



¹Эндокринологический диспансер №1 Департамента здравоохранения г. Москвы

²Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова

Минерально-костные нарушения у пациентов с сахарным диабетом и хронической болезнью почек

М.С. Новикова¹, Т.Е. Руденко², О.М. Котяшкова¹, М.Б. Анциферов¹

Адрес для переписки: Мария Сергеевна Новикова, citrus7474@mail.ru

В статье обсуждается роль минерально-костных нарушений у пациентов с сахарным диабетом и хронической болезнью почек. Отмечается, что эти пациенты подвержены риску развития более ранних и тяжелых нарушений минерально-костного обмена. Подчеркивается необходимость внедрения новых методов диагностики ранних минерально-костных нарушений и проведения терапии, направленной на снижение риска сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности.

Ключевые слова: хроническая болезнь почек, сахарный диабет, минерально-костные нарушения, сердечно-сосудистая заболеваемость

Введение

В настоящее время во всех странах наблюдается рост заболеваемости сахарным диабетом (СД) и хронической болезнью почек (ХБП), которые часто сопутствуют друг другу [1–4]. Всего в мире насчитывается около 366 млн человек, страдающих СД. Подсчитано, что

к 2030 г. число таких больных возрастет до 552 млн [5–7].

СД является ведущей причиной хронической почечной недостаточности (ХПН). Так, в США в 2005 г. СД было обусловлено 44% новых случаев ХПН [8]. По данным Национального института сахарного диабета, болезней пи-

щеварительной системы и почек США (National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Disease), количество пациентов, получающих заместительную почечную терапию, в 12 раз выше среди больных СД, чем среди лиц без СД (133 на 100 тыс. населения и 11 на 100 тыс. населения соответственно) [9]. В 2003 г. в Японии было зарегистрировано более 237 тыс. пациентов, получающих заместительную почечную терапию, 41% из них составили больные с диабетической нефропатией на стадии ХПН [10].

Известно, что около 45% больных ХПН умирают, прежде чем начата заместительная почечная терапия [11]. В случае сочетанной патологии (ХБП и СД) этот показатель может быть гораздо выше. Выживаемость больных ХПН также зависит от наличия сер-



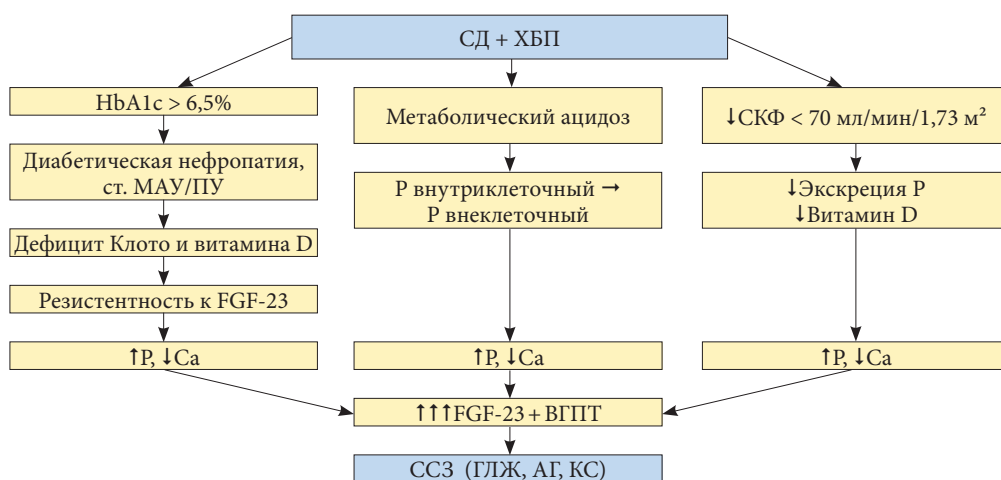
дечно-сосудистых заболеваний [2, 3, 12], которые являются основной причиной смерти в этой группе пациентов [1–3, 11, 12].

Минерально-костные нарушения у пациентов с ХБП и СД

К сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности среди пациентов с СД и ХБП могут привести минерально-костные нарушения [13] – системные нарушения минерального и костного метаболизма, обусловленные снижением почечной функции. Упрощенная схема развития минерально-костных нарушений у пациентов ХБП и СД представлена на рисунке 1. Минерально-костные нарушения при ХБП – термин, утвержденный Инициативой по улучшению глобальных исходов заболеваний почек (Kidney Disease: Improving Global Outcomes, KDIGO). Новый термин заменил старое определение почечной остеодистрофии, которое не охватывало весь комплекс взаимодействий между Ca, P, паратиреоидным гормоном (ПТГ) и витамином D, нарушением костного метаболизма, минерализацией, объемом, линейным ростом или силой и кальцификацией сосудов и других мягких тканей [14, 15]. Минерально-костные нарушения у пациентов с ХБП определяют уже при скорости клубочковой фильтрации менее 70 мл/мин/1,73 м² (II стадия ХБП) [16]. Эти нарушения могут приводить к развитию вторичного гиперпаратиреоза в результате ухудшения функции почек.

Костный метаболизм

Кость – орган-мишень многочисленных изменений, вызванных нарушением функции почек. В костях сосуществуют два основных процесса: резорбция и формирование ткани, направленные на поддержание гомеостаза кальция и фосфора, а также устранение микроповреждений кости и формирование скелета. Изменения костного метаболизма в патогенезе минерально-костных нарушений у пациентов с ХБП и СД обусловлены:



АГ – артериальная гипертензия, ВГПТ – вторичный гиперпаратиреоз, ГЛЖ – гипертрофия левого желудочка, КС – кальцификация сосудов, МАУ – микроальбуминурия, ПУ – протеинурия, СД – сахарный диабет, СКФ – скорость клубочковой фильтрации, ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания, FGF-23 – фактор роста фибробластов 23.

Рис. 1. Развитие минерально-костных нарушений у пациентов с ХБП и сахарным диабетом

- нарушением депонирования P и Ca;
- нарушениями метаболизма глюкозы [17];
- действием инсулиноподобных факторов роста 1 и 2 типа;
- поддержанием кислотно-щелочного баланса путем абсорбции и высвобождения щелочных солей – буферов против изменения pH;
- накоплением ряда металлов (например, при применении соединений Al для гемодиализа в прошлом);
- эндокринной функцией – синтезом фактора роста фибробластов 23 (fibroblast growth factor-23, FGF-23), снижающего реабсорбцию фосфата почками [18], синтезом остеокальцина. Остеокальцин способствует регуляции гликемии, уменьшению висцеральных жировых отложений, повышению секреции и числа инсулинпродуцирующих клеток и чувствительности к инсулину [19].

Для минерально-костных нарушений при ХБП характерно несколько типов поражения скелета: с высоким обменом (высокий уровень ПТГ, с гиперактивными клетками кости и избыточной костной резорбцией), низким обменом (нормальный или низкий

уровень ПТГ, адинамическая кость, небольшая активность клеток кости или ее отсутствие), смешанным обменом (черты обоих вышеуказанных типов без корреляции с уровнем ПТГ), остеопороз (наиболее часто у пожилых больных СД или как осложнение терапии кортикостероидами) и остеомалация [15].

Фосфор

Начиная со II стадии ХБП при скорости клубочковой фильтрации менее 70 мл/мин/1,73 м² [16] уменьшается экскреция фосфора почками. Это приводит к гиперфосфатемии (сывороточный P > 4,6 мг/дл), ингибированию 1-альфа-гидроксилазы и в дальнейшем к невозможности превращения витамина D в его активный метаболит – кальцитриол – в проксимальных почечных канальцах. Высокий уровень фосфора индуцирует повышение уровня FGF-23, синтезируемого остеocytes, который оказывает фосфатурический эффект [18, 20], уменьшает всасывание фосфора в кишечнике, прямо воздействует на паращитовидные железы, стимулируя секрецию ПТГ, и подавляет образование кальцитриола, являясь его прямым антагонистом [21].



Уровень фосфора у пациентов с СД может быть повышен также из-за метаболического ацидоза и выраженного дефицита инсулина (гипергликемии), что обуславливает перемещение внутриклеточного фосфора во внеклеточную жидкость [22–24]. Гиперфосфатемия, которая запускает «порочный круг», связывающий все компоненты минерально-костных нарушений у пациентов с ХБП [25], повышение FGF-23 и ПТГ, кальцификацию сосудов [26, 27], признана независимым фактором риска сердечно-сосудистых заболеваний [28].

Кальций

Гомеостаз кальция является результатом равновесия следующих процессов: кишечного всасывания, обмена в костях, реабсорбции и выведения почками. Эти процессы регулируются ПТГ и кальцитриолом, которые повышают уровень Са в крови.

Гипокальциемия характерна для пациентов с ХБП, особенно при СКФ менее 20 мл/мин/1,73м². Гипокальциемия индуцирует секрецию ПТГ, который повышает уровень циркулирующего Са. ПТГ стимулирует активность остеокластов с высвобождением Са и влияет на активный витамин D, усиливая всасывание Са в кишечнике и реабсорбцию в почках [15, 16, 29].

Обмены кальция и фосфора тесно взаимосвязаны, поэтому для выявления минерально-костных нарушений у пациентов с ХБП рассматривается значение произведения Са × Р, но не уровни Са или Р в отдельности. У пациентов, получающих лечение диализом, произведение Са × Р должно быть < 5,5 ммоль²/л². Более высокие значения прямо коррелируют с кальцификацией митрального клапана и сосудов [27, 29]. В крупном европейском исследовании было показано, что уровень общего Са > 2,75 ммоль/л и уровень Р > 1,78 ммоль/л повышает риск смерти на 70% и 32% соответственно. В то же время гипокальциемия не сопровожда-

лась повышением частоты смертей [30].

Применение кальция и/или витамина D может улучшать показатели гликемии, уровень инсулина в крови и предупредить развитие СД. Проведенный метаанализ показал, что терапия витамином D и/или кальцием играет определенную роль в профилактике СД 2 типа, но только в группах высокого риска (с нарушенной толерантностью к глюкозе) [31].

Витамин D

Витамин D – прогормон, получаемый с пищей (10–20%) или синтезируемый в коже (воздействие ультрафиолета преобразует 7-десоксихолеsterol в холекальциферол – витамин D₃). Витамин D₃ проходит активацию в два этапа. Первый – в печени через 25-гидроксилирование с образованием 25-гидроксивитамина D, второй – в почках через 1-альфа-гидроксилирование с образованием активного метаболита 1,25-дигидроксивитамина D, или кальцитриола. Небольшое количество кальцитриола может быть получено через альтернативный путь, так как 1-альфа-гидроксилирование происходит во многих других органах (легких, толстой кишке, молочной железе или простате). Оптимальными значениями сывороточного 25-гидроксивитамина D признаны 40–80 нг/мл [32].

При диабетической нефропатии снижение уровня витамина D может быть обусловлено микро- и макроальбуминурией, протеинурией (почечные потери белка, связывающего витамин D), однако патогенез гиповитаминоза D до конца не ясен [33, 34].

Дефицит витамина D характерен для пациентов с ХБП и приводит к низкому всасыванию кальция в кишечнике, гипокальциемии и увеличению секреции ПТГ с развитием вторичного гиперпаратиреоза, который является независимым фактором риска смерти у пациентов с ХБП [2, 3].

Терапия витамином D направлена на коррекцию гипокальци-

емии и уменьшает проявления вторичного гиперпаратиреоза, но может осложниться гиперкальциемией и гиперфосфатемией за счет увеличения интестинального всасывания Са и Р, так как гиперкальциемия и гиперфосфатемия прямо коррелируют с кальцификацией сосудов [35]. В этой связи лечение витамином D должно проводиться под систематическим контролем уровня витаминов D, Са, Р и ПТГ.

Несмотря на то что кальцитриол опосредованно регулирует жесткость артериальной стенки, а высокое артериальное давление оказывает влияние на процессы кальцификации сосудов и сердечно-сосудистые осложнения, витамин D, согласно результатам метаанализа, не является независимым фактором риска сердечно-сосудистых заболеваний [36].

Парикальцитол – селективный агонист рецепторов витамина D – обладает плейотропным эффектом кальцитриола, и его применение ассоциировано с более выраженным подавлением секреции ПТГ, ингибированием синтеза ренина (уменьшением активности ренин-ангиотензин-альдостероновой системы и, как следствие, замедлением прогрессирования диабетической нефропатии), снижением протеинурии, активности воспаления, атеросклероза и кальцификации сосудов [36, 37].

Паратиреоидный гормон и фактор роста фибробластов 23

ПТГ и FGF-23 являются фосфатурическими гормонами. У здоровых лиц высокий уровень фосфатов в сыворотке индуцирует секрецию ПТГ и FGF-23, которые снижают реабсорбцию и увеличивают экскрецию фосфатов почками [28, 38].

ПТГ – пептидный гормон, секретруемый главными клетками паращитовидных желез, – обеспечивает системный гомеостаз кальция, действуя на основные органы-мишени – кости и почки. На кости ПТГ оказывает двойное действие: увеличивает число и ак-



тивность остеобластов (анаболический эффект), а также активизирует остеокласты (увеличивает резорбцию костной ткани). В почках ПТГ повышает 1-альфа-гидроксилирование, активируя продукцию кальцитриола, который усиливает кишечное всасывание Са и Р [39]. Таким образом, повышение уровня ПТГ увеличивает концентрацию внутриклеточного кальция, а также секрецию FGF-23, который подавляет образование кальцитриола и является его прямым антагонистом [38].

Секрецию ПТГ непосредственно регулируют ионизированный Са, витамин D, Р, Mg. Гипокальциемия и гиперфосфатемия стимулируют, а гиперкальциемия, витамин D и выраженная гипомagneмия тормозят образование ПТГ.

Сочетание СД и ХБП повышает риск метаболического ацидоза из-за снижения реабсорбции бикарбоната в почках. Ацидоз стимулирует образование ПТГ и костную резорбцию. Терапия натрия бикарбонатом может снижать уровень ПТГ до 20% [40], что имеет большое значение, поскольку вторичный гиперпаратиреоз осложняется кальцификацией мягких тканей, сердечных клапанов и сосудов (ПТГ стимулирует высвобождение Са из костей и отложение в гладких мышечных клетках). Кроме того, уровень ПТГ прямо ассоциирован с артериальной гипертензией, гипертрофией левого желудочка и является независимым фактором риска сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности [41]. FGF-23 – новый гормон среди признанных показателей (ПТГ и витамин D) минерально-костных нарушений у пациентов с ХБП. FGF-23 вырабатывается остеоцитами, и его основной функцией является стимуляция фосфатурии и восстановление нормофосфатемии. FGF-23 уменьшает уровень кальцитриола, что способствует увеличению секреции ПТГ. Снижение уровня FGF-23

повышает уровень кальцитриола и белка Клото [20, 42, 43].

В результате умеренного снижения почечной функции уменьшается экскреция фосфора и повышается его уровень в крови, активизируя синтез и нарастание FGF-23. Увеличение секреции ПТГ способствует дальнейшему нарастанию концентрации FGF-23 и развитию вторичного гиперпаратиреоза, коррелирующего с различными типами нарушений минерализации скелета у пациентов с ХБП (гиперпаратиреоидной остео дистрофией и фиброзным остеоитом) [18, 43].

Данные исследований позволяют предположить, что лептин напрямую стимулирует образование FGF-23 в кости [44]. Синтез FGF-23 также связан с дислипидемией – повышением триглицеридов, дефицитом холестерина липопротеинов высокой плотности, гиперинсулинемией (от 8 до 12%), индексом НОМА (Homeostatic Model Assessment), высоким индексом массы тела, абдоминальным ожирением. Однако прямая корреляция FGF-23 с СД еще не доказана [45]. Несмотря на это, было продемонстрировано, что FGF-23 является независимым фактором риска ХПН у пациентов с диабетической нефропатией [46, 47].

Белок Клото*

Реализация эффектов FGF-23 на органы-мишени осуществляется белком Клото – бета-глюкозидазой, трансформирующей канонические рецепторы FGF-23 в специфические [48]. М. Куго-о, открывший белок Клото, подчеркивал, что белок Клото будет занимать важное место в терапии таких заболеваний, как диабет, ожирение и ХБП.

В почках Клото опосредует экскрецию фосфатов и ингибирование синтеза кальцитриола. Уровень белка Клото уменьшается уже при начальном снижении функции почек и предшествует нарастанию концентраций Р

и FGF-23, что может быть ранним признаком и инциатором минерально-костных нарушений у пациентов с ХБП. Установлено, что у пациентов с ХБП снижение экспрессии матричной РНК белка Клото в почечной паренхиме связано с резистентностью органов-мишеней к действию FGF-23 и по механизму обратной отрицательной связи приводит к повышению уровня последнего.

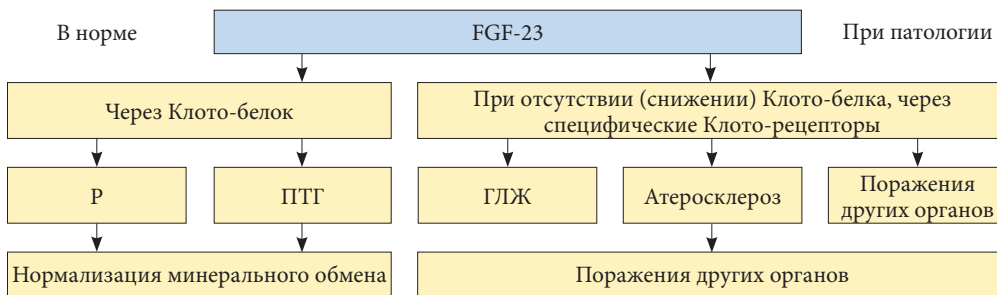
У больных с терминальной стадией ХПН уровень FGF-23 может увеличиваться в 1000 раз по сравнению с нормой [20]. Несмотря на такое значительное повышение уровня FGF-23, оно не позволяет нормализовать баланс фосфора и приводит к снижению продукции кальцитриола. Это вызывает уменьшение всасывания кальция в кишечнике, гипокальциурию и умеренную гипокальциемию у пациентов с ХБП II–III стадии, ведет к развитию вторичного гиперпаратиреоза [49].

Считается, что применение фосфатсвязывающих препаратов для поддержания нормального уровня Р у пациентов с ХБП и дефицитом белка Клото может уменьшить или даже предотвратить минеральные и сосудистые расстройства [47, 50].

У мышей дефицит белка Клото вызывает гиперфосфатемию, ускоренное старение, развитие атеросклероза, кальциноза и остеопороза [47]. В последнее время получены данные о прямой корреляции уровня FGF-23 со степенью кальцификации сосудов [51] и гипертрофии левого желудочка [52]. Эффекты FGF-23 в норме и при патологии представлены в обзоре, проведенным Е.М. Шутовым (рис. 2) [49].

Кроме этого, белок Клото блокирует внутриклеточные химические сигналы, которые передаются посредством инсулина и инсулиноподобных факторов роста, обеспечивая в определенной мере чувствительность организма к инсулину. Опыты на мышах показали, что уровень инсулина

* Белок Клото (Klotho) был назван в честь одной из трех греческих богинь судьбы – Клото, прядущей нить жизни и определяющей ее срок.



ПТГ – паратиреоидный гормон; ГЛЖ – гипертрофия левого желудочка.

Рис. 2. Эффекты фактора роста фибробластов 23 (FGF-23) в норме и при патологических состояниях

в крови трансгенных мышей был гораздо выше, чем в контрольной группе, а у мышей, лишенных гена белка Клото, наоборот, значительно ниже нормального уровня [53]. Уровень белка Клото был впервые оценен с учетом различных значений гликированного гемоглобина (HbA1c). Образцы анализов были разделены на две группы: контрольная – с HbA1c < 6,5% и основная – с HbA1c ≥ 6,5% (общепринятый критерий диагностики сахарного диабета). В обеих группах уровень креатинина был в контрольном диапазоне. Значительное снижение уровня белка Клото было выявлено в основной группе с уровнем HbA1c ≥ 6,5% по сравнению с контрольными образцами крови (HbA1c < 6,5%; p < 0,001) [54]. Экспериментальные данные, полученные ранее на грызунах, позволили сделать вывод о том, что снижение уровня белка Клото может быть результатом диабетической нефропатии [55]. Возможно, что снижение уровня белка Клото в крови пациентов с СД связано также с диабетической нефропатией, но это предположение требует проведения дальнейших исследований.

Кальцификация сосудов

Сосудистая кальцификация у пациентов с минерально-костными нарушениями при ХБП представлена двумя основными формами – кальцификацией интимы сосудов в сочетании с атеросклеротическим поражением и кальцификацией меди сосудов (вариантом артериосклероза).

Артериальный медиакальциноз, или склероз Менкеберга, характеризуется отсутствием накопления липидов и клеток воспаления в сосудистой стенке и обусловлен фенотипической трансформацией гладкомышечных клеток в остеобластоподобные [56, 57]. Артериальный медиакальциноз превалирует у пациентов с минерально-костными нарушениями при ХБП и признан специфическим для пациентов с СД. Фенотипические и молекулярные признаки кальцификации меди у больных СД и пациентов с ХБП совпадают [58].

Патогенез эктопического окостенения, происходящего в гладких мышечных клетках, очень сложный, и нарушение минерального обмена играет ключевую роль в этом процессе. Повышение уровня фосфора > 2,4 ммоль/л индуцирует

кальцификацию гладкомышечных клеток *in vitro*. Подобно фосфору, повышение концентрации кальция (> 2,6 ммоль/л) в культуре меди приводит к минерализации и фенотипическому изменению гладкомышечных клеток в остеобластоподобные клетки [59]. В последнее время получены данные о прямой корреляционной связи уровня FGF-23 с кальцификацией сосудов, однако она еще не объяснена [49]. Между тем известно, что воспаление, уремия, концентрация ПТГ, Ca, P, остеоонтина, остеопонтин и гомоцистеин играют важную роль в сосудистой кальцификации [15], которая является важным фактором риска сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности пациентов с ХБП [2, 3, 12, 26, 27, 29, 60].

Заключение

Минеральные и костные нарушения могут выявляться при снижении СКФ менее 70 мл/мин/1,73м² еще до установления III стадии ХБП. Ухудшение почечной функции и прогрессирование минерально-костных нарушений при ХБП осложняются развитием вторичного гиперпаратиреоза. Пациенты с СД и ХБП подвержены риску развития более ранних и тяжелых нарушений минерально-костного обмена, которые являются ведущей причиной сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности в этой группе больных. В этой связи необходимо внедрение новых методов диагностики ранних минерально-костных нарушений у пациентов с ХБП и СД и проведение терапии (фосфатсвязывающие препараты, витамин D), направленной на снижение риска сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности. ☺

Литература

1. Coresh J., Selvin E., Stevens L.A. et al. Prevalence of chronic kidney disease in the United States // JAMA. 2007. Vol. 298. № 17. P. 2038–2047.
2. Wen C.P., Cheng T.Y., Tsai M.K. et al. All-cause mortality attributable to chronic kidney disease: a prospective cohort

study based on 462.293 adults in Taiwan // Lancet. 2008. Vol. 371. № 9631. P. 2173–2182.

3. Go A.S., Chertow G.M., Fan D. et al. Chronic kidney disease and the risks of death, cardiovascular events, and hospitalization // N. Engl. J. Med. 2004. Vol. 351. № 13. P. 1296–1305.
4. Foley R.N., Parfrey P.S., Sarnak M.J. Clinical epidemiology of cardiovascular disease in chronic renal disease // Am. J. Kidney Dis. 1998. Vol. 32. № 5. Suppl. 3. P. 112–119.



5. Diabetes atlas // www.eatlas.idf.org/prevalence
6. Wild S., Roglic G., Green A. et al. Global prevalence of diabetes. Estimates for the year 2000 and projections for 2030 // *Diabetes Care*. 2004. Vol. 27. № 5. P. 1047–1053.
7. Анциферов М.Б. Новые возможности повышения качества терапии сахарного диабета 2 типа // Сборник избранных научно-методических статей журнала «Фарматека». М., 2013. С. 5–7.
8. National diabetes fact sheet: general information and national estimates on diabetes in the United States, 2007 / Centers for Disease Control and Prevention // www.cdc.gov/features/dsdiabetes/
9. USRDS annual data report 2004 / United States Renal Data System National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases // www.usrds.org
10. An overview of regular dialysis treatment in Japan as of 31 December 2003 / Patient Registration Committee, Japanese Society for Dialysis Therapy // *Ther. Apher. Dial.* 2005. Vol. 9. № 6. P. 431–458.
11. Keith D.S., Nichols G.A., Gullion C.M. et al. Longitudinal follow-up and outcomes among a population with chronic kidney disease in a large managed care organization // *Arch. Intern. Med.* 2004. Vol. 164. № 6. P. 659–663.
12. Levin A. Clinical epidemiology of cardiovascular disease in chronic kidney disease prior to dialysis // *Semin. Dial.* 2003. Vol. 16. № 2. P. 101–105.
13. Cheng S., Coyne D. Secondary hyperparathyroidism in the diabetic patient with chronic kidney disease // *US Endocrinology*. 2005. Vol. 1. P. 39–42.
14. Национальные рекомендации по минеральным и костным нарушениям при хронической болезни почек // *Нефрология и диализ*. 2011. Т. 13. № 1. С. 33–46.
15. KDIGO clinical practice guideline for the diagnosis, evaluation, prevention, and treatment of Chronic Kidney Disease–Mineral and Bone Disorder (CKD-MBD) / *Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD-MBD Work Group* // *Kidney Int. Suppl.* 2009. Vol. 113. P. 1–130.
16. Levin A., Bakris G.L., Molitch M. et al. Prevalence of abnormal serum vitamin D, PTH, Calcium, and phosphorus in patients with chronic kidney disease: results of the study to evaluate early kidney disease // *Kidney Int.* 2007. Vol. 71. № 1. P. 31–38.
17. Schwetz V., Pieber T., Obermayer-Pietsch B. The endocrine role of the skeleton: background and clinical evidence // *Eur. J. Endocrinol.* 2012. Vol. 166. № 6. P. 959–967.
18. Yoshiko Y., Wang H., Minamizaki T. et al. Mineralized tissue cells are a principal source of FGF23 // *Bone*. 2007. Vol. 40. № 6. P. 1565–1573.
19. Lee N.K., Sowa H., Hinoi E. et al. Endocrine regulation of energy metabolism by the skeleton // *Cell*. 2007. Vol. 130. № 3. P. 456–469.
20. Gutierrez O., Isakova T., Rhee E. et al. Fibroblast growth factor-23 mitigates hyperphosphatemia but accentuates calcitriol deficiency in chronic kidney disease // *J. Am. Soc. Nephrol.* 2005. Vol. 16. № 7. P. 2205–2215.
21. Seiler S., Heine G.H., Fliser D. Clinical relevance of FGF-23 in chronic kidney disease // *Kidney Int. Suppl.* 2009. Vol. 114. P. 34–42.
22. Kebler R., McDonald F.D., Cadnapaphornchai P. Dynamic changes in serum phosphorus levels in diabetic ketoacidosis // *Am. J. Med.* 1985. Vol. 79. № 5. P. 571–576.
23. *Diabetes mellitus: a fundamental and clinical text* / Ed. by B.D. LeRoith, S.J. Taylor, J.O. Olesky. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2004. 1540 p.
24. Langman C.B., Cannata-Andia J.B. Calcium in chronic kidney disease: myths and realities // *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* 2010. Suppl. 1. P. S1–2.
25. Chue C.D., Edwards N.C., Davis L.J. et al. Serum phosphate but not pulse wave velocity predicts decline in renal function in patients with early chronic kidney disease // *Nephrol. Dial. Transplant.* 2011. Vol. 26. № 8. P. 2576–2582.
26. London G.M., Guerin A.P., Marchais S.J. et al. Arterial media calcification in end-stage renal diseases: impact on all-cause and cardiovascular mortality // *Nephrol. Dial. Transplant.* 2003. Vol. 18. № 19. P. 1731–1740.
27. Block G.A., Raggi P., Bellasi A. et al. Mortality effect of coronary calcification and phosphate binder choice in incident hemodialysis patients // *Kidney Int.* 2007. Vol. 71. № 5. P. 438–441.
28. Kestenbaum B., Sampson J.N., Rudser K.D. et al. Serum phosphate levels and mortality risk among people with chronic kidney disease // *J. Am. Soc. Nephrol.* 2005. Vol. 16. № 2. P. 520–528.
29. Ribeiro S., Ramos A., Bandão A. et al. Cardiac valve calcification in haemodialysis patients: role of calcium-phosphate metabolism // *Nephrol. Dial. Transplant.* 1998. Vol. 13. № 8. P. 2037–2040.
30. Floege J., Kim J., Ireland E. et al. Serum iPTH, calcium and phosphate and the risk of mortality in a European haemodialysis population // *Nephrol. Dial. Transplant.* 2011. Vol. 26. № 6. P. 1948–1955.
31. Pittas A.G., Lau J., Hu F. et al. The role of vitamin D and calcium in type 2 diabetes. A systematic review and meta-analysis // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2007. Vol. 92. № 6. P. 2017–2029.
32. Heaney R.P. Vitamin D in health and disease // *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* 2008. Vol. 3. № 5. P. 1535–1541.
33. Al-Badr W., Martin K.J. Vitamin D and kidney disease // *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* 2008. Vol. 3. № 5. P. 1555–1560.
34. Zhang Z., Sun L., Wang Y. et al. Renoprotective role of the vitamin D receptor in diabetic nephropathy // *Kidney Int.* 2008. Vol. 73. № 2. P. 163–171.
35. Gravellone L., Rizzo M.A., Martina V. et al. Vitamin D receptor activators and clinical outcome in chronic kidney disease // *Int. J. Nephrol.* 2011. Vol. 2011. ID. 419524.
36. Elamin M.B., Abu Elnour N.O., Elamin K.B. et al. Vitamin D and cardiovascular outcomes: a systematic review and meta-analysis // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2011. Vol. 96. № 7. P. 1931–1942.
37. Alborzi P., Patel N.A., Peterson C. et al. Paricalcitol reduces albuminuria and inflammation in chronic kidney disease: a randomized double-blind pilot trial // *Hypertension*. 2008. Vol. 52. № 2. P. 249–255.
38. Potts J.T., Kronenberg H., Rosenblatt M. Parathyroid hormone: chemistry, biosynthesis, and mode of action // *Adv. Protein Chem.* 1982. Vol. 35. P. 323–396.



39. Bergwitz C., Jüppner H. Regulation of phosphate homeostasis by PTH, vitamin D, and FGF23 // *Annu. Rev. Med.* 2010. Vol. 61. P. 91–104.
40. Barrat J., Harris K., Topham P. Oxford desk reference nephrology. Oxford: Oxford University Press, 2009. P. 432–435.
41. Sambrook P.N., Chen J.S., March L.M. et al. Serum parathyroid hormone is associated with increased mortality independent of 25-hydroxy vitamin D status, bone mass, and renal function in the frail and very old: a cohort study // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2004. Vol. 89. № 11. P. 5477–5481.
42. Wesseling-Perry K. FGF-23 in bone biology // *Pediatr. Nephrol.* 2010. Vol. 25. № 4. P. 603–608.
43. Jüppner H. Phosphate and FGF-23 // *Kidney Int. Suppl.* 2011. Vol. 121. P. 24–27.
44. Tsuji K., Maeda T., Kawane T. et al. Leptin stimulates fibroblast growth factor 23 expression in bone and suppresses renal 1 α ,25-dihydroxyvitamin D₃ synthesis in leptin-deficient mice // *J. Bone Miner. Res.* 2010. Vol. 25. № 8. P. 1711–1723.
45. Mirza M.A., Alsio J., Hammarstedt A. et al. Circulating fibroblast growth factor-23 is associated with fat mass and dyslipidemia in two independent cohorts of elderly individuals // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2011. Vol. 31. № 1. P. 219–227.
46. Titan S.M., Zatz R., Gracioli F.G. et al. FGF-23 as a predictor of renal outcome in diabetic nephropathy // *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* 2011. Vol. 6. № 2. P. 241–247.
47. Kuro-o M., Matsumura Y., Aizawa H. et al. Mutation of the mouse klotho gene leads to a syndrome resembling ageing // *Nature.* 1997. Vol. 390. № 6655. P. 45–51.
48. Смирнов А.В., Волков М.М., Добронравов В.А. Значимость цинакалцета в коррекции нарушений фосфорно-кальциевого баланса у больных с хронической болезнью почек // *Нефрология.* 2009. Т. 13. № 2. С. 15–34.
49. Шутов Е.В. Значение фактора роста фибробластов-23 у больных хронической болезнью почек – обзор современных исследований // *Лечащий врач.* 2012. № 8. С. 12–18.
50. Kuro-o M. Phosphate and Klotho // *Kidney Int. Suppl.* 2011. Vol. 121. P. 20–23.
51. Inaba M., Okuno S., Imanishi Y. et al. Role of fibroblast growth factor-23 in peripheral vascular calcification in non-diabetic and diabetic hemodialysis patients // *Osteoporos Int.* 2006. Vol. 17. № 10. P. 1506–1513.
52. Faul C., Amaral A.P., Oskouei B. et al. FGF23 induces left ventricular hypertrophy // *J. Clin. Invest.* 2011. Vol. 121. № 11. P. 4393–4408.
53. Utsugi T., Ohno T., Ohyama Y. et al. Decreased insulin production and increased insulin sensitivity in the klotho mutant mouse, a novel animal model for human aging // *Metabolism.* 2000. Vol. 49. № 9. P. 1118–1123.
54. Devaraj S., Syed B., Chien A. et al. Validation of an immunoassay for soluble klotho protein: decreased levels in diabetes and increased levels in chronic kidney disease // *Am. J. Clin. Pathol.* 2012. Vol. 137. № 3. P. 479–485.
55. Cheng M.F., Chen L.J., Cheng J.T. Decrease of klotho in the kidney of streptozotocin-induced diabetic rats // *J. Biomed. Biotechnol.* 2010. Vol. 2010. ID 513853.
56. Proudfoot D., Shanahan C.M. Biology of calcification in vascular cells: intima versus media // *Herz.* 2001. Vol. 26. № 4. P. 245–251.
57. Edmonds M.E. Medial arterial calcification and diabetes mellitus // *Z. Kardiol.* 2000. Vol. 89. Suppl. 2. P. 101–104.
58. Al-Aly Z. Medial vascular calcification in diabetes mellitus and chronic kidney disease: the role of inflammation // *Cardiovasc. Hematol. Disord. Drug Targets.* 2007. Vol. 7. № 1. P. 1–6.
59. Nasrallah M.M., El-Shehaby A.R., Salem M.M. et al. Fibroblast growth factor-23 (FGF-23) is independently correlated to aortic calcification in haemodialysis patients // *Nephrol. Dial. Transplant.* 2010. Vol. 25. № 8. P. 2679–2685.
60. Wang A.Y., Wang M., Woo J. et al. Cardiac valve calcification as an important predictor of all-cause mortality and cardiovascular mortality in long-term peritoneal dialysis patients: a prospective study // *J. Am. Soc. Nephrol.* 2003. Vol. 14. № 1. P. 159–168.

Mineral and bone disorder in patients with diabetes and chronic kidney disease

M.S. Novikova¹, T.Ye. Rudenko², O.M. Kotyashkova¹, M.B. Antsiferov¹

¹ Endocrinological Dispensary of Department of Health of Moscow

² I.M. Sechenov First Moscow State Medical University

Contact person: Mariya Sergeyevna Novikova, citrus7474@mail.ru

The article addresses the role of mineral and bone disorder in patients with diabetes and chronic kidney disease. Patients with diabetes and chronic kidney disease are characterized by increased risk of early and severe mineral and bone metabolism disorder. The author emphasizes the importance of implying new diagnostic methods for diagnosing early mineral and bone disorder and the need for therapy lowering cardiovascular morbidity and mortality risk.

Key words: chronic kidney disease, diabetes mellitus, mineral and bone disorder, cardiovascular morbidity calcium and phosphorus metabolism