

СОСТОЯНИЕ КОСТНОЙ ТКАНИ У ЖЕНЩИН С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2 ТИПА В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ФУНКЦИОНАЛЬНОГО СОСТОЯНИЯ ЯИЧНИКОВ

Л.А. Руюткина, А.В. Ломова

*ГБОУ ВПО «Новосибирский государственный медицинский университет»
Минздравсоцразвития России (г. Новосибирск)*

Оценена минеральная плотность костной ткани (МПКТ) по данным денситометрии у 40 женщин без нарушений углеводного обмена (УО) и 40 — с сахарным диабетом (СД) 2 типа в пре- и постменопаузе. У пациенток с СД 2 типа на фоне ожирения показатели МПКТ в позвоночнике и шейке бедра достоверно превышали соответствующие показатели в группе сравнения. В процессе менопаузального перехода в обеих группах выявлено снижение МПКТ: на 4,0–8,2 % у пациенток с СД против 5,2–19,2 % у женщин с нормальным УО. Обнаружены отрицательные корреляционные связи возраста и МПКТ у женщин без нарушений УО, положительные корреляции индекса массы тела с МПКТ шейки бедра при СД 2 типа.

Ключевые слова: сахарный диабет 2 типа, минеральная плотность костной ткани, денситометрия, пременопауза, постменопауза, ожирение.

Проблема остеопороза на фоне глобальной «эпидемии» сахарного диабета (СД) в XXI веке представляет особый интерес. Ранее больше внимание уделялось механизмам развития остеопении и остеопороза при СД 1 типа. При этом рассматривались параметры углеводного обмена (УО): прямое влияние высокой концентрации глюкозы на усиление резорбции кости остеокластами за счет конечных продуктов гликозилирования; снижение выработки остеобластами коллагена и щелочной фосфатазы, а также недостаток активных метаболитов витамина D вследствие абсолютного дефицита инсулина. Кроме того, учитывали роль осложнений СД и дефицита массы тела в развитии остеопении [1].

СД 2 типа лишь недавно внесен в клинические рекомендации Российской ассоциации по остеопорозу как определенный фактор риска остеопоротических переломов (особенно драматических по своим последствиям переломов шейки бедра) на основании данных ряда серьезных проспективных исследований [5]. Однако в большинстве этих работ изучали контингент пациенток пожилого и старческого возраста. При этом попытки объяснить механизмы повышенного риска переломов при СД 2 типа немногочисленны.

Так, данные о состоянии минеральной плотности костной ткани (МПКТ) противоречивы. В одном из крупных популяционных исследований, Rancho Bernardo studies было выявлено, что у мужчин с СД 2 типа показатели МПКТ не отличались от группы контроля, в то время как у женщин с СД 2 типа наблюдалось повышение МПКТ [3.]. В отдельных публикациях сделаны попытки связать её увеличение с массой тела, характером сахароснижающей терапии, наличием осложнений СД [9].

При все более интенсивном омоложении СД 2 типа большее количество дебютов заболевания регистрируется по-прежнему во взрослом возрасте с апогеем после 60 лет. В последнем случае механизмы возможного повреждения костной ткани диабетом наслаиваются на патогенез постменопаузы. Однако больший интерес в клиническом, патогенетическом и социальном планах вызывают вопросы влияния на костную ткань СД 2 типа, стартовавшего до менопаузы, с последующей динамикой процесса в постменопаузе.

Цель работы. Оценка состояния костной ткани у женщин больных СД 2 типа в пре- и постменопаузе по данным рентгеновской денситометрии.

Материалы и методы. Обследовано 80 женщин: 40 — с нормальным УО (группа сравнения) и 40 — с СД 2 типа. Каждая группа была разделена на две равные подгруппы: пременопауза и естественная менопауза ($n = 20$ в каждой). В подгруппу пременопаузы вошли больные СД в возрасте $47,95 \pm 2,33$ года (стаж болезни $6,60 \pm 5,30$ года), в подгруппу постменопаузы — в возрасте $56,70 \pm 4,27$ года (стаж болезни $9,00 \pm 5,46$ года). Женщины группы сравнения составили аналогичные подгруппы сравнимого возраста: $48,95 \pm 2,68$ года и $56,25 \pm 3,13$ года соответственно.

Исследовали параметры МПКТ с помощью цифрового рентгеновского костного денситометра серии «PRODIGY» Lunar GE Medical System (США) в поясничном отделе позвоночника (L1-L4), проксимальных отделах бедренных костей (RF, LF) и лучевой кости (LA). Рассчитывали индекс массы тела (ИМТ) по формуле: масса тела, кг/рост, m^2 .

Статистическую обработку проводили с помощью набора программ STATISTICA (версия 6.0). Определяли базовые статистики: среднее арифметическое (М), стандартное отклонение (δ). Оценка значимости различий двух средних арифметических проводилась с помощью непараметрического критерия Mann-Whitney, рассчитывали коэффициент корреляции Спирмена[®]. Корреляционные связи и различия сравниваемых показателей расценивали как достоверные при $p < 0,05$.

Полученные результаты. Анализ антропометрических показателей у обследованных женщин показал, что средние значения ИМТ отражают наличие ожирения, достоверно более выраженного у пациенток с СД 2 типа и в пре-, и в постменопаузе: $33,66 \pm 4,69$ и $37,02 \pm 6,50$ кг/ m^2 соответственно в сравнении с группой контроля: $31,20 \pm 7,74$ и $31,97 \pm 4,40$ кг/ m^2 . Отметим, что масса тела при наличии СД в постменопаузе также была достоверно выше в отличие от пременопаузы, в то время как у женщин с нормальным УО ИМТ не отличается в зависимости от функционального состояния яичников.

У пациенток с СД 2 типа в пременопаузе в отличие от группы сравнения (табл. 1) была выявлена более плотная костная ткань ($p < 0,05$), по данным МПКТ, в следующих отделах скелета: L4 ($1,27 \pm 0,19$ и $1,19 \pm 0,17$ соответственно), L2—4 ($1,24 \pm 0,18$ и $1,16 \pm 0,14$); LF ($1,15 \pm 0,10$ и $1,05 \pm 0,14$); RF ($1,14 \pm 0,07$ и $1,03 \pm 0,13$). В итоге параметры МПКТ при СД 2 типа были выше соответствующих контрольных значений на 7–8 %.

Параметры денситометрии у женщин в пременопаузе в зависимости от состояния углеводного обмена ($M \pm \delta$)

Показатели \ Группы	Женщины в пременопаузе	
	СД 2 типа	Группа сравнения
МПКТ _{L1}	$1,15 \pm 0,14$	$1,06 \pm 0,13$
МПКТ _{L2}	$1,20 \pm 0,18$	$1,12 \pm 0,13$
МПКТ _{L3}	$1,24 \pm 0,22$	$1,20 \pm 0,15$
МПКТ _{L4}	$1,27 \pm 0,19$	$1,19 \pm 0,17^*$
МПКТ _{L2-L4}	$1,24 \pm 0,18$	$1,16 \pm 0,14^*$
МПКТ _{LF}	$1,15 \pm 0,10$	$1,05 \pm 0,14^{**}$
МПКТ _{RF}	$1,14 \pm 0,07$	$1,03 \pm 0,13^{**}$
МПКТ _{LA}	$0,71 \pm 0,05$	$0,68 \pm 0,06$

Примечание: * $p < 0,05$; ** $p < 0,01$

Параметры плотности костной ткани у пациенток с СД 2 типа в постменопаузе также превышали соответствующие у женщин с нормальным УО (табл. 2). Так, МПКТ в 1-м, 3-м и 4-м позвонках превышала таковую: $1,06 \pm 0,13$ и $0,99 \pm 0,11$; $1,19 \pm 0,17$ и $1,14 \pm 0,13$; $1,18 \pm 0,17$ и $1,12 \pm 0,17$ соответственно, что отражалось и на интегральном показателе L2—4: $1,16 \pm 0,15$ и $1,11 \pm 0,13$ ($p < 0,05$). Более выражено было повышение МПКТ в шейке бедра у пациенток с СД 2 типа: $1,12 \pm 0,13$ и $1,01 \pm 0,12$; $1,12 \pm 0,13$ и $0,97 \pm 0,08$ соответственно в LF и RF ($p < 0,01$). Таким образом, показатели МПКТ у пациенток с СД 2 типа превышали соответствующие контрольные на 9,0–9,5 %.

Таблица 2

Параметры денситометрии у женщин в постменопаузе в зависимости от состояния углеводного обмена ($M \pm \delta$)

Показатели \ Группы	Женщины в постменопаузе	
	СД 2 типа	Группа сравнения
МПКТ _{L1}	$1,06 \pm 0,13$	$0,99 \pm 0,11^*$
МПКТ _{L2}	$1,12 \pm 0,14$	$1,10 \pm 0,14$
МПКТ _{L3}	$1,19 \pm 0,17$	$1,14 \pm 0,13^*$
МПКТ _{L4}	$1,18 \pm 0,17$	$1,12 \pm 0,17^*$
МПКТ _{L2-L4}	$1,16 \pm 0,15$	$1,11 \pm 0,13^*$
МПКТ _{LF}	$1,12 \pm 0,13$	$1,01 \pm 0,12^{**}$
МПКТ _{RF}	$1,12 \pm 0,13$	$0,97 \pm 0,08^{**}$
МПКТ _{LA}	$0,67 \pm 0,07$	$0,68 \pm 0,09$

Примечание: * $p < 0,05$; ** $p < 0,01$

При этом сравнение подгрупп женщин в зависимости от функционального состояния яичников внутри исследуемых групп показало, что в процессе менопаузального перехода отмечается достоверное снижение МПКТ в различных областях осевого скелета. Так, у женщин с нормальным УО (табл. 3) подобное снижение выявлено в 1-м, 3-м и 4-м поясничных позвонках: $1,06 \pm 0,13$ и $0,99 \pm 0,11$; $1,20 \pm 0,15$ и $1,14 \pm 0,13$; $1,19 \pm 0,17$ и $1,12 \pm 0,17$, а также в L2—4 $1,19 \pm 0,17$ и $1,11 \pm 0,13$ соответственно.

Таблица 3

**Параметры денситометрии у женщин с нормальным углеводным обменом
в зависимости от функционального состояния яичников ($M \pm \delta$)**

Показатели \ Группы	Женщины группы сравнения	
	Пременопауза	Постменопауза
МПКТ _{L1}	$1,06 \pm 0,13$	$0,99 \pm 0,11^*$
МПКТ _{L2}	$1,12 \pm 0,13$	$1,10 \pm 0,14$
МПКТ _{L3}	$1,20 \pm 0,15$	$1,14 \pm 0,13^*$
МПКТ _{L4}	$1,19 \pm 0,17$	$1,12 \pm 0,17^*$
МПКТ _{L2-L4}	$1,19 \pm 0,17$	$1,11 \pm 0,13^*$
МПКТ _{LF}	$1,16 \pm 0,14$	$1,01 \pm 0,12$
МПКТ _{RF}	$1,05 \pm 0,14$	$0,97 \pm 0,08$
МПКТ _{LA}	$1,03 \pm 0,13$	$0,68 \pm 0,09$

Примечание: * $p < 0,05$; ** $p < 0,01$

У пациенток с диабетом отмечено снижение МПКТ в L1, 2, 4 и в L2—4, а также в области лучевой кости (табл. 4): $1,15 \pm 0,14$ и $1,06 \pm 0,13$; $1,20 \pm 0,18$ и $1,12 \pm 0,14$; $1,27 \pm 0,19$ и $1,19 \pm 0,17$; $1,24 \pm 0,18$ и $1,16 \pm 0,15$; $0,71 \pm 0,05$ и $0,67 \pm 0,07$ соответственно ($p < 0,05$).

Таблица 4

**Параметры денситометрии у пациенток с СД 2 типа в зависимости
от функционального состояния яичников ($M \pm \delta$)**

Показатели \ Группы	Женщины больные СД 2 типа	
	Пременопауза	Постменопауза
МПКТ _{L1}	$1,15 \pm 0,14$	$1,06 \pm 0,13^*$
МПКТ _{L2}	$1,20 \pm 0,18$	$1,12 \pm 0,14^*$
МПКТ _{L3}	$1,24 \pm 0,22$	$1,19 \pm 0,17$
МПКТ _{L4}	$1,27 \pm 0,19$	$1,19 \pm 0,17^*$
МПКТ _{L2-L4}	$1,24 \pm 0,18$	$1,16 \pm 0,15^*$
МПКТ _{LF}	$1,15 \pm 0,10$	$1,12 \pm 0,13$
МПКТ _{RF}	$1,14 \pm 0,07$	$1,12 \pm 0,13$
МПКТ _{LA}	$0,71 \pm 0,05$	$0,67 \pm 0,07^*$

Примечание: * $p < 0,05$; ** $p < 0,01$

При анализе темпов снижения плотности костной ткани складывается впечатление, что у пациенток с СД 2 типа оно идет медленнее, чем у женщин без нарушения УО. Так, в поясничном отделе позвоночника в группе сравнения отмечено снижение МПКТ на 5,2–19,2 % против 4–8,5% у пациенток с СД 2 типа.

Корреляционный анализ выявил достоверное отрицательное влияние возраста на МПКТ L2—4: $R = -0,36$ ($p = 0,02$) в целом по группе сравнения, однако в основном эта связь проявилась в пременопаузе с большей силой в L1—3: R от $-0,44$ до $0,61$ ($p = 0,005-0,03$) при её отсутствии в постменопаузе. Также в пременопаузе у женщин с нормальным УО выявлены отрицательные корреляционные связи возраста с LF, RF и LA: $R = -0,55...-0,47$ ($p < 0,01-0,04$). В то же время у пациенток с СД 2 типа обнаружены корреляционные связи ИМТ с МПКТ шейки бедра слева и справа: $R = 0,50-0,52$ ($p \leq 0,025$).

Обсуждение. Проведенные в последнее двадцатилетие исследования, анализ 16-ти из которых представлен в обзорной работе М. Janghorbani, оценивали проспективно риск переломов у больных СД в сравнении с контрольными лицами, а также двух основных типов диабета между собой [5]. Был установлен достоверно высокий риск переломов шейки бедра у пациентов с СД 2 типа как у мужчин, так и у женщин. Позднее были предприняты попытки установить этиопатогенез этого факта.

Выявленное в нашем исследовании повышение МПКТ у женщин с СД 2 типа совпадает с данными V. Rakic et al. и P. Gerdhem et K. Akesson [4, 8]. Однако эти исследования касаются в основном женщин пожилого и старческого возраста. Мы выявили достоверное увеличение показателей МПКТ в поясничном отделе позвоночника и проксимальных отделах бедренных костей у пациенток с СД 2 типа уже в пременопаузе в сравнении с женщинами с нормальным УО. В постменопаузе складывалась аналогичная ситуация. При этом P. Gerdhem et K. Akesson сообщили о повышении МПКТ в позвоночнике на 8 % у пациенток с СД 2 типа старше 75 лет [4], в то время как в нашем исследовании подобное различие было зафиксировано в гораздо более молодом возрасте. Таким образом, полученные результаты отражают дилемму: повышенная МПКТ, наряду с доказанным высоким риском переломов.

Интересен полученный нами результат по косвенной оценке темпов снижения костной массы у пациенток с СД 2 типа в процессе менопаузального перехода относительно схожей динамики у женщин без нарушений УО. В группе сравнения эти темпы были выше. Исследований схожего дизайна среди данных литературы нам не встретилось. В попытке объяснения полученных фактов привлекают внимание выявленные нами у пациенток с СД 2 типа корреляционные связи ИМТ с МПКТ проксимального отдела бедренной кости слева и справа: $R = 0,50-0,52$ ($p \leq 0,025$). Эти данные совпадают с результатами I. Anaforoglu (2009). Однако автор при этом обнаружил отрицательные корреляционные отношения МПКТ бедра с возрастом [2]. В нашей работе подобные достоверные корреляционные связи средней силы были выявлены лишь в группе сравнения в пременопаузе, но не у пациенток с СД 2 типа.

Проблема влияния ожирения на состояние костной ткани у женщин привлекает особое внимание последние 2–3 года. Наиболее привлекательным в объяснении этого факта является дефицит витамина D у лиц с ожирением. G. Muscogiuri et al. при обследовании 39-ти тучных пациентов без СД показали, что у лиц со сниженным уровнем 25-гидроксикальциферола был более высокий ИМТ. Проведенный мультивариантный анализ доказал, что он служит самым мощным предиктором концентрации витамина D [7].

Кроме того, гипотетически можно предположить у пациенток с СД 2 типа в сочетании с ожирением своеобразный анаболический эффект гиперинсулинемии с нарушением микроархитектоники костной ткани, а также повышение жировой ткани в кости, что могло бы объяснить повышенный риск переломов. Косвенно правомочность этого предположения подтверждается фактом подобной перестройки на фоне приема глитазонов, а также нивелирование этого эффекта при комбинации глитазонов с ингибиторами ДПП-4 [6].

Список литературы

1. Чечурин Р. Е. Сахарный диабет I типа и остеопороз : обзор литературы / Р. Е. Чечурин, А. С. Аметов // Остеопороз и остеопатии. — 1999. — № 1. — С. 2–5.
2. Prevalence of osteoporosis and factors affecting bone mineral density among postmenopausal Turkish women with type 2 diabetes / Anaforoglu [et al.] // J.l of Diabetes and Its Complications. — 2009. — Vol. 23 (1). — P. 12–17.

3. Denison E. M. [et al.] // Diabetology. — 2004. — Vol. 47 (11). — P. 1963–1968.
4. Gerdhem P. Rates of fracture in participants and non-participants in the Osteoporosis Prospective Risk Assessment study / P. Gerdhem, K. Akesson // J. Bone Joint Surg Br. — 2007. — Vol. 89 (12). — P. 1627–31.
5. Janghorbani M. Systematic review of type 1 and type 2 diabetes mellitus and risk of fractures / M. Janghorbani // Am. J. Epidemiol. — 2007. — Vol. 166 (5). — P. 495–505.
6. Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors and bone fractures: a meta-analysis of randomized clinical trials / M. [Monami et al.] // Diabetes Care. — 2011. — Vol. 34 (11). — P. 2474–6.
7. 25-Hydroxyvitamin D Concentration Correlates With Insulin-Sensitivity and BMI in Obesity / G. Muscogiuri1 [et al.] // Obesity (Silver Spring). — 2010. — Vol. 18 (10). — P. 1906–10.
8. Bone mineral density and its determinants in diabetes: the Fremantle Diabetes Study / V. Rakic [et al.] // Diabetologia. — 2006. — Vol. 49 (5). — P. 863–71.
9. Vestergaard P. Discrepancies in bone mineral density and fracture risk in patients with type 1 and type 2 diabetes — a meta-analysis / P. Vestergaard // Osteoporosis Int. — 2007. — N 18. — P. 427–444.

STATE OF OSSEOUS TISSUE AT WOMEN WITH 2 TYPE DIABETES IN DEPENDENCE FROM FUNCTIONAL STATUS OF OVARIES

L.A. Ruyatkina, A.V. Lomova

SEI HPE «Novosibirsk State Medical University Minhealthsocdevelopment» (Novosibirsk c.)

The mineral density of osseous tissue (MDOT) is estimated according to densitometry at 40 women without carbohydrate metabolism disturbances (CM) and at 40 women with 2 type diabetes in premenopause and postmenopause. MDOT indicators in dorsal spine and femoral neck authentically exceeded the corresponding indicators in comparison group at patients with 2 type diabetes against obesity. MDOT depression on 4,0–8,2 % at patients with diabetes against 5,2–19,2 % at women with normal CM is presented in the course of menopausal transition in both groups. Negative correlative relationship of age and MDOT at women without CM disturbances and positive correlations of body weight index with femoral neck MDOT at 2 type diabetes are revealed.

Keywords: 2 type diabetes, mineral density of osseous tissue, densitometry, premenopause, postmenopause, obesity.

About authors:

Lomova Alena Vladimirovna — PG student of professional pathology and regenerative medicine chair SEI HPE «Novosibirsk State Medical University Minhealthsocdevelopment», office phone: 8(383) 343-44-25

Ruyatkina Lyudmila Aleksandrovna — doctor of medical sciences, professor of professional pathology and regenerative medicine chair SEI HPE «Novosibirsk State Medical University Minhealthsocdevelopment», e-mail: larut@list.ru

List of the Literature:

1. Chechurin R. E. Diabetes of I type and osteoporosis: literature review / R. E. Chechurin, A. S. Ametov // Osteoporosis and osteopathy. — 1999. — № 1. — P. 2–5.
2. Prevalence of osteoporosis and factors affecting bone mineral density among postmenopausal Turkish women with type 2 diabetes / Anaforoglu [et al.] // J.l of Diabetes and Its Complications. — 2009. — Vol. 23 (1). — P. 12–17.
3. Denison E. M. [et al.] // Diabetology. — 2004. — Vol. 47 (11). — P. 1963–1968.
4. Gerdhem P. Rates of fracture in participants and non-participants in the Osteoporosis Prospective Risk Assessment study / P. Gerdhem, K. Akesson // J. Bone Joint Surg Br. — 2007. — Vol. 89 (12). — P. 1627–31.
5. Janghorbani M. Systematic review of type 1 and type 2 diabetes mellitus and risk of fractures / M. Janghorbani // Am. J. Epidimiol. — 2007. — Vol. 166 (5). — P. 495–505.
6. Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors and bone fractures: a meta-analysis of randomized clinical trials / M. [Monami et al.] // Diabetes Care. — 2011. — Vol. 34 (11). — P. 2474–6.
7. 25-Hydroxyvitamin D Concentration Correlates With Insulin-Sensitivity and BMI in Obesity / G. Muscogiuri1 [et al.] // Obesity (Silver Spring). — 2010. — Vol. 18 (10). — P. 1906–10.
8. Bone mineral density and its determinants in diabetes: the Fremantle Diabetes Study / V. Rakic [et al.] // Diabetologia. — 2006. — Vol. 49 (5). — P. 863–71.
9. Vestergaard P. Discrepancies in bone mineral density and fracture risk in patients with type 1 and type 2 diabetes — a meta-analysis / P. Vestergaard // Osteoporosis Int. — 2007. — N 18. — P. 427–444.