

М.Л. Кирилюк, Л.В. Щекатурова, О.Е. Третяк, А.В. Підаєв

## АЛГОРИТМ ДІАГНОСТИКИ ОСТЕОПОРОЗУ ТА ОЦІНКА РИЗИКУ ПЕРЕЛОМІВ У ЖІНОК ІЗ ЦУКРОВИМ ДІАБЕТОМ 2-го ТИПУ У ПОСТМЕНОПАУЗНИЙ ПЕРІОД

*Український науково-практичний центр ендокринної хірургії, трансплантації ендокринних органів і тканин МОЗ України*

### ВСТУП

Остеопороз (ОП) – це метаболічне захворювання скелета, що характеризується прогресуючим зниженням кісткової маси в одиниці об'єму кістки, порушенням мікроархітекtonіки кісткової тканини зі збільшенням її крихкості та ризику переломів від мінімальної травми або навіть без неї [2]. ОП вражає від третини до половини всіх жінок у постменопаузний період. Наразі у світі його діагностовано приблизно у 200 млн. жінок [6].

У пацієнтів із цукровим діабетом 2-го типу (ЦД2) дані про стан кісткової тканини та ризик переломів є суперечливими [4, 10]. У низці досліджень виявлено майже двократне збільшення ризику перелому стегна у жінок із ЦД2 порівняно з контролем [9]. У дослідженні [5] у жінок із ЦД2 виявлено нижчі показники мінеральної щільності кісткової тканини (МЩКТ) у проксимальному відділі стегна. За даними популяційного дослідження [13], у пацієнтів із ЦД2 обох статей відзначається більший ризик перелому стегна.

Проте в інших дослідженнях виявлено високі показники МЩКТ у хребцях без суттєвого збільшення ризику переломів у чоловіків і жінок із ЦД2 [12]. За результатами обстеження 187 пацієнтів із ЦД2 виявлено вищі показники МЩКТ у ділянці шийки стегна та низький ризик перелому хребців [4]. У популяційному дослідженні за участю 1964 жінок із ЦД2 виявлено збільшення ризику переломів лише через 10 років спостереження, причому не було встановлено кореляції ані з ожирінням, ані з тривалістю терапії [7].

Ключовим чинником розвитку ОП на тлі ЦД є дефіцит інсуліну – гіпоінсулінемія, яка запускає низку патологічних процесів, що призводять до зниження кісткової маси. Відносна інсулінова недостатність за ЦД2 обумовлює зниження рівня інсуліноподібних та інших ростових чинників, ІЧР-зв'язуючих білків і порушення з віком вмісту гормону росту – ІЧР [9, 11]. У результаті, зменшується стимуляція остеобластів, знижуються вироблення

ними білків кісткового матриксу та його мінералізація. Швидкість утворення остеокластів зменшується на 40% [8].

Однією з причин крихкості кісток можуть бути трофічні порушення, що спостерігаються за діабету. Вважається, що в осіб із ЦД2 кістковий обмін є інтенсивнішим і може порушуватися із розвитком патології мікросудинного русла [9].

Додатковим чинником патогенного впливу на скелет є поєднання ЦД 2-го типу та менопаузи. З настанням менопаузи в організмі зменшується кількість естрогенів, внаслідок чого знижується щільність кісткової тканини (на 2-3% щороку), що й призводить до ОП. Дефіцит естрогенів обумовлює зменшення його гальмівного впливу на остеокласти та зниження активності остеобластів, підвищення чутливості кісткових клітин до дії паратгормону (ПТГ), прорезорбтивних цитокінів (інтерлейкіни 1, 6, 11, чинник некрозу пухлин альфа – ЧНП-α тощо), що сприяє прискоренню та відокремленню процесів кісткового ремоделювання [1].

Мета роботи – розробка алгоритму діагностики остеопорозу у жінок, хворих на ЦД2, у постменопаузний період та оцінка прогнозу ризику переломів.

### МАТЕРІАЛ І МЕТОДИ

Проведено обстеження 67 жінок у постменопаузний період, хворих на ЦД2. Середній вік склав  $63,01 \pm 6,59$  року, ІМТ –  $31,57 \pm 4,04$  кг/м<sup>2</sup>, тривалість ЦД2 –  $9,55 \pm 5,71$  року, всі пацієнти були із декомпенсованим ЦД, рівень глікованого гемоглобіну склав  $9,29 \pm 0,04\%$ .

Стан вуглеводного обміну вивчали за показниками глікемії натще та протягом дня перед і після приймання їжі. Обов'язково вимірювали рівень глікованого гемоглобіну (HbA1c). Стан кальцієво-фосфорного обміну характеризували за показниками вмісту в крові кальцію загального (Ca<sub>заг.</sub>), кальцію іонізованого (Ca<sub>іон.</sub>), фосфору неорганічного (P<sub>неорг.</sub>) та екскреції кальцію з сечею за добу.

Вміст  $Ca_{зар.}$  визначали спектрометричним (із метилтимоловим синім) методом із використанням біохімічного аналізатора Sapphire-400 (Японія) за допомогою стандартних наборів, згідно з методологіями відповідних фірм.  $Ca_{іон.}$  визначали іоноселективним методом фірми Easylyte Calcium (Mediacorporation, США) з використанням референтного електроду для  $Ca_{іон.}$ ;  $P_{неорг.}$  визначали за допомогою спектрометричного методу з фосформолібденом на апараті Cobase411 із використанням реагентів ELITECHdiagnostics (Seppimsas, Франція).

Добову екскрецію кальцію із сечею вивчали за допомогою прямого колориметричного комплексометричного тесту з реактивом Арсеназо III на апараті Sapphire-400 (Японія).

### РЕЗУЛЬТАТИ ТА ОБГОВОРЕННЯ

На підставі власних досліджень і даних літератури розроблено алгоритм діагностики остеопорозу у жінок із ЦД 2-го типу в постменопаузний період та оцінки прогнозу ризику переломів (рис.).

На першому етапі діагностики ОП виключаються органопатологічні та дисфункціональні стани, що призводять до ОП, за даними анамнезу (захворювання ендокринної системи, шлунково-кишкового тракту, крові, нервової системи, ревматологічні та автоімунні захворювання, приймання медикаментів: кортикостероїди, імунодепресанти, антиконвульсанти, Al-вміщуючі антациди, тиреоїдні гормони (супресивна доза), барбітурати, інгібітори протонної помпи, інгібітори зворотного захоплення серотоніну тощо).

Другий етап включає такі біохімічні дослідження: кальцій сироватки крові, креатинін, вітамін  $D_{37}$ , добова екскреція кальцію із сечею, глікований гемоглобін, а також, за показаннями, тиреотропний гормон, паратгормон, лужна фосфатаза тощо, що вимагає виключення вторинного ОП.

Третій етап – виявлення спонтанних переломів кісток за даними анамнезу, рентгенографія хребта.

Наступним етапом є дослідження МЩКТ за допомогою DEXA – двоенергетичної рентгенівської абсорбціометрії (Dual Energy X-ray Absorptiometry), що є «золотим стандартом» діагностики остеопорозу та оцінки ризику переломів. DEXA проводиться жінкам у віці 65 років і більше, а також усім постменопаузним жінкам із клінічними чинниками ризику переломів. Оцінка результатів DEXA проводиться згідно з рекомендаціями ВООЗ за Т-критерієм (таблиця 1). Т-критерій – це кількість стандартних відхилень від середнього значення

**Критерії зниження МЩКТ у жінок в постменопаузі (ВООЗ) [3]**

Категорія	Значення Т-індексу
Норма	> -1
Остеопенія	< -1 і > -2,5
ОП	≤ -2,5
ОП (тяжкий)	≤ -2,5 + 1 і більше переломів кісток

мінеральної щільності кісткової тканини здорових осіб у віці 20-40 років.

За наявності ОП або остеопенії у жінок, хворих на ЦД 2-го типу, повторна DEXA проводиться через 1 рік від початку лікування.

Додатковими методами оцінки МЩКТ є визначення активності процесів кісткового ремоделювання, що включає маркери кісткової резорбції – піридинолін, деоксипіридинолін, оксипролін у сечі, карбокси- та амінотермінальні пропептиди людського колагену 1-го типу у крові та сечі,  $\beta$ -CrossLaps, маркери кісткоутворення – лужну фосфатазу, кісткову лужну фосфатазу, остеокальцин, карбоксипропептиди людського колагену 1-го типу у крові.

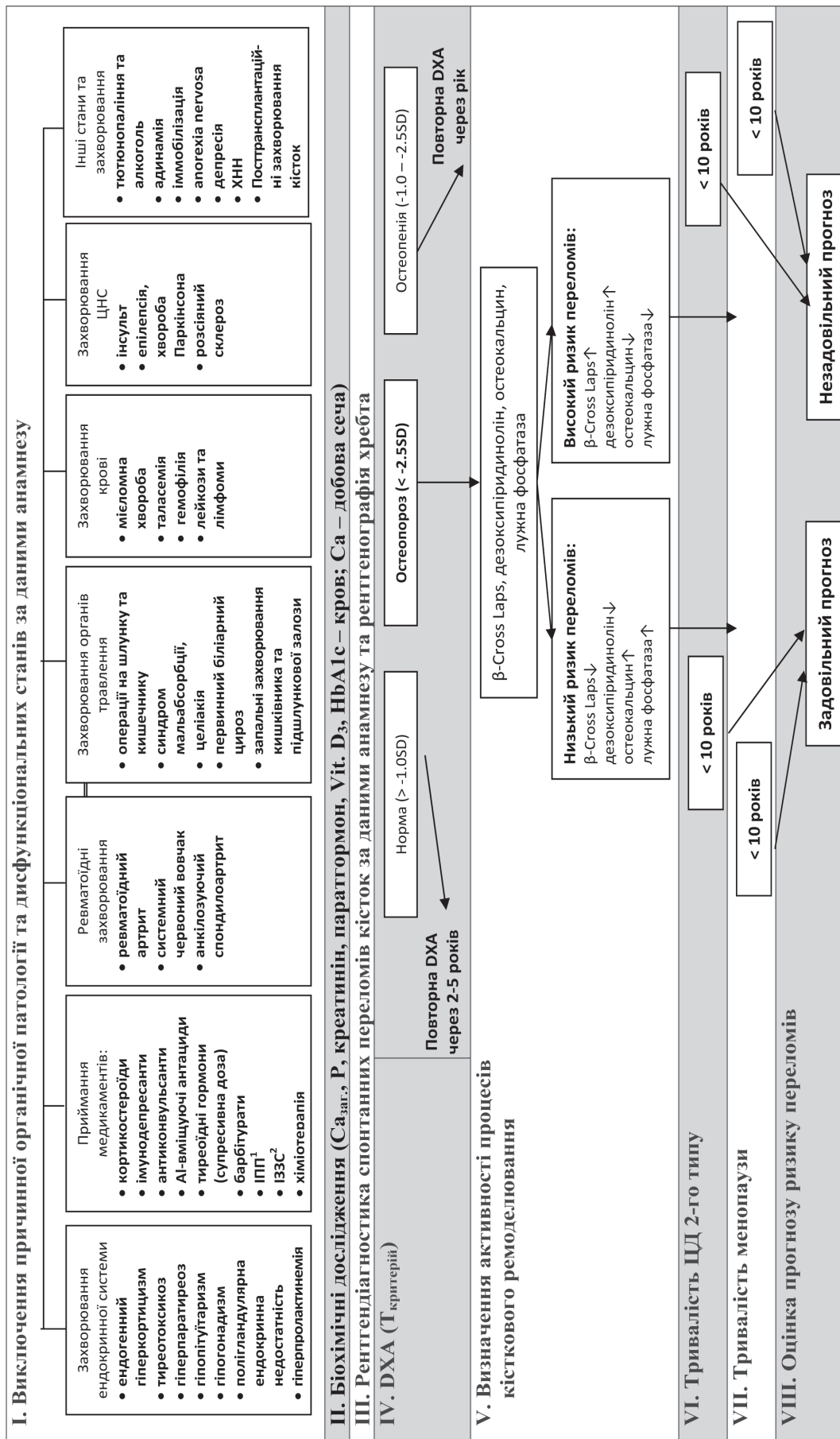
У даному дослідженні використовували маркер остеодеструкції  $\beta$ -CrossLaps і маркер остеосинтезу остеокальцин. Біохімічні маркери кісткового обміну допомагають передбачити ризик переломів незалежно від мінеральної щільності кісткової тканини, оцінити ступінь зниження ризику переломів у динаміці медикаментозного лікування та швидкість втрати кісткової маси.

Згідно з алгоритмом оцінка прогнозу ризику переломів здійснюється з урахуванням DEXA та біохімічних маркерів остеопорозу, терміну менопаузи та тривалості ЦД2.

За наявності остеопорозу, задовільних біохімічних маркерів кісткового обміну, терміну менопаузи та ЦД менше від 10 років прогноз ризику переломів буде задовільним. Незадовільний прогноз ризику переломів передбачає: наявність ОП за даними DEXA, несприятливі зміни у біохімічних показниках кісткового обміну та термін менопаузи й ЦД понад 10 років.

### ВИСНОВКИ

1. Визначення у жінок із ЦД2 маркерів остеодеструкції та остеосинтезу є важливими елементами обстеження пацієнтів з остеопорозом, які дозволяють разом із проведенням DEXA



**Рис. Алгоритм діагностики остеопорозу у жінок із ЦД 2-го типу у постменопаузний період та оцінки ризику переломів: ІПП – інгібітори протонної помпи; ІЗЗС – інгібітори зворотного захоплення серотоніну; HbA1c – глікований гемоглобін; ПГ – паратгормон.**

оцінити прогноз ризику переломів. Такий підхід дає можливість поліпшити результати лікування, добирати адекватну терапію.

2. Діагностика остеопорозу у жінок, хворих на ЦД2, у менопаузний період вимагає дослідження фосфорно-кальцієвого обміну, маркерів остеодеструкції, остеосинтезу з урахуванням органопатологічних і дисфункціональних станів, результатів DEXA, терміну менопаузи, тривалості ЦД2 понад 10 років.

#### ЛІТЕРАТУРА

1. Постменопаузальний остеопороз: новые подходы к диагностике и лечению / А.В. Древаль, Г.А. Оноприенко, В.И. Шумский [и др.] // Альманах клин. медицины. – 1998. – № 1. – С. 145-153.
2. Рожинская Л.Я. Системный остеопороз: практ. руководство для врачей / Л.Я. Рожинская. – 2-е изд., перераб. и доп. – М.: Мокеев, 2000. – 195 с.
3. Assessment of fracture risk and its application to screening for postmenopausal osteoporosis. Report of a WHO Study Group // World Health Organ. Tech. Rep. Ser. – 1994. – Vol. 843. – P. 1-129.
4. Associations between components of the metabolic syndrome versus bone mineral density and vertebral fractures in patients with type 2 diabetes / T. Yamaguchi, I. Kanazawa, M. Yamamoto [et al.] // Bone. – 2009. – Vol. 45, № 2. – P. 174-179.
5. Decreased bone mineral density in men with metabolic syndrome alone and with type 2 diabetes / S. Yaturu, S. Humphrey, C. Landry, S.K. Jain // Med. Sci. Monit. – 2009. – Vol. 15, № 1. – P. CR5-CR9.
6. Evaluation of secondary causes that may lead to bone loss in women with osteoporosis: a retrospective study / E. Odabasi, M. Turan, F. Tekbas, M. Kutlu // Arch. Gynecol. Obstet. – 2009. – Vol. 279, №6. – P. 863-867.
7. Fracture risk in type 2 diabetes: update of a population-based study / L.J. Melton, C.L. Leibson, S.J. Achenbach [et al.] // J. Bone Miner. Res. – 2008. – Vol. 23, №8. – P. 1334-1342.
8. Hough S. Fast and slow bone losers. Relevance to the management of osteoporosis / S. Hough // Drugs Aging. – 1998. – Vol. 12, suppl. 1. – P. 1-7.
9. Nelson D.A. Why do older women with diabetes have an increased fracture risk? / D.A. Nelson, S.J. Jacober // J. Clin. Endocrinol. Metab. – 2001. – Vol. 86, № 1. – P. 29-31.
10. Quantitative ultrasound and vertebral fractures in patients with type 2 diabetes / T. Yamaguchi, M. Yamamoto, T. Kanazawa [et al.] // J. Bone Miner. Metab. – 2011. – Vol. 29, № 5. – P. 626-632.

11. Serum levels of insulin-like growth factor system components and relationship to bone metabolism in Type 1 and Type 2 diabetes mellitus patients / P.M. Jehle, D.R. Jehle, S. Mohan, B.O. Böhm // J. Endocrinol. – 1998. – Vol. 159, № 2. – P. 297-306.
12. The change of bone mineral density in secondary osteoporosis and vertebral fracture incidence / Y. Hirano, H. Kishimoto, H. Hagino, R. Teshima // J. Bone Miner. Metab. – 1999. – Vol. 17, № 2. – P. 119-124.
13. The risk of hip fractures in older individuals with diabetes: a population-based study / L.L. Lipscombe, S.A. Jamal, G.L. Booth, G.A. Hawker // Diabetes Care. – 2007. – Vol. 30, № 4. – P. 835-841.

#### РЕЗЮМЕ

**Алгоритм диагностики остеопороза у женщин с сахарным диабетом 2-го типа в постменопаузальный период и оценка прогноза риска переломов**

**М.Л. Кирилюк, Л.В. Щекатурова, Е.Э. Третьяк, А.В. Пидяев**

В работе приведены современные данные, касающиеся диагностики остеопороза у женщин с сахарным диабетом 2-го типа в постменопаузальный период и оценки прогноза риска переломов. Авторы рекомендуют дополнять выполнение всех этапов диагностики у больных с подозрением на остеопороз маркером остеодеструкции  $\beta$ -CrossLaps и маркером остеосинтеза остеокальцином. Всем пациентам подтверждать диагноз остеопороза путем проведения DEXA.

**Ключевые слова:** остеопороз, менопауза, алгоритм.

#### SUMMARY

**Diagnostic algorithm of osteoporosis at menopausal female with type 2 diabetes and assessment of fracture risk forecast**

**M. Kirilyuk, L. Shchekaturova, E. Tretyak, A. Pidaev**

The article presents the current data regarding diagnostic of osteoporosis at menopausal female with type 2 diabetes and evaluation of fracture risk forecast. The authors recommend that all stages of diagnostic in patients with suspected osteoporosis should be supplemented with osteodestruction marker  $\beta$ -CrossLaps and osteosynthesis marker osteocalcin. Diagnosis should be confirmed by DEXA for all patients.

**Key words:** osteoporosis, menopause, algorithm.

Дата надходження до редакції 17.03.2014 р.