

Вторичный остеопороз у мужчин с заболеваниями эндокринной системы.

Романов Георгий Никитич

ГУ «Республиканский научно-практический центр радиационной медицины и экологии человека»

Среди причин развития остеопороза у мужчин более половины случаев составляет идиопатический остеопороз. На долю вторичного остеопороза приходится около 40%, основной причиной которого являются эндокринные нарушения. Согласно современной классификации вторичного эндокринного остеопороза выделяют 3 основных патогенетических группы нарушений МПК:

1. Гипогонадные состояния:
 - Дефицит и/или нарушение рецепции андрогенов
 - Ожирение/кахексия
 - Гиперпролактинемия
 - Пангипопитуитаризм
 - Синдром Кляйнфельтера
2. Глюкокортикоид-индуцированный остеопороз:
 - Синдром Кушинга (эндогенный вариант)
 - Прием глюкокортикоидов (экзогенный вариант)
2. Другие эндокринные нарушения:
 - Надпочечниковая недостаточность
 - Акромегалия
 - Сахарный диабет 1 типа
 - Гиперпаратиреоз
 - Тиротоксикоз

Одним из важнейших гормональных регуляторов костного метаболизма у мужчин является тестостерон. Недостаточность тестостерона нарушает всасывание кальция, угнетает синтез 1,25-дигидроксивитамина Д, снижает секрецию кальцитонина и эстрадиола в крови. При этом недостаточность тестостерона может быть абсолютной и относительной. Это связано с увеличением секс-гормонсвязывающего глобулина (СГСГ), что в комплексе со сниженным уровнем эстрадиола приводит к снижению костного формирования и увеличению костной резорбции [1]. Гипогонадизм выявляется примерно у 20–30% мужчин с переломами позвоночника и у 50% пожилых мужчин с переломами шейки бедра. При этом недостаточность тестостерона может быть клинически не выражена и носить скрытый характер. Действие андрогенов на кость полифакторное и осуществляется по различным направлениям: локальное влияние путем ароматизации в эстрогены, непосредственное увеличение кортикального размера через стимуляцию линейного и радиального роста,

двухфазный эффект на эндохондральное формирование кости (инициация пубертата и эпифизальное закрытие зон роста), андрогено-эстрогеновый баланс по влиянию на периостальный рост. По данным литературы, андрогены увеличивают пролиферацию остеобластов и синтез коллагена 1-го типа, кроме этого усиливают продукцию соматотропного гормона и инсулиноподобного фактора роста 1. При участии ароматазы андрогены трансформируются в эстрогены и опосредовано через эстрогеновые рецепторы воздействуют на костную ткань [2].

Независимо от нозологических форм андрогенного дефицита и уровня нарушения гормонального гомеостаза клинические проявления дефицита костной массы однотипны, что позволяет использовать стандартную инструментальную оценку плотности кости. При выявлении низкого уровня тестостерона необходимо проведение его коррекции, что является основной патогенетической терапией. В настоящее время существует несколько групп препаратов, которые отличаются как по составу, так и способу введения. Наиболее приемлемой формой проведения заместительной терапии является трансдермальное введение тестостерона, что позволяет избежать первичного метаболизма в печени, ранней инактивации, а также предотвратить неоправданный супрафизиологический пик концентрации в крови. Необходимо помнить, что стабильной концентрации в сыворотке тестостерон достигает в течение первых 3 месяцев применения, а значимый прирост минеральной плотности кости следует ожидать не ранее чем через 12 месяцев постоянного приема заместительной терапии [3].

Глюкокортикоид-индуцированный остеопороз.

Патогенез стероидного или глюкокортикоидиндуцированного (ГКИ) остеопороза является сложным и связан с многофакторным влиянием избытка глюкокортикоидов (ГК) на костный метаболизм. Основным влиянием ГК на кости является подавление пролиферации остеобластического ряда. Кроме этого, существует множество не прямых негативных эффектов на кальциевый метаболизм: снижение абсорбции кальция в кишечнике, снижение тубулярной реабсорбции и усиление экскреции кальция с мочой, что ведет к гиперсекреции паратгормона. Кроме этого, отмечено опосредованное подавление глюкокортикоидами половых гормонов и соматотропина.

При изучении клинических особенностей ГКИ остеопороза отмечено, что вероятность развития остеопоротического перелома больше связана с длительностью персистирования гиперкортицизма, а не с глубиной дефицита костной массы. По этой причине согласно рекомендациям нескольких национальных протоколов лечения вторичного остеопороза специфическую антирезорбтивную терапию необходимо начинать при T-критерии менее -1,0. Но даже несмотря на эти рекомендации, только каждый четвертый пациент с ГКИ остеопорозом получают адекватную антирезорбтивную терапию [4].

Сахарный диабет 1 типа.

Сахарный диабет, как и остеопороз, относятся к хроническим заболеваниям со значительными социально-экономическими последствиями. По данным денситометрических исследований при сахарном диабете 1 типа

остеопенический синдром встречается в 50-60% случаев, а у каждого пятого пациента регистрируется остеопороз [5].

Теоретически существует обоснование возможности потери костной массы при сахарном диабете 1 типа. В первую очередь это касается абсолютного дефицита инсулина, инсулиноподобного фактора роста 1 и некоторых цитокинов. С другой стороны, адекватное проведение заместительной терапии препаратами инсулина исключает возможность развития остеопороза у пациентов с сахарным диабетом 1 типа, что подтверждает отсутствие зависимости скорости потери костной массы от степени метаболического контроля [6]. Действительно, уровень гликированного гемоглобина отражает степень компенсации сахарного диабета лишь в течение последних 2 месяцев, в то время как минимальный срок оценки динамики плотности костной массы находится в рамках от 6 месяцев и более. Метаболические процессы, протекающие в костной ткани зависят от структуры кости и более активно протекают в трабекулярной костной ткани, чем в кортикальной. При сравнении особенностей развития дефицита костной массы у мужчин и женщин с сахарным диабетом, отмечен лишь тот факт, что у мужчин снижается МПК как в трабекулярной зоне скелета, так и в кортикальной, в то время как у пременопаузальных женщин только в костях преимущественно трабекулярного строения.

Основными патофизиологическими механизмами повышения риска переломов являются формирование дефицитного пика костной массы при манифестации сахарного диабета в период роста и развития скелета, развитие осложнений сахарного диабета и как следствие снижение физической активности, наличие диабетической ретинопатии и снижение зрения, потеря альбумина при клинически значимой нефропатии, периферическая нейропатия и повышенный риск падений, микроангиопатия и нарушение метаболизма в костной ткани. Кроме этого, при плохой компенсации сахарного диабета увеличивается кальцийурия и снижается кишечная абсорбция кальция, что в свою очередь компенсаторно повышает секрецию паратироидного гормона.

Костный метаболизм при сахарном диабете характеризуется снижением костеобразования на фоне нормальной костной резорбции. Это подтверждается тем фактом, что при переломах при сахарном диабете скорость консолидации перелома намного ниже, чем у пациентов без нарушений углеводного обмена. К внескелетным факторам риска переломов при сахарном диабете относятся падения, которые среди пациентов с сахарным диабетом происходят намного чаще и связаны с тяжелыми гипогликемиями, нарушением зрения и ночной полиурией.

Метаболический синдром и сахарный диабет 2 типа [7, 8].

Данные в отношении метаболического синдрома и риска развития остеопороза противоречивы. Остеопороз часто ассоциируется с воспалительными системными заболеваниями, такими как ревматоидный артрит, системная красная волчанка и анкилозирующий спондилоартрит. Провоспалительные цитокины являются регуляторами рецептора активатора ядерного фактора kB лиганда, что ведет к увеличению резорбции кости и

развитию остеопороза. С-реактивный белок (СРБ) является маркером системного воспаления и регулируется такими цитокинами как IL-1, IL-6 и фактор некроза опухолей α . Имеются данные, что повышенный уровень СРБ ассоциируется с остеопорозом и нетравматическими переломами [9]. Системное воспаление патогенетически связано с метаболическим синдромом, что может активировать костную резорбцию и привести к снижению МПК. В то же время одним из критериев метаболического синдрома является избыточная масса тела, которая с одной стороны ассоциируется с повышенным МПК, а с другой стороны со снижением физической активности. Проведенное крупномасштабное исследование, которое включало 735 мужчин с сахарным диабетом 2 типа и 264 мужчины с метаболическим синдромом, показало, что у мужчин с СД 2 типа МПК поясничного отдела позвоночника и проксимального отдела бедра статистически значимо ($p < 0,001$) ниже, чем в группе контроля. Однако при сравнении в группах, сопоставимых по возрасту и ИМТ, различия были достоверны лишь в отношении МПК проксимального отдела бедренной кости ($p < 0,01$). Схожие данные были получены и при исследовании МПК у мужчин с метаболическим синдромом. При сравнении МПК различных отделов скелета статистически значимая разница МПК была выявлена только при исследовании минеральной плотности шейки бедренной кости ($p < 0,01$) [10].

Проведены исследования, подтверждающие повышенный риск развития переломов на фоне приема тиазолидиндионов у женщин с сахарным диабетом 2 типа. В то же время, при оценке риска развития переломов у мужчин на фоне приема тиазолидиндионов не было получено достоверных данных в сравнении с группой мужчин, принимавших бигуаниды и препараты сульфаниламочевин [11, 12]

Гиперпаратироз.

Основным макроэлементом в формировании минерального компонента матрикса кости является кальций. Этапы построения новой костной единицы и процессы резорбции находятся в постоянном динамическом равновесии. Основная роль в поддержании этого баланса принадлежит кальций-регулирующим гормонам, главным представителем которых является паратироидный гормон (ПТГ) [13]. При гиперпаратирозе, когда имеет место постоянно повышенный уровень ПТГ, резорбция костной ткани преобладает над ее образованием, что приводит к остеопении. Предполагают, что усиленная резорбция костной ткани при гиперпаратирозе обусловлена не только секрецией факторов роста и цитокинов, но и ускоренной пролиферацией клеток-предшественников остеокластов, которые активно экспрессируют рецепторы ПТГ. Повышение секреции ПТГ при гиперпаратирозе приводит к потере преимущественно кортикальной костной массы по типу «решетчатой» кости. Описанные изменения в костной ткани схожи при различной этиологии гиперфункции паращитовидных желез.

Гиперпролактинемия

Среди пациентов с гиперпролактинемией у 60% мужчин выявляются макропролактиномы. Данный факт свидетельствует о длительном периоде верификации данного заболевания у мужчин, и чаще всего это ассоциируется с

вторичным гипогонадизмом. Таким образом, в основе нарушений МПК при гиперпролактинемии чаще всего лежит гипогонадный андорегендефицитный механизм потери костной ткани развития вторичного остеопороза [14].

Акромегалия.

Акромегалия характеризуется разноплановым действием избытка соматотропина на костную ткань. Повышение уровня гормона роста, ИФР-1, ИФР-связывающего глобулина-3 и кальцитриола могут непосредственно оказывать влияние на костный клеточный состав, а также воздействовать на процессы минерализации костного матрикса. С другой стороны, сопутствующий гипогонадизм, тиреоидная дисфункция и ограничение физической активности пациентов с акромегалией могут нарушать процессы нормального костного ремоделирования. Таким образом, с одной стороны, наличие гипогонадизма, а с другой стороны, избыточный уровень гормона роста и ИФР-1 оказывают совершенно разноплановое действие на процессы костеобразования и резорбции [15]. При исследовании МПК различных зон скелета у мужчин с акромегалией определяющим является наличие гипогонадизма, а также продолжительность периода гипоандрогении [16]. Однако при исследовании МПК при активной стадии болезни у эугонадных пациентов в период максимальной секреции гормона роста и ИФР-1 отмечено увеличение минеральной плотности кости как осевого, так и периферического скелета [17]. Согласно опубликованным данным распространенность переломов позвонков выше среди мужчин с акромегалией в сравнении с группой контроля (57,5% в сравнении с 22,6%; $p = 0,003$) [18].

Таким образом, при оценке риска развития остеопороза и низкотравматичных переломов у мужчин с акромегалией необходимо учитывать гонадный статус, а также оценивать состояние МПК в костях преимущественно трабекулярного строения.

Тиротоксикоз.

Спектр клинических проявлений влияния избытка тиреоидных гормонов на костную ткань достаточно широк и охватывает как все случаи эндогенного гипертироза (диффузный токсический зоб, или болезнь Грейвса, узловой токсический зоб, токсическая аденома щитовидной железы), так и ятрогенные формы (прием тиреоидных гормонов при гипотирозе, узловом зобе, аутоиммунном тиреоидите, использование супрессивных доз левотироксина натрия при заболеваниях щитовидной железы). Выраженный и длительно существующий гипертироз ведет к повышению и ускорению метаболизма костной ткани за счет увеличения количества и активности остеокластов, нарушения соотношения резорбционных и костеобразующих элементов. В большинстве исследований показано, что при иммунном гипертирозе, когда имеет место значительная эндогенная гипертироксинемия, уменьшается минеральная плотность костной ткани. Избыток тиреоидных гормонов усиливает остеобластическую активность, что отражается в увеличении в крови маркеров костеобразования. Патогенез остеопороза при гипертирозе достаточно сложен и включает короткий цикл ремоделирования и ускоренный процесс обмена в костной ткани. Тиреоидные гормоны непосредственно влияют

на процессы костеобразования, индуцируя экспрессию цитокинов, простагландинов и рецептора активатора ядерного фактора NF- κ B (RANK) [19]. Гормоны щитовидной железы ингибируют пролиферацию хондроцитов и обеспечивают минерализацию и синтез матрикса, а также стимулируют апоптоз хондроцитов в зрелой ткани. Кроме прямого влияния тироидных гормонов на костную ткань описано непосредственное влияние ТТГ на костный метаболизм. ТТГ относится к гликопротеидным гормонам передней доли гипофиза, состоящий из двух нековалентно связанных субъединиц α и β . В последние годы многие исследования показали присутствие рецептора ТТГ (pТТГ) не только в ткани щитовидной железы, но и в клетках других органов, а также в костях [20]. В настоящее время не известно, что в большей степени влияет на костный метаболизм: повышенный уровень тироидных гормонов, дефицит ТТГ или комбинация первого и второго. Тем не менее, ТТГ и тироидные гормоны настолько тесно взаимосвязаны, что практически невозможно определить отдельное влияние каждого из них на МПК [21].

Лечение.

Основные стратегии лечения вторичного остеопороза у мужчин совпадают с общепринятой тактикой лечения женской популяции. Однако показания для терапии остеопороза в отношении мужчин имеют некоторые ограничения лишь вследствие недостаточного количества проведенных исследований эффективности различных препаратов.

Препараты кальция и витамина Д.

Соли кальция в сочетании с витамином Д₃ являются базисной терапией при нарушениях МПК любой этиологии. Адекватные дозы в пересчете на элементарный кальций составляют не менее 1000 мг в сутки в 2-3 приема. Важным аспектом назначения этой группы является обеспечение максимальной биодоступности препарата с целью поддержания положительного кальциевого баланса. По данным проведенного сравнительного анализа карбоната и цитрата кальция было установлено на индивидуальной основе, что содержания кальция в сыворотке крови было выше после приема кальция цитрата, чем после кальция карбоната [22]. Данный феномен объясняется более высокой биодоступностью цитрата кальция, которая не зависит от кислотности желудочного сока в отличие от карбоната кальция.

Бисфосфонаты.

Наиболее широко изученный представитель данной группы алендронат показал свою эффективность на увеличение МПК осевого и периферического скелета у мужчин с вторичным остеопорозом, что является основным предиктором остеопоротических переломов. Эффективность применения у мужчин новых представителей этой группы (ибандронат, золендронат) в настоящее время изучается, и вероятнее всего, результаты не будут отличаться от результатов исследований, проведенных в отношении женщин.

Паратироидный гормон (терипаратид).

Терапия паратироидным гормоном эффективна у мужчин с первичным идиопатическим остеопорозом и ассоциируется с быстрым восстановлением

процессов ремоделирования. В отношении вторичного остеопороза результаты исследования немногочисленны и в основном ограничены по причине соотношения «цена-качество». Учитывая отсутствие половых различий в действии терипаратида следует ожидать схожую эффективность терапии как у мужчин, так и женщин.

Кальцитонин.

Кальцитонин является хорошим ингибитором остеокластической активности, однако по величине прироста МПК в серии исследований уступает по силе бисфосфонатам. Тем не менее, терапия кальцитонином обладает дополнительным преимуществом в виде анальгетического эффекта, а также достоверно снижает риск вертебральных переломов.

Тиазидные диуретики.

Назначение тиазидных диуретиков повышает МПК губчатой кости, а также снижает риск развития перелома шейки бедренной кости, что вероятнее всего связано с гипокальцийурическим эффектом препарата. Подтверждением этого является наиболее сильный эффект при использовании у пациентов с идиопатической гиперкальциурией.

Стронция ранелат.

Стронция ранелат относится к новому перспективному классу препаратов, способных одновременно стимулировать процессы костеобразования и подавлять резорбцию костной ткани. Проведенные исследования применения препарата при постменопаузальном остеопорозе показали высокую эффективность увеличения значений МПК и, как следствие, предотвращение риска развития остеопоротических переломов. Исследования эффективности стронция ранелата для лечения остеопороза у мужчин в настоящее время находятся в стадии завершения и, вероятнее всего, не будет получено каких-либо половых различий по действию препарата на костный метаболизм.

-
1. Bone turnover markers and sex hormones in men with idiopathic osteoporosis / P. Pietschmann [et al.] // *Eur J Clin Invest.* – 2001. – Vol.31, №5. – P. 444-451.
 2. Bioavailable estradiol may be an important determinant of osteoporosis in men. The MINOS study / P. Szulc [et al.] // *Osteoporos. Int.* – 2000. – Vol. 11, suppl. 2. – P. S151.
 3. Effect of testosterone replacement on trabecular architecture in hypogonadal men / M. Benito [et al.] // *J Bone Miner Res.* – 2005. – Vol. 20. – P. 1785-1791.
 4. Glucocorticoid-induced osteoporosis: pathophysiology and therapy / E. Canalis [et al.] // *Osteoporos Int.* – 2007. – Vol. 18. – P. 1319-1328.
 5. Bone mineral density of both genders in Type 1 diabetes according to bone composition / D.J. Hadjidakis [et al.] // *J Diabetes Complications.* – 2006. – Vol. 20. – P. 302– 307.
 6. Bone mineral density at time of clinical diagnosis of adult-onset type I diabetes mellitus / P. J. Lopez-Ibarra [et al.] // *Endocrine Practice.* – 2001. – Vol. 7, № 5. – P. 346– 351.
 7. Bone Mineral Density in Adults with the Metabolic Syndrome: Analysis in a Population-Based U.S. Sample Mitsuyo Kinjo, Soko Setoguchi, and Daniel H. Solomon // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2007. - Vol. 92, №11. - P.:4161–4164.
 8. Systematic review of type 1 and type 2 diabetes mellitus and risk of fracture / M. Janghorbani [et al.] // *Am J Epidemiol.* – 2007. – Vol. 166, № 5. – P. 495–505.

-
9. High-sensitivity C-reactive protein and risk of nontraumatic fractures in the Bruneck Study / G. Schett [et al.] // *Arch Intern Med.* – 2006. – Vol. 166. – P. 2495–2501.
 10. Decreased bone mineral density in men with metabolic syndrome alone and with type 2 diabetes / S. Yaturu [et al.] // *Med Sci Monit.* – 2009. Vol. 15, № 1. - CR5-9.
 11. Glycemic durability of rosiglitazone, metformin, or glyburide monotherapy / S.E. Kahn [et al.] // *N Engl J Med.* – 2006. – Vol. 355, № 23. – P. 2427-2443.
 12. Rosiglitazone-associated fractures in type 2 diabetes: an analysis from ADOPT / S.E. Kahn [et al.] // *Diabetes Care.* - 2008. - Vol. 31, № 5. – P. 845–851.
 13. Parathyroid hormone and parathyroid hormone-related peptide in the regulation of calcium homeostasis and bone development / H.W. Juppner [et al.] // *Endocrinology.* – Elsevier, 2000. – Vol. 2. – P. 969–998.
 14. Hyperprolactinemia and prolactinomas / T. Mancini [et al.] // *Endocrinol Metab Clin North Am.* – 2008. – Vol. 37, № 1. – P. 67-99.
 15. Acromegaly: effects on bone metabolism and mass / F. Bogazzi [et al.] // *J Endocrinol Invest.* – 2005. – Vol. 28, № 10. – P. 33-35.
 16. Factors associated with bone metabolism in acromegalic patients: hypogonadism and female gender / N. Tutuncu [et al.] // *Exp. Clin Endocrinol Diabetes.* – 2004. - Vol.112. -P. 328-332.
 17. Bone mineral density in acromegaly: the effect of gender, disease activity and gonadal status / A. Scillitani [et al.] // *Clin Endocrinology.* – 2003. – Vol. 58. – P. 725–731.
 18. Prevalence of vertebral fractures in men with acromegaly / G. Mazziotti [et al.] // *J Clin Endocrinol Metab.* – 2008. – Vol. 93, № 12. – P. 4649-4655.
 19. High serum osteoprotegerin levels in patients with hyperthyroidism: effect of medical treatment / G. Amato [et al.] // *Bone.* – 2004. – Vol. 35, № 3. – P. 785–791.
 20. Nuttall, M.E. Controlling the balance between osteoblastogenesis and adipogenesis and the consequent therapeutic implications / M.E. Nuttall, J.M. Gimble // *Curr. Opin. Pharmacol.* – 2004. – Vol. 4, № 3. – P. 290–294.
 21. A clinical and therapeutic approach to thyrotoxicosis with thyroid-stimulating hormone suppression only / G. Papi [et al.] // *Am. J. Med.* – 2005. – Vol. 118, № 4. – P. 349–361.
 22. Pharmacokinetic and pharmacodynamic comparison of two calcium supplements in postmenopausal women / H. J. Heller [et al.] // *J. Clin. Pharm.* – 2000. – Vol. 40. – P. 1237–1244.