О.С. Ларін, М.Л. Кирилюк, О.Е. Третяк, Л.В. Щекатурова, О.Я. Гирявенко, В.Б. Доготар, А.Є. Бикова

ОСТЕОПОРОЗ: ВПЛИВ ВІКУ, СТАТІ, ОЖИРІННЯ ТА ЦУКРОВОГО ДІАБЕТУ

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

Остеопороз (ОП) – це метаболічне захворювання скелета, що характеризується прогресуючим зниженням кісткової маси (КМ) в одиниці об'єму кістки відносно нормального показника в осіб відповідної статі та віку, порушенням мікроархітектоніки кісткової тканини зі збільшенням крихкості кісток і ризику їх переломів від мінімальної травми або навіть без неї [36]

Ремоделювання кістки є динамічним вік-залежним процесом. У пубертатний і постпубертатний періоди КМ активно збільшується, досягаючи свого максимального значення (піка) у середньому до 20-30 років. Потім настає період деякої рівноваги, коли щільність кістки залишається постійною. Пікова КМ – один із головних чинників, що визначають темпи вікового зниження КМ. Її варіативність залежить від багатьох причин, включаючи генетичні, гормональні, особливості харчування, фізичної активності та різні чинники довкілля. Фізіологічне зниження КМ розпочинається з 35 років і різко зростає у перші 5-10 років після настання менопаузи, досягаючи 2-3% на рік. З 65-70 років темпи втрати КМ знижуються, складаючи усього 0,3-0,5% на рік [36]. До 80 років кісткова тканина у жінок зменшується у середньому на 30% [72]. Отже, структурно-функціональний стан кісткової тканини у період постменопаузи визначається рівнем пікової КМ, досягнутим у молоді роки, а також дією зовнішніхі внутрішніх чинників, що сприяють надмірній її втраті [20].

На думку низки дослідників, у розвинених країнах світу це захворювання набуло характеру «безмовної епідемії» [43, 68, 91]. Так, у США з населенням близько 240 млн. осіб у 18,6 млн. виявлено зниження мінеральної щільності кісткової тканини (МЩКТ); від ОП страждають понад 8 млн. жінок (21% – у віці 50 років і більше) і понад 2 млн. чоловіків. У 50% випадків пацієнти з переломами стають інвалідами, що вимагає значних матеріальних витрат і стороннього догляду. Витрати на лікування остеопоротичних переломів у США складають 13,8 млрд. доларів на рік [58]. У Європі загальна кількість остеопоротичних переломів у чоловіків і жінок становить 2,7 млн., а прямі витрати на їх лікування – 36 млрд. євро. ОП виявляється приблизно у 6% чоловіків і 21% жінок віком 50-84 років. Його поширеність серед чоловіків віком 50 років у 3 рази нижча порівняно з відповідним показником у жінок [78]. За даними російських вчених, близько 30,5-33,1% жінок у віці 50 років і більше страждають на ОП, у 24% із них спостерігається принаймні один клінічно виражений перелом [23, 26].

В Україні, за результатами досліджень структурно-функціонального стану кісткової тканини у жінок віком 20-89 років, ОП виявлено у 13% жінок у віковій групі 50-59 років, у 25% – у групі 60-69 років, у 50% – у групі 70-79 років та у 53% – у групі 80-89 років [15, 25, 31]. Серед жінок, які перенесли кісткові переломи, ОП виявляється у 70% випадків.

Протягом останніх років обґрунтовано провідну роль статевих гормонів, надто естрогену, в регуляції кісткового ремоделювання. Із настанням менопаузи в організмі зменшується кількість естрогену, внаслідок чого знижується щільність кісток (на 2-3% щороку), що й призводить до ОП. Настання постменопаузи негативно впливає на стан кісткового метаболізму, провокуючи зниження МЩКТ. Внаслідок цього у 25-40% жінок розвивається постменопаузний остеопороз (ПМОП). ОП вражає від третини до половини всіх жінок у постменопаузний період. На даний час у світі його діагностовано приблизно у 200 млн. жінок [61].

Як відомо, збільшення ризику розвитку ОП і частоти переломів у жінок у клімактерії передусім пов'язано зі зниженням функції гонад, наслідком якого є відносний дефіцит естрогену. Дефіцит естрогену призводить до зменшення інгібування остеокластів і зниження активності остеобластів, підвищенню чутливості кісткових клітин до дії паратиреоїдного гормону (ПТГ), прорезорбтивних цитокінів (інтерлейкін-1, інтерлейкін-6, інтерлейкін-11, чинник некрозу пухлин α тощо), що сприяє

прискоренню та відокремленню процесів кісткового ремоделювання [30]. Отже, прямий ефект естрогену обумовлено дією на специфічні рецептори остеокластів, за рахунок чого відбувається пригнічення їх резорбтивної функції. Опосередкована дія естрогену на кістку реалізується за рахунок впливу на кальцієвий гомеостаз. Вона здійснюється шляхом зменшення чутливості кісткової тканини до дії ПТГ, а також стимуляції синтезу кальцитоніну та кальцитріолу, завдяки чому забезпечується адекватна абсорбція кальцію в кишечнику [5, 82]. Тобто, губчаста речовина кісткової тканини є своєрідним органом-мішенню для статевих гормонів [32].

Захисна дія естрогену на кістку різко знижується у зв'язку з припиненням функції яєчників у клімактеричний період. Внаслідок цього значно зростає втрата кістками мінералів, у першу чергу кальцію, відбувається втрата цілої трабекули та трабекулярної мережі, зростає крихкість кісток, розвивається ОП [30].

Механізм розвитку вищенаведених змін під впливом зменшення концентрації естрогену залишається нез'ясованим. Існують дані, що свідчать про наявність рецепторів естрогену в остеобластах, подібні ж рецептори можуть бути в остеокластах. Припускають, що ефекти естрогену опосередковуються змінами концентрації системних або локальних чинників, трансформуючих чинників росту та інсуліноподібних чинників росту. Разом із дефіцитом естрогену, патогенез ПМОП включає й інші ланки (за участю вітаміну D_3, ПТГ, кальцитоніну). За відсутності естрогену кістка більше схильна до резорбуючої дії ПТГ, зниження активності 1α--гідроксилази, внаслідок чого порушується продукція кальцитріолу нирками. Враховуючи, що естрогени запобігають втраті кісткової тканини, їх застосування показано і жінкам, хворим на діабет [1].

ПМОП характеризується високим кістковим обміном з інтенсивними процесами кісткової резорбції на тлі нормального або підвищеного кісткоутворення. Характерною особливістю ПМОП є переважне ураження трабекулярної кісткової тканини. У зв'язку з цим найуразливішими ділянками є хребет, що на 95% складається з трабекулярної кістки, і дистальний відділ променевої кістки [26].

Системний остеопороз відносять до пізніх обмінно-ендокринних проявів постменопаузи. Сумарний ризик остеопоротичних переломів для жінок віком від 50 років складає 39,7%. Дані ВООЗ свідчать, що кількість ліжкоднів на рік для жінок у постменопаузний період з остеопоротичними переломами проксимального відділу стегнової кістки перевищує даний показник для таких захворювань, як рак молочної залози, гострий інфаркт міокарда, хронічні захворювання легенів, цукровий діабет тощо.

З метою оцінки структурно-функціонального стану кісткової тканини та діагностики ОП у жінок у постменопаузний період використовують різні методики: одно- й двофотонну рентгенівську абсорбціометрію, кількісну комп'ютерну томографію, рентгеностеоденситометрію, антропометричні, морфометричні, гісто-морфометричні методи тощо [27].

«Золотим стандартом» у визначенні МЩКТ є двохенергетична рентгенівська абсорбціометрія (Dual Energy X-ray Absorbtiometry, DEXA). Дослідження МЩКТ дозволяє встановити діагноз ОП, оцінити його тяжкість і ризик переломів. МЩКТ вимірюють у проксимальному відділі стегна (шийка стегнової кістки, ділянка Варда, великий вертел, сумарний показник) і поперековому відділі хребта L1-L4. Разом з абсолютними показниками щільності кістки у результатах денситометрії обчислюються Т- і Z-критерії у відсотках і величинах стандартного відхилення (SD). Т-критерій – це кількість стандартних відхилень від середнього значення МЩКТ здорових осіб віком 20-40 років. Z-критерій оцінюється порівняно із середніми значеннями, нормативними для цього віку та статі. За рекомендаціями ВООЗ, діагноз ОП встановлюється на підставі результатів визначення МЩКТ методом DEXA з використанням Т-критерію (табл. 1) [46].

Таблиця 1

Критерії зниження мінеральної щільності кісткової тканини у жінок у постменопаузі (ВООЗ) [46]

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

За даними двохенергетичної рентгенівської абсорбціометрії, ОП на рівні шийки стегнової кістки виявляється в 11% жінок української популяції, на рівні хребта та передпліччя – відповідно у 20% і 24%. Причому МЩКТ на рівні хребта у жінок 50-59 років української популяції є нижчою порівняно з вибірками жінок США та Північної Європи, що можна пояснити недостатньою профілактикою втрати кісткової тканини в українських жінок у пре- та постменопаузний періоди. Втрата КМ розпочи-

нається у жінок приблизно з 35-40 років і становить 0,5-1% на рік; із настанням менопаузи, а також у перші 3-5 років постменопаузи цей показник зростає до 3-7% на рік. Отже, у перші роки постменопаузи жінка може втратити до 9-35% КМ. У чотирьох із 10 жінок трапляється один або більше остеопоротичних переломів протягом життя [25, 31].

До чинників ризику ПМОП, окрім загальних чинників ризику ОП, відносять: етнічну приналежність (біла раса); пізнє менархе (після 16 років); ранню або передчасну менопаузу (до 40-45 років); періоди аменореї та/або олігоменореї; неплідність (ановуляцію); оваріектомію у молодому віці; більше трьох вагітностей і пологів у репродуктивному віці; тривалі періоди лактації [4].

Вплив конституціональних чинників на показники МЩКТ у загальній популяції добре вивчено. Вік є найважливішою детермінантою, що визначає щільність кісткової тканини. Інші чинники, такі як рання менопауза й аменорея у жінок, дієта з малим вмістом кальцію, захворювання кишечника, що пригнічують кишкову абсорбцію кальцію, тривале використання кортикостероїдів, спадковість, куріння тютюну, вживання алкоголю й кави, малорухомий спосіб життя, низька маса тіла, стать, також роблять свій внесок у темпи розвитку зниження щільності кісткової маси [2]. У дослідженні В.В. Мануленко і співавт. [17] найбільше на розвиток ОП впливали не ці чинники, а тривалість і компенсація цукрового діабету (ЦД) 2-го типу.

Відомо, що поширеність ЦД та остеопорозу зростає у старших вікових групах, причому захворювання мають статеві особливості. У дослідженні Е.В. Дробот і співавт. [29] було оцінено чинники ризику (ЧР) остеопорозу та ЦД 2-го типу у 55 жінок постменопаузного віку. Дуже високий ризик розвитку ОП мали 37% жінок, високий – 31%, середній – 18% і лише 13% – низький. Оцінка окремих ЧР показала, що серед них значуще місце посідають: наявність симптомів менопаузи – 70%, вік понад 55 років – 45%, зменшення росту пацієнток – 41%, переломи в анамнезі – 35%, спадкова обтяженість щодо остеопорозу – 18%, штучна менопауза – 17%. Досить важливими виявилися поведінкові ЧР: низька фізична активність – 26%, недостатність молочних продуктів у раціоні – 24%, використання голоду з метою зниження маси тіла – 20%. Оцінка зв'язаності ступеня ризику ОП і ЦД показала, що злегка підвищений, помірний, високий і дуже високий ризик ЦД поєднувалися з високим і дуже високим ризиком розвитку ОП, у той час як за низького ризику ЦД переважав і низький ризик розвитку ОП. Автори вважають [29], що ранній початок профілактики ускладнень клімаксу дозволяє призупинити формування стійких змін як ендокринної, так і кісткової систем.

Втрата кісткових мінеральних компонентів і подальша зміна кісткової тканини є одним із хронічних ускладнень ЦД [28]. Водночас, якщо наявність ЦД 1-го типу (ЦД1) визнано одним із чинників ризику розвитку остеопеній, причиною появи вторинного остеопорозу [16], то питання щодо остеопенії за ЦД 2-го типу (ЦД2) досі залишається предметом наукових дискусій [22].

Відомо, що у пацієнтів із ЦД1, як жінок, так і чоловіків, відзначається зниження МЩКТ, наслідком чого є високий ризик переломів [44, 84]. За даними низки досліджень, у пацієнтів із ЦД1 виявляються нижчі показники МЩКТ у ділянці стегна та поперековому відділі хребта порівняно з контролем [83, 95]. Когортне дослідження виявило у жінок із ЦД1 збільшення ризику перелому стегна у 12 разів порівняно з жінками без діабету [79].

За даними літератури, за ЦД2 зміни МЩКТ значно частіше трапляються у жінок, а остеопенічний синдром за ЦД1 виявляється з однаковою частотою в осіб обох статей [7, 8, 50]. За порушення оваріальної функції у жінок із ЦД обох типів зниження МЩКТ спостерігається частіше, ніж у чоловіків [41, 96]. Існують також повідомлення про виникнення діабетичної остеопенії у молодих жінок із нормальною репродуктивною функцією [12]. Використання оральних (естроген/гестагенних) контрацептивів пацієнтками з ЦД2 позитивно корелювало з МЩКТ хребта [45], а в разі отримання замісної гормональної терапії у жінок із ЦД2 у період постменопаузи зафіксовано зниження маркерів резорбції кістки [40].

У дослідженні Rakic V. і співавт. [50], що включало пацієнтів із ЦД обох типів, рівні естрадіолу, С-термінального телопептиду колагену I типу, індекс маси тіла та чоловіча стать (як протекторний чинник) були постійно й незалежно взаємозв'язані з МЩКТ у ділянках передпліччя та стегна й обумовлювали >50% загальної варіативності МЩКТ у цих ділянках. Встановлено, що низький рівень естрадіолу незалежно від статі може вести до розвитку діабет-асоційованого ОП [50].

Водночас у пацієнтів із ЦД2 дані про стан кісткової тканини та ризик переломів є суперечливими [47, 85]. У низці досліджень було виявлено майже двократне збільшення ризику перелому стегна у жінок із ЦД2 порівняно з контролем [79]. У дослідженні Yaturu S. і співавт. виявлено нижчі

показники МЩКТ у проксимальному відділі стегна порівняно з контролем [56]. За даними популяційного дослідження [92], у пацієнтів із ЦД2 обох статей відзначається вищий ризик перелому стегна порівняно з контролем. Проте в інших дослідженнях було виявлено високі показники МЩКТ у хребцях без суттєвого збільшення ризику переломів у чоловіків і жінок із ЦД2 [90]. Також за результатами обстеження 187 пацієнтів із ЦД2 було відзначено більші показники МЩКТ у ділянці шийки стегна та низький ризик перелому хребців [47]. У популяційному дослідженні, в якому брали участь 1964 пацієнти із ЦД2, було виявлено збільшення ризику переломів лише через 10 років спостереження, причому не було встановлено кореляції ані з ожирінням, ані з тривалістю терапії [62]. До чинників розвитку ОП у хворих на ЦД2 також відносять вік, наявність переломів в анамнезі та тривале приймання кортикостероїдних препаратів, а протекторними чинниками називають фізичну активність і надмірну масу тіла [62]. За результатами порівняння пацієнтів із ЦД1 і ЦД2 виявлено, що МЩКТ у ділянці проксимального відділу стегна є значно нижчою у пацієнтів із ЦД1 [51].

Знижений кістковий метаболізм і змінена функція остеобластів є етіологічними чинниками діабетичної остеопенії. Показано, що інсулін не впливає на кісткову резорбцію, але стимулює синтез кісткової матриці, у зв'язку з чим є одним із важливих гормонів, що модулюють нормальний кістковий ріст [44]. Гормональний контроль росту та розвитку кісткової тканини, її реакція на різні стимули залежать від енергетичного обміну, що забезпечується інсуліном та іншими пептидами з інсуліноподібною активністю [69].

За ЦД2 спостерігається зниження рівня білка, який зв'язує статеві стероїди, і підвищення рівня чоловічих і жіночих статевих гормонів, що справляють анаболічний вплив на кістку [54]. У тривалому проспективному дослідженні [48] ($n_{ЦД1}$=46, $n_{ЦД2}$=63) у пацієнтів із ЦД1 зменшення інтенсивності кісткоутворення призводило до уповільнення набирання КМ у період росту, метаболічні ефекти гіперглікемії – до посилення резорбції та втрати кісткової маси у молодих, а низький рівень кісткового обміну за ЦД2 обумовлював уповільнення пов'язаної з віком втрати МЩКТ [48]. Це уповільнене ремоделювання кістки, що відображається відносним підвищенням МЩКТ, також може призводити до накопичення мікроушкоджень і підвищення ризику переломів.

Ключовим чинником розвитку остеопорозу за ЦД є дефіцит інсуліну – гіпоінсулінемія, яка запускає низку патологічних процесів, що призводять до зниження КМ. Відомо, що інсулін стимулює біосинтез білка, транспорт амінокислот, ріст клітин у тканинах, справляє анаболічну дію на метаболізм кісткової тканини та прямий стимулюючий вплив на синтез колагену та гіалуронату. Інсулін посилює всмоктування кальцію в кишечнику, сприяє збільшенню захоплення амінокислот і включенню їх у кісткову тканину, підвищує кількість остеобластів [52]. Інсулін є необхідним для підтримки та забезпечення процесів диференціювання клітин остеобластичного ряду, їх здатності відповідати на інші гормональні впливи. Він також збільшує синтез остеокластів. Отже, недостатність інсуліну може призвести до порушення формування кісткової тканини та її демінералізації [44].

Відносна інсулінова недостатність за ЦД2 призводить до зниження рівня інсуліноподібних та інших ростових чинників, білків, що зв'язують інсуліноподібний чинник росту (ІЧР-зв'язуючих білків) і порушеннь у вісі гормон росту – ІЧР [79, 89]. У результаті відбувається зменшення стимуляції остеобластів, зниження вироблення ними білків кісткового матриксу та його мінералізація. Швидкість утворення остеонів скорочується на 40% [65].

В умовах гіпоінсулінемії відбувається посилення абсорбції фосфатів у кишечнику, що інгібує ниркову 1α-гідроксилазу та призводить до зменшення продукції кальцитріолу [70]. Відносний гіповітаміноз D обумовлює зниження абсорбції кальцію в кишечнику внаслідок скорочення вироблення кальцій-зв'язуючого білка кальбіндину D-9K в ентероцитах дванадцятипалої кишки. Гіповітаміноз D також призводить до розвитку м'язової слабкості, що збільшує імовірність падінь і, відповідно, переломів [19].

На тлі гіпоінсулінемії зростає активність аденілатциклази та підвищується концентрація циклічного аденозинмонофосфату (ц-АМФ), що є стимулятором функції прищитоподібних залоз та інгібітором С-клітин щитоподібної залози [19]. Крім того, гіпокальціємія, що розвивається, призводить до розвитку компенсаторного гіперпаратиреозу. Для вторинного гіперпаратиреозу, у тому числі того, що виник за діабетичної нефропатії, характерно порушення мінералізації довгих трубчастих кісток [13].

Одним із провідних чинників, що порушують кістковий обмін, визнано гіперглікемію. У наш час активно вивчається вплив гіперглікемії на остеобласти та кістковий обмін у цілому. Так, у дослідженні на культурі остеобластподібних клітин MG63

показано, що високі концентрації глюкози уповільнюють клітинний ріст і мінералізацію, а також експресію різних маркерів, таких як чинник транскрипції Runx-2, колаген 1-го типу, остеокальцин, остеонектин, і, навпаки, стимулюють експресію адипогенних чинників, а саме рецептора, що активується проліфератором пероксидом γ (PPAR-γ), адипоцит-специфічного білка aP2, резистину й адипсину [64].

Найбільш інформативним параметром кісткоутворення наразі визнано рівень остеокальцину в крові. У дослідженні [60] відзначено зниження вмісту остеокальцину у 28 пацієнтів із погано контрольованим ЦД2, у яких після досягнення нормоглікемії спостерігалося статистично вірогідне підвищення цього показника. Водночас у дослідженні [17] у 40 пацієнтів (35 жінок і 5 чоловіків) із ЦД2 середні рівні остеокальцину в крові за різних ступенів компенсації ЦД практично не відрізнялися між собою, а також від нормальної величини, що вказує на достатній рівень кісткоутворення у цих пацієнтів.

Гістоморфометричний аналіз у мишей зі стрептозотоциніндукованим діабетом виявив збільшення числа остеокластів й експресії остеокластогенних медіаторів, включаючи ЧНП-α, макрофагальний колонієстимулюючий чинник (MCSF), ліганд рецептора-активатора ядерного чинника Каппа B (RANKL) і судинний ендотеліальний чинник росту (VEGF)-A [59]. У кістковому мозку мишей було відсутнім регулювання мРНК резистину, PPAR-γ і aP2, а також відзначалося збільшення кількості адипоцитів, у той час як в інших органах і тканинах спостерігалося зменшення жирової тканини [59]. Отже, крім прямого впливу на функцію остеобластів, гіперглікемія стимулює накопичення адипоцитів у кістковому мозку довгих трубчастих кісток, що сприяє зменшенню кількості остеобластів, призводячи зрештою до стоншування кортикального шару.

Існують дані про вплив гіперглікемії на попередники ендотеліальних клітин (EPCs), що вистилають стінки судин. Так, у мишей зі стрептозотоциніндукованим діабетом відзначалося зниження кількості циркулюючих EPCs, отриманих із кісткового мозку, порівняно з контролем [57]. Зменшення кількості циркулюючих EPCs може призводити до уповільнення ангіогенезу, що є невід'ємною складовою відновних процесів у місцях переломів [57]. Шляхом механічного тесту на згинання у трьох точках виявили, що ЦД призводить до зменшення ригідності кістки, резистентності до згинання та зламу, тобто тих параметрів, по яких прийнято оцінювати міцність кістки, або її «якість» [88, 93]. Одним із можливих механізмів, що призводять до зниження міцності кісткової тканини, є ушкодження волокон колагену кінцевими продуктами глікування [88]. Так, в експерименті на мишах було встановлено зворотний кореляційний зв'язок між підвищенням рівня кінцевих продуктів глікування та показниками МЩКТ і міцністю кістки [87].

За некомпенсованого ЦД підвищується вміст сорбітолу – полігідроксильованого спирту, що утворюється з глюкози. Доведено, що сорбітол накопичується не лише у тканинах судин і нервової системи, але й у кістковій тканині. Накопичення сорбітолу призводить до набрякання остеобластів, а потім – до їх загибелі. За цих умов порушується процес дозрівання колагену (з утворенням патологічних поперечних зшивок, таких як глюкозепан і пентозидин), глікуються білки органічного матриксу кістки, що погіршує її біомеханічні характеристики та може стимулювати резорбцію кістки остеокластами, а також апоптоз остеобластів, й обумовлювати уповільнення кісткоутворення [71]. Крім того, одним із пускових чинників у розвитку діабетичної остеопенії є кетоз, який викликає посилене виділення із сечею електролітів, у тому числі кальцію [53].

Порушення фосфорно-кальцієвого обміну можливо на різних етапах розвитку захворювання, проте відомості про характер і ступінь вираженості цих порушень є нечисленними та суперечливими. Є також дані про виявлення у цих пацієнтів нормокальціємії та нормофосфоремії [75].

У дослідженні [38] встановлено, що у 53% хворих на ЦД2 мають місце порушення кальційфосфорного обміну, що характеризується помірною гіпокальціємією (за іонізованим Ca), гіперкальціурією та гіперфосфатурією. Ці зміни істотно поглиблюються зі збільшенням тривалості захворювання та за його декомпенсації. Крім того, виявлено підвищення секреції кальційрегулюючих гормонів: ПТГ і кальцитоніну. Збільшення секреції ПТГ разом із гіпокальціємією та інсуліновою недостатністю, як відомо, є одним з основних чинників патогенезу діабетичної остеопенії. Підвищений рівень кальцитоніну в крові хворих на ЦД2 розглядають як компенсаторну реакцію, спрямовану на зниження кісткової резорбції та відновлення кальцієвого гомеостазу. Отримані авторами дані дозволяють виділити групи ризику розвитку ОП за ЦД2: пацієнти з тяжкими формами захворювання, тривалим (понад 5 років) перебігом, віком понад 40 років, а також жінки з порушенням оваріальної функції [38].

Метою дослідження [9] було вивчення ступеня, характеру, поширеності та локалізації деформацій хребців у хворих на ЦД2. Було обстежено 30 жінок віком від 40 до 70 років. Тривалість захворювання склала 7,25±0,17 року. Деформації тіл хребців виявлено у 10% жінок у менопаузі. У 88,9% випадків було діагностовано остеохондроз. Частота деформацій тіл хребців у хворих із ЦД2 з тривалістю хвороби до 10 років не перевищувала поширеності у загальній популяції. Авторами зроблено висновок, що ЦД2 не супроводжується частішим розвитком остеопорозу хребта [9].

У жінок із ЦД2 початок клімаксу припадає на 48,5±0,3 року, менопауза настає у 50,3±0,4 року, що раніше, ніж у здорових жінок. Середня тривалість клімактеричного синдрому – 3,5±0,7 року. Втрата КМ починається у пременопаузному віці, перебігаючи тривало й малопомітно.

У дослідженні [18] обстежено 54 жінки віком понад 50 років, у постменопаузі, яких розділили на 2 групи: 30 пацієнток із верифікованим діагнозом ЦД2, які отримували пероральну цукрознижувальну терапію (група 1) і 24 пацієнтки без ЦД (група 2). Встановлено, що ЦД2 впливає на розвиток ПМОП, підвищуючи руйнування кістки, причому у 15% пацієнтів із ЦД2 і ПМОП відзначається вторинний гіперпаратиреоз. Вивчення маркерів кісткового метаболізму у пацієнток із ПМОП, обтяженим ЦД2, показало перевищення показника остеодеструкції β-CrossLaps (маркера руйнування кісток). Визначення активності лужної фосфатази та рівня остеокальцину довело, що ці показники залишаються у межах норми, і виявилося малоінформативним методом оцінки кісткового метаболізму. Жінки з ПМОП на тлі ЦД2 страждають від больового синдрому та мають у більшості випадків підвищену тривожність і депресію, що значно впливає на якість їх життя [18].

У постменопаузі у 50% жінок вперше розвивається ожиріння або спостерігається його прогресування [81]. Вікова інволюція репродуктивної системи супроводжується переважним відкладенням жиру в абдомінально-вісцеральній ділянці та сприяє формуванню постменопаузного метаболічного синдрому (МС). У цей період у жінок значною мірою збільшується ризик розвитку ЦД2, артеріальної гіпертензії, ішемічної хвороби серця тощо [74].

Ожиріння, як показали дослідження, справляє протекторний ефект щодо зниження МЩКТ [14, 39]. Так, Рожинська Л.Я. відзначила позитивну залежність між МШКТ та ІМТ у жінок у постменопаузі [35]. У дослідженні [39] також показано, що за ожиріння у жінок у постменопаузі остеопенічний синдром трапляється рідше, ніж у жінок, які мають нормальну масу тіла. Причому зниження МЩКТ у жінок з ожирінням поєднувалося з низьким темпом кісткового метаболізму, тоді як у жінок без ожиріння спостерігалося підвищення кісткового обміну [39].

За однією з гіпотез, механічний вплив маси тіла приводить до компенсаторної акумуляції кісткової маси, тобто до збільшення щільності кісткової тканини. Крім цього, адипоцити самі по собі є джерелом естрогену, який пригнічує резорбцію кісткової тканини остеокластами. Відповідно, зі збільшенням жирової маси тіла зростає рівень естрогену та, як результат, підвищується щільність кісток [86].

Відомо, що ожиріння часто супроводжується підвищенням рівня інсуліну, що у цілому негативно діє на метаболічні процеси, але може позитивно впливати на стан кісткової тканини. Так, гіперінсулінемія супроводжується надмірною продукцією естрогену, андрогенів і зниженням продукції білка, що зв'язує статеві стероїди. У результаті збільшується рівень статевих стероїдів, що приводить до збільшення кісткової маси через пригнічення активності остеокластів і, можливо, підвищення активності остеобластів.

Останніми роками активно вивчається роль лептину та інших адипокинів у регуляції остеосинтезу [86]. Дослідженнями останніх років встановлено, що гормон лептин, з яким пов'язано розвиток ожиріння за МС, здатний пригнічувати процес формування кісток [24]. Показано, що особи, які страждають від ожиріння, є менш чутливим до лептину та мають вищі показники МЩКТ [67]. В експериментальних дослідженнях на мишах, позбавлених гена лептину, продемонстровано збільшення маси тіла та стимуляцію росту кісток [55]. Водночас, за іншими даними, лептин може знижувати КМ, діючи на симпатичну нервову систему [94].

Встановлено, що за ЦД2 нерідко спостерігається нормальна або навіть підвищена МЩКТ, що характерно для осіб із надмірною масою тіла, які складають більшість пацієнтів із ЦД2. Дослідження [80] показали, що пацієнтки з ЦД2 мають підвищений ризик розвитку переломів порівняно з особами без діабету, незважаючи на те, що ЦД2 часто поєднується з підвищеним ІМТ, ожирінням, що є прогностично сприятливим чинником відносно ризику розвитку ОП і переломів. До дослідження було включено 9704 жінки європеоїдної раси, старші за 65 років, з яких 657 мали ЦД. Середня тривалість захворювання становила 9,2 року. Середній термін спостере-

ження склав 9,4 року. Виявлено тенденцію до підвищення ризику перелому будь-якої локалізації у пацієнток із ЦД2 на інсулінотерапії, що, можливо, пов'язано з тяжчим перебігом захворювання. Навіть після поправки на вік, ІМТ і МЩКТ відносний ризик розвитку переломів кісток стопи для пацієнток з ожирінням, які отримували інсулінотерапію, був у 5,16 разу вищим, ніж для жінок без діабету [80].

Для жінок постменопаузного віку характерними є вірогідні взаємозв'язки між показниками ультразвукової денситометрії та антропометричними характеристиками (ростом, масою тіла та ІМТ): найтісніший кореляційний зв'язок спостерігається між показником широкосмугового ультразвукового ослаблення (характеризує якість кісткової тканини) та ІМТ. Ожиріння справляє остеопротекторну дію лише у перші 9 років постменопаузного періоду: серед жінок із надмірною масою тіла у цей період частка хворих з ОП є вірогідно нижчою порівняно з жінками, які мають нормальну масу тіла [3].

У жінок із ЦД2 у групі з нормальним ІМТ остеопенію було виявлено у 45% випадків, що вірогідно перевищує популяційні показники у цій віковій групі. У пацієнтів із надмірною масою тіла (ІМТ 25-29,9 кг/м^2) частота виникнення остеопенії не відрізнялася від такої у контрольній групі, а за наявності ожиріння показники МЩКТ перевищували середні нормативні, й остеопенія виявлялася лише у 9% випадків. Маркери кісткової резорбції у жінок із ЦД2 у період пременопаузи були дещо вищими, ніж у пацієнток у постменопаузі, причому що меншим був ІМТ, то більше було виражено резорбтивний процес [40].

У жінок із ЦД2 відзначено підвищену порівняно з жінками без діабету МЩКТ в усіх досліджених ділянках (кістка п'ятки, променева кістка, стегно), але її втрата у стегновій кістці відбувалася швидше, ніж у жінок без діабету. Причому виявлявся підвищений ризик переломів усіх локалізацій (виключаючи переломи хребта) – відносний ризик 1,22 [80].

У Ротердамському дослідженні [66] брали участь 3450 жінок віком понад 55 років, серед яких 335 мали ЦД. У жінок із діабетом виявлено підвищення маси кісткової тканини порівняно із загальною популяцією. Хоча в осіб із ЦД2 за даними денситометрії шийки стегна та поперекового відділу хребта спостерігалася більша МЩКТ, вони мали підвищений ризик переломів (відносний ризик 1,33). Пацієнтки з порушенням толерантності до глюкози очікувано мали підвищений ІМТ і нижчий ризик переломів (відносний ризик 0,8).

У дослідженні [63] встановлено, що у пацієнток віком понад 75 років МЩКТ у групі ЦД (n=74) була вищою у ділянці стегна на 11%, а у хребті – на 8%, ніж у жінок без ЦД. Причому в групі ЦД було знижено всі маркери ремоделювання кістки та рівень 25(OH)-вітаміну D, що автори пояснюють меншим часом перебування на відкритому повітрі та різницею у масі тіла.

Однією з причин крихкості кісток можуть бути трофічні порушення, що спостерігаються на тлі ЦД. Вважається, що в осіб із ЦД2 кістковий обмін є інтенсивнішим і може порушуватися за розвитку патології мікросудинного русла [77]. Припускають [49], що зниження кровобігу в нижніх кінцівках може призводити до порушення ремоделювання кістки. Як показник кровобігу в нижніх кінцівках використовувався кісточко-плечовий індекс (КПІ). Виявилося, що КПІ позитивно корелював із МЩКТ кількох локалізацій. Зокрема, зниження КПІ на 2 стандартних відхилення поєднувалося зі зниженням МЩКТ у стегні на 3,7%.

Отже, більшість дослідників вказують на наявність підвищеного ризику розвитку переломів у хворих на ЦД. У більшості пацієнтів із ЦД2 спостерігається нормальна або підвищена МЩКТ, пов'язана з надмірною масою тіла або ожирінням. Феномен збільшення ризику розвитку переломів на тлі нормальної або підвищеної МЩКТ зв'язують із погіршенням якості кістки, накопиченням мікроушкоджень на тлі уповільненого кісткового обміну. Супутні діабету ускладнення ведуть до прискореного зниження МЩКТ, погіршення якості кістки та частих падінь. Ця низка подій логічно веде до підвищення ризику переломів [77]. Більше того, до частих падінь призводять діабетична ретинопатія, ураження суглобів і нейропатія, що розвиваються у пацієнтів із діабетом, порушуючи ходу та здатність утримувати рівновагу.

Лікування ОП є складним завданням, оскільки захворювання є гетерогенним за своєю природою, діагностується у більшості випадків пізно, за наявності безповоротних змін у кістковій тканині. Незважаючи на існування лікарських препаратів, що впливають на процеси кісткового ремоделювання, до теперішнього часу не вдається досягти повного контролю цього поступово та неухильно прогресуючого захворювання. Реальними цілями лікування ОП є уповільнення або тимчасове припинення втрати КМ, запобігання переломам кісток, поліпшення стану хворого, розширення його рухової активності, максимально можливе відновлення працездатності, поліпшення якості життя [21].

Основою профілактики переломів за ЦД є задовільна компенсація вуглеводного обміну, а також вчасна діагностика та профілактика ускладнень діабету [33].

Хворим з остеопеніченим синдромом доцільно приймати препарати кальцію та вітаміну D_3 впродовж щонайменше 6 місяців. Препарати кальцію уповільнюють втрату КМ і зменшують частоту переломів. Вітамін D_3 підвищує всмоктування кальцію у шлунково-кишковому тракті та посилює його реабсорбцію. Дефіцит вітаміну D_3, надто поширений у літньому віці, призводить до зниження абсорбції кальцію та вторинного гіперпаратиреозу. Регулярне приймання препаратів кальцію у поєднанні з вітаміном D_3 збільшує міцність кістки та знижує ризик переломів [37]. За даними порівняльного мета-аналізу рандомізованих контрольованих досліджень (проаналізовано обстеження 54 500 пацієнтів – жінки у постменопаузі та чоловіки 50 років і старші), приймання вітаміну D_3 лише у поєднанні з препаратами кальцію супроводжується вірогідним зниженням відносного ризику переломів шийки стегна [76].

На сучасному фармацевтичному ринку представлено широкий спектр лікарських препаратів, проте більшість мають односпрямовану дію – або на кісткоутворення, або на резорбцію кістки [6, 73]. Існуюча антирезорбтивна терапія ОП пригнічує активність остеокластів, що приводить до зниження кісткового метаболізму, зменшує глибину резорбтивних порожнин і сприяє збільшенню міцності кістки, збільшує її мінералізацію [34]. Проте поряд зі зменшенням кісткової резорбції відзначається і зниження кісткоутворення, тобто антирезорбтивна терапія консервує, але не відновлює зруйновану мікроархітектоніку. У тяжких випадках це може бути недостатнім, і потрібні препарати, що стимулюють кісткоутворення [11].

Так, препарат стронцію ранелат одночасно стимулює утворення кістки та пригнічує кісткову резорбцію, внаслідок чого відбувається зміна кісткового метаболізму за рахунок утворення нової, міцнішої кістки, що пов'язано з поліпшенням мікроархітектоніки як на трабекулярному, так і на кортикальному рівнях [10].

За ПМОП у жінок із ЦД2 терапія стронцію ранелатом у дозі 2 г 1 раз на добу у поєднанні з препаратом холекальциферолом (2 табл. на добу) підвищує МЩКТ як у поперековому відділі (на 4,8%), так і в дистальному відділі стегнової кістки (на 5,1%) [18]. Причому в групі пацієнток без ЦД2 відзначено більш виражену позитивну динаміку. У зв'язку з особливостями дії препарату в групі жінок із ЦД2 у частини пацієнток відзначено зменшення глікемії та зниження маси тіла. У праці [42] розглянуто результати експериментальних і клінічних досліджень щодо застосування гестагенів, естрогенів та їх комбінацій для купірування клімактеричних симптомів, профілактики та лікування ОП, пов'язаного з естрогенною недостатністю.

Отже, ПМОП – це гетерогенне захворювання, підґрунтям якого є прогресуюча втрата кісткової тканини. Механізми впливу статевих гормонів на кісткову тканину є надзвичайно складними та остаточно нез'ясованими. У патогенезі ПМОП провідним чинником є дефіцит статевих гормонів, що призводить до прискорення процесів кісткового метаболізму з порушенням рівноваги у бік кісткової резорбції. Якщо раніше вплив естрогену на кісткову тканину пояснювали різними опосередкованими механізмами, – зниженням синтезу кальцитоніну та всмоктування кальцію в кишечнику, а також реабсорбції його нирками та посиленням синтезу ПТГ, – то наразі виявлено естрогенні рецептори в остеобластоподібних клітинах, естрогенні рецептори на остеокластах, остеоцитах, трабекулярних активних і неактивних остеобластах. Отже, переважання процесів резорбції над процесами формування кістки на тлі дефіциту статевих гормонів веде до розвитку остеопенії або ПМОП. Останнім часом патологічні зміни у кістковій тканині включають до групи хронічних ускладнень ЦД. За ЦД існує тенденція до зниження кісткової маси та зміни мікроархітектоніки кісткової тканини. Патофізіологічні аспекти розвитку ОП у хворих на ЦД2 остаточно не з'ясовано. Проте багаточинникову природу цього ускладнення можна вважати встановленою.

Незважаючи на існування лікарських препаратів, що впливають на процеси кісткового ремоделювання, до теперішнього часу не вдається досягти повного контролю цього захворювання, проте компенсація ЦД є обов'язковою умовою запобігання його негативному впливу на кістковий метаболізм.

ЛІТЕРАТУРА

1. *Беляева Е.А.* Восстановительная терапия осложненного постменопаузального остеопороза / Е.А. Беляева, А.А. Хадарцев. – Тула: Гриф и К, 2010. – 247 с.
2. *Болгова М.Ю.* Остеопороз: (учеб.-метод. пособие) / М.Ю. Болгова. Астрахан. гос. мед. акад. Росздрава. – Астрахань: АГМА, 2010. – 70 с.
3. *Борис О.М.* Особливості діагностики, профілактики та лікування постменопаузального остеопорозу у жінок різного віку з природною та хірургічною менопаузою: автореф. дис. ... канд. мед. наук:

14.01.01 / Борис Олена Миколаївна; Нац. мед. ун-т ім. О.О. Богомольця. – К., 2002. – 20 с.
4. *Бугрим Т.В.* Постменопаузальный остеопороз / Т.В. Бугрим, И.М. Фуштей // Запорож. мед. журнал. – 2012. – № 4. – С. 5-8.
5. *Булгакова С.В.* Взаимосвязь факторов риска остеопороза и минеральной плотности костной ткани у женщин в постменопаузе / С.В. Булгакова, И.Л. Давыдкин // Терапевт. архив. – 2009. – №1. – С. 76-79.
6. *Вартанян К.Ф.* Оптимизация диагностики и терапии диабетической остеопатии: автореф. дис. ... д-ра мед. наук: 14.00.03 / Вартанян Карен Феликсович; Рос. мед. акад. последиплом. образования МЗ РФ. – М., 2004. – 40 с.
7. *Вартанян К.Ф.* Патология костной ткани при сахарном диабете / К.Ф. Вартанян // Остеопороз и остеопатии. – 1999. – №4. – С. 16-19.
8. *Вербовая Н.И.* Минеральная плотность костной ткани и ее метаболизм при сахарном диабете II типа у больных старших возрастных групп / Н.И. Вербовая, О.В. Косарева // Клин. геронтология. – 2003. – № 4. – С. 26-28.
9. *Вербовой А.Ф.* Результаты рентгеноморфометрии позвоночника у больных сахарным диабетом 2 типа / А.Ф. Вербовой, И.Д. Кучина // Остеопороз и остеопатии. – 2008. – № 1. – С. 14.
10. *Влияние* стронция ранелата (бивалоса) на минеральную плотность кости, костные маркеры и качество жизни при лечении постменопаузального остеопороза / Л.Я. Рожинская, С.Д. Арапова, Л.К. Дзеранова [и др.] // Пробл. эндокринологии. – 2008. – № 4. – С. 31-37.
11. *Диагностика*, профилактика и лечение остеопороза в реальной клинической практике / И.С. Дыдыкина, А.С. Старкова, П.С. Дыдыкина, Е.Л. Насонов // Клин. геронтология. – 2008. – № 9. – С. 63.
12. *Ермоленко Т.А.* Механизм развития остеопороза у женщин репродуктивного возраста / Т.А. Ермоленко // Репродуктив. здоровье женщины. – 2007. – № 2. – С. 130-133.
13. *Изменения* минеральной плотности костной ткани при сахарном диабете / А.А. Гусова, М.Г. Павлова, Г.А. Мельниченко [и др.] // Клиницист. – 2010. – № 1. – С. 10-16.
14. *Изможерова Н.В.* Особенности постменопаузального остеопороза у женщин с ожирением / Н.В. Изможерова, А.А. Попов // Клин. медицина. – 2008. – № 3. – С. 44-46.
15. *Коваленко В.Н.* Исследование распространенности факторов риска остеопороза и поиск оптимальной профилактики переломов у женщин в возрасте старше 50 лет / В.Н. Коваленко, О.П. Борткевич // Укр. ревматол. журнал. – 2010. – № 3. – С. 15-20.
16. *Косарева О.В.* Минеральная плотность костной ткани и кальций-фосфорный обмен у больных сахарным диабетом типа I / О.В. Косарева // Пробл. эндокринологии. – 2003. – № 5. – С. 3-5.
17. *Мануленко В.В.* Клинические особенности развития остеопатии у больных сахарным диабетом 2-го типа / В.В. Мануленко, А.Н. Шишкин, С.О. Мазуренко // Вестн. Санкт-Петербург. ун-та. Сер. 11. Медицина. – 2009. – № 2. – С. 7-13.
18. *Мащенко Е.А.* Особенности постменопаузального остеопороза у больных с сахарным диабетом 2-го типа / Е.А. Мащенко, Е.В. Доскина, А.С. Аметов // Рус. мед. журнал. – 2010. – Т. 18, № 6. – С. 360-364.
19. *Мкртумян А.М.* Оценка состояния костной ткани у больных сахарным діабетом / А.М. Мкртумян // Остеопороз и остеопатии. – 2000. – № 1. – С. 27-30.
20. *Мурадянц А.А.* Постменопаузальный остеопороз в практике клинициста: диагностика и лечение / А.А. Мурадянц, Н.А. Шостак, А.А. Клименко // Клиницист. – 2007. – № 3. – С. 30-37.
21. *Новик А.А.* Остеопороз и качество жизни / А.А. Новик, Е.Н. Цыган, Т.И. Ионова // Обзоры по клин. фармакологии и лекарств. терапии. – 2004. – № 4. – С. 20-26.
22. *Остеоартроз* и остеопороз при сахарном диабете типа 2 / И.Г. Красивина, О.Б. Ершова, А.С. Носкова, А.А. Лаврухина // Клин. геронтология. – 2007. – № 2. – С. 11-13.
23. *Остеопороз*: диагностика, профилактика и лечение / под ред. О.М. Лесняк, Л.И. Беневоленской. – 2-е изд., перераб. и доп. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2011. – 269 с.
24. *Пашинян Л.Н.* Лептин: походження, регуляція продукції, зв'язок з імунною системою, гемопоетичною та кістковою тканинами (огляд літ.) / Л.Н. Пашинян // Ендокринологія. – 2005. – № 1. – С. 118-125.
25. *Поворознюк В.В.* Менопауза и костно-мышечная система / В.В. Поворознюк, Н.В. Григорьева. – К., 2004. – 511 с.
26. *Подзолкова Н.М.* Менопаузальный остеопороз: классификация остеопороза, диагностика остепороза, профилактика и лечение остеопороза, морфология и физиология нормальной кости / Н.М. Подзолкова, И.В. Кузнецова, Т.И. Никитина. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2012. – 63 с.
27. *Порівняльна* оцінка різних методів діагностики остеопорозу в жінок у постменопаузальному періоді / Н.В. Григор'єва, В. В. Поворознюк, Вас. В. Поворознюк, Н.М. Гибало // Пробл. остеології. – 2009. – №1/2. – С. 42-46.
28. *Порушення* мінеральної щільності кісткової тканини у хворих на цукровий діабет / Н.В. Пасєчко, А.М. Швед, Л.П. Мартинюк [та ін.] // Вісн. наук. досліджень. – 2004. – № 4. – С. 71-72.
29. *Постменопауза*: мониторинг некоторых общих факторов риска остеопороза и сахарного диабета 2 типа / Е.В. Дробот., Т.Г. Бегман, И.В. Полянская [и др.] // Междунар. журн. прикладных и фундаментальных исследований. – 2010. – № 9. – С. 58-59.
30. *Постменопаузальный* 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.
31. *Рентгенівська* абсорбціометрія в діагностиці системного остеопорозу: метод. рекомендації / уклад.: В.В. Поворознюк, О.П. Дмитренко, О.І. Верба, В.М. Макаренко; Ін-т геронтології АМН України. – К., 2003. – 27 с.
32. *Риггз Б.Л.* Остеопороз: Этиология, диагностика, лечение: пер. с англ. / Б. Л. Риггз, Л. Д. Мелтон. – СПб.: БИНОМ: Нев. диалект, 2000. – 558 с.
33. *Риск* переломов у больных сахарным диабетом /

А.А. Гусова, М.Г. Павлова, Г.А. Мельниченко [и др.] Клиницист. – 2007. – № 4. – С. 11-17.
34. *Рожинская Л.Я.* Диагностика и лечение остеопороза / Л.Я. Рожинская // Клин. геронтология. – 2007. – № 2. – С. 37-46.
35. *Рожинская Л.Я.* Остеопенический синдром при заболеваниях эндокринной системы и постменопаузальный остеопороз: (Патогенет. аспекты, диагностика и лечение): автореф. дис. … д-ра мед. наук: 14.00.03 / Рожинская Людмила Яковлевна; Эндо-кринол. науч. центр Рос. АМН. – М., 2001. – 40 с.
36. *Рожинская Л.Я.* Системный остеопороз: практ. руководство для врачей / Л.Я. Рожинская. – 2-е изд., перераб. и доп. – М.: Мокеев, 2000. – 195 с.
37. *Руководство* по остеопорозу / под ред. Л.И. Беневоленской. – М.: БИНОМ. Лаборатория знаний, 2003. – 523 с.
38. *Состояние* кальций-фосфорного обмена у больных сахарным диабетом 2 типа / О.А. Белых, Е.А. Кочеткова, Б.И. Гельцер, О.Ю. Бубнов // Бюл. ВСНЦ СО РАМН. – 2005. – № 4. – С. 153-158.
39. *Состояние* костной ткани у женщин с ожирением в постменопаузе / О. Чигарькова, С. Бутрова, А. Ильин, Г. Мельниченко // Врач. – 2004. – № 9. – С. 32-34.
40. *Частота* остеопении и динамика костной резорбции у женщин, больных сахарным диабетом II типа, в период менопаузы / О.Р. Григорян, Т.О. Чернова, И.П. Мешкова [и др.] // Проблемы эндокринологии. – 1999. – № 3. – С. 8-10.
41. *Шалина М.А.* Состояние скелета у женщин репродуктивного возраста, страдающих сахарным диабетом 1-го типа / М.А. Шалина // Эфферент. терапия. – 2007. – № 1. – С. 69-72.
42. *Шимановский Н.Л.* Выбор лекарственных средств для лечения климактерических осложнений и предотвращения остеопороза / Н.Л. Шимановский // Междунар. мед. журнал. – 2004. – № 2. – С. 117-121.
43. *Шуба Н.М.* Остеопороз – актуальная проблема XXI века: современное представление о патогенезе и терапии / Н.М. Шуба // Укр. ревматол. журнал. – 2008. – № 2. – С. 5-14.
44. *A five-year* prospective study of bone mineral density in men and women with diabetes: the Fremantle Diabetes Study / E.J. Hamilton, V. Rakic, W.A. Davis [et al.] // Acta Diabetol. – 2012. – Vol. 49, № 2. – P. 153-158.
45. *A population-based* study of bone mineral density in women with longstanding type 1 (insulin dependent) diabetes / H. Lunt, C.M. Florkowski, T. Cundy [et al.] // Diabetes Res. Clin. Pract. – 1998. – Vol. 40, № 1. – P. 31-38. 72.
46. *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.
47. *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.
48. *Bone* loss and bone turnover in diabetes / J.C. Krakauer, M.J. McKenna, N.F. Buderer [et al.] // Diabetes. – 1995. – Vol. 44, № 7. – P. 775-782.
49. *Bone* mineral density and blood flow to the lower extremities: the study of osteoporotic fractures / M.T. Vogt, J.A. Cauley, L.H. Kuller, M.C. Nevitt // J. Bone Miner. Res. – 1997. – Vol. 12, № 2. – P. 283-289.
50. *Bone* mineral density and its determinants in diabetes: the Fremantle Diabetes Study / V. Rakic, W.A. Davis, S.A. Chubb [et al.] // Diabetologia. – 2006. – Vol. 49, № 5. – P. 863-871.
51. *Bone* mineral density in patients with type 1 and type 2 diabetes / J.T. Tuominen, O. Impivaara, P. Puukka, T. Rönnemaa // Diabetes Care. – 1999. – Vol. 22, № 7. – P. 1196-1200.
52. *Bone* mineral density in patients with type 2 diabetes / L. Sauque-Reyna, M.A. Salcedo-Parra, P.R. Sánchez-Vargas [et al.] // Rev. Inves. Clin. – 2011. – Vol. 63, № 2. – P. 162-169.
53. *Botushanov N.P.* Bone mineral density and fracture risk in patients with type 1 and type 2 diabetes mellitus / N.P. Botushanov, M.M. Orbetzova // Folia Med. – 2009. – Vol. 51, № 4. – P. 12-17.
54. *Carnevale V.* Skeletal involvement in patients with diabetes mellitus / V. Carnevale, E. Romagnoli, E. D'Erasmo // Diabetes Metab. Res. Rev. – 2004. – Vol. 20, № 3. – P. 196-204.
55. *Characterization* of bone structure in leptin receptor-deficient Zucker (fa/fa) rats / J.A. Tamasi, B.J. Arey, D.R. Bertolini, J.H. Feyen // J. Bone Miner. Res. – 2003. – Vol. 18, № 9. – P. 1605-1611.
56. *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.
57. *Decreased* mobilization of endothelial progenitor cells contributes to impaired neovascularization in diabetes / L. Kang, Q. Chen, L. Wang [et al.] // Clin. Exp. Pharmacol. Physiol. – 2009. – Vol. 36, № 10. – P. e47-e56.
58. *Design* of NORA, the National Osteoporosis Risk Assessment Program: a longitudinal US registry of postmenopausal women / E. Siris, P. Miller, E. Barrett-Connor [et al.] // Osteoporos. Int. – 1998. – Vol. 8, suppl. 1. – P. S62-S69.
59. *Diminished* bone formation during diabetic fracture healing is related to the premature resorption of cartilage associated with increased osteoclast activity / R.A. Kayal, D. Tsatsas, M.A. Bauer [et al.] // J. Bone Miner. Res. – 2007. – Vol. 22, № 4. – P. 560-568.
60. *Does* type 2 diabetes predispose to osteoporotic bone fractures? / T. Miazgowski, B. Krzyzanowska-Swiniarska, J. Ogonowski, M. Noworyta-Zietara // Endokrynol. Pol. – 2008. – Vol. 59, № 3. – P. 224-229.
61. *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.
62. *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.
63. *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. 1627-1631.
64. *High* glucose stimulates adipogenic and inhibits osteogenic differentiation in MG-63 cells through cAMP/protein kinase A/extracellular signal-regulated kinase pathway / W. Wang, X. Zhang, J. Zheng, J. Yang // Mol. Cell Biochem. – 2010. – Vol. 338, № 1/2. – P. 115-122.
65. *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.
66. *Hyperinsulinemia* and bone mineral density in an elderly population: The Rotterdam Study / R.P. Stolk, P.L. Van Daele, H.A. Pols [et al.] // Bone. – 1996. – Vol. 18, №6. – P. 545-549.
67. *Idelevich A.* What are the effects of leptin on bone and where are they exerted? / A. Idelevich, K. Sato, R. Baron // J. Bone Miner. Res. – 2013. – Vol. 28, № 1. – P. 18-21.
68. *Iki M.* Epidemiology of osteoporosis in Japan / M. Iki // Clin. Calcium. – 2012. – Vol. 22, № 6. – P. 797-803.
69. *Insulin-like* growth factor-1 cytokines cross-talk in type 1 diabetes mellitus: relationship to microvascular complications and bone mineral density / M.A. Abo-ElAsrar, N.S. Elbarbary, D.E. Elshennawy, A. M. Omar // Cytokine. – 2012. – Vol. 59, № 1. – P. 86-93.
70. *Isidro M.L.* Bone disease in diabetes / M.L. Isidro, B. Ruano // Curr. Diabetes Rev. – 2010. – Vol. 6, № 3. – P. 144-155.
71. *Khazai N.B.* Diabetes and fractures: an overshadowed association / N.B. Khazai, G.R. Beck, G.E. Umpierrez // Curr. Opin. Endocrinol. Diabetes Obes. – 2009. – Vol. 16, № 6. – P. 435-445.
72. *Management* of osteoporosis in postmenopausal women: 2006 position statement of The North American Menopause Society / North American Menopause Society // Menopause. – 2006. – Vol. 13, № 3. – P. 340-367.
73. *Meunier P.J.* Design and methodology of the phase 3 trials for the clinical development of strontium ranelate in the treatment of women with postmenopausal osteoporosis / P.J. Meunier, J.V. Reginster // Osteoporos. Int. – 2003. – Vol. 14, suppl. 3. – P. S66-S76.
74. *Milewicz A.* Perimenopausal obesity / A. Milewicz, B. Bidzińska, A. Sidorowicz // Gynecol. Endocrinol. – 1996. – Vol. 10, № 4. – P. 285-291.
75. *Mineral* metabolism and bone mass at peripheral and axial skeleton in diabetes mellitus / J. Auwerx, J. Dequeker, R. Bouillon [et al.] // Diabetes. – 1988. – Vol. 37, № 1. – P. 8-12.
76. *Need* for additional calcium to reduce the risk of hip fracture with vitamin d supplementation: evidence from a comparative metaanalysis of randomized controlled trials / S. Boonen, P. Lips, R. Bouillon [et al.] // J. Clin. Endocrinol. Metab. – 2007. – Vol. 92, № 4. – P. 1415-1423.
77. *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.
78. *New* considerations on the management of osteoporosis in Central and Eastern Europe (CEE): summary of the «3rd Summit on Osteoporosis-CEE», November 2009, Budapest, Hungary / P. Lakatos, A. Balogh, E. Czerwinski [et al.] // Arch. Osteoporos. – 2011. – Vol. 6, № 1/2. – P. 1-12.
79. *Nicodemus K.K.* Type 1 and type 2 diabetes and incident hip fractures in postmenopausal women / K.K. Nicodemus, A.R. Folsom // Diabetes Care. – 2001. – Vol. 24, № 7. – P. 1192-1197.
80. *Older* women with diabetes have an increased risk of fracture: a prospective study / A.V. Schwartz, D.E. Sellmeyer, K.E. Ensrud [et al.] // J. Clin. Endocrinol. Metab. – 2001. – Vol. 86, № 1. – P. 32-38.
81. *Perimenopausal* obesity / C. Keller, L. Larkey, J.K. Distefano [et al.] // J. Womens Health. – 2010. – Vol. 19, № 5. – P. 987-996.
82. *Postmenopausal* osteoporosis: Our experience / R.N. Mehrotra, A. Ranjan, R. Lath, R. Ratnam // Indian. J. Endocrinol. Metab. – 2012. – Vol. 16, suppl. 2. – P. S421-S422.
83. *Prevalence* and predictors of osteopenia and osteoporosis in adults with Type 1 diabetes / E.J. Hamilton, V. Rakic, W.A. Davis [et al.] // Diabet. Med. – 2009. – Vol. 26, № 1. – P. 45-52.
84. *Prevalence* of morphometric vertebral fractures in patients with type 1 diabetes / V.V. Zhukouskaya, C. Eller-Vainicher, V.V. Vadzianava [et al.] // Diabetes Care. – 2013. – Vol. 36, № 6. – P. 1635-1640.
85. *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.
86. *Relationship* of obesity with osteoporosis / L.J. Zhao, Y.J. Liu, P.Y. Liu [et al.] // J. Clin. Endocrinol. Metab. – 2007. – Vol. 92, № 5. – P. 1640-1646.
87. *Role* of collagen enzymatic and glycation induced cross-links as a determinant of bone quality in spontaneously diabetic WBN/Kob rats / M. Saito, K. Fujii, Y. Mori, K. Marumo // Osteoporos. Int. – 2006. – Vol. 17, № 10. – P. 1514-1523.
88. *Saito M.* Collagen cross-links as a determinant of bone quality: a possible explanation for bone fragility in aging, osteoporosis, and diabetes mellitus / M. Saito, K. Marumo // Osteoporos. Int. – 2010. – Vol. 21, № 2. – P. 195-214.
89. *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.
90. *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.
91. *The epidemiology* of osteoporosis -Bone Evaluation Study (BEST): an analysis of routine health insurance data / P. Hadji, S. Klein, H. Gothe [et al.] // Dtsch. Arztebl. Int. – 2013. – Vol. 110, № 4. – P. 52-57.
92. *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.
93. *Type 1* diabetes in young rats leads to progressive trabecular bone loss, cessation of cortical bone growth, and diminished whole bone strength and fatigue life /

M.J. Silva, M.D. Brodt, M.A. Lynch // J. Bone Miner. Res. – 2009. – Vol. 24, № 9. – P. 1618-1627.
94. *Wang Y*. Neural regulation of bone remodeling by leptin / Y. Wang, L.Y. Ma // Sheng Li Ke Xue Jin Zhan. – 2010. – Vol. 41, № 3. – P. 229-231.
95. *Young* women with type 1 diabetes have lower bone mineral density that persists over time / I.D. Mastrandrea, J. Wactawski-Wende, R.P. Donahue [et al.] // Diabetes Care. – 2008. – Vol. 31, № 9. – P. 1729-1735.
96. *Ziegler R*. Diabetes mellitus and bone metabolism / R. Ziegler // Horm. Metab. Res. Suppl. – 1992. – Vol. 26. – P. 90-94.

РЕЗЮМЕ

Остеопороз: влияние возраста, пола, ожирения и сахарного диабета

А. С. Ларин, М. Л. Кирилюк, Е. Э. Третяк, Л. В. Щекатурова, Е. Я. Гирявенко, В. Б. Доготарь, А. Е. Быкова

В обзоре представлены современные данные об этиологии, патогенезе, диагностике остеопороза и влиянии на его развитие возраста, пола, ожирения и сахарного диабета.

Ключевые слова: остеопороз, сахарный диабет.

SUMMARY

Osteoporosis: effect of age, sex, obesity and diabetes mellitus

O. Larin, M. Kyryliuk, O. Tretiak, L. Schekaturova, O. Giryavenko, V. Dogotar, A. Bikova

This review summarizes the current data on about the etiology, pathogenesis, diagnosis of osteoporosis and its impact on the development of age, sex, obesity and diabetes mellitus.

Key words: osteoporosis, diabetes mellitus.

Дата надходження до редакції 12.09.2013 р.