

О. Р. Григорян, Т. О. Чернова, И. П. Мешикова, В. Я. Игнатков, Н. А. Сергеева,
М. Б. Анциферов, И. И. Дедов

ЧАСТОТА ОСТЕОПЕНИИ И ДИНАМИКА КОСТНОЙ РЕЗОРБЦИИ У ЖЕНЩИН, БОЛЬНЫХ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ II ТИПА, В ПЕРИОД МЕНОПАУЗЫ

Эндокринологический научный центр (дир. — акад. РАМН И. И. Дедов) РАМН, кафедра факультетской хирургии (зав. — акад. РАМН В. С. Савельев) РГМУ

Частота встречаемости остеопении у женщин, больных сахарным диабетом II типа, превышает средние популяционные нормы только в группе больных с нормальным индексом массы тела (ИМТ). Определение биохимического маркера резорбции костной ткани дезоксипиридинолина в моче выявляет обратную корреляционную связь между уровнем дезоксипиридинолина и ИМТ: чем меньше ИМТ, тем более выражен резорбтивный процесс в костной ткани. Отмечено положительное влияние заместительной гормональной терапии эстроген-гестагенными препаратами на резорбтивный процесс в костной ткани у женщин, больных СД II типа.

The incidence of osteopenia in women with type 2 diabetes is higher than in the general population only in patients with normal body weight index (BWI). Measurement of biochemical marker of osseous tissue resorption, deoxypyridinolol (DPD), in the urine showed an inverse correlation between DPD level and BWI: the lower BWI, the more severe is bone resorption. Hormone replacing therapy (estrogen-gestagen preparations) had a favorable impact on bone resorption processes in women with type 2 diabetes.

Вопрос о сочетании сахарного диабета (СД) с остеопенией остается одним из спорных вопросов клинической эндокринологии. Инсулинзависимый СД является одним из факторов риска наличия остеопений и указан в международных классификациях как причина развития вторичного остеопороза. Вопрос об остеопениях при СД II типа до сих пор остается предметом научных дискуссий [5, 6]. При СД II типа у пациентов часто имеется сопутствующая избыточная масса тела, которая является фактором, предохраняющим от развития остеопении, в то время как при инсулинзависимом СД отмечено усиление костного ремоделирования. Рядом авторов показано, что инсулинзависимый СД часто сопровождается гиперкальциурией и ранними трабекулярными потерями минеральной плотности костной ткани (МПКТ) в молодом возрасте. Во многих работах, посвященных сочетанию СД II типа и остеопений, пациентов часто сравнивают по величине индекса массы тела (ИМТ) и МПКТ [3]. Считается, что остеопении у больных СД II типа выявляются в большем проценте случаев, чем в популяции такого же возраста. Основной вывод этих исследований обычно сводится к тому, что этот вопрос не разработан и требует дальнейших исследований [2, 4].

Целью настоящей работы являлись определение частоты остеопении, выявление ее зависимости от величины ИМТ, оценка влияния показателей ИМТ на резорбтивный процесс костной ткани и динамики маркера костной резорбции дезоксипиридинолина (DPD) на фоне заместительной гормональной терапии (ЗГТ) у женщин, больных СД II типа, в период менопаузы в зависимости от ИМТ.

Материалы и методы

В исследовании участвовала 41 женщина в возрасте 42—56 лет (средний возраст $46,0 \pm 4,2$ года). Начало менопаузы, определяемое ретроспективно, приходилось на возраст $49,0 \pm 3,9$ года; воз-

раст возникновения СД II типа $43,8 \pm 4,7$ года. Измерение МПКТ проводили методом двуэнергетической рентгеновской абсорбциометрии с использованием денситометра LUNAR EXPERT(XL) (США) в области поясничного отдела позвоночника и в проксимальных отделах бедренной кости.

Пациентки были рандомизированы в 2 группы: основную группу составила 41 женщина с СД II типа с различными степенями остеопении, в контрольную группу вошли 16 женщин аналогичного возраста, страдающих СД II типа, со значением МПКТ не более ± 1 стандартное отклонение от пиковой массы, не получающих ЗГТ. Учитывая разницу в массе тела больных и ее возможное влияние на МПКТ, все женщины с СД II типа были подразделены на 3 группы в зависимости от ИМТ, рассчитываемого по формуле: $\text{ИМТ} = \text{масса (кг)} / \text{рост (м)}^2$. 1-ю группу составили 12 женщин с нормальной массой тела (ИМТ 18,5—24,9; в среднем $23,5 \pm 1,2$), 2-ю — 14 женщин с избыточной массой тела (ИМТ 25,0—29,9; в среднем $27,4 \pm 1,8$), 3-ю — 15 женщин с ожирением (ИМТ > 30 ; в среднем $34,0 \pm 2,7$).

В связи с тем что денситометрическое исследование позволяет судить об эффективности терапии остеопении/остеопороза только через 9—12 мес от начала лечения, а определение биохимических маркеров костного ремоделирования позволяет оценивать эффективность лечения уже через 3—6 мес [1], мы оценили влияние ЗГТ на уровень DPD в моче ("золотой стандарт") у женщин, больных СД II типа.

Для оценки влияния ЗГТ на уровень DPD в моче 25 женщин, больных СД II типа, были разделены на 2 подгруппы: 1-я — 12 пациенток, которым проводили ЗГТ препаратом "Трисеквенс" ("Novo Nordisk", Дания) (12 дней 2 мг 17 β -эстрадиола, 10 дней 2 мг 17 β -эстрадиола и 1 мг норэтистерона ацетата, 6 дней 1 мг 17 β -эстрадиола); 2-я — 13 пациенток, которым проводили ЗГТ препаратом "Клиогест" ("Novo Nordisk", Дания) (2 мг 17 β -эстрадиола и 1 мг норэтистерона ацетата в су-

тки). В обеих подгруппах ЗГТ проводили в течение 6 мес.

В группу сравнения вошли 16 женщин, больных СД II типа, которым ЗГТ не проводили; из них 8 пациенток находились в пременопаузальной фазе и 8 — в фазе постменопаузы.

Учитывая данные денситометрической оценки МПКТ, уровень DPD и коэффициент отношения DPD к креатинину (DPD/CRT) в моче, мы провели оценку зависимости этих показателей от ИМТ (отобранные группы больных представлены выше). Уровень DPD в моче и коэффициент отношения DPD/CRT определяли каждые 3 мес на автоматической хемилюминесцентной системе ACS:180 ("Chiron Diagnostics", Англия).

Результаты и их обсуждение

При изучении МПКТ у женщин с СД II типа выявлено, что степень выраженности остеопении у этих женщин зависит от показателя ИМТ. Результаты представлены в табл. 1.

МПКТ по денситометрическим показателям определяется по Т- и Z-критериям. Мы провели анализ МПКТ в поясничных позвонках L₁, L₂, L₃, L₄; общую минеральную плотность определяли по суммарной (L₂—L₄). В проксимальных отделах бедренных костей проведена оценка МПКТ в области шейки бедра, треугольника Варда, трохантера и общей МПКТ. Костная масса выражается в содержании костных минералов на единицу площади кости (в г/см²), а также в процентном отношении к нормативным показателям лиц соответствующего возраста и пола и в процентном отношении к пику костной массы соответствующего пола. Наряду с процентным отношением подсчитывается параметр стандартного отклонения (δ) соответствующего норматива: Z-критерий от возрастного норматива, Т-критерий от пика костной массы. Величина δ от -1 до -2,5 трактуется как проявление доклинических форм остеопений. В табл. 1 приведены данные по подсчету Т- и Z-критериев в представленных выше группах пациентов.

ИМТ в данных группах имел важное значение в связи с тем, что по мере его увеличения возрастала и МПКТ. Мы провели также оценку больных в зависимости от групп в процентном отношении, при этом сравнивали частоту встречаемости Т-критерия < -1,0 SD по отдельным пациентам и по отдельным местам локализации.

Получены следующие данные. В 1-й группе (ИМТ 18,5—24,9) остеопения выявлена в 45% случаев, что достоверно превышает показатели популяционного исследования в этой возрастной группе. Во 2-й группе (ИМТ 25,0—29,9) частота

Таблица 1

Частота остеопении у женщин, больных СД II типа, в период менопаузы ($M \pm m$; $n = 41$)

Показатель	1-я группа ($n = 12$; ИМТ 18,5—24,9)	2-я группа ($n = 14$; ИМТ 25,0—29,9)	3-я группа ($n = 15$; ИМТ > 30)
Т-критерий:			
L ₁	-0,5 $\pm$ 2,5	-0,6 $\pm$ 0,9	-0,3 $\pm$ 1,2
L ₂	-0,8 $\pm$ 2,5	-0,5 $\pm$ 0,9	-0,5 $\pm$ 1,3
L ₃	0,1 $\pm$ 2,2	-0,2 $\pm$ 0,9	0,3 $\pm$ 1,4
L ₄	0,2 $\pm$ 2,6	-0,3 $\pm$ -0,8	0,8 $\pm$ 1,1
L ₂ —L ₄	-0,2 $\pm$ 2,4	-0,4 $\pm$ 0,8	0,5 $\pm$ 1,1
Z-критерий:			
L ₁	0,3 $\pm$ 2,5	-0,1 $\pm$ 0,9	-0,5 $\pm$ 1,0
L ₂	0,0 $\pm$ 2,2	0,0 $\pm$ 1,0	0,4 $\pm$ 1,2
L ₃	0,9 $\pm$ 2,0	0,3 $\pm$ 0,9	0,2 $\pm$ 1,4
L ₄	1,0 $\pm$ 2,4	0,2 $\pm$ 0,8	0,7 $\pm$ 1,0
L ₂ —L ₄	0,6 $\pm$ 2,2	0,2 $\pm$ 0,8	0,4 $\pm$ 1,0
Т-критерий:			
Neck	0,2 $\pm$ 1,1	0,2 $\pm$ 1,0	1,3 $\pm$ 1,0
Wards	-0,9 $\pm$ 0,7	-0,8 $\pm$ 1,0	0,2 $\pm$ 1,3
Troch.	0,0 $\pm$ 1,0	0,6 $\pm$ 1,1	1,6 $\pm$ 1,2
Total	0,1 $\pm$ 1,0	0,6 $\pm$ 0,9	1,6 $\pm$ 1,3
Z-критерий:			
Neck	1,0 $\pm$ 1,3	0,8 $\pm$ 1,1	1,4 $\pm$ 1,1
Wards	0,3 $\pm$ 0,9	0,2 $\pm$ 1,1	0,7 $\pm$ 1,3
Troch.	0,3 $\pm$ 0,9	0,8 $\pm$ 1,2	1,3 $\pm$ 1,3
Total	0,6 $\pm$ 1,1	1,0 $\pm$ 1,0	1,5 $\pm$ 1,3

osteопении не отличается от таковой в контрольной группе лиц сходного пола и возраста, что не противоречит данным некоторых зарубежных исследований [3] (данные приводятся по нормам, характерным для американской белой расы). В 3-й группе (ИМТ > 30) МПКТ превышает средние нормативные показатели, и остеопения выявляется лишь в 9% случаев. Таким образом, частота встречаемости остеопении у больных с СД II типа превышает средние популяционные нормы только в группе больных с нормальным ИМТ.

Оценка влияния ЗГТ на уровень DPD в моче у женщин с СД II типа в пременопаузальной и постменопаузальной фазах представлена в табл. 2.

На фоне проводимой терапии эстроген-гестагенными препаратами отмечается достоверное снижение маркера костной резорбции в моче DPD и коэффициента отношения DPD/CRT у женщин в фазе как пременопаузы, так и постменопаузы. Однако в связи с тем что коэффициент отношения DPD/CRT до начала лечения у женщин в фазе пременопаузы несколько выше (5,0 $\pm$ 1,2 нМ/мМ), чем у женщин в фазе постменопаузы (4,8 $\pm$ 1,9 нМ/мМ), а снижение резорбтивного процесса в костной ткани на фоне ЗГТ

Таблица 2

Влияние ЗГТ на уровень DPD в моче у женщин с СД II типа в пременопаузальной и постменопаузальной фазах ($M \pm m$; $n = 25$)

Фаза	DPD, нМ			DPD/CRT, нМ/мМ		
	исходные данные	через 3 мес	через 6 мес	исходные данные	через 3 мес	через 6 мес
Пременопауза ($n = 12$)	53,3 $\pm$ 22,3	44,0 $\pm$ 22,4	24,1 $\pm$ 27,2	5,0 $\pm$ 1,2	4,5 $\pm$ 1,6	2,8 $\pm$ 1,9
Постменопауза ($n = 13$)	40,2 $\pm$ 12,1	26,6 $\pm$ 14,3	12,4 $\pm$ 12,4	4,8 $\pm$ 1,9	3,6 $\pm$ 1,2	2,7 $\pm$ 1,6

Таблица 3

Влияние ЗГТ на динамику DPD в моче в зависимости от величины ИМТ у женщин, больных СД II типа, в период менопаузы ($M \pm m$; $n = 25$)

ИМТ	DPD, нМ		DPD/CRT, нМ/мм	
	исходные данные	через 6 мес	исходные данные	через 6 мес
18,5—24,9 ($n = 8$)	52,2 $\pm$ 19,5	30,0 $\pm$ 27,2	4,6 $\pm$ 1,6	2,4 $\pm$ 2,2
25,0—29,9 ($n = 8$)	49,4 $\pm$ 17,3	8,8 $\pm$ 10,1	4,5 $\pm$ 1,3	2,0 $\pm$ 1,8
> 30 ($n = 9$)	32,7 $\pm$ 2,7	21,4 $\pm$ 14,0	4,6 $\pm$ 1,4	3,1 $\pm$ 1,4

через 3 и 6 мес от начала лечения практически одинаково в процентном соотношении (56%) в обеих группах, с целью дальнейшего изучения влияния ЗГТ на показатели DPD и коэффициента DPD/CRT в моче женщины, больные СД II типа и получающие ЗГТ, были разделены на 3 группы в зависимости от ИМТ. Данные представлены в табл. 3.

Как видно из табл. 3, у женщин с нормальной массой тела процесс резорбции костной ткани выражен значительно (52,2 $\pm$ 19,5 нМ), чем у лиц с ожирением (32,7 $\pm$ 2,7 нМ), что подтверждает гипотезу о влиянии избыточной массы тела на подавление резорбтивного процесса в костной ткани у женщин с СД II типа. Механизм этого влияния до сих пор неясен и, вероятно, неоднороден. По нашему мнению, внегонадная ароматизация эстрогена из андростендиона в жировой ткани в сочетании с большим увеличением костной массы в юношеском возрасте у девушек с избыточной массой тела может являться одним из факторов, предохраняющих костную ткань от избыточного резорбтивного процесса у тучных женщин.

Определение в моче уровня DPD и DPD/CRT подтверждает гипотезу о положительном влиянии ЗГТ эстроген-гестагенными препаратами на резорбцию костной ткани и выявляет снижение резорбтивных процессов в 2—3 раза. Также выявлено, что у женщин с нормальным ИМТ резорбтивный процесс в кости выражен значительно, чем у лиц с избыточной массой тела. Однако при сравнении этих показателей у женщин, больных СД II типа без проведения ЗГТ, положительной динамики в снижении резорбции костной ткани не выявлено ($p < 0,05$). Данные представлены в табл. 4.

Необходимо отметить, что ЗГТ эстроген-гестагенными препаратами положительно влияет на резорбтивный процесс в костной ткани и показана

Таблица 4

Динамика уровня DPD в моче у женщин, больных СД II типа, без проведения ЗГТ ($M \pm m$; $n = 16$)

Фаза	DPD, нМ		DPD/CRT, нМ/мм	
	исходные данные	через 6 мес проведения ЗГТ	исходные данные	через 6 мес проведения ЗГТ
Пременопауза ($n = 8$)	46,8 $\pm$ 13,2	46,5 $\pm$ 18,7	4,6 $\pm$ 1,4	4,5 $\pm$ 1,6
Постменопауза ($n = 8$)	54,8 $\pm$ 20,4	56,9 $\pm$ 14,2	5,1 $\pm$ 1,2	5,2 $\pm$ 1,8

не только здоровым женщинам, но и женщинам, больным СД II типа, с нормальной массой тела.

Выводы

1. Степень остеопении у женщин с СД II типа, так же как и резорбтивный процесс в костной ткани, находится в обратной зависимости от ИМТ. В группе женщин с нормальным ИМТ остеопения встречается в гораздо большем проценте случаев, чем у женщин с избыточной массой тела.

2. Изучение особенностей костного ремоделирования у женщин с СД II типа выявило, что у женщин пременопаузального периода костная резорбция несколько выше, чем у женщин в периоде постменопаузы.

3. При оценке костной резорбции в зависимости от ИМТ выявлена четкая закономерность: чем меньше ИМТ, тем более выражен резорбтивный процесс в кости.

4. ЗГТ эстроген-гестагенными препаратами положительно влияет на процесс резорбции костной ткани и особенно показана женщинам, больным СД II типа, с нормальной массой тела.

ЛИТЕРАТУРА

1. Сметник В. П., Кушлинский Н. Е., Любимова М., Болдырева Н. // Климактерий и постменопауза. — 1998. — № 1. — С. 23.
2. Barrett-Connor E., Holbrook T. L. // J. Amer. med. Assoc. — 1992. — Vol. 268, N 23. — P. 3333—3337.
3. Duarte Leite M. E., da Silva R. D. // Rev. Hosp. Clin. Fac. Med. Sao Paulo. — 1996. — Vol. 51, N 1. — P. 7—11.
4. Gregorio F., Cristallini S., Santeusano F. et al. // Diabet. Res. clin. Pract. — 1994. — Vol. 23, N 1. — P. 43—54.
5. Guncler P., Lames R. // International Congress of Endocrinology, 10-th: Proceedings. — San Francisco, 1996. — Vol. 2. — P. 712.
6. Miazowski T. // Ibid. — Vol. 1. — P. 951.

Поступила 11.11.98