



Остеопороз и кальциноз сосудов у больных сахарным диабетом 2 типа

Е.В. Доскина, к.м.н., Е.С. Ильина

Адрес для переписки: Елена Валерьевна Доскина, evd-evd20008@yandex.ru

Для цитирования: Доскина Е.В., Ильина Е.С. Остеопороз и кальциноз сосудов у больных сахарным диабетом 2 типа. Эффективная фармакотерапия. 2022; 18 (41): 24–30.

DOI 10.33978/2307-3586-2022-18-41-24-30

Кальциноз артерий – процесс, в основе которого лежат механизмы, регулирующие обмен кальция в организме, в частности механизмы роста и формирования костей.

В развитии кальциноза участвуют остеоопонтин, остеопротегерин, RANKL, фетуин А, костные морфогенетические белки. Все эти вещества вырабатываются в сосудистой стенке в процессе прогрессирования атеросклероза. Риск развития кальциноза коронарных артерий повышен у лиц с большим индексом массы тела, что характерно для пациентов с сахарным диабетом 2 типа, артериальной гипертензией, дислипидемией, нарушением толерантности к углеводам, то есть с компонентами метаболического синдрома, а также с наследственной предрасположенностью, хронической болезнью почек, высоким уровнем фибриногена и С-реактивного белка.

Как следствие, крайне важен комплексный подход к курации пациентов, своевременное назначение адекватной сахароснижающей, гиполипидемической, антирезорбтивной и симптоматической терапии.

Ключевые слова: сахарный диабет, остеопороз, кальциноз, золедроновая кислота

Сахарный диабет (СД) – актуальная проблема современного здравоохранения. Согласно данным Всемирной организации здравоохранения, патология занимает третье место среди причин инвалидизации и смерти после сердечно-сосудистых и онкологических заболеваний [1].

Основной причиной смерти пациентов с СД 2 типа являются сердечно-сосудистые заболевания. Известно, что уже на момент верификации диагноза более 50% из них страдают ишемической болезнью сердца. Течение ишемической болезни сердца зависит от многих факторов [2], основные среди них – длительность и компенсация СД (чаще декомпенсация), а также наличие или отсутствие тяжелых коморбидных состояний [3, 4]. При СД ведущим и наиболее значимым фактором, инициирующим как прямое, так и опосредованное повреждение сердечной мышцы, является гипергликемия. Она способствует поражению миокарда и усиливает отрицательное влияние других факторов сердечно-сосудистого риска [2, 5]. S. Naffner и соавт. еще в 1998 г. установили повышенную частоту встречаемости атеросклероза еще до клинической манифестации диабета [6, 7]. Необходимо отметить, что представ-

ленная R.A. DeFronzo и соавт. в 1992 г. модель развития сахарного диабета актуальна и в настоящее время (рис. 1).

В то же время пациенты с сердечно-сосудистыми заболеваниями находятся в группе риска развития СД 2 типа.

У взрослых проблема поздней диагностики и лечения СД связана с недостаточным уровнем профилактики сердечно-сосудистой патологии. Опаснейшими последствиями глобальной эпидемии СД, с одной стороны, являются его системные сосудистые осложнения – нефропатия, ретинопатия, поражение магистральных сосудов сердца, головного мозга, периферических сосудов нижних конечностей [1, 8], с другой – остеопороз и кальциноз.

Еще в 1999 г. Е.Л. Насонов предложил отнести к кальций-дефицитным состояниям сердечно-сосудистые заболевания (без четкого уточнения генеза), дегенеративные заболевания позвоночника и суставов, а также остеопороз, служащие наиболее частыми проявлениями инволютивной патологии. Во многом это обусловлено сходством патогенеза атеросклероза и остеопороза, при которых повре-



жденные моноцитарные клетки в одном случае дифференцируются в сосудистой стенке в макрофагоподобные пенные клетки, в другом – в остеокласты.

Эпидемиологические данные позволяют предположить, что возрастание частоты встречаемости остеопороза, эктопической кальцификации и атеросклероза у одних и тех же пациентов объясняется не только неспецифическими возрастными факторами, ассоциированными с независимым накоплением этих патологических состояний в пожилом возрасте. Вероятно, существует и общая патогенетическая основа указанных состояний.

Долгое время развитие кальциноза коронарных артерий представлялось пассивным дегенеративным процессом, конечной стадией атеросклероза, что подтверждалось корреляцией степени кальциноза с возрастом пациентов [9]. На сегодняшний день считается, что кальциноз артерий является активным процессом, в основе которого лежат механизмы, регулирующие обмен кальция в организме, в частности механизмы роста и формирования костей [10, 11]. При этом кальцинированное поражение артерий, приводящее к формированию вещества костной плотности, возможно только при наличии других факторов риска атеросклероза. И.В. Сергиенко и соавт. указали на то, что отложение кальция в атеросклеротических бляшках начинается на стадии формирования липидных полос и продолжается на всех остальных этапах атерогенеза [12].

Таким образом, атеросклероз рассматривается как хронический воспалительный процесс, индуцирующий остеогенную дифференцировку гладкомышечных клеток сосудов, приводящую к кальцинозу коронарных артерий. В свою очередь кальциноз может индуцировать воспалительные изменения, способствуя дальнейшему отложению кальция в атеросклеротических бляшках, то есть прогрессированию процесса [13].

В настоящее время выделяют два морфологических типа кальциноза коронарных артерий: атеросклеротическая кальцификация с преимущественным поражением интимы и кальциноз медиального слоя артерий. При первом типе происходит индукция остеогенной дифференциации гладкомышечных клеток сосудов медиаторами воспаления и липидами атеросклеротических бляшек [14]. Развитие кальциноза медиального слоя артерий ассоциировано с преклонным возрастом, диабетом и хроническим заболеванием почек. Ранее считавшийся доброкачественным процессом кальциноз медики повышает жесткость артерий, что увеличивает риск неблагоприятных сердечно-сосудистых событий [15]. В обоих случаях кальциноз коронарных артерий приводит к снижению эластичности стенки артерии, патологическим вазомоторным ответам и нарушению перфузии миокарда [16]. Это происходит на фоне других кардиальных изменений.

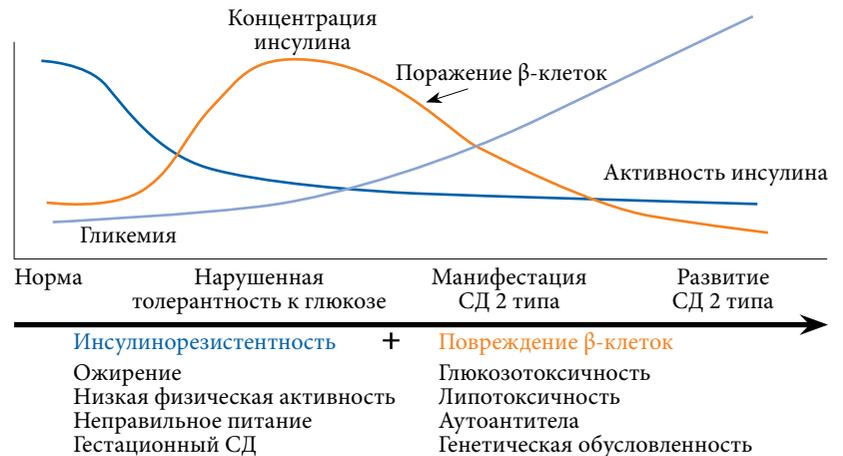


Рис. 1. Стадии развития СД 2 типа

В развитии кальциноза важную роль играют остеопонтин, остеопротегерин, RANKL, фетuin А, костные морфогенетические белки. Все эти вещества вырабатываются в сосудистой стенке при прогрессировании атеросклероза. В ряде исследований выявлена связь между уровнем остеопонтина и уровнем коронарного кальция, измеренного с помощью мультиспиральной компьютерной томографии [17–19]. Поэтому остеопонтин предложено рассматривать как независимый фактор риска возникновения сердечно-сосудистых событий. Показано, что остеопонтин и костный морфогенетический белок 7 определяют дифференциацию гладкомышечных клеток сосудов в остеобластоподобные клетки, которые в свою очередь индуцируют процессы отложения кальция в стенке сосудов [20, 21]. В то же время остеопротегерин, фетuin А, пирофосфаты и остеоонектин выступают в качестве ингибиторов сосудистой кальцификации [22–24].

Большинство исследователей считают, что основную роль в кальцификации атеросклеротических бляшек играют белки костного матрикса, функция которых регулируется индукторами и ингибиторами кальцификации (остеоонектином, остеоопонтином, остеопротегерином и др.). В норме между ними существует баланс. При его нарушении в сторону индукторов кальциноза может развиваться кальциноз коронарных артерий. Необходимо отметить, что точные механизмы действия и значение маркеров кальцификации находятся на стадии изучения.

В 1994 г. N.D. Wong и соавт. установили, что кальциноз коронарных артерий встречается более чем у 90% мужчин и более чем у 67% женщин старше 70 лет [25]. В 2019 г. в аналогичной работе F. Wang и соавт. показано, что развитие кальцинированных атеросклеротических бляшек в коронарных артериях чаще наблюдалось в возрасте 53 лет у мужчин и 62 лет у женщин. К 64 годам у мужчин и 73 годам у женщин встречаемость кальциноза коронарных артерий ККА достигала 75% [26].



Риск развития кальциноза коронарных артерий выше у лиц с увеличенным индексом массы тела, что характерно для пациентов с СД 2 типа, и артериальным давлением, дислипидемией, нарушением толерантности к углеводам, то есть с компонентами метаболического синдрома, а также с наследственной предрасположенностью, хронической болезнью почек, высоким уровнем фибриногена и повышенным уровнем С-реактивного белка [2, 27, 28]. Все это общепризнанные факторы риска развития атеросклероза. Важную роль также играют другие факторы, например курение [29].

Согласно результатам крупного исследования EPIC-Heidelberg, в которое были включены 24 тыс. человек в возрасте от 35 до 64 лет, употребление кальциевых добавок достоверно может увеличивать риск развития инфаркта миокарда [30]. Некоторые авторы сообщили об увеличении риска инфаркта миокарда при употреблении кальциевых добавок более чем 800 мг/сут [13]. Получены также противоположные данные. Так, употребление кальция с пищей не оказывало значительного влияния на кальциноз сосудов и сердечно-сосудистые события [31].

Важно напомнить, что медиальный кальциноз, или артериосклероз Менкеберга, – макроангиопатия, развивающаяся преимущественно на фоне сахарного диабета. Однако она может также быть лекарственно-индуцированной, например витамином D, варфарином.

Коронарный кальций служит маркером интенсивности коронарного атеросклероза. Установлено, что он является предиктором прогрессирования атеросклероза [32, 33]. Так, в исследовании P. Raggi и соавт. продемонстрировано, что у лиц с бессимптомным течением атеросклероза оценка коронарного кальция позволяла предсказать вероятность развития инфаркта миокарда в течение трех лет наблюдения. В то же время традиционные показатели липидного обмена оказались неэффективными в отношении прогнозирования сосудистых катастроф [34]. У пациентов с развившимся инфарктом миокарда в период наблюдения степень прогрессирования кальциноза коронарных артерий была значительно выше.

В ряде исследований выявлено, что костная и сосудистая ткани имеют ряд общих морфологических и молекулярных свойств. Сосудистый кальцинат состоит из тех же компонентов, что и костная ткань, – солей кальция, фосфатов, связанных с гидроксиапатитом, остеопонтина, костного морфогенного белка, матричного Gla-белка, коллагена I, остеоонектина, остеокальцина и др. [35]. К общим факторам риска развития остеопороза и сосудистых заболеваний помимо курения, сахарного диабета, почечной недостаточности следует отнести хроническое воспаление, оксидативный стресс, патологические состояния, которые ассоциируются с дефицитом эстрогенов, гиповитаминозы С, D, К [36].

Таким образом, в настоящее время актуальна концепция, в соответствии с которой сердечно-сосудистые заболевания и остеопороз связаны посредством маркеров, одновременно влияющих на сосудистые и костные клетки [37].

Доказано, что скорость снижения костной массы пропорциональна степени прогрессирования атеросклеротического процесса [38–40].

Вместе с тем существует мнение, что данная закономерность характерна только для женщин пожилого возраста. Так, С.М. Kammerer и соавт. отметили, что только у женщин старшей возрастной группы имела место корреляция минеральной плотности костной ткани с изменениями сосудистой стенки сонных артерий [41]. У более молодых получены противоположные данные. С помощью электронно-лучевой компьютерной томографии выявлена связь между снижением минеральной плотности костной ткани в позвоночнике, проксимальном отделе бедренной кости и увеличением содержания кальция в коронарных артериях [36]. Показано, что низкая минеральная плотность кости у пожилых является независимым и более важным фактором риска сердечно-сосудистой смерти, чем такие компоненты метаболического синдрома, как повышенные артериальное давление и уровень холестерина в крови [31].

Оксидативный стресс ингибирует дифференциацию остеобластов кости и стромальных клеток костного мозга. Такой ответ на оксидативный стресс отчасти объясняет кальцификацию сосудов и дефект кальцификации кости. Через оксидативный стресс реализуется воздействие и воспалительных медиаторов, например фактора некроза опухоли α , который дозозависимым образом влияет на сосудистую кальцификацию [14].

Таким образом, крайне важен комплексный подход к курации пациентов, своевременное и как можно более раннее назначение адекватной сахароснижающей, гиполипидемической, антирезорбтивной и симптоматической терапии.

Наибольшее число исследований было выполнено с бисфосфонатами (БФ). Эффективность БФ в замедлении потери костной массы и предотвращении риска переломов доказана в многочисленных рандомизированных контролируемых исследованиях, поэтому они наиболее часто используются для лечения остеопороза, а алендронат считается золотым стандартом терапии остеопороза [42].

Бисфосфонаты – это синтетические аналоги пирофосфатов, природных ингибиторов костной минерализации. Их структура сходна со структурой костного минерала гидроксиапатита, что определяет устойчивость препаратов этой группы к химическому и ферментативному гидролизу и способность адсорбироваться на поверхности гидроксиапатитных кристаллов, препятствуя их росту. Структура различных бисфосфонатов представлена на рис. 2.



Прирост минеральной плотности кости при применении БФ обусловлен их способностью восстанавливать положительный баланс между процессами ремоделирования: формированием и резорбцией, которую они подавляют посредством прямого воздействия на остеокласты. БФ нарушают функциональную активность остеокластов и индуцируют апоптоз.

Способы воздействия БФ на остеокластогенез определяет строение их молекулы (присутствие в структуре атома азота или аминогруппы). Так, не содержащие аминогруппу препараты (этидронат, клондронат, тилудронат) превращаются в аденозин-5'-(β,γ-дихлорометил) трифосфат (аналог аденозинтрифосфата), который, проникая в остеокласты, нарушает их функциональную активность и снижает жизнеспособность [43]. Присутствие в структуре БФ азота или аминогруппы значительно увеличивает их антирезорбтивную активность за счет воздействия на каскад мевалонатного пути биосинтеза холестерина (рис. 3), являющегося также точкой приложения статинов – препаратов, применяемых для лечения гиперхолестеринемии. Биосинтез холестерина происходит в несколько этапов. Сначала 3-гидрокси-3-метилглутарил коэнзим А (ГМГ-КоА) под влиянием ГМГ-КоА-редуктазы превращается в мевалонат. Этот этап подавляется статинами. Далее мевалонат трансформируется в геранилпирофосфат, а затем в фарнезилпирофосфат при участии фарнезилпирофосфатсинтетазы – ключевого фермента, регулирующего клеточные процессы, необходимые для функционирования и выживаемости остеокластов. БФ непосредственно подавляют активность этого фермента [44]. В завершение образуется сквален и, наконец, холестерин.

Установлено, что эффективно воздействовать на остеокластогенез путем активизации апоптоза остеокластов *in vitro* в равной степени способны как БФ, так и статины [45].

Проводились исследования в отношении влияния БФ на развитие и снижение прогрессирования атеросклероза.

Механизмы действия БФ на сосудистую стенку оценены в экспериментальных исследованиях. Показано, что препараты способны аккумулироваться в интиме или меди независимо от наличия атеросклеротического повреждения из-за высокого сродства с гидроксипатитом. БФ тормозят формирование пенных клеток, блокируют кальциевые каналы гладкомышечных клеток артерий, уменьшая перегрузку клетки кальцием [46]. У кроликов с гипохолестеринемией и установленными стентами в подвздошной артерии введение липосомного клондроната или алендроната приводило к значительному уменьшению количества моноцитов и макрофагов, а также к подавлению гиперплазии неоинтимы вблизи стента [47]. Дозозависимое влияние БФ на пролиферацию, адгезию, миграцию и микроструктуру гладкомышечных клеток было выявлено у крыс при введении золедроновой кислоты [48]. В более позднем исследовании было оценено влияние золедроновой кислоты на фибро-

бласты – клетки, которые играют ключевую роль в неоинтимальной гиперплазии и ремоделировании сосудов [49]. Показано, что типичная морфология фибробластных клеток изменялась после воздействия золедроната: культивируемые фибробласты дозозависимо ингибировали пролиферацию клеток вследствие остановки клеточного цикла в S-фазе.

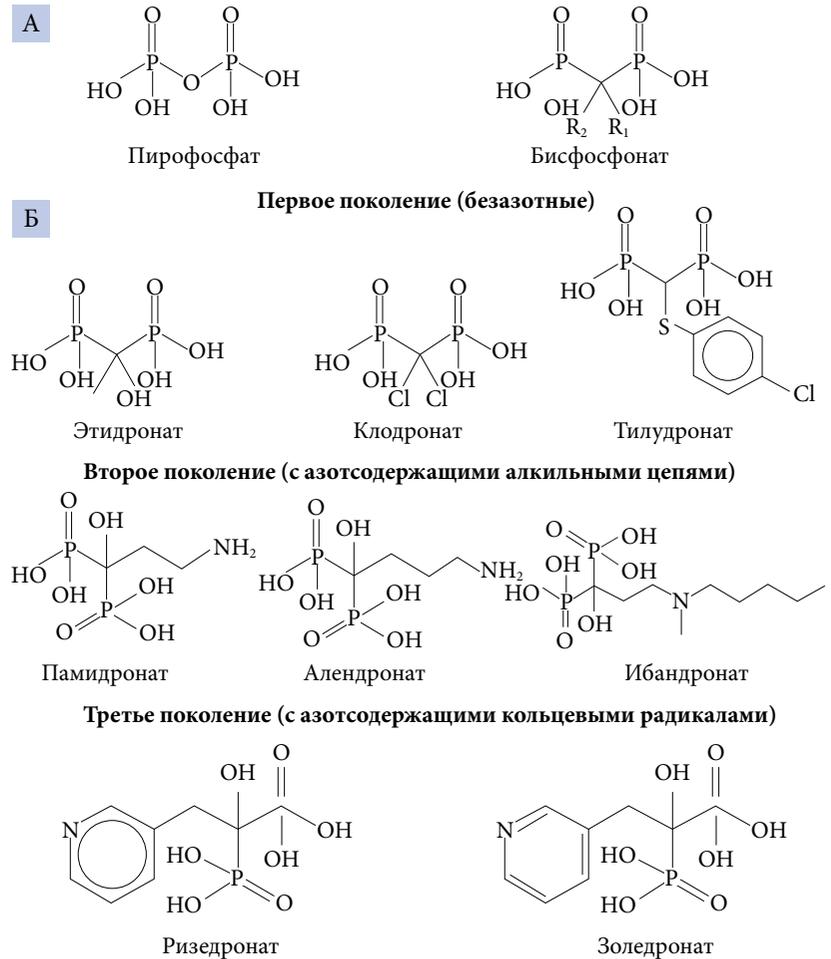


Рис. 2. Молекулярная структура пирофосфата и бисфосфоната (А) и структурные формулы разных поколений бисфосфонатов (Б)

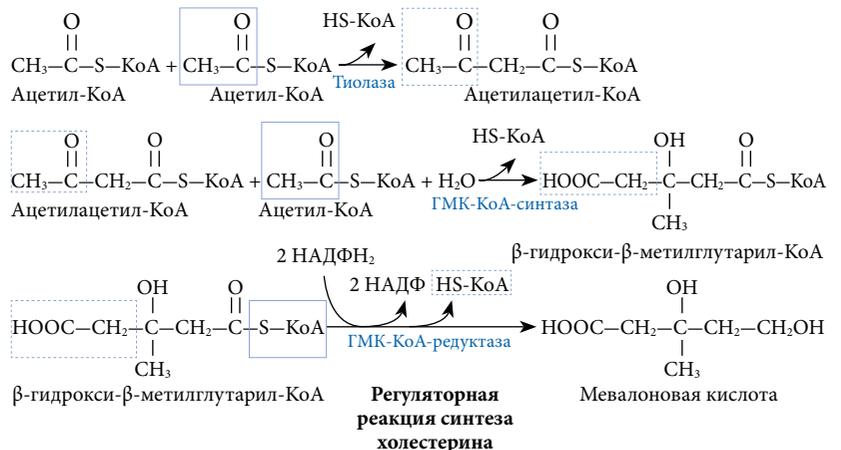


Рис. 3. Синтез холестерина



Активность миграции клеток зависела от дозы золедроната [49, 50]. Это можно рассматривать как класс-эффект препаратов золедроновой кислоты в дозе 5 мг/100 мл, применяемой для лечения остеопороза. Бисфосфонаты были обнаружены в кальцинированных атеросклеротических бляшках у животных [49, 51]. Накопление БФ в артериях, пораженных атеросклерозом, объясняют их связью с кальцифицированным атероматозным поражением из-за высокого сродства с гидроксипатитом и кальцием. Однако в ряде исследований БФ (этидронат и памидронат) были выявлены в высоких концентрациях и в не пораженных атеросклерозом сосудах, в частности в аорте у мышей и артериях молочной железы человека [52]. Эффект накопления БФ в здоровых сосудах может быть следствием подавления атерогенеза на раннем этапе.

При изучении влияния на толщину комплекса «интима – медиа» сонной артерии и на показатели липидного обмена двух БФ, применяемых внутривенно, – золедроната (5 мг один в год) и ибандроната (3 мл один раз в три месяца) установлено, что через год от начала терапии его толщина уменьшилась в обеих группах. Однако статистическая значимость различий была достигнута лишь в группе золедроновой кислоты. В обеих группах также было отмечено повышение уровня холестерина липопротеинов высокой плотности и его соотношения с уровнем холестерина липопротеинов низкой плотности ($p < 0,01$). Снижение уровня холестерина липопротеинов низкой плотности также наблюдалось в обеих группах. Однако статистическая значимость была достигнута только в группе золедроновой кислоты ($p < 0,05$). В обеих группах отмечалось статистически значимое снижение уровня фактора роста фибробластов 23, а также повышение уровня склеростина, более выраженное в группе золедроновой кислоты [53].

Ассоциация приема азотсодержащих бисфосфонатов (алендроната, ризедроната, ибандроната, золедроната (см. рис. 2)) с кальцификацией аортального и митрального клапанов, грудного отдела аорты, коронарных артерий, диагностированной при помощи

компьютерной томографии, была изучена в крупном исследовании MESA. В одной из ветвей исследования у 3710 женщин, стратифицированных по возрасту, после поправок на демографические данные, индекс массы тела, уровень холестерина, статус курения, наличие сахарного диабета, артериальной гипертензии, прием менопаузальной гормональной терапии, а также терапии антигипертензивными (ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента) и гиполипидемическими (статины) препаратами, применение БФ привело к снижению частоты сердечно-сосудистой кальцификации у пациенток 65 лет и старше. Однако у женщин моложе 65 лет подбного эффекта отмечено не было. Разницу в действии у относительно молодых и пожилых женщин авторы исследования объясняли более длительным приемом препаратов пожилыми и необходимостью длительной терапии для проявления антиатеросклеротического эффекта БФ [54].

Анализ результатов исследований 2000–2014 гг., проведенный С. Caffarelli и соавт., свидетельствует о положительном влиянии БФ на течение как атеросклероза, так и медикальциноза с указанием на возможную роль различных цитокинов, в том числе остеопротегерина [55].

Применение золедроновой кислоты в дозе 5 мг/100 мл эффективно для лечения остеопороза, профилактики остеопоротических переломов и предотвращения кальцификации сосудов.

На сегодняшний день на фармацевтическом рынке представлены как оригинальные препараты золедроновой кислоты, так и их дженерики (Остеостатикс раствор для инфузий 5 мг/100 мл рег. № ЛП 005585 от 13.06.2019, ООО «Фарм-Синтез», Россия).

Суммируя влияние БФ на сосудистую стенку, продемонстрированное в экспериментальных исследованиях, можно заключить, что они оказывают как прямое, так и не прямое воздействие, связанное со снижением костной резорбции, уменьшением элиминации кальция из костной ткани и депонированием его в сосудистой стенке, подавлением воспаления в атеросклеротических бляшках и ее стабилизацией.

Литература

1. <https://www.who.int/ru/news/item/09-12-2020-who-reveals-leading-causes-of-death-and-disability-world-wide-2000-2019>. Дата доступа 27.11.2022.
2. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом / под ред. И.И. Дедова, М.В. Шестаковой, А.Ю. Майорова. 10-й выпуск, доп. М., 2021.
3. Htay T., Soe K., Lopez-Perez A., et al. Mortality and cardiovascular disease in type 1 and type 2 diabetes. *Curr. Cardiol. Rep.* 2019; 21 (6): 45.
4. Caussy C., Aubin A., Loomba R. The relationship between type 2 diabetes, nafld, and cardiovascular risk. *Curr. Diab. Rep.* 2021; 21 (5): 15.
5. Аметов А.С., Демидова Т.Ю., Косых С.А. Синтез оксида азота в эндотелии сосудов у больных СД 2-го типа. *Клиническая медицина.* 2005; 28: 62–68.
6. Haffner S.M., Lehto S., Ronnema T. et al. Mortality from coronary heart disease in subjects with type 2 diabetes and in nondiabetic subjects with and without prior myocardial infarction. *N. Engl. J. Med.* 1998; 339 (4): 229–234.
7. Haffner S.M., Stern M.P., Hazuda H. Cardiovascular risk factors in confirmed prediabetic individuals. Does the clock for coronary heart disease start ticking before the onset of clinical diabetes? *JAMA.* 1990; 263 (21): 2893–2898.



8. Сергиенко И.В., Аншелес А.А., Халимов Ю.Ш. и др. Кардиологические аспекты сахарного диабета 2 типа. М.: Перо, 2018.
9. Abedin M., Tintut Y., Demer L.L., et al. Vascular calcification: mechanisms and clinical ramifications. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2004; 24 (7): 1161–1170.
10. Leopold J.A. Vascular calcification: mechanisms of vascular smooth muscle cell calcification. *Trends Cardiovasc. Med.* 2015; 25 (4): 267–274.
11. Wu M., Liu Y., Zhong C., et al. Osteoporosis was associated with severe abdominal aortic calcification based on a cross-sectional study. *Arch. Osteoporos.* 2021; 16 (1): 79.
12. Сергиенко И.В., Аншелес А.А., Кухарчук В.В. Атеросклероз и дислипидемии: современные теории патогенеза, диагностики и лечения: монография. М.: ПатиСС, 2017.
13. Lui W., Zhang Y., Yu C.M., et al. Current understanding of coronary artery calcification. *J. Geriatr. Cardiol.* 2015; 12 (6): 668–675.
14. Johnson R.C., Leopold J.A., Loscalzo J. Vascular calcification: pathobiological mechanisms and clinical implications. *Circ. Res.* 2006; 99 (10): 1044–1059.
15. Kalra S.S., Shanahan C.M. Vascular calcification and hypertension: cause and effect. *Ann. Med.* 2012; 44 (1): 85–92.
16. Wang L., Jerosch-Herold M., Jacobs D.R., et al. Coronary artery calcification and myocardial perfusion in asymptomatic adults: the MESA (Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis). *J. Am. Coll. Cardiol.* 2006; 48 (5): 1018–1026.
17. Uz O., Kardeşoğlu E., Yiğiner O., et al. The relationship between coronary calcification and the metabolic markers of osteopontin, fetuin-A, and visfatin. *Turk. Kardiyol. Dern. Ars.* 2009; 37 (6): 397–402.
18. Minoretti P., Falcone C., Calcagnino M., et al. Prognostic significance of plasma osteopontin levels in patients with chronic stable angina. *Eur. Heart J.* 2006; 27 (7): 802–807.
19. Ohmori R., Momiyama Y., Taniguchi H., et al. Plasma osteopontin levels are associated with the presence and extent of coronary artery disease. *Atherosclerosis.* 2003; 170 (2): 333–337.
20. Shao J.S., Cai J., Towler D.A. Molecular mechanisms of vascular calcification: lessons learned from the aorta. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2006; 26 (7): 1423–1430.
21. Dorai H., Vukicevic S., Sampath T.K. Bone morphogenetic protein-7 (osteogenic protein-1) inhibits smooth muscle cell proliferation and stimulates the expression of markers that are characteristic of SMC phenotype in vitro. *J. Cell. Physiol.* 2000; 184 (1): 37–45.
22. Габбасов З.А., Агапов А.А., Сабурова О.С. и др. Циркулирующие стромальные остеонектин-положительные клетки-предшественники и стенозирующий атеросклероз коронарных артерий. *Кардиологический вестник.* 2006; 1 (1): 10–13.
23. Гагарина Н.В., Синицын В.Е., Терновой С.К. Кальциноз коронарных артерий: методы диагностики, клинические результаты, практическая значимость. *Медицинская визуализация.* 2000; 3: 23–28.
24. Дрыгина Л.Б., Корсакова Н.Е. Роль белков костного матрикса в регуляции сосудистой кальцификации. *Клинико-лабораторный консилиум.* 2009; 5 (30): 14–20.
25. Wong N.D., Kouwabunpat D., Vo A.N., et al. Coronary calcium and atherosclerosis by ultrafast computed tomography in asymptomatic men and women: relation to age and risk factors. *Am. Heart J.* 1994; 127 (2): 422–430.
26. Wang F., Rozanski A., Dey D., et al. Age- and gender-adjusted percentiles for number of calcified plaques in coronary artery calcium scanning. *J. Cardiovasc. Comput. Tomogr.* 2019; 13 (6): 319–324.
27. Kronmal R.A., McClelland R.L., Detrano R., et al. Risk factors for the progression of coronary artery calcification in asymptomatic subjects: results from the multi-ethnic study of atherosclerosis (MESA). *Circulation.* 2007; 115 (21): 2722–2730.
28. Petrova N.L., Shanahan C.M. Neuropathy and the vascular-bone axis in diabetes: lessons from Charcot osteoarthropathy. *Osteoporos. Int.* 2014; 25 (4): 1197–1207.
29. Van Dort M.J., Driessen J.H.M., Geusens P., et al. Association between vertebral fractures and coronary artery calcification in current and former smokers in the ECLIPSE cohort. *Osteoporos. Int.* 2020; 31 (2): 297–305.
30. Li K., Kaaks R., Linseisen J., Rohrmann S. Associations of dietary calcium intake and calcium supplementation with myocardial infarction and stroke risk and overall cardiovascular mortality in the Heidelberg cohort of the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition study (EPIC-Heidelberg). *Heart.* 2012; 98 (12): 920–925.
31. Spence L.A., Weaver C.M. Calcium intake, vascular calcification, and vascular disease. *Nutr. Rev.* 2013; 71 (1): 15–22.
32. Folsom A.R., Kronmal R.A., Detrano R.C., et al. Coronary artery calcification compared with carotid intima-media thickness in the prediction of cardiovascular disease incidence: the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA). *Arch. Intern. Med.* 2008; 168 (12): 1333–1339.
33. Shemesh J., Morag-Koren N., Goldbourt U., et al. Coronary calcium by spiral computed tomography predicts cardiovascular events in high-risk hypertensive patients. *J. Hypertens.* 2004; 22 (3): 605–610.
34. Raggi P., Callister T.Q., Shaw L.J. Progression of coronary artery calcium and risk of first myocardial infarction in patients receiving cholesterol-lowering therapy. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2004; 24 (7): 1272–1277.
35. Гельцер Б.И., Кочеткова Е.А., Семисостова Е.Ф. и др. Атеросклероз и остеопороз: общий взгляд на проблему. *Терапевтический архив.* 2006; 10: 81–85.



36. Hofbauer L.C., Brueck C.C., Shanahan C.M., et al. Vascular calcification and osteoporosis – from clinical observation towards molecular understanding. *Osteoporos. Int.* 2007; 18 (3): 251–259.
37. Mody N., Tintut Y., Radcliff K., Demer L.L. Vascular calcification and its relation to bone calcification: possible underlying mechanisms. *J. Nucl. Cardiol.* 2003; 10 (2): 177–183.
38. Kiel D.P., Kauppila L.I., Cupples L.A., et al. Bone loss and the progression of abdominal aortic calcification over a 25 year period: the Framingham Heart Study. *Calcif. Tissue Int.* 2001; 68 (5): 271–276.
39. Hak A.E., Pols H.A., van Hemert A.M., et al. Progression of aortic calcification is associated with metacarpal bone loss during menopause: a population-based longitudinal study. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2000; 20 (8): 1926–1931.
40. Bagger Y.Z., Tanko L.B., Alexandersen P., et al. Radiographic measure of aorta calcification is a site-specific predictor of bone loss and fracture risk at the hip. *J. Intern. Med.* 2006; 259 (6): 598–605.
41. Kammerer C.M., Dualan A.A., Samollow P.B., et al. Bone mineral density, carotid artery intimal medial thickness, and the vitamin D receptor BsmI polymorphism in Mexican American women. *Calcif. Tissue Int.* 2004; 75 (4): 292–298.
42. Kanis J.A., Burlet N., Cooper C., et al. European guidance for the diagnosis and management of osteoporosis in postmenopausal women. *Osteoporos. Int.* 2019; 30 (1): 3–44.
43. Frith J.C., Mönkkönen J., Blackburn G., et al. Clodronate and liposome-encapsulated clodronate are metabolized to atoxic ATP analog, adenosine 5'-(beta, gamma-dichloromethylene) triphosphate, by mammalian cells in vitro. *J. Bone Miner. Res.* 1997; 12 (9): 1358–1367.
44. Ridley A.J., Hall A. The small GTP-binding protein who regulates the assembly of focal adhesions and actin stress fibers in response to growth factors. *Cell.* 1992; 70 (3): 389–399.
45. Van Beek E., Pieterman E., Cohen L., et al. Farnesyl pyrophosphate synthase is the molecular target of nitrogen-containing bisphosphonates. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 1999; 264 (1): 108–111.
46. Bevilacqua M., Dominguez L.J., Rosini S., Barbaggio M. Bisphosphonates and atherosclerosis: why? *Lupus.* 2005; 14 (9): 773–779.
47. Danenberg H.D., Golomb G., Groothuis A., et al. Liposomal alendronate inhibits systemic innate immunity and reduces intest neointimal hyperplasia in rabbits. *Circulation.* 2003; 108 (22): 2798–2804.
48. Wu L., Zhu L., Shi W.H., et al. Zoledronate inhibits the proliferation, adhesion and migration of vascular smooth muscle cells. *Eur. J. Pharmacol.* 2009; 602 (1): 124–131.
49. Zhao Z., Shen W., Zhu H., et al. Zoledronate inhibits fibroblasts proliferation and activation via targeting TGF- β signaling pathway. *Drug Des. Devel. Ther.* 2018; 12: 3021–3031.
50. Billington E.O., Reid I.R. Benefits of bisphosphonate therapy: beyond the skeleton. *Curr. Osteoporos. Rep.* 2020; 18 (5): 587–596.
51. Myers D.T., Karvelis K.C. Incidental detection of calcified dialysis graft on Tc-99m MDP bone scan. *Clin. Nucl. Med.* 1998; 23 (3): 173–174.
52. Ylitalo R., Kalliovalkama J., Wu X., et al. Accumulation of bisphosphonates in human artery and their effects on human and rat arterial function in vitro. *Pharmacol. Toxicol.* 1998; 83 (3): 125–131.
53. Gonnelli S., Caffarelli C., Tanzilli L., et al. Effects of intravenous zoledronate and ibandronate on carotid intima-media thickness, lipids and FGF-23 in postmenopausal osteoporotic women. *Bone.* 2014; 61: 27–32.
54. Elmariah S., Delaney J.A., O'Brien K.D., et al. Bisphosphonate use and prevalence of valvular and vascular calcification in women. MESA (The Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis). *J. Am. Coll. Cardiol.* 2010; 56 (21): 1752–1759.
55. Caffarelli C., Montagnani A., Nuti R., Gonnelli S. Bisphosphonates, atherosclerosis and vascular calcification: update and systematic review of clinical studies. *Clin. Interv. Aging.* 2017; 12: 1819–1828.

Osteoporosis and Vascular Calcification in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus

Ye.V. Doskina, PhD, Ye.S. Ilina

Russian Medical Academy for Continuing Professional Education

Contact person: Yelena V. Doskina, evd-evd20008@yandex.ru

Calcification of the arteries is an active process, which is based on the mechanisms that regulate the exchange of calcium in the body, in particular, the mechanisms of growth and formation of bones. Osteopontin, osteoprotegerin, RANKL, fetuin A, bone morphogenetic proteins play a role in the development of calcification. All these substances are produced in the vascular wall during the progression of atherosclerosis. There is a high risk of coronary artery calcification in people with a high body mass index (which is typical for patients with type 2 diabetes mellitus), high blood pressure, dyslipidemia, impaired carbohydrate tolerance – components of the metabolic syndrome, as well as family predisposition, chronic kidney disease, high levels of fibrinogen and increased levels of C-reactive protein. It is extremely important to take an integrated approach in the curation of patients, timely early appointment of adequate hypoglycemic, hypolipidemic, antiresorptive and symptomatic therapy.

Key words: diabetes mellitus, osteoporosis, calcinosis, zoledronic acid

ОСТЕОСТАТИКС^{1,2}

золедроновая кислота 5 мг

СТАРТ НОВЫХ ВОЗМОЖНОСТЕЙ ЛЕЧЕНИЯ И ПРОФИЛАКТИКИ

ОСТЕОПОРОЗА

ХРУП КРЕПКОСТЬ



- **НАДЕЖНЫЙ КОНТРОЛЬ ОСТЕОПОРОЗА:**
высокая антирезорбтивная активность
- **УДОБСТВО ПРИМЕНЕНИЯ:**
1 инфузия в год

ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ:

- Постменопаузальный остеопороз (для снижения риска переломов бедренной кости, позвонков и внепозвоночных переломов, для увеличения минеральной плотности кости)
- Профилактика последующих (новых) остеопоротических переломов у мужчин и женщин с переломами проксимального отдела бедренной кости
- Остеопороз у мужчин
- Профилактика и лечение остеопороза, вызванного применением глюкокортикостероидов
- Профилактика постменопаузального остеопороза (у пациенток с остеопенией)
- Костная болезнь Педжета



ООО «Фарм-Синтез»

249010, Калужская область,
г. Боровск, ул. Московская, д.30,
Тел.: (4842) 92-24-10

¹ Регистрационное удостоверение №ЛП-005585
² Информация для специалистов здравоохранения