

МНОЖЕСТВЕННЫЕ СВЯЗИ: НОВЫЕ КОНЦЕПЦИИ ЗДОРОВЬЯ КОСТЕЙ. ЗДОРОВЬЕ КОСТЕЙ И ДИАБЕТ

МАРИЯ ЛУИЗА БРАНДИ, MD, PHD

// MARIA LUISA BRANDI, MD, PHD, MEDICOGRAPHIA. 2010;32:364-369.

Отдел метаболических заболеваний костей, Отделение внутренних болезней, Медицинская школа при Медицинском университете, Флоренция, Италия

«Сахарный диабет (СД) 1 типа определенно ассоциируется со снижением костной массы и подавлением процессов формирования кости. Предполагается, что более чем у 50% пациентов с СД 1 типа костная масса снижена, по сравнению со здоровыми, парными по возрасту лицами, и приблизительно 20% пациентов с диабетом в возрасте от 20 до 56 лет соответствуют диагностическим критериям остеопороза. Центральное место в лечении с целью снижения риска перелома занимают адекватный контроль гликемии и профилактика осложнений диабета. При этом следует помнить о том, что тиазолидиндионы увеличивают риск переломов у женщин в постменопаузе, имеющих СД 2 типа».

Ключевые слова: остеопороз; риск перелома; минеральная плотность кости; диабет; постменопауза; паратиреоидный гормон; лептин; тиазолидиндионы.



Зависимость между сахарным диабетом (СД) и здоровьем костей является предметом дискуссий уже достаточно давно. Сахарный диабет как 1 типа, так и 2 типа связывают с высоким риском возникновения переломов, хотя минеральная плотность костной ткани (МПКТ) снижается при СД 1 типа и повышается при СД 2 типа. Инсулин оказывает анаболическое действие на костную ткань, при этом качественно различные эффекты СД 1 типа и 2 типа на костную массу согласуются с противоположными состояниями секреции инсулина (гипо- и гиперинсулинемия). Наличие повышенного риска перелома при СД 2 типа, несмотря на лежащую в основе патогенеза гиперинсулинемию, дало повод задуматься о различиях в качестве костной ткани при СД 1 типа и 2 типа. Их можно объяснить тем фактом, что высокие уровни глюкозы крови ассоциируются с увеличением экскреции кальция с мочой, что приводит к отрицательному балансу кальция. Продолжаются также дискуссии по поводу роли резистентности к паратиреоидному гормону, наблюдаемой при диабете, и ее влиянию на обмен кальция и метаболизм костной ткани. Кроме того, гликозилирование коллагена может ухудшить биомеханическую компетентность кости. Падения, связанные с сопутствующими заболеваниями при диабете – еще одна возможная причина переломов при незначительной травме. Центральное место в лечении с целью снижения риска перелома занимают адекватный контроль гликемии и профилактика осложнений диабета. При этом следует помнить о том, что тиазолидиндионы увеличивают риск переломов у женщин в постменопаузе, имеющих СД 2 типа. В заключение, следует уделять должное внимание здоровью костей у пациентов с диабетом и быть внимательными при назначении тиазолидиндионов женщинам в постменопаузе с низкой костной массой, а также пациенткам с патологическими переломами в анамнезе. В данной статье приводится обзор современного состояния знаний о связях между диабетом и здоровьем костей.

Более чем у 180 миллионов человек во всем мире более имеется сахарный диабет 2 типа – заболевание, которое увеличивает более чем в 2 раза риск смерти, в основном от сердечно-сосудистых причин.¹ Интересно, что в медицинской литературе имеются доказательства конвергенции диабета как метаболического заболевания и потенциальных механизмов, вносящих вклад в развитие остеопороза. Первые предположения о вовлечении костей скелета при диабете были сделаны более 80 лет назад, и они были подтверждены рентгенографическими признаками замедленного развития костей и костной атрофии у детей с СД 1 типа.² В 2007 году при систематическом мета-анализе у женщин с СД 2 типа было показано, что хотя риск переломов позвонков и дистального отдела предплечья значимо не возрастал, риск перелома бедра был выше в 1,7 раза.³ Более того, к насто-

ящему времени установлено, что диабет и переломы бедра разделяют общие факторы риска. Тем не менее, несмотря на огромный объем накопленных данных по влиянию СД на скелет, остаются нерешенными множество вопросов, при этом биохимические исследования и анализы с помощью методов визуализации приводят к противоречивым результатам. Вероятно, это в определенной степени связано со сложной патофизиологией диабета, оценками в разных отделах скелета, целым рядом методов, которые использовали для измерения костной массы, а также вариациями по длительности, тяжести и лечению диабета в разных исследованиях. В настоящей статье мы представляем наше современное понимание патогенетических основ заболевания костей при диабете.

Патофизиология

Биологическое значение ремоделирования кости

Кости постоянно обновляются посредством ремоделирования костной ткани – двухфазного процесса, охватывающего весь скелет и длящегося приблизительно 3 месяцев.⁴ Этот процесс включает фазу разрушения (резорбции) костной ткани (данную функцию выполняют специализированные костные клетки – остеокласты), и следующую за ней фазу формирования костной ткани *de novo* (эту функцию выполняют костные клетки другого типа – остеобласты). В норме резорбция и формирование кости происходят не только последовательно, но и в сбалансированной форме с целью поддержания костной массы практически постоянной в течение всего взрослого периода. В этой связи, ремоделирование костной ткани может быть описано в виде истинной гомеостатической функции, которой управляют цитокины, действующие локально, и гормоны, действующие на системном уровне.

Поддержание постоянной костной массы является аспектом ремоделирования кости, с которым мы наиболее хорошо знакомы, поскольку остеопороз, самое распространенное заболевание костей, представляет собой расстройство процесса ремоделирования кости.⁵ Остеопороз возникает в результате того, что активность костной резорбции преобладает над активностью формирования кости.⁶ Ремоделирование кости можно изучить путем оценки уровней биологических маркеров в сыворотке и моче, а также измерения минеральной плотности костной ткани (МПКТ). МПКТ является сильным предиктором риска перелома, но количество костной ткани – лишь один из компонентов прочности кости, и при различных заболеваниях, в том числе диабете, могут наблюдаться нарушения качества кости.

Сравнительно недавно наблюдение конвергенции между процессами обмена энергии и гомеостаза костей свидетельствует о том, что энергетический метаболизм и костная

масса регулируются одними и теми же гормонами, в частности лептином (Рисунок 1), 7 адпонектином, 8 нейрпептидом Y9 и субстанцией P.10 Выдающейся чертой большинства типов гормональной регуляции является то, что они управляются по принципу обратной связи, так что клетки, на которые воздействовал гормон, отправляют сигналы, влияющие на гормон-продуцирующие клетки. Если применить этот принцип к биологии кости, концепция регуляции по механизму обратной связи свидетельствует о том, что клетки костной ткани влияют на эндокринную функцию.

Рис. 1. Современная модель лептин-зависимой регуляции костной массы.

ЗТГ-чувствительные нейроны Нейроны АЯ Лептин КАРТ Гипоталамус Адипоцит SHC RANKL β2-AP ПК-А АТФ-4 RANKL Молекулярные часы Циклин D с-мус Остеобласт
Сокращения: β2-AP – ген β2-адренергического рецептора; АЯ – аркуатное ядро; АТФ-4 – активирующий транскрипционный фактор 4; КАРТ – кокаин- и амфетамин- регулируемый транскрипт; ЗТГ – золотая тиоглюкоза (GTG); Ob-Rb – b изоформа мозгового рецептора лептина; ПК-А – протеинкиназа А; RANKL – лиганд рецептора-активатора ядерного фактора каппа В; SHC – симпатическая нервная система.
Модифицировано из публикации 7: Karsenty G. Cell Metab. 2006;4:341-348. ©2006, Elsevier Ltd.

Эти предположения были недавно подтверждены наблюдением о том, что скелет участвует в эндокринной регуляции гомеостаза глюкозы посредством «секреции» остеокальцина, одного из немногих остеобласт-специфических белков, который улучшает гомеостаз глюкозы путем улучшения пролиферации β-клеток и секреции инсулина (Рисунок 2).11 С точки зрения целесообразности, пролиферативная функция остеокальцина могла возникнуть в процессе эволюции для поддержания размера панкреатических островков постоянным в периоды лишения пищи.

Рис. 2. Участие скелета в регуляции энергетического метаболизма

Остеобласт в кости Панкреатическая β-клетка Инсулин Секреция инсулина Карбоксилированный остеокальцин Некарбоксилированный остеокальцин OST-PTP Гомеостаз метаболизма Чувствительность к инсулину Адипонектин Адипоциты
Активный, некарбоксилированный остеокальцин вырабатывается в остеобластах и высвобождается в сыворотку, а затем индуцирует секрецию инсулина в панкреатических β-клетках. Более того, за счет увеличения синтеза адипонектина в адипоцитах улучшается чувствительность клеток к инсулину. Оба процесса вносят вклад в метаболический гомеостаз. Этот механизм поддается по механизму обратной связи Esp-кодированной фосфатазой в остеобластах, которая инактивирует остеокальцин путем пост-трансляционного γ-карбоксилирования. Сокращения: OST-PTP – остеотестикулярный белок тирозинфосфатаза. Модифицировано из публикации 7: Karsenty G. Cell Metab. 2006;4:341-348. ©2006, Elsevier Ltd.

Фенотипы кости при диабетах 1 и 2 типа

Сахарный диабет 1 типа, также называемый инсулин-зависимым сахарным диабетом, характеризуется отсутствием или резким снижением синтеза инсулина и гипергликемией. Улучшение контроля уровней глюкозы крови, различные способы доставки инсулина и медикаментозные средства увеличивают продолжительность жизни пациента. Тем не менее, как результат, наблюдается параллельное увеличение

риска развития осложнений в связи с расширенным влиянием диабета на кости. Недавно возник интерес к изучению патологии костей при диабете, поскольку было обнаружено, что СД 1 типа определенно ассоциируется со снижением костной массы и подавлением процессов формирования кости. Как отмечалось в исследовании МакКэбе (McCabe), в котором сравнивали пациентов с СД 1 типа и здоровых лиц, парных по возрасту, предположительно более чем у 50% пациентов с СД 1 типа костная масса снижена и практически 20% пациентов в возрасте от 20 до 56 лет соответствуют критериям диагностики остеопороза.12 Вполне логичными в этой связи являются данные о том, что СД 1 типа является фактором риска замедленного сращения костей после перелома.13 Костная масса может начать снижаться уже на ранних этапах развития диабета у детей, хотя имеются сообщения, что у определенной части детей с СД 1 типа снижения костной массы не происходит.14-15 Потеря костной ткани наблюдается преимущественно в костях аппендикулярного скелета. Опасения связаны с тем, что в результате снижения костной массы у пациентов с СД 1 типа может еще больше возрастать риск переломов, связанный с такими состояниями, как менопауза и старение.

Механизмы, вносящие вклад в потерю костной массы при СД 1 типа, остаются неизвестными, хотя на этот счет было предложено несколько теорий. Анализ сывороточных маркеров ремоделирования кости при СД 1 типа свидетельствует о том, что обмен костной ткани не нарушен и не снижен, в то время как формирование кости подавлено, судя по низким уровням остеокальцина в сыворотке и данным гистоморфометрических исследований.16-17 Потенциальные факторы, вносящие вклад в формирование фенотипов костной ткани при СД 1 типа, перечислены в Таблице 1.

Таблица 1

Потенциальные факторы, вносящие вклад в фенотип сахарного диабета 1 типа

**Уменьшение дифференцировки остеобластов
Накопление жира в костном мозге**

- Подавление сигнальных механизмов инсулина
- Гипергликемия
- Гормональные сдвиги и секреция адипокинов
- Воспаление и цитокины
- Гиперлипидемия

Сахарный диабет 2 типа, также называемый инсулин-независимым сахарным диабетом, развивается в результате того, что клетки становятся резистентными к сигнальным воздействиям инсулина. На его долю приходится более 90% всех случаев сахарного диабета. Диета, ожирение и низкая физическая активность – вот лишь несколько факторов, которые, как считается, вносят вклад в развитие СД 2 типа. Современные данные, касающиеся зависимости между низкой МПКТ и развитием СД 2 типа, неоднозначные. В литературе есть сообщения о том, что СД 2 типа ассоциируется с повышенной,18 неизменной19 или сниженной МПКТ.20 Тем не менее, большинство крупномасштабных эпидемиологических исследований указывают на то, что МПКТ все-таки выше нормы.21 Возможные факторы, вносящие вклад в увеличение МПКТ при СД 2 типа, перечислены в таблице 2.

Таблица 2

Потенциальные факторы, вносящие вклад в увеличение МПКТ при сахарном диабете 2 типа.

- Ожирение
- Гиперинсулинемия
- Увеличение уровней андрогенов, связанное с ожирением (у женщин)

Риск перелома при сахарном диабете 1 типа и 2 типа

Наиболее убедительные доказательства того, что остеопороз – одно из осложнений СД, были получены в эпидемиологических исследованиях, которые продемонстрировали повышение риска патологических переломов. Сахарный диабет и перелом бедра разделяют общие факторы риска (такие как низкая физическая активность, старший возраст); в то же время, ожирение, фактор риска развития диабета, ассоциируется с более низким риском переломов. Любая заметная модификация риска перелома в результате наличия диабета, вероятно, отражает усугубляющее действие этих и других внешних факторов.

Исследования риска перелома при СД 1 типа привели к неоднозначным результатам, при этом в ряде исследований, но не во всех, отмечалось повышение частоты возникновения переломов бедра.²²⁻²⁸ Недавно проведенный мета-анализ у пациентов с СД 1 типа показал, что в этой популяции риск перелома бедра в 6-7 раз выше, чем у лиц без диабета.³ Одномоментные и проспективные исследования показали, что СД 1 типа вносит вклад в повышение риска патологического перелома в других областях скелета, как у мужчин, так и у женщин.^{26,29,30}

Даже хотя при недавно проведенном мета-анализе с общим числом участников 836 тыс. человек было обнаружено, что у женщин с СД 2 типа риск перелома бедра повышен в 1,7 раз,³ в ряде исследований либо не отмечалось увеличения риска перелома бедра,^{27,31} либо риски повышались только у пациентов с большей давностью заболевания.^{22,32,33} Сообщения о повышенном риске переломов несколько неожиданные, поскольку у лиц с СД 2 типа МПКТ, вычисленная на основании двумерной оценки, в норме или увеличена,^{21,34} и это означает, что у лиц с диабетом риск переломов ниже. Более того, у таких пациентов при мета-анализе не было обнаружено значимого увеличения риска переломов позвонков и дистальных отделов предплечья.³ В настоящее время нет четкого объяснения этому явному противоречию. Определенный вклад в повышение риска перелома бедра на фоне нормальной или повышенной МПКТ могут вносить более частые падения у пациентов с СД.³⁵ Возможным объяснением повышенной ломкости костей при СД является накопление конечных продуктов гликозилирования в коллагене костной ткани, что приводит к возрастанию жесткости коллагеновой сети.³⁶ Высокие уровни глюкозы крови также могут оказывать прямое неблагоприятное действие на костные клетки,³⁷ с последствиями в виде ухудшения биомеханической компетентности кости.³⁸ Более того, в жировой ткани (объем которой при СД 2 типа обычно увеличен) вырабатываются цитокины, такие как, лептин, резистин и адипонектин, которые могут отрицательно влиять на МПКТ.³⁹ На Рисунке 3 представлены потенциальные механизмы, вносящие вклад в предрасположенность к переломам при СД.

Рис. 3. Потенциальные механизмы, вносящие вклад в низкую массу тела и повышение предрасположенности к переломам при сахарном диабете.

СД 1 типа СД 2 типа
Активированные Т-клетки Инсулин Амилин Адипоциты
ИФР-1 Остеобласт Кость Качество кости
Остеокласт Переломы Ретинопатия
Глюкоза Высокий риск падений Сердечно-сосудистое заболевание
Нейропатия
СД 1 типа и СД 2 типа Коллаген 1 типа
Адипокины
RANKL
RANK
Глюкоза

На рисунке представлена предлагаемая модель потенциальных неблагоприятных эффектов диабета на кости, основанная на данных исследований *in vitro*, на животных моделях, а также наблюдательных исследований у человека.

Сокращения: ИФР-1 – инсулиноподобный фактор роста; RANK – рецептор-активатор ядерного фактора каппа В; RANKL – лиганд рецептора-активатора ядерного фактора каппа В; СД – сахарный диабет.
Модифицировано из публикации 34: Hofbauer et al. J Bone Miner Res. 2007;22:1317-1328.
© 2007, American Society for Bone and Mineral Research.

Влияние противодиабетических препаратов на кости

Пероральные сахароснижающие препараты широко используют с целью улучшения контроля гликемии, однако есть опасения, что некоторые из них могут увеличивать риск сердечно-сосудистых событий.⁴⁰ Более того, в ряде эпидемиологических исследований изучали эффекты сахароснижающих препаратов на риск перелома при диабете. В крупнейшем из них, в котором все пациенты с диагностированным переломом в Дании в 2000 году были сопоставлены с парными контролями, было установлено, что терапия метформином и препаратами сульфонилмочевины ассоциируется со снижением частоты переломов, тогда как терапия инсулином сопровождается недостоверной тенденцией к снижению риска переломов бедра, предплечья и позвонков.²⁶

С другой стороны, недавние наблюдения свидетельствуют о том, что тиазолидиндионы, впервые представленные для лечения СД 2 типа в 1999 году, могут неблагоприятно влиять на скелет: у женщин, рандомизированных на прием росиглитазона, риск переломов был выше, чем у женщин в группах с монотерапией метформином или глибуридом.⁴¹ В данном исследовании частота переломов не увеличилась у мужчин и не возрастала со временем.⁴¹ Эти результаты также были подтверждены предварительными данными из другого исследования.⁴²

Интересно, что пиоглитазон, еще один доступный в настоящее время тиазолидиндион, может обладать похожими эффектами на скелет, при этом большинство переломов возникали вне позвоночника, в частности, в нижней конечности и дистальном отделе верхней конечности.⁴³

Все эти данные подтверждают гипотезу о наличии классического эффекта тиазолидиндионов, приводящего к увеличению риска перелома у женщин с СД 2 типа; производители уже разослали письма в медицинские учреждения по этому поводу.^{44,45} Тем не менее, все еще остаются сомнения по поводу клинического значения этого феномена, и необходимы дальнейшие исследования для изучения целого ряда все еще открытых вопросов,^{21,46} в том числе установления точного механизма действия этих препаратов (Рисунок 4).

Рис. 4. Потенциальные механизмы перелома кости на фоне лечения тиазолидиндионами.

Мезенхимальные прогениторные клетки в костном мозге
Тиазолидиндионы
Runx2 PPAR-γ
Остеобласты (костеобразующие клетки) Адипоциты (жировые клетки)
Сокращения: PPAR-γ – рецептор-γ, активируемый пролифератором пероксисом;
Runx2 – связанный с runt фактор транскрипции 2.
Модифицировано из публикации 21: Adami. Curr Med Res Opin. 2009;5:1057-1072.
©2009, Informa UK Ltd.

Врачи должны уделять тщательное внимание выявлению факторов риска остеопороза и переломов в анамнезе у своих пациентов перед тем, как назначить им тиазолидиндион.

Кроме того, настоятельно рекомендуется адекватное клиническое наблюдение пациентов, получающих эти препараты.

Перспективы на будущее

Распространенность сахарного диабета в популяции быстро растет, и это означает, что неблагоприятные исходы этого состояния будут, вероятно, становиться все более значимыми. Серьезную озабоченность вызывает повышенный риск переломов у этих пациентов. Хотя переломы можно в настоящее время предотвратить благодаря доступным эффективным препаратам, нет четкого объяснения по поводу того, как лечить пациентов с СД 2 типа препаратами для профилактики переломов, повышающими МПКТ, и наша база знаний недостаточно сильна, чтобы сделать профилактику более эффективной в этой группе пациентов. Необходимы дополнительные исследования для лучшего понимания факторов, определяющих прочность кости у лиц с диабетом, в том числе изучения нарушения свойств кости, которые могут реагировать на лечение самого диабета. С другой стороны, различия между потерей костной массы при СД 1 типа и с возрастом подчеркивают важность отбора специальных препаратов для лечения остеопороза, конкретно для определенных состояний. Поскольку при СД 1 типа дефекты костной ткани возникают преимущественно в результате недостаточного формирования костной ткани, возможно, что наиболее эффективными средствами будут анаболические препараты.

Будущие исследования должны внести вклад в более глубокое понимание механизмов снижения костной массы при диабете и способствовать разработке новых, более эффективных препаратов. Оптимизация лечения, которое предотвращает снижение костной массы и восстанавливает прочность кости, позволит пациентам с диабетом жить дольше и иметь сильные, здоровые кости.

Данная работа выполнена при поддержке компании FIRMO Fondazione Raffaella Becagli.

SUMMARY??????

ЛИТЕРАТУРА ????