

Kyryliuk M. L., Atanova Ya. O. Phosphorus-calcium metabolism in postmenopausal women with diabetes mellitus = Фосфорно-кальцієвий обмін у постменопаузальних жінок, хворих на цукровий діабет. *Journal of Education, Health and Sport*. 2015;5(12):544-554. eISSN 2391-8306. DOI <http://dx.doi.org/10.5281/zenodo.42478>
<http://ojs.ukw.edu.pl/index.php/johs/article/view/2015%3B5%2812%29%3A544-554>
<http://pbn.nauka.gov.pl/works/686447>
Formerly *Journal of Health Sciences*. ISSN 1429-9623 / 2300-665X. Archives 2011–2014
<http://journal.rsw.edu.pl/index.php/JHS/issue/archive>

The journal has had 7 points in Ministry of Science and Higher Education parametric evaluation. Part B item 755 (23.12.2015). 755 *Journal of Education, Health and Sport* (null) 2391-8306 7

© The Author (s) 2015;

This article is published with open access at Licensee Open Journal Systems of Kazimierz Wielki University in Bydgoszcz, Poland and Radom University in Radom, Poland
Open Access. This article is distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Noncommercial License which permits any noncommercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original author(s) and source are credited. This is an open access article licensed under the terms of the Creative Commons Attribution Non Commercial License (http://creativecommons.org/licenses/by-nc/3.0/) which permits unrestricted, non commercial use, distribution and reproduction in any medium, provided the work is properly cited.
This is an open access article licensed under the terms of the Creative Commons Attribution Non Commercial License (http://creativecommons.org/licenses/by-nc/3.0/) which permits unrestricted, non commercial use, distribution and reproduction in any medium, provided the work is properly cited.
The authors declare that there is no conflict of interests regarding the publication of this paper.
Received: 10.12.2015. Revised 15.12.2015. Accepted: 29.12.2015.

PHOSPHORUS-CALCIUM METABOLISM IN POSTMENOPAUSAL WOMEN WITH DIABETES MELLITUS ФОСФОРНО-КАЛЬЦІЄВИЙ ОБМІН У ПОСТМЕНОПАУЗАЛЬНИХ ЖІНОК, ХВОРИХ НА ЦУКРОВИЙ ДІАБЕТ

¹Kyryliuk M. L., ²Atanova Ya. O.
Кирилюк М. Л., Атанова Я. О.

Український науково-практичний центр ендокринної хірургії, трансплантації ендокринних органів і тканин МОЗ України
(Україна, 01021 Київ, Кловський узвіз 13А)

01021 Ukraine Kyiv, Klovskiy uzviz 13A
Ukrainian Scientific and Practical Center of Endocrine surgery, Transplantation of Endocrine Organs
and Tissues of Health of Ministry of Public Health of Ukraine, Kyiv

www.endosurg.com.ua, online@endosurg.com.ua, kmlazar@ukr.net¹, amo_te@bk.ru²

РЕЗЮМЕ

Кирилюк М. Л., Атанова Я. О. ФОСФОРНО-КАЛЬЦІЄВИЙ ОБМІН У ПОСТМЕНОПАУЗАЛЬНИХ ЖІНОК, ХВОРИХ НА ЦУКРОВИЙ ДІАБЕТ

В роботі досліджено стан фосфорно-кальцієвого обміну у постменопаузальних жінок, хворих на цукровий діабет, в залежності від типу цукрового діабету, стажу менопаузи, стажу діабету, маси тіла, типу цукрознижуючої терапії. Показано, що концентрація іонізованого кальцію в крові, загального кальцію та неорганічного фосфору не може слугувати головними маркерами стану мінеральної щільності кісткової тканини у постменопаузальних жінок, хворих на цукровий діабет 2-го типу, за умов відсутності тяжкої хронічної ниркової недостатності та відповідної коморбідної патології. Виявлено, що препарати сульфонілсечовини та інсулінотерапія у сполученні із бігуанідами не впливають на показники фосфорно-кальцієвого обміну у постменопаузальних жінок із цукровим діабетом 2-го типу.

Ключові слова: фосфорно-кальцієвий обмін, цукровий діабет, менопауза.

RESUME

Kyryliuk M. L., Atanova Ya. O.

PHOSPHORUS-CALCIUM METABOLISM IN POSTMENOPAUSAL WOMEN WITH DIABETES MELLITUS

In this work it was investigated the state of phosphorus-calcium metabolism in postmenopausal women with diabetes mellitus depending on the type of diabetes, length of menopause and diabetes, body weight, type of hypoglycemic therapy. It is shown that the concentration of ionized calcium, general calcium and inorganic phosphorus in the blood can not serve as the main marker of the state of bone mineral density in postmenopausal women with diabetes mellitus type 2 in in cases of absence of severe chronic renal failure and related comorbid pathology. It was found that sulfonylureas drugs and insulin in combination with biguanide not affect on performance of phosphorous-calcium metabolism in postmenopausal women with diabetes mellitus type 2.

Keywords: phosphorus-calcium metabolism, diabetes mellitus, menopause.

Kyryliuk Mykhailo - Prof, MD, PhD, DMSci, Head the Department of Neuroendocrinology and General Endocrinology

<http://lazarevich.at.ua/>

Atanova Yana - MD, endocrinologist

ВСТУП. Проблема остеопорозу на сьогоднішній день привертає увагу багатьох дослідників. Так, в Європі кількість інвалідизацій внаслідок ускладнень остеопорозу більше, ніж при онкологічних захворюваннях (виняток становить рак легенів), і порівнянно з таким за гіпертонічну хворобу, бронхіальну астму та ревматоїдний артрит. Остеопороз в Україні, як і у всьому світі, представляє собою велику проблему. За даними ВООЗ, остеопороз входить в четвірку захворювань, що лідирують по смертності та інвалідизації населення, нарівні з серцево-судинними захворюваннями, цукровим діабетом та новоутвореннями різної локалізації. Велика увага на сьогодні приділяється остеопорозу, викликаному ендокринною патологією, зокрема цукровим діабетом (ЦД). У низці досліджень виявлено підвищення кісткової резорбції на тлі ЦД. Однак всі ці дані отримані при дослідженні переважно пацієнтів з ЦД 1-го типу (ЦД1). У наукових дослідженнях надзвичайно мало робіт, присвячених проблемі остеопорозу у хворих на ЦД 2-го типу (ЦД2). При ЦД2 не виявлено достовірної кореляції між тривалістю основного захворювання, наявністю

ускладнень (особливо пізніх) і змінами в кістковій тканині, особливо у сполученні із менопаузою [1-12]. Таким чином, питання про вплив ЦД2 типу на розвиток остеопорозу у постменопаузальних жінок залишається недостатньо вивченим.

Мета роботи – дослідження впливу ЦД на фосфорно-кальцієвий обмін у постменопаузальних жінок різного віку та маси тіла.

МАТЕРІАЛ І МЕТОДИ

Нами було обстежено 86 жінок різного віку у постменопаузі, хворих на цукровий діабет 1-го (13 пацієток) та 2-го типів (73 пацієтки). Жінки проходили стаціонарне лікування в ендокринологічному відділенні. Середній вік жінок із ЦД1 складав 33,1 роки, тривалість ЦД1 у середньому складала 12,8 років. Тривалість ЦД2 відповідно складала в середньому 9,6 років, середній вік хворих вказаної групи складав 63,0 роки (таблиця 1). За терміном менопаузи пацієтки розподілялися на 2 групи: із тривалістю менопаузи до 10 років і більше 10 років. Критеріями включення в дослідження були наявність менопаузи, цукрового діабету, прийом пероральних цукрознижуючих препаратів та/чи інсулінотерапії. Критеріями виключення були наявність тяжких соматичних захворювань, станів чи ускладнень цукрового діабету, що суттєво впливають на фосфорно-кальцієвий обмін (перш за все хронічна ниркова недостатність, первинний гіперпаратиреоз та гіпопаратиреоз, тиреотоксикоз), прийом лікарських засобів, що впливають на стан мінеральної щільності кісткової тканини (МЩКТ) (довготривале використання глюкокортикоїдів, нестероїдні протизапальні препарати), тютюнопаління, зловживання алкоголем, дієта з малим вмістом кальцію, захворювання кишечника, спадковість, паління, малорухомий спосіб життя, низька маса тіла тощо. Жінки отримували терапію пероральними цукрознижуючими препаратами (метформін, препарати сульфонілсечовини) або комбіновану терапію (інсулінотерапія та пероральні цукрознижуючі препарати). Всім жінкам

розраховували індекс маси тіла (ІМТ). Рівень компенсації вуглеводного обміну визначали за глікованим гемоглобіном (HbA_{1c}). Стан фосфорно-кальцієвого обміну в крові оцінювали за концентрацією загального кальцію (Ca_{заг.}), кальцію іонізованого (Ca_{іон.}), неорганічного фосфору (P_{неорг.}) сироватки крові і екскрецією кальцію з сечею за добу.

Вміст загального кальцію визначали спектрометричним методом з метилтимоловим синім на біохімічному аналізаторі «Sapphire-400» (Японія), вміст іонізованого кальцію - іоноселективним методом на апараті «Easylyte Calcium» (США) з використанням референтного електроду для кальцію іонізованого. Неорганічний фосфор визначали спектрометричним методом з фосформолібденом на апараті «Cobas e411» з використанням реагентів «ELITECH diagnostics» (Франція). Глікований гемоглобін визначали методом високошвидкісної рідинної хроматографії на апараті «BIO-RAD D 10». Добову екскрецію кальцію із сечею вивзначали за допомогою прямого колориметричного комплексометричного тесту з реактивом Арсеназо ІІІ на апараті «Sapphire-400» (Японія). Статистичну обробку отриманих результатів проводили методом варіаційної статистики. Вірогідність різниць (р) оцінювали за критерієм Стьюдента. Результати досліджень визнавали вірогідними у випадках, коли «р» не перебільшувало 0,05.

ОТРИМАНІ РЕЗУЛЬТАТИ

Результати дослідження впливу типу ЦД на показники кальцієвого обміну у представлені в таблиці 1. Виявлено вірогідне збільшення глікованого гемоглобіну в групі жінок із ЦД2. ІМТ достовірно не відрізнявся серед досліджуваних груп. Концентрація іонізованого кальцію знаходилась в межах норми в обох групах без вірогідних відмінностей між собою.

ТАБЛИЦЯ 1

Клініко-лабораторні показники у жінок із цукровим діабетом 1-го та 2-го типів (M+m)

ПОКАЗНИКИ	Цукровий діабет 1-го типу (n = 13)	Цукровий діабет 2-го типу (n = 73)
ІМТ, кг/м ²	26,01±5,33 [18; 32,8]	31,57±4,04 [25,2; 49,0]
Стаж ЦД, років	12,77±8,21 [1; 29]	9,55±5,71 [1; 45]
HbA _{1c} , %	8,10±0,01 [6,9; 9,2]	9,29±0,04 * [6,0 ; 13,5]
Са _{іон.} , ммоль/л	1,22±0,06 [1,0; 1,29]	1,22±0,05 [1,02; 1,36]

Примітка: * - вірогідність різниці (p < 0,05).

Результати дослідження фосфорно-кальцієвого обміну у жінок із ЦД2 в залежності від тривалості менопаузи представлені в таблиці 2. Показано, що різниця в концентрації загального та іонізованого кальцію і неорганічного фосфору між досліджуваними групами не була вірогідною, а концентрації іонів в сироватці крові була в межах фізіологічної норми.

ТАБЛИЦЯ 2

Клініко-лабораторні показники у жінок із цукровим діабетом 2 типу в залежності від тривалості менопаузи (M+m)

Показники	Менопауза до 10 років (n = 32)	Менопауза більше 10 років (n = 41)
ІМТ, кг/м ²	32,21±4,88 [20,5; 49]	31,3±3,17 [25,0; 44]
Са _{іон.} , ммоль/л	1,22±0,05 [1,09; 1,34]	1,22±0,06 [1,02; 1,34]
Са _{заг.} , ммоль/л	2,26±0,04 [2,2; 2,3]	2,33±0,04 [2,3; 2,4]
Р _{неорг.} , ммоль/л	1,09±0,07 [0,93; 1,25]	1,09±0,06 [0,94; 1,18]

Результати дослідження показників фосфорно-кальцієвого обміну у постменопаузальних жінок із ЦД2 в залежності від стажу ЦД представлені в таблиці 3. Згідно отриманих даних, концентрації в сироватці крові загального кальцію, іонізованого кальцію, неорганічного фосфору були в межах фізіологічних коливань та вірогідно не відрізнялися між обстеженими групами.

ТАБЛИЦЯ 3

Показники фосфорно-кальцієвого та вуглеводного обмінів у жінок в постменопаузі в залежності від стажу цукрового діабету 2-го типу (M+m)

Показники	Стаж ЦД до 10 років (n = 31)	Стаж ЦД >10 років (n =42)
ІМТ, кг/м²	31,32±4,72 [20,5; 44]	31,57±3,49 [24,0; 49,0]
НbA_{1c}, %	9,22±0,02 [6,2; 13,2]	9,26±0,02 [6,8; 13,5]
Са_{іон.}, ммоль/л	1,22±0,04 [1,1; 1,31]	1,21±0,06 [1,02; 1,28]
Са_{заг.}, ммоль/л	2,36±0,06 [2,3; 2,5]	2,32±0,06 [2,2; 2,4]
Р_{неорг.}, ммоль/л	1,14±0,06 [0,93; 1,09]	1,16±0,06 [0,99; 1,25]

Результати дослідження фосфорно-кальцієвого обміну у постменопаузальних жінок із ЦД2 в залежності від типу цукрознижуючої терапії представлені в таблиці 4. Показано, що концентрації в сироватці крові загального кальцію, іонізованого кальцію, неорганічного фосфору були в межах коливань норми та вірогідно не відрізнялися між типами цукрознижуючої терапії. Близькими за значеннями були вік, стаж менопаузи, ІМТ, глікований гемоглобін. Останній вказував, до речі, на декомпенсацію ЦД2 в обох групах. Добова екскреція кальцію із сечею в обох групах мала широкі коливання (від 1,95 до 10,4 ммоль/добу).

ТАБЛИЦЯ 4

Показники фосфорно-кальцієвого та вуглеводного обмінів у постменопаузальних жінок із цукровим діабетом 2-го типу в залежності від типу цукрознижуючої терапії (M+m)

Показники	Пероральні препарати (n = 42)	Комбінована терапія, яка включала інсулін (n = 31)
Вік, роки	62,74±6,68 [47; 81]	63,68± 6,31 [44; 78]
Менопауза, роки	11,77±5,12 [2; 30]	12,19±5,67 [1; 23]
Стаж ЦД, років	7,81±4,89 [1; 36]	12,31±6,32 [3; 22]
ІМТ, кг/м ²	32,33±3,61 [25,2; 44,0]	31,28±4,59 [20,5; 49,0]
НbA _{1c} , %	9,09±0,02 [6,0 ; 13,9]	9,4±0,01 [6,8 ; 13,5]
Са _{іон.} , ммоль/л	1,22±0,06 [1,02; 1,34]	1,22±0,05 [1,02; 1,34]
Са _{заг.} , ммоль/л	2,28±0,03 [2,2; 2,4]	2,36±0,04 [2,3; 2,4]
Р _{неорг.} , ммоль/л	1,09±0,06 [0,93; 1,22]	1,13±0,08 [1,02; 1,34]
Добова екскреція Са із сечею (ммоль/добу)	4,55±2,34 [1,95; 6,56]	2,87±1,34 [1,7; 10,4]

ОБГОВОРЕННЯ

Дослідження впливу типу ЦД на кальцієвий обміну у постменопаузальних жінок не виявили його порушень в обох групах та вірогідних різниць між групами ЦД1 та ЦД2. Вірогідно гірша компенсація вуглеводного обміну була при ЦД2. Порушення фосфорно-кальцієвого обміну за ЦД можлива на тих стадіях розвитку захворювання, коли виникає діабетична хвороба нирок із хронічною нирковою недостатністю, що потребує замісної ниркової терапії. Ці жінки не були включені в наше

дослідження. В літературі існують дані щодо наявності у пацієнтів із ЦД нормокальціємії та нормофосфоремії [13], що узгоджується з отриманими нами результатами дослідження іонізованого кальцію сироватки крові за ЦД1 та ЦД2. Вік є найбільш важливою детермінантою, яка визначає щільність кісткової тканини. Період росту, який характеризується зростанням МЩКТ, завершується у після 20 років досягненням пікової (максимальної) кісткової маси. Далі, після 40 років, починається поступове зменшення МЩКТ зі швидкістю 1–2 % в рік, що триває до глибокої старості. У пацієнтів із ЦД1 вже із дитячого віку пікова кісткова маса значно менша, ніж у здорових осіб. Отже, діти мають низьку стартову точку, від котрої починається обумовлена віковими змінами втрата кісткової речовини. Із досліджених нами 13-ти пацієнток із ЦД1 у 6-ти ЦД був верифікований у дитячому віці. Проте, незважаючи на вказане, рівні іонізованого кальцію в обох групах були майже однаковими, що вказує на можливий протекторний ефект інсулінотерапії на МЩКТ.

В літературі доказаний взаємозв'язок між тривалістю ЦД2 та збільшенням ризику переломів [14], але без дослідження впливу виду цукрознижуючої терапії на стан МЩКТ та/чи фосфорно-кальцієвий обмін у постменопаузальних жінок із ЦД2. У власних дослідженнях різниця концентрацій загального, іонізованого кальцію і неорганічного фосфору сироватки крові у постменопаузальних жінок в залежності від періоду (стажу) менопаузи, стажу діабету не була вірогідною, а у групах порівняння впливу типу цукрознижуючої терапії пацієнтки мали близькі досліджувані показники фосфорно-кальцієвого обміну. Можливо, препарати сульфонілсечовини (стимулятори секреції інсуліну) із метформіном та інсулінотерапія із метформіном мають однаковий вплив на фосфорно-кальцієвий обмін у постменопаузальних жінок із ЦД2. Власні дослідження вказують також і на відсутність впливу маси тіла (за ІМТ) на

перебіг фосфорно-кальцієвого обміну у постменопаузальних жінок, хворих на ЦД2.

ВИСНОВОК

1. Концентрація іонізованого кальцію в крові, загального та кальцію та неорганічного фосфору не може слугувати головним маркером стану мінеральної щільності кісткової тканини у постменопаузальних жінок, хворих на цукровий діабет 2-го типу, за умов відсутності тяжкої хронічної ниркової недостатності та відповідної коморбідної патології.
2. Препарати сульфонілсечовини та інсулінотерапія у сполученні із бігуанідами не впливають на показники фосфорно-кальцієвого обміну у постменопаузальних жінок із цукровим діабетом 2-го типу.

ЛІТЕРАТУРА

1. Аметов А.С., Доскіна Е.В. Заболевания эндокринной системы и остеопороз // Русский медицинский журнал. –2004. – №17.– С. 1130–1136.
2. Белых О.А., Кочеткова Е.А., Гельцер Б.И. Состояние кальций–фосфорного обмена у больных сахарным диабетом 1 типа // Остеопороз и остеопатии. – 2005.– 1.– С.12–15.
3. Поворознюк В.В. Захворювання кістково-м'язової системи (у 2 т.).- К.: Експрес, 2004.- 482 с.
4. Поворознюк В.В., Григорьева Н.В. Менопауза и остеопороз. К.: Экспрес, 2002.- 356 с.
5. Пантьо В.І., Шимон В.М., Харитоновна З.Б. та ін. Діабетична остеоартропатія: патогенез, клініка, лікування із збереженням органа // Практика і досвід. – 2007. – № 2. – С. 47-51.

6. Boonen S., Body J.-J., Boutsen Y. et al. Evidence-based guidelines for the treatment of postmenopausal osteoporosis: a consensus document of the Belgian Bone Club // *Osteoporos Int.*- 2005.- 16.-P. 239–254.
7. Delmas P.D. Treatment of postmenopausal osteoporosis // *Lancet.*- 2002.- 359.- P. 2018–2026.
8. Institute for Clinical Systems Improvement (ICSI) Health care guideline: diagnosis and treatment of osteoporosis. – 4th edition, Sep 2005.
9. Kanis J.A., Burlet N., Cooper C. et al. European guidance for the diagnosis and management of osteoporosis in postmenopausal women // *Osteoporos Int.*- 2008.- 19.- P. 399–428.
10. Povoroznjuk V.V., Dzerovich N.I., Karasevskaya T.A. (2007) Bone mineral density in Ukrainian women of different age // *Annals of the New York Academy of Sciences.*- 2007.- 1119.- P. 243–252.
11. Turne R.B., Vagula M., Devi S.S. Osteoporosis: An Understated Complication of Diabetes // *US Pharm.*- 2009.- 34(5) (Diabetes suppl).- P. 14-16.
12. Andersson B., Johannsson G., Holm G. et. al. Raloxifene does not affect insulin sensitivity or glycemic control in postmenopausal women with type 2 diabetes mellitus: a randomized clinical trial // *J. Clin. Endocrinol. Metab.*- 2002.- 87.- P. 122–128.
13. Kurra S., Siris E. Diabetes and bone health: the relationship between diabetes and osteoporosis-associated fractures // *Diabetes Metab. Res. Rev.*— 2011.— Jul. 27(5). — P. 430-5. doi: 10.1002/dmrr.1197.

14. Yamamoto M., Yamaguchi T., Nawata K., et al. Decreased PTH levels accompanied by low bone formation are associated with vertebral fractures in postmenopausal women with type 2 diabetes // *Clin. Endocrinol. Metab.* — 2012. — Apr. 97(4). — P. 1277-84. doi: 10.1210/jc.2011-2537. Epub 2012 Feb 15.