

## ТЕРАПІЯ ОСТЕОПОРОЗУ У ПАЦІЄНТОК ІЗ ЦУКРОВИМ ДІАБЕТОМ 2 ТИПУ В ПОСТМЕНОПАУЗІ



**Третяк  
Олена Едуардівна**

*мол. наук. співр. відділу  
нейроендокринології та загальної  
ендокринології  
01021, м. Київ, Кловський узвіз, 13-А  
тел.: (097) 276-94-90  
e-mail: tretyake@ukr.net*



**Щекатурова  
Лючія Вячеславівна**

*к. мед. н., ст. наук. співр. відділу  
клінічної ендокринології  
01021, м. Київ, Кловський узвіз, 13-А  
тел.: (067) 777-44-57  
e-mail: l.shchekaturova@mail.ru*

**О.Е. Третяк, Л.В. Щекатурова**

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

Основною метою лікування остеопорозу є запобігання переломам. Виходячи із сутності самого захворювання, ця мета досягається збільшенням мінеральної щільності кістки і поліпшенням її якості. Одним з найважливіших завдань лікування є також запобігання падінням. Терапія остеопорозу у пацієнток із цукровим діабетом 2 типу (ЦД 2) має проводитися за тими ж принципами, що і в загальній популяції, за винятком пацієнток з діабетичною нефропатією, що вимагає спеціального підходу. Слід зазначити, що ефективність існуючих схем терапії окремо не вивчалась у хворих із ЦД і остеопорозом, крім досліджень, які оцінювали ефективність біс-фосфонатів при діабетичній остеоартропатії [22]. Однак патогенез остеопорозу у пацієнток з наявністю цукрового діабету 2 типу визначає особливості вибору терапії.

**Метаболічний контроль.** Першим кроком у виборі терапії має бути не лише оцінка факторів ризику виникнення перелому, а й наявність супутньої ЦД 2 патології, насамперед абдомінального ожиріння. Дані досліджень [1, 2] свідчать про більшу ламкість кісткової тканини при метаболічно активному абдомінальному ожирінні за рахунок негативного впливу надлишку жирової тканини на кісткову через участь активного вісцерального жиру [3]. Зниження маси тіла шляхом регулярних фізичних навантажень включено до рекомендацій усіх провідних організацій з вивчення остеопорозу, оскільки це не тільки покращує глікемічний контроль, а й слугує патогенетично обґрунтованим інструментом поліпшення якості кістки.

**Компенсація вуглеводного обміну.** За даними

літератури, зв'язок наявності остеопорозу з компенсацією ЦД 2 недостатньо переконливий. Характеристики вуглеводного обміну можуть справляти на МЩКТ різнобічний вплив. Так, знижена секреція інсуліну через нестачу активних метаболітів вітаміну Д визначає негативний баланс неорганічних елементів в організмі і посилення резорбції кісткової тканини [4]. Логічно, що при гіперглікемії підвищується екскреція із сечею кальцію, магнію і фосфору, прямо корелюючи із ступенем глюкозурії; при цьому в сироватці крові реєструється знижений або субнормальний рівень загального й іонізованого кальцію. Посилення резорбції кістки остеокластами внаслідок прямого ефекту високої концентрації глюкози за рахунок кінцевих продуктів глікозилювання [5] у даної групи пацієнток доводить негативний вплив поганої компенсації цукрового діабету на ризик розвитку остеопорозу [6]. Компенсація глікемії обов'язкова в терапії пацієнток постменопаузального віку з наявністю ЦД 2 типу [7].

Наступним важливим аспектом у виборі терапії є **дефіцит вітаміну Д і порушення обміну кальцієм**, що можуть негативно впливати на рівні глікемії [8]. У пацієнток з ЦД 2 типу дефіцит вітаміну Д може бути безпосередньо пов'язаний з нестачею інсуліну або опосередковано – з діабетичною нефропатією [9]. Переконливі дані свідчать, що зниження кліренсу креатиніну менше 65 мл/хв супроводжується зниженням активності синтезу кальцитріолу в нирках на 90% [10, 11], що призводить, у свою чергу, до зниження кісткоутворення і посилення кісткової резорбції. Враховуючи можливість розвитку у пацієнток досліджуваної

категорії діабетичної нефропатії, вищевказане важливо при виборі стратегії терапії. Гіповітаміноз Д також призводить до розвитку м'язової слабкості і нейропатії, що збільшує ймовірність виникнення падінь і, відповідно, переломів [12, 13]. Показано, що діабетична периферична нейропатія тісно пов'язана з дефіцитом вітаміну Д [14]. Результати дослідження NHANES підтвердили зв'язок недостатності вітаміну Д із симптомами периферичної нейропатії навіть після поправки на демографічні фактори, ожиріння, супутні захворювання, медикаментозне лікування нейропатії, тривалість діабету і контроль глікемії [15, 16]. Логічно використання в даній ситуації препаратів, що заповнюють дефіцит вітаміну Д і не потребують ниркової біотрансформації. Лікування активними метаболітами вітаміну Д (альфакальциділол, кальцитріол) можна розглядати як більш ефективну базову терапію остеопорозу, ніж призначення вітаміну Д з кальцієм або без нього. Ми рекомендуємо їх застосування як монотерапію у пацієнток досліджуваної категорії з остеопенією. Важливо, що зазначена терапія можлива при зниженому (менше 60 мл/хв) кліренсі креатиніну, не має виражених побічних явищ при індивідуальному підборі дозування, що передбачає високу комплаєнтність пацієнтів. Враховуючи потенційну зміну вмісту кальцію крові, необхідний контроль, а також забезпечення надходження кальцію в організм пацієнта не менше 500 мг/добу. Використовувати добавки кальцію необхідно тільки в разі неможливості досягти адекватного споживання його з їжею. Для оцінки щоденного споживання кальцію з їжею Національний фонд остеопорозу США (2009) пропонує доступні пацієнтам розрахунки надходження кальцію з продуктами, представлені в таблиці.

**Медикаментозна терапія.** На думку авторів, особливості кісткового метаболізму при порушенні вуглеводного обміну може диктувати вибір тактики лікування. У жінок з наявністю ЦД 2 типу в

постменопаузі зростає активність остеокластів, оцінена за рівнями b-cross laps, на відміну від жінок з нормальним вуглеводним обміном [17, 18]. При цьому активність остеобластів відповідно до показників остеокальцину не змінюється [19, 20]. У сукупності з даними, отриманими при порівняльному аналізі з параметром МЩКТ, логічно, що деяке підвищення кісткової резорбції у хворих на ЦД 2 типу в постменопаузі створює основу для зниження МЩКТ, характеризуючи в цей період зниження кісткового ремоделювання [21, 22]. Цей факт має вирішальне значення для вибору терапії у зазначеній групі пацієнток. Очевидно, що необхідно враховувати особливості порушення кісткового ремоделювання в контексті механізму дії антиостеопоротичних препаратів. Так, показано, що бісфосфонати, активні антирезорбенти, можуть бути препаратами вибору в профілактиці остеопорозу при захворюваннях з прискороною кістковою резорбцією, наприклад при тиреотоксикозі [23]. У ситуації зниження кісткового ремоделювання доцільно обговорювати призначення препаратів з подвійним дією, наприклад ранелата стронцію, що відновлює баланс кісткової тканини на користь утворення кісткової тканини [24]. При цьому особливе значення має здатність препарату створювати нову міцнішу кістку як на рівні хребців, так і шийки стегна – ділянки з особливо високим ризиком переломів при ЦД 2 типу [25].

Перед призначенням антиостеопоротичних препаратів необхідно визначити кальцій сироватки крові та кліренс креатиніну. Низька концентрація кальцію сироватки найчастіше буває викликана дефіцитом вітаміну Д і при його призначенні повністю коригується за умови адекватного надходження кальцію з їжею і/або лікарськими препаратами. При кліренсі креатиніну менше 30 мл/хв бісфосфонати і стронцію ранелат не призначаються. Разом з тим, останнім часом до препаратів першої лінії лікування, якими є азотовмісні бісфосфонати і стронцію ранелат, приєднався

**Таблиця розрахунків надходження кальцію з продуктами**

Продукт	Порцій/день	Вміст кальцію в порції, мг	Кальцій, мг
Молоко (1 скл.)		X300=	
Сир твердий (30 г)		X300=	
Йогурт (170 г)		X200=	

Крок 1: оцінити надходження кальцію з продуктами.

Крок 2: загальна кількість (крок 1) + 250 мг із немолочних продуктів = загальна кількість кальцію в раціоні.

новий препарат деносумаб, який може призначатися при хронічній нирковій недостатності, при цьому корекція його дози не потрібна.

*Бісфосфонати* є стабільними аналогами природно утворених пірофосфатів. Вбудовуючись у кістковий матрикс, надовго там зберігаються і пригнічують кісткову резорбцію за рахунок зниження активності остеокластів. На сьогодні бісфосфонати є визнаним методом профілактики і лікування остеопорозу в чоловіків та жінок. Дослідження, успішно проведені на десятках тисяч пацієнтів, показали, що бісфосфонати безпечні, добре переносяться, мають мало побічних ефектів, пригнічують кісткову резорбцію, сприяють підвищенню мінеральної щільності кістки і знижують ризик переломів. Різні режими прийому окремих препаратів – від 1 р/день до 1 р/год – підвищують комплаєнтність пацієнтів.

*Стронцію ранелат* – перший антиостеопоритичний препарат, який має подвійний механізм дії: він одночасно стимулює утворення кісткової тканини і пригнічує кісткову резорбцію. Стронцію ранелат відновлює баланс кісткового обміну на користь утворення нової і міцної кісткової тканини, що забезпечує ранню і тривалу ефективність у профілактиці переломів хребта та периферичного скелета при постменопаузальному остеопорозі. Як було зазначено вище, терапія стронцію ранелатом патогенетично обґрунтована для лікування остеопорозу при наявності ЦД 2 типу. Лікування вищевказаними препаратами необхідно поєднувати з прийомом кальцію і вітаміну Д, про що йшлося раніше.

*Деносумаб* належить до нового самостійного класу лікарських препаратів. Це біологічний препарат, що становить собою моноклональне антитіло до ліганду рецептора активатора фактора каппа-В (RANKL). Сам рецептор (RANK) є найважливішою ланкою в активації остеокластів, однак без присутності ліганду (RANKL) його активація не відбувається. Показано, що надмірна продукція остеобластами RANKL лежить в основі розвитку постменопаузального остеопорозу. Вона призводить до утворення великої кількості і надмірної активності остеокластів, що проявляється в посиленні кісткової резорбції. Блокада RANKL відповідним моноклональним антитілом, яким є деносумаб, зумовлює швидке зниження в сироватці крові концентрації маркерів кісткової резорбції і збільшення мінеральної щільності кісткової тканини у всіх відділах скелета. Ці процеси супроводжуються зниженням ризику переломів, включаючи

переломи хребта, проксимального стегна та інших позахребетних переломів.

Лікування остеопорозу кожним із зазначених препаратів повинне тривати не менше 3–5 років. Терапію необхідно поєднувати з прийомом кальцію і вітаміну Д, про що йшлося раніше.

*Міакальцик*, через виявлену онкогенність, може використовуватися не більше 3 місяців як препарат з вираженим аналгетичним ефектом при болю, викликаним патологічними переломами.

Замісна гормональна терапія (ЗГТ) жіночими статевими гормонами високоефективна у жінок в постменопаузі з низькою мінеральною щільністю (остеопенією) в профілактиці остеопорозу і переломів хребців та інших переломів, включаючи шийки стегна. Разом з тим відомо, що ризик від її застосування може перевищувати позитивний ефект. Так, показано, що тривале (більше 5 років) застосування ЗГТ асоціюється з ризиком розвитку раку молочної залози, ішемічної хвороби серця та інсульту. Крім того, одним із серйозних побічних ефектів замісної гормональної терапії є венозний тромбоз. Враховуючи наявність в абсолютній більшості пацієнок постменопаузального віку з ЦД 2 типу факторів ризику серцево-судинних катастроф, ЗГТ вимагає не тільки ретельного гінекологічного та мамологічного обстеження та моніторингу, а й оцінки безпеки лікарем у кожному окремому випадку, і не може мати загального рекомендаційного характеру.

З метою моніторингу ефективності лікування остеопорозу з інтервалом 1–2 роки проводиться оцінка мінеральної щільності кісткової тканини. При цьому приріст мінеральної щільності або навіть відсутність негативної динаміки трактується як вияв того, що лікування ефективне. За можливості корисним виявляється дослідження динаміки маркерів кісткової резорбції (наприклад, продукти деградації колагену I типу – N-телопептид (NTX) в сечі або C-телопептид (CTX) у сироватці крові) до початку терапії і через 3 місяці. Зниження їх рівня на 30% свідчить про ефективність проведеного лікування, а також про те, що пацієнтка правильно його застосовує.

**Комплаєнтність.** Важливим у лікуванні остеопорозу є підвищення комплаєнтності пацієнта. Наявність цукрового діабету з необхідністю цукрознижувальної терапії, присутність факторів серцево-судинного ризику (артеріальної гіпертензії, дисліпідемії) обумовлює значні фінансові витрати на базову терапію. Крім того, комплаєнтність погіршують й інші фактори: важкий фізичний стан

пацієнта, заперечення пацієнтом особистої відповідальності за своє здоров'я. У свою чергу, низька комплаєнтність при остеопорозі може бути пов'язана з відсутністю у лікарів навичок консультування таких пацієнтів. На сьогодні існує необхідність набуття лікарями навичок поведінкового консультування [26]. Така допомога спрямована на модифікацію способу життя і систематичний прийом ліків у пацієнта без симптомів захворювання (і проблем, пов'язаних з ним), проте має високий ризик ускладнень. Ключовими особливостями поведінкового консультування при остеопорозі є вміння лікаря визначити рівень знань пацієнта про його хворобу й індивідуальний ризик переломів, оцінити готовність хворого до лікування, знайти індивідуальні джерела мотивації і спонукання хворого до зміни поведінки (дієта, фізичні вправи, прийом медикаментів).

Загалом, підвищення комплаєнтності при остеопорозі можливе в напрямі, де основним чинником буде поліпшення якості взаємодії лікаря і пацієнта. Ми бачимо ефективність так званого «Кабінету для пацієнтів з остеопорозом», що передбачає довгострокове ведення пацієнта одним лікарем і дозволяє проводити ефективний моніторинг факторів ризику, спостерігати і консультувати його в динаміці, здійснювати корекцію терапії з урахуванням супутньої патології, психологічну підтримку. Для досліджуваної нами категорії пацієнтів проводити таку роботу має ендокринолог.

#### ЛІТЕРАТУРА

1. Zhao L.J. et al. Relationship of obesity with osteoporosis // Clin. Endocrinol. Metab. – 2007. – № 92. – P. 1640–1646.
2. Weisberg S.P. et al. Obesity is associated with macrophage accumulation in adipose tissue // J. Clin. Invest. – 2003. – № 112. – P. 1796–1808.
3. Premaor M.O. et al. Obesity and fractures in postmenopausal women // J. Bone and Mineral Research. – 2010. – № 25. – P. 292–297.
4. Chiu K.C. et al. Hypovitaminosis D is associated with insulin resistance and beta cell dysfunction // Am. J. Clin. Nutr. – 2004. – № 79. – P. 820–825.
5. Muscogiuri G. et al. 25-Hydroxyvitamin D concentration correlates with insulin-sensitivity and BMI in obesity // Obesity (Silver Spring). – 2010. – № 18. – P. 1906–1910.
6. Cutrim D.M. et al. Lack of relationship between glycemic control and bone mineral density in type 2 diabetes mellitus // Braz. J. Med. Biol. Res. – 2007. – № 40. – P. 221–227.
7. Vestergaard P. Discrepancies in bone mineral density and fracture risk in patients with type 1 and type 2 diabetes: a meta – analysis // Osteoporos. – 2007. – № 18. – P. 427–444.
8. Рожинская Л.Я. Системный остеопороз: практ. руководство.
9. Kwon D.J. et al. Bone mineral density of the spine using dual energy X-ray absorptiometry in patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus // J. Obstet. Gynaecol. Res. – 1996. – № 22. – P. 157–162.
10. Husemoen L.L. et al. Serum 25(OH)D and Type 2 Diabetes Association in a General Population: a prospective study // Diabetes Care. – 2012. – № 35. – P. 1695–1700.
11. Аметов А.С. Сахарный диабет 2 типа. Проблемы и решения. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2011. – С. 704.
12. Мкртумян А.М. Оценка состояния костной ткани у больных сахарным диабетом // Остеопороз и остеопатии. – 2000. – № 1. – С. 27–30.
13. Isidro M.L., Ruano B. Bone disease in diabetes: Rev.; Is insulin an anabolic agent in bone? Dissecting the diabetic bone for clues // Curr. Diabetes Rev. – 2010. – № 6. – P. 144–155.
14. Shehab D. et al. Does Vitamin D deficiency play a role in peripheral neuropathy in Type 2 diabetes? // Diabet. Med. – 2012. – № 29. – P. 43–49.
15. Soderstrom L.H. et al. Association between vitamin D and diabetic neuropathy in a nationally representative sample: results from 2001–2004 NHANES // Diabet. Med. – 2012. – № 29. – P. 50–55.
16. Schwartz A.V. et al. Older women with diabetes have an increased risk of fracture: a prospective study // J. Clin. Endocrinol. Metab. – 2001. – № 86. – P. 32–38.
17. Nicodemus K.K., Folsom A.R. Iowa Women's Health Study. Type 1 and type 2 diabetes and incident hip fractures in postmenopausal women // Diabetes Care. – 2001. – № 24. – P. 1192–1197.
18. Majima T. et al. Decreased bone mineral density at the distal radius, but not at the lumbar spine or the femoral neck, in Japanese type 2 diabetic patients // Osteoporos. Int. – 2005. – № 16. – P. 907–913.
19. Fukunaga Y., Does insulin use increase bone mineral density in patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus? // Arch. Intern. Med. – 2005. – № 157. – P. 2668–2669.
20. Dennison E.M. et al. Type 2 diabetes mellitus is associated with increased axial bone density in men and women from the Hertfordshire Cohort Study: evidence for an indirect effect of insulin resistance? // Diabetologia. – 2004. – № 47. – P. 1963–1968.
21. Garg R. et al. Hip geometry in diabetic women: Implications for fracture risk // Metabolism. – 2012. – № 61. – P. 1756–1762.
22. Brown S.A., Sharpless J.L. Osteoporosis: an underappreciated complication of diabetes // Clin. Diabetes. – 2004. – Vol. 2. – P. 10–20.
23. Saito J., Nishikawa T. Osteoporosis treatment in patients with hyperthyroidism // Nihon Rinsho. – 2009. – № 67. – P. 1011–1016.
24. Meunier P.J. et al. The effects of strontium ranelate on the risk of vertebral fracture in women with postmenopausal osteoporosis // N. Engl. J. Med. – 2004. – № 350. – P. 459–468.



25. *Ammann P. et al.* Strontium ranelate improves bone resistance by increasing bone mass and improving architecture in intact female rats // *J. Bone Miner. Res.* – 2004. – № 19. – P. 2012–2020.
26. *Лесняк О.М.* Аудит состояния проблемы остеопороза в Российской Федерации // *Профилактическая медицина.* – 2011. – № 2. – С. 7–10.

**РЕЗЮМЕ****Терапія остеопорозу у пацієнток із цукровим діабетом 2 типу в постменопаузі****О.Е. Третьяк, Л.В. Щекатурова**

У лекції представлені сучасні дані щодо патогенетично обґрунтованого вибору терапії остеопорозу у жінок постменопаузального віку, які хворіють на цукровий діабет 2 типу.

**Ключові слова:** цукровий діабет 2 типу, менопауза, остеопороз.

**РЕЗЮМЕ****Терапия остеопороза у пациенток с сахарным диабетом 2 типа в постменопаузе****Е.Э. Третьяк, Л.В. Щекатурова**

В лекции представлены современные данные патогенетически обоснованного выбора терапии остеопороза у женщин в постменопаузе, страдающих сахарным диабетом 2 типа.

**Ключевые слова:** сахарный диабет 2 типа, менопауза, остеопороз.

**SUMMARY****Therapy of osteoporosis at patients with existence of diabetes 2 types in a postmenopause****O. Tretyak, L. Shchekaturova**

In lecture presented modern data about reasonable choice of pathogenetically substantiated therapy osteoporosis in postmenopausal women with concomitant diabetes types 2.

**Key words:** diabetes 2 types, menopause, osteoporosis.

Дата надходження до редакції 05.11.15 р.