переломов на фоне применения антирезорбтивной терапии снижается непропорционально быстро по отношению к повышению МПКТ, и наоборот, с возрастом риск возникновения переломов быстро возрастает непропорционально потерям костной массы [6]. Наличие других значимых и независимых от МПКТ факторов риска развития переломов, таких как возраст, приводит к снижению прогностической ценности метода. Денситометрия является ценным методом для оценки популяционного риска, однако индивидуальный прогноз вероятности возникновения перелома на основании данных о МПКТ недостаточно точен [2].

Во многих одномоментных и проспективных популяционных исследованиях продемонстрировано, что при снижении МПКТ на 1 СО риск развития перелома возрастает примерно в 1,5–3 раза вне зависимости от области исследования [2]. Согласно докладу Национальной ассоциации по остеопорозу (National Osteoporosis Foundation, 1997) >85 – 90% переломов позвонков и проксимального отдела бедра возникает на фоне снижения МПКТ до уровня $\leq -2,5 \text{ СО}$.

В рамках Европейского многоцентрового исследования (программа EVOS-EPOS) в Москве было обследовано 15 570 человек в возрасте от 50 до 79 лет. Остеопения выявлена у 50% женщин и 48% мужчин, а остеопороз — у 28% обследованных пациентов [7].

По данным многоцентрового исследования, проведенного в период с 1992 по 1997 г. в 16 городах России и включившего 1,75 млн человек в возрасте старше 50 лет, частота развития основных остеопоротических переломов (шейки бедра и дистального отдела предплечья) была достоверно выше у женщин. Максимальная частота возникновения переломов зарегистрирована у пациентов в возрасте старше 70 лет (>150 на 100 тыс. населения) [8].

Влияние СД на МПКТ

Первое сообщение о развитии остеопении у детей при СД опубликовано L.B. Morrison и I.K. Vogan в 1927 г. Данные литературы о распространенности остеопении при СД варьируют вследствие различия применяемых методов исследования, половозрастной структуры обследуемой выборки и некоторых других факторов [9].

С учетом различного патогенеза СД 1-го (СД-1) и 2-го (СД-2) типа имеет смысл отдельно рассматривать изменения костной системы у этих групп пациентов.

Состояние кости при СД-1

Несмотря на то что СД-1 — признанная причина развития вторичного остеопороза и большинство исследований свидетельствуют о снижении МПКТ при СД-1 [10–14], ряд авторов не наблюдают отличий МПКТ у пациентов с СД-1 и без СД [15]. На фоне изменения МПКТ выявляют как признаки компенсаторного повышения [10] или замедления интенсивности ремоделирования [16, 17], так и отсутствие каких-либо изменений маркеров костного обмена [11, 18]. Чаще всего при СД-1 происходит снижение МПКТ в проксимальном отделе бедра — шейке и большом вертеле [9, 19, 20]. Нередко также обнаруживают снижение МПКТ в дистальном отделе предплечья [21] и голени [20]. Наиболее противоречивые данные получены при исследовании МПКТ позвонков — отмечены как нормальная их плотность [20, 21], так и ее снижение [22].

В работе, включавшей детей и подростков с СД-1 ($n=102$), выявлено, что замедление костного обмена регистрируется уже в дебюте заболевания и наиболее выражено у детей в возрасте до 12 лет [16]. A. Salvatoni и соавт. сообщили о прогрессивном снижении МПКТ в поясничном отделе позвоночника у детей и подростков с СД-1 ($n=57$), в то время как в контрольной группе наблюдался ее ежегодный прирост [23]. В двух других работах [18, 24] показано, что у девушек моложе 20 лет с СД-1 не зафиксировано значимого снижения МПКТ бедра и поясничного отдела позвоночника по сравнению с данным показателем в контрольной группе, в то время как в более старшей возрастной группе эта разница становится статистически значимой. При этом более низкая МПКТ не коррелировала с уровнем ростовых факторов [18]. Максимальная потеря МПКТ происходит в течение первых 5 лет заболевания. В дальнейшем показатели МПКТ стабилизируются на уровне 93–95% нормы.

В литературе обсуждается вопрос о генетической природе дефицита остеогенеза при СД на основании выявления случаев остеопении до манифестации СД [8]. Тем не менее большинство исследователей сходятся во мнении, что наиболее тяжелая степень остеопенического синдрома развивается у больных, длительность СД у которых превышает 10 лет [19], а дебют заболевания приходится на возраст до 20 лет (до набора пиковой массы кости) [24].

Изменение МПКТ при СД-2

Широко обсуждается увеличение риска развития переломов при СД-2, которое происходит при одновременном повышении МПКТ [12, 13, 15]. Этот феномен связывают с ухудшением качества кости, накоплением микроповреждений на фоне замедленного костного обмена.

Однако ряд отечественных авторов сообщают о снижении МПКТ при СД-2, которое нельзя связать только с развитием постменопаузального и сенильного остеопороза [19, 25, 26]. По некоторым данным, часто выявляемая при диабете кальцификация аорты или наличие болезни Форестье (диффузный идиопатический гиперостоз скелета) могут приводить к получению ложнозавышенных результатов измерения МПКТ позвоночника [27].

В исследовании Р. Gerdhem и соавт. [28] установлено, что у пациенток в возрасте старше 75 лет МПКТ в группе СД ($n=74$) была выше в области бедра на 11% ($p<0,001$), а в позвоночнике — на 8% ($p=0,03$), чем у женщин без СД. При ультразвуковом исследовании минеральной плотности пяточной кости различий не получено. При этом в группе СД были снижены все маркеры ремоделирования кости и уровень 25(ОН)-витамина D, что можно объяснить меньшим временем пребывания на открытом воздухе и разницей в массе тела.

Влияние компенсации углеводного обмена на МПКТ

Показатели метаболического контроля, особенно в период набора костной массы, могут иметь большое значение в развитии патологии костной ткани в долгосрочной перспективе. Выявлена обратная зависимость плотности кости от уровня HbA_{1c}, наиболее выраженная при HbA_{1c} >8,5% [19, 26, 29, 30]. В одной из работ в течение 7 лет наблюдались 57 пациентов с СД-1 (исходный средний возраст 29 ± 9 лет). За это время на фоне снижения уровня HbA_{1c} с 8,5 до 7,9% МПКТ позвоночника и бедра оставалась стабильной, а уровень тартрат-резистентной кислой фосфатазы снизился на 3,8% [27], что можно объяснить положительным воздействием длительной интенсифицированной инсулинотерапии на костный обмен [27, 30]. Более короткий период наблюдения не позволил выявить достоверной связи между степенью компенсации СД и МПКТ [17, 18, 24, 30, 31].

МПКТ и поздние осложнения СД

Большинство работ, посвященных связи МПКТ и поздних осложнений СД, были проведены на пациентах с СД-1 [4]. Периферическая полинейропатия рассматривалась как независимый фактор риска снижения МПКТ. В исследовании Health ABC ($n=2200$) [32] отмечено уменьшение на 1–2,9% МПКТ бедра при снижении тактильной чувствительности и скорости проведения по нервному волокну вне зависимости от наличия нарушений углеводного обмена. Т. Forst и соавт. обследовали 41 больного СД-1 [20]. Зарегистрировано снижение на 10% МПКТ бедра ($p<0,01$) и на 12% — предплечья ($p<0,001$) у пациентов с нейропатией. Похожие результаты получены М. Rix и соавт. (1999) [33], обнаружившими у мужчин с СД-1 и нейропатией достоверное снижение МПКТ бедра по сравнению с данным показателем в контрольной группе ($p<0,05$; $n=42$). Е. S. Strotmeyer и соавт. наблюдали уменьшение МПКТ всех исследованных областей у жен-

щин с СД-1 ($n=67$), находившихся в периоде перименопаузы (35–55 лет), существенно чаще встречающееся ($p<0,05$) при снижении тактильной чувствительности и слепоте, развившейся в результате диабетической ретинопатии [11]. Снижение МПКТ всех отделов бедренной кости при диабетической ретинопатии ($p=0,03$) у пациентов с СД-1 ($n=62$) отмечено также М. М. Campos Pastor и соавт. [27]. В исследовании, проведенном М. Munoz-Torres и соавт. [34], у больных СД-1 ($n=94$, возраст 20–56 лет, длительность СД 1–35 лет) снижение МПКТ позвоночника и бедра было достоверно ассоциировано с наличием любых микрососудистых осложнений. Другими авторами [35] продемонстрировано прогрессивное снижение МПКТ шейки бедра ($p<0,001$) и области большого вертела ($p<0,0001$) у мужчин с СД-1 ($n=36$) по мере увеличения степени микроальбуминурии при нормальной скорости клубочковой фильтрации. Н. Lunt и соавт. [36] обнаружили связь снижения МПКТ с макроангиопатией сосудов нижних конечностей ($p<0,05$) у женщин с СД-1 ($n=99$, средний возраст 42 года, медиана длительности СД 27 лет) [36]. Последнее представляется логичным с учетом результатов недавних исследований, показавших, что лодыжечно-плечевой индекс положительно коррелирует с МПКТ, а при его снижении на 2 СО наблюдается снижение МПКТ бедра на 3,7% [37, 38]. Р. А. Marcovitz и соавт. [37] при проведении многофакторного анализа ($n=209$; 89% женщин) установили, что наличие остеопороза является более значимым предиктором развития ишемической болезни сердца (ИБС) у женщин, чем традиционные факторы риска — гипертензия, семейный анамнез ИБС и уровень гликемии, измеряемый натощак ($p<0,0001$). В то же время следует подчеркнуть, что далеко не все исследователи подтверждают взаимосвязь МПКТ и поздних осложнений СД [30].

Дополнительные факторы, влияющие на плотность кости при СД

Самые ранние изменения МПКТ, связанные с наличием СД, выявляют в метаболически более активной трабекулярной кости [29]. Однако большинством авторов преимущественное снижение МПКТ отмечается в костях с преобладанием кортикального слоя, что может приводить к значительному снижению их прочности [9]. К. Ф. Вартанян [25] с помощью программы компьютерного морфоденситометрического анализа (МДМ) фрагментов различных медицинских изображений — рентгенограмм, рентгеноденситограмм и скинтиграмм — показал, что губчатое вещество и кортикальный слой костной ткани при СД изменяются одновременно.

По данным литературы, при СД-2 изменения МПКТ значительно чаще встречаются у женщин, а остеопенический синдром при СД-1 обычно выявляется с одинаковой частотой у представителей обоих полов [9, 15, 25, 26]. При нарушении овариальной функции у женщин с СД обоих типов снижение МПКТ наблюдается чаще,

чем таковое у мужчин [10, 39]. Имеются также сообщения о возникновении диабетической остеопении у молодых женщин с нормальной репродуктивной функцией. Использование оральных (эстроген/гестагенных) контрацептивов пациентками с СД-1 положительно коррелировало с МПКТ позвоночника [36], а при получении заместительной гормональной терапии у женщин с СД-2, находящихся в периоде постменопаузы, зафиксировано снижение маркеров резорбции кости [40].

Факторами риска развития остеопении при СД-2 в исследовании Н.И. Вербовой и О.В. Косаревой [26] являлись женский пол, возраст ($r=0,521$; $p<0,05$) и длительность заболевания ($r=0,611$; $p<0,05$). В исследовании V. Rakic и соавт. [15], включавшем пациентов с СД обоих типов, уровни эстрадиола, С-терминального телопептида коллагена I типа, ИМТ и мужской пол (как протекторный фактор) были постоянно и независимо взаимосвязаны с МПКТ в области предплечья и бедра и обуславливали $>50\%$ общей вариабельности МПКТ в этих областях. Установлено, что низкий уровень эстрадиола вне зависимости от пола может предрасполагать к развитию диабет-ассоциированного остеопороза. У пациентов с СД-1 показано осуществление прямой корреляции МПКТ с уровнем инсулиноподобного фактора роста-1 (ИФР-1) [17] и 25(ОН)-кальциферола [41].

В работе О.Р. Григорян и соавт. [40] у женщин с СД-2 в группе с нормальным ИМТ остеопения была выявлена в 45% случаев, что достоверно превышает популяционные показатели в этой возрастной группе. У пациентов с избыточной массой тела (ИМТ 25–29,9 кг/м²) частота возникновения остеопении не отличается от таковой в контрольной группе, а при наличии ожирения показатели МПКТ превышали средние нормативные, и остеопения выявлялась лишь в 9% случаев. Маркеры костной резорбции у женщин с СД-2, находившихся в периоде пременопаузы, были несколько выше, чем у пациенток в постменопаузе, при этом чем меньше был ИМТ, тем более выражен резорбтивный процесс.

По данным метаанализа, проведенного P. Vestergaard [31], ИМТ является основной детерминантой МПКТ бедра и позвоночника. При СД-2 на фоне гиперинсулинемии наблюдается снижение уровня белка, связывающего половые стероиды и повышение уровня мужских и женских половых гормонов, оказывающих анаболическое воздействие на кость [42]. В длительном проспективном исследовании, проведенном J.C. Krakauer и соавт. ($n_{\text{СД-1}}=46$, $n_{\text{СД-2}}=63$, повторные обследования — через 2,5 года: 41 пациент и через 12,5 года: 35 из выживших 66 больных), у пациентов с СД-1 уменьшение интенсивности костеобразования приводило к замедлению набора костной массы в период роста, метаболические эффекты гипергликемии — к усилению резорбции и потере костной массы у молодых, а низкий уровень костного обмена при СД-2 обуславливал замедление связанной с возрастом потери МПКТ [43]. Это замедленное ремоделирование кости, отражающееся в

относительном повышении МПКТ, также может приводить к накоплению микроповреждений и повышению риска возникновения переломов.

Предполагаемые механизмы развития остеопороза при СД

Ключевым фактором развития остеопороза при СД служит дефицит инсулина — гипоинсулинемия, которая запускает ряд патологических процессов, приводящих к снижению костной массы.

Ниже приведены основные звенья патогенеза остеопороза при СД.

1. *Дефицит инсулина.* Наличие абсолютного дефицита инсулина при СД-1 и относительная инсулиновая недостаточность при СД-2 [44] приводят к снижению уровня инсулиноподобных и других ростовых факторов, ИФР-связывающих белков и нарушениям в оси гормон роста — ИФР [9, 14, 44, 45]. В результате происходит уменьшение стимуляции остеобластов, снижение выработки ими белков костного матрикса и его минерализация. Скорость образования остеонов сокращается на 40% [46]. Некоторыми авторами выявлена положительная корреляция МПКТ с суточной дозой инсулина или уровнем экскреции С-пептида с мочой. В экспериментах *in vivo* на фоне инсулинопении выявлено снижение уровня ИФР-1, его рецепторов и субстрата инсулиновых рецепторов в центрах роста, причем на фоне проведенной инсулинотерапии число инсулиновых рецепторов нормализовалось, тогда как число рецепторов к ИФР-1 восстановилось только частично [47].

2. *Снижение выработки активных метаболитов витамина D* [14, 22, 48]. В условиях гипоинсулинемии происходит усиление абсорбции фосфатов в кишечнике, что ингибирует почечную 1α -гидроксилазу и приводит к уменьшению продукции кальцитриола [19]. Относительный гиповитаминоз D обуславливает снижение абсорбции кальция в кишечнике вследствие сокращения выработки кальций-связывающего белка кальбиндина D-9K в энтероцитах двенадцатиперстной кишки. Гиповитаминоз D также приводит к развитию мышечной слабости, что увеличивает вероятность возникновения падений и соответственно переломов [19].

3. *Отрицательный баланс кальция* развивается вследствие повышения экскреции кальция с мочой и снижения его абсорбции в кишечнике. Гиперкальциурия наблюдается на фоне гиперфильтрации и, возможно, наличия дефекта тубулярной реабсорбции [14, 45]. Снижение абсорбции кальция, помимо гиповитаминоза D₃, может быть обусловлено наличием целиакии (по современным данным — около 4% больных СД-1), приводящей к возникновению мальабсорбции [22]. Определенный вклад в снижение МПКТ вносят и различные виды нарушения питания, наблюдаемые в зависимости от возрастной и половой принадлежности у 1–90% населения РФ.

4. *Повышение уровня паратгормона.* На фоне гипоинсулинемии возрастает активность аденилатциклазы и повышается концентрация циклического аденозин-

монофосфата, являющегося стимулятором функции паращитовидных желез и ингибитором С-клеток щитовидной железы [19]. Кроме того, развивающаяся гипокальциемия приводит к развитию компенсаторного гиперпаратиреоза. Для вторичного гиперпаратиреоза, в том числе возникшего при диабетической нефропатии, характерно нарушение минерализации длинных трубчатых костей.

5. *Гипергликемия.* На фоне повышения гликемии усиливаются неферментативное гликозилирование белков, аутоокисление глюкозы, липидов и белков. Это приводит к повышению уровня свободных радикалов и активизации сорбитолового пути утилизации глюкозы. Нарушается процесс созревания коллагена (с образованием патологических поперечных сшивок, таких как глюкозепан и пентозидин), гликозилируются белки органического матрикса кости, что ухудшает ее биомеханические характеристики и может стимулировать резорбцию кости остеокластами, а также апоптоз остеобластов, и обуславливать замедление костеобразования [49, 50]. Повышенное содержание конечных продуктов гликозилирования (AGE) белков кости может приводить к появлению местного дисбаланса секреции ИФР-1 и связывающих его белков под действием пролиферирующих проостеобластов [13, 14, 51]. На японской популяции больных с СД-2 было показано, что уровень эндогенных рецепторов AGE и их соотношение с пентозидином является более значимым предиктором развития вертебральных переломов, чем МПКТ [50, 52]. Определенное значение имеет и прямое влияние на кость высокой концентрации глюкозы — глюкозотоксичность [22, 49].

6. *Дефицит панкреатических и гастроинтестинальных пептидов.* У пациентов с СД-1 отсутствует пептид амилин — остеотропное вещество, секретируемое β -клетками. В экспериментальной модели СД-1 (крысы) введение амилина поддерживало нормальную массу кости и приводило к повышению маркеров костеобразования. *In vitro* амилин ингибирует развитие остеокластогенеза [53]. Остеотропными эффектами также, вероятно, обладают глюкагоноподобный полипептид-2 (ГПП-2) и желудочный ингибиторный полипептид (называемый также глюкозозависимым инсулиноотропным полипептидом — ГИП), которые участвуют в патогенезе СД. Рецепторы к ГПП-2 были обнаружены на остеокластах, и введение физиологических доз ГПП-2 сопровождалось снижением резорбции кости в эксперименте *in vivo* [54]. Рецепторы к ГИП расположены на остеобластах, и их активация приводит к повышению секреции коллагена I типа и щелочной фосфатазы [55].

7. *Осложнения и сопутствующие СД эндокринные расстройства:*

а) микроангиопатия — развивается в сосудах, питающих кость, и может вызывать ухудшение трофики, что подтверждается при гистологическом исследовании кости при СД [14, 25, 31];

б) диабетическая нефропатия — приводит к ухудшению синтеза кальцитриола и гиперфосфатемии, способствуя развитию вторичного гиперпаратиреоза;

в) ухудшение зрения и возможности сохранять равновесие, нарушения походки и пр. — обуславливают повышение частоты падений и соответственно риска развития переломов. Снижение механической нагрузки на кость вследствие развития нейропатии и миопатии приводит к постепенному уменьшению ее диаметра. Продемонстрировано, что снижение уровня физической активности при гипергликемии может быть результатом изменений, происходящих в центральной нервной системе (замедление обмена дофамина в полосатом теле) [56];

г) усиление периферического кровотока вследствие развития автономной нейропатии и медиакальциноза артериол — приводит к возникновению периферической остеопении в результате возрастания активности остеокластов в дистальных отделах конечностей [20];

д) гипогонадизм и/или дефицит соматотропного гормона — в ряде случаев сопутствует СД и может препятствовать достижению нормального пика костной массы при дебюте СД в раннем возрасте [22, 57]. Гипергликемия приводит к угнетению функции яичников и последующему развитию гипострогенемии. В эксперименте *in vivo* (ВВ-мыши) наблюдались относительный андрогенный дефицит и резистентность к андрогенам при СД-1 [48];

е) дефицит массы тела при СД-1 — может непосредственно вызывать уменьшение МПКТ. К тому же в этом случае снижается уровень эстрогенов вследствие сокращения их периферической конверсии в жировой ткани.

8. *Сахароснижающая терапия.* Установлено, что на фоне проведения терапии тиазолидиндионами происходит усиление резорбции кости и замедление костеобразования, что приводит к снижению МПКТ [13, 58]. При участии в костном обмене ГПП-2 использование сахароснижающей терапии, основанной на инкретинах, может оказывать благоприятное влияние на кость.

9. *Воспалительный процесс.* Иммунное воспаление может вызвать нарушение процесса набора пиковой костной массы при раннем дебюте СД-1 [39]. Данная гипотеза основана на фактах выявления выраженной потери костной массы в течение нескольких лет после диагностирования СД с уменьшением темпов снижения МПКТ в дальнейшем [21]. Развитие при СД-2 хронического неспецифического воспалительного процесса обуславливает нарушение функции остеобластов и приводит к снижению прочности кости [14].

10. *Цитокины, адипоциты и липиды крови.* Определенную роль в развитии остеопении при СД-1 и изменении ремоделирования при СД-2 играют также увеличение числа адипоцитов в костном мозге, наличие гиперлипидемии, возникновение нарушений в системе факторов адипокинов [59]. В небольшом исследовании зарегистрирована отрицательная корреляция между уровнями лептина и маркеров ремо-

делирования кости у мужчин с СД-1 [60]. Адипонектин подавляет костеобразование в культуре костных клеток, однако в присутствии инсулина этот эффект нивелируется [61]. Резистин стимулирует остеокластогенез и пролиферацию (но не дифференцировку) преостеобластов [62]. Рядом авторов выявлено повышение остеопротегерина (ОПГ) у пациентов с СД-1, что негативно коррелировало с качеством кости [63]. W.S. Browner и соавт. [63] сообщили об увеличении уровня ОПГ у пожилых женщин с СД, что было ассоциировано с повышенной частотой развития переломов шейки бедра. Однако в настоящее время вопрос о том, является ли повышение уровня ОПГ причиной или просто признаком снижения качества кости, остается нерешенным [4].

11. *Изменение экспрессии генов.* Нарушение остеобластогенеза и дифференцировки клеток-предшественников в зрелые остеобласты, вероятно, связано с ингибированием гена *RUNX2*. В работе *in vivo* при дистракционном остеогенезе в условиях дефицита инсулина и гипергликемии была обнаружена значительная даунрегуляция транскрипционного фактора регуляции остеобластогенеза *RUNX2* и нескольких генов-мишеней *RUNX2*, в том числе сиалопroteинов, рецепторов витамина D, коллагена I типа, остеокальцина и др. Назначение инсулина в значительной мере способствовало восстановлению их экспрессии [1, 59].

В ходе проведения гистоморфометрических исследований костной ткани больных СД-1 выявлено снижение активности остеобластов, замедление синтеза коллагена, формирование остеоида и отложение новых минералов, т.е. установлено развитие дефицита костеобразования, при этом изменений структуры и функции остеокластов не обнаружено [48]. В экспериментах *in vivo* (модель СД-1) продемонстрировано как изолированное замедление костеобразования, так и замедление всех процессов костного обмена, уменьшение числа остеокластов [46, 48].

Заключение

Изменение МПКТ у пациентов с СД носит многофакторный характер и может быть связано как с продолжительностью заболевания, так и с возрастом в его дебюте, степенью компенсации, наличием поздних осложнений СД и их выраженностью, а также с уровнем секреции инсулина и С-пептида.

В настоящее время не существует международных рекомендаций по скринингу остеопороза и назначению превентивной терапии пациентам с СД обоих типов. Необходимо разработать меры профилактики, направленные на уменьшение риска развития остеопороза и обеспечение хорошего метаболического контроля. Применение более агрессивной тактики рекомендуется только при наличии дополнительных факторов риска [4].

ЛИТЕРАТУРА

1. Kanis J.A., Johnell O., Oden A. et al. Ten year risk of osteoporotic fracture and the effect of risk factors on screening strategies. *Bone* 2001;30:251–8.
2. Kanis J.A., Burlet N., Cooper C. et al. European guidance for the diagnosis and management of osteoporosis in postmenopausal women. *Osteoporosis Int* 2008;19:399–428.
3. Насонов Е.Л., Скрипникова И.А., Насонова В.А. Проблема остеопороза в ревматологии. М.: Стин, 1997.
4. Rakel A., Sheehy O., Rahme E., LeLorier J. Osteoporosis among patients with type 1 and type 2 diabetes. *Diabetes Metab* 2008;34:193–205.
5. Genant H.K., Cooper C., Poor G. et al. Interim report and recommendations of the World Health Organization task-force for osteoporosis. *Osteoporosis Int* 1999;10:259–64.
6. De Laet C.E., Van Hout B.A., Burger H. et al. Bone density and risk of hip fracture in men and women: cross sectional analysis. *BMJ* 1997;315:221–5.
7. Спиритус Т.В., Михайлов Е.Е., Беневоленская Л.И. Минеральная плотность костной ткани поясничного отдела позвоночника и шейки бедра у пациентов из эпидемиологической выборки г. Москвы. *Клиническая ревматология* 1997;(3):31–6.
8. Руководство по остеопорозу. Под ред. Л.И. Беневоленской. М.: Бином, 2003.
9. Чечурин Р.Е., Аметов А.С. Сахарный диабет I типа и остеопороз. Остеопороз и остеопатии 1999;(1):2–5.
10. Шалина М.А. Состояние скелета у женщин репродуктивного возраста, страдающих сахарным диабетом 1-го типа. *Эфферентная терапия* 2007;13(1):69–72.
11. Strotmeyer E.S., Cauley J.A., Orchard T.J. et al. Middle-aged premenopausal women with type 1 diabetes have lower bone mineral density and fracture risk in patients with type 1 and type 2 diabetes mellitus. *Folia Med (Plovdiv)* 2009;51(4):12–7.
12. Botushanov N.P., Orbetzova M.M. Bone mineral density and fracture risk in patients with type 1 and type 2 diabetes mellitus. *Folia Med (Plovdiv)* 2009;51(4):12–7.
13. Khazai N.B., Beck G.R. Jr, Umpierrez G.E. Diabetes and fractures: an overshadowed association. *Curr Opin Endocrinol Diabet* 2009;16(6):435–45.
14. Isidro M.L., Ruano B. Bone disease in diabetes. *Curr Diabet Rev* 2010;6(3):144–55.
15. Rakic V., Davis W.A., Chubb S.A. et al. Bone mineral density and its determinants in diabetes: the Fremantle Diabetes Study. *Diabetologia* 2006;49(5):863–71.
16. Коваленко Т.В., Тыцкая Я.А., Плахотина Н.Г., Ибрагимова Е.В. Состояние костного метаболизма у детей и подростков с сахарным диабетом типа 1. *Российский педиатрический журнал* 2004;(5):4–8.
17. Kemink S.A., Hermus A.R., Swinkels L.M. et al. Osteopenia in insulin-dependent diabetes mellitus: prevalence and aspects of pathophysiology. *J Endocrinol Invest* 2000;23:295–303.
18. Mastrandrea L.D., Wactawski-Wende J., Donahue R.P. et al. Young women with type 1 diabetes have lower bone mineral density that persists over time. *Diabetes Care* 2008;31(9):1729–35.
19. Мкртумян А.М. Оценка состояния костной ткани у больных сахарным диабетом. Остеопороз и остеопатии 2000;(1):27–30.
20. Forst T., Pfutzner A., Kann P. et al. Peripheral osteopenia in adult patients with insulin-independent diabetes mellitus. *Diabet Med* 1995;12(10):874–9.
21. Leidig-Bruckner G., Ziegler R. Diabetes mellitus a risk for osteoporosis? *Exp Clin*

- Endocrinol Diabet 2001;109(S.2):493–514.
22. Bouillon R. Diabetic bone disease. Low turnover osteoporosis related to decreased IGF-I production. *Verh K Acad Geneeskde Belg* 1992;54(4):365–91; discussion 391–2.
23. Salvatoni A., Mancassola G., Biasoli R. Bone mineral density in diabetic children and adolescents: a follow-up study. *Bone* 2004;34(5):900–4.
24. Liu E.Y., Wactawski-Wende J., Donahue R.P. et al. Does low bone mineral density start in post-teenage years in women with type 1 diabetes? *Diabetes Care* 2003;26(8):2365–9.
25. Вартамян К.Ф. Патология костной ткани при сахарном диабете. Остеопороз и остеопатии 1999;(4):16–9.
26. Вербова Н.И., Косарева О.В. Минеральная плотность костной ткани и ее метаболизм при сахарном диабете II типа у больных старших возрастных групп. *Клиническая геронтология* 2003;9(4):26–8.
27. Campos Pastor M.M., Lopez-Ibarra P.J., Escobar-Jimenez F. et al. Intensive insulin therapy and bone mineral density in type 1 diabetes mellitus: a prospective study. *Osteopor Int* 2000;11:455–9.
28. Gerdhem P., Akesson K. Rates of fracture in participants and non-participants in the Osteoporosis Prospective Risk Assessment study. *J Bone Joint Surg Br* 2007;89(12):1627–31.
29. Heap J., Murray M.A., Miller S.C. et al. Alterations in bone characteristics associated with glycemic control in adolescents with type 1 diabetes mellitus. *J Pediatr* 2004;144:56–62.
30. Miazgowski T., Andrysiak-Mamos E., Pynka S. et al. The evaluation of bone mineral density and selected markers of turnover in patients with insulin-dependent diabetes mellitus. *Pizegl Lek* 1997;54:533–9.
31. Vestergaard P. Discrepancies in bone mineral density and fracture risk in patients with type 1 and type 2 diabetes – a meta-analysis. *Osteoporos Int* 2007;18:427–44.
32. Schafer A.L., Vittinghoff E., Lang T.F. et al. for the Health, Aging, and Body Composition (Health ABC) study. Fat infiltration of muscle, diabetes, and clinical fracture risk in older adults. *J Clin Endocrinol Metab* 2010 Jul 28 [Epub ahead of print].
33. Rix M., Andreassen H., Eskildsen P. Impact of peripheral neuropathy on bone density in patients with type 1 diabetes. *Diabetes Care* 1999;22(5):827–31.
34. Muñoz-Torres M., Jódar E., Escobar-Jiménez F. et al. Bone mineral density measured by dual X-ray absorptiometry in Spanish patients with insulin-dependent diabetes mellitus. *Calcif Tissue Int* 1996;58(5):316–9.
35. Clausen P., Feldt-Rasmussen B., Jacobsen P. et al. Microalbuminuria as an early indicator of osteopenia in male insulin-independent diabetic patients. *Diabet Med* 1997;14:1038–43.
36. Lunt H., Florkowski C.M., Cundy T. et al. A population-based study of bone mineral density in women with longstanding type 1 (insulin dependent) diabetes. *Diabet Res Clin Pract* 1998;40:31–8.
37. Marcovitz P.A., Tran H.H., Franklin B.A. et al. Usefulness of bone mineral density to predict significant coronary artery disease. *Am J Cardiol* 2005;96(8):1059–63.
38. Vogt M.T., Cauley J.A., Kuller L.H., Nevitt M.C. Bone mineral density and blood flow to the lower extremities: the Study of Osteoporotic Fractures. *J Bone Miner Res* 1997;12:283–9.
39. Ziegler R. Diabetes mellitus and bone metabolism. *Horm Metab Res* 1992;26:90–4.
40. Григорян О.Р., Чернова Т.О., Мешкова И.П. и др. Частота остеопении и динамика костной резорбции у женщин, больных сахарным диабетом II типа, в период менопаузы. *Проблемы эндокринологии* 1999;(3):8–10.
41. Hampson G., Evans C., Pettitt R.J. et al. Bone mineral density, collagen type 1 α 1 genotypes and bone turnover in premenopausal women with diabetes mellitus. *Diabetologia* 1998;41:1314–20.
42. Carnevale V., Romagnoli E., D'Erasmio E. Skeletal involvement in patients with diabetes mellitus. *Diabet Metab Res Rev* 2004;20:196–204.
43. Krakauer J.C., McKenna M.J., Buderer N.F. et al. Bone loss and bone turnover in diabetes. *Diabet* 1995;44(7):775–82.
44. Jehle P.M., Jehle D.R., Mohan S., Bohm B.O. Serum level of insulin-like growth factor system components and relationship to bone metabolism in type 1 and type 2 diabetes mellitus patients. *J Endocrinol* 1998;159:297–306.
45. Thrall K.M., Lumpkin C.K., Bunn R.C. et al. Is insulin an anabolic agent in bone? Dissecting the diabetic bone for clues. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2005;289(5):735–45.
46. Hough S. Fast and slow bone losers. Relevance to management of osteoporosis. *Drugs Aging* 1998;12(Suppl 1):1–7.
47. Maor G., Karnieli E. The insulin-sensitive glucose transporter (GLUT4) is involved in early bone growth in control and diabetic mice, but is regulated through the insulin-like growth factor I receptor. *Endocrinology* 1999;140:1841–51.
48. Verhaeghe J., Visser W.J., Einhorn T.A., Bouillon R. Osteoporosis and diabetes: lessons from the diabetic BB rat. *Horm Res* 1990;34:245–8.
49. Khazai N.B., Beck G.R., Umpierrez G.E. Diabetes and fractures: an overshadowed association. *Curr Opin Endocrinol Diabet Obes* 2009;16(6):435–45.
50. Saito M., Marumo K. Collagen cross-links as a determinant of bone quality: a possible explanation for bone fragility in aging, osteoporosis, and diabetes mellitus. *Osteoporos Int* 2010;21(2):195–214.
51. McCarthy A.D., Etcheverry S.B., Cortizo A.M. Effect of advanced glycation endproducts on the secretion of insulin-like growth factor-I and its binding proteins: role in osteoblast development. *Acta Diabetol* 2001;38:113–22.
52. Yamamoto M., Yamaguchi T., Yamauchi M., Sugimoto T. Low serum level of the endogenous secretory receptor for advanced glycation end products (esRAGE) is a risk factor for prevalent vertebral fractures independent of bone mineral density in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2009;32(12):2263–8.
53. Dacquin R., Davey R.A., Laplace C. et al. Amylin inhibits bone resorption while the calcitonin receptor controls bone formation in vivo. *J Cell Biol* 2004;164:509–14.
54. Henriksen D.B., Alexandersen P., Bjarnason N.H. et al. Role of gastrointestinal hormones in postprandial reduction of bone resorption. *J Bone Miner Res* 2003;18:2180–9.
55. Bollag R.J., Zhong Q., Ding K.H. et al. Glucosedependent insulinotropic peptide is an integrative hormone with osteotropic effects. *Mol Cell Endocrinol* 2001;177:35–41.
56. Shimomura Y., Shimizu H., Takahashi M. et al. Changes in ambulatory activity and dopamine turnover in streptozotocin-induced diabetic rats. *Endocrinology* 1988;123:2621–5.
57. Рожинская Л.Я. Системный остеопороз: патогенез, диагностика, лечение. Справочник. М.:Крон-Пресс, 1996.
58. Lecka-Czernik B. Bone as a target of type 2 diabetes treatment. *Curr Opin Investig Drugs* 2009;10(10):1085–90.
59. Fowlkes J.L., Bunn R.C., Liu L. et al. Runt-related transcription factor 2 (RUNX2) and RUNX2-related osteogenic genes are down-regulated throughout osteogenesis in type 1 diabetes mellitus. *Endocrinology* 2008;149(4):1697–704.
60. Alexopoulou O., Jamart J., Devogelaer J.P. et al. Bone density and markers of bone remodeling in type 1 male diabetic patients. *Diabet Metab* 2006;32:453–8.
61. Shinoda Y., Yamaguchi M., Ogata N. et al. Regulation of bone formation by adiponectin through autocrine/paracrine and endocrine pathways. *J Cell Biochem* 2006;99:196–208.
62. Thommesen L., Stunes A.K., Monjo M. et al. Expression and regulation of resistin in osteoblasts and osteoclasts indicate a role in bone metabolism. *J Cell Biochem* 2006;99:824–34.
63. Browner W.S., Lui L.Y., Cummings S.R. Associations of serum osteoprotegerin levels with diabetes, stroke, bone density, fractures, and mortality in elderly women. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86:631–7.