

Павлова Т.В.¹, Прошчаев К.И.¹, Башук И.П.¹, Пилькевич Н.Б.¹, Солянова Н.А.²

Биохимические показатели фосфорно-кальциевого обмена у пациентов с метаболическим синдромом 1-5 стадий, ассоциированным с остеопорозом

1 – ФГАОУ ВО НИУ «БелГУ», Г. Белгород; 2 – АНО НИМЦ «Геронтология» АНО НИМЦ, г. Москва

Pavlova T.V., Proshchaev K.I., Bashuk I.P., Pilkevich N.B., Solyanova N.A.

Biochemical indicators of phosphoro-calcium exchange in patients with metabolic syndrome of 1-5 stages associated with osteoporosis

Резюме

В статье представлены результаты изучения биохимических показателей фосфорно-кальциевого обмена у пациентов с метаболическим синдромом ассоциированным с остеопорозом. Показано, у пациентов с метаболическим синдромом, фосфорно-кальциевый дисбаланс определяется уже на второй стадии метаболического синдрома, и проявляется снижением уровня 1,25(OH)2-витамина D и повышением концентрации паратгормона сыворотки крови, и это сопряжено с началом развития остеопороза. У пациентов с метаболическим синдромом 1-4 стадий МПК снижается по мере прогрессирования МС. У больных с метаболическим синдромом 5 стадии остеопения/остеопороз больше выражены в костях предплечья и связаны с гиперпаратиреозом.

Ключевые слова: метаболический синдром, фосфорно-кальциевый обмен, остеопороз, минеральная плотность костей

Summary

The article presents the results of studying the biochemical parameters of phosphorus-calcium metabolism in patients with a metabolic syndrome associated with osteoporosis. It is shown that in patients with metabolic syndrome, phosphorus-calcium imbalance is determined already in the second stage of the metabolic syndrome, and is manifested by a decrease in the level of 1,25 (OH) 2-vitamin D and an increase in serum parathyroid hormone concentration, which is associated with the onset of osteoporosis. In patients with metabolic syndrome 1-4 stages of the IPC decreases as the MS progresses. In patients with metabolic syndrome of the 5th stage, osteopenia / osteoporosis is more pronounced in the bones of the forearm and is associated with hyperparathyroidism.

Keywords: metabolic syndrome, phosphoric-calcium metabolism, osteoporosis, bone mineral density

Введение

Остеопороз представляет одну из важнейших проблем здравоохранения, так как частота его постоянно возрастает [1]. Социальная значимость остеопороза определяется высокой распространенностью данной патологии и смертностью от его исходов – переломов бедра и позвоночника, потерей трудоспособности и способности к самообслуживанию, большими экономическими затратами общества на профилактику, лечение и обслуживание. Согласно данным федерального Центра профилактики остеопороза, среди городского населения России 24% женщин и 13% мужчин в возрасте 50 лет и старше уже имели переломы [2, 3]. В настоящее время в мире более 200 миллионов человек страдают остеопорозом. Согласно подсчетам, в Российской Федерации 14 млн. человек (10% населения страны) страдают остеопорозом, еще 20 млн. имеют остеопению. Таким образом, в России в группу потенциально высокого риска остеопоротических переломов входит 24% (34 млн.) жителей [4]. Известно, что один остеопоротический перелом

случается у каждой третьей женщины в возрасте старше 50 лет [4, 5]. Ежегодно частота переломов бедренной кости составляет 105,9 на 100 000 населения, дистального отдела предплечья 426,2 на 100 000 населения [5]. Согласно статистическим данным, 10% потери минеральной плотности костной ткани (МПК) в телах позвонков приводят к увеличению риска их перелома в 2 раза, а такое же снижение МПК в бедренной кости приводит к увеличению риска перелома дистального отдела бедренной кости в 2,5 раза [6].

Цель работы изучить биохимические показатели фосфорно-кальциевого обмена у пациентов с метаболическим синдромом 1-5 стадий, ассоциированным с остеопорозом.

Материалы и методы

В рамках выполненной работы было обследовано 248 пациентов, в возрасте от 60 до 69 лет (средний возраст 64±3,5). Из них мужчин было 99 человек, женщин – 149.

Метаболический синдром (МС) подразделялся на стадии зависимо-сти от степени ожирения:

МС 1 стадии – МС с предожирением (повышенной нормальной массой те-ла) – 57 пациентов,

МС 2 стадии – МС с ожирением 1 степени – 51 пациент,

МС 3 стадии – МС с ожирением 2 степени– 46 пациентов,

МС 4 стадии – МС с ожирением 3 степени– 38 пациента,

МС 5 стадии – МС с ожирением 4 степени. – 56 пациентов.

У пациентов учитывали: рост, массу тела, артериальное давление (АД), холестериновый и глюкозный статус, наличие и выраженность сердечной недостаточности (СН) клинически по классификации NYHA, обще-принятые лабораторные показатели, электролиты сыворотки крови, вклю-чая ионизированный и скорригированный на альбумин кальций (Са), рас-считанный по формуле: $Ca_{корр.} \text{ в ммоль/л} = Ca_{общий} + [(40 - \text{альбумин в г/л}) \times 0,02]$, произведение Са×фосфат (Р), общую щелочную фосфатазу (ЩФ), липидограмму, С-реактивный белок (СРБ), фибриноген, паратгормон (ПТГ). Определяли суточную протеинурию, суточную экскрецию и экскретируемые фракции креатинина, мочевины, электролитов. С помощью наборов фирмы «IDS» (Германия) исследовали 25(OH)D и 1,25(OH)2D сыворотки крови, остеокальцин, С-телопапиды коллагена 1 типа, генный полиморфизм рецептора витамина D.

Для определения минеральной плотности костей (МПК) использова-лась двухэнергетическая рентгеновская абсорбциометрия трех отделов скелета (поясничных позвонков L1-L4, проксимального отдела бедренной кости и дистальной части предплечья), выполненная на аппарате Hologic QDR 4500С. МПК оценивалась по Т-критерию (число среднеквадратиче-ских отклонений от пиковой костной массы здоровых лиц) и по Z- критерию (среднеквадратическое отклонению от костной мас-сы здоровых лиц того же возраста, пола и расы).

Степень снижения костной массы на рентгенограммах кистей была определена по толщине двух кортикаль-ных слоев 2-й пястной кости, рас-считанной по формуле: диаметр кости в середине диафиза минус диаметр кост-номозгового канала и по кортико-диафизарному индексу Барнетта-Нордина – отношению диаметра диафиза к тол-щине корковых слоев [7].

Статистическая обработка материала была вы-полнена с использова-нием стандартных пакетов про-грамм прикладного статистического анали-за (Statistica 6.0). Применялись методы дескриптивной статистики (среднее арифметическое, медиана, среднеквадратиче-ское отклонение), t-критерий Стьюдента и U-критерий Вилкоксона-Манна-Уитни, χ^2 -критерий Пирсона, одно-факторный дисперсионный анализ (ANOVA), линейный корреляци-онный анализ (критерии r Пирсона и Rs Спирмена), многофакторные ме-тоды (множественный линей-ный регрессионный анализ, дискриминантный анализ). Числовые данные приведены в виде средних значений

со стан-дартным отклонением (M±SD), на столбчатых диаграммах показаны сред-ние значения, вертикальные линии отражают 95% доверительный интер-вал. Крити-ческий уровень достоверности нулевой статистической гипоте-зы (об отсутствии различий и влияний) принимали равным 0,05.

Результаты и обсуждение

По мере прогрессирования МС у пациентов возраст-тал уровень па-ратгормона (ПТГ) сыворотки, начиная со 2-й стадии (по сравнению с 1-й стадией p=0,013; рис.1). Нами впервые было выявлено столь ранее повы-шение уровня ПТГ. По мере прогрессирования МС определя-лась тенден-ция к снижению физиологически активно-го ионизированного Са крови, причем на 5-й стадии его уровень был ниже, чем на 4-й (p=0,032). При нарастании хронической сердечной недостаточности (ХСН) наблю-далось значительное уменьшение суточной экскреции Са (F=17,8; pANOVA <0,001).

Экскретируемая фракция Са имела тенденцию к повышению на 4-й стадии по сравнению с 3-й (p=0,051) и резко возрастала на 5-й стадии (по сравнению с 4-й p<0,001). Что касается уровня Р сыворотки крови на раз-ных стадиях МС: кривая имела U-образную форму (рис.2): Р сыворотки крови на 2-й стадии по отношению к 1-й снижался (p<0,001) и начинал по-вышаться только с 4-й стадии.

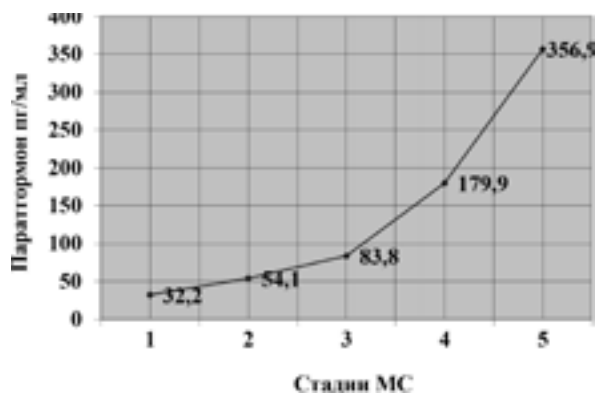


Рис.1. Уровень паратгормона сыворотки у пациентов с различными стадиями МС (F=39,2; pANOVA<0,001).

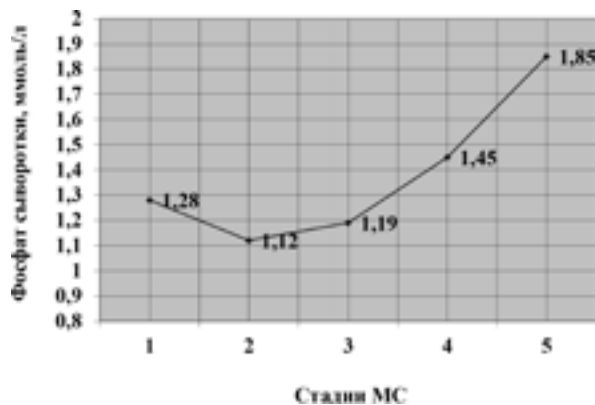


Рис.2. Фосфат сыворотки у пациентов с разными стадиями МС (F=57,0; pANOVA<0,001).

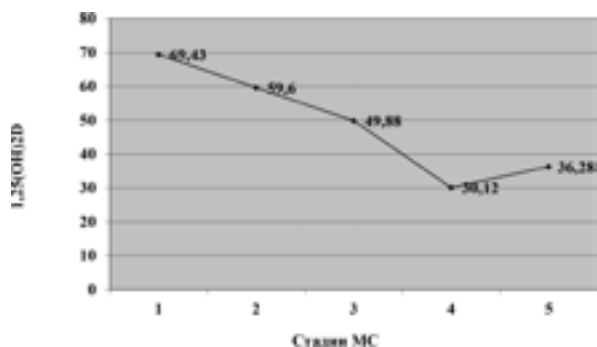


Рис. 3. Уровень 1,25(OH)2D сыворотки у пациентов с разными стадиями МС (F=3,2; pANOVA =0,018).

Суточная экскреция P с мочой снижалась, начиная с 4-й стадии МС (F=9,6; pANOVA <0,001). Экскретируемая фракция P быстро увеличивалась уже с 2-й стадии МС (по сравнению с 1-й p=0,001).

По мере прогрессирования МС наблюдалось падение уровня 1,25(OH)2D сыворотки (рис.3) из-за снижения синтеза 1,25(OH)2D в почечных канальцах в результате нефросклероза, а также вследствие гиперфосфатемии (Rs=-0,26; p=0,016).

Значения 25(OH)D сыворотки оставались стабильными на всех стадиях МС (F=0,3; pANOVA =0,9). По результатам множественного регрессионного анализа уровень ПТГ был выше у пациентов (R2=0,35; F=31,7; p<0,001): с высоким ФК ХСН (t=6,70; p<0,001) и низким Са (t=1,97; p=0,052), более высоким уровнем P сыворотки (t=2,41; p<0,016).

У больных с более высоким уровнем 1,25(OH)2D крови были выше (R2=0,24; F=12,9; p<0,001): суточная экскреция с мочой Са (t=4,09; p<0,001) и P (t=1,78; p=0,076). Эта зависимость может быть объяснена тем, что 1,25(OH)2D стимулирует всасывание Са и P в кишечнике и резорбцию Са из костей, что в конечном итоге определяет величину экскреции этих веществ почками. Концентрация 1,25(OH)2D прямо зависела (R2=0,19; F=10,0; p<0,001): от ФК ХСН (t=3,42; p=0,001) и от значений 25(OH)D сыворотки (t=1,89; p=0,068). Таким образом, недостаточность 25(OH)D как субстрата для образования активной формы витамина D – 1,25(OH)2D, в определенной мере негативно влияет на уровень последнего. Обратную связь уровня 1,25(OH)2D с суточной протеинурией (Rs=-0,27; p=0,012) можно рассматривать как антипротеинурический, нефропротективный эффект D-гормона. Величина Са крови определялась (R2=0,09; F=5,35; p=0,025) только уровнем 1,25(OH)2D сыворотки (t=2,31; p=0,024). Суточная экскреция P (R2=0,08; F=4,4; p=0,009) также зависела лишь от уровня D-гормона крови (t=2,76; p=0,024). По мере усугубления ХСН повышались экскретируемые фракции Са и P (Rs=-0,22; p<0,001 и Rs=-0,71; p<0,001), причем последняя прямо коррелировала с уровнем ПТГ сыворотки (Rs=0,51; p<0,001). Следовательно, снижение суточной экскреции Са и P по

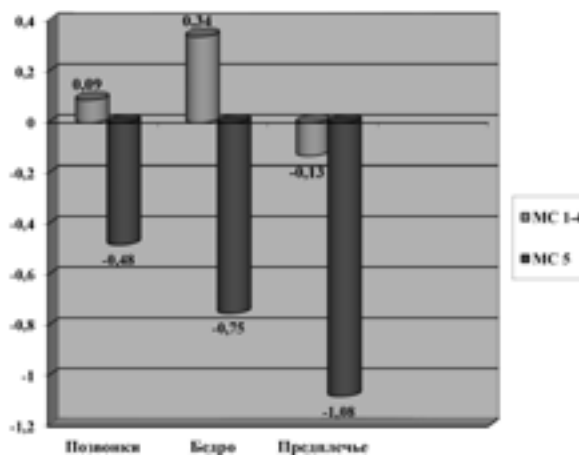


Рис.4. Средние значения МПК разных отделов скелета по Z-критерию.

мере прогрессирования МС, вероятно, связано с уменьшением продукции 1,25(OH)2D, а значительный рост экскретируемой фракции P обусловлен повышением уровня ПТГ сыворотки.

Таким образом, повышение ПТГ и снижение 1,25(OH)2D происходит со 2-й стадии МС, когда уже диагностируется ХСН 1 ФК, как исход МС. Кривая уровня P сыворотки на разных стадиях МС имеет U-образную форму (уровень P снижается на 2-й стадии под влиянием ПТГ и в дальнейшем растет). Можно сделать заключение, что в генезе гиперпаратиреоза определяющую роль играют нарушения обмена P. Снижение суточных экскреций Са и P по мере прогрессирования МС, вероятно, обусловлено прогрессирующим дефицитом 1,25(OH)2D.

У пациентов, обследованных в период апрель-июнь, уровень 25(OH)D сыворотки оказался значительно ниже, чем в сентябре-декабре (55,7±46,4 и 91,6±47,7 пмоль/л; p=0,002). Что же касается значений 1,25(OH)2D, то сезонных различий не было. Во всей группе пациентов дефицит 25(OH)D (<37,5 пмоль/л) был обнаружен у 25,9%, дефицит 1,25(OH)2D (<53,2 пмоль/л) – у 61,5% пациентов, недостаточность 25(OH)D (ниже оптимального уровня – 75 пмоль/л) – у 77,9%.

Таким образом, недостаточность 1,25(OH)2D и 25(OH)D часто встречается у пациентов с МС, причем наблюдаются значительные сезонные колебания уровня 25(OH)D.

У 192 пациентов с МС 1-4 стадий и у 56 пациентов с МС 5 стадии были определены средние значения МПК трех отделов скелета с помощью двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии. Доля пациентов с нормальной МПК по T-критерию в первой группе составляла 61,3%, с остеопенией – 26,3% и с остеопорозом – 12,7%; в группе больных с ХСН 4 ФК – 35,9%, 31,3% и 32,8% соответственно. У пациентов с МС 5 стадии по сравнению с другой группой были существенно ниже значения МПК предплечья и проксимального отдела бедренной кости (p<0,001), отмечалась тенденция к более низким значениям МПК поясничных позвонков (p=0,08; рис.4). Из трех отделов скелета в этой группе самыми низкими были значения МПК предплечья, максимальными – по

звонков (по сравнению с предплечьем $t=1,98$; $p=0,047$).

В группе пациентов с МС 1-4 стадий также наблюдалась тенденция к более низким значениям МПК предплечья по сравнению с проксимальным отделом бедренной кости ($p=0,08$).

Таким образом, МПК у пациентов с МС 5 стадии была существенно ниже по сравнению с группой МС 1-4 стадий, причем снижение МПК предплечья было наиболее значимым в обеих группах.

У пациентов с МС 5 стадии на МПК позвонков прямо влияла величина индекса массы тела (ИМТ; $R_s=0,41$; $p<0,001$), связанная с размерами костей. Обнаружена связь с генным полиморфизмом рецептора витамина D TAQI: у пациентов генотипом tt МПК оказалась выше по сравнению с генотипами Tt и TT. Генные полиморфизмы BSM1 и ARA1 на МПК не влияли.

МПК проксимального отдела бедренной кости по данным корреляционного анализа была ниже у женщин по сравнению с мужчинами ($R_s=-0,26$; $p=0,047$), у пациентов с более низким ИМТ ($R_s=0,54$; $p<0,001$), наличием ишемии миокарда при мониторинге ЭКГ ($R_s=-0,24$; $p=0,047$), выраженностью СН ($R_s=-0,32$; $p=0,015$). Следует обратить внимание, что МПК проксимального отдела бедра оказалась ниже у пациентов с митральным стенозом по сравнению с пациентами без этой патологии ($t=3,18$; $p=0,004$).

Значения МПК предплечья прямо коррелировали с массой тела пациентов ($R_s=0,42$; $p<0,001$). Обратная зависимость была выявлена со степенью выраженности ХСН ($R_s=-0,46$; $p<0,001$) и с показателями, отражающими скорость обмена в костях и выраженность гиперпаратиреоза: с уровнями ПТГ ($R_s=-0,36$; $p=0,003$), ЩФ ($R_s=-0,55$; $p<0,001$), остеокальцина ($R_s=-0,39$; $p=0,018$) и С-телопептидов коллагена I типа ($R_s=-0,53$; $p<0,001$). Таким образом, при МС с ХСН 4 ФК, как исходом МС, МПК предплечья уменьшалась и более значительно по сравнению с проксимальным отделом бедренной кости, в то время как денситометрические показатели позвонков не менялись. Вероятно, потеря костной массы периферических отделов скелета была обусловлена недостаточной коррекцией гиперпаратиреоза.

У пациентов с МС 1-4 стадий, при корреляционном анализе была выявлена прямая связь МПК предплечья с: ИМТ ($R_s=0,43$; $p<0,001$), ФК ХСН ($R_s=0,22$; $p=0,018$), уровнем гемоглобина ($R_s=0,21$; $p=0,027$) и обратная с

произведением $Ca \times P$ крови на уровне тенденции ($R_s=0,18$; $p=0,08$). Обнаруженное снижение МПК при прогрессировании ХСН ($F=6,2$; $pANOVA=0,003$) можно объяснить прогрессированием вторичного гиперпаратиреоза и снижением концентрации 1,25(OH)2D.

Таким образом, у пациентов с МС 1-4 стадий МПК снижается по мере прогрессирования МС. У больных с МС 5 стадии остеопения/остеопороз больше выражены в костях предплечья и связаны с гиперпаратиреозом. На МПК позвонков оказывают влияние генетические факторы.

Выводы

1. У пациентов с метаболическим синдромом, фосфорно-кальциевый дисбаланс определяется уже на второй стадии метаболического синдрома, когда появляется ХСН 1 ФК, как исход метаболического синдрома, и проявляется снижением уровня 1,25(OH)2-витамина D и повышением концентрации паратгормона сыворотки крови, и это сопряжено с началом развития остеопороза.

2. На второй стадии метаболического синдрома уровень фосфата сыворотки транзитивно снижается за счет повышения значений паратгормона крови, а затем прогрессивно нарастает, что позволяет отметить ведущую роль нарушения обмена фосфата в развитии гиперпаратиреоза.

3. У пациентов с метаболическим синдромом 1-4 стадий МПК снижается по мере прогрессирования МС. У больных с метаболическим синдромом 5 стадии остеопения/остеопороз больше выражены в костях предплечья и связаны с гиперпаратиреозом.■

Павлова Татьяна Васильевна – д.м.н., профессор, зав. кафедрой патологии ФГАОУ ВО НИУ «БелГУ», Г. Белгород, Процаев Кирилл Иванович – д.м.н., профессор кафедры семейной медицины ФГАОУ ВО НИУ «БелГУ», Г. Белгород, Башук Илья П. – аспирант кафедры патологии ФГАОУ ВО НИУ «БелГУ», Г. Белгород, Пилькевич Наталья Борисовна – д.м.н. профессор кафедры патологии ФГАОУ ВО НИУ «БелГУ», Г. Белгород, Солянова Наталья Александровна – научный сотрудник отдела клинической геронтологии АНО НИМЦ «Геронтология», г. Москва, автор, ответственный за переписку Пилькевич Наталья Борисовна – 308015, г. Белгород, ул. Победы, 85, E-mail: pilkevich@bsu.edu.ru

Литература:

1. Остеопороз. Под ред. О.М. Лесняк, Л.И. Беневоленской. 2-е изд. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009. 272 с. (Серия «Клинические рекомендации»).
2. Михайлов Е.Е., Беневоленская Л.И., Баркова Т.В. Эпидемиологическая характеристика переломов костей конечностей в популяционной выборке лиц 50 лет и старше. Остеопороз и остеопатии. 1998; 2: 2-6.
3. Михайлов Е.Е., Мылов Н.М. Частота новых случаев переломов позвонков в популяционной выборке лиц в возрасте 50 лет и старше. Научная программа и тезисы Российского конгресса по остеопорозу. Ярославль: Литера. 2003; 63.
4. Лесняк О.М., Беневоленская Л.И. Остеопороз в Российской Федерации: проблемы и перспективы. Научно-практическая ревматология. 2010; 5. 14-18.
5. Еришова О.Б., Белова К.Ю., Назарова А.В. и др. Распространенность переломов проксималь-

- ного отдела бедра среди жителей Ярославля. Остеопороз и остеопатии. 2010: Тез. IV Рос. конгресса по остеопорозу (Санкт-Петербург, 26-29 сентября 2010 г.). СПб. 2010; Прил. 1; 33.
6. Шварц, Г.Я. Витамин D, D-гормон и альфакальцидол: молекулярно-биологические и фармакологические аспекты действия. Остеопороз и остеопатии. 1999; 3: 2-6.
7. Barnett E., Nordin BE. The radiological diagnosis of osteoporosis: a new approach. Clin Radiol. 1960 Jul; 11:166-74.