

## Luutiheduse näitajad menopausis suhkruhaigetel

Bela Adojaan<sup>1</sup>, Toomas Podar<sup>1</sup>, Aare Märtsen<sup>2</sup>, Mart Parv<sup>2</sup> – <sup>1</sup>OÜ Endokrinoloogiakeskus, <sup>2</sup>OÜ Tipparst

diabeet, luutihedus, osteoporoos, menopaus, epidemioloogia

**Nii osteoporoos kui suhkurtõbi on laialt levinud arenenud maade elanikkonna hulgas. Eestis põeb insuliinisõltumatut suhkurtõbe üle 15 000 naise. Vähe on uuritud suhkurtõve mõju osteoporoosile. Käesolevas töös on uuritud luutiheduse näitajaid menopausis suhkruhaigetel selgitamaks seoseid suhkurtõve ja osteoporoosi kujunemise vahel.**

Suhkurtõbi ja osteoporoos on oma levimuse ning kuluka ravi tõttu probleemiks paljudes arenenud riikides. Hinnanguliselt on maailmas 110 miljonit suhkurtõve haiget ja 90% neist põeb insuliinisõltumatut suhkurtõbe (edaspidi IMSST) (1). Eestis põeb IMSSTd üle 15 000 naise. Krooniliste haiguste, sealhulgas IMSST mõju luutihedusele ja menopausi ajastusele on vähe uuritud. On teada, et osteoporoosi areng kiireneb menopausis oluliselt.

Andmed IMSST-haigete luutiheduse kohta on vastakad (2–5). IMSST-haiged on enamasti adipossed ning rasvumus on teadaolevalt osteoporoosi vastu kaitsev tegur (6). On leitud, et IMSSTga naistel on luutihedus suurem kui mitesuhkruhaigetel (7, 8), aga ka vastupidist (4, 5). Insuliini madalam sekretsioon näib vähendavat luu tihedust IMSST-haigetel (9). On dokumenteeritud luutiheduse võrdeline seos füüsilise koormuse ja keharasva massiga, seerumi östrooni tase ja menopausi eaga ning pöördvõrdeline sõltuvus inimese vanuse, kaltsiumi ekskretsiooni hulga ning menarhe eaga, kusjuures tähtsaimaks luutiheduse määrajaks on just rasva mass (5). Senised uuringud on näidanud, et menopausi iga on võrdelises sõltuvuses luu mineraalse tihedusega ning pöördvõrdelises menarhe eaga (10). Varasem menopaus ja lühenenud fertiilne periood aga kiirendavad osteoporoosi arengut.

Käesoleva uuringu **eesmärgiks** oli

- võrrelda menopausis IMSST-haigete luutiheduse näitajaid kolmes erinevas anatoomilises piirkonnas

kontrollrühma näitajatega;

- selgitada osteopeenia ja osteoporoosi levimus uuritud isikute hulgas;
- selgitada, kas erinevates anatoomilistes piirkondades on luutiheduse muutustes erinevusi;
- võrrelda IMSST-haigete naiste ja kontrollrühma naiste menopausi iga ning fertiilse perioodi kestust.

### Uurimismaterjal ja -meetodid

Teostati ühe ajahetke juhturing: 157 naissoost isikut vanuses 49–66 aastat Tartu piirkonnast tuli uuringus osalema ajalehekuulutuse peale. Kõik uuringuallikud andsid uuringus osalemiseks informeeritud nõusoleku. Uuritutest 79 naist põdes IMSSTd ja ülejäänud 78 moodustasid kontrollrühma. Neil mõõdeti projitseeritud luutihedus **radioloogiliselt densitomeeteriga** Lunar DPX-IQ, T- ja Z-skoor lülisamba nimmepiirkonnas ja reieluukaelas. **T-skoor** näitab, kui mitme standarddeviatsiooni võrra erineb uuritava projitseeritud luutihedus samasooliste 25aastaste isikute vastavast näitajast, ning **Z-skoor** näitab, kui mitme standarddeviatsiooni võrra erineb uuritava projitseeritud luutihedus samavanuseliste ja -sooliste isikute vastavast näitajast uuritavas lookuses. WHO kohaselt on osteopeeniale iseloomulik T-skoor vahemikus –1 ja 2,5 ning osteoporoosis räägitakse kui T-skoor on suurem kui –2,5. Uuritavatel määrati veresuhkur, kemiluminescentsmeetodil C-peptiidi (ng/ml) ja parathormooni sisaldus (pg/ml) veres,

pikkus ja kehakaal, arvutati kehamassi indeks (KMI). Suhkruhaigetel registreeriti järgmised näitajad: diabeedi kestus, kasutatud ravimid, retino-, nefro- ja neuropaatia esinemus. Mõlema uuritava rühma vaatlusaluseid küsitleti rahhiidi, kilpnäärme-, neeru-, reumaatiliste, seedetrakti- ja verehaiguste põdemise kohta, samuti lehmapiimatalumatuse, varem diagnoositud luumurdude ja luuhõrenemise kohta. Peale selle fikseeriti ankeedis elukoht (linn või maa), haridustase (alg-, põhi-, kesk- või kõrgem haridus), füüsilise koormuse maht (puudub, väike, keskmine, suur), toidukordade arv päevas, võimalik taimetoitlus, kohvi, piima ja alkoholi tarvitamine, suitsetamine, spordiga tegelemine, menarhe ja menopausi iga, östrogeenasendusravi kasutamine, sünnituste ja raseduste arv, kaasuvate südamehaiguste ja kõrgvererõhktõve esinemine, infarkti ja insuldi põdemine anamneesis.

Arvutati näitajate aritmeetiline keskmine ja standardhälve ning teostati rühmadevaheline keskmiste võrdlus paarist-testiga. Kategooriliste näitajate võrdluseks kasutati hii-ruut-testi. Statistiliselt oluliseks peeti p-väärtust alla 0,05. Vanuse järgi sobitamisel kasutati täisaastani ümardatud vanust 1-aastase intervalliga.

## Tulemused

Kokku uuriti 157 menopausis naist (79 IMSST ja 78 kontrollgrupi isikut). Uuritavate keskmine vanus suhkruhaigete rühmas oli 59,8 aastat ja kontrollrühmas 56,6 aastat ( $p < 0,05$ ). Enamiku uuringus osalejate elukoht oli linnas.

Suhkruhaiguse keskmine kestus oli  $10,4 \pm 9,1$  aastat, insuliinravi sai 33%, metformiini 36% ja sulfanüüluurea preparaate 74% suhkruhaigetest. Anamneesi andmetel ei esinenud ühelgi diabeetilist nefropaatiat, retinopaatiat oli diagnoositud 19%-l ja neuropaatia 3%-l uuritutest.

Suhkruhaigete kaal ja KMI olid suuremad kontrollrühma omast (KMI  $33,8 \pm 6,1$  vs.  $27,9 \pm 4,2$ ,  $p < 0,001$ ). Kontrollrühma uuritel oli haridustase oluliselt kõrgem ( $p < 0,05$ ). Kontrollgrupi liikmed tarvitasid enam alkoholi ja tegelesid rohkem spordiga ( $p < 0,05$ ). IMSST-haigetel esines sagedamini liigese- ja südamehaigusi, kõrgvererõhktõbe ning läbipõetud infarkti ( $p < 0,05$ ). IMSST-rühmas esines rohkem ka piimatalumatust ( $p = 0,05$ ). C-peptiidi sisaldus veres oli suhkruhaigete rühmas oluliselt suurem kui kontrollrühmas ( $1,97 \pm 1,21$  vs.  $1,23 \pm 0,58$ ;  $p < 0,05$ ), parathormooni sisaldus veres aga väiksem ( $42,9 \pm 17,7$  vs.  $60,3 \pm 21,3$ ;  $p < 0,05$ ).

Suhkruhaigete ja kontrollrühma vahel ei olnud statistiliselt olulist erinevust menarhe ( $13,7 \pm 1,9$  vs.  $14,0 \pm 1,6$ ) ega menopausi eas ( $49,9 \pm 5,0$  vs.  $49,5 \pm 4,9$ ), fertiilse eluperioodi kestuses, sünnituste ja raseduste arvus ega östrogeenasendusravi saajate osakaalus.

Luutiheduse võrdluseks uuringurühmade vahel kasutati vanuse (1-aastase intervalliga) järgi sobitatud analüüsi, kuna vanus on luutiheduse oluline määratlaja. Sellisesse analüüsi kaasati 50 IMSST-haiget ja 50 kontrollrühma isikut. Keskmine vanus uuringurühmades oli 58,2 aastat. IMSST-haigetel oli luutihedus lülisamba nimmeosas ja randmepiirkonnas

**Tabel 1. Lülisamba nimmeosa, randmepiirkonna ja reieluukaela T-skoor, projitseeritud luutihedus ( $g/cm^2$ ), osteopeenia ja/või osteoporoosiga indiviidide (T-skoor  $< -1,0$ ) osakaal (%) vanuse järgi sobitatud suhkruhaigete ja kontrollrühmas**

Rühm		Lülisammas			Ranne			Reis		
		T-skoor	Luu-tihedus	T-skoor $< -1$	T-skoor	Luu-tihedus	T-skoor $< -1$	T-skoor	Luu-tihedus	T-skoor $< -1$
Suhkruhaiged (n = 50)	Keskmine	-0,14	1,15	28	-0,41	0,68	26	0,22	1,00	14
	Standardhälve	1,51	0,19		1,10	0,08		1,21	0,15	
Kontrollrühm (n = 50)	Keskmine	-0,90	1,07	46	-0,99	0,64	44	-0,29	0,95	30
	Standardhälve	1,49	0,18		1,19	0,09		1,23	0,15	
	p-väärtus	0,015	0,045	0,062	0,006	0,033	0,059	0,051	0,128	0,053

statistiliselt oluliselt suurem kui kontrollrühmas, seda nii projitseeritud luutiheduse kui T- ja Z-skoori osas ( $p < 0,05$ ) (vt tabel 1). Reieluukaela luutihedus statistiliselt rühmade vahel oluliselt ei erinenud, ent suuremad näitajad fikseeriti IMSST-rühmas. Osteopeeniat lülisamba nimmeosas, randmeluudes ja reieluukaelas esines suhkruhaigetel kontrollrühmast vähem, vastavalt 26% vs. 28%; 20% vs. 30% ja 14% vs. 30%. Ka osteoporoosi esines suhkruhaigetel harvemini: lülisambas 2% vs. 18% ja randmepiirkonnas 6% vs. 14%. Osteopeenia ja/või osteoporoosi esinemine eri rühmades ei olnud üheski anatoomilises piirkonnas statistiliselt oluline ( $0,05 < p < 0,10$ ). Rahhiidi, luumurdude, luuvalu ja varem diagnoositud osteoporoosi anamneesi sagedus ei erinenud rühmade vahel.

### Arutelu

IMSST seost luutiheduse muutustega naispatsientidel on seni käsitletud vähesed autorid tagasihoidliku suurusega uuringurühmades. Kirjeldatud tulemused on olnud vastakad: suhkruhaigetel on leitud nii luutiheduse vähenemist, suurenemist kui ka kontrollrühmaga sarnaseid näitajaid. Luutiheduse hindamisel on sageli piiratud ühe või kahe piirkonna uurimisega, on näidatud ka lookustevahelist luutiheduse erinevust, samas ei ole uuringurühmad alati olnud vanuse järgi sobitatud.

IMSST-haigete luukude mõjutab hulk tegureid: rasvumine, insuliinisalduse muutused, oksüdatiivne stress, hüperkaltsiuria kaasnemine glükosuuriaga, halvenenud neerufunktsioon, mikroangiopaatia jm (8). Luukoe kvaliteeti mõjutavad kõik diabeedi komplikatsioonid: neerukahjustus, autonoomne ja polüneuropaatia, lisaks nende haigete tüsistustest tingitud madalam füüsiline aktiivsus (9). Meie uuring näitas, et IMSST-haigetel on luutihedus suurem kui samaealisel kontrollrühmal.

Seda tulemust kinnitas veenvalt randme ja lülisamba luutiheduse uuring. See kinnitab arvamust, et suurem kehakaal, KMI ning C-peptiidi-sisaldus on kaitsva toimega luutiheduse vähenemise vastu. Seda hoolimata asjaolust, et suhkruhaigetel esineb sagedamini osteoporoosi soodustavaid tegureid nagu reumaatilised haigused, piimatalumatus, vähene füüsiline aktiivsus, lisaks veel diabeedi hilitüsistused. Ilmselt ületab suurema KMI kaitsev toime diabeediga kaasuvad ebasoodsad mõjud. Sellele nähtusele pole lihtsat seletust. Üldiselt on teada, et rasvkoos sünteesitakse muu hulgas ka östro- ja androgeene, mis on kaitsva toimega osteoporoosi suhtes. Ka selgub meie uuringust, et reieluukaal on IMSST-haigetel osteoporoosi vastu vähem kaitstud kui teised uuritud piirkonnad. Samas on just reieluukaela fraktuur kõige tõsisem osteoporoositüsistus.

Uuringul ei leitud uuringurühmade vahel erinevust fertiilse ea kestuses ega ühegi teise uuritud reproduktiivse funktsiooni näitajaga. Seega ei ole luutiheduse erinevused nende teguritega selgitatavad.

Meie uuring põhines uuritavate juhuvalikul ja tehti piiratud geograafilisel alal, s.o Tartu maakonnas. Seega ei tohiks tulemusi üheselt üle kanda kogu rahvastikule. Siiski ei tarvitse rahvastikupõhise uuringu tulemused olla erinevad.

### Järeldused

- IMSSTga menopausis naistel on luutihedus suurem kui kontrollrühmas.
- IMSST-haigetel on luutihedus kontrollrühmast suurem lülisamba nimmeosas ja randmepiirkonnas, reieluukaelas ei ole erinevus statistiliselt oluline.
- IMSST-haigete ja kontrollrühma isikutel ei erine menopausi iga ja fertiilse perioodi kestus.

### Tänuavaldus

Uurimus on valminud Eesti Teadusfondi grantide 5012 toetusel.

## Kirjandus

1. Zimmet P. Globalization, coca-colonization and the chronic disease epidemic: can the Domsday scenario be averted? *J Intern Med* 2000;247:301–10.
2. Gennari C, Martini G, Nuti R: Secondary osteoporosis. *Aging* 1998;10:214–24.
3. Al-Maatouq MA, El-Desouki MI, Othman SA, et al. Prevalence of osteoporosis among postmenopausal females with diabetes mellitus. *Saudi Med J* 2004;25(10):1423–1427.
4. Nicodemus KK, Folsom AR. Type 1 and type 2 diabetes and incipient hip fractures in postmenopausal women. *Diabetes Care* 2001;24(7):1192–7.
5. Lunt M, Masaryk P, Scheidt-Nave C, et al. The effects of lifestyle, dietary intake and diabetes on bone density of vertebral deformity prevalence: the EVOS study. *Osteoporosis Int* 2001;12(8):688–98.
6. McKnight A, Steele K, Mills K, Gilchrist C, Taggart H. Bone mineral density in relation to medical and lifestyle risk factors for osteoporosis in premenopausal, menopausal and postmenopausal women in general practice. *Br J Gen Practice* 1995;45:317–20.
7. el Miedany YM, el Gaafary S, el Baddini MA. Osteoporosis in older adults with non-insulin-dependent diabetes mellitus: is it sex related? *Clin Exp Rheumatol* 1999;17:561–7.
8. Akin O, Gol K, Akturk M, et al. Evaluation of bone turnover in postmenopausal patients with type 2 diabetes mellitus using biochemical markers and bone mineral density measurements. *Gynecol Endocrinol* 2003;17(1):19–29.
9. Leidig-Bruckner G, Ziegler R. Diabetes mellitus a risk for osteoporosis? *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2001; 109 (Suppl 2): 493–514.
10. Osei-Hyiaman D, Satoshi T, Ueji M, Hideto T, Kano K. Timing of menopause, reproductive years, and bone mineral density: a cross-sectional study of postmenopausal Japanese women. *Am J Epidemiol* 1998;148(11): 1055–61.

## Summary

### Indicators of bone mineral density in menopausal diabetics

**Aim.** The effect of non-insulin-dependent diabetes on development of osteoporosis and age at menopause is not clear. The goals of the current study were to compare the indicators of bone mineral density in three anatomical loci, age at menopause and duration of the fertile period in menopausal non-insulin-dependent diabetics and in the control group.

**Method.** A case-control study was carried out. A total of 157 volunteers, aged 49 – 66 years, were enrolled in the study. Informed consent was obtained from all subjects prior to the study. Most of the participants (100) were eligible for age-matched analysis. Projected bone mineral density as well as the T- and Z-scores were measured in the lumbar spine, the wrist and the femoral neck. The values of sugar, C-peptide and parathyroidal hormone were determined from the blood and body mass index was calculated. The values of the parameters in the diabetes group and in the control group were compared by the two-tailed t-test.

**Results.** Body weight and body mass index were larger in the diabetes group (BMI  $33.8 \pm 6.1$  vs.  $27.9 \pm 4.2$ ,  $p < 0.01$ ). Projected mineral density in the spine and wrist as well as the T-score of the age-matched non-insulin dependent diabetics were significantly higher compared to the controls ( $p < 0.05$ ). The measurements of the femoral neck did not differ significantly between the groups, but higher results were recorded for the diabetes group. Osteoporosis and osteopenia were somewhat less frequent in the diabetes group ( $0.05 < p < 0.1$ ). There was no significant difference in age at menarche or menopause, duration of the fertile period, number of births or pregnancies or the proportion receiving hormone replacement therapy.

**Conclusion.** We conclude that menopausal non-insulin-dependent diabetics have higher bone mineral density than non-diabetic control subjects. The difference is evident in the lumbar spine and the wrist. Age at menopause and duration of the fertile period do not show significant differences.

bela@endokrinologia.ee