

UDC: 616.71-018.4-073.432.19-055.2:[616.71-007.234:618.173

[https://doi.org/10.32345/USMYJ.1\(144\).2024.38-43](https://doi.org/10.32345/USMYJ.1(144).2024.38-43)

Received: September 21, 2023

Accepted: February 04, 2024

## Інструментальні параметри мінеральної щільності кісткової тканини жінок постменопаузального віку: комплексне застосування ультразвукової денситометрії та моделі FRAX

**Мигаль Вікторія**

Кафедра пропедевтики внутрішньої медицини, Полтавський державний медичний університет, м.Полтава, Україна

**Address for correspondence:**

Myhal Viktoriia

E-mail: [v.myhal@pdmu.edu.ua](mailto:v.myhal@pdmu.edu.ua)

**Анотація:** остеопороз – системне розповсюджене захворювання опорно-рухового апарату, що призводить до порушення мікроархітекtonіки кісткової тканини з ризиком розвитку переломів. Період менопаузи є одним із провідних факторів, що призводить до порушення функціонування сигнального шляху RANK/RANKL/OTG, активуючи системне запалення. Метою дослідження було визначити мінеральний стан кісткової тканини жінок у період менопаузи з одночасною оцінкою ризиків низькотравматичних переломів шляхом застосування ультразвукової денситометрії та комп'ютеризованої моделі FRAX. Проведено обстеження 153 осіб віком від 20 до 89 років (середній вік  $55,3 \pm 15,4$  років). Залежно від наявності менопаузи та гендерної приналежності сформовані відповідні групи: I – основна (жінки у період менопаузи), II – контрольна (жінки, репродуктивного віку), III – порівняння (чоловіки). За результатами проведеного дослідження встановлено зниження мінеральної щільності кісткової тканини в основній групі (I), де T-критерій становить  $-1,45 \pm -1,95$ , порівняно з групою контролю (II) та порівняння (III), де показник становив:  $-0,51 \pm 0,7$  та  $0,27 \pm 0,72$  відповідно. 10-ти річні ризики будь-яких остеопоротичних переломів за моделлю FRAX демонструє достовірно вищі ризики у групі I ( $7,4 [4,0-15,0]$  %) порівняно з групою II та III, де ризики відповідно становили  $2,7 [2,4 - 3,3]$  % та  $3,2 [2,3 - 3,8]$  %,  $p < 0,0001$ . У результаті комплексного застосування ультразвукової денситометрії та моделі FRAX встановлено нижчі показники мінеральної щільності кісткової тканини променевих кісток у основній групі, порівняно з групою контролю та порівняння. Вище зазначені результати вказують, що саме гіпоестрогенія спричинена настанням менопаузи являється ключовим фактором розвитку остеодисметаболического синдрому.

**Ключові слова:** щільність кісткової тканини, остеопороз, постменопауза, остеопенія, вітамін Д.

**Вступ**

Одним із найпоширеніших захворювань у період настання менопаузи являється остеопороз. Остеопороз, як один із ключових елементів зниження мінеральної щільності кісткової тканини призводить до розповсюдженого пору-

шення мікроархітекtonіки тканини з наступним підвищенням ризику виникнення низькотравматичних переломів (Compston, McClung & Leslie, 2019; Black&Rosen, 2016). Остеопоротичні переломи стегна, хребта і передпліччя призводять до обмеження рухливості, фізич-

них деформацій, розвитку хронічного больового синдрому та інвалідності. Наслідком даних змін являється зниження якості та тривалості життя, яка має тенденцію до різкого зниження згідно даних International osteoporosis foundation (IOF). Відповідно до підрахунків IOF у 2019 році, зареєстровано 32 мільйонів осіб у світі з остеопорозом, з них 25,5 млн жінок та 6,5 млн чоловіків (Kanis et al., 2021).

Маючи свій життєвий цикл, кісткова тканина постійно зазнає змін під час процесу ремоделювання. Відповідні зміни залежать від стану структурно-функціональної одиниці кісткової тканини – остеону (Camacho et al., 2020). Процес ремоделювання має свою циклічність, та здійснюється відповідно до превалювання активності остеобластів чи остеокластів. Відповідно цього, мінеральна та білкова кісткова матриця зазнає процесів резорбції остеобластами та обмінюється на здорову кісткову тканину шляхом активації остеобластів з наступною ендохондріальною осифікацією ростової пластинки, періостальною апозицією та ендостальною резорбцією у діафізі (Hasselstrøm et al., 2006; ACOG, 2012). Остеоцити за допомогою розгалуженої каналцевої мережі зв'язуючись один з одним, здатні сприймати як механічне навантаження, так і пошкодження кісткової тканини.

Остеоцити володіють здатністю продукувати молекули, які впливають на моделювання кісткової тканини. До них відноситься рецепторний активатор ліганду ядерного фактора капша- $\beta$  (RANK), фактор стимуляції росту, взаємодія якого з рецептором RANK необхідна для проліферації, диференціювання та активності остеокластів; і склеростин, інгібітор формування кісток. Активність остеоцитів, у свою чергу регулюється механічним навантаженням і циркулюючими гормонами, включаючи паратгормон (ПТГ) і естрогени (Плакса, 2023; Кайдасhev, 2012).

Під час періоду ранньої менопаузи гіпоестрогенія призводить до збільшення експресії ліганду RANK, що активує остеокласти. Резорбція кістки стає більш швидкою, перевищуючи процеси остеобластогенезу, що призводить до прискореної фази втрати кісткової маси під час переходу до менопаузи. Протя-

гом перших 3-ох років до настання менопаузи середньорічна швидкість втрати кісткової маси становить приблизно 2%, починаючи з 3-ох років і триваючи 5-10 років, середня втрата мінеральної щільності кісткової тканини (МЩКТ) становить від 10% до 12% у хребті та стегні. До 80 років жінки втрачають в середньому приблизно 30% своєї максимальної кісткової маси (Chekalina et al., 2023; Finkelstein et al., 2008; Eastell et al., 2016).

Крім значних змін мінеральної щільності кісткової тканини, період менопаузи сприяє формуванню діастолічної дисфункції серцевого м'яза, сприяючи формуванню жорсткості судин та ризику розвитку артеріальної гіпертензії (Thirumurugan et al., 2022; Kazakov, Chekalina&Plaksa, 2022; Chekalina, 2017).

Одним із ключових елементів у кальцієвому гомеостазі відіграє вітамін D, діючи через стероїдний гормон  $1\alpha, 25(\text{OH})_2\text{D}_3$  здійснює широкий спектр біологічних дій на організмі. Загальновизнано, що  $1\alpha, 25(\text{OH})_2\text{D}_3$  є позитивним фактором для розвитку кісткової тканини та підтримки мінеральної щільності (Yamamoto, 2013). Володіючи плейотропною дією впливає на цитодиференціацію клітин-попередників, здійснюючи антипроліферативні ефекти. Даний ефект здійснюється шляхом уповільнення прогресування клітинного циклу, викликане вітаміном D, як правило, через інгібування просування від фази G1 до фази S клітинного циклу. Вітамін D має важливу взаємодію з іншими регуляторами транскрипції та клітинними сигнальними системами, включаючи рецептори естрогену, рецептори андрогенів, TGF $\beta$ , та інші, для контролю росту та диференціації клітин (Samuel&Sitrin, 2008).

Вище перелічені особливості ремоделювання кісткової тканини, вказують на важливість вивчення даного аспекту зподальшим формуванням груп ризику та запровадженням ефективних методів скринінгу остеодисметаболічного синдрому.

### Мета

Визначити особливості мінерального стану кісткової тканини жінок у період менопаузи з оцінкою параметрів мінеральної щільності та ризиків низько травматичних переломів.

## Матеріали і методи

Для вирішення поставленої мети проведено одномоментне когортне дослідження з вивченням та аналізом лабораторних та інструментальних показників мінеральної щільності кісткової тканини 153 осіб (139 жінок та 14 чоловіків) у віці від 20 до 89 років (середній вік  $55,3 \pm 15,4$  років).

Критерії включення: жінки (репродуктивного та постменопаузального віку) та чоловіки. Критерії виключення: цукровий діабет, ревматичні захворювання, онкологічні захворювання, в тому числі в анамнезі, захворювання ендокринних залоз, вади серця, хронічна ниркова та печінкова недостатність, захворювання системи крові.

Об'єкти дослідження в подальшому були розподілені на групи: I група (основна,  $n = 105$ ) – жінки у період менопаузи, II група (контрольна,  $n = 34$ ) – жінки репродуктивного віку, та III група (порівняльна,  $n = 14$ ) – чоловіки. Відмінності між групами за показниками віку становили: в основній та контрольній групі  $60,0 \pm 9,01$  року та  $36,6 \pm 7,85$  року, відповідно у групі порівняння  $56 \pm 19,3$  року;  $p < 0,0001$ ). Тривалість менопаузи жінок основної групи становила  $12,8 \pm 9,5$  років.

Оцінка параметрів мінеральної щільності кісткової тканини проводилася застосуванням ультразвукової денситометрії променевої кістки, денситометром Sunlight MiniOmni. Для стандартизації значень щільності кісткової тканини використовуються T-score, Z-score критерії. Відповідно до критеріїв ВООЗ нормальні показники МЩКТ становлять  $>-1,0$ . T-критерій від  $-1,0$  до  $-2,5$  вказує на остеопенію, яка в свою чергу класифікується на III ступені: остеопенія I ступеню діагностуються якщо T-критерій в межах від  $-1,0$  –  $-1,5$ ; остеопенія II ступеню  $-1,5$  –  $-2,0$ ; остеопенія III ступеню  $-2,0$  –  $-2,5$ . Відповідно показник, який відповідає остеопорозу становить  $-2,5$  і менше.

Оцінка ризиків низько травматичних переломів здійснювалася завдяки комп'ютеризованій моделі FRAX, використовуючи офіційний інтернет-ресурс (<https://frax.shef.ac.uk/FRAX/>). Модель FRAX дає змогу оцінити показники декількох підгруп: 1) 10-ти річна ймовірність виникнення будь-якого остеопоротичного перелому та 2) 10-ти річний ризик виникнення перелому стегна.

Визначення стану мінерального обміну здійснювався з акцентом на 25-ОН вітамін D (25-гідроксихолекальциферол) шляхом твердофазного імуноферментного аналізу (ІФА), який заснований на принципі конкурентного зв'язування. Відповідно референтні значення трактувалися:  $< 20,0$  нг/мл – низький рівень (дефіцит вітаміну D);  $20,0$ – $30,0$  нг/мл – недостатній рівень;  $> 30,0$  нг/мл – оптимальний рівень.

Статистичний аналіз даних проводився за допомогою прикладних програм Microsoft Office Excel і Graph PadPrisma 6 використовуючи описову статистику. Дані представлені у вигляді середнього арифметичного та стандартного відхилення ( $M+\sigma$ ), медіани, нижньої та верхньої квартилів –  $Me [25Q-75Q]$ . Гіпотезу про нормальність розподілу перевіряли за допомогою критерію Шапіро-Уїлка. Належність вибірок до однієї генеральної сукупності визначали за допомогою рангового критерію Краскела-Уолліса. Незалежні вибірки порівнювали за допомогою t-критерію Стьюдента. Статистичну значущість встановлювали за умови, що рівень статистичної значущості  $p$  був меншим за  $0,05$ .

Дослідження проводилося на базі Комунального підприємства «3-я міська клінічна поліклініка Полтавської міської ради», яка є клінічною базою кафедри пропедевтики внутрішньої медицини Полтавського державного медичного університету.

Робота виконана з дотриманням основних положень «Правил етичних принципів проведення наукових медичних досліджень за участю людини», затверджених Гельсінською декларацією (1964-2013 рр.), ICH GCP (1996 р.), директив ЄС № 609 (від 24.11.1986 р.), наказів МОЗ України № 690 від 23.09.2009 р., № 944 від 14.12.2009 р., № 616 від 03.08.2012 р. Учасники були проінформовані щодо цілей, організації, методів дослідження та підписали інформовану згоду щодо участі у ньому.

## Результати та їх обговорення

За результатами проведеного дослідження встановлено зниження мінеральної щільності кісткової тканини у основній групі (I),

де T-критерій становить  $-1,45 \pm -1,95$ , що зумовлено дисгормональними змінами – гіпоестрогенією. Саме дефіцит естрогенів викликає порушення функціонування каскадних (сигнальних) систем, однією з яких патогенетично обумовлених вважається RANK/RANKL/OPG, наслідком якого є пригнічення остеопротегерину (OPG), який продукується остеобластами та конкурує з RANKL за його рецептори. Натомість у групі контролю та порівняння показник МЩКТ зафіксовані у межах норми (табл. 1).

Оцінка стану мінерального обміну з акцентом на 25-гідроксиколекальциферол вказує на відмінності між основною групою ( $28,84 \pm 11,4$  нг/мл) та групою контролю ( $38,72 \pm 8,1$  нг/мл)  $p < 0,0001$ . Відмінностей між групами I та III, де показник групи порівняння становив  $36,68 \pm 5,8$  не встановлено,  $p < 0,039$ . Отримані результати вказують на важливість достатнього рівню 25-гідроксиколекальциферолу у функціонуванні кальцій-фосфорного обміну жінок постменопаузального віку.

Застосуванням моделі FRAX було встановлено значні ризики виникнення будь-яких остеопоротичних переломів стегна у групі I –  $7,4 [4,0-15,0]$  % порівняно з групою II та III, де ризики відповідно становили  $2,7 [2,4 - 3,3]$  % та  $3,2 [2,3 - 3,8]$  %,  $p < 0,0001$ .

10-ти річні ризики перелому стегнової кістки превалювали також у основній групі, становлячи  $1,1 [0,2-5,1]$  %, що також підтверджує важливість часу настання менопаузи та її тривалості у процесах метаболізму кісткової тканини. У групі контролю та порівняння дані показники суттєво не відрізнялися один від одного та становили у групі II –  $0,1 [0 - 0,3]$  %, групі III  $-0,15 [0,1 - 0,4]$  %. Дані ризики пов'язані зі зниженням остеопротективних властивостей естрогенів на кісткову тканину, спри-

ючи формуванню сприятливих умов для остеодисметаболического синдрому (рис. 1).

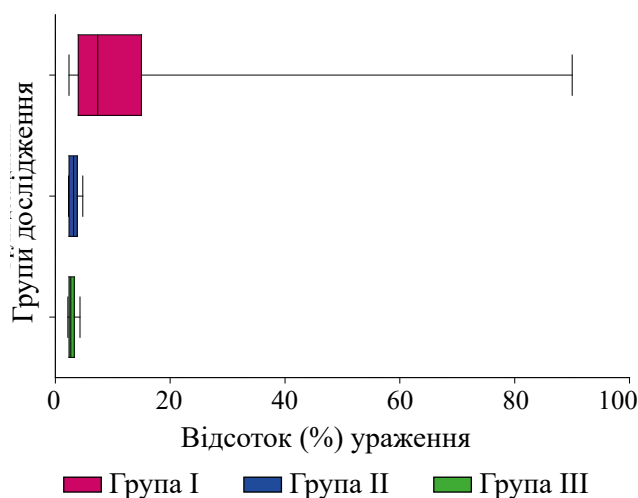


Рис. 1. 10-ти річні ризики остеопоротичних переломів у групах дослідження

Об'єктивна оцінка результатів вказує також на наявність метаболічних змін зокрема індексу маси тіла (ІМТ). Відповідно у групі I середній показник ІМТ становив  $-27,2 \pm 5,2$  кг/м<sup>2</sup>; групі II –  $23,4 \pm 4,3$  кг/м<sup>2</sup>; групі III –  $25,8 \pm 3,5$  кг/м<sup>2</sup>;  $p = 0,0013$ ). ІМТ продемонстрував позитивний зв'язок зі МЩКТ. Відповідно підвищення маси тіла асоціюється зі зниженням мінеральної щільності кісткової тканини.

### Висновки

Результати дослідження вказують на важливість періоду менопаузи у прогресуванні остеодисметаболического синдрому. Будучи значним економічним тягарем для країн Європи, що призводить до тяжких ускладнень з боку опорно-рухового апарату одним із перспективних напрямків залишається профілактична медицина. Розробка та запровадження профілактичних методів із одночасним визначенням груп ризику дозволить здійснювати стратифікацію відповідних груп жінок з

Таблиця 1. Показники МЩКТ за даними УЗД денситометрії

Критерії остеопорозу	Основна група – I	Контрольна група – II	Група порівняння – III	p
T-score	$-1,45 \pm -1,95$	$-0,51 \pm 0,7$	$0,27 \pm 0,72$	0,0001
Z-score	$-0,45 \pm 1,05$	$-0,27 \pm 0,69$	$0,33 \pm 1,56$	0,0001

Результати наведені у вигляді  $M \pm SD$ ; вірогідні відмінності МЩКТ,  $p < 0,05$

подальшою оцінкою ризиків переломів згідно українізованої моделі FRAX. Саме використання ультразвукової денситометрії, як методу скринінгу дозволить визначити групи ризику формування остеодисетаболічного синдрому у жінок передменопаузального періоду. Групам ризику забезпечити щорічну оцінку МЦКТ у комплексі з моделлю FRAX. Подальше визначення стану остеометаболізму дозволить у рамках НДР встановити рівні OPG, NF-KB, STAT-3 та запропонувати анти-остеопоротичне лікування з акцентом на поліфеноли.

### Фінансування

Дане дослідження не отримало зовнішнього фінансування.

### Конфлікт інтересів

Конфлікт інтересів відсутній.

### Згода на публікація

Учасники дослідження були проінформовані щодо цілей, організації, методів дослідження та підписали інформовану згоду щодо участі у ньому.

### ORCID ID та внесок авторів

[0000-0002-1627-1492](https://orcid.org/0000-0002-1627-1492) (A, B, C, D, E, F)

Viktoriia Myhal

## ЛІТЕРАТУРА

- Black, D. M., & Rosen, C. J. (2016). Clinical Practice. Postmenopausal Osteoporosis. *The New England journal of medicine*, 374(3), 254–262. <https://doi.org/10.1056/NEJMcp1513724>
- Camacho, P. M., Petak, S. M., Binkley, N., Diab, D. L., Eldeiry, L. S., Farooki, A., Harris, S. T., Hurley, D. L., Kelly, J., Lewiecki, E. M., Pessah-Pollack, R., McClung, M., Wimalawansa, S. J., & Watts, N. B. (2020). American association of clinical endocrinologists/american college of endocrinology clinical practice guidelines for the diagnosis and treatment of postmenopausal osteoporosis-2020 update. *Endocrine practice : official journal of the American College of Endocrinology and the American Association of Clinical Endocrinologists*, 26(Suppl 1), 1–46. <https://doi.org/10.4158/GL-2020-0524SUPPL>
- Chekalina N. I. (2017). Resveratrol has a positive effect on parameters of central hemodynamics and myocardial ischemia in patients with stable coronary heart disease. *Wiadomosci lekarskie (Warsaw, Poland : 1960)*, 70(2 pt 2), 286–291.
- Chekalina, N. I., Plaksa, V. M., Kazakov, Y. M., Tribat, T. A., Shut, S. V., Petrov, Y. Y., & Ivanytska, T. A. (2023). Gender and age aspects in the pathogenesis of bone mineral density disorders. *Polski merkuriusz lekarski: organ Polskiego Towarzystwa Lekarskiego*, 51(4), 375–381. <https://doi.org/10.36740/Merkur202304112>
- Compston, J. E., McClung, M. R., & Leslie, W. D. (2019). Osteoporosis. *Lancet (London, England)*, 393(10169), 364–376. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(18\)32112-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)32112-3)
- Committee on Practice Bulletins-Gynecology, The American College of Obstetricians and Gynecologists (2012). ACOG Practice Bulletin N. 129. Osteoporosis. *Obstetrics and gynecology*, 120(3), 718–734. <https://doi.org/10.1097/AOG.0b013e31826dc446>
- Eastell, R., O'Neill, T. W., Hofbauer, L. C., Langdahl, B., Reid, I. R., Gold, D. T., & Cummings, S. R. (2016). Postmenopausal osteoporosis. *Nature reviews. Disease primers*, 2, 16069. <https://doi.org/10.1038/nrdp.2016.69>
- Finkelstein, J. S., Brockwell, S. E., Mehta, V., Greendale, G. A., Sowers, M. R., Ettinger, B., Lo, J. C., Johnston, J. M., Cauley, J. A., Danielson, M. E., & Neer, R. M. (2008). Bone mineral density changes during the menopause transition in a multiethnic cohort of women. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*, 93(3), 861–868. <https://doi.org/10.1210/jc.2007-1876>
- Hasselstrøm, H., Karlsson, K. M., Hansen, S. E., Grønfeldt, V., Froberg, K., & Andersen, L. B. (2006). Sex differences in bone size and bone mineral density exist before puberty. *The Copenhagen School Child Intervention Study (CoSCIS). Calcified tissue international*, 79(1), 7–14. <https://doi.org/10.1007/s00223-006-0012-8>
- Kaïdashev I. P. (2012). *Fiziolohichniy zhurnal (Kiev, Ukraine : 1994)*, 58(1), 93–101.
- Kanis, J.A., Norton, N., Harvey, N.C., et al. (2021). SCOPE 2021: a new scorecard for osteoporosis in Europe. *Arch Osteoporos.* 2;16(1):82.
- Kazakov, Y. M., Chekalina, N.I., Plaksa, V.M. (2022). Influence of postmenopause on the formation of chronic heart failure in women with arterial hypertension. *Bulletin of problems in biology and medicine.* 3(166):45–50.
- Samuel, S., & Sitrin, M. D. (2008). Vitamin D's role in cell proliferation and differentiation. *Nutrition reviews*, 66(10 Suppl 2), S116–S124. <https://doi.org/10.1111/j.1753-4887.2008.00094.x>
- Thirumurugan, E., Gomathi, K., Swathy, P., Afrin, S.A., Sriram, H., Aathilakshmi, F., Kalimunnisha, S., Yamuna, A. (2022). Echocardiographic Evaluation of Diastolic Dysfunction among Menopausal Women: A Cross-sectional Study. *J Clin of Diagn Res.* 16(11), OC24-OC27. <https://doi.org/10.7860/JCDR/2022/58660.17137>
- Yamamoto, Y., Yoshizawa, T., Fukuda, T., Shirode-Fukuda, Y., YuT., Sekine, K., Sato, T., Kawano, H., Aihara, K., Nakamichi, Y., Watanabe, T., Shindo, M., Inoue, K., Inoue, E., Tsuji, N., Hoshino, M., Karsenty, G., Metzger, D.,

Chambon, P., Kato, S., Imai, Y., (2013). Vitamin D receptor in osteoblasts is a negative regulator of bone mass control. *Endocrinology*.154(3):1008-20. doi: 10.1210/en.2012-1542 Epub 2013 Feb 6. PMID: 23389957.

Плакса, В. (2023). Сучасні маркери остеодисметаболического синдрому. Актуальні проблеми сучасної медицини: Вісник Української медичної стоматологічної академії, 23(2.1), 67-73. <https://doi.org/10.31718/2077-1096.23.2.1.67>

## Instrumental parameters of bone mineral density in postmenopausal women: combined use of ultrasound densitometry and the FRAX model

Myhal Viktoriia

Department of Propedeutics of Internal Medicine, Poltava State Medical University, Poltava, Ukraine

### Address for correspondence:

Myhal Viktoriia

E-mail: [v.myhal@pdmu.edu.ua](mailto:v.myhal@pdmu.edu.ua)

**Abstract:** Osteoporosis is a systemic widespread disease of the musculoskeletal system that leads to impaired bone microarchitecture with a risk of fractures. The menopause period is one of the leading factors that leads to dysfunction of the RANK/RANKL/OTG signaling pathway, activating systemic inflammation. The purpose of the study was to determine the mineral status of bone tissue in menopausal women with simultaneous assessment of the risk of low-trauma fractures using ultrasound densitometry and the FRAX computerized model. The study included 153 people aged 20 to 89 years (mean age  $55.3 \pm 15.4$  years). Depending on the presence of menopause and gender, the corresponding groups were formed: I – main (menopausal women), II – control (women of reproductive age), III – comparison (men). The results of the study revealed a decrease in bone mineral density in the main group (I), where the T-criterion was  $-1.45 \pm -1.95$ , compared with the control group (II) and comparison group (III), where the index was  $-0.51 \pm 0.7$  and  $0.27 \pm 0.72$ , respectively. The 10-year risk of any osteoporotic fractures according to the FRAX model demonstrates significantly higher risks in group I ( $7.4 [4.0-15.0]$  %) compared to groups II and III, where the risks were  $2.7 [2.4 - 3.3]$  % and  $3.2 [2.3 - 3.8]$  %, respectively,  $p < 0.0001$ . As a result of the combined use of ultrasound densitometry and the FRAX model, lower bone mineral density of the radial bones in the main group was found compared to the control and comparison groups. The above results indicate that hypoestrogenism caused by the onset of menopause is a key factor in the development of osteodysmetabolic syndrome.

**Keywords:** [bone density](#), [osteoporosis](#), [postmenopause](#), [syndrome](#), [vitamin D](#) fractures, metabolic.



Copyright: © 2024 by the authors; licensee USMYJ, Kyiv, Ukraine.

This article is an open access article distributed under the terms and conditions of the Creative Commons Attribution License (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).