

ПОКАЗАТЕЛИ МИНЕРАЛЬНОЙ ПЛОТНОСТИ КОСТНОЙ ТКАНИ И УРОВЕНЬ 25-ГИДРОКСИВИТАМИНА D СЫВОРОТКИ КРОВИ У ЖЕНЩИН РЕПРОДУКТИВНОГО ВОЗРАСТА

Т. Л. КАРОНОВА¹

¹ кандидат медицинских наук, ассистент кафедры факультетской терапии СПбГМУ им. И. П. Павлова, старший научный сотрудник Института эндокринологии «Федерального центра сердца, крови и эндокринологии им. В. А. Алмазова», Росмедтехнологий

Произведена оценка влияния концентрации витамина D сыворотки крови на показатели минеральной плотности костной ткани у 270 женщин репродуктивного возраста. Дефицит и недостаток витамина D был обнаружен у 86,8% женщин независимо от времени года проведения обследования. По результатам ДРА снижение МПК было выявлено у каждой пятой женщины, включённой в исследование. Проведенный корреляционный анализ выявил достоверные прямые связи между показателем МПК и концентрацией витамина D в сыворотке крови только у женщин в возрасте до 40 лет ($r=0,48$, $p=0,04$), в то время как у лиц старше 40 лет данных взаимосвязей получено не было. Для уточнения вклада дефицита витамина D в нарушение костного ремоделирования необходимо проведение дальнейших исследований.

Ключевые слова: дефицит витамина D, остеопороз, минеральная плотность костной ткани, репродуктивный возраст.



ВВЕДЕНИЕ

Как известно, недостаток витамина D и сниженное потребление кальция с пищей являются факторами риска развития остеопороза в различных возрастных группах [7, 9, 13]. В мире насчитывается более 1 млрд. человек с недостатком витамина D [14, 15], который развивается вследствие дефицита инсоляции, низкого содержания витамина D в пище, может быть обусловлен возрастом, наличием синдрома мальабсорбции, значимой патологии печени и почек [15]. Установлено, что механизм действия витамина D на костную ткань осуществляется как за счёт его прямого негеномного действия, опосредуется через паратгормон [17, 18, 20], а также может быть связан с изменением активности рецепторов витамина D. Регуляция костного ремоделирования витамином D возможна и за счёт осуществления им контроля над экспрессией многих генов, ответственных за секрецию ряда факторов (инсулиноподобный фактор роста-I, витамин D и его рецепторсвязанный глобулин, трансформирующий фактор роста β (TGF β), сосудистый эндотелиальный фактор роста (VEGF), интерликин-6, интерликин-4 и др.), принимающих участие в формировании белкового матрикса костной ткани [6]. Таким образом, равновесие в системе витамин-гормон D, а также состояние его рецепторов играет важную роль в процессах минерализации, дифференцировки остеобластов, определении числа и активности остеокластов, образования коллагена I типа. Как известно, в условиях дефицита витамина D наблюдается нарушение процессов физиологического ремоделирования костной ткани с преобладанием костной резорбции [8, 11].

К настоящему времени хорошо изучено влияние недостатка витамина D на изменение структуры костной ткани у лиц пожилого возраста. Многочисленные исследования показали, что дефицит витамина D играет важную роль в развитии постменопаузального и сенильного остеопороза и является неотъемлемым компонентом профилактики и лечения данного заболевания [7, 9, 12, 18]. Однако всё чаще нарушения процессов костного ремоделирования наблюдается у женщин молодого репродуктивного возраста, что делает необходимым проведение исследований в этой популяции.

Целью настоящего исследования явилась оценка концентрации 25-гидроксивитамина D (25(OH)D), показателей минеральной плотности костной ткани у женщин репродуктивного возраста, длительно проживающих в Санкт-Петербурге, для определения вклада недостатка витамина D в процессы костного ремоделирования.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследование было включено 270 женщин репродуктивного возраста от 37 до 50 лет (средний возраст $46,1 \pm 4,5$ лет), длительно (более 15 лет) проживающих в Санкт-Петербурге.

Критериями исключения из исследования являлись: терапия препаратами кальция и витамина D, длительная и частая инсоляция, прием гормональных контрацептивов, постменопауза, наличие анамнеза остеопороза, значимая хроническая патология, влияющая на костный обмен. Обследование всех женщин проводилось в период сентябрь — май с исключением летних месяцев. Суточное потребление кальция проводилось исходя из количества кальция, потребляемого с пищей, наличие факторов риска развития остеопороза проводилось на основании анкетирования. Антропометрическое обследование включало измерение роста, веса, расчёт показателя индекса массы тела (ИМТ) по формуле — вес (кг)/рост (m^2), измерение окружности талии (ОТ) и бедер (ОБ). Уровень 25(OH)D — кальцидиола и паратгормонного гормона (ПТГ) были оценены иммуноферментным методом с использованием анализатора Access. Содержание витамина D считали нормальным при значениях 25(OH)D равных или более 75 нМоль/л, недостаточным — при значениях от 50 до 75 нМоль/л; значения ниже 50 нМоль/л расценивались как дефицит витамина D.

Определение минеральной плотности костной ткани (МПК) проводилось у 166 женщин, подписавших информированное согласие, методом двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии (ДРА) в поясничном отделе позвоночника в прямой проекции и проксимальном отделе бедренной кости с помощью рентгеновского денситометра Lunar Prodigy фирмы GE Medical System Lunar (США). Согласно рекомендациям ВОЗ и Международного общества по клинической денситометрии диагностика снижения МПК выполняется на основании Z-критерия у молодых пациентов и на основании T-критерия у женщин в перименопаузальном возрасте, что в настоящее время исследование были включены женщины как пременопаузального, так перименопаузального возраста, трактовка результатов МПК в данном исследовании проводилась с использованием обоих критериев в зависимости от возраста обследуемых. Использование программы «сканирование всего тела» позволило оценить не только МПК, но также количество и распределение жировой и нежировой тканей в организме.

Статистическая обработка полученных данных проводилась с использованием программной системы STATISTICA for Windows (версия 5.5). Сопоставление частотных характеристик качественных показателей проводилось с помощью непараметрических методов χ^2 . Сравнение количественных параметров осуществлялось с использованием модуля ANOVA. Для выяснения связи между исследуемыми показателями проводился корреляционный анализ с расчётом коэффициента корреляции по Пирсону.

Результаты проведённого исследования показали, что концентрация 25(OH)D в сыворотке крови у женщин репро-

* karonova@mail.ru

дуктивного возраста варьировала от 19,4 до 134,0 нМоль/л и в среднем составила $48,2 \pm 2,2$ нМоль/л. Установлено, что у 86,8% женщин имелся недостаток или дефицит витамина D, и только лишь у 13,2% показатели кальцидиола в сыворотке крови были в норме. Уровень 25(OH)D достоверно не отличался в разные сезоны года: сентябрь-ноябрь, декабрь-февраль и март-май (рис.1). Средние показатели кальцидиола в сыворотке крови по сезонам года соответственно составили: в осенний период — $53,5 \pm 4,5$ нМоль/л, зимой — $55,2 \pm 2,4$ нМоль/л и в весенний период — $60,8 \pm 4,4$ нМоль/л ($p > 0,05$).

Установлено, что на концентрацию 25(OH)D сыворотки крови у обследованной популяции оказывала влияние избыточная масса тела и ожирение. Из 270 женщин, включённых в исследование, 29,3% (79 чел.) имели избыточный вес (ИМТ от 25 до $29,9 \text{ кг/м}^2$), а 35,9% женщин (97 чел.) — ожирение различной степени (ИМТ равный или более 30 кг/м^2). Менее половины обследованных имели нормальный вес, то есть ИМТ до 25 кг/м^2 . Женщины с нормальной массой тела имели достоверно более высокие показатели 25(OH)D в сыворотке крови, чем лица с ожирением ($59,9 \pm 4,3$ и $52,1 \pm 2,3$ нМоль/л соответственно; $p < 0,01$). Проведенная ДРА показала, что на показатели кальцидиола в крови оказывал влияние не только общий вес, но и количество жировой ткани, что было подтверждено в ходе корреляционного анализа ($r = -0,35$, $p = 0,006$).

Результаты анкетирования показали, что среднее потребление кальция с пищей у обследованных женщин репродуктивного возраста варьировало от 109,8 до 1387,2 мг в сутки и в среднем составило $632,2 \pm 25,1$ мг. Обращал на себя внимание тот факт, что женщины в возрасте до 40 лет употребляли в пищу достоверно меньшее количество продуктов, содержащих кальций ($530,5 \pm 32,2$ мг в сутки), по сравнению с женщинами старше 40 лет ($632,2 \pm 25,1$ мг в сутки) ($p < 0,05$).

Средний уровень ПТГ сыворотки крови составил $44,5 \pm 2,5$ пг/мл и не превышал нормальные значения показателя. При проведении корреляционного анализа достоверных взаимосвязей между концентрацией 25(OH)D и уровнем ПТГ сыворотки крови получено не было, однако у женщин с дефицитом витамина D имелись более высокие, хотя и не выходящие за пределы референсных значений показатели паратормона.

Результаты проведённой рентгеновской абсорбциометрии показали, что 20,5% женщин (34 человека) пре- и перименопаузального возраста имели снижение МПК или в поясничном отделе позвоночника, или в проксимальном отделе бедренной кости. Было установлено, что из всех женщин с остеопенией у 6,6% (11 человек) имелись изменения минеральной плотности как в осевом, так и в периферическом отделах скелета. Обращало на себя внимание, что снижение МПК не зависело от возраста женщин. Характеристика женщин в зависимости от результатов ДРА представлена в таблице 1. До настоящего времени отсутствует единая точка зрения о том, с какого возраста начинается физиологическая потеря костной массы. Результаты ряда исследований свидетельствуют об изменениях уже после 30 лет, другие же предполагают, что снижение МПК начинается приблизительно к 40 годам [16]. В связи с этим в данном исследовании женщины были разделены по возрасту на 2 группы.

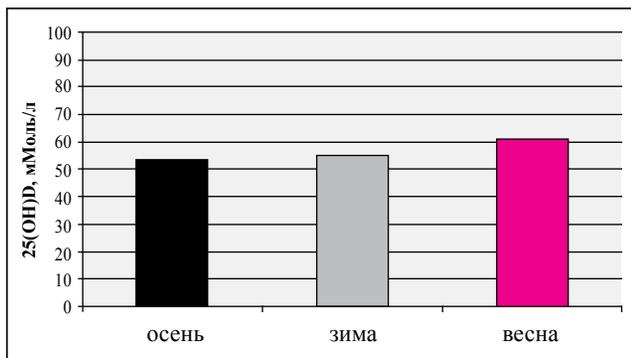


Рис. 1. Показатели 25-гидрокси витамина D сыворотки крови в зависимости от времени года у женщин, длительное время проживающих в Санкт-Петербурге ($p > 0,05$)

Одну составили пациентки до 40 лет (возраст максимального пика костной массы), а другую — женщин в возрасте от 40 до 50 лет. Было выявлено, что остеопения одинаково встречалась как в первой, так и во второй группах: у 4 из 23 женщин (17,4% случаев) до 40 лет и у 143 женщин (21,0% случаев) после 40 лет.

Анализ факторов, влияющих на показатели МПК (возраст, возраст менархе, количество беременностей и родов, длительность периода грудного вскармливания, длительность курения, наличие и количество травматических переломов в анамнезе, а также антропометрические показатели в виде веса, роста, ИМТ), показал, что минеральная плотность костной ткани поясничного отдела позвоночника и в проксимальном отделе бедра находились в прямой корреляционной зависимости от веса ($r = 0,28$, $p < 0,001$ и $r = 0,36$, $p < 0,001$ соответственно) и ИМТ ($r = 0,25$, $p < 0,001$ и $r = 0,34$, $p < 0,001$ соответственно); а показатели МПК бедра были обратно пропорциональны возрасту менархе ($r = -0,2$, $p = 0,02$). Кроме того, была выявлена обратная корреляционная зависимость между МПК поясничного отдела позвоночника и количеством ранее перенесенных травматических переломов ($r = -0,17$, $p = 0,04$). В то же время другие факторы, включая курение, не оказывали достоверного влияния на показатели минерализации костной ткани у женщин, включённых в исследование.

Проведённое исследование не выявило достоверных взаимосвязей между данными рентгеновской абсорбциометрии и концентрацией ПТГ, 25(OH)D в общей популяции обследованных женщин. Однако при анализе показателей в зависимости от возраста было установлено, что у женщин до 40 лет на показатели МПК, помимо вышеперечисленных, оказывал достоверное влияние как уровень 25(OH)D ($r = 0,48$, $p = 0,04$) так и уровень ПТГ ($r = -0,52$, $p = 0,01$) сыворотки крови, в то время как у женщин старше 40 лет достоверной корреляционной связи между данными показателями и МПК получено не было ($r = 0,03$, $p = 0,73$ и $r = 0,01$, $p = 0,26$ соответственно).

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

При проведении рентгеновской абсорбциометрии у практически здоровых женщин репродуктивного возраста, проживающих в Санкт-Петербурге, выявлено, что каждая пятая имела снижение показателей МПК, свидетельствующее о наличии остеопении даже в возрасте, близком к возрасту пика костной массы. Как известно, низкая МПК является независимым фактором риска развития остеопоротических переломов, особенно у женщин в постменопаузе [2]. Помня о том, что в данное исследование были включены женщины, ранее не имевшие патологии скелета и хронических заболеваний, результаты работы позволяют констатировать, что каждая пятая женщина репродуктивного возраста в последующие годы жизни может рассматриваться как кандидат в пациенты с остеопорозом.

В ранее проведённых исследованиях [1] была выявлена высокая частота встречаемости недостатка и выраженного дефицита витамина D у женщин репродуктивного возраста, проживающих в Санкт-Петербурге. Факторами, способствовавшими развитию недостатка 25(OH)D, возможно, являлись не только географическое место проживания обследованных женщин — регион с низким уровнем инсоляции и, вероятно, недостаточное потребление продуктов, богатых витамином D, в пищу, но и наличие избыточного веса и ожирения. Не вызывает сомнения, что географическое расположение Санкт-Петербурга характеризует его как зону дефицитную по количеству солнечных дней и соответственно УФ лучей В типа, необходимых для синтеза предшественников витамина D в коже [15]. Учитывая тот факт, что в исследование были включены только женщины, длительное проживающие в одном регионе, фактор дефицита инсоляции присутствовал у каждой из них. Таким образом, различия в концентрации 25(OH)D должны были быть связаны с другими факторами. На наш взгляд, одним из таких факторов, оказывавшим наибольшее влияние на показатели кальцидиола сыворотки крови, был показатель количества жировой ткани у обследованных женщин. Именно количество жира, а не количество мышечной массы было взаимосвязано с уровнем витамина D в сыворотке крови. Как известно, жировая ткань является депо для предшественников витамина D, где они подвергаются метаболизму до неактивной 24,25(OH)2D формы [4]. С другой

стороны — избыточное количество жира в организме способствует снижению образования холекальциферола в коже под действием УФ лучей [19, 21]. Таким образом, полученные в ходе исследования данные подтверждают негативную роль избытка жировой ткани в формировании дефицита витамина D у женщин репродуктивного возраста.

Несколько неожиданными оказались результаты сопоставления уровня обеспеченности витамином D с показателями МПК. Так, достоверные прямые корреляционные связи были выявлены только лишь у женщин в возрасте формирования пика костной массы, в то время как в общей популяции обследованных таких взаимосвязей получено не было. С одной стороны, исследования последних лет показали взаимосвязь между дефицитом витамина D и минеральной плотностью костной ткани и положительный эффект терапии препаратами витамина D на снижение риска развития остеопороза и переломов [7, 8, 12, 17, 18]. С другой — некоторые исследования не выявили негативного влияния низкого уровня кальцидиола на показатели плотности костной ткани [19], что сопоставимо с результатами настоящего исследования.

Помимо часто встречающегося дефицита витамина D у обследованных женщин обращал на себя внимание факт низкого употребления в пищу кальцийсодержащих продуктов. Несмотря на то, что суточное потребление кальция с пищей было практически в 2 раза ниже рекомендуемых возрастных норм, по результатам проведенного исследования его недостаток, также как возраст и курение, не оказывал достоверного влияния на показатели минеральной плотности костной ткани.

В то же время была выявлена обратно пропорциональная зависимость показателей костной плотности от возраста начала менархе. Так, результаты исследования показали, что чем раньше у женщин наступали менархе, тем по показателям рентгеновской абсорбциометрии была выше минеральная плотность как поясничного отдела позвоночника, так и бедра. Позднее начало менархе как проявление дефицита эстрогенов в пубертате негативно отразилось на формировании костной массы, оценка которой была проведена в период репродуктивного возраста. Принимая во внимание то, что приём гормональных контрацептивов являлся критерием исключения, становится очевид-

ным, что нормальный уровень эстрогенов необходим для достижения пика костной массы у молодых женщин [2].

Таким образом, проведенное исследование показало, что практически у всех здоровых женщин репродуктивного возраста, длительно проживающих в Санкт-Петербурге, в той или иной степени выраженности имеется дефицит витамина D, который, как и дефицит эстрогенов, играет важную роль в формировании пика костной массы. Однако отсутствие взаимосвязи между концентрацией витамина D с показателями рентгеновской абсорбциометрии у женщин пре- и перименопаузального возраста делает необходимым проведение дальнейших исследований для уточнения вклада дефицита витамина D в нарушение костного ремоделирования в этой популяции.

SUMMARY

We evaluated the effect of serum Vitamin D level on bone mineral density in 270 women of reproductive age. Insufficiency and deficiency of vitamin D were found in 86.8% of women regardless of the season when the examination was performed. The DXA results showed that every 5th woman had a decreased BMD. Correlation analysis revealed a significant direct relationship between serum vitamin D level and BMD in women up to 40 years old ($r=0,48$, $p=0,04$), whereas in those over 40 years this relationship could not be seen. Additional studies are required for further assessment of vitamin D role in bone remodeling.

Key words: vitamin D deficiency, osteoporosis, bone mineral density, reproductive age.

ЛИТЕРАТУРА

1. Каронова Т.Л., Баженова Е.А., Михеева Е.П. и соавт. Роль 25-гидрокси витамина D₃ в регуляции углеводного обмена у женщин с избыточным весом // Бюллетень Федерального Центра Сердца, Крови и Эндокринологии им. В.А.Алмазова.-2010.- №5.-С.35-38.
2. Остеопороз: диагностика, профилактика и лечение (клинические рекомендации) / Под ред. О.М.Лесняк, Л.И.Беневоленской.-2-е изд., перераб. и доп.-М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009.-272 С.
3. Adams J.S., Hewison M. Update in vitamin D // J. Clin. Endocrinol. & Metab., 2010. – V. 95. – P. 471-478.
4. Arunabh S., Pollack S., Yeh J., Aloia JF. Body fat content 25-hydroxyvitamin D level in healthy women // J Clin Endocrinol Metab.-2003.-V.88(1).-P.157-161.
5. Barton D. Vitamin D. — 2008. — www.cancernetwork.com/display/article
6. Bikle D. Vitamin D: Production, metabolism, and mechanisms of action.-2009.-www.endotext.org/parathyroid3
7. Bischoff-Ferrari HA., Dawson-Hughes B., Willett W.C. et al. Effect of vitamin D on falls: a meta-analysis // Journal of the American Medical Association.-2004.- V.291.-P.1999-2006.
8. Bischoff-Ferrari HA., Kiel D.P., Dawson-Hughes B. et al. Dietary calcium and serum 25-hydroxyvitamin D status in relation to BMD among U.S. Adults // J Bone Miner Res.-2009.-V.24.-P.935-942.
9. Boonen S., Bischoff-Ferrari H.A., Cooper C. Addressing the musculoskeletal components of fracture risk with calcium and vitamin D: a review of the evidence // Calcified Tissue International.-2006.-V.78.-P.257-270.
10. BouillonR., Carmeliet G., Verlinden L. et al. Vitamin D and Human Health: Lessons from Vitamin D Receptor Null Mice / Endocrine Reviews, 2008. – V. 29(6). – P. 726-776.
11. Cauley J.A., Lacroix A.Z., Wu L. et al. Serum 25-hydroxyvitamin D concentration and risk for hip fractures // Ann Intern Med.-2008.-V.149.-P.242-250.
12. Chapuy M.C., Arlot M.E., Duboeuf F. et al., Vitamin D3 and calcium to prevent hip fractures in the elderly women // New England Journal of Medicine.-1992.-V.327.-P.1637-1642.
13. Heaney R.P. The importance of calcium intake for lifelong skeletal health // Calcified Tissue International.-2002.-V.70.-P.70-73.
14. Holick M.F. High prevalence of vitamin D inadequacy and implications for health // Mayo Clin Proc., 2006. – V. 81(3). – P. 353-373.
15. Holick M.F. Vitamin D Deficiency / New Engl. J. Med., 2007. – V. 357(3). — P.266-281.
16. Lindsay R. Estrogens for the prevention of osteoporosis. / Lindsay R., Kleerekoper M. // Drugs for osteoporosis. // Lindsay R.-2005.-P.1-27.
17. Lips P. Vitamin D deficiency and secondary hyperparathyroidism in the elderly: consequences for bone loss and fractures and therapeutic implications // Endocrine reviews-2001.-V.22.-P.477-501.
18. Lips P., Bouillon R., Van Schoor NM. et al. Reducing fracture risk with calcium and vitamin D // Clinical Endocrinology -2010.-V.73.- P.277-285.
19. Kremer R., Campbell PP., Reinhardt T., Gilsanz V. Vitamin D status and its relationship to body fat, final height and peak bone mass in young women // J Clin Endocrinol Metab.-2009.-V.94.-P.67-73.
20. Van Schoor NM., Visser M., Pluijm SM. et al. Vitamin D deficiency as a risk factor for osteoporotic fractures // Bone-2008.-V.42.-P.260-266.
21. Wortsman J., Matsuoka L.Y., Chen T.C., Lu Z., Holick MF. Decreased bioavailability of vitamin D in obesity // Am J Clin Nutr.- 2000. - V.72.-P.690-693.

Таблица 1.
Характеристика обследованных женщин
в зависимости от результатов двухэнергетической
рентгеновской абсорбциометрии

Параметры	МПК в пределах нормальных показателей (n=128)	МПК ниже нормы (n=34)	p
Возраст, лет	46,1±0,5	45,7 ±0,7	
Вес, кг	79,7±1,4	74,3±2,1	<0,05
ИМТ, кг/м ²	29,5±0,5	26,5±0,6	<0,05
Суточное потребление кальция с пищей, мг	634,0±29,4	658,1±43,4	
Стаж курения, лет	5,3±0,8	4,9±1,5	
Возраст менархе, лет	12,6±0,1	13,6±0,3	<0,05
Количество беременностей	3,5±1,2	3,5±0,4	
Количество родов	1,5±0,1	1,4±0,1	
Длительность грудного вскармливания, мес	7,3±0,6	6,6±1,2	
25(ОН)D, нМоль/л	52,3±2,5	48,8±4,7	
ПТГ, пг/мл	43,8±2,6	46,3±7,6	
МПК поясничного отдела, г/см ²	1,285±0,012	1,176±0,008	<0,05
МПК шейки бедра, г/см ²	1,054±0,009	0,896±0,007	<0,05
Общая МПК бедра, г/см ²	1,136±0,009	0,936±0,014	<0,05

Результаты представлены как среднее±ошибка среднего (M±m); ИМТ — индекс массы тела, 25(ОН)D — 25-гидрокси витамин D в сыворотке крови, ПТГ — паратиреоидный гормон