

# КОСТНЫЙ И МЕТАБОЛИЧЕСКИЙ КОНТРОЛЬ

NICOLAS BONNET

*Division of Bone Diseases, Department of Internal Medicine Specialties, Geneva University Hospital & Faculty of Medicine, Geneva 14, Switzerland.*



Установлено, что скелет – определяющий фактор сохранения механической целостности организма и регуляции гомеостаза кальция и фосфора. Высокая активность костного ремоделирования и васкуляризация скелета также свидетельствуют о том, что костная ткань может нести дополнительный вклад в физиологию всего организма, гомеостаза [1]. Сахарный диабет 2 типа (СД2) и остеопороз – два значимых хронических заболевания, распространенность которых увеличивается с возрастом, и с годами их распространенность будет увеличиваться еще больше [2]. В качестве примера, ожидается, что распространенность сахарного диабета увеличится на 55% в следующие 30 лет: от 382 миллионов людей по всему миру в 2013 году к 592 миллионам к 2035 году. Расчетное количество остеопоротических переломов бедра по всему миру также возрастет от 1.66 миллионов в 1990 году к 6.26 миллионам в 2050 году [3]. И остеопороз и сахарный диабет ассоциированы с увеличением частоты низкотравматичных переломов, что обусловлено нарушением качества кости и увеличением риска падений, ассоциированного со снижением мышечной функции и высокой жировой массой [4], в связи с чем возникает клиническая характеристика «диабетопороза» (или диабетическая болезнь костной ткани).

Доклинические исследования указывают на общие механизмы патогенеза обоих нарушений. Последние данные позволили установить, что существует четкая связь между глюкозой и костным метаболизмом.

Известно, что костная ткань относится к инсулин-регулируемым тканям [5], но, что важно, выяснилось существование обратной связи, с помощью остеокальцина, цитокина остеобластов. Получены данные, что остеокальцин увеличивает высвобождение инсулина из бета-клеток и опосредованно усиливает его действие путем усиления высвобождения адипонектина из жировой ткани. [6, 7]. Тот факт, что костное ремоделирование происходит ежедневно, во многих местах и в органе, занимающим очень большую поверхность, указывает на то, что в костной ткани происходят высокоэнергетические процессы, которые должны быть жестко отрегулированы, что, в свою очередь, указывает на необходимость более чем одного регулятора. В результате взгляд на костную ткань как эндокринный регулятор через FGF23 и остеокальцин привело к пересмотру роли остеоцитов и костных факторов в развитии метаболических заболеваний, таких как СД 2 типа. Получение мышцей с дефицитом GPRC6A (рецептора остеокальцина), инсулина, остеопротегерина позволило прояснить их роль в гомеостазе костной ткани и обнаружить их потенциально важную функцию в гомеостазе глюкозы. Этот доклад показывает перспективы для нескольких факторов, полученных из костной ткани, которые могут регулировать гликемию путём активации или ингибирования костного ремоделирования или путём прямого влияния на ключевые органы, например, на пролиферацию бета-клеток, экспрессию и секрецию инсулина, накопление и высвобождение глюкозы печенью, сокращение скелетных мышц и увеличение доли бурой жировой ткани. Следует продолжить изучение свя-

зи между органами с участием факторов костной ткани для понимания патофизиологии метаболизма глюкозы и сахарного диабета.

## **Bone and metabolic control.**

Skeleton has been demonstrated to be determinant to preserve the mechanical integrity of the organism and to regulate calcium and phosphorus homeostasis. The high bone remodeling activity and vascularization of the skeleton also suggest that the bone tissue by its surface can have additional contribution to physiology of the whole organism, homeostasis [1]. Type 2 diabetes mellitus (T2DM) and osteoporosis are two major chronic disorders which prevalence increases with aging and is predicted to worsen in the coming years [2]. As an example, the prevalence of diabetes is expected to increase by 55% in the next 20 years, rising from 382 million people worldwide in 2013 to 592 million by 2035. The estimated number of osteoporotic hip fractures worldwide will also rise from 1.66 million in 1990 to 6.26 million in 2050 [3]. Both osteoporosis and diabetes are associated with increased fragility fractures, resulting from alterations of bone quality and increased risk of falls, associated to a loss of muscle function and to a high fat mass [4], providing the clinical characteristics of diabetoporosis (or diabetes bone disease).

Preclinical investigations suggest common mechanisms implicated in the pathogenesis of both disorders. Recent evidence has established that there is a clear link between glucose and bone metabolism.

Bone is known as an insulin regulated tissue [5], but importantly, existence of feedback has emerged, with osteocalcin, an osteoblast derived osteokine, reported to increase insulin release from beta cells and indirectly increasing insulin action through enhanced release of adiponectin from adipose tissue [6, 7]. The fact that bone remodeling occurs daily, in multiple locations and in an organ covering a very large surface area suggests that bone has a high energy demanding process which need to be tightly regulated, also suggest a need of more than one regulator. Hence, the emergences of bone as an endocrine regulator through FGF23 and osteocalcin have led to the re-evaluation of the role of bone cells and bone derived factors in the development of metabolic diseases such as T2DM. The development of GPRC6A (osteocalcin receptor), insulin, osteoprotegerin deficient mice have allowed to elucidate their role in bone homeostasis, as well as revealed their potential important function in glucose homeostasis. This presentation propose emerging perspectives for several bone derived factors that may regulate glycaemia through the activation or inhibition of bone remodeling or directly by regulating function of key organs such as pancreatic beta-cell proliferation, insulin expression and secretion, storage and release of glucose from the liver, skeletal muscle contraction and browning of the adipose tissue. Connections between organs including bone derived factors, should further be explored to understand the pathophysiology of glucose metabolism and diabetes.

## **ЛИТЕРАТУРА**

1. Karsenty G, Ferron M. The contribution of bone to whole-organism physiology. *Nature*. 2012;481(7381):314-20.

2. Ferrari S. Diabetes and osteoporosis. *Rev Med Suisse*. 2013;9(390):1258-9.

3. Gullberg B, Johnell O, Kanis JA. Worldwide projections for hip fracture. *Osteoporosis Int*. 1997;7:407-13.

4. Hita-Contreras F, Martínez-Amat A, Cruz-Díaz D, Pérez-López FR. Osteosarcopenic obesity and fall prevention strategies. *Maturitas*. 2015;80(2):126-32.

5. Fulzele K, Riddle RC, DiGirolamo DJ, Cao X, Wan C, Chen D, et al. Insulin receptor signaling in osteoblasts

regulates postnatal bone acquisition and body composition. *Cell*. 2010;142(2):309-19.

6. Ferron M, McKee MD, Levine RL, Ducy P, Karsenty G. Intermittent injections of osteocalcin improve glucose metabolism and prevent type 2 diabetes in mice. *Bone*. 2012;50(2):568-75.

7. Wei J, Ferron M, Clarke CJ, Hannun YA, Jiang H, Blaner WS, et al. Bone-specific insulin resistance disrupts whole-body glucose homeostasis via decreased osteocalcin activation. *J Clin Invest*. 2014;124(4):1-13.

## ПРИНЦИПЫ ГЕНЕТИЧЕСКОЙ ДИАГНОСТИКИ СКЕЛЕТНЫХ ДИСПАЗИЙ

**А. Ю. АСАНОВ**

*заведующий кафедрой медицинской генетики Первого МГМУ им. И.М. Сеченова, д.м.н., профессор*



Скелетные дисплазии (СД) представляют собой большую, гетерогенную группу заболеваний, для которых характерны нарушения роста, развития, дифференциации и поддержания структуры костной и хрящевой ткани. Несмотря на редкость отдельных форм, минимальная оценка общей частоты СД составляет примерно как 1: 5000 живорожденных, или 5% от всех новорожденных с врожденными аномалиями развития. Ведущим клиническим проявлением СД является нарушение опорно-двигательного аппарата, наиболее часто проявляющееся низкорослостью. Однако тяжесть и выраженность клинических проявлений может варьировать от субклинических, стертых форм со средними показателями роста до выраженной низкорослости (карликовости) с летальным исходом заболевания в антенатальный и перинатальный периоды.

В структуре СД ведущее место занимают наследственные моногенные формы. В настоящее время в каталоге В. МакКьюсика (OMIM) приведено более 450 моногенных нозологических форм различных скелетных дисплазий. Большое число патогенных мутаций и фенотипов, обусловленных ими, делает актуальной проблему долабораторной диагностики СД. Очевидно, что формирование узкого дифференциально-диагностического ряда патологических состояний со скелетными нарушениями позволит существенно сократить время верификации диагноза, значительно снизить затратную часть диагностики и повысить эффективность медико-генетического консультирования при СД. В этой связи можно выделить три составляющие алгоритма генетической диагностики скелетных дисплазий: клинико-антропометрический анализ фенотипа; генеалогический анализ истории заболевания; лабораторные методы верификации клинического диагноза.

Клинико-антропометрический анализ включает подробную клиническую оценку развития и особенностей опорно-двигательной системы, данные рентгенологического исследования, анализ фенотипических особенностей больного (дизморфии, малые аномалии развития, морфогенетические варианты), что необходимо для проведения синдромологического анализа. Основой для выявления наследственного характера заболевания и его типа наследования служит генеалогический метод, что особенно важно для группы СД, которые отличаются выраженной генетической гетерогенностью при сходных фенотипических проявлениях. Окончательная верификация диагноза осуществляется лабораторными, в частности молекулярно-генетическими методами. Однако правильный выбор метода (полногеномное, полноэкзомное, таргетное секвенирование и др.) определяется детальным предварительным клинико-генеалогическим анализом.

### ЛИТЕРАТУРА

1. Bonafe L, Cormier-Daire V, Hall C, Lachman R, Mortier G, Mundlos S, Nishimura G, Sangiorgi L, Savarirayan R, Sillence D, Spranger J, Superti-Furga A,

2. Warman M, Unger S. Nosology and classification of genetic skeletal disorders: 2015 revision. *Am J Med Genet Part A* 9999A:1–24.

3. McCarthy EF. Genetic diseases of bones and joints. *Semin Diagn Pathol*. 2011;28(1):26-36.

4. D. Krakow, MD, and D. L. Rimoin, MD, PhD. The skeletal dysplasias. *Genet Med*. 2010;12(6):327–341.

5. Sheila Unger, MD. A Genetic Approach to the Diagnosis of Skeletal Dysplasia. *Clinical orthopaedics and related research*, 2002, 401, pp. 32–38

## WNT СИГНАЛЬНЫЙ ПУТЬ В ИССЛЕДОВАНИЯХ КОСТНОЙ ТКАНИ

**Ж. Е. БЕЛАЯ**

*д.м.н., зав. отделением нейроэндокринологии и остеопатий ФГБУ ЭНЦ МЗ РФ*



В 1982 году Roel Nusse и Harold Varmus впервые описали ген *Int1* на моделях мышей, его избыточная активация приводила к развитию рака молочной железы. Практически параллельно энтомологи описали отсутствие крыльев у дрозофилы с удаленным геном *wng* (*wingless*) [1,2]. Объединение названий этих генов привело к появлению современного названия WNT.

Довольно быстро было показано, что гены *Wnt* полностью отсутствуют у одноклеточных организмов, и их зачатки впервые появляются у колониальных многоклеточных, и в дальнейшем структура *wnt*-сигнала прогрессивно усложняется [3]. Наиболее вероятно *Wnt*-сигнальный путь играет ключевую роль в дифференцировке тканей и органов многоклеточного организма, обеспечивая возможность самовоспроизведения полипотентной стволо-