

ЭТИОЛОГИЯ И ПАТОГЕНЕЗ СНИЖЕНИЯ КОСТНОЙ МАССЫ У ЖЕНЩИН МОЛОДОГО ВОЗРАСТА

(Обзор литературы)

Н.В. КОРОТАЕВ, О.Б. ЕРШОВА

Ярославская государственная медицинская академия



Эпидемиологические аспекты.

В настоящее время системный остеопороз является одним из наиболее распространенных заболеваний, в том числе и ревматологических, имеющих большое медицинское и социальное значение. По данным эпидемиологических исследований, в большинстве стран нормированная по возрасту частота переломов у лиц обоих полов в течение последних 50 лет увеличивается. Считая скорость увеличения этого параметра постоянной и принимая во внимание увеличение средней продолжительности жизни, к 2025 году можно ожидать двукратное повышение годовой численности переломов.

Известно, что остеопороз чаще встречается у женщин пожилого возраста. Частота развития остеопороза у женщин старше 50 лет неуклонно увеличивается с возрастом, и к 80 годам 70% женщин страдают остеопорозом, а у 27% обнаруживается остеопения. Однако определенную часть в возрастной структуре заболевания составляют лица молодого возраста. В связи с этим особенно важным представляется изучение остеопенического синдрома у данной категории лиц, так как снижение минеральной плотности костной ткани является наиболее существенным фактором развития остеопоротических переломов в дальнейшем.

По данным эпидемиологических исследований, около 15% женщин в перименопаузальном возрасте имеют минеральную плотность кости (МПК) ≤ -1 стандартное отклонение (SD) от возрастной нормы (osteopenia) по данным двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии и, по разным данным, от 0,6% до 2,5% имеют МПК $\leq -2,5$ SD (osteoporosis). Следует отметить, что под термином «идиопатический остеопороз», часто употребляемым в литературе, понимают заболевание неизвестной этиологии, сопровождающееся снижением минеральной плотности костной ткани $\leq -2,5$ SD, имеющее прогрессирующий характер, симптомами которого являются множественные переломы позвонков, а также переломы шейки бедра, ребер и плюсневых костей [1]. Заболевание встречается с одинаковой частотой у женщин и мужчин и имеет, вероятно, генетическую основу [2]. «Остеопенический синдром» является более широким понятием в том смысле, что включает в себя все случаи снижения минеральной плотности костной ткани (МПК) ≤ -1 SD, независимо от наличия или отсутствия низкотравматичных переломов.

Остеопенический синдром у женщин молодого возраста — этиологически гетерогенное состояние, характеризующееся изменением количественных и качественных характеристик кости. Следует сказать, что до 2003 года для постановки диагноза остеопенического синдрома у молодых женщин методом двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии использовался рекомендованный ВОЗ T-критерий — количество стандартных отклонений выше или ниже показателей пика костной массы молодых женщин (в среднем 30—35 лет) [86]. Начиная с 2003 года по рекомендации Международного общества по клинической денситометрии, для оценки минеральной плотности костной ткани у данной категории женщин используется Z-критерий, соответствующий числу стандартных отклонений выше или ниже среднего показателя для лиц аналогичного возраста в данной популяции [87]. Последнее немаловажно, поскольку исследования продемонстрировали значительные отличия в величинах средней костной массы у молодых, здоровых женщин в различных географических регионах [6].

Изучение кинетики костного обмена у молодых женщин показало, что до 90% костной массы набирается в пубертатном возрасте и что изменение плотности кости после достижения пика костной массы различается в отдельных областях скелета [1]. Потеря МПК в шейке бедра составляет приблизительно от 0,3% до 1,6% в год [6], причем скорость снижения не зависит от питания, размера и массы тела. В лучевой кости (кортикальная кость составляет около 99%) не наблюдается достоверного снижения МПК, по крайней мере, до периода менопаузы. Напротив, в позвоночнике, где содержится приблизительно 70% трабеку-

лярной кости, МПК снижается в среднем на 1,3% в год [68]. По другим данным, возрастного снижения МПК в позвоночнике у пременопаузальных женщин отмечено не было [9]. По данным Melton с соавт., измерение МПК в шейке бедра оказалось наиболее ценным в отношении прогнозирования развития переломов, по сравнению с измерением костной плотности в позвоночнике и дистальном отделе лучевой кости [54].

Различия в представленных авторами данных отчасти обусловлены применением различных методик определения костной плотности. В частности, применяемая наиболее широко двухэнергетическая рентгеновская абсорбциометрия (DXA) представляет результаты исследования в виде так называемой «проекционной плотности», выражающейся в граммах минерала на единицу площади сканирования ($\text{г}/\text{см}^2$), в то время как количественная компьютерная томография (QCT) оценивает истинную («объемную») плотность кости, выражаемую в граммах минерала на единицу объема ($\text{г}/\text{см}^3$). В связи с тем, что кости отдельных регионов скелета (например, позвонки) имеют тенденцию к периостальному росту и, следовательно, увеличению своего объема, по крайней мере до периода менопаузы, измерение их плотности в двухмерной (DXA) и трехмерной (QCT) проекциях даст различные результаты, поскольку в первом случае не учитывается такой важный показатель, как объем кости [1].

Было также предложено проводить оценку риска развития остеопенического синдрома и переломов у молодых, здоровых женщин по скорости снижения объемной МПК, в частности, в дистальном отделе предплечья. Показано, что снижение МПК больше $8 \text{ мг}/\text{см}^3$ в год по данным QCT или больше 3,5% в год от исходного уровня сопряжено с повышенным риском развития остеопенического синдрома [23]. По данным Gass, такие значения встречаются у приблизительно 35% молодых женщин с нормальной плотностью кости [23]. Известно также, что скорость снижения костной массы тем больше, чем меньше исходные значения МПК.

Существуют различные мнения по поводу того, повышен ли риск развития переломов у пременопаузальных женщин с остеопенией. По разным данным, от 48 до 60% женщин со сниженной костной массой, обследованных в 3—4 декаде жизни, имели в анамнезе посттравматические переломы [55], однако значения МПК у этих женщин соответствовали остеопорозу ($\leq -2,5$ SD). Duan с соавт. выявили у таких женщин низкое содержание минерала в кости, меньший объем позвонков и низкую объемную МПК [26]. В исследовании Hung с соавт. также было показано, что женщины с низкотравматичными переломами имеют более низкие значения МПК по сравнению с группой женщин с переломами от сильного механического воздействия и со здоровыми женщинами. Среди женщин с низкотравматичными переломами 12,5%, по данным DEXA, и 41,2%, по данным QCT, имели значения минеральной плотности кости, соответствующие остеопорозу [40]. Подходят ли эти случаи под определение «идиопатический остеопороз» — неясно. Тем не менее, переломы у пременопаузальных женщин ассоциируются, вероятно, с повышенным риском переломов в постменопаузе.

Некоторые исследователи считают, что у женщин с «промежуточным» состоянием — остеопенией (МПК от -1 до $-2,4$ SD) риск развития переломов не повышен до периода менопаузы, однако в постменопаузальном периоде риск переломов у них выше, чем у постменопаузальных женщин, имевших до менопаузы нормальные показатели костной плотности [51]. Предположительно, этот риск тем больше, чем больше снижение костной массы, однако для точного его определения необходимо проспективное исследование, поскольку в приведенных выше результатах сведения о частоте переломов были основаны преимущественно на анамнестических данных.

Беременность и лактация ассоциируются с потерей костной плотности у большинства женщин, причем снижение МПК часто имеет место даже в том случае, если женщина принимает достаточное количество кальция. Лактирующие женщины имеют отрицательный его баланс, что отражает повышенное

выведение кальция с грудным молоком (помимо экскреции почками). Было также показано, что в странах с высокой рождаемостью средняя МПК у женщин ниже, чем в регионах с низкой рождаемостью. Авторы высказали предположение, что это является следствием влияния большого числа беременностей на механизмы, регулирующие кальциевый гомеостаз [24]. Однако другие исследования не подтвердили достоверного снижения костной плотности и увеличения риска переломов у женщин с большим количеством беременностей [44].

Изменение трабекулярной костной ткани при беременности варьирует от +1,3% до -20,7% за год, при этом МПК в кортикальной кости не меняется [84]. Считается, что женщины с остеопорозом, развившимся во время беременности, имеют генетическую предрасположенность к низкой пиковой костной массе, поскольку почти у половины родственников этих женщин также выявляется сниженная МПК. Эпидемиологические исследования продемонстрировали, что риск переломов у большинства из них не повышен, поскольку костная масса, как правило, восстанавливается через 4—6 месяцев после прекращения лактации [16]. В этот период у большинства женщин отмечаются снижение уровня маркеров костной резорбции и увеличение содержания маркеров костеобразования, свидетельствующее о восстановлении метаболического равновесия в кости.

Развитие остеопенического синдрома у женщин пременопаузального возраста является результатом взаимодействия изначально заложенной генетической программы, играющей ключевую роль в формировании скелета, и факторов, модулирующих ее. Наследственность определяет примерно 60—70% вариабельности костной массы [17]. В ходе исследований, оценивающих семейный анамнез у молодых женщин с низкими значениями минеральной плотности костной ткани, показано, что от 48 до 70% их матерей также имеют низкую костную массу [55].

Andrew с соавт. обнаружили, что у монозиготных близнецов частота переломов дистального отдела предплечья в несколько раз выше, чем у дизиготных, и также сделали вывод о сильном влиянии генетической составляющей на частоту переломов [3]. Jones с соавт. в своем исследовании продемонстрировали сильную зависимость между уровнем МПК у молодых женщин и значениями костной плотности их дочерей препубертатного возраста и предложили определять риск развития остеопенического синдрома у девочек по значениям костной массы их матерей [43]. Однако Hansen с соавт. не обнаружили достоверного уменьшения плотности кости по сравнению с контрольной группой у женщин, чьи матери имели остеопенический синдром [31]. Более вероятно, что у женщин с низкой МПК и отягощенным семейным анамнезом имеют место мутации одного или нескольких аллелей генов, обладающих высокой фенотипической проявляемостью, что и определяет развитие остеопенического синдрома независимо от наличия или отсутствия других факторов риска.

Роль пиковой костной массы и внешних факторов

Пиковая костная масса — важнейший фактор наряду с такими показателями, как гормональный фон и питание, определяющий темпы возрастного снижения костной массы [36]. Возраст достижения пиковых значений BMD индивидуален, и максимально возможное значение пиковой костной массы при условии достаточного потребления кальция и нормального уровня гормонов будет определяться регулирующей рост кости генетической программой. Темпы включения кальция в костную ткань в пубертатный период примерно в 5 раз выше, чем у молодых женщин, следовательно, потребление кальция (и фосфора) с пищей ниже оптимальных значений и/или повышенное выведение кальция почками приведут к снижению его содержания в костях. Внешние факторы, такие как курение и злоупотребление алкоголем, также оказывают влияние на темпы набора пика костной массы и скорость ее снижения в последующем. Elgan с соавт. выяснили, что после 2 лет исследования, примерно 85% вариабельности костной массы наблюдалось у курящих и употребляющих большие количества алкоголя женщин [35]. Точные механизмы влияния этих факторов на костный метаболизм изучены недостаточно, предполагается, что они подавляют костное ремоделирование [19].

Механическая нагрузка на кость в пубертатный период также важна, однако было продемонстрировано, что ее эффект у молодых женщин зависит от уровня эстрогенов [1], таким образом, наличие гипогонадизма может нивелировать позитивное влияние физических упражнений на кость.

Исследования показали, что максимальные значения костной плотности достигаются в среднем к 12 годам в шейке бедра,

22—29 годам в позвоночнике и 19 годам в лучевой кости [35]. Далее идет период «консолидации», когда кости увеличиваются в объеме, однако их плотность остается постоянной. Затем МПК постепенно снижается до периода менопаузы [1, 56]. Фактически уровень пиковой костной массы может быть определен только *post factum*, то есть с момента начала снижения МПК.

Рост, масса тела и уровень физической активности определяют примерно 17—20% вариабельности пиковой костной массы [70]. Показано, что костный метаболизм зависит от массы тела при рождении [6, 13]. Молодые женщины с низкой массой тела имеют низкую МПК и более низкие концентрации половых гормонов, чем женщины с нормальной или избыточной массой тела [82]. Более того, темпы возрастной потери кости увеличиваются примерно на 0,04% на килограмм снижения реальной массы тела от идеальной, или на 0,1% на 1 кг/м² снижения индекса массы тела [19]. Показано, что масса жировой ткани коррелирует с плотностью кости [53], хотя у молодых женщин потребление достаточного количества кальция с пищей не ассоциируется с ожирением [25].

Женщины с избыточной массой тела имеют, как правило, высокие значения МПК, что объясняют периферической ароматизацией андрогенов в эстрогены в адипоцитах, биомеханическим влиянием на кость и, возможно, увеличением продукции ИФР-1 под влиянием гиперинсулинемии. У препубертатных девушек уровень ИФР-1 и лептина, гормона, вырабатываемого в жировой ткани, повышается вплоть до достижения ими половой зрелости. Показано, что снижение уровня лептина сопровождается у них повышением содержания маркеров костеобразования — остеокальцина и костной щелочной фосфатазы в крови [8], тем не менее, механизмы влияния его на метаболизм кости в препубертатный период пока неясны. Предполагается, что он модулирует секрецию гонадотропин-рилизинг-факторов гипоталамусом.

Однако у женщин с ожирением, находящихся на длительной диете, низкие значения костной плотности выявляются почти в 30% случаев [28]. Вероятно, в генезе этого процесса играет роль связанное с диетой уменьшение массы жировой ткани, снижение синтеза половых гормонов в адипозных клетках и ограничение поступления кальция, витамина D, белка и других веществ, необходимых для нормального метаболизма кости. Установлено также, что выраженный дефицит нутриентов приводит к разобщению костного ремоделирования у женщин независимо от наличия или отсутствия избыточной массы тела [41]. Не исключено, что снижение МПК у данной категории женщин и остеопения у женщин-атлетов имеют общие патогенетические механизмы.

Показано, что у женщин, ограничивающих потребление пищи из-за боязни ожирения, костная масса снижается и ее значения коррелируют со степенью уменьшения массы тела [27]. Полагают, что помимо смещения костного обмена в сторону преобладания катаболических процессов над анаболическими у данной категории имеется дисбаланс оси «соматотропный гормон — соматомедин С», приводящий в итоге к нарушению синтеза ИФР-1 печенью и снижению костной плотности. Женщины с крайней формой такого ограничения питания — нервной анорексией, как правило, имеют остеопенический синдром и низкий уровень эстрогенов в крови. Гистоморфометрия выявляет у них снижение числа трабекул и уменьшение толщины кортикального слоя, выраженность которых зависит от длительности заболевания. Обычно, нормализация питания и восстановление массы тела приводят к увеличению костной плотности, уровня ИФР-1 и остеокальцина в крови [38]. Вероятность полного восстановления костной массы тем больше, чем длительнее был период нормального функционирования яичников, предшествующий появлению заболевания [5].

Физическая нагрузка способствует набору костной массы в пубертатном возрасте и замедляет возрастное снижение костной плотности [42]. В исследовании Runyan физическая активность была предиктором МПК у пременопаузальных женщин и их дочерей [72]. В другом исследовании регулярные упражнения ассоциировались со снижением уровня маркеров костной резорбции [82]. Влияние упражнений на костную массу более выражено у молодых женщин по сравнению с женщинами в постменопаузе. Показано, что у женщин с остеопеническим синдромом эффект физической нагрузки тем больше, чем больше снижена МПК [76]. Предполагается, что это происходит за счет действия гравитационных сил и сокращений регионарных мышц на процессы костного ремоделирования. Преимущественной нагрузкой мышц определенных областей скелета можно объяснить и то, что у регулярно выполняющих физические уп-

ражнения женщин выявляется увеличение МПК позвоночника и шейки бедра, но отсутствует повышение МПК всего тела. Вид упражнений также играет роль, поскольку известно, что наилучший эффект дают упражнения с нагрузкой. Любой вид физической нагрузки должен также сопровождаться достаточным потреблением нутриентов.

Однако наблюдения за женщинами-легкоатлетами показали, что низкие показатели костной массы у них встречаются гораздо чаще, чем в общей популяции. У большинства из этих женщин выявляются дисфункция яичников и увеличение скорости резорбции кости. Показано, что назначение оральных контрацептивов приводит к повышению МПК у атлетов, причем это наблюдалось только при применении двухфазных контрацептивов, однофазные же препараты не оказывали анаболического эффекта на кость [58]. В другом исследовании женщины с поликистозом яичников имели сходные цифры МПК со здоровыми лицами, однако у женщин с аменореей без поликистоза костная плотность была снижена. Гипогонадизм во второй группе имел вторичный генез, в то время как у женщин с первичным нарушением — поликистозом — уровень эстрогенов поддерживался за счет гиперсекреции гонадотропинов, даже несмотря на уменьшение объема секретирующей ткани яичников. Результаты этого исследования, наряду с данными о восстановлении костной массы под действием оральных контрацептивов, по-видимому, подтверждают гипотезу о «центральном» генезе дисфункции яичников у женщин-атлетов, то есть о наличии у них приобретенного нарушения секреции гонадотропинов: как фолликулостимулирующего, так и лютеинизирующего гормонов. Однако неясно, является ли это результатом интенсивных тренировок, низкой массы тела, недостаточности питания вследствие жесткого диетического режима или действия всех этих факторов. Что же касается скорости потери кости у спортсменок после прекращения тренировок, то она приближается к показателям никогда не занимавшихся спортом женщин [73].

Примечательно, что использование оральных контрацептивов у здоровых женщин с нормальным менструальным циклом ассоциируется со снижением МПК [15]. Показано, что у данной категории женщин снижается скорость костного ремоделирования [69], что может приводить к накоплению микроразрушений в кости и увеличению риска переломов. Однако адекватное потребление кальция способно предотвратить снижение костной массы. И хотя показано, что у молодых женщин потребление достаточного количества кальция ассоциируется с более высоким уровнем ИФР-1 [21], причина протективного действия приема кальция у женщин, принимающих контрацептивы, точно не определена.

В последнее время большое внимание уделяется роли стресса, психического напряжения в развитии нарушений костного обмена у пременопаузальных женщин. Стрессовая гиперкортизолия, имеющая место в данном случае, ассоциируется со снижением содержания в крови маркеров синтеза кости и, вероятно, вносит свой вклад в развитие остеопенического синдрома у данной категории женщин. Однако глюкокортикоиды могут также влиять на процессы резорбции и на скорость ремоделирования кости, увеличивая чувствительность клеток к действию паратиреоидного гормона. Этим можно объяснить повышение маркеров как резорбции, так и формирования кости у женщин, отмечаящих частые эпизоды психоэмоционального напряжения. У этих женщин часто отмечается и гиперпродукция провоспалительного цитокина ИЛ-6, однако опосредовано ли это через усиление продукции кортизола надпочечниками, пока неясно [47].

Роль половых гормонов

Значение эстрогенов, андрогенов и прогестерона в регуляции костного ремоделирования заключается в модуляции уровня гормонов, регулирующих кальциевый баланс, и прямом действии на рецепторы клеток-мишеней в костной ткани. Кроме этого половые гормоны регулируют содержание цитокинов в костном мозге и апоптоз костных клеток.

Для нормального роста скелета в пубертатном периоде необходимы как эстрогены, прогестерон, так и андрогены, способствующие вместе с гормоном роста и инсулиноподобными факторами роста набору пиковой костной массы. В более позднем возрасте в регуляции метаболизма кости у женщин участвуют в основном эстрогены.

Полагают, что эстрогены и тестостерон имеют разный механизм действия на кость до периода менархе. Увеличивая продукцию ИФР-1 остеобластами, тестостерон способствует периостальному росту кости, эстрогены же влияют на толщину кортикального слоя через остеокласты, ингибируя ремоделиро-

вание на эндостальной поверхности кости. Таким образом, рост кости в толщину происходит за счет преобладания процессов периостальной синтеза над процессами эндостальной резорбции кости. Угнетение роста либо усиление резорбции снижают толщину кортикального слоя. Данный период, возможно, ассоциируется с повышением риска переломов, особенно в дистальном отделе предплечья, поскольку в этом участке объем кости увеличивается быстрее, чем минеральная плотность костной ткани. Костная плотность как бы «догоняет» объем, что создает относительный ее дефицит и снижает, при прочих равных условиях, устойчивость к механическому воздействию (травме).

Увеличение уровня эстрогенов после менархе ассоциируется со снижением уровня маркеров костного ремоделирования. Это отражает закрытие эпифизарных пластинок роста, уменьшение скорости периостальной аппозиции и эндостальной резорбции, снижение уровня ремоделирования в кортикальной и губчатой кости. Эффекты эстрогенов в данном случае опосредуются через индукцию апоптоза хондроцитов в пластинках роста и остеокластов в трубчатой и трабекулярной кости [80].

Последствия недостаточности эстрогенов изучены преимущественно на основании наблюдений за изменениями костного метаболизма после наступления менопаузы, когда снижение секреции этих гормонов приводит к повышению чувствительности костных клеток к действию паратиреоидного гормона, прорезорбтивных цитокинов, ускорению и разобщению ремоделирования. Женщины в постменопаузе с остеопорозом имеют сходные уровни эстрадиола, что и постменопаузальные женщины с нормальной МПК, однако скорость ремоделирования выше в первой группе [67]. Это приводит к уменьшению степени минерализации костной ткани и, как следствие, снижению минеральной плотности кости. Установлено также, что назначение небольших доз эстрадиола молодым женщинам с медикаментозно заблокированным стероидогенезом, имитирующим менопаузу, приводит к увеличению синтеза коллагена остеобластами, назначение же больших доз, напротив, подавляет его [52].

Недавно показано, что у пременопаузальных женщин с остеопеническим синдромом выявляются низкие концентрации эстрадиола и прегнандиола в лютеиновой фазе цикла [75]. При этом МПК в большей степени снижалась в шейке бедра, нежели в позвоночно-отделе позвоночника. Уровень эстрадиола в крови позитивно коррелировал с трабекулярной объемной МПК по данным количественной компьютерной томографии [84, 85]. В других исследованиях показано, что женщины со сниженной МПК имели низкий уровень тестостерона [74]. Позднее начало менархе и аменорея также ассоциировались с низкой костной плотностью. В исследовании Guo с соавт. возраст менархе позитивно коррелировал с МПК в позвоночнике, шейке бедра и лучевой кости [29], более того, было установлено, что на каждый год задержки «менархе» приходится снижение МПК в среднем на $-0,023 \text{ г/см}^2$ [20].

В нескольких работах продемонстрировано, что уровень фолликулостимулирующего гормона (ФСГ), но не эстрогена и эстрадиола, у молодых женщин отрицательно коррелировал с плотностью кости [66]. В одном исследовании были показаны низкие значения костной массы у женщин с регулярным менструальным циклом и уровнем фолликулостимулирующего гормона больше 20 МЕ/мл [39]. Возможно, эти женщины имеют генетический дефект на уровне синтеза или рецепции эстрогенов, поскольку показано, что выявление определенных аллелей генов эстрогенного рецептора и эстрогенной ароматазы CYP17 ассоциируется с низкими значениями минеральной плотности костной ткани и низким содержанием эстрогенов в крови [83]. Показано также, что женщины с низкой МПК, с отягощенным по остеопорозу семейным анамнезом имеют 2-гидроксирование эстрогенов (неактивный в норме путь) вместо 16-альфа-гидроксирования [59]. Не исключено, что при наличии определенного, «дефектного» генотипа поддержание их нормальной концентрации возможно только за счет гиперсекреции ФСГ, однако для подтверждения этого необходимы дальнейшие исследования.

Биохимические показатели

Уровни кальция, фосфора в крови у женщин с первичным остеопеническим синдромом, как правило, не изменены. Гиперкальциурия встречается в 8—11% случаев и может быть связана с нефролитиазом, однако показано, что не все женщины с кальциевыми камнями в почках имеют гиперкальциурию [81]. Wolf с соавт., исследуя абсорбцию кальция в кишечнике у женщин в менопаузе, показали, что всасывается в среднем от 17 до 58% от принятого количества [85]. Степень всасывания была прямо пропорциональна уровню паратиреоидного

гормона (ПТГ) и $1,25(\text{OH})_2$ -витамина D в сыворотке и обратно пропорциональна общему количеству принятого кальция. Известно также, что изменение МПК при приеме кальция внутрь зависит только от степени его абсорбции и не зависит от уровня $1,25(\text{OH})_2$ -витамина D или экскреции кальция почками.

В ряде исследований была отмечена повышенная абсорбция кальция в кишечнике у женщин с гиперкальциурией, однако при этом МПК оставалась в пределах нормы [60]. Недавно получены данные о том, что полиморфизм гена клеточного рецептора к кальцию играет роль в снижении чувствительности рецепторов к нему у некоторых женщин [14]. Теоретически это может приводить к снижению эффективности кальциевой реабсорбции в почечных канальцах, компенсаторному повышению уровня паратиреоидного гормона, увеличению кишечной абсорбции кальция и усилению костной резорбции. Однако, почему не наблюдается неизбежного в таком случае снижения минеральной плотности костной ткани, остается неясным. Вызывает также интерес исследование Ciria-Recasens с соавт., которые выявили снижение уровня костного ремоделирования и уменьшение числа остеобластов в биоптатах, взятых у мужчин с идиопатическим остеопорозом и отсутствием гиперкальциурии [10]. Авторы предположили, что экскреция кальция с мочой отражает скорость костного ремоделирования — при низком его уровне гиперкальциурии не наблюдается, и, наоборот, высокая скорость обмена ассоциируется с повышенной экскрецией кальция с мочой. Наблюдается ли описанная выше закономерность у женщин с низкой костной массой — неизвестно.

Механизмы влияния паратиреоидного гормона на развитие остеопенического синдрома у молодых женщин изучены не до конца. В эксперименте постоянное введение рекомбинантного 1-34 фрагмента ПТГ в течение 24 часов оказывало катаболический эффект на кость, дробное же введение стимулировало костеобразование. Tsai с соавт. после введения 1-34 фрагмента ПТГ не отметили достоверного увеличения экскреции кальция и гидроксипролина, маркеров костной резорбции, с мочой [79]. Известно также, что в трабекулярной кости минеральная плотность снижается как при гипо- так и при гиперсекреции ПТГ. В кортикальной кости снижение уровня паратиреоидного гормона стимулирует резорбцию, а увеличение его уровня активирует синтез кости.

Данные о содержании паратиреоидного гормона и $1,25(\text{OH})_2$ -витамина D у женщин с низкой костной массой противоречивы. Средние уровни ПТГ и $1,25(\text{OH})_2$ -витамина D, по одним данным, выше в группе женщин с нормальной МПК, по другим — в группе с остеопеническим синдромом. Данные о том, что концентрация ПТГ и $1,25(\text{OH})_2$ -витамина D выше у женщин в перименопаузе, чем в пре- и постменопаузе, позволяют предположить влияние именно колебаний концентрации эстрогенов на уровни этих гормонов. Женщины с ожирением имеют обычно более низкие концентрации $1,25(\text{OH})_2$ -витамина D, чем женщины с нормальной массой тела [61]. Концентрация паратиреоидного гормона, как правило, обратно коррелирует с количеством кальция, поступающего с пищей, и уровнем $25(\text{OH})$ -витамина D в крови. Известно, что секреция ПТГ в норме подвержена циркадным колебаниям. Нарушение этой циркадности под влиянием различных причин также может приводить к дисбалансу ремоделирования и снижению костной массы.

Результаты исследований, оценивающих поступление кальция и $25(\text{OH})$ -витамина D с пищей, варьируют, что обусловлено как различным дизайном исследований, так и методикой оценки костной плотности, а также возрастом женщин и состоянием их менструальной функции.

Установлено, что приблизительно 58% населения имеют потребление кальция ниже рекомендуемых норм, и чаще дефицит встречается у подростков в возрасте 15—19 лет. Исследования продемонстрировали, что абсорбция кальция в кишечнике положительно коррелирует с антропометрическими показателями — ростом, массой и площадью поверхности тела [7]. У женщин с ростом около 180 см абсорбция кальция примерно на 30% выше, чем у женщин с ростом 140 см [7]. Потребление фосфора также ассоциируется с увеличением всасывания кальция в кишечнике.

Эффективность абсорбции кальция в кишечнике зависит от уровня $25(\text{OH})$ -витамина D в крови. У женщин с низкой его концентрацией наблюдается снижение почечной экскреции и увеличение кишечной абсорбции кальция. Вероятно, это является следствием компенсаторного увеличения почечного гидроксирования $25(\text{OH})$ -витамина D и образования метаболически активного $1,25(\text{OH})_2$ -витамина D в ответ на снижение поступления с пищей. У молодых женщин концентрация последнего

прямо коррелирует с уровнем всасывания кальция. У женщин в постменопаузе такой ассоциации выявлено не было, вероятно, из-за развивающейся вследствие дефицита эстрогенов резистентности кишечника к действию $1,25(\text{OH})_2$ -витамина D [62].

По разным данным, у молодых женщин недостаточное поступление витамина D с пищей встречается в среднем от 0 до 32% в зависимости от обследуемой популяции [25]. У девушек в препубертатном возрасте дефицит витамина D (концентрация $25(\text{OH})$ -витамина D в крови < 25 нмоль/л) выявлялся в 17—32% случаев [32]. Низкие пиковые значения костной массы в популяции в какой-то мере могут быть объяснены как недостаточным поступлением этого витамина, так и повышенной его утилизацией в период полового созревания — интенсивного роста кости, поскольку показано, что у препубертатных девушек с гиповитаминозом D (< 20 нмоль/л) прибавка МПК после 3 лет наблюдения была на 4% ниже, чем у девушек с нормальным его содержанием [50]. В связи с тем, что рецепторы к витамину D обнаружены на хондроцитах, он может играть важную роль в увеличении кости в длину путем связывания с рецепторами хрящевых клеток в эпифизарной пластинке роста, следовательно, его дефицит в этот период способен замедлить рост кости, привести к набору субоптимальных значений пиковой костной массы и развитию остеопенического синдрома в последующем.

Hartwell с соавт., сравнивая содержание $25(\text{OH})$ - и $1,25(\text{OH})_2$ -витамина D в сыворотке крови молодых женщин и женщин в постменопаузе не нашли достоверных различий между группами [33]. Уровень $1,25(\text{OH})_2$ -витамина D не изменялся при снижении концентрации $25(\text{OH})$ -витамина D, что говорит о поддержании постоянства уровня $1,25(\text{OH})_2$ -витамина D в крови эстрогенами и паратиреоидным гормоном. Не показано корреляции между концентрацией $25(\text{OH})$ -витамина D и возрастом пременопаузальных женщин, хотя известно, что с возрастом всасывание его уменьшается. Содержание $25(\text{OH})$ -витамина D обратно коррелировало с уровнем паратиреоидного гормона [25] и диоксипиридинолина [13], по другим данным, такой связи продемонстрировано не было [71].

Установлено также, что снижение уровня $25(\text{OH})$ -витамина D у женщин в пременопаузе в зимние месяцы, вследствие дефицита инсоляции и снижения образования витамина D в коже, ассоциируется с увеличением уровня паратиреоидного гормона и маркеров костной резорбции в крови. С другой стороны, в странах с жарким климатом и достаточным уровнем инсоляции у значительного числа лиц также выявляется гиповитаминоз D, вероятно, вследствие национальных особенностей питания и низкого содержания витамина D в ежедневном рационе [22].

Данные нескольких работ указывают на то, что полиморфизм гена рецептора витамина D (VDR), в частности, аллеля FokI, может играть роль в формировании пиковой костной массы как одного из факторов, определяющих в дальнейшем значения МПК у молодых женщин [18]. Однако в других исследованиях не было показано ассоциации аллелей VDR с минеральной плотностью кости у женщин в пременопаузе [48]. Morisson с соавт. пришли к заключению, что до 75% генетического влияния на МПК объясняется полиморфизмом в 3'-нетранслируемых регионах гена рецептора витамина D, однако эти данные нуждаются в подтверждении, поскольку были получены при исследовании ограниченной популяции [56].

Изменения костного метаболизма, приводящие к развитию остеопенического синдрома, отражаются, в частности, в изменении биохимических маркеров обмена кости. Поскольку процесс ремоделирования сопряжен, то, как правило, при изменении его скорости содержание маркеров резорбции и костеобразования изменяется однонаправленно, однако в том случае, если имеет место разобщение костного ремоделирования, что было показано при исследовании биоптатов некоторых женщин с низкой костной массой, возможно преимущественное изменение уровня какой-либо одной категории маркеров.

Специфичность, как и чувствительность, определения костных маркеров составляет в среднем 55—60%. В настоящее время для оценки костной резорбции наиболее часто используют определение тартратрезистентной кислой фосфатазы и пиридинолинсодержащих пептидов (N-концевого телопептида коллагена I типа — NTx и C-концевого телопептида коллагена I типа — CTx) в крови, пиридинолина и диоксипиридинолина в крови и моче, гидроксипролина и кальция в моче. Для оценки костеобразования используется определение остеокальцина, костно-специфической щелочной фосфатазы и карбокситерминального пропептида проколлагена I типа в крови.

Следует учитывать тот факт, что у молодых женщин потеря костной массы происходит с относительно низкой скоростью, по сравнению с постменопаузальными, поэтому выраженность

изменений костных маркеров у женщин с низкой МПК, как правило, невелика. Уровни отдельных показателей могут не выходить за границы нормы даже при значительном снижении плотности кости.

Изучение динамики изменения уровня маркеров показало, что концентрация их достигает максимума к середине пубертатного периода, затем постепенно снижается до уровня молодых взрослых. Исследования пременопаузальных женщин с остеопеническим синдромом выявили повышенное содержание NTx и CTx в крови по сравнению со здоровыми лицами [64]. Концентрации оксипролина и диоксипролина в крови и моче обычно оставались в пределах нормы. Показано, что у этих женщин часто, но не всегда повышалось содержание костной щелочной фосфатазы и остеокальцина. У отдельных женщин с низкой костной массой уровень последнего был снижен [64]. Уровень витамина К, участвующего в процессе карбоксилирования аминокислот в молекуле остеокальцина, был достоверно ниже у женщин с остеопеническим синдромом [34]. Эти данные могут свидетельствовать о низкой скорости ремоделирования и дефиците анаболической активности остеобластов, хотя прогностическое значение их относительно риска развития переломов не определено.

Wisser с соавт. показали, что у беременных женщин с большой скоростью потери кости ($> -3\%$ в год) уровень остеокальцина был выше, чем у медленно теряющих ($< -3\%$ в год). Остеокальцин был единственным маркером, достоверно отличавшимся у быстро- и медленно теряющих костную массу женщин [84].

В исследовании, включающем молодых женщин с остеопоротическими переломами, выявлено увеличение содержания CTx в крови у 58% женщин с переломами позвоночника и у 64% женщин с переломами шейки бедра [37]. Cosman с соавт. обнаружили, что как маркеры резорбции (СТх, тартратрезистентная кислая фосфатаза), так и маркеры формирования кости (остеокальцин) коррелируют с МПК в позвоночнике и шейке бедра [12]. В исследовании Yilmaz с соавт. остеокальцин и костная щелочная фосфатаза были предикторами уровня МПК у девушек препубертатного возраста [88]. Примечательно, что у здоровых женщин в пременопаузе содержание остеокальцина и С-концевого телопептида коллагена I-го типа в моче изменяется в соответствии с циркадными ритмами — ночью их экскреция увеличивается, в дневное время — снижается. Пиридин и диоксипиридинолин, так же как и СТх, входящие в состав молекулы коллагена и экскретируемые почками, не показали такой циркадности [4]. Связаны ли эти суточные изменения с циркадными колебаниями концентрации паратиреоидного гормона, и имеют ли они клиническое значение — неизвестно.

Переход женщины с нормальной костной массой в период перименопаузы сопровождается повышением в сыворотке как маркеров формирования кости (остеокальцина), так и маркеров костной резорбции (пиридинолина и диоксипиридинолина), что является следствием нарастающей дисфункции яичников и свидетельствует о сопряженном увеличении скорости как образования, так и резорбции кости. Данные проспективных исследований показали возможность прогнозирования скорости потери костной ткани на основании однократного измерения содержания биохимических маркеров в крови у женщин с наступившей менопаузой. Однако неясно, применимо ли это для пременопаузальных женщин с низкими значениями МПК, поскольку Kushida с соавт., исследуя женщин с остеопеническим синдромом, обнаружили, что маркеры резорбции (СТх, пиридинолин, диоксипиридинолин) повышались у них в большей степени, чем маркеры костеобразования (gla-протеин, костная щелочная фосфатаза), и пришли к выводу, что в данной группе имеет место разобщение процессов костного ремоделирования [49].

Гистоморфометрия кости и цитокины

Гистоморфометрические исследования костной ткани у молодых женщин с остеопеническим синдромом свидетельствуют о разобщении у них процессов резорбции и костеобразования. По мнению некоторых авторов, у данной категории женщин имеется первичный дефект функции остеобластов [31]. У пациенток с остеопорозом и низким уровнем ремоделирования увеличено содержание минерального компонента в матрице по сравнению с пациентами с высоким уровнем ремоделирования. По сравнению со здоровыми женщинами, у женщин с низкой МПК снижены объем трабекул, толщина костной стенки и кортикального слоя. Остеобласты, выделенные от таких женщин, имеют сниженный синтез ДНК, сниженную частоту активации, отмечен также более длительный период резорбции кости,

следствием чего является снижение скорости аппозиционного роста. Было продемонстрировано также снижение способности моноцитов к сливанию и уменьшение количества ядрышек в остеокластах, что свидетельствует о нарушении их функциональной активности [77]. Показано также, что снижению МПК у женщин в пременопаузе предшествует появление перфораций в трабекулярной кости, что связано либо с усиленной резорбцией, либо с недостаточной минерализацией резорбированных полостей [78]. В другом исследовании было обнаружено снижение числа остеоцитов в глубине кости с возрастом, однако в поверхностном слое количество их оставалось нормальным [65]. Mullender с соавт., обследуя женщин с остеопеническим синдромом, также выявили у них снижение содержания остеоцитов в трабекулярной кости по сравнению со здоровыми лицами [57]. Физиологическое значение этого пока неясно. Вероятно, уменьшение числа остеоцитов отражает снижение синтетической активности в костной ткани, однако эта гипотеза нуждается в уточнении.

Kassem с соавт., культивируя остеобласты *in vitro*, не отметили различий в секреции ИФР-1 у женщин с остеопеническим синдромом и нормальными показателями МПК [45]. Известно, что синтез ИФР-1 активируется паратиреоидным гормоном, эстрогенами, остеопротегерином и, возможно, другими цитокинами через паракринную регуляцию. Потребление большого количества белка с пищей также увеличивает его синтез. Полагают, что действие на кость соматотропного гормона, играющего важную роль в достижении пика костной массы, осуществляется через стимуляцию продукции ИФР-1 не только печенью, но и остеобластами. Klein с соавт. показали увеличение содержания ИФР-1 в крови и фолликулярной жидкости у пременопаузальных женщин более старшего возраста по сравнению с более молодыми [46]. Однако Репе с соавт. не выявили отличий в содержании ИФР-1 в сыворотке и матриксе кости у молодых женщин с нормой и сниженной МПК [63]. Haden с соавт. обнаружили снижение концентрации ИФР-1 с возрастом и увеличение содержания в крови прорезорбтивного цитокина ИЛ-6, сделав вывод о нарастающем возрастном разобщении процессов резорбции и формирования кости [30].

Считается, что ИФР-1 оказывает анаболическое действие на костную ткань, введение его рекомбинантного аналога приводит к повышению сывороточной концентрации как маркеров резорбции, так и маркеров костеобразования, что косвенно свидетельствует о влиянии на оба процесса. Было показано также, что содержание инсулина плазмы положительно коррелирует с МПК, однако опосредован ли этот эффект через ИФР-1, неизвестно.

Rasfics с соавт. обнаружили повышенную секрецию моноцитами ИЛ-1 у женщин с остеопенией и сделали вывод о дисфункции яичников у данной категории женщин [61], поскольку известно, что секреция этого потенциального стимулятора костной резорбции подавляется эстрогенами. Секреция его увеличивается в лютеиновой фазе цикла, однако уровень костных маркеров при этом не изменяется. В эксперименте показано, что ФСГ стимулирует продукцию этого цитокина *in vitro*, однако в сочетании с ЛГ способен подавлять продукцию ИЛ-1 моноцитами, активированными бактериальным полисахаридом [11]. Возможно, в условиях недостаточной выработки этих гормонов (например, при гипоталамическом гипогонадизме) имеет место гиперсекреция ИЛ-1 моноцитами в ответ на различные внешние стимулы (инфекционные заболевания, стресс), что приводит к усилению его резорбтивного действия на кость.

Концентрация ИЛ-6 в крови у пременопаузальных женщин также подвержена циклическим колебаниям. Исследования показали, что содержание ИЛ-6 и его растворимого рецептора в биоптатах кости не отличается у женщин с остеопенией и нормой [45]. Стимулированная моноцитарным ИЛ-1 секреция ИЛ-6 также не отличалась в обеих группах [45]. У женщин с одновременно высокой продукцией как ИЛ-1, так и ИЛ-6 выявлялось снижение МПК в позвоночнике, но не в шейке бедра. Возможно, преимущественная потеря кости в позвоночнике по сравнению с шейкой бедра объясняется различным содержанием кортикальной и трабекулярной кости в этих регионах. В недавних исследованиях продемонстрировано, что ИЛ-6 может стимулировать не только резорбцию, но и костеобразование, предположительно через центральные механизмы, поскольку его рецепторы были найдены в нейронах гипоталамуса. Это, возможно, является одним из механизмов протективного действия оральных контрацептивов, увеличивающих содержание ИЛ-6 в крови, на костную массу у женщин-атлетов, имеющих гипоталамическую дисрегуляцию костного обмена. Вероятно, определяющую роль в действии на процессы костного ремоделирования играет

и эстрогенный статус, так как повышение чувствительности костных клеток к действию паратиреоидного гормона, вызываемое системой ИЛ-6/ИЛ-6РР (растворимый рецептор), имеет место в условиях дефицита эстрогенов. Гиперсекреция паратиреоидного гормона снижает выработку ИЛ-6 остеобластами. Кроме того, ИЛ-6 способен подавлять секрецию прорезорбтивного ИЛ-11, что также свидетельствует о модуляции как процессов резорбции, так и процессов формирования кости.

Как уже говорилось, развитие остеопенического синдрома является результатом взаимодействия генетических факторов и факторов внешней среды. Снижение костной массы при некоторых редко встречающихся заболеваниях обусловлено дефектом одного гена (болезнь Лобштейна, псевдоглиальный остеопороз). Однако в подавляющем большинстве случаев снижение костной массы является следствием полигенного взаимодействия. Полиморфизм многих генов, вовлеченных в регуляцию костного метаболизма, показал корреляцию с минеральной плотностью кости у женщин. Некоторые из них упоминались выше. Наиболее изучены на сегодняшний день ген рецептора витамина D, эстрогенного рецептора, клеточного рецептора к кальцию, ген альфа 1 цепи коллагена I типа, инсулиноподобного фактора роста 1, интерлейкина-6, трансформирующего фактора роста, остеопротегерина. Эффекты этих генов, вероятно, более выражены у молодых, чем у женщин старшего возраста, что согласуется с представлениями о более сильном генетическом контроле пиковой костной массы, чем последующей потери кости.

По-видимому, число генов-кандидатов, влияющих на различные звенья обмена кости, еще будет увеличиваться. Несмотря на сложность оценки одновременного действия нескольких генов на процессы синтеза и резорбции кости, исследования совместного влияния некоторых генов на МПК уже начали проводиться. Эти исследования необходимы, поскольку выявление определенных аллелей генов, причастных к развитию остеопенического синдрома, наряду с измерением минеральной плотности костной ткани и уровня биохимических маркеров, позволит точнее прогнозировать риск развития переломов, корректировать имеющиеся факторы риска и, при необходимости, назначать лекарственную терапию.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Ригтс Б. Л., Мелтон Л. Д. 3-й Остеопороз. Пер. с англ. М.; СПб.: ЗАО «Издательство БИНОМ», «Невский диалект», 2000. 135, 137, 146, 232 с.
2. Albarga O.M., Ralston S.H. Genetic determinants of susceptibility to osteoporosis. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2003 Mar;32(1):65—81.
3. Andrew T., Antoniadis L., Scurrah K.J., Macgregor A.J., Spector T.D. Risk of wrist fracture in women is heritable and is influenced by genes that are largely independent of those influencing BMD. *J Bone Miner Res.* 2005 Jan;20(1):67—74. *Ann Chir Gynaecol.* 1998;87(3):250—2.
4. Aoshima H., Kushida K., Takahashi M., Ohishi T., Hoshino H., Suzuki M., Inoue T. Circadian variation of urinary type I collagen crosslinked C-telopeptide and free and peptide-bound forms of pyridinium crosslinks. *Bone.* 1998 Jan;22(1):73—8.
5. Audi L., Vargas D. M., Gussinye M., Yeste D., Marti G., Carrascosa A. Clinical and biochemical determinants of bone metabolism and bone mass in adolescent female patients with anorexia nervosa. *Pediatr Res* 2002 Apr;51(4):497—504.
6. Bainbridge K.E. Risk factors for low bone mineral density and the 6-year rate of bone loss among premenopausal and perimenopausal women. *Osteoporos Int.* 2004 Jun;15(6):439—46. Epub 2004 Jan 22.
7. Barger-Lux M.J., Heaney R.P. Calcium absorptive efficiency is positively related to body size. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005 Sep;90(9):5118—20.
8. Bini V., Iglu Baroncelli G., Papi F., Celi F., Saggese G., Falorni A. Relationships of serum leptin levels with biochemical markers of bone turnover and with growth factors in normal weight and overweight children. *Horm Res.* 2004;61(4):170—5.
9. Chapurlat R.D., Gambero P., Sornay-Rendu E., Arlot M.E., Claustrat B., Delmas P.D. Longitudinal study of bone loss in pre- and perimenopausal women: evidence for bone loss in perimenopausal woman. *Osteoporos Int.* 2000;11(6):493—8.
10. Ciria-Recasens M., Perez-Edo L., Blanch-Rubio J., Marinosa M.L., Benito-Ruiz P., Serrano S., Carbonell-Abello J. Bone histomorphometry in 22 male patients with normocalcemic idiopathic osteoporosis. *Bone* 2005 May;36(5):926—30.
11. Corwin E.J., Cannon J.G. Gonadotropin modulation of interleukin-1 secretion. *J Gen Specif Med.* 1999 Nov—Dec;2(6):30-4.
12. Cosman F., Nieves J., Wilkinson C., Schnering D., Shen V., Lindsay R. Bone density change and biochemical indices of skeletal turnover. *Calcif Tissue Int.* 1996 Apr;58(4):236—43.
13. Diamond T.H., Levy S., Smith A., Day P. High bone turnover in Muslim women with vitamin D deficiency. *Med J Aust.* 2002 Aug 5;177(3):139—41.

14. Eckstein M., Vered I., Ish-Shalom S., Shlomo A.B., Shtriker A., Koren-Morag N., Friedman E. Vitamin D and calcium-sensing receptor genotypes in men and premenopausal women with low bone mineral density. *Isr Med Assoc J* 2002 May;4(5):340—4.
15. Elgan C., Dykes A.K., Samsioe G., Fridlund B. Young women's lifestyle behaviours and their bone mineral density changes: a grounded theory analysis. *Scand J Caring Sci.* 2005 Mar;19(1):39—45.
16. Ensom M.H., Liu P.Y., Stephenson M.D. Effect of pregnancy on bone mineral density in healthy women. *Obstet Gynecol Surv.* 2002 Feb;57(2):99—111. *Epidemiol Rev.* 1993;15(2):374—98.
17. Ferrari S.L., Rizzoli R., Slosman D.O., Bonjour J.P. Do dietary calcium and age explain the controversy surrounding the relationship between bone mineral density and vitamin D receptor gene polymorphisms? *J Bone Miner Res.* 1998 Mar;13(3):363—70.
18. Fleet J.C., Harris S.S., Wood R.J., Dawson-Hughes B. The BsmI vitamin D receptor restriction fragment length polymorphism (BB) predicts low bone density in premenopausal black and white women. *J Bone Miner Res* 1995 Jun;10(6):985—90.
19. Fujiwara S. Epidemiology of osteoporosis and fracture. *Clin Calcium.* 2004 Nov;14(11):13—8.
20. Galuska D.A., Sowers M.R. Menstrual history and bone density in young women. *J Womens Health Gend Based Med.* 1999 Jun;8(5):647—56.
21. Gann P.H., Kazer R., Chatterton R., Gapstu S., Theford K., Helenowski I., Giovanazzi S., Van Horn L. Sequential, randomized trial of a low-fat, high-fiber diet and soy supplementation: effects on circulating IGF-I and its binding proteins in premenopausal women. *Int J Cancer.* 2005 Aug 20;116(2):297—303.
22. Gannage-Yared M.H., Chemali R., Yaacoub N., Halaby G. Hypovitaminosis D in a sunny country: relation to lifestyle and bone markers. *J Bone Miner Res.* 2000 Sep;15(9):1856—62.
23. Gass R. The early preclinical diagnosis of osteoporosis measuring the pure trabecular bone density. *Eur J Med Res.* 2001 May 29;6(5):228—30.
24. Ghannam N.N., Hammami M.M., Bakheet S.M., Khan B.A. Bone mineral density of the spine and femur in healthy Saudi females: relation to vitamin D status, pregnancy, and lactation. *Calcif Tissue Int.* 1999 Jul;65(1):23—8.
25. Gordon C.M., DePeter K.C., Feldman H.A., Grace E., Emans S.J. Prevalence of vitamin D deficiency among healthy adolescents. *Arch Pediatr Adolesc Med.* 2004 Jun;158(6):531—7.
26. Goulding A., Gold E., Walker R., Lewis-Barned N. Women with past history of bone fracture have low spinal bone density before menopause. *N Z Med J.* 1997 Jun 27;110(1046):232—3.
27. Grinspoon S., Thomas E., Pitts S., Gross E., Mickley D., Miller K., Herzog D., Klibanski A. Prevalence and predictive factors for regional osteopenia in women with anorexia nervosa. *Ann Intern Med* 2000 Nov 21;133(10):790—4.
28. Guney E., Kisakol G., Ozgen G., Yilmaz C., Yilmaz R., Kabalak T. Effect of weight loss on bone metabolism: comparison of vertical banded gastroplasty and medical intervention. *Obes Surg.* 2003 Jun;13(3):383—8.
29. Guo Y., Zhao L.J., Shen H., Guo Y., Deng H.W. Genetic and environmental correlations between age at menarche and bone mineral density at different skeletal sites. *Calcif Tissue Int.* 2005 Dec;77(6):356—60.
30. Haden S.T., Glowacki J., Hurwitz S., Rosen C., LeBoff M.S. Effects of age on serum dehydroepiandrosterone sulfate, IGF-I, and IL-6 levels in women. *Calcif Tissue Int* 2000 Jun;66(6):414—8.
31. Hansen M.A., Hassager C., Jensen S.B., Christiansen C. Is heritability a risk factor for postmenopausal osteoporosis? *J Bone Miner Res* 1992 Sep;7(9):1037—43.
32. Harkness L.S., Cromer B.A. Vitamin D deficiency in adolescent females. *J Adolesc Health.* 2005 Jul;37(1):75.
33. Hartwell D., Riis B.J., Christiansen C. Comparison of vitamin D metabolism in early healthy and late osteoporotic postmenopausal women. *Calcif Tissue Int* 1990 Dec;47(6):332—7.
34. Heiss C., Hoesel L.M., Wehr U., Keller T., Horas U., Meyer C., Rambeck W., Schnettler R. Vitamin K in combination with other biochemical markers to diagnose osteoporosis. *Biomarkers* 2004 Nov-Dec;9(6):479—88.
35. Henry Y.M., Fatayerji D., Eastell R. Attainment of peak bone mass at the lumbar spine, femoral neck and radius in men and women: relative contributions of bone size and volumetric bone mineral density. *Osteoporos Int* 2004 Apr;15(4):263—73.
36. Hernandez C.J., Beaupre G.S., Carter D.R. A theoretical analysis of the changes in basic multicellular unit activity at menopause small star, filled. *Bone.* 2003 Apr;32(4):357—63.
37. Hoshino H., Takahashi M., Kushida K., Ohishi T., Inoue T. Urinary excretion of type I collagen degradation products in healthy women and osteoporotic patients with vertebral and hip fractures. *Calcif Tissue Int* 1998 Jan;62(1):36—9.
38. Hotta M., Fukuda I., Sato K., Hizuka N., Shibasaki T., Takano K. The relationship between bone turnover and body weight, serum insulin-like growth factor (IGF) I, and serum IGF-binding protein levels in patients with anorexia nervosa. *J Clin Endocrinol Metab.* 2000 Jan;85(1):200—6.

39. Hui S.L., Perkins A.J., Zhou L., Longcope C., Econs M.J., Peacock M., McClintock C., Johnston C.C. Jr. Bone loss at the femoral neck in premenopausal white women: effects of weight change and sex-hormone levels. *J Clin Endocrinol Metab* 2002 Apr;87(4):1539—43.
40. Hung L.K., Wu H.T., Leung P.C., Qin L. Low BMD is a risk factor for low-energy Colles' fractures in women before and after menopause. *Clin Orthop Relat Res*. 2005 Jun;(435):219—25.
41. Ihle R., Loucks AB. Dose-response relationships between energy availability and bone turnover in young exercising women. *J Bone Miner Res*. 2004 Aug;19(8):1231—40.
42. Janz K. Physical activity and bone development during childhood and adolescence. Implications for the prevention of osteoporosis. *Minerva Pediatr*. 2002 Apr;54(2):93—104.
43. Jones G., Nguyen T.V. Associations between maternal peak bone mass and bone mass in prepubertal male and female children. *J Bone Miner Res* 2000 Oct;15(10):1998—2004.
44. Karlsson C., Obrant K.J., Karlsson M. Pregnancy and lactation confer reversible bone loss in humans. *Osteoporos Int*. 2001;12(10):828—34.
45. Kassem M. Cellular and molecular effects of growth hormone and estrogen on human bone cells. *APMIS Suppl* 1997;71:1—30.
46. Klein N.A., Battaglia D.E., Miller P.B., Branigan E.F., Giudice L.C., Soules M.R. Ovarian follicular development and the follicular fluid hormones and growth factors in normal women of advanced reproductive age. *J Clin Endocrinol Metab*. 1996 May;81(5):1946—51.
47. Kumano H. Osteoporosis and stress. *Clin Calcium*. 2005 Sep;15(9):1544—7.
48. Kurabayashi T., Matsushita H., Kato N., Nagata H., Kikuchi M., Tomita M., Yahata T., Honda A., Tanaka K. Effect of vitamin D receptor and estrogen receptor gene polymorphism on the relationship between dietary calcium and bone mineral density in Japanese women. *J Bone Miner Metab*. 2004;22(2):139—47.
49. Kushida K., Takahashi M., Kawana K., Inoue T. Comparison of markers for bone formation and resorption in premenopausal and postmenopausal subjects, and osteoporosis patients. *J Clin Endocrinol Metab* 1995 Aug;80(8):2447—50.
50. Lehtonen-Veromaa M.K., Mottonen T.T., Nuotio I.O., Irajala K.M., Leino A.E., Viikari J.S. Vitamin D and attainment of peak bone mass among peripubertal Finnish girls: a 3-y prospective study. *Am J Clin Nutr*. 2002 Dec;76(6):1446—53.
51. Leib E.S. Treatment of low bone mass in premenopausal women: when may it be appropriate? *Curr Osteoporos Rep*. 2005 Mar;3(1):13—8.
52. Liu S.L., Lebrun C.M. Effect of oral contraceptives and hormone replacement therapy on bone mineral density in premenopausal and perimenopausal women: a systematic review. *Br J Sports Med*. 2006 Jan;40(1):11—24.
53. Martini G., Valenti R., Giovani S., Nuti R. Age-related changes in body composition of healthy and osteoporotic women. *Maturitas*. 1997 May;27(1):25—33.
54. Melton L.J. 3rd, Chrischilles E.A., Cooper C., Lane A.W., Riggs B.L. How many women have osteoporosis? *J Bone Miner Res*. 2005 May;20(5):886—92.
55. Moreira Kulak C.A. Osteoporosis and low bone mass in premenopausal and perimenopausal women. *Endocr Pract*. 2000 Jul-Aug;6(4):296—304.
56. Morisson N.A., Qi J.C., Tokita A., Kelly P.J., Crofts L., Nguyen T.V., Sambrook P.N., Eisman J.A. Prediction of bone density from vitamin D receptor alleles. *Nature* 1994;367:284—287.
57. Mullender M.G., Tan S.D., Vico L., Alexandre C., Klein-Nulend J. Differences in osteocyte density and bone histomorphometry between men and women and between healthy and osteoporotic subjects. *Calcif Tissue Int* 2005 Nov;77(5):291—6.
58. Naessen T., Olsson S.E., Gudmundson J. Differential effects on bone density of progestogen-only methods for contraception in premenopausal women. *Contraception*. 1995 Jul;52(1):35—9.
59. Napoli N., Donepudi S., Sheikh S., Rini G.B., Armamento-Villareal R. Increased 2-hydroxylation of estrogen in women with a family history of osteoporosis. *J Clin Endocrinol Metab* 2005 Apr;90(4):2035—41.
60. Nordin B.E., Morris H.A., Wishart J.M., Scopacasa F., Horowitz M., Need A.G., Clifton P.M. Modification and validation of a single-isotope radiocalcium absorption test. *J Nucl Med* 1998 Jan;39(1):108—13.
61. Pacifici R., Vannice J.L., Rifas L., Kimble R.B. Monocytic secretion of interleukin-1 receptor antagonist in normal and osteoporotic women: effects of menopause and estrogen/progesterone therapy. *J Clin Endocrinol Metab*. 1993 Nov;77(5):1135—41.
62. Pattanaungkul S., Riggs B.L., Yergey A.L., Vieira N.E., O'Fallon W.M., Khosla S. Relationship of intestinal calcium absorption to 1,25-dihydroxyvitamin D [1,25(OH)2D] levels in young versus elderly women: evidence for age-related intestinal resistance to 1,25(OH)2D action. *J Clin Endocrinol Metab*. 2000 Nov;85(11):4023—7.
63. Pepene C., Seck T., Diel I., Minne H.W., Ziegler R., Pfeilschifter J. Concentration of insulin-like growth factor (IGF)-I in iliac crest bone matrix in premenopausal women with idiopathic osteoporosis. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2004 Jan;112(1):38—43.
64. Pouilles J.M., Tremollieres F., Ribot C. Vertebral bone loss in perimenopause. Results of a 7-year longitudinal study. *Presse Med* 1996 Feb 24;25(7):277—80.
65. Qiu S., Rao D.S., Palnitkar S., Parfitt A.M. Age and distance from the surface but not menopause reduce osteocyte density in human cancellous bone. *Bone*. 2002 Aug;31(2):313—8.
66. Randolph J.F. Jr., Sowers M., Bondarenko I.V., Harlow S.D., Luborsky J.L., Little R.J. Change in estradiol and follicle-stimulating hormone across the early menopausal transition: effects of ethnicity and age. *J Clin Endocrinol Metab*. 2004 Apr;89(4):1555—61.
67. Riggs B.L., Khosla S., Atkinson E.J., Dunstan C.R., Melton L.J. 3rd. Evidence that type I osteoporosis results from enhanced responsiveness of bone to estrogen deficiency. *Osteoporos Int* 2003 Sep;14(9):728—33.
68. Riggs B.L., Khosla S., Melton L.J. 3rd. The assembly of the adult skeleton during growth and maturation: implications for senile osteoporosis. *J Clin Invest*. 1999 Sep;104(6):671—2.
69. Rome E., Ziegler J., Secic M., Bonny A., Stager M., Lazebnik R., Cromer B.A. Bone biochemical markers in adolescent girls using either depot medroxyprogesterone acetate or an oral contraceptive. *J Pediatr Adolesc Gynecol* 2004 Dec;17(6):373—7.
70. Rubin M.R., Schussheim D.H., Kulak C.A., Kurland E.S., Rosen C.J., Bilezikian J.P., Shane E. Idiopathic osteoporosis in premenopausal women. *Osteoporos Int*. 2005 May;16(5):526—33.
71. Rucker D., Allan J.A., Fick G.H., Hanley D.A. Vitamin D insufficiency in a population of healthy western Canadians. *CMAJ*. 2002 Jun 11;166(12):1517—1524.
72. Runyan S.M., Stadler D.D., Bainbridge C.N., Miller S.C., Moyer-Mileur L.J. Familial resemblance of bone mineralization, calcium intake, and physical activity in early-adolescent daughters, their mothers, and maternal grandmothers. *J Am Diet Assoc*. 2003 Oct;103(10):1320—5.
73. Ryan A.S., Elahi D. Loss of bone mineral density in women athletes during aging. *Calcif Tissue Int*. 1998 Oct;63(4):287—92.
74. Slemenda C. Sex steroids, bone mass, and bone loss. A prospective study of pre-, peri-, and postmenopausal women. *J Clin Invest* 1996 Jan 1;97(1):14—21.
75. Sowers M.R., Galuska D.A. Epidemiology of bone mass in premenopausal women. *Epidemiol Rev*. 1993;15(2):374—98.
76. Sugiyama T., Yamaguchi A., Kawai S. Effects of skeletal loading on bone mass and compensation mechanism in bone: a new insight into the «mechanostat» theory. *J Bone Miner Metab*. 2002;20(4):196—200.
77. Tajima M., Higuchi Y., Miyamoto N., Higuchi S., Ito M., Tsurudome M., Sudo A., Ito Y., Uchida A. Ability of osteoclast formation from peripheral monocytes using anti-fusion regulatory protein-1/CD98/4F2 monoclonal antibodies in patients with osteoporosis. *J Orthop Res*. 2000 Mar;18(2):265—8.
78. Takagi Y., Fujii Y., Miyauchi A., Goto B., Takahashi K., Fujita T. Transmenopausal change of trabecular bone density and structural pattern assessed by peripheral quantitative computed tomography in Japanese women. *J Bone Miner Res* 1995 Nov;10(11):1830—4.
79. Tsai K.S., Ebeling P.R., Riggs B.L. Bone responsiveness to parathyroid hormone in normal and osteoporotic postmenopausal women. *J Clin Endocrinol Metab* 1989 Nov;69(5):1024—7.
80. van Coeverden S.C., Netelenbos J.C., de Ridder C.M., Roos J.C., Popp-Snijders C., Delemarre-van de Waal H.A. Bone metabolism markers and bone mass in healthy pubertal boys and girls. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2002 Jul;57(1):107—16.
81. Vezzoli G., Rubinacci A., Bianchin C., Arcidiacono T., Giambona S., Mignogna G., Fochesato E., Terranegra A., Cusi D., Soldati L. Intestinal calcium absorption is associated with bone mass in stone-forming women with idiopathic hypercalciuria. *Am J Kidney Dis* 2003 Dec;42(6):1177—83.
82. Whipple T.J., Le B.H., Demers L.M., Chinchilli V.M., Petit M.A., Sharkey N., Williams N.I. Acute effects of moderate intensity resistance exercise on bone cell activity. *Int J Sports Med* 2004 Oct;25(7):496—501.
83. Willing M., Sowers M., Aron D., Clark M.K., Burns T., Buntin C., Crutchfield M., D'Agostino D., Jannausch M. Bone mineral density and its change in white women: estrogen and vitamin D receptor genotypes and their interaction. *J Bone Miner Res* 1998 Apr;13(4):695—705.
84. Wisser J., Florio I., Neff M., König V., Huch R., Huch A., von Mandach U. Changes in bone density and metabolism in pregnancy. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2005 Apr;84(4):349—54.
85. Wolf R.L., Cauley J.A., Baker C.E., Ferrell R.E., Charron M., Caggiula A.W., Salamone L.M., Heaney R.P., Kuller L.H. Factors associated with calcium absorption efficiency in pre- and perimenopausal women. *Am J Clin Nutr* 2000 Aug;72(2):466—71.
86. World Health Organization. Assessment of fracture risk and its application to screening for postmenopausal osteoporosis. World Health Organization Technical Report Series/ Geneva, Switzerland: WHO, 1994.
87. Writing Group for the ISCD Position Development Conference. Diagnosis of osteoporosis in men, premenopausal women, and children. *J Clin Densitom*. 2004 Spring;7(1):17—26. Review.
88. Yilmaz D., Ersoy B., Bilgin E., Gumuser G., Onur E., Pinar E.D. Bone mineral density in girls and boys at different pubertal stages: relation with gonadal steroids, bone formation markers, and growth parameters. *J Bone Miner Metab*. 2005;23(6):476—82.