Сывороточные уровни склеростина и катепсина К в оценке костного метаболизма у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа

© Г.М. Нуруллина*, Г.И. Ахмадуллина

ФГБОУ ВО «Ижевская государственная медицинская академия» Минздрава России, Ижевск, Россия

Ухудшение качества костной ткани при сахарном диабете 2-го типа (СД2) приводит к снижению ее прочности и повышению риска низкоэнергетических переломов.

Цель исследования — изучить сывороточные уровни склеростина и катепсина К в оценке костного метаболизма у пациентов с СД2.

Материал и методы. Обследованы 102 женщины в периоде постменопаузы в возрасте от 46 до 67 лет. Все пациентки были разделены на четыре группы: 1-я — 39 женщин с СД2 и постменопаузальным остеопорозом (ПО), 2-я — 25 женщин с ПО без СД2, 3-я — 21 женщина с СД2 без ПО, 4-я (контроль) — 17 женщин без СД2 и ПО. У пациенток всех групп определяли уровень ионизированного кальция, фосфора, общей щелочной фосфатазы (ОЩФ), паратгормона, 25(OH)D и минеральную плотность костной ткани; у пациенток 1-й, 2-й и 4-й групп — еще и уровень склеростина и катепсина К в сыворотке.

Результаты. Статистически значимых различий между группами по уровню склеростина получено не было, в 1-й группе пациенток была выявлена положительная корреляция между уровнями склеростина и HbA_{1c} (r=0,43; p=0,009), во 2-й группе — отрицательная корреляция между уровнем склеростина и ионизированного кальция (r=–0,45; p=0,037). Содержание катепсина К в 1-й группе было ниже, чем во 2-й (p=0,046), однако с учетом поправки Бонферрони это различие не достигало статистической значимости. В 1-й и 3-й группах уровень 25(OH)D был ниже, чем в отсутствие СД2. Концентрация ОЩФ в 1-й и 3-й группах отрицательно коррелировала с длительностью постменопаузы (соответственно r=–0,39 и r=–0,64; p=0,05).

Заключение. У пациентов с СД2 и ПО снижен уровень катепсина К в сыворотке, что косвенно может свидетельствовать о снижении костной резорбции. Концентрация склеростина, выполняющего ключевую роль в механизме торможения остеобластогенеза, положительно коррелирует с уровнем HBA_{1c}.

Ключевые слова: постменопаузальный остеопороз, сахарный диабет 2-го типа, костное ремоделирование, склеростин, катепсин К.

The study of new biomarkers of bone metabolism of sclerostin and cathepsin K in patients with type 2 diabetes mellitus

© Guzel M. Nurullina, Guzyal I. Akhmadullina

Izhevsk State Medical Academy, Izhevsk, Russia

Deterioration of bone tissue in type 2 diabetes mellitus (T2D): lead to the increased bone brittleness and to higher risk of low-energy fractures.

Aim — to study serum levels of sclerostin and cathepsin K in assessing bone metabolism in patients with type 2 diabetes mellitus.

Material and methods. 102 postmenopausal women aged from 46 to 67 years were examined. All patients were divided into 4 groups: the first group included 39 patients with type 2 diabetes (T2DM) and postmenopausal osteoporosis (PO), the second group — 25 patients with PO without T2DM, the third group included 21 patients with T2DM but without PO, and the fourth group (control) — 17 people. Patinets of all groups were tested for ionized calcium, phosphorus, total alkaline phosphatase (ALP), parathyroid hormone, 25 (OH) vitamin D, bone mineral density in groups I, II, and IV, levels of sclerostin and cathepsin Kin seru, were also obtained.

Results. No statistically significant differences have been observed between groups in sclerostin levels, a positive correlation was found between sclerostin and HbA_{1c} (r=0.43; p=0.009) in the group of patients with T2DM and PO, a negative correlation was found between sclerostin and ionized calcium (r=–0.45; p=0.037) in the group of patients with PO. Cathepsin C in the first group was lower than in the second group (p=0.046), but taking into account Bonferroni correction this difference was not statistically significant. In the first and third groups, 25 (OH) vitamin D was lower than in the groups without T2D. The ALP negatively correlated with the duration of the postmenopause (r=–0.39 and r=–0.64; p=0.05, respectively).

Conclusions. Cathepsin C was lower in patients with T2DM2 and PO, which may indirectly indicate a decreased bone resorption. Concentration of sclerostin, which plays a key role in the mechanism of inhibiting osteoblastogenesis, positively correlated with HBA_{1c}.

Keywords: postmenopausal osteoporosis, diabetes mellitus type 2, bone remodeling, sclerostin, cathepsin K.

Распространенность сахарного диабета (СД), связанные с ним смертность и расходы здравоохранения на лечение и реабилитацию пациентов продолжают расти во всем мире, что обусловливает высокое медико-социальное значение данного заболевания. По прогнозам, число людей с СД к 2040 г. возрастет до 642 млн; подавляющую их часть составят пациенты с СД 2-го типа (СД2) [1]. В настоящее время активно изучаются механизмы снижения прочности костной ткани при СД2, которое развивается независимо от значений ее минеральной плотности и сопровождается увеличением частоты низкоэнергетических переломов [2]. До сих пор остается неизвестным, связано ли увеличение частоты переломов с утяжелени-

Copyright © 2018 by the MediaSphere
Licensee: CC BY-NC-ND
doi: 10.14341/probl9574

 DOI: https://dx.doi.org/10.14341/probl9574

ем предсуществующего постменопаузального остеопороза (ПО) или оно является осложнением самого СД2 («диабетическая болезнь костей») [3, 4].

Цель исследования — изучить содержание склеростина и катепсина K в сыворотке крови у пациентов с СД2.

Материал и методы

Дизайн исследования

Проведено обсервационное одноцентровое одномоментное исследование.

Критерии соответствия

Критерии включения: женский пол, период постменопаузы (отсутствие менструации в течение более 12 мес), возраст от 45 до 70 лет, подписание информированного согласия на участие в исследовании.

Критерии исключения: мужской пол, возраст моложе 45 и старше 70 лет, СД 1-го типа, прием глюкокортикоидов (⩾5 мг преднизолона или эквивалентных доз других глюкокортикоидов) менее чем за 3 мес до исследования, тиреотоксикоз, гиперпаратиреоз, гипогонадизм, трансплантация органов, прием психотропных препаратов, антиэстрогенная терапия по поводу рака молочной железы, заместительная гормональная терапия, длительный прием гепарина, потребление в день ⩾3 порций алкоголя, курение в настоящее время, противоостеопоротическая терапия менее чем за 2 года до исследования, заболевания системы крови (миеломная болезнь, лейкозы и лимфомы), ревматоидный артрит, почечная и печеночная недостаточность, наступление менопаузы ранее 40 лет.

Условия проведения

Исследование проводилось на базе эндокринологического отделения БУЗ УР «1 РКБ МЗ УР» Ижевска Удмуртской Республики.

Продолжительность исследования

Набор пациентов проводился с декабря 2016 г. по декабрь 2017 г.

Описание медицинского вмешательства

У всех пациенток проводили биохимический анализ крови, включавший определение общей щелочной фосфатазы (ОЩФ), креатинина (с расчетом СКФ по формуле CKD-EPI), аспартатаминотрансферазы, аланинаминотрансферазы, кальция ионизированного, фосфора, общего белка. Гормональные исследования включали определение уровней тиреотропного гормона (ТТГ), паратгормона (ПТГ), 25(OH)D. С помощью двухэнергетической абсорбционной рентгеновской денситометрии (DXA) регистрировали минеральную плотность костной ткани (МПКТ) проксимального отдела бедра (ПОБ), шейки бедра (ШБ) и L1—L4.

У пациенток с ПО без СД2 (2-я группа) определяли гликемию натощак, а у женщин с СД2 +ПО (1-я группа) и СД2 без ПО (3-я группа) — уровень гликированного гемоглобина (HBA_{1c}).

Содержание склеростина и катепсина K в сыворотке определяли у пациенток 1-й, 2-й и 4-й (контроль) групп.

Основной исход исследования

«Суррогатными конечными точками» исследования являлись концентрации катепсина K, склеростина, ПТГ, ОЩФ, ионизированного кальция, фосфора и 25(OH)D в сыворотке крови.

Дополнительные исходы исследования

Для оценки МПКТ была проведена DXA позвоночника и бедра.

Анализ в подгруппах

Пациентки были разделены на четыре группы. 1-ю группу составили 39 женщин с СД2 и ПО. Диагноз «постменопаузальный остеопороз» верифицировали по Т-критерию ⩽2,5 SD (по данным DXA) и/или по наличию в анамнезе низкоэнергетического перелома при исключении причин вторичного остеопороза [5]. 2-я группа включала 25 женщин с ПО без СД2, 3-я группа — 21 пациентку с СД2 без ПО. Контрольная (4-я) группа состояла из 17 женщин в постменопаузе без значимой соматической патологии, вредных привычек и заместительной гормональной терапии.

Методы регистрации исходов

Исследование ОЩФ, ПТГ, ионизированного кальция, фосфора, HBA_{1c} было выполнено на иммунохемилюминесцентном анализаторе IMMULITE 2000 («Siemens Healthcare Diagnostics», Германия). Уровень 25(OH)D определяли иммуноферментным методом («Expert Plus Biochrom», Великобритания). DXA проводили на остеоденситометре Stratos (DMS, Франция). Для определения содержания склеростина и катепсина K использовали иммуноферментный метод («Biomedica», США).

Этическая экспертиза

Комитет по биомедицинской этике Ижевской государственной медицинской академии постановил одобрить проект «Остеопороз: особенности течения, факторы риска и прогноз у пациентов с сахарным диабетом» (протокол заседания №478 от 12.04.16).

Статистический анализ

Объем выборки заранее не рассчитывался. Обработка полученных данных была произведена с помощью пакета программ Statistica 10.0 («StatSoft Inc.», США). Проверка на нормальность распределения данных выполнялась с помощью критерия Шапиро—

Уилка. Для параметров с нормальным распределением рассчитывали среднюю величину (*M*) ± стандартную ошибку средней (*m*), а для параметров, не имеющих нормального распределения, медиану, нижний и верхний квартили [*Me* (QH—QB)]. Анализ корреляции переменных произведен по методу Спирмена (ранговая корреляция). За уровень статистической значимости принимали $p<0,05$.

Сравнение трех независимых групп проводили с помощью однофакторнго дисперсионного анализа Краскела—Уоллиса (H); при отклонении нулевой гипотезы проводилось парное сравнение групп с помощью метода Манна—Уитни (U) с применением поправки Бонферрони. Чтобы компенсировать «проблему множественных сравнений», производился расчет скорректированного уровня значимости по формуле $p'=1–0,95^{1/n}$, где *n* — количество производимых сравнений [5]. Таким образом, $p'=1–0,95^{1/3}=0,017$.

Результаты

Объекты (участники) исследования

Состав четырех групп пациенток (всего 102 женщины в возрасте от 46 до 67 лет) приведен выше **(табл. 1 и 2)**.

Основные результаты исследования

Статистически значимых различий между 1-й, 2-й и 4-й группами по содержанию склеростина (H=1,567; $p=0,456$) и катепсина K (H=4,074; $p=0,13$) получено не было. С учетом скорректированного уровня $p<0,017$ концентрация катепсина K в 1-й группе (СД2 и ПО) была несколько (статистически незначимо) ниже, чем во 2-й группе (ПО без СД2) ($p=0,046$) **(см. табл. 1, рис. 1)**. 1-я, 2-я и 3-я группы существенно различались по содержанию ПТГ (H=25,804; $p=0,000001$), фосфора (H=17,936; $p=0,0001$) и ОЩФ (H=6,111; $p=0,047$),

Таблица 1. **Сравнительная характеристика пациенток 1-й, 2-й и 4-й групп**

Показатель	4-я группа (контроль)		1-я группа (СД2 + ПО)		2-я группа (ПО без СД2)		p_1	p_2	p_3
	значение	*n*	значение	*n*	значение	*n*			
Возраст, годы	57 (53—58)	17	63 (59—65)	39	60,0 (56,0—62,0)	25	0,000023	0,03	0,016
ИМТ, кг/м^2	25,5 (23,19—27,7)	16	31,2 (28,88—33,3)	39	26,15 (24,15—29,68)	25	0,000001	0,45	0,000032
Склеростин, пмоль/л	31,35 (17,14—39,9)	17	21,01 (16,62—29,37)	34	22,77 (10,19—39,72)	24	0,221	0,365	0,82
Катепсин K, пг/мл	976,0 (139,1—1703,0)	17	424,45 (161,8—710,0)	34	709,40 (316,05—2138,0)	24	0,270	0,591	0,046

Примечание. p_1 — значимость различий между 1-й и 4-й группами; p_2 — то же между 2-й и 4-й группами; p_3 — то же между 1-й и 2-й группами. Данные представлены в виде *Me* (QH—QB).

Таблица 2. **Сравнительная характеристика пациенток 1-й и 3-й групп**

Показатель	1-я группа (СД2 + ПО)		3-я группа (СД2 без ПО)		*p*
	значение	*n*	значение	*n*	
Возраст, годы	63 (59—65)	39	59 (57—63)	21	0,082
ИМТ, кг/м^2	31,2 (28,88—33,3)	39	32,11 (27,67—36,49)	21	0,558
Длительность постменопаузы, годы	13,46±0,98	39	10,16±1,24	21	0,043
Длительность СД2, годы	13,35±1,07	39	8,95±1,4	21	0,015
HBA_{1c}, %	9,52±0,31	39	8,63±0,36	20	0,126

Примечание. Данные представлены в виде *M*±*m* и *Me* (QH—QB).

Таблица 3. **Сравнительная характеристика пациентов разных групп**

Показатель	1-я группа (СД2+ПО)		2-я группа (ПО без СД2)		3-ягруппа (СД2 без ПО)		p_1	p_2
	значение	*n*	значение	*n*	значение	*n*		
25(OH) D, нг/мл	20,03±1,99	6	27,89±3,99	7	18,76±1,62	18	0,101	0,770
ПТГ, пг/мл	25,10 (19,2—32,9)	39	49,7 (35,3—58,4)	25	30,6 (21,7—38,1)	21	0,000001	0,114
ОЩФ, ЕД/л	183,57±8,17	37	197,47±9,46	25	146,29±17,37	17	0,297	0,056
Са иониз., ммоль/л	1,19±0,008	35	1,17±0,01	22	1,19±0,01	16	0,122	0,740
Фосфор, ммоль/л	1,42±0,04	37	1,14±0,04	24	1,24±0,07	21	0,00002	0,007
МПКТ ШБ, г/см^2	0,803 (0,727—0,928)	28	0,74 (0,653—0,912)	22	0,947 (0,874—1,011)	21	0,108	0,0037
МПКТ ПОБ, г/см^2	0,989±0,022	27	0,893±0,037	21	1,085±0,026	21	0,04	0,019
МПКТ L1—L4, г/см^2	0,887±0,029	28	0,827±0,038	22	1,036±0,04	21	0,209	0,004

Примечание. p_1 — значимость различий между 1-й и 2-й группами; p_2 — то же между 1-й и 3-й группами. Данные представлены в виде *M*±*m* и *Me* (QH—QB).

 DOI: https://dx.doi.org/10.14341/probl9574

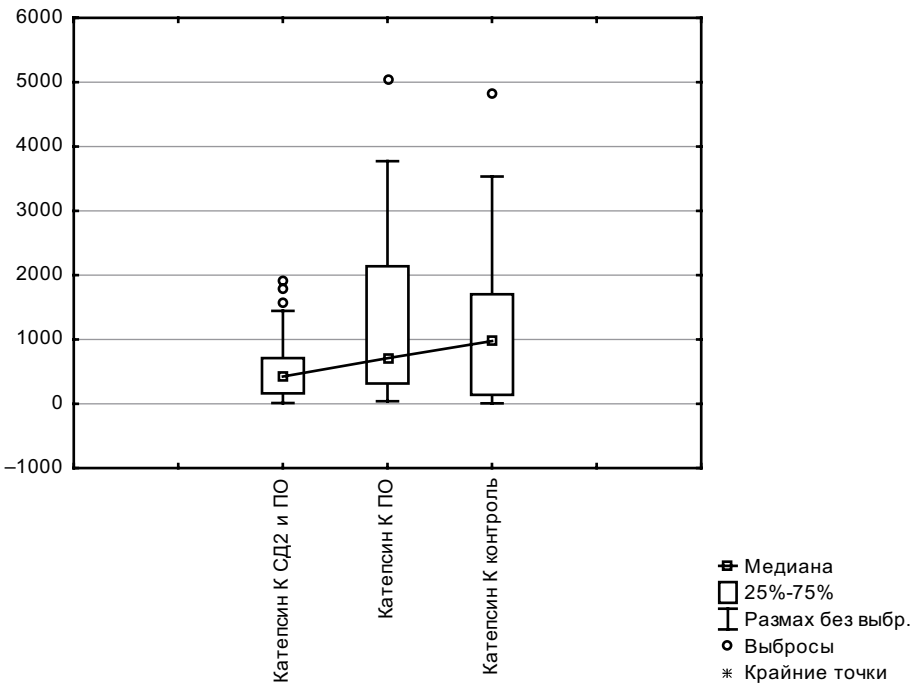

Рис. 1. **Диаграмма размаха содержания катепсина К в 1-й, 2-й и 4-й группах.**

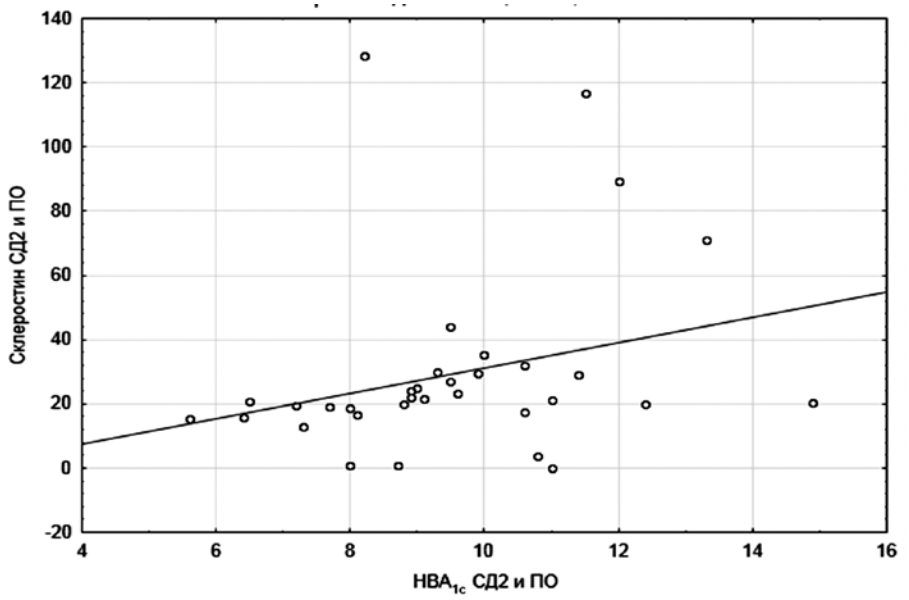

Рис. 2. **Корреляция уровней HBA_{1c} и склеростина в 1-й группе (*r*=0,43; *p*=0,009).**

но не по уровню ионизированного кальция (H=2,856; *p*=0,239) или 25(OH)D (H=5,421; *p*=0,066). Концентрация ПТГ в 1-й группе (СД 2+ПО) была ниже, чем во 2-й группе (ПО без СД2) (*p*=0,000001). Уровень фосфора в 1-й группе был выше, чем во 2-й и 3-й группах (СД2 без ПО) (*p*=0,007) **(табл. 3)**.

В 1-й группе имелась положительная корреляция между уровнем HBA_{1c} и склеростина (*r*=0,43; *p*=0,009) **(рис. 2)**. Во 2-й группе содержание склеростина отрицательно коррелировало с уровнем ионизированного кальция (*r*=–0,45; *p*=0,037) **(рис. 3)**. В этих группах значимых корреляций между уровнями склеро-

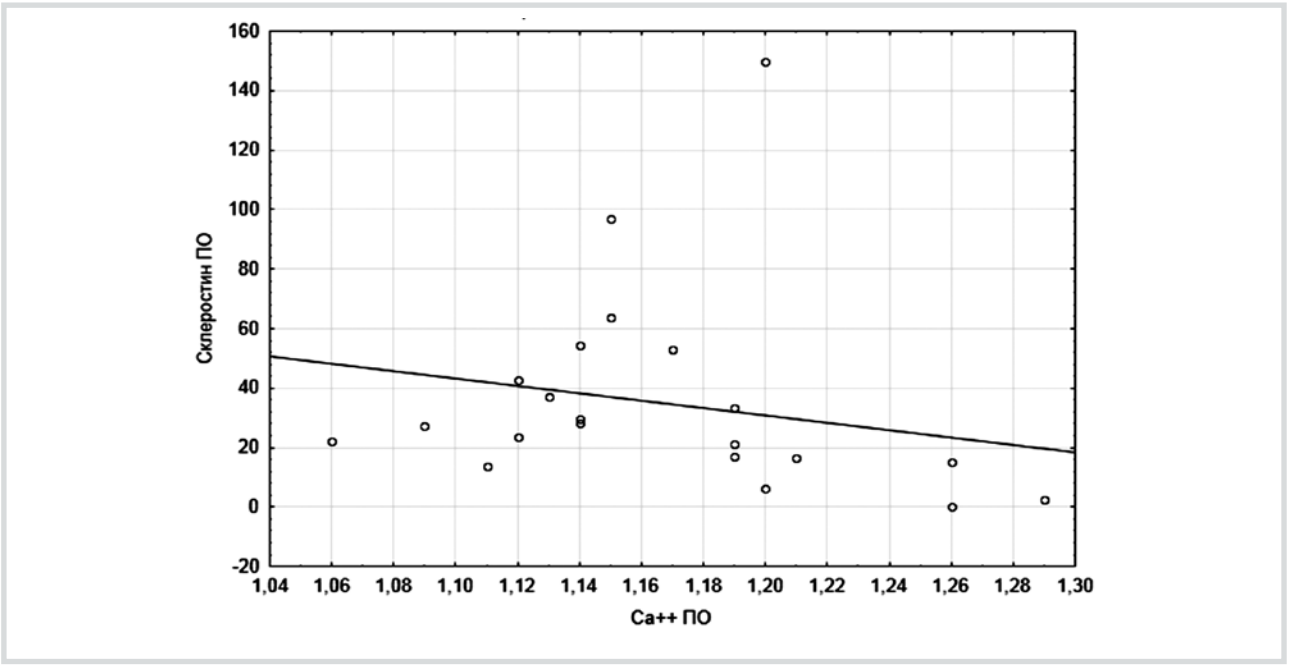

Рис. 3. **Корреляция уровня склеростина и ионизированного кальция во 2-й группе (*r*=–0,45; *p*=0,037).**

стина и другими параметрами, в том числе с МПКТ, обнаружено не было.

При объединении данных, полученных в 1-й и 2-й группах, были обнаружены слабые отрицательные корреляции между уровнями катепсина К и ионизированного кальция (*r*=–0,28; *p*=0,032), а также катепсина К и фосфора (*r*=–0,34; *p*=0,006). Можно предположить, что снижение уровней кальция и фосфора увеличивает костную резорбцию. С МПКТ статистически значимых корреляционных зависимостей обнаружено не было.

В 1-й группе (СД2 и ПО) увеличение возраста (*r*=–0,37; *p*=0,02) и длительности постменопаузы (*r*=–0,39; *p*=0,014) сопровождалось снижением уровня ОЩФ. Между концентрацией ОЩФ и МПКТ ПОБ наблюдалась отрицательная корреляционная зависимость (*r*=–0,39; *p*=0,048).

Во 2-й группе (ПО без СД2) повышение ИМТ (*r*=0,52; *p*=0,006), уровня ОЩФ (*r*=0,47; *p*=0,016) и снижение уровня фосфора (*r*=–0,42; *p*=0,04) сопровождалось повышением содержания ПТГ. Уровень ОЩФ положительно, а фосфора отрицательно коррелировал с ИМТ (*r*=0,52; *p*=0,007 и (*r*=–0,59; *p*=0,002). Кроме того, уровень фосфора отрицательно коррелировал с СКФ (*r*=–0,56; *p*=0,005). Увеличение МПКТ ПОБ сопровождалось снижением содержания фосфора (*r*=–0,45; *p*=0,045).

В 3-й группе (СД2 без ПО) снижение СКФ (*r*=0,52; *p*=0,026) и уровня фосфора (*r*=0,55; *p*=0,016) сопровождалось снижением концентрации 25(OH)D. В этой группе наблюдалась отрицательная зависимость между уровнем ОЩФ и длительностью постменопаузы (*r*=–0,64; *p*=0,005), а также положительная корреляция между МПКТ ШБ и уровнем ионизированного кальция (*r*=0,59; *p*=0,015).

Дополнительные результаты исследования

В 1-й группе (СД2+ПО) МПКТ L1—L4 (*p*=0,004), а также ШБ (*p*=0,0037) и ПОБ (*p*=0,019) была ниже, чем в 3-й группе (СД2 без ПО) **(см. табл. 3)**.

В 1-й группе ИМТ коррелировал с МПКТ ПОБ (*r*=0,41; *p*=0,029) и L1—L4 (*r*=0,46; *p*=0,011).

Во 2-й группе (ПО без СД2) повышение ИМТ сопровождалось повышением МПКТ ШБ (*r*=0,45; *p*=0,033), ПОБ (*r*=0,59; *p*=0,004) и L1—L4 (*r*=0,51; *p*=0,013). В 3-й группе (СД2 без ПО выявлена положительная корреляция ИМТ с МПКТ ШБ (*r*=0,47; *p*=0,03) и ПОБ (*r*=0,63; *p*=0,002), а также отрицательная корреляция МПКТ L1—L4 с СКФ (*r*=–0,46; *p*=0,032).

Нежелательные явления

Нежелательные явления отсутствовали.

Обсуждение

Резюме основного результата исследования

Статистически значимых различий между группами по уровню склеростина получено не было. В группе пациентов с СД2+ ПО имелась положительная корреляция между уровнями склеростина и HBA_{1c} (*r*=0,43; *p*=0,009), а в группе пациентов с ПО без СД2 — отрицательная корреляция между уровнями склеростина и ионизированного кальция (*r*=–0,45;

 DOI: https://dx.doi.org/10.14341/probl9574

p=0,037). Содержание катепсина К в группе СД2+ПО было ниже, чем в группе ПО без СД2 (p=0,046), однако с учетом поправки Бонферрони это различие не достигло скорректированного уровня значимости. В группах с СД2 отмечены сниженное содержание 25(OH)D и отрицательная корреляция содержания ОЩФ с длительностью постменопаузы (r=–0,39; p=0,014 и r=–0,64; p=0,005).

Обсуждение основного результата исследования

Катепсин К является членом семейства цистеиновых протеаз, однако в отличие от других катепсинов обладает уникальной способностью к расщеплению как спиральных, так и телопептидных областей коллагена 1 (основного типа коллагена в кости). Катепсин К — основной протеолитический фермент остеокластов и поэтому является одним из наиболее специфичных маркеров резорбции [7]. Наиболее низкий уровень катепсина К мы обнаружили в группе СД2+ПО, что может свидетельствовать о подавлении функции остеокластов у пациентов с СД2.

В 2013 г. F. Xu и соавт. [8] выделяли из костного мозга мышей C57BL/6 моноциты и с помощью RANKL и макрофагального колониестимулирующего фактора индуцировали их дифференцировку в остеокласты. Выход остеокластов при воздействии высокой концентрации глюкозы и среды с высоким соотношением глюкоза/инсулин был намного меньше, чем при инкубации клеток в среде с нормальным уровнем глюкозы и высоким уровнем инсулина. Экспрессия RANK и катепсина К клетками уменьшалась при высоком содержании глюкозы и инсулина в среде, а активность TRAP значительно снижалась в среде с высоким содержанием глюкозы. Был сделан вывод, что остеокластогенез подавляется при гипергликемических и гиперинсулинемических состояниях.

У пациенток с СД2 (1-я и 3-я группы) мы нашли значительное снижение уровня ОЩФ, что отражает снижение синтетической функции остеобластов. Костно-специфическая изоформа ЩФ является более надежным маркером активности остеобластов, но в отсутствие признаков поражения печени уровень ОЩФ сыворотки также отражает процессы формирования новой костной ткани. ЩФ играет основную роль в процессах минерализации остеоида [9]. В группах пациенток с СД2 имелась отрицательная корреляция уровня ОЩФ с длительностью постменопаузы, что может указывать на снижение активности остеобластов с возрастом постменопаузы. В группе СД2+ПО уровень ОЩФ также отрицательно коррелировал с возрастом (r=–0,37; p=0,02) и МПКТ ПОБ (r=–0,39; p=0,048).

Полученные нами результаты в целом согласуются с литературными данными. Одним из механизмов снижения качества костной ткани при СД является замедление костного метаболизма [10]. Показано, в частности, что у пациенток с СД2 в постменопаузе снижена активность тартрат-резистентной кислой фосфатазы (TRAP) [11].

В качестве одной из причин замедления костного обмена при СД2 предполагается повышение уровня склеростина [10]. Белок склеростин, продуцируемый и высвобождаемый остеоцитами, играет ключевую роль в механизме торможения остеобластогенеза. Тормозящее влияние склеростина на Wnt/β-катенин-сигнальную систему приводит к снижению концентрации β-катенина в цитоплазме и ядре остеобласта, что сопровождается угнетением пролиферации и дифференцировки остеобластов [12]. Недавно показано, что увеличение уровня склеростина связано с повышением риска вертебральных переломов при СД2 [13] и снижением маркеров костного ремоделирования CTX, P1NP и остеокальцина [14].

В крупномасштабном исследовании с участием 1803 здоровых женщин в возрасте от 20 до 79 лет было обнаружено возрастание уровня склеростина в сыворотке, начиная с 45 лет. Предполагается роль увеличения продукции склеростина остеоцитами в возрастном нарушении костеобразования. При этом у женщин с ожирением уровень склеростина был существенно выше, чем у женщин с нормальной массой тела [15].

Однако повышение уровня склеростина у женщин с СД2 в постменопаузе отмечается не всеми авторами [16, 17]. Показано также, что при СД2 концентрация склеростина в сыворотке у мужчин значительно выше, чем у женщин [17, 18].

Мы не обнаружили значимых различий в содержании склеростина между разными группами пациенток. В группе СД2+ПО была выявлена положительная корреляция между уровнем HBA_{1c} и склеростина (r=0,43; p=0,009). По данным A. Garcia-Martin и соавт. [17], концентрация склеростина в плазме положительно коррелирует с уровнем HBA_{1c} и длительностью СД. У пациентов с нарушением толерантности к углеводам и повышенной гликемией натощак концентрация склеростина положительно коррелирует с HBA_{1c} и глюкозой плазмы натощак [19]. Предполагается, что повышение уровня склеростина при СД2 связано с гликированием этого белка [17].

Ограничения исследования

В группах СД2+ПО и ПО без СД2 объем выборки был недостаточен для определения уровней 25(OH)D. Объем выборки заранее не рассчитывался из-за отсутствия статистических данных о частоте встречаемости ПО среди пациенток с СД2 в Удмуртской Республике.

Заключение

У пациенток с СД2+ПО содержание катепсина К в сыворотке снижено, что косвенно может свидетельствовать о снижении костной резорбции. Концентра-

ция склеростина (играющего ключевую роль в механизме торможения остеобластогенеза) у пациенток с СД2+ПО положительно коррелирует с уровнем HBA_{1c}.

Дополнительная информация

Источник финансирования. Исследование и подготовка статьи проведены на личные средства авторского коллектива.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Участие авторов. Оба автора внесли равный и значимый вклад в проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией.

ЛИТЕРАТУРА | REFERENCES

1. Ogurtsova K, Da Rocha Fernandes JD, Huang Y, et al. IDF diabetes atlas: global estimates for the prevalence of diabetes for 2015 and 2040. *Diabetes Res Clin Pract*. 2017;128:40-50. doi: http://doi.org/10.1016/j.diabres.2017.03.024
2. Janghorbani M, Van Dam RM, Willett WC, Hu FB. Systematic review of type 1 and type 2 diabetes mellitus and risk of fracture. *Am J Epidemiol*. 2007;166(5):495-505. doi: http://doi.org/10.1093/aje/kwm106
3. Ferrari S. Diabetes and bone. *Calcif Tissue Int*. 2017;100(2):107-108. doi: http://doi.org/10.1007/s00223-017-0234-y
4. Ялочкина Т.О., Белая Ж.Е. Низкотравматичные переломы и костное ремоделирование при сахарном диабете 2-го типа. // *Ожирение и метаболизм*. — 2017. — Т. 14. — № 3. — С. 11-18. [Yalochkina TO, Belaya ZhE. Fragility fractures and bone remodeling in type 2 diabetes mellitus. *Obesity and Metabolism*. 2017;14(3):11-18. (In Russ.)]. doi: http://doi.org/10.14341/omet2017311-18
5. Мельниченко Г.А., Белая Ж.Е., Рожинская Л.Я., и др. Федеральные клинические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике остеопороза. // *Проблемы Эндокринологии*. — 2017. — Т. 63. — № 6. — С. 392-426. [Melnichenko GA, Belaya ZhE, Rozhinskaya LYa, et al. Russian federal clinical recommendations on diagnostics, treatment and prevention of osteoporosis. *Problems of Endocrinology*. 2017;63(6):392-426. (In Russ.)]. doi: http://doi.org/10.14341/probl2017636392-426
6. Гржибовский А.М., Иванов С.В., Горбатова М.А. Сравнение количественных данных трех и более независимых выборок с использованием программного обеспечения Statistica и SPSS: параметрические и непараметрические критерии. // Наука и Здравоохранение. — 2016. — № 4. — С. 5-29. [Grzhibovskiy AM, Ivanov SV, Gorbatova MA. Analysis of quantitative data in two non-independent groups using statistica and SPSS software: parametric and non-parametric tests. *Science & Healthcare*. 2016; (4):5-29. (In Russ.)].
7. Zaidi M, Troen B, Moonga BS, Abe E. Cathepsin K, osteoclastic resorption, and osteoporosis therapy. *J Bone Miner Res*. 2001; 16(10):1747-1749. doi: http://doi.org/10.1359/jbmr.2001.16.10.1747
8. Xu F, Ye YP, Dong YH, et al. Inhibitory effects of high glucose/insulin environment on osteoclast formation and resorption in vitro. *J Huazhong Univ Sci Technolog Med Sci*. 2013;33(2):244-249. doi: http://doi.org/10.1007/s11596-013-1105-z
9. Orimo H. The mechanism of mineralization and the role of alkaline phosphatase in health and disease. *J Nippon Med Sch*. 2010;77(1):4-12. doi: http://doi.org/10.1272/jnms.77.4
10. Hygum K, Starup-Linde J, Harslof T, et al. Mechanisms in endocrinology: diabetes mellitus, a state of low bone turnover — a systematic review and metaanalysis. *Eur J Endocrinol*. 2017;176(3):R137-R157. doi: http://doi.org/10.1530/eje-16-0652
11. Руяткина Л.А., Ломова А.В., Руяткин Д.С., и др. Параметры костного метаболизма у женщин с сахарным диабетом 2-го типа в пре- и постменопаузе в основании дифференцированного выбора антиостеопоротической терапии. // *Остеопороз и остеопатии*. — 2013. — Т. 16. — № 3. — С. 8-12. [Ruyatkina LA, Lomova AV, Ruyatkin DS, et al. Parameters of bone metabolism in pre- and postmenopausal women with type 2 diabetes mellitus in the rationale for the choice of anti-osteoporotic therapy. *Osteoporosis and Bone Diseases*. 2013;16(3):8-12. (In Russ.)]. doi: http://doi.org/10.14341/osteo201338-12
12. Hay E, Bouaziz W, Funck-Brentano T, Cohen-Solal M. Sclerostin and bone aging: a mini-review. *Gerontology*. 2016;62(6):618-623. doi: http://doi.org/10.1159/000446278
13. Ardawi MS, Akhbar DH, Alshaikh A, et al. Increased serum sclerostin and decreased serum IGF-1 are associated with vertebral fractures among postmenopausal women with type-2 diabetes. *Bone*. 2013;56(2):355-362. doi: http://doi.org/10.1016/j.bone.2013.06.029
14. Wu Y, Xu SY, Liu SY, et al. Upregulated serum sclerostin level in the T2DM patients with femur fracture inhibits the expression of bone formation/remodeling-associated biomarkers VIA antagonizing WNT signaling. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2017;21(3):470-478.
15. Ardawi MS, Al-Kadi HA, Rouzi AA, Qari MH. Determinants of serum sclerostin in healthy pre- and postmenopausal women. *J Bone Miner Res*. 2011;26(12):2812-2822. doi: http://doi.org/10.1002/jbmr.479
16. Raska IJr, Raskova M, Zikan V, Skrha J. Prevalence and risk factors of osteoporosis in postmenopausal women with type 2 diabetes mellitus. *Cent Eur J Public Health*. 2017;25(1):3-10. doi: http://doi.org/10.21101/cejph.a4717
17. Garcia-Martin A, Rozas-Moreno P, Reyes-Garcia R, et al. Circulating levels of sclerostin are increased in patients with type 2 diabetes mellitus. *J Clin Endocrinol Metab*. 2012;97(1):234-241. doi: http://doi.org/10.1210/jc.2011-2186
18. Yamamoto M, Yamauchi M, Sugimoto T. Elevated sclerostin levels are associated with vertebral fractures in patients with type 2 diabetes mellitus. *J Clin Endocrinol Metab*. 2013;98(10):4030-4037. doi: http://doi.org/10.1210/jc.2013-2143
19. Daniele G, Winnier D, Mari A, et al. Sclerostin and insulin resistance in prediabetes: evidence of a cross talk between bone and glucose metabolism. *Diabetes Care*. 2015;38(8):1509-1517. Doi: http://doi.org/10.2337/dc14-2989

Рукопись получена: 07.02.18
Одобрена к публикации: 19.06.18

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ
***Нуруллина Гузель Михайловна** [Guzel M. Nurullina, MD]; адрес: 426039, Россия, Удмуртская Республика, Ижевск, улица Воткинское шоссе, д. 57 [address: 57 Votkinskoe shosse street, Izhevsk, Russia, 426039]; ORCID: http://orcid.org/0000-0002-4394-8446; eLibrary SPIN: 5885-7116; e-mail: dalllila@mail.ru
Ахмадуллина Гузяль Илгисовна — к.м.н. [Guzyal I. Akhmadullina, MD, PhD]; ORCID: http://orcid.org/0000-0003-1876-2516; eLibrarySPIN: 4171-1245; e-mail: guzal-work@mail.ru

КАК ЦИТИРОВАТЬ:
Нуруллина Г.М., Ахмадуллина Г.И. Сывороточные уровни склеростина и катепсина К в оценке костного метаболизма у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа. // *Проблемы эндокринологии*. — 2018. — Т. 64. — №6. — С. 363-370.
doi: http://doi.org/10.14341/probl9574

TO CITE THIS ARTICLE:
Nurullina GM, Akhmadullina GI. The study of new biomarkers of bone metabolism of sclerostin and cathepsin K in patients with type 2 diabetes mellitus. *Problems of Endocrinology*. 2018;64(6):363-370. doi: http://doi.org/10.14341/probl9574