

## ВНУТРЕННИЕ БОЛЕЗНИ INTERNAL DISEASES

DOI: 10.12737/article\_5a3a0d8f913509.24544012

УДК 616.379-008.64:616.71-009.8

Бардымова Т.П.<sup>1</sup>, Мистяков М.В.<sup>1</sup>, Башарина Ю.А.<sup>2</sup>, Минаева Е.Б.<sup>3</sup>, Абзаева А.С.<sup>4</sup>

### РЕМОДЕЛИРОВАНИЕ КОСТНОЙ ТКАНИ У ЖЕНЩИН, БОЛЬНЫХ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ

<sup>1</sup> Иркутская государственная медицинская академия последипломного образования – филиал ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России (664049, г. Иркутск, Юбилейный, 100, Россия)

<sup>2</sup> ОГАУЗ «Иркутская городская клиническая больница № 1» (664046, г. Иркутск, ул. Байкальская, 118, Россия)

<sup>3</sup> ОГАУЗ «Иркутский областной клинический консультативно-диагностический центр» (664047, г. Иркутск, ул. Байкальская, 109, Россия)

<sup>4</sup> ОГБУЗ «Областная больница № 2» (664007, п. Усть-Ордынский, ул. Кирова, 41, Россия)

*Обоснование.* Известно, что у женщин в старшей возрастной группе чаще диагностируется сахарный диабет (СД) 2-го типа и регистрируется остеопороз. Состояние костной ткани сопряжено с метаболическими нарушениями, характерными для диабета. Проведённые ранее исследования установили разнонаправленные изменения маркеров ремоделирования костной ткани у женщин, больных СД 2-го типа.

*Цель работы:* изучить состояние ремоделирования костной ткани у женщин, больных СД 2-го типа, в разные возрастные периоды.

*Методы.* Обследованы 27 женщин, больных СД 2-го типа, из них 15 – в постменопаузальном периоде, 12 – с сохранённой менструальной функцией. Определялись уровни остеокальцина, N-терминального пропептида проколлагена 1-го типа (P1NP), C-концевых телопептидов коллагена I типа ( $\beta$ -Cross laps), 25-OH витамина D, ионизированного кальция.

*Результаты.* Проведённый анализ показал, что у женщин, больных СД 2-го типа, в постменопаузальном периоде наблюдалось повышение уровней  $\beta$ -Cross laps, P1NP, остеокальцина относительно показателей группы женщин с СД 2-го типа с сохранённой менструальной функцией. У женщин, больных СД 2-го типа, в постменопаузальном периоде выявлена обратная корреляционная зависимость остеокальцина и 25-OH витамина D.

*Заключение.* Показано значимое повышение маркеров остеосинтеза и остеорезорбции у женщин, больных СД 2-го типа, в постменопаузальном периоде относительно показателей группы женщин с диабетом с сохранённой менструальной функцией.

**Ключевые слова:** сахарный диабет, остеопороз, недостаточность/дефицит витамина D

### BONE REMODELING IN WOMEN WITH DIABETES MELLITUS

Bardymova T.P.<sup>1</sup>, Mistyakov M.V.<sup>1</sup>, Basharina Yu.A.<sup>2</sup>, Minaeva E.B.<sup>3</sup>, Abzaeva A.S.<sup>4</sup>

<sup>1</sup> Irkutsk State Medical Academy of Postgraduate Education – Branch Campus of the Russian Medical Academy of Continuing Professional Education (Yubileyniy 100, Irkutsk 664049, Russian Federation)

<sup>2</sup> Irkutsk City Hospital N 1 (ul. Baikalskaya 118, Irkutsk 664046, Russian Federation)

<sup>3</sup> Irkutsk Diagnostic Center (ul. Baikalskaya 109, Irkutsk 664047, Russian Federation)

<sup>4</sup> Regional Hospital N 2 (ul. Kirova 41, Ust-Ordynsky 664007, Russian Federation)

*Background.* It is known that the type 2 diabetes mellitus (DM) and osteoporosis are more often diagnosed in senior women. The condition of a bone tissue is accompanied by the metabolic violations that are typical for DM. The recent researches established the multidirectional changes of bone remodeling markers in women with type 2 DM at different age periods.

*Aims:* to study the condition of bone remodeling in women with type 2 DM at different age periods.

*Materials and methods.* We examined 27 women with type 2 DM, among them 15 were in the post-menopausal period and 12 with preserved menstrual function. Levels of osteocalcin, N-terminal propeptide of type 1 collagen (P1NP), C-terminal telopeptide of type 1 collagen ( $\beta$ -Crosslaps), 25-OH vitamin D, the ionized calcium were researched.

*Results.* The analysis showed that increase in  $\beta$ -Crosslaps levels, P1NP, levels of osteocalcin were observed in women with type 2 DM in the post-menopausal period, compared to parameters of women with type 2 DM with preserved menstrual

*function. Inverse correlation relation of osteocalcin and 25-OH vitamin D was revealed in women with type 2 DM. Conclusion. Significant increase in markers of osteosynthesis and osteoresorption in women with type 2 DM was shown in the post-menopausal period compared with indicators of women with type 2 DM with preserved menstrual function.*

**Key words:** diabetes mellitus, osteoporosis, insufficiency/deficiency of vitamin D

В большинстве стран мира в последние десятилетия наблюдается уверенный рост заболеваемости сахарным диабетом (СД). По оценкам Международной федерации диабета, к 2040 г. количество больных СД в мире приблизится к 642 млн, в основном за счёт больных сахарным диабетом 2-го типа, который чаще встречается у женщин в возрасте старше 40 лет [8]. По данным Государственного регистра СД, на 31 декабря 2016 г в РФ общая численность пациентов с СД составила 4,348 млн [1]. Остеопороз (ОП) относится также к одним из распространённых заболеваний. В мире у каждой третьей женщины в постменопаузе встречается ОП [7]. Распространённость ОП в РФ среди женщин старше 50 лет составляет 34 %, а частота остеопении – 43 % [2]. Показано, что снижение минеральной плотности костной ткани сопровождается повышением риска развития переломов, что определяет социальную значимость ОП. Риск развития ассоциированного с ОП перелома имеют приблизительно 40 % женщин [4]. Проведённые ранее исследования указывают на разнонаправленные изменения показателей ремоделирования костной ткани у больных СД 2-го типа [9]. Высокая распространённость ОП среди женщин диктует необходимость изучения процессов метаболизма костной ткани у женщин, больных СД 2-го типа.

### ЦЕЛЬ РАБОТЫ

Изучить состояние ремоделирования костной ткани у женщин, больных СД 2-го типа, в разные возрастные периоды.

### МЕТОДЫ

Группу исследования составили 15 женщин, больных СД 2-го типа, в постменопаузальном периоде, (средний возраст 58 (55–60) лет), и 12 женщин, больных СД 2-го типа, с сохранённой менструальной функцией (средний возраст 43,5 (42,5–46) года). Использовались критерии включения: женский пол, наличие диагностированного СД 2-го типа, отсутствие тяжёлых осложнений диабета, серьёзных осложнений сердечно-сосудистых заболеваний, других соматических заболеваний, других факторов риска вторичного остеопороза. В исследование не включались женщины, получающие антирезорбтивную терапию.

Проводился забор венозной крови утром натощак. Определяли уровни С-концевых телопептидов коллагена I типа ( $\beta$ -Cross laps), N-терминального пропептида проколлагена 1-го типа (P1NP), остеокальцина – электрохемилюминесцентным иммуноанализом (анализатор Cobas 601); содержание ионизированного кальция (Ca) – ионселективным методом (анализатор Konelab PRIME 30); показатель 25(OH) витамина D – иммуноферментным методом (анализатор Architect i2000). Исследования проводились в лаборатории ООО «ИНВИТРО».

Исследование одобрено Комитетом по этике научных исследований ИГМАПО (протокол заседания № 1 от 28 января 2016 г.). Анализ данных проводили с помощью пакета прикладных программ статистического анализа Statistica 10 (StatSoft Inc., США). Количественные значения признаков представлены как медиана и интерквартильный интервал ( $Q_{25}$ – $Q_{75}$ ). Вариационные ряды сравнивались по непараметрическому критерию Манна – Уитни. Методом непараметрического корреляционного анализа (коэффициент корреляции Спирмена) изучены ассоциации изучаемых показателей. Выбранный критический уровень значимости составил  $p < 0,05$ .

### РЕЗУЛЬТАТЫ

Проведённый анализ показал, что у женщин, больных СД 2-го типа, в постменопаузальном периоде наблюдалось повышение  $\beta$ -Cross laps до 0,504 (0,284–0,590) нг/мл, по сравнению с аналогичным показателем женщин с СД 2-го типа и сохранённой менструальной функцией – 0,218 (0,137–0,262) нг/мл ( $p < 0,001$ ). Как известно,  $\beta$ -Cross laps представляет собой продукт распада коллагена 1-го типа – белка, составляющего более 90 % органического матрикса кости и относящегося к ранним маркерам ОП [6]. Следовательно, повышение  $\beta$ -Cross laps у пациенток с СД 2-го типа в постменопаузальном периоде может свидетельствовать об активации резорбтивных процессов в костной ткани. Параллельно в группе больных диабетом женщин в постменопаузе наблюдалось повышение уровней остеокальцина до 19,0 (14,0–24,0) нг/мл и P1NP – до 39,2 (31,4–48,4) нг/мл относительно аналогичных показателей группы женщин, больных СД 2-го типа, с сохранённой менструальной функцией – 9 (8–12,5) и 26,1 (21,1–30,5) нг/мл соответственно ( $p < 0,001$  и  $p = 0,004$  соответственно). Между тем известно, что остеокальцин отражает метаболическую активность остеобластов и характеризует интенсивность формирования костной ткани [10]. P1NP высвобождается в межклеточное пространство и кровотока в ходе синтеза коллагена 1-го типа и свидетельствует об активности остеосинтеза [6]. Следовательно, рост маркеров костеобразования и костной резорбции у женщин с диабетом в постменопаузальном периоде может рассматриваться в качестве прогностического индикатора усиления костного ремоделирования и предопределять более выраженную потерю костной ткани.

Сравнительный анализ показал, что значения ионизированного кальция, 25-ОН витамина D между группами женщин с диабетом существенно не отличались. Однако в обеих группах выявлено снижение уровня 25-ОН витамина D относительно нормативных показателей [3] (табл. 1).

**Таблица 1**  
**Сравнительная характеристика показателей костного метаболизма у женщин, больных СД 2-го типа в постменопаузе и с сохранённой менструальной функцией**

**Table 1**  
**Comparative characteristic of indicators of bone metabolism in women with type 2 DM in postmenopause and women with preserved menstrual function**

	СД 2 тип, сохранённая менструальная функция (n = 12)	СД 2 тип, постменопауза (n = 15)	p
β-Cross laps, нг/мл	0,218 (0,137–0,262)	0,504 (0,284–0,590)	<0,001
Остеокальцин, нг/мл	9,0 (8,0–12,5)	19,0 (14,0–24,0)	<0,001
P1NP, нг/мл	26,1 (21,1–30,5)	39,2 (31,4–48,4)	0,004
25-ОН витамин D, нг/мл	18,0 (12,5–26,0)	18,0 (15,0–21,0)	0,980
Кальций ионизированный, ммоль/л	1,11 (1,08–1,17)	1,14 (1,11–1,17)	0,299

При определении связей между показателями в группе женщин с СД 2-го типа в постменопаузальном периоде выявлена прямая корреляция между уровнями остеокальцина и P1NP  $\rho = 0,54$  ( $p < 0,05$ ), остеокальцина и β-Cross laps  $\rho = 0,81$  ( $p < 0,05$ ), а также P1NP и β-Cross laps  $\rho = 0,59$  ( $p < 0,05$ ). В группе женщин с диабетом и сохранённой менструальной функцией также установлена корреляционная зависимость для указанных маркеров –  $\rho = 0,77$ ,  $\rho = 0,66$  и  $\rho = 0,83$  соответственно ( $p < 0,05$ ). Результаты могут свидетельствовать о синхронном изменении процессов костного синтеза и резорбции в исследуемых группах. У женщин с диабетом в постменопаузальном периоде установлена обратная корреляционная зависимость 25-ОН витамина D и остеокальцина [ $\rho = -0,56$  ( $p < 0,05$ )], которая отсутствует у женщин, больных СД 2-го типа, с сохранённой менструальной функцией. Известна важная роль витамина D, который обеспечивает абсорбцию кальция в кишечнике, участвует в регуляции уровней кальция и фосфатов в крови, оказывает влияние на функционирование остеобластов и остеокластов, способствует минерализации костной ткани [5]. Обратная корреляция между 25-ОН витамином D и остеокальцином может негативно влиять на костное ремоделирование у женщин, больных СД 2 типа, в постменопаузальном периоде.

### ОБСУЖДЕНИЕ

Таким образом, у женщин, больных СД 2-го типа, в постменопаузальном периоде установлено повышение маркеров костного метаболизма, отражающих процессы остеосинтеза и остеорезорбции, относительно группы женщин, больных СД 2-го типа, с сохранённой менструальной функцией. Полученные результаты могут свидетельствовать об усилении процессов костного ремоделирования у женщин с СД 2-го типа в постменопаузальном периоде и негативном влиянии недостаточности/дефицита витамина D.

### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Как сахарный диабет 2-го типа, так и остеопороз характеризуются высокой распространённостью среди женщин старше 40 лет и обменными нарушениями. Нами показано, что состояние метаболизма костной ткани у женщин, больных СД 2-го типа, зависит от возрастного периода и характеризуется активацией процессов остеосинтеза и остеорезорбции у женщин в постменопаузе на фоне дефицита витамина D.

### Конфликт интересов

Авторы данной статьи сообщают об отсутствии конфликта интересов

### ЛИТЕРАТУРА REFERENCES

1. Дедов И.И., Шестакова М.В., Викулова О.К. Эпидемиология сахарного диабета в Российской Федерации: клинико-статистический анализ по данным Федерального регистра сахарного диабета // Сахарный диабет. – 2017. – № 1. – С. 13–41. doi: <http://dx.doi.org/10.14341/DM8664>.
2. Дедов И.И., Шестакова М.В., Викулова О.К. (2017). Epidemiology of diabetes mellitus in the Russian Federation: clinical and statistical report for 2016 according to the federal diabetes registry [Epidemiologiya sakharnogo diabeta v Rossiyskoy Federatsii: kliniko-statisticheskiy analiz po dannym Federal'nogo registra sakharnogo diabeta]. *Sakharnyy diabet*, (1), 13-41. doi: <http://dx.doi.org/10.14341/DM8664>.
3. Мокрышева Н.Г., Рожинская Л.Я. Современный взгляд на эффективность терапии постменопаузального остеопороза. Инновационные препараты таргетной терапии // Остеопороз и остеопатии. – 2013. – № 1. – С. 29–33.
4. Мокрышева Н.Г., Рожинская Л.Я. (2013). Modern view on the effectiveness of therapy for postmenopausal osteoporosis. Innovative drugs of targeted action [Sovremennyy vzglyad na effektivnost' terapii postmenopauzal'nogo osteoporoza. Innovatsionnye preparaty targetnoy terapii]. *Osteoporoz i osteopatii*, (1), 29-33.
5. Пигарова Е.А., Рожинская Л.Я., Белая Ж.Е., Дзеранова Л.К., Каронова Т.Л., Ильин А.В., Мельниченко Г.А., Дедов И.И. Клинические рекомендации российской ассоциации эндокринологов по диагностике, лечению и профилактике дефицита витамина D у взрослых // Проблемы эндокринологии. – 2016. – Т. 62, № 4. – С. 60–84. doi: [10.14341/probl201662460-84](http://dx.doi.org/10.14341/probl201662460-84).
6. Пигарова Е.А., Рожинская Л.Я., Белая Ж.Е., Дзеранова Л.К., Каронова Т.Л., Ильин А.В., Мельниченко Г.А., Дедов И.И. (2016). Russian Association of Endocrinologists recommendations for diagnosis, treatment and prevention of vitamin D deficiency in adults [Klinicheskie rekomendatsii rossiyskoy assotsiatsii endokrinologov po diagnostike, lecheniyu i profilaktike defitsita vitamina D u vzroslykh]. *Problemy endokrinologii*, 62 (4), 60-84. doi: [10.14341/probl201662460-84](http://dx.doi.org/10.14341/probl201662460-84).
7. Barrera G, Bunout D, Gattás V, de la Maza MP, Leiva L, Hirsch S. (2004). A high body mass index protects against femoral neck osteoporosis in healthy elderly subjects. *Nutrition*, 20 (9), 769-771. doi: [10.1016/j.nut.2004.05.014](http://dx.doi.org/10.1016/j.nut.2004.05.014).

5. Cranney C, Horsely T, O'Donnell S, Weiler H, Ooi D, Atkinson S, Ward L, Moher D, Hanley D, Fang M, Yazdi F, Garritty C, Sampson M, Barrowman N, Tsertsvadze A, Mamaladze V. (2007). Effectiveness and safety of vitamin D. *Evidence Report/Technology Assessment No. 158 prepared by the University of Ottawa Evidence-based Practice Center under Contract No. 290-02.0021. AHRQ Publication No. 07-E013*. Rockville, MD: Agency for Healthcare Research and Quality.

6. Garnero P, Sornay-Rendu E, Duboeuf F, Delmas PD. (1999). Markers of bone turnover predict postmenopausal forearm bone loss over 4 years: The OFELY study. *J Bone Miner Res*, 14 (9), 1614-1621.

7. Hansen MA, Overgaard K, Riis BJ, Christiansen C. (1991). Role of peak bone mass and bone loss in postmenopausal osteoporosis: 12 year study. *BMJ*, 303, 961-964.

8. IDF. Diabetes atlas. (2015). Available at: <http://www.diabetesatlas.org/key-messages.html> (date of access 06.09.2017).

9. Vestergaard P. (2007). Discrepancies in bone mineral density and fracture risk in patients with type 1 and type 2 diabetes – a meta-analysis. *Osteoporos Int*, 18 (4), 427-444. doi: 10.1007/s00198-006-0253-4.

10. Yoshizawa T. (2016). Osteocalcin and osteonetwork. *Clin Calcium*, 26 (8), 1149-1156. doi: 10.1007/s12010-016-0115-6.

#### Сведения об авторах

#### Information about the authors

**Бардымова Татьяна Прокопьевна** – доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой эндокринологии, Иркутская государственная медицинская академия последипломного образования – филиал ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России (664049, г. Иркутск, Юбилейный, 100; тел. (3952) 46-71-30; e-mail: [tpbardymova@mail.ru](mailto:tpbardymova@mail.ru))

**Вардуймова Татьяна Прокопьевна** – Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of the Department of Endocrinology, Irkutsk State Medical Academy of Postgraduate Education – Branch Campus of the Russian Medical Academy of Continuing Professional Education (664049, Irkutsk, Yubileyniy, 100; tel. (3952) 46-71-30; e-mail: [tpbardymova@mail.ru](mailto:tpbardymova@mail.ru))

**Мистяков Максим Викторович** – ассистент кафедры эндокринологии, Иркутская государственная медицинская академия последипломного образования – филиал ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России (e-mail: [mrdrx@mail.ru](mailto:mrdrx@mail.ru))

**Mistyakov Maksim Viktorovich** – Teaching Assistant at the Department of Endocrinology, Irkutsk State Medical Academy of Postgraduate Education – Branch Campus of the Russian Medical Academy of Continuing Professional Education (e-mail: [mrdrx@mail.ru](mailto:mrdrx@mail.ru))

**Башарина Юлия Александровна** – заместитель главного врача по поликлиническому разделу работы, ОГАУЗ «Иркутская городская клиническая больница № 1» (664046, г. Иркутск, ул. Байкальская, 118; тел. (3952) 51-23-62; e-mail: [irkpolik1@yandex.ru](mailto:irkpolik1@yandex.ru))

**Basharina Yuliya Aleksandrovna** – Deputy Chief Physician for Ambulatory Care, Irkutsk City Hospital N 1 (664046, Irkutsk, ul. Baikalskaya, 118; tel. (3952) 51-23-62; e-mail: [irkpolik1@yandex.ru](mailto:irkpolik1@yandex.ru))

**Минаева Елена Борисовна** – врач, ОГАУЗ «Иркутский областной клинический консультативно-диагностический центр» (664047, г. Иркутск, ул. Байкальская, 109; тел. (3952) 21-13-72; e-mail: [minaeva@dc.baikal.ru](mailto:minaeva@dc.baikal.ru))

**Minaeva Elena Borisovna** – Physician, Irkutsk Diagnostic Center (664046, Irkutsk, ul. Baikalskaya, 118; tel. (3952) 21-13-72; e-mail: [minaeva@dc.baikal.ru](mailto:minaeva@dc.baikal.ru))

**Абзаева Александра Сергеевна** – заместитель главного врача по поликлинической работе, ОГБУЗ «Областная больница № 2» (664007, п. Усть-Ордынский, ул. Кирова, 41; тел. (39541) 3-03-09; e-mail: [gusob1@mail.ru](mailto:gusob1@mail.ru))

**Abzaeva Aleksandra Sergeevna** – Deputy Chief Physician for Ambulatory Care, Regional Hospital N 2 (664007, Ust-Ordynsky, ul. Kirova, 41; tel. (39541) 3-03-09; e-mail: [gusob1@mail.ru](mailto:gusob1@mail.ru))