

УДК 616-074/616.71-007.234:[618.173+616.379-008.64]

КОСТНЫЙ ОБМЕН У ЖЕНЩИН СТАРШИХ ВОЗРАСТНЫХ ГРУПП В ПОСТМЕНОПАУЗЕ И ПРИ САХАРНОМ ДИАБЕТЕ 2 ТИПА

© 2015 И.Л. Давыдкин, С.В. Булгакова, И.А. Шафиева

Самарский государственный медицинский университет

Статья поступила в редакцию 12.10.2015

Изучены показатели кальций-фосфорного обмена, маркеры резорбции и костеобразования в зависимости от возраста у женщин в постменопаузе и при сахарном диабете 2 типа, что позволит разрабатывать программы профилактики и лечения остеопенического синдрома.

Ключевые слова: остеопороз, сахарный диабет 2 типа, постменопауза, маркеры резорбции и костеобразования

ВВЕДЕНИЕ

В связи с увеличением в популяции процента лиц старших возрастных групп, проблемы гериатрии выдвигаются в одну из приоритетных задач современного здравоохранения. К числу преимущественно гериатрических заболеваний относится остеопороз (ОП). Более чем у 60% жителей нашей страны старше 50 лет регистрируется сниженная плотность костей, что составляет около 34 млн. человек. Социальная значимость ОП определяется его последствиями – переломами тел позвонков и костей периферического скелета, обуславливающими значительный подъем заболеваемости, инвалидности и смертности среди старшего поколения [2, 4, 5]. Растёт число больных со вторичным ОП. Среди его причин значительное место занимают заболевания эндокринной системы, в частности, сахарный диабет (СД), доля которого составляет от 6 до 10% всех пациентов с вторичным ОП [3, 6].

Снижение минеральной плотности костной ткани (МПКТ) у больных с СД 2 типа имеет сложный патогенез. При развитии остеопенического синдрома при данном заболевании происходит разобщение процессов костного ремоделирования, преимущественно за счет усиления резорбции [2, 3, 4, 6]. Тем не менее, имеются противоречивые данные о маркерах костного обмена, что и послужило основанием для нашего исследования.

Давыдкин Игорь Леонидович, доктор медицинских наук, профессор, проректор по научной и инновационной работе, заведующий кафедрой госпитальной терапии с курсом трансфузиологии. E-mail: info@samsmu.ru

Булгакова Светлана Викторовна, доктор медицинских наук, доцент кафедры эндокринологии, первый заместитель главного врача Клиник СамГМУ по медицинской части. E-mail: osteoporosis@pochta.ru

Шафиева Ирина Алексеевна, кандидат медицинских наук, ассистент кафедры госпитальной терапии с курсом трансфузиологии, заведующая отделением эндокринологии и остеопороза Клиник СамГМУ.

E-mail: ifabtdf@yandex.ru

Цель исследования: изучить костный обмен у женщин в постменопаузе и при сахарном диабете 2 типа в зависимости от возраста.

Материалы и методы исследования. В основу работы положен анализ результатов обследования 147 женщин в возрасте 60-75 лет. Контрольную группу (1-я группа) составили 32 женщины, не страдающие ОП (средний возраст $67,13 \pm 0,75$). Из них 10 человек в возрасте 60-64 года (средний возраст $62,00 \pm 0,47$), 10 – в возрасте 65-69 лет (средний возраст $67,00 \pm 0,47$), 12 женщин в возрасте 70-74 года (средний возраст $71,50 \pm 0,38$). В группу сравнения (2-я группа) вошли 52 женщины с постменопаузальным ОП (ПМП ОП) без СД в возрасте 60-74 года (средний возраст $67,08 \pm 0,58$), из которых 16 – в возрасте 60-64 года (средний возраст $61,88 \pm 0,34$), 20 – в возрасте 65-69 лет (средний возраст $67,45 \pm 0,32$), 16 – в возрасте 70-74 года (средний возраст $71,81 \pm 0,36$), находящиеся в менопаузе не менее 5 лет. Группу пациентов с СД 2 типа и ОП (3-я группа) составили 63 женщины в возрасте 60-74 года (средний возраст $67,42 \pm 0,52$), из которых 20 – в возрасте 60-64 года (средний возраст $62,05 \pm 0,30$), 24 – в возрасте 65-69 лет (средний возраст $68,13 \pm 0,22$), 19 – в возрасте 70-74 года (средний возраст $71,95 \pm 0,31$). Продолжительность СД у них составляет от 5 до 10 лет. Диагноз СД 2 типа верифицирован на основании выявленных у пациенток критериев СД [1, 3]. Диагноз остеопороз ставили на основании DEXA проксимального отдела бедра и поясничного отдела позвоночника, данных анамнеза о наличии переломов в возрасте после 50 лет [2, 4, 5].

Лица с заболеваниями, ведущими к снижению МПКТ (за исключением СД 2 типа), а также принимающие постоянно средства, влияющие на костный метаболизм, не включались в исследование. Больные СД 2 типа с синдромом диабетической стопы также не вошли в исследование.

Для пациентов с СД 2 типа оценивались осложнения СД: нефропатия (1-5 стадия по Могенсену), ретинопатия (непролиферативная,

препролиферативная, пролиферативная стадии), нейропатия (по данным записей и анализов из карт амбулаторного и стационарного больного), длительность заболевания, степень компенсации углеводного обмена, приём сахароснижающей терапии.

Сахароснижающую терапию в 3 группе принимали 100% пациентов с СД 2 типа. Только таблетированные сахароснижающие препараты принимали 20 человек (31,7%), комбинированную инсулинотерапию – 43 пациентки (68,3%). Средний уровень гликированного гемоглобина равнялся $8,8 \pm 0,7\%$.

Поздние осложнения СД в виде диабетической ретинопатии встречались у 100% ($n=63$) больных, диабетической нейропатии у 100% ($n=63$), диабетической нефропатии у 27% ($n=17$).

По индексу массы тела, возрасту группы не отличались между собой.

Всем пациенткам для определения МПКТ проводилась двухэнергетическая рентгеновская абсорбциометрия шейки бедра и поясничного отдела позвоночника по стандартной методике на остеоденситометре Norland XR-46.

Для изучения метаболизма костной ткани в исследуемых группах определялись лабораторные показатели кальций-фосфорного обмена (уровень общего кальция (Ca^{2+}), общей щелочной фосфатазы (ОЩФ), общего фосфора), маркер костеобразования (остеокальцина) и маркер резорбции (β -CrossLaps) в сыворотке крови по стандартным методикам.

Полученные данные обрабатывались статистически с помощью пакета прикладных программ «MedCalc» (Бельгия). При сравнении

количественных признаков использовался t -критерий Стьюдента для независимых выборок. Для оценки направленности и выраженности связей между непрерывными значениями выборок определялся коэффициент корреляции Пирсона (r). Статистически значимыми различия средних величин и выраженность корреляционных связей считались при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Концентрация маркеров костного ремоделирования в сыворотке крови больных 1-й, 2-й и 3-й групп представлена в таблице 1.

Как видно из таблицы 1, в 3-й группе пациентов уровень β -CrossLaps достоверно выше, чем в 1-й и 2-й группах, в то же время уровень остеокальцина (ОКЦ) достоверно увеличился лишь по сравнению с контрольной группой. При сравнении показателей ОКЦ во 2-й и 3-й группах отмечена тенденция к повышению у пациентов 3-й группы ($p > 0,05$).

Таким образом, костный обмен при ПМП ОП и ОП при СД 2 типа характеризуется высокой активностью: увеличены маркеры костеобразования и резорбции. Резорбция у пациентов с СД 2 типа была максимальная.

Средние значения концентраций Ca, фосфора и ОЩФ статистически достоверно не различались между группами.

Значения концентрации маркеров костного ремоделирования в сыворотке крови в исследуемых группах в различные возрастные периоды показаны в таблице 2,3,4

Таблица 1. Сравнительные значения концентрации маркеров костного ремоделирования в сыворотке крови больных 1-й, 2-й и 3-й групп

Показатели костного обмена	1-я группа $n=32$	2-я группа $n=52$	3-я группа $n=63$
ОКЦ (среднее значение), нг/мл	$26,3 \pm 2,96$	$35,9 \pm 2,74$ $p_1 < 0,05$	$36,7 \pm 1,51$ $p_1 < 0,05$ $p_1 > 0,05$
β -CrossLaps (среднее значение), нг/мл	$0,32 \pm 0,05$	$0,57 \pm 0,06$ $p_1 < 0,05$	$0,76 \pm 0,05$ $p_1 < 0,05$ $p_2 < 0,05$
ОЩФ (среднее значение), Е/л	$189 \pm 7,04$	$190,5 \pm 5,74$ $p_1 > 0,05$	$191,4 \pm 6,68$ $p_1 > 0,05$ $p_2 > 0,05$
Ca^{2+} (среднее значение), ммоль/л	$2,32 \pm 0,08$	$2,41 \pm 0,05$ $p_1 > 0,05$	$2,38 \pm 0,09$ $p_1 > 0,05$ $p_2 > 0,05$
Фосфор (среднее значение), ммоль/л	$1,2 \pm 0,05$	$1,19 \pm 0,05$ $p_1 > 0,05$	$1,21 \pm 0,06$ $p_1 > 0,05$ $p_2 > 0,05$

p_1 – уровень значимости при сравнении групп пациентов с группой контроля;

p_2 – уровень значимости при сравнении 2-й и 3-й групп пациентов

Таблица 2. Показатели маркеров костеобразования и резорбции в группе пациентов без ОП в различные возрастные периоды

	1-я группа n=32		
	60-64года n=10	65-69 года n=10	70-74года n=12
ОКЦ нг/мл	28,05±5,32	28,05±3,56 p1 > 0,05	23,3±3,47 p2 > 0,05 p3 > 0,05
β-CrossLaps нг/мл	0,33±0,07	0,33±0,09 p1 > 0,05	0,30±0,10 p2 > 0,05 p3 > 0,05

p₁ – уровень значимости при сравнении групп пациентов 60-64 и 65-69 лет; p₂ – уровень значимости при сравнении групп пациентов 65-69 и 70-74 лет; p₃ – уровень значимости при сравнении групп пациентов 60-64 и 70-74 лет

Анализ показателей маркеров костеобразования и резорбции в зависимости от возраста в группе контроля по результатам наших исследований не выявил каких-либо достоверных различий.

Показатели маркеров костеобразования и резорбции у больных 2-й группы в различные возрастные периоды представлены в таблице 3.

Во 2-й группе пациентов также показатели ОКЦ и βСТХ существенно не различались между собой в возрасте 60-64 и 65-69 лет, но достоверно снижались в возрасте 70-74 лет по сравнению с возрастом 60-64. Это совпадает с данными литературы о снижении активности костного обмена с возрастом при ПМП ОП, и характеризует костный обмен у лиц старше 70 лет, как низкоактивный [2; 4].

Нами были изучены показатели маркеров костеобразования и резорбции у пациентов 3-й группы в различные возрастные периоды (таблица 4).

Анализ значений маркеров костеобразования и резорбции в 3-й группе пациентов в различные возрастные периоды показал, что значения ОКЦ и βСТХ

существенно не различались в возрасте 60-64 и 65-69 лет. Однако они достигали достоверного снижения в возрасте 70-74 года по сравнению с 60-64 годами, что указывает на снижение костного метаболизма у женщин после 70-ти лет при смешанном ОП (вследствие постменопаузы и СД 2 типа).

Также мы проанализировали маркеры костеобразования и резорбции у всех обследованных женщин в сопоставимых возрастных подгруппах, что показано в таблицах 5, 6, 7.

При сравнении показателей костеобразования и резорбции между исследуемыми группами в возрасте 60-64 года не выявлено достоверного различия в показателях ОКЦ при сравнении 1-й и 2-й, а также 2-й и 3-й групп между собой. При сравнении показателей β-CrossLaps между 1-й и 2-й группами имело место достоверное увеличение показателя на 103% во 2-й группе, тогда как при сравнении 2-й и 3-й групп достоверных различий выявлено не было. Достоверные различия в показателях ОКЦ и β-CrossLaps были получены при сравнении 1-й и 3-й групп пациентов в возрасте 60-64 года.

Таблица 3. Показатели маркеров костеобразования и резорбции у больных 2-й группы в различные возрастные периоды

	2-я группа n=52		
	60-64 n=16	65-69 n=20	70-74 n=16
ОКЦ нг/мл	39,9±3,68	36,8±4,78 p1 > 0,05	30,2±3,11 p2 > 0,05 p3 < 0,05
β-CrossLaps нг/мл	0,67±0,07	0,62±0,11 p1 > 0,05	0,49±0,05 p2 > 0,05 p3 < 0,05

p₁ – уровень значимости при сравнении групп пациентов 60-64 и 65-69 лет; p₂ – уровень значимости при сравнении групп пациентов 65-69 и 70-74 лет; p₃ – уровень значимости при сравнении групп пациентов 60-64 и 70-74 лет

Таблица 4. Показатели маркеров костеобразования и резорбции у пациентов 3-й группы в различные возрастные периоды

	3-я группа n=63		
	60-64 n=20	65-69 n=24	70-74 n=19
ОКЦ нг/мл	40,56±2,78	38,54±3,41 p ₁ > 0,05	32,1±3,01 p ₂ > 0,05 p ₃ < 0,05
β-CrossLaps нг/мл	0,79±0,08	0,84±0,09 p ₁ > 0,05	0,56±0,07 p ₂ > 0,05 p ₃ < 0,05

p₁ – уровень значимости при сравнении групп пациентов 60-64 и 65-69 лет; p₂ – уровень значимости при сравнении групп пациентов 65-69 и 70-74 лет; p₃ – уровень значимости при сравнении групп пациентов 60-64 и 70-74 лет

Таблица 5. Показатели маркеров костеобразования и резорбции у женщин 60-64 лет в исследуемых группах

	1-я группа n=10	2-я группа n=16	3-я группа n=20
ОКЦ нг/мл	28,05±5,32	39,9±3,68 p ₁ > 0,05	40,56±2,78 p ₂ > 0,05 p ₃ < 0,05
β-CrossLaps нг/мл	0,33±0,07	0,67±0,07 p ₁ < 0,05	0,79±0,08 p ₂ > 0,05 p ₃ < 0,05

p₁ – уровень значимости при сравнении 1-й и 2-й групп пациентов в возрасте 60-64 лет; p₂ – уровень значимости при сравнении 2-й и 3-й групп пациентов в возрасте 60-64 лет; p₃ – уровень значимости при сравнении 1-й и 3-й групп пациентов в возрасте 60-64 лет

Таблица 6. Показатели маркеров костеобразования и резорбции у женщин 65-69 лет в исследуемых группах

	1-я группа, n=10	2-я группа n=20	3-я группа n=24
ОКЦ нг/мл	28,05±3,56	36,8±4,78 p ₁ > 0,05	38,54±3,41 p ₂ > 0,05 p ₃ < 0,05
β-CrossLaps нг/мл	0,33±0,09	0,62±0,11 p ₁ > 0,05	0,84±0,09 p ₂ > 0,05 p ₃ < 0,05

p₁ – уровень значимости при сравнении 1-й и 2-й групп пациентов в возрасте 65-69 лет; p₂ – уровень значимости при сравнении 2-й и 3-й групп пациентов в возрасте 65-69 лет; p₃ – уровень значимости при сравнении 1-й и 3-й групп пациентов в возрасте 65-69 лет

Это говорит о более выраженной активности костного метаболизма у пациентов, страдающих СД 2 типа, по сравнению с ПМП ОП и группой пациентов, не имеющих признаков ОП.

При сравнении показателей костеобразования и резорбции между исследуемыми группами в возрасте 65-69 лет не выявлено достоверного различия в показателях ОКЦ и β-CrossLaps при сравнении 1-й группы и 2-й,

а также 2-й и 3-й групп. В то же время достоверное увеличение показателей было получено у 3-й группы пациентов в анализируемой возрастной группе по сравнению с 1-й. Это говорит о более выраженной активности костного метаболизма у пациентов данных возрастных групп, страдающих СД 2 типа.

В возрасте 70-74 лет при сравнении показателей ОКЦ между 1-й и 2-й группами достовер-

Таблица 7. Показатели маркеров костеобразования и резорбции у женщин 70-74 лет в исследуемых группах

	1-я группа n=12	2-я группа n=16	3-я группа n=19
ОКЦ нг/мл	23,3±3,47	30,2±4,64 p ₁ > 0,05	32,1±3,01 p ₂ > 0,05 p ₃ < 0,05
βСТХ нг/мл	0,30±0,10	0,49±0,05 p ₁ < 0,05	0,56±0,07 p ₂ > 0,05 p ₃ < 0,05

p₁ – уровень значимости при сравнении 1-й и 2-й групп пациентов в возрасте 70-74 года; p₂ – уровень значимости при сравнении 2-й и 3-й групп пациентов в возрасте 70-74 года; p₃ – уровень значимости при сравнении 1-й и 3-й групп пациентов в возрасте 70-74 года

ных различий выявлено не было. Достоверное увеличение параметра было получено при сравнении 1-й и 3-й групп на 37,8%. При исследовании β-CrossLaps отмечалось достоверное увеличение показателя при сравнении 1-й и 2-й, а также 1-й и 3-й групп соответственно на 63,3% и 86,7%.

Таким образом, хотя активность костного метаболизма и снижается с возрастом, особенно в 70-74 года, однако, при СД 2 типа она достоверно становится более высокой по сравнению с таковой у больных с ПМП ОП.

У пациентов 2-й группы между маркерами резорбции (β-CrossLaps) и костеобразования (ОКЦ) с одной стороны, и МПКТ шейки бедра – с другой стороны была выявлена достоверная отрицательная (r = - 0,561, p < 0,05) и положительная (r = 0,498, p < 0,05) соответственно корреляционная связь. Для пациентов 3-й группы характерна более сильная отрицательная корреляция между βСТХ и МПКТ шейки бедра (r = - 0,784, p < 0,001), а между ОКЦ и МПКТ шейки бедра – положительная (r = 0,846, p < 0,001).

Кроме того, установлено, что в другой области исследования костной плотности у пациентов 2-й группы между маркерами резорбции (βСТХ) и костеобразования (ОКЦ), с одной стороны, и МПКТ поясничного отдела позвоночника – с другой стороны, имеется не менее достоверная отрицательная (r = - 0,529, p < 0,05) и положительная (r = 0,536, p < 0,05) соответственно корреляционная связь. У больных 3-й группы выявлена еще более сильная отрицательная корреляционная связь: между βСТХ и МПКТ шейки бедра (r = - 0,749, p < 0,001), и положительная между ОКЦ и МПКТ шейки бедра (r = 0,683, p < 0,001). Полученные нами данные соответствуют результатам других исследователей [2; 4; 5; 6].

Таким образом, проведенное нами исследование позволило сделать нижеизложенные выводы.

ВЫВОДЫ

Костный обмен при ПМП ОП и ОП при СД 2 типа характеризуется высокой активностью: увеличены маркеры костеобразования и резорбции с преобладанием резорбции у пациентов с СД 2 типа

Активность костного метаболизма снижается с возрастом при ПМП ОП и ОП при СД 2 типа, достигая минимальных значений в возрасте 70-74 года, однако, при СД 2 типа она остается достоверно более высокой по сравнению с таковой у больных с ПМП ОП.

При формировании программ для профилактики и лечения остеопенического синдрома при ПМП ОП и ОП при СД 2 типа необходимо учитывать изменение маркеров костного ремоделирования в зависимости от возраста.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Дедов И.И., М.В. Шестакова, А.А. Александров. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом // Сахарный диабет. – 2011. Приложение к № 3.
2. Лесняк О.М., Беневоленская Л.И. Остеопороз: Диагностика, профилактика и лечение (клинические рекомендации). М.: ГЭОТАР-Медиа, 2011. 272 с.
3. International Diabetes Federation. The Diabetes Atlas, fourth edition (2011). URL: <http://www.idf.org/diabetesatlas> (дата обращения 21.09.2015).
4. Kanis J.A. Burler N., Cooper C. et al. European guidance for the diagnosis and management of osteoporosis in postmenopausal women // Ost. International. 2008. 19 (4). P. 399–428.
5. Rachner T.D., Khosla S., Hofbauer L.C. Osteoporosis: Now and the future // Lancet – 2011. Vol. 377. P. 1276–1287.
6. Vestergaard P., Rejnmark L., Mosekilde L. Diabetes and its complications and their relationship with risk of fracture in type 1 and 2 diabetes. // Calcif Tissue Int. – 2009. Vol. 84. P.45–55.

**OSTEAL METABOLISM OF ELDERLY WOMEN
IN POSTMENOPAUSE AND WITH DIABETES MELLITUS 2 TYPE**

© 2015 I.L. Davydkin, S.V. Bulgakova, I.A. Shafieva

Samara State Medical University

Calcium-phosphorus metabolism indexes, markers of a resorption and an osteogenesis depending on age of women in a postmenopause and with diabetes mellitus 2 types were studied. That will allow to develop programs of prophylaxis and treatment of osteoporosis and osteopenia.

Keywords: osteoporosis, diabetes mellitus 2 types, postmenopause, markers of a resorption and osteogenesis

*Igor Davydkin, Doctor of Medical Sciences, Professor, Pro-
rector of Research and Innovative work of Samara State
Medical University, Head of the Department of Hospital
Therapy with a Transfusiology Course.*

E-mail: info@samsmu.ru

*Svetlana Bulgakova, Doctor of Medical Sciences, the First
Deputy – the Deputy Chief Doctor of Clinics at Samara State
Medical University in Charge of Medical Part, the Associate
Professor of Endocrinology. E-mail: osteoporosis@pochta.ru*

*Irina Shafieva, the Candidate of Medical Sciences, Chief of
Endocrinology and Osteoporosis Department of Clinics of
Samara State Medical University, Assistant Lecturer of the
Chair of Hospital Therapy with a Transfusiology Course.*

E-mail: ifabtdf@yandex.ru