



Резюме на проект по Фонд „Наука“ № 18017 – Конкурсна сесия 2018:

„Сравнителна характеристика на метаболитни маркери при постменопаузални жени с остеопения и остеопороза“

Ръководител: Проф. д-р Кирил Христов Христовозов, дм

Цел: Да се установи връзка между костното здраве при постменопаузални жени и техния метаболитен профил чрез съпоставка на някои метаболитни параметри и инфламаторни маркери и да се оценят ефектите на различните компоненти на метаболитния синдром върху костното здраве.

Задачи:

1. Оценка на костното здраве при постменопаузални жени чрез провеждане на остеоденситометрия на ниво лумбални прешлени и бедро, както и изследване на маркери на костния метаболизъм;
2. Оценка и анализ на антропометрични, хормонални, метаболитни и инфламаторни параметри, които биха могли да имат връзка с влошеното костно здраве на постменопаузалните жени;
3. Оценка и анализ на влиянието на артериалното налягане и приема на антихипертензивни медикаменти върху костното здраве;
4. Оценка на ефектите на метаболитния синдром върху костното здраве и установяване на комплексни връзки между изследваните параметри на метаболитния профил и костното здраве;
5. Определяне на рисков профил за компрометирано костно здраве в постменопаузална възраст.

Материали и методи: обект на изследване са постменопаузални жени с данни за липсващ менструален цикъл от ≥ 1 г. Оценката на костното здраве включва изследване на костна минерална плътност на ниво проксимален фемур и лумбални прешлени чрез двойно-енергийна рентгенова абсорбциометрия (DEXA), както и калкулиране на фрактурен риск. В съображение влизат и изследване на серумни маркери на костната обмяна (остеокалцин, алкална фосфатаза, Beta-crosslaps, пирилинкс D/креатининурия), както и нивата на витамин D, серумния калций, серумния фосфор. За изключване на тиреоидна и паратиреоидна дисфункция е предвидено изследване на тиреотропен хормон и паратхормона. Чрез клиничен преглед следва да се определят: ръст, тегло, обиколка на талия и средна стойност на артериалното налягане. Оценката и анализа на метаболитните параметри следва да уточнят състоянието на въглехидратната, липидната обмяна и нивото на пикочна

киселина. Предвидена е и оценката на проинфламаторното състояние чрез изследване на CRP и TNF-alfa.

Хипотези:

1. Напредналата възраст и по-голямата давност на менопаузата са водещи детерминанти за влошено костно здраве при постменопаузални жени.
2. По-високото телесно тегло вероятно противодейства на прекомерната костна загуба при жени в постменопаузална възраст.
3. Параметрите на въглехидратната и липидната обмяна биха могли да бъдат допълнителни детерминанти на костно здраве при постменопаузални жени.
4. Артериалната хипертония и особено недобрият ѝ контрол вероятно е допълнителен рисков фактор за костното здраве при жените в постменопаузална възраст.
5. Различният брой и степента на изява на всеки компонент в рамките на метаболитния синдром, както и подхода за тяхната компенсация вероятно определят комплексната зависимост между метаболитния синдром и костта.

Очаквани резултати:

Знае се, че настъпването на менопаузата и напредналата възраст са водещите немодифицируеми рискови фактори за развитието на остеопороза при женския пол. Все пак е известно, че са налице и допълнителни детерминанти на костното здраве, които могат да бъдат коригирани и по този начин да подпомогнат превенцията, профилактиката и лечението на остеопорозата. Ролята на затлъстяването върху костното здраве например може да бъде комбинирана. Посредством по-голямото телесно тегло и свързания с него механичен товар върху скелета могат да се проявят положителни ефекти върху костта. От друга страна абнормното натрупване на висцерална мастна тъкан при затлъстяване може да редуцира и неутрализира тези ползи. Въпреки това и небалансираното намаляване на теглото при затлъстяване може да се отрази неблагоприятно върху костите. Предполага се, че ролята и на инсулина върху костното здраве може да е комплексна. В подкрепа на това твърдение от една страна е хипотезата за остеоанаболното действие на инсулина и схващането, че периферната резистентност към инсулиновото хипогликемизиращо действие не е задължително съпроводена с резистентност към инсулина на скелетно ниво. Освен това хиперинсулинемия повлиява отрицателно свързването на половите хормони със SHBG и следователно води до повишаване на нивата на свободните фракции на половите хормони, които имат ключова роля за постигането и поддържането на по-висока костна маса. От друга страна обаче инсулиновата резистентност и свързаната с нея хиперинсулинемия се асоциират с атерогенна дислипидемия, нискостепенно възпаление и повишен оксидативен стрес, които могат да въздействат негативно на костта. Между костното здраве при жени в

постменопаузална възраст и липидната обмяна също се установяват различни връзки. Анализът на влиянието на параметрите на липидната обмяна върху скелета вероятно ще се асоциира с разнопосочен ефект на атерогенната дислипидемия. За неблагоприятното влияние на артериалната хипертония върху костното здраве са налице редица доказателства. Предполага се, че негативната връзка между артериалната хипертония и костта се определя не само от повишените стойности на артериалното налягане, но и от стадия на хипертонията. От друга страна, поддържането на оптимални стойности на артериалното налягане и правилно подбраната антихипертензивна терапия при необходимост от такава могат да подпомогнат превенцията, профилактиката и лечението на остеопорозата. В действителност отделните компоненти на метаболитния синдром могат да повлияят на костното здраве разнопосочно. Различният брой и степента на изява на всеки компонент в рамките на синдрома, както и подхода за тяхната компенсация, вероятно определят комплексната зависимост между метаболитния синдром и костта. Във връзка с това екипът допуска, че метаболитния синдром може да не представлява значителен рисков фактор за остеопороза в постменопаузална възраст.

Резултати:

Като резултат от изпълнението на проекта бяха анализирани възможните взаимовръзки на метаболитния синдром и неговите компоненти с костното здраве при жени в постменопаузална възраст.

След анализ на оценените клинични, лабораторни и образни параметри беше установено, че:

1. Първичната постменопаузална остеопороза се свързва с повишено ниво на костната обмяна, при която костното формиране изостава спрямо костна резорбция;
2. Серумният маркер за костна резорбция Beta Crosslaps е по-информативен показател за остеокластната активност, докато съотношението пирилинкс D/креатинин в урината се модулира от екстраосални фактори, отразяващи се на гломерулната филтрация;
3. Възрастта и давността на менопаузата са водещи немодифицируеми рискови фактори за влошаването на костното здраве в постменопаузална възраст;
4. Оптималните нива на 25(OH)D и балансът на калциево-фосфорната обмяна са предпоставка за по-добър костен интегритет при жени в постменопаузална възраст;
5. Телесното тегло се асоциира с по-добри параметри на костния интегритет, но тази връзка може да бъде контрабалансирана от затлъстяването;
6. По-високите базални инсулинови нива при съхранена инсулинова чувствителност се свързват с по-добри параметри на костния интегритет,

докато инсулиновата резистентност и съпътстващата я хиперинсулинемия се асоциират с влошено костно здраве в постменопаузална възраст;

7. Връзката на липидната обмяна с костното здраве може да бъде разнопосочна, което вероятно се определя от степента на отклонение в различните липидни показатели;
8. Проинфламаторният цитокин TNF alfa корелира негативно с костния интегритет, докато инфламаторният маркер CRP не се асоциира с промените в костното здраве в постменопаузалния период;
9. Негативната връзка на артериалната хипертония и костното здраве в постменопаузална възраст се определя от поддържането на по-високи стойности на диастолно артериално налягане, липсата на своевременно включена антихипертензивна терапия и от стадия на артериалната хипертония;
10. Комплексната връзка между метаболитният синдром и костното здраве зависи от броя, комбинацията и степента на изява на отделните компоненти на синдрома.

Приноси:

1. Въз основа на получените резултати е определен рисков профил за компрометирано костно здраве в постменопаузална възраст.
2. Предвид набелязаните допълнителни детерминанти на костното здраве в постменопаузална възраст е препоръчан комплексен анализ и на кардио-метаболитния профил при оценка на костния интегритет.
3. Освен това са дадени препоръки за немедикаментозна и медикаментозна корекция на набелязаните допълнителни рискови фактори с оглед по-комплексна превенция, профилактика и лечение на остеопорозата, както и за избягване на нежелани скелетни ефекти, свързани с лечението на съпътстващите заболявания.

Подкрепеният от Фонд „Наука“ към МУ-Варна проект е част от дисертационен труд за придобиване на научно-образователна степен „доктор“ от д-р Радина Стоянова Димитрова на тема „Сравнителна характеристика на метаболитни маркери при оценка на костното здраве в постменопаузална възраст“, като е публикувана и оригинална статия на тема “Postmenopausal bone health may be influenced by the presence of arterial hypertension and antihypertensive therapy” published online in Scripta Scientifica Medica, Medical University of Varna, 2021.