

Форум университетской науки

ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ
УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ПРОФЕССИОНАЛЬНОГО ОБРАЗОВАНИЯ
«МОСКОВСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИКО-
СТОМАТОЛОГИЧЕСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ»
МИНЗДРАВСОЦРАЗВИТИЯ РОССИИ
имени А.И.Евдокимова
Кафедра госпитальной терапии №1

АТЕРОСКЛЕРОЗ И ОСТЕОПОРОЗ У ЖЕНЩИН МЕНОПАУЗАЛЬНОГО ВОЗРАСТА, СУЩЕСТВУЕТ ЛИ ВЗАИМОСВЯЗЬ?

Доктор медицинских наук
Доктор медицинских наук, профессор

Т.В. Митрохина
Е.Ю. Майчук

Москва октябрь 2015

Остеопороз

самое частое встречающееся метаболическое заболевание скелета, характеризуется:

- **прогрессивным снижением костной массы в единице объёма кости (по отношению к нормальному показателю у лиц соответствующего возраста и пола),**
- **нарушением микроархитектоники костной ткани, приводящим к повышенной хрупкости костей и увеличению риска их переломов от минимальной травмы или даже без таковой.**

Всемирная организация здравоохранения

Кандидатные гены предрасположенности к остеопорозу

- 1. Ген рецептора витамина Д
- 2. Ген витамин-Д-связывающего белка
- 3. Ген рецептора эстрогенов
- 4. Ген α 1-цепи коллагена 1 типа
- 5. Ген α 2-цепи коллагена 1 типа
- 6. Ген трансформирующего фактора роста
- 7. Ген интерлейкина-6
- 8. Ген рецептора кальцитонина
- 9. Ген антагониста рецептора интерлейкина-1
- 10. Ген аполипопротеина Е
- 11. Ген инсулиноподобного фактора роста
- 12. Ген α 2-НС-гликопротеина
- 13. Ген рецептора глюкокортикоидов
- 14. Ген рецептора чувствительности к кальцию
- 15. Ген β -3рецептора андрогенов
- 16. Ген остеокальцина
- 17. Ген ароматазы
- 18. Семейство генов Ccn, необходимых для нормального роста кости
- 19. Ген остеопротегерина
- 20. Ген, кодирующий синтез остеопротегерина
- 21. Ген, кодирующий синтез лиганда (RANKL) для рецептора-активатора ядерного фактора каппа- β ((RANK))
- 22. Ген, кодирующий синтез рецептора-активатора ядерного фактора каппа- β ((RANK))

Остеопороз – классическое мультифакториальное заболевание

Женщины, по сравнению с мужчинами, а также представители белой и жёлтой рас, по сравнению с представителями чёрной расы, имеют более низкую прочность кости и чаще заболевают остеопорозом.

К числу **генетических факторов**, в первую очередь, относятся системные кальций-регулирующие и половые гормоны, половая и расовая принадлежность.

Гендерные различия

Детерминанты набора пика костной массы обусловлены генетическими и средовыми факторами.

Низкая МПК в зрелом и пожилом возрасте может являться следствием как неадекватного набора пика костной массы у индивидуума в юности, так и ускоренных потерь МПК в более поздние возрастные периоды.

Патофизиологические основы

Атеросклероз

Остеопороз

- Заболеваемость увеличивается с возрастом,
- Бессимптомное течение обоих заболеваний в начале их развития,
- Высокий риск развития осложнений ССЗ и переломов у женщин в постменопаузе,
- Общие факторы риска (курение, низкая физическая активность, дефицит эстрогенов).
- В основе заболеваний – нарушение обмена кальция,
- Однонаправленное изменение гормональных систем, регулирующих кальциевый обмен,
- Ряд препаратов, применяемых для лечения атеросклероза, эффективны в отношении сохранения минеральной плотности кости,
- Препараты, применяемые для лечения остеопороза, улучшают состояние сосудов

ПАТОФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ ОСНОВЫ

- Общие процессы протекают в магистральных сосудах, почках и костной ткани (Са⁺дефицитные болезни)
- Дисбаланс формирования и резорбции кости стимулирует минерализацию артериальной стенки и АК
- Ключевые маркеры костного обмена (остеокальцин, остеонектин, остеопонтин и др) участвуют в развитии атеросклероза

ПРОДОЛЖЕНИЕ

- Признаки оссификации и развития хряща в атеросклеротической бляшке
- Роль моноцитов (дифференциация до “пенистых” клеток или остеокластов)
- Взаимосвязь окисленных ЛПНП со стимуляцией остеокластов
- Роль катепсина К в формировании атеросклероза (О.Л.Барабаш и соавт. Атеросклероз 2015, том 11, №2, с.5-12)

Механизмы действия эстрогенов на сердечно-сосудистую систему

Функция эндотелия

- ↓ Апоптоза и пролиферации гладкомышечных клеток
- ↑ Антиоксидантная активность
- ↑ Противовоспалительная активность

Тонус сосудов

- ↑ Продукция оксида азота
- ↑ Простаглицлин

Липидный спектр

- ↓ ОХС, ЛПНП, липопротеина (а),
- ↑ ЛПВП

Коагуляция

- ↓ Агрегации тромбоцитов

Метаболизм

- ↑ Секретию инсулина
- ↑ Чувствительность к нему

Действие эстрогенов на костную ткань

Прямой эффект

Действие на α - и β -рецепторы эстрогенов, которые находятся на костных клетках: остеобластах, остеоцитах, остеокластах

Опосредованный эффект через остеобласты

Стимуляция:

- инсулиноподобного росткового фактора,
- трансформирующего фактора роста $\beta\beta$,

Повышение уровня OPG,

Снижение:

- продукции RANKL, ФНО-альфа,
- уровня цитокинов (ИЛ-1),
- уровня простагландина E2



**ТОРМОЖЕНИЕ РЕЗОРБЦИИ
КОСТНОЙ ТКАНИ**



Общее количество участников исследования

составило 112 женщин:

- 1) **50 пациенток** основной группы - женщины с хирургической менопаузой, получавшие заместительную гормональную терапию эстрогенами,
- 2) **37 пациенток** группы сравнения - женщины с хирургической менопаузой, не получавшие заместительную гормональную терапию эстрогенами,
- 3) **25 пациенток** группы «условно здоровых» женщин

Материалы и методы

**1-е
исследование
(основная группа)**

- Базовое клиническое обследование (осмотр, сбор анамнеза, б/х крови, ЭКГ),
- Двухэнергетическая рентгеновская абсорбциометрия (ДЭРА)

**2-е
исследование
(основная группа,
группа сравнения,
группа «условно
здоровых»)**

- Базовое клиническое обследование (осмотр, сбор анамнеза, б/х крови, ЭКГ),
- Определение скорости пульсовой волны (СПВ)
- Ультразвуковое доплеровское исследование (УЗДГ)
- Двухэнергетическая рентгеновская абсорбциометрия (ДЭРА)

**3-е
исследование
(группа «условно
здоровых»)**

- Двухэнергетическая рентгеновская абсорбциометрия (ДЭРА)
через 3 года

**Коррелятивные связи между некоторыми
биохимическими параметрами и антропометрическими
данными
(у пациенток основной группы)**

	ИМТ, кг/м²	ОТ, см	ОХС, Ммоль/л	ХС ЛПНП, Ммоль/л	ХС ЛПВП, Ммоль/л	ТГ, Ммоль/л
ТГ, Ммоль/л	r = 0,399 p = 0,012	r = 0,47 p = 0,002	r = 0,328 p = 0,041	r = 0,171 p = 0,285	r = -0,152 p = 0,510	r = 1,0 p = 0
Глюкоза, Ммоль/л	r = 0,467 p = 0,002	r = 0,460 p = 0,002	r = 0,437 p = 0,004	r = 0,536 p = 0,003	r = - 0,495 p = 0,007	r = 0,378 p = 0,017

Красный – значимые корреляции : $p < 0,05$

Неоднозначно влияние избыточной массы тела на развитие остеопороза

Liu J.M.,
Zhao H.Y. et
al, 2007

- До недавнего времени считалось, что индекс массы тела играет защитную роль в отношении сохранения костной массы

Линдсей Р.,
2000

- Это мнение было основано на том, что в жировой ткани происходит конвертация дигидроэпиандростерона в андростендиол, из которого образуются тестостерон и эстрон, являющиеся принципиальными источниками эстрогенов у женщин в постменопаузе

Скрипникова И.А.,
Косматова А.В., 2010

- Однако, в последнее время появились сведения о том, что компоненты массы тела (жировая и тощая масса) не одинаково влияют на МПК, и с появлением ожирения МПК снижается

Коррелятивные связи между ранними маркерами атеросклероза, длительностью менопаузы, индексом массы тела и липопротеидами (у пациенток основной группы)

	Длительность менопаузы, лет	ИМТ, кг/м²	ХС ЛПНП, Ммоль/л	ХС ЛПВП, Ммоль/л
СПВ, м/сек	$r = 0,08$ $p = 0,62$	$r = 0,32$ $p = 0,073$	$r = 0,40$ $p = 0,041$	$r = - 0,396$ $p = 0,045$
КИМ, мм	$r = 0,447$ $p = 0,002$	$r = 0,361$ $p = 0,014$	$r = 0,37$ $p = 0,040$	$r = - 0,312$ $p = 0,071$

Красный – значимые корреляции : $p < 0,05$

**Коррелятивные связи
между МПК и ХС ЛПВП
(у пациенток основной группы)**

	BMD L2-L4, г/см2	BMD Neck, г/см2	BMD Total, г/см2	T L2-L4, (SD)	T Neck, (SD)	T Total, (SD)
ХС ЛПВП, Ммоль/л	r = 0,503 p = 0,012	r = 0,506 p = 0,011	r = 0,304 p = 0,149	r = - 0,563 p = 0,004	r = - 0,538 p = 0,007	r = - 0,334 p = 0,115

Красный – значимые корреляции : $p < 0,05$

Научные работы

Int. J.Clin.Exp Med, 2014
Dec 15;7(12):5535-40

- *Mohammad A., Shateri K., Behzadi F. et al.*
- **Relationship between intima-media thickness and bone mineral density in postmenopausal women: a cross-sectional study**

Vasc.Health Risk
Map 2014 Aug
26;10:533-8

- *Prasad M., Reriani M., Knosia S. et al.*
- **Coronary microvascular endothelial dysfunction is an independent predictor of development of osteoporosis in postmenopausal women**

Mauritas 2014
Aug;78(4):304-9

- *Varri M., Tuomainen TP, Honkanen R. et al.*
- **Carotid intima-media thickness and calcification in relation to bone mineral density in postmenopausal women-the OSTPRE-BBA study**

Bone. 2013
Oct;56(2):343-6

Teng ZY, Pei LC, Zhang Y. et al
Whole blood viscosity is negatively associated with bone mineral density in postmenopausal women with osteoporosis

Что является универсальным маркёром «защиты» сосудистого русла и костной ткани?

Система RANK - RANKL-OPG - регулирующее звено ?
Но лечение Деносумабом - моноклональное антитело к RANKL- не повлияло на снижение частоты ССС



**Samelson E.J, Miller P.D., Christiansen C. et al.
J.Bone Miner,2014,29(2)450-7**

Окисленные липиды, ЛПНП или ЛПВП ?
одновременно влияют на сосудистые и костные клетки



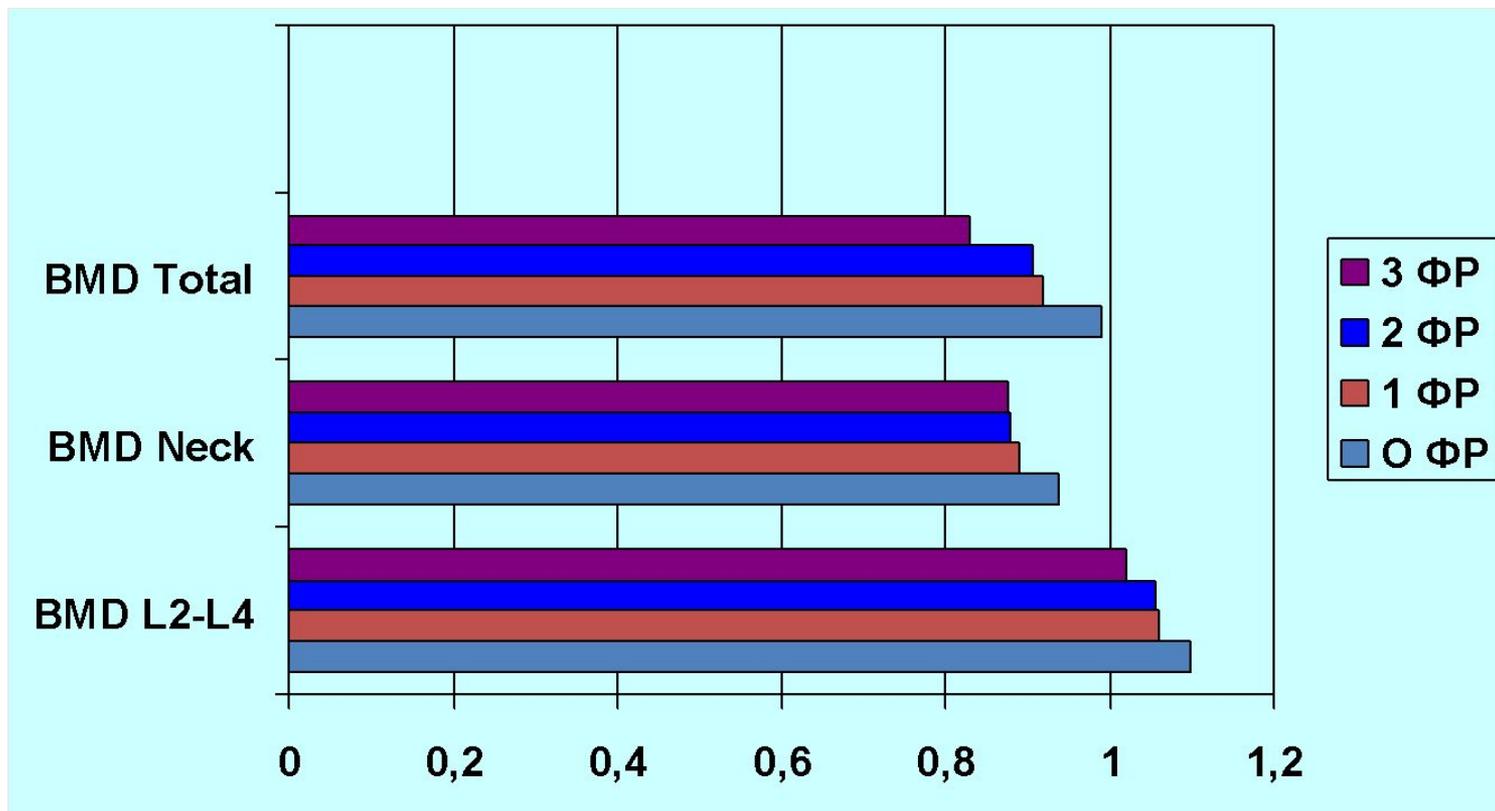
**Yamaguchi M., Yamaguchi T. Navata K. et al.,
Endocrine, 2015,48(1),279-86**

Система Т-лимфоцитов ?

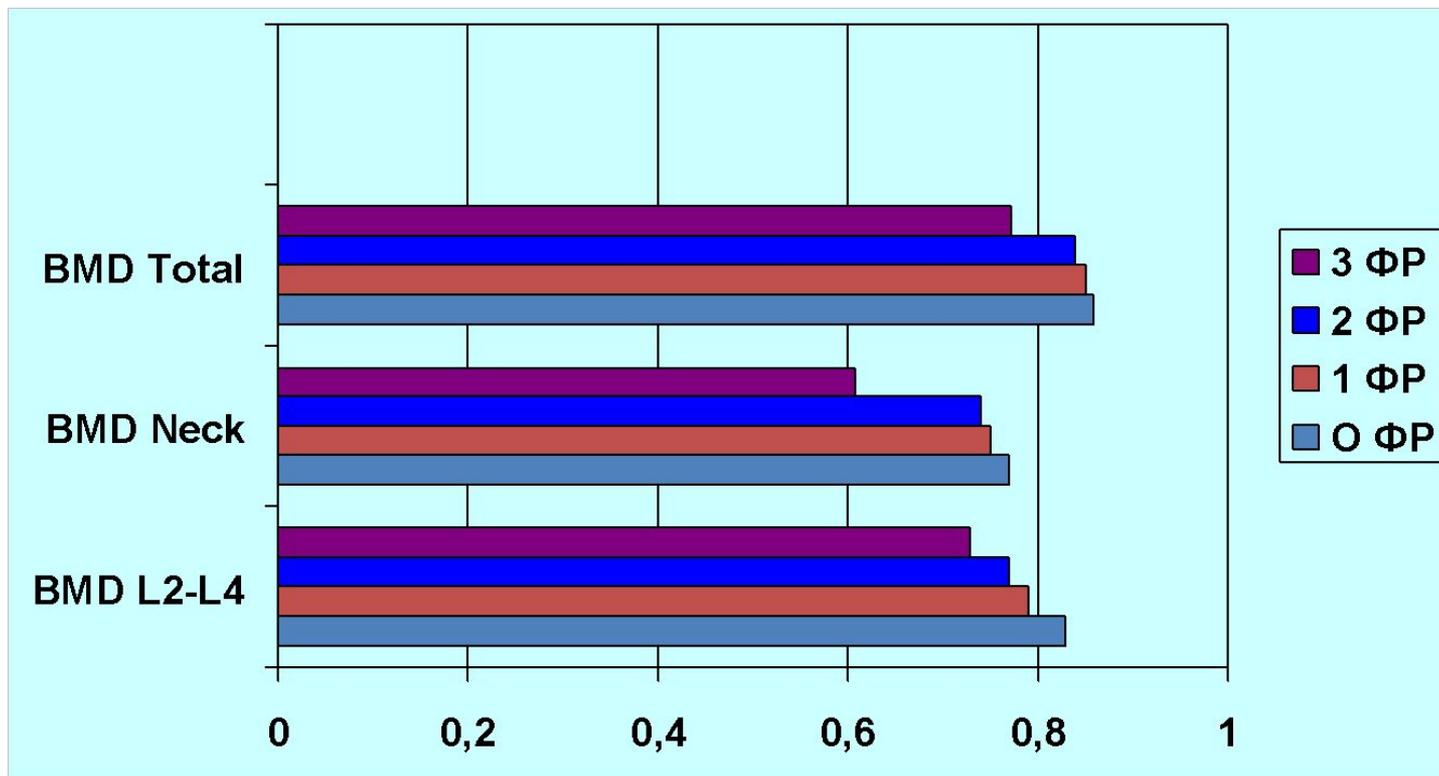


Jono S. et al., 2002

Изменение МПК (в г/см²) при появлении и увеличении количества факторов риска ССЗ в основной группе (на фоне ЭГТ)



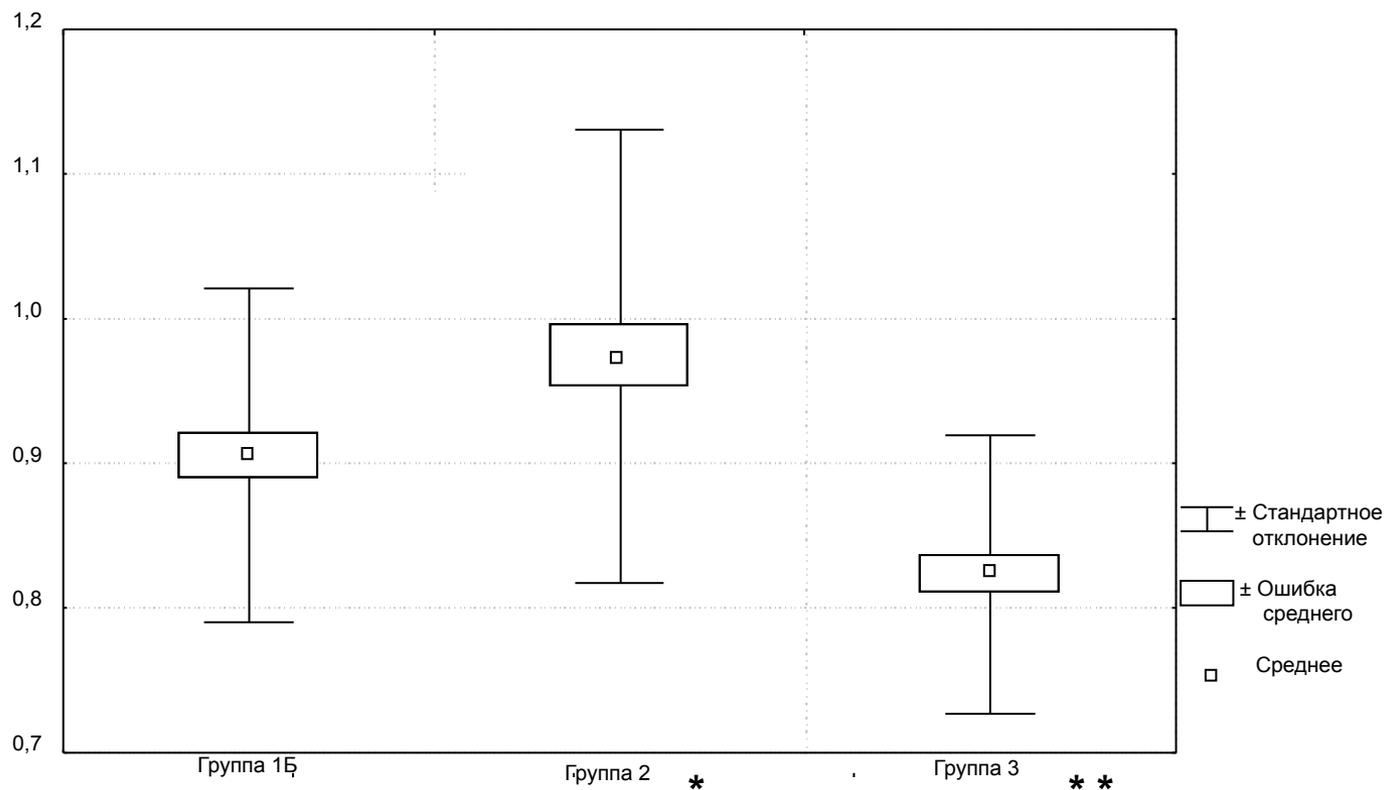
Изменение МПК (в г/см²) при появлении и увеличении количества факторов риска ССЗ во 2-й группе (без ЭГТ)



Характеристика группы «условно здоровых» (n=25)

Возраст на момент обследования, годы: 49,4±1,7 При повторном обследовании МПК: 52,3±1,6 года Высшее образование, 15 чел.(60%) Работают, 23 чел.(92%)	- ИМТ средний, кг/м ² 24,3±2,9 - ОТ средняя, см 75,2±7,9 - ОТ/ОБ среднее 0,76±0,06 - Курение, 5 чел.– 20% - АД сист./диаст., мм рт ст. <u>117,2+8,3</u> 62,0±8,0
--	--

Показатели КИМ для обследованных групп женщин

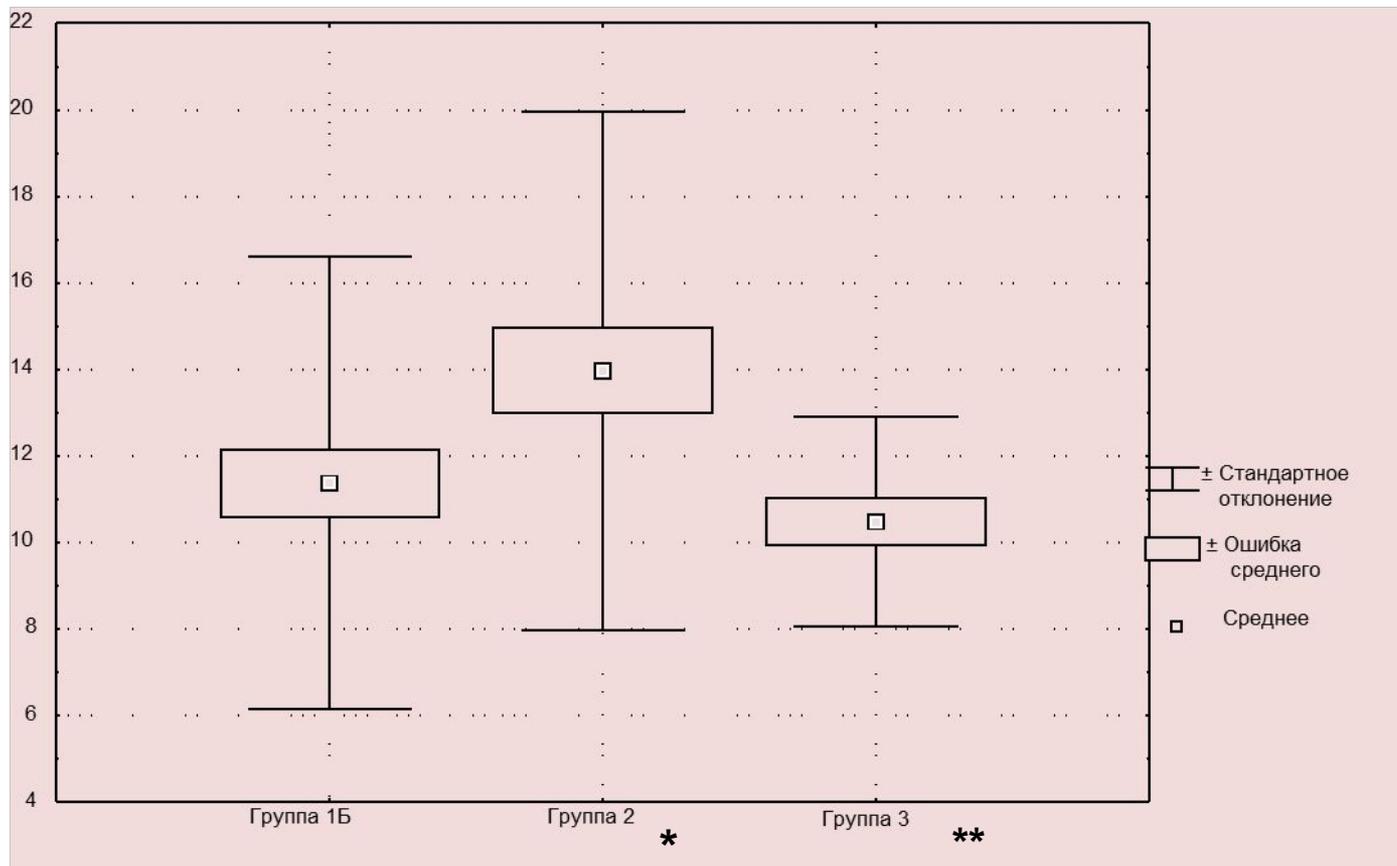


*** - достоверность различия между группами с хирургической менопаузой, $p < 0,05$;**

**** - достоверность различия между группами с хирургической менопаузой и «условно здоровыми», $p < 0,05$**

Показатели СПВ

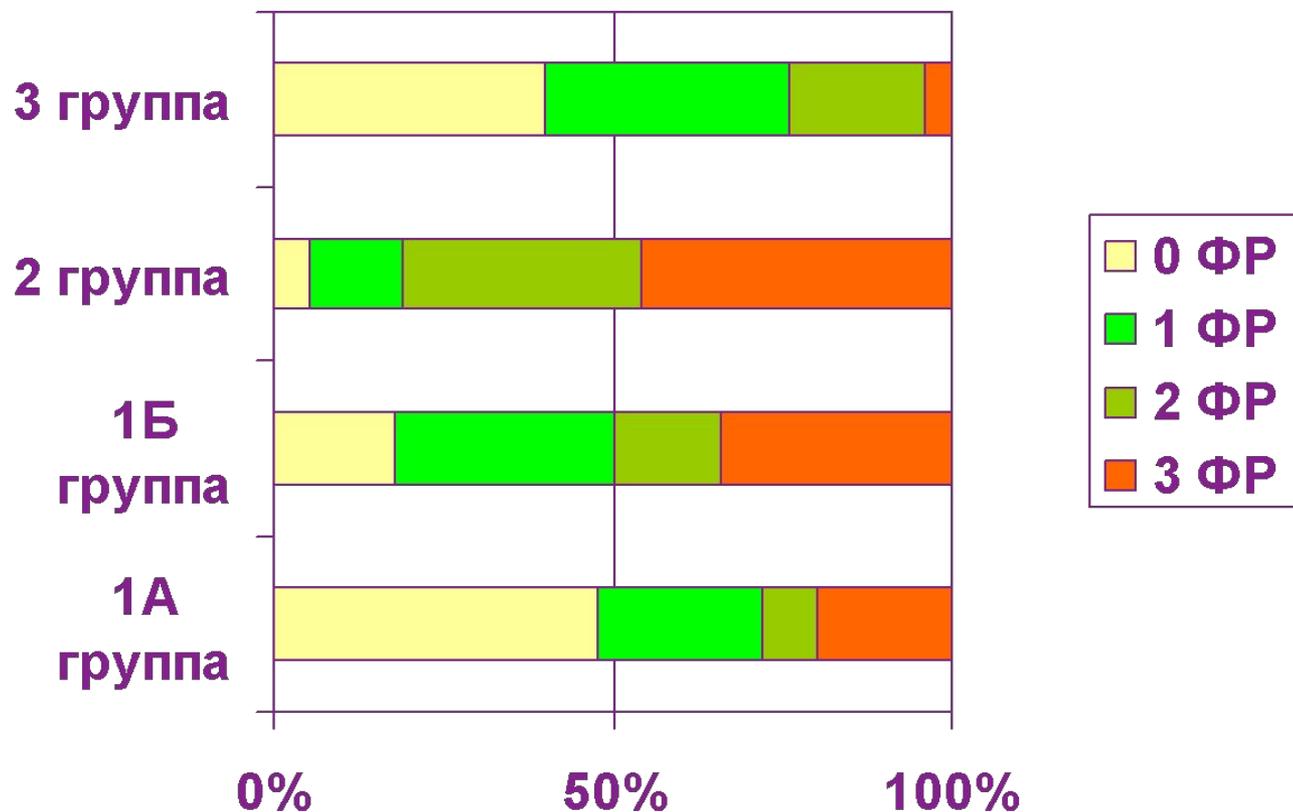
для обследованных групп женщин



• - достоверность различия между группами с хирургической менопаузой, $p < 0,05$;

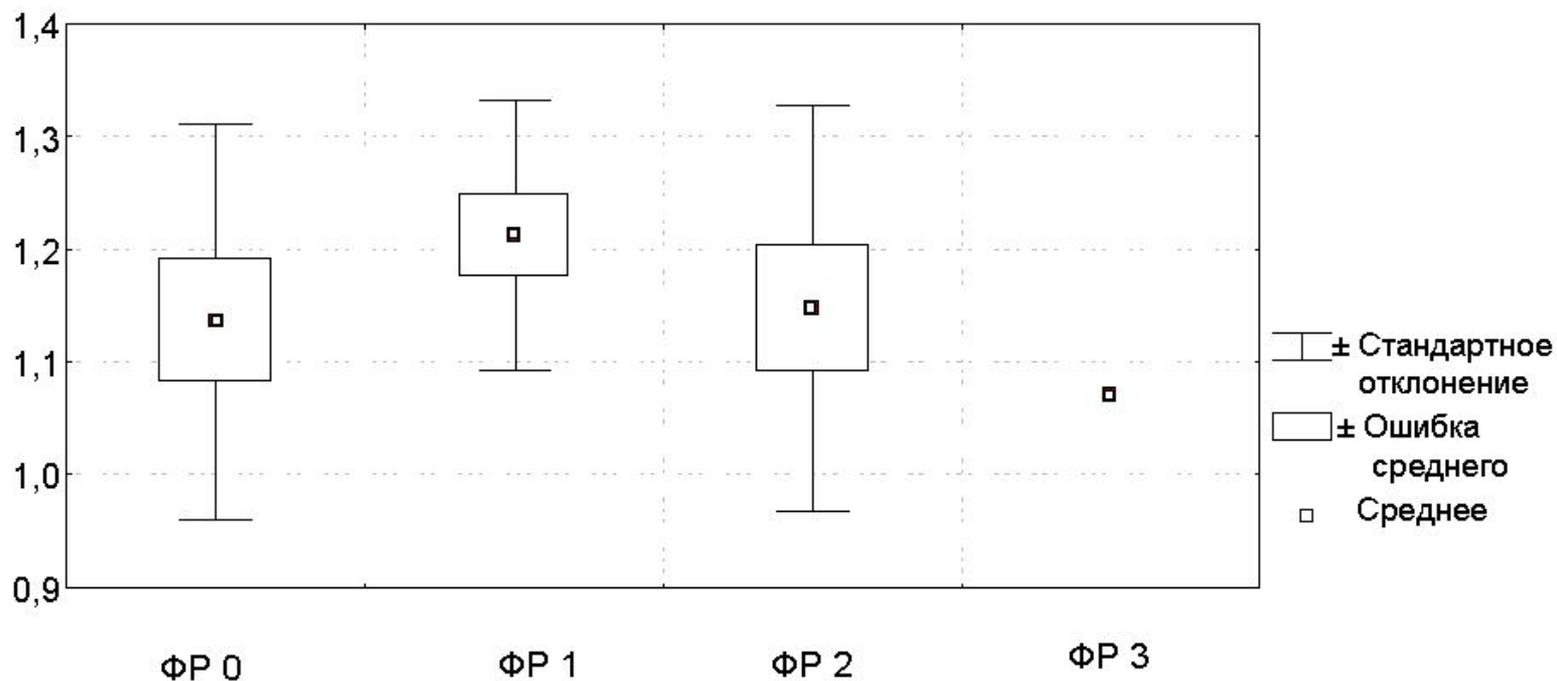
** - достоверность различия между группой «условно здоровых» и женщин без Э Г Т, $p < 0,05$

Структура факторов риска ССЗ у обследованных групп женщин



Примечание: 1А – 1 группа исходно, 1Б – 1 группа в отдалённом периоде

МПК в шейке бедра (в г/см²) в группе «условно здоровых» при наличии факторов риска ССЗ



- - достоверность различия между женщинами с 1 ФР ССЗ и 3-мя и более ФР ССЗ, $p < 0,05$

Изменения МПК

в группе «условно здоровых» женщин за 3 года

МПК (ед.измерения)	Исходные данные (M ± δ)	Через 3 года (M ± δ)
BMD L2-L4 (г/см ²)	1,163±0,152	1,073±0,521
BMD Neck (г/см ²)	1,024±0,102	0,904±0,123
BMD Total (г/см ²)	1,056±0,130	0,956±0,210
T L2-L4 (SD)	- 0,068±1,114	- 0,678±0,145
T Neck (SD)	- 0,068±0,743	- 0,62±0,789
T Total (SD)	0,472±0,961	- 0,071±0,683

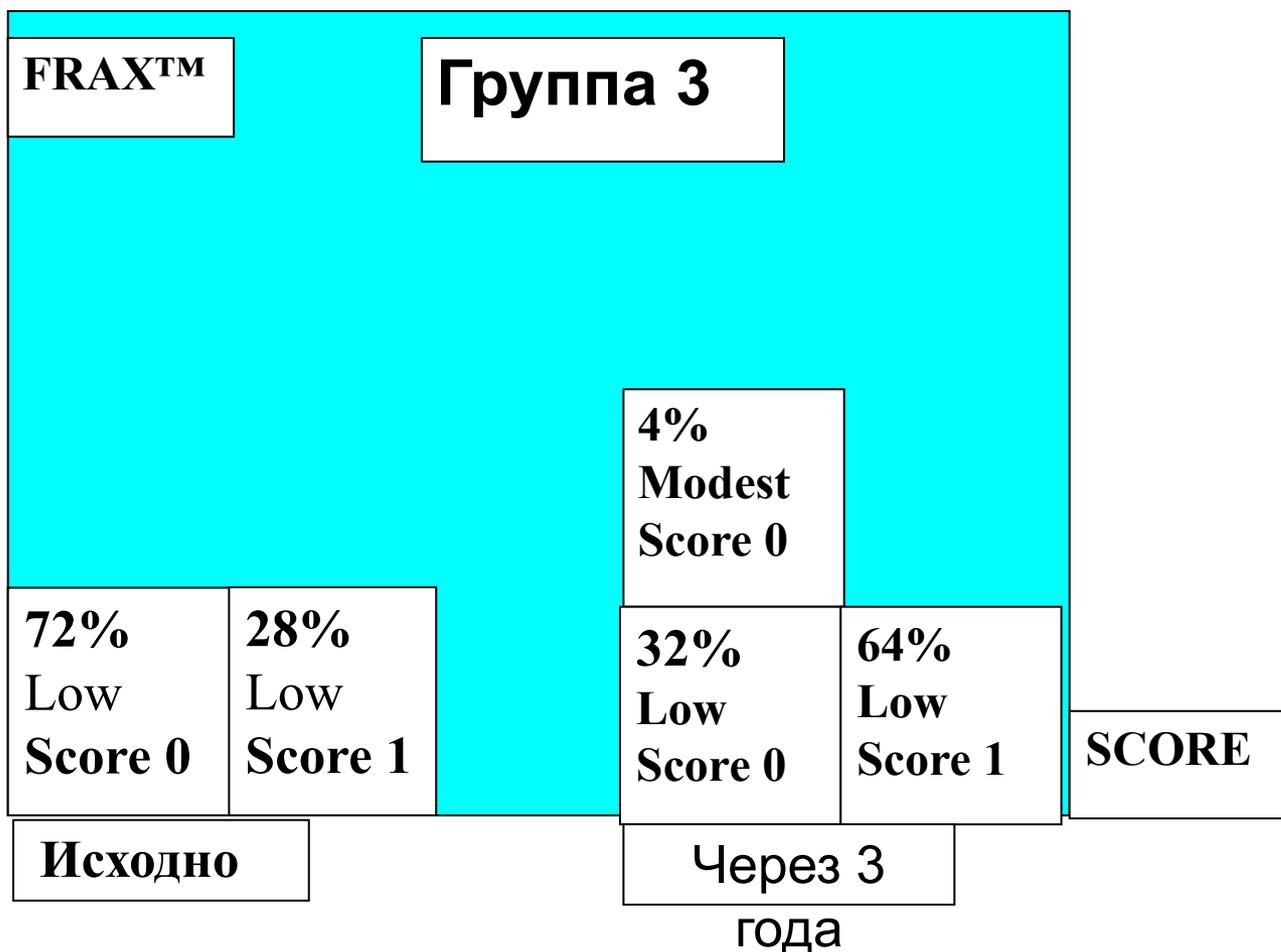
**Динамика МПК по Т-критерию
в группе «условно здоровых» женщин
за 3 года наблюдения**

МПК По Т-критерию	Исходные данные	Результаты через 3 года
<i>Норма</i>	20 (80%)	12 (48%)
<i>Остеопения</i>	5 (20%)	11 (44%)
<i>Остеопороз</i>	0	2 (8%)

Динамика МПК по Т-критерию в группах обследованных женщин (n=112)

МПК по Т-критерию	1 группа исходные данные	1 группа данные в отдалённом периоде	2 группа данные в отдалённом периоде	3 группа исходные данные	3 группа данные через 3 года
Норма	31 (62%)	21 (42%)	3 (8,1%)	20 (80%)	12 (48%)
Остеопения	16 (32%)	20 (40%)	18 (48,6%)	5 (20%)	11 (44%)
Остеопороз	3 (6%)	9 (18%)	21 (43,2%)	0	2 (8%)

Схематическое распределение пациенток группы «условно здоровых» по суммарному риску ССО и переломов в ближайшие 10 лет жизни



МПК и атеросклеротические маркёры

Обнаружены достоверные отличия в уровне МПК в зависимости от наличия и количества факторов риска ССЗ. Появление ФР и нарастание их количества сопровождалось снижением МПК во всех отделах скелета (достоверно – у женщин с хирургической менопаузой, $p < 0,05$).

Развитие атеросклеротических и остеопоретических процессов происходило параллельно и было взаимосвязано друг с другом: при наличии повышенных показателей СПВ и КИМ отмечено прогрессирующее снижение МПК, остеопоретические изменения выявлялись у большинства пациенток с хирургической менопаузой (до 97% у пациенток без заместительной гормональной терапии).

Спасибо за внимание

