

*Педиатрия (Прол.)*. 2014; 3: 62–67. [Zakharova I.N., Borovik T. Je., Roslavtseva E.A. et al. Celiac disease: clinical characteristics. *Consilium Medicum. Pediatriya (Prilozhenie)*. 2014; 3: 62–67. (In Russ.)]

30. Singh K., Chang C., Gershwin M.E. IgA deficiency and autoimmunity. *Autoimmun. Rev.* 2014; 13 (2): 163–177.

DOI: 10.1016/j.autrev.2013.10.005.

31. Knight A.K., Bingemann T., Cole L., Cunningham-Rundles C. Frequent false-positive beta human chorionic gonadotropin tests in Immunoglobulin A deficiency. *Clin. Exp. Immunol.* 2005; 141 (2): 333–337. DOI: 10.1111/j.1365-2249.2005.02837.x.

УДК 616.379-008.64: 611.018.4: 612.018: 616.71-001.5

© 2017 Сафарова С.С.

## РОЛЬ АМИЛИНА В РАЗВИТИИ ДИАБЕТИЧЕСКОЙ ОСТЕОПАТИИ

Саин Саттар кызы Сафарова\*

*Азербайджанский медицинский университет, г. Баку, Азербайджан*

Поступила 18.01.2017; принята в печать 21.03.2017.

### Реферат

DOI: 10.17750/KMJ2017-813

Сахарный диабет отрицательно влияет на кости. В основном это связано с ослаблением анаболического действия инсулина и других панкреатических гормонов. Механизмы, лежащие в основе снижения прочности костной ткани, до конца не изучены. Вместе с тем, многие из системных изменений, связанных с метаболическими нарушениями при сахарном диабете, оказывают повреждающее воздействие на костную ткань. Недовлетворительная компенсация гликемического профиля при этом заболевании как напрямую (неферментативное гликолизирование белков, активация полиолового пути обмена глюкозы, окислительный стресс), так и опосредованно (нарушение экспрессии генов) повреждает костную структуру. Другой анаболический гормон, синтезируемый  $\beta$ -клетками поджелудочной железы, — амилин. Это мощный гипогликемический и антирезорбтивный гормон, воздействующий на гомеостаз кальция и влияющий на сохранение плотности кости. Исследования показали, что амилин стимулирует пролиферацию остеобластов, с одной стороны, а с другой — подавляет подвижность остеокластов, таким образом действуя аналогично кальцитонину. Происходит неэффективное перераспределение костной массы. Этим может быть обусловлена повышенная частота переломов у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа на фоне высокой плотности костной ткани по данным денситометрии. В этой связи необходимы дальнейшие исследования для уточнения влияния дефицита амилина на развитие остеопороза.

**Ключевые слова:** амилин, минеральная плотность костной ткани, сахарный диабет, переломы костей.

### THE ROLE OF AMYLIN IN THE DEVELOPMENT OF DIABETIC OSTEOPATHY

S.S. Safarova

*Azerbaijan Medical University, Baku, Azerbaijan*

Diabetes mellitus adversely affects the bone. Basically, it is related to weakening of the anabolic effect of insulin and other pancreatic hormones. Mechanisms underlying the decrease in bone density are not fully understood. However, many of the systemic changes related to metabolic abnormalities in diabetes have a damaging effect on the bone tissue. Inadequate compensation of glycemic profile in this disease, both directly (non-enzymatic glycosylation of proteins, activation of polyol pathway of glucose metabolism, oxidative stress) and indirectly (violation of gene expression), damages the bone structure. Another anabolic hormone produced by  $\beta$ -cells of the pancreas is amylin. It is a potent hypoglycemic and antiresorptive hormone affecting calcium homeostasis and influencing the preservation of bone density. The studies have shown that amylin, on the one hand, stimulates osteoblast proliferation, and on the other hand, inhibits osteoclast motility, thus acting similar to calcitonin. Inefficient redistribution of bone mass occurs. This may explain the increased incidence of fractures in patients with type 2 diabetes on the background of high bone density according to densitometry. In this regard, further studies are required to clarify the effect of amylin deficiency on the development of osteoporosis.

**Keywords:** amylin, bone mineral density, diabetes mellitus, bone fractures.

Сахарный диабет (СД) — распространённое метаболическое заболевание. Рост и старение населения, уклад жизни, характеризующийся низкой физической активностью, потреблением высококалорийной пищи, способствуют увеличению количества больных СД.

Хронические осложнения СД отрицательно влияют на органы и системы, в том числе кости, и являются тяжёлым медико-социальным бременем. Типичные костные осложнения при плохо компенсированном СД включают синдром диабетической стопы и невропатию Шарко, на которые приходится высокий процент хирургических манипуляций, вплоть до ампутаций [1]. Переломы, связанные с низкой прочностью

кости, всё чаще признают последствием диабетических осложнений [2].

У пациентов с СД 1-го типа, проявившимся в подростковом или молодом возрасте, костная ткань не достигает пиковой массы, происходит нарушение формирования кости, что становится основополагающим фактором развития остеопении [3]. У пациентов с СД 2-го типа минеральная плотность кости может оставаться высокой. В частности, при СД 2-го типа прослеживается положительная связь между уровнем инсулина и минеральной плотностью кости, но это не защищает от переломов, так как качество костной ткани ухудшается [4].

Механизмы, лежащие в основе снижения прочности костной ткани, до конца не изучены. Вместе с тем, многие из системных изменений,

Адрес для переписки: sainsafarova@gmail.com

связанных с метаболическими нарушениями при СД, оказывают повреждающее воздействие на костную ткань [5]. Так, неудовлетворительная компенсация гликемического профиля при СД как напрямую (неферментативное гликозилирование белков, активация полиолового пути обмена глюкозы, окислительный стресс), так и опосредованно (нарушение экспрессии генов) действует повреждающим образом на костную структуру [6].

Взаимодействие продуктов конечного гликирования с рецепторами костных клеток вызывает воспалительные реакции, накопление продуктов неферментативного перекрёстного окисления внутри коллагеновых волокон и усиление свободнорадикальных реакций [7], негативно влияет на свойства матрицы костной ткани [8]. Это нарушает коллагеновые шивки кости и может привести к структурным изменениям костной ткани.

Учитывая то обстоятельство, что органический матрикс костной ткани приблизительно на 90% состоит из коллагена I типа и на 5% — из коллагена III–V типов [9], коллаген костной ткани подвергается процессам неферментативного гликирования, в результате чего нарушаются структура и функции костной ткани, составным элементом которой он является [10]. Эти системные изменения также могут непосредственно и отрицательно влиять на цикл ремоделирования и приводить к нарушению прочности костной ткани при СД.

Таким образом, очевидно существование патофизиологических механизмов, связывающих недостаточность  $\beta$ -клеток поджелудочной железы с нарушением образования костной ткани. Влияние СД на скелет, помимо прочего, связано с отсутствием или ослаблением анаболического действия инсулина и других панкреатических гормонов на кость [1].

Физиологически инсулин обладает анаболическим действием на кости из-за его структурной гомологии с инсулиноподобным фактором роста-1 [11, 12] — путём взаимодействия с рецептором этого фактора роста, который присутствует на остеобластах [7, 13]. Инсулиноподобный фактор роста-1 стимулирует остеобластный остеопоз, синтез костного матрикса и обеспечивает нормальную минерализацию кости за счёт стимуляции синтеза коллагена и проведения аминокислот в кость [14, 15]. Дефицит инсулина приводит к активации остеокластов и усилению катаболических процессов в костном матриксе путём воздействия на мезенхимальную дифференцировку стволовых клеток и остеобластогенез [16].

Другой анаболический гормон, стимулирующий пролиферацию остеобластов, — амилин (AMY) [17]. Это продукт секреции  $\beta$ -клеток поджелудочной железы и головного мозга со структурным и функциональным сходством с кальцитонином [18]. В этом обзоре рассмотрены уже известные эффекты AMY на регулирование

ряда процессов в организме.

Так, AMY играет важную роль в процессе физиологической регуляции гликемии и управлении энергетическим балансом. Он улучшает постпрандиальный уровень глюкозы в крови путём подавления эвакуаторной функции желудка и секреции глюкагона [19]. AMY также действует на центры насыщения, уменьшая потребление пищи и массу тела [14]. В дополнение к этим более широко изученным эффектам растущий объём литературы свидетельствует о том, что AMY может играть определённую роль в процессах, связанных с метаболизмом костной ткани [20]. Хотя функции AMY до конца неясны, недавние сообщения свидетельствуют о том, что AMY может положительно влиять на остеогенез [21].

AMY воздействует на формирование костной ткани, стимулируя пролиферацию остеобластов и снижая количество биохимических маркёров остеорезорбции, приводя к повышению содержания биохимических маркёров остеогенеза [22]. Высокий уровень AMY в сыворотке крови коррелирует с высокой плотностью костной массы. AMY действует в качестве фактора роста, стимулирующего пролиферацию остеобластов, усиливает влияние остеокальцитонина в длинных трубчатых костях и нормализует структуру трабекулярной кости [23]. AMY также обладает остеокластоингибирующим эффектом [24]. При дефиците AMY увеличивается активность остеокластов, что приводит к остеопении [13].

Влияние AMY на костную ткань связано с его воздействием на дифференциацию остеобластов и остеокластов. Исследования в области потенциального воздействия AMY на плотность костной ткани свидетельствуют о распространённости остеопении у пациентов с СД [22]. Действительно, этот эффект AMY — один из главных физиологических эффектов, описанных с момента его открытия. Было доказано, что AMY выступает в качестве фактора роста кости, участвуя в пролиферации остеобластов [25], и совсем недавно была выявлена его роль в дифференциации остеокластов [18].

Действие AMY проявляется в начале эмбрионального развития [8], предполагают его участие в качестве физиологического фактора роста [19, 24, 26]. Исследования свидетельствуют о демонстрации AMY глубокого гипогликемического эффекта и эффекта ингибирования остеокластов у человека [20]. Также было установлено, что AMY обладает в 30 раз меньшей активностью, чем кальцитонин [15]. Впоследствии было доказано, что AMY действует как фактор роста, стимулирующий пролиферацию остеобластов [6] и дифференциацию остеокластов у человека [22].

Противоположное действие на формирование и резорбцию костной ткани предполагает, что AMY действует через две различные группы рецепторов, первые из которых расположены на остеокластах (возможно, CTR-RAMP1 или

CTR-RAMP3), а вторые — на остеобластах [27].

АМУ стимулирует клеточную пролиферацию остеобластов приблизительно в 10 раз [28]. Дезаминирование АМУ и снижение его концентрации действуют противоположно. На остеобласты АМУ действует, стимулируя образование циклического аденозинмонофосфата (цАМФ) и активируя митоген-активную протеинкиназу и протеинкиназу-С [9]. Так, ряд исследований подтвердил, что АМУ путём стимуляции цАМФ ингибирует резорбцию кости и подавляет остеокластогенез [20]. Это связано с цАМФ-зависимым ингибированием подвижности остеокластов (Q-эффект), являющимся следствием постепенного втягивания псевдоподий (R-эффект), что уменьшает контакт остеокластов с поверхностью кости. Q- и R-эффекты на остеобласты опосредовано стимулированы G-протеином [16].

Остеокласты — многоядерные клетки, которые образуются из стволовых клеток костного мозга (макрофагов) и мигрируют в кость по сосудам [9]. АМУ подавляет подвижность остеокластов (Q-эффект) [16], таким образом действуя аналогично кальцитонину, но менее выражено. Показано, что эффект АМУ на костную резорбцию аналогичен эффекту кальцитонина, но АМУ только частично повторяет действие кальцитонина на остеокласты.

Соответственно это позволяет предположить, что действие АМУ может быть опосредовано через влияние на активность остеокластов и является следствием освобождения фермента [20]. Активация остеокластов требует участия ионов  $\text{Ca}^{2+}$ , фосфатов,  $\text{K}^+$ ,  $\text{Mg}^{2+}$ ,  $\text{Na}^+$  [13] на концентрацию которых АМУ также оказывает воздействие. В связи с этим АМУ может отвечать за подавление активности остеокластов, что до сих пор было связано исключительно с кальцитонином [26].

Полученные данные свидетельствуют о неэффективном перераспределении костной массы при СД 2-го типа [10]. Этим можно объяснить неспособность оценки при помощи денситометрии повышенного риска частоты переломов у пациентов с СД 2-го типа на фоне более высокого уровня минеральной плотности кости.

В заключение следует отметить, что АМУ служит мощным гипогликемическим и антирезорбтивным пептидом, оказывающим воздействие на метаболические процессы в костной ткани. Среди описанных эффектов АМУ важным является его воздействие на гомеостаз кальция и роль в сохранении плотности костной ткани. Пониженный клиренс АМУ при СД [25] указывает на значимость включения его в спектр определяемых показателей для изучения состояния костной ткани.

Учитывая клиническую значимость АМУ, для понимания механизмов формирования костных осложнений СД целесообразно проведение дальнейших исследований по изучению его влияния на костную ткань.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Zhukouskaya V.V., Eller-Vainicher C., Vadzianava V.V. et al. Prevalence of morphometric vertebral fractures in patients with type 1 diabetes. *Diabetes Care*. 2013; 36 (6): 1635–1640. DOI: 10.2337/dcl2-1355.
2. Leslie W.D., Aubry-Rozier B., Lamy O., Hans D. Bone density program. TBS (trabecular bone score) and diabetes-related fracture risk. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2013; 98 (2): 602–609. DOI: 10.1210/jc.2012-3118.
3. Johnston S.S., Conner C., Aagren M. et al. Association between hypoglycaemic events and fall-related fractures in Medicare-covered patients with type 2 diabetes. *Diabetes Obes. Metab.* 2012; 14 (7): 634–643. DOI: 10.1111/j.1463-1326.2012.01583.x.
4. Napoli N., Strotmeyer E.S., Ensrud K.E. et al. Fracture risk in diabetic elderly men: the MrOS study. *Diabetologia*. 2014; 57 (10): 2057–2065. DOI: 10.1007/s00125-014-3289-6.
5. MacIntyre I. Amylin-amide, bone conservation and pancreatic  $\beta$ -cells. *Lancet*. 1989; 2: 1026–1027. DOI: 10.1016/S0140-6736(89)91028-3.
6. Napoli N., Strollo R., Paladini A. et al. The alliance of mesenchymal stem cells, bone, and diabetes. *Int. J. Endocrinol.* 2014; 2014: 690783. DOI: 10.1155/2014/690783.
7. Starup-Linde J., Eriksen S.A., Lykkeboe S. et al. Biochemical markers of bone turnover in diabetes patients — a meta-analysis, and a methodological study on the effects of glucose on bone markers. *Osteoporos. Int.* 2014; 25 (6): 1697–1708. DOI: 10.1007/s00198-014-2676-7.
8. Wilson M., Kalamaras J., German M. Expression of IAPP and prohormone convertase 1/3 reveals a distinctive set of endocrine cells in the embryonic pancreas. *Mech. Dev.* 2002; 115: 171–176. DOI: 10.1016/S0925-4773(02)00118-1.
9. Вавилова Т.П. *Биохимия тканей и жидкостей полости рта*. Учебное пособие. 2-е изд., испр. и доп. М.: ГЭОТАР-Медиа. 2011; 208 с. [Vavilova T.P. *Biokhimiya tkaney i zhidkostey polosti рта*. Uchebnoe posobie. (Biochemistry of tissues and fluids of oral cavity.) 2<sup>nd</sup> edition. Moscow: GEOTAR-Media. 2011; 208 p. (In Russ.)]
10. Zaidi M., Shankar V.S., Huang C.L.-H. et al. Amylin in bone conservation current evidence and hypothetical considerations. *Trends Endocrinol. Metab.* 1990; 4 (8): 255–259. DOI: 10.1016/1043-2760(93)90095-V.
11. Shanbhogue V.V., Hansen S., Frost M. et al. Compromised cortical bone compartment in type 2 diabetes mellitus patients with microvascular disease. *Eur. J. Endocrinol.* 2016; 174: 115–124. DOI: 10.1530/EJE-15-0860.
12. Starup-Linde J., Vestergaard P. Biochemical bone turnover markers in diabetes mellitus a systematic review. *Bone J.* 2016; 82: 69–78. DOI: 10.1016/j.bone.2015.02.019.
13. Sanchez-Riera L., Carnahan E., Vos T. et al. The global burden attributable to low bone mineral density. *Ann. Rheum. Dis.* 2014; 73 (9): 1635–1645. DOI: 10.1136/annrheumdis-2013-204320.
14. Napoli N., Schwartz A.V., Palermo L. et al. Risk factors for subtrocchanteric and diaphyseal fractures: the study of osteoporotic fractures. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2013; 98 (2): 659–667. DOI: 10.1210/jc.2012-1896.
15. Weber D.R., Haynes K., Leonard M.B. et al. Type 1 diabetes is associated with an increased risk of fracture across the life span: a population-based cohort study using the Health Improvement Network (THIN). *Diabetes Care*. 2015; 38: 1913–1920. DOI: 10.2337/dcl15-0783.
16. Zaidi M., Shankar V.S., Huang C.L.H. et al.

- Amylin in bone conservation — current evidence and hypothetical considerations. *Trends Endocrinol. Metab.* 1993; 4: 255–259. DOI: 10.1016/1043-2760(93)90095-V.
17. Bronský J., Průša R., Nevorál J. The role of amylin and related peptides in osteoporosis. *Clinica Chimica Acta.* 2006; 373: 9–16. DOI: 10.1016/j.cca.2006.05.009.
18. Li C.I., Liu C.S., Lin W.Y. et al. Glycated hemoglobin level and risk of hip fracture in older people with type 2 diabetes: a competing risk analysis of Taiwan Diabetes Cohort Study. *J. Bone Miner. Res.* 2015; 30 (7): 1338–1346. DOI: 10.1002/jbmr.2462.
19. Hough F.S., Pierroz D.D., Cooper C. et al. Mechanisms in endocrinology: mechanisms and evaluation of bone fragility in type 1 diabetes mellitus. *Eur. J. Endocrinol.* 2016; 174 (4): R127–138. DOI: 10.1530/EJE-15-0820.
20. Zaidi M., Datta H.K., Bevis P.J. et al. Amylin-amide: a new bone-conserving peptide from the pancreas. *Exp. Physiol.* 1990; 75: 529–536. DOI: 10.1113/expphysiol.1990.sp003429.
21. Vinik A.I., Vinik E.J., Colberg S.R., Morrison S. Falls risk in older adults with type 2 diabetes. *Clin. Geriatr. Med.* 2015; 31 (1): 89–99. DOI: 10.1016/j.cger.2014.09.002.
22. Cornish J., Callon K.E., Bava U. et al. Effects of calcitonin, amylin, and calcitonin gene-related peptide on osteoclast development. *Bone J.* 2001; 29: 162–168. DOI: 10.1016/S8756-3282(01)00494-X.
23. Bala Y., Bui Q.M., Wang X.F. et al. Trabecular and cortical microstructure and fragility of the distal radius in women. *J. Bone Miner. Res.* 2015; 30 (4): 621–629. DOI: 10.1002/jbmr.2388.
24. Hewston P., Deshpande N. Falls and balance impairments in older adults with type 2 diabetes: thinking beyond diabetic peripheral neuropathy. *Can. J. Diabetes.* 2016; 40 (1): 6–9. DOI: 10.1016/j.jcjd.2015.08.005.
25. Yu E.W. Thomas B.J., Brown J.K., Finkelstein J.S. Defects in cortical microarchitecture among African-American women with type 2 diabetes. *Osteoporos. Int.* 2015; 26 (2): 673–679. DOI: 10.1007/s00198-014-2927-7.
26. Farlay D., Armas L.A., Gineyts E. et al. Nonenzymatic glycation and degree of mineralization are higher in bone from fractured patients with type 1 diabetes mellitus. *J. Bone Miner. Res.* 2016; 31 (1): 190–195. DOI: 10.1002/jbmr.2607.
27. Young A. *Amylin: physiology and pharmacology.* Amsterdam, London: Elsevier. 2005; 298 p.
28. Dhaliwal R., Cibula D., Ghosh C. et al. Bone quality assessment in type 2 diabetes mellitus. *Osteoporos. Int.* 2014; 25 (7): 1969–1973. DOI: 10.1007/s00198-014-2704-7.

**Правила для авторов —**

**на сайте «Казанского медицинского журнала»:**

**<http://journals.eco-vector.com/kazanmedj>**