

## ФАКТОРЫ РИСКА НИЗКОЙ КОСТНОЙ МАССЫ, АССОЦИИРОВАННЫЕ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 1-ГО ТИПА

УО «Белорусский государственный медицинский университет»

---

*В статье представлены результаты собственных исследований по изучению показателей фосфорно-кальциевого обмена и костного метаболизма у пациентов с сахарным диабетом 1-го типа. Обследовано 210 пациентов с СД 1-го типа и 77 человек контрольной группы. Проведенный сравнительный анализ позволил выделить и стратифицировать наиболее значимые из известных факторов риска нМПК, ассоциированных с диабетом 1-го типа (в порядке убывания значимости): 1) рСКФ менее 60 мл/мин на 1,73 м<sup>2</sup>; 2) HbA1c более 7,5%; 3) наличие пролиферативной ретинопатии; 4) наличие невропатии; 5) возраст манифестации СД 1-го типа менее 18 лет.*

**Ключевые слова:** сахарный диабет 1-го типа, минеральная плотность кости, факторы риска, хронические осложнения.

**A.P. Shepelkevich**

### **RISK FACTORS OF LOW BONE WEIGHT ASSOCIATED WITH DIABETES OF THE 1ST TYPE**

*In article results of own researches on studying of indicators of a phosphorus-calcium exchange and a bone metabolism at patients with diabetes of the 1st type are presented. 210 patients with SD of the 1st type and 77 people of control group are surveyed*

**Key words:** diabetes of the 1st type, mineral density of a bone, risk factors, chronic complications.

---

**П**атофизиологические механизмы формирования низкой костной массы у пациентов с СД 1-го типа являются недостаточно ясными и являются предметом непреходящего интереса, их уточнение представляет как научный, так и практический интерес, учитывая возможность понимания патогенетических аспектов нарушения костной прочности с одной стороны и решения проблемы раннего выявления с другой [1-4].

Клинические исследования в разных странах позволили выявить ряд клинико-анамнестических факторов, ассоциированных с развитием низкой минеральной плотности кости (нМПК) у пациентов с СД 1-го типа [5-18]. Представляет интерес оценка факторов риска развития нМПК у женщин репродуктивного возраста и мужчин в возрасте до 50 лет, проживающих в Республике Беларусь. С учетом результатов, полученных исследователями данной проблемы, у пациентов с СД 1-го типа в сравнении с контрольной группой проанализированы известные и наиболее доказанные факторы риска развития нМПК.

Цель исследования заключалась в оценке факторов риска развития нМПК у женщин репродуктивного возраста и мужчин в возрасте до 50 лет с сахарным диабетом 1-го типа, проживающих в Республике Беларусь.

Материалы и методы. Рандомизированное контролируемое одномоментное исследование проведено на базе отделения эндокринологии УЗ «1-ая городская клиническая больница г.Минска», ГУ «Республиканский центр медицинской реабилитации и бальнеолечения» (РЦМРиБ).

Критерии включения: пациенты с СД 1-го типа, женщины в возрасте до 45 лет, мужчины до 50 лет.

Критерии исключения: женщины в период менопаузы, мужчины старше 50 лет, пациенты с выраженными стадиями хронических осложнений диабета, с заболеваниями опорно-двигательного аппарата III и IV функциональных классов, хронических заболеваний внутренних органов выше II степени недостаточности, с сопутствующими заболеваниями и состояниями, ассоциированными со снижением МПК.

В исследование включено 210 пациентов с СД 1-го типа, средний возраст – 33,5 года, длительность заболевания – 14 лет. Группу контроля составили 77 условно здоровых человек соответствующего возраста и пола.

У всех пациентов с СД 1-го типа и лиц контрольной группы проведено комплексное клиническое обследование с оценкой антропометрических данных (рост, вес, ИМТ). Изучение факторов риска ОП проводилось в ходе анкетирования («Минутный тест для оценки риска ОП», рекомендованный Международным Фондом Остеопороза (IOF). Оценка суточного потребления кальция и витамина Д проводилась по данным анализа опросника питания, учитывающего суточный рацион питания пациентки в течение 3-х дней в неделю. Оценка физической активности проводилась по данным анкетирования, в ходе которого учитывали количество минут, затраченных пациенткой на ходьбу в течение

недели. В период обследования пациенты не получали препараты кальция и витамина Д.

С целью верификации аутоиммунного компонента в развитии СД 1-типа проводилось исследование содержания диабетассоциированных антител (IAA, GAD65, ICA-512) методом иммуноферментного электрохемилюминисцентного анализа на автоматизированной системе плащечного иммуноферментного анализатора BRIO производства «SEAK» (Италия) с применением реагентов «DRG» (США).

Биохимический анализ крови (мочевина, креатинин, общий белок, холестерин, триглицериды, АЛАТ, АСАТ, ЩФ, Са, Р) выполнялся на автоматическом многоканальном биохимическом анализаторе HITACHI 911 производства «Roche Diagnostics» (Германия) с использованием реагентов «Cormay» (Польша).

Уровни ионизированного кальция ( $Ca^{2+}$ ) оценивались на анализаторе электролитов AVL9180 производства «Roche Diagnostics» (Германия) с использованием реагентов «Roche Diagnostics» (Германия).

Исследование содержания половых гормонов (эстрадиол, тестостерон, прогестерон, пролактин, лютеинизирующий гормон (ЛГ), фолликулостимулирующий гормон (ФСГ) проводилось в сыворотке крови на 5-7 день менструального цикла у женщин репродуктивного возраста методом радиоиммунологического анализа с использованием гамма-счетчика GAMMA 5500 counting system производства «BESKMAN» (США) с использованием реагентов УП «ХОП ИБОХ» НАН Беларуси (Республика Беларусь).

Для оценки скорости костного метаболизма в сыворотке крови определялись уровни маркеров костеобразования и костной резорбции: N-MID остеокальцин (ОК),  $\beta$ -СТХ ( $\beta$ -КроссЛапс) методом иммуноферментного электрохемилюминисцентного анализа на иммуноферментной системе MODULAR E 170 производства «Roche Diagnostics» с использованием реагентов «Roche Diagnostics» (Германия).

Исследование паратиреоидного гормона (ПТГ) в сыворотке крови проводилось на иммуноферментном автоматизированном анализаторе AXSYM производства «Abbot» с применением реагентов «Abbot» (США).

Уровни остеопротегерина (OPG), кальцидиола ( $25(OH)D$ ), инсулиноподобного фактора роста – I (ИФР-I) в сыворотке крови исследовались на автоматизированной системе плащечного иммуноферментного анализатора BRIO производства «SEAK» (Италия) с применением реагентов «DRG» (США).

Уровни RANKL (sRANKL) в сыворотке крови исследовались на автоматизированной системе плащечного иммуноферментного анализатора BRIO производства «SEAK» (Италия) с применением реагентов «BIOMEDICA» (Австрия).

Согласно рекомендациям EASD/ADA, 2007 года оценка компенсации углеводного обмена проводилась на основании данных гликированного гемоглобина (HbA1c). Исследование показателей HbA1c выполнялось методом высокоэффективной жидкостной хроматографии на автоматизированном анализаторе

Таблица 1 – Клиническая характеристика выделенных подгрупп пациентов с СД 1-го типа в зависимости от показателей Z-критерия,  $m \pm SD(95\%DI)$  или  $Me(LQ-UQ)$

Параметр	нормМПК, n= 168	Критерий Колмогорова-Смирнова, p	нМПК, n= 42	Критерий Колмогорова-Смирнова, p	ДР
<b>Клинико-анамнестические данные</b>					
Возраст, лет	34,27±8,97(8,1-10,05)	<0,15	30,5±9,85(8,11-12,56)	>0,05	U=2599,5; p=0,008
Пол:					$\chi^2=0,2$ ; p=0,73
- мужчины	66 (39,3)		15 (35,7)		
- женщины	102 (60,7)		27 (64,3)		
Длительность СД 1-го типа, лет	12,0 (8,0-20,0)	<0,05	13,91±6,08 (5,01-7,76)	>0,2	U=3361,5; p=0,64
Возраст манифестации СД 1-го типа, лет	20,43±8,89(8,03-9,95)	>0,2	16,57±8,02(6,6-10,23)	>0,2	p=0,01
Рост, см	170,1±8,63(7,79-9,66)	>0,2	168,03±8,92(7,34-11,37)	>0,2	p=0,17
Масса тела, кг	70,67±13,16(11,89-14,74)	<0,2	66,86±14,71(12,11-18,76)	>0,2	p=0,1
ИМТ, кг/м <sup>2</sup>	23,6(22,0-26,4)	<0,05	23,61±4,61(3,8-5,88)	>0,2	U=2943,5; p=0,1
Суточная доза инсулина, ЕД/сут	48,0(40,0-57,0)	<0,05	47,81±16,08(13,23-20,51)	>0,2	U=3361,5; p=0,64
Невропатия:					F=0,02; p=0,049
- да	140 (83,3)		40 (95,2)		
- нет	28 (16,7)		2 (4,8)		
Ретинопатия:					
- да	127 (75,6):		36 (85,7):		
непролиферативная стадия	55 (32,8)		19 (45,2)		$\chi^2=19,9$ ; p<0,001
пролиферативная стадия	58 (34,5)		6 (14,3)		
- нет	14 (8,3)				
41 (24,4)					
<b>Лабораторные данные</b>					
НВА1с, %	7,4 (7,0-8,6)	<0,01	8,69±0,95 (0,78-1,21)	>0,2	U=1532,0; p<0,001
ICA 2 Screen, ЕД/мл	60,71 (26,59-450,0)	<0,01	179,67±165,49 (115,63-290,42)	>0,2	U=275,1; p=1,0
pСКФ, мл/мин на 1,73 м <sup>2</sup>	79,0±17,52 (15,83-19,62)	>0,2	72,05±17,61 (14,49-22,46)	>0,2	p=0,02
ЩФ, МЕ/л	144,53±45,34 (38,75-54,65)	>0,2	100,73±11,63 (9,55-14,89)	>0,2	p<0,001
Остеокальцин, нг/мл	15,86±7,04 (6,01-8,5)	>0,2	10,7 (9,5-14,44)	>0,05	U=745,0; p=0,049
СТХ (β-кросслапс), пг/мл	0,342±0,22 (0,19-0,27)	>0,15	0,52±0,27 (0,21-0,36)	>0,15	p=0,001
ОРС, пмоль/л	4,09±1,43 (1,21-1,74)	>0,2	5,03±1,26 (1,02-1,66)	<0,15	p=0,002
<b>Инструментальные данные</b>					
МПК (L <sub>1-IV</sub> ), г/см <sup>2</sup>	1,16±0,11 (0,1-0,13)	>0,2	0,96±0,14 (0,12-0,18)	>0,2	p<0,001
МПК (ШБ), г/см <sup>2</sup>	0,93±0,11 (0,1-0,12)	>0,2	0,75±0,12 (0,1-0,15)	>0,2	p<0,001
МПК (ОВ), г/см <sup>2</sup>	0,78±0,13 (0,12-0,15)	>0,2	0,6±0,12 (0,1-0,16)	<0,1	p<0,001
МПК (ОБВ), г/см <sup>2</sup>	0,78±0,12 (0,1-0,13)	>0,2	0,6±0,12 (0,1-0,15)	>0,2	p<0,001
МПК (ПОБ), г/см <sup>2</sup>	0,97±0,12 (0,1-0,13)	>0,2	0,76±0,13 (0,11-0,16)	>0,2	p<0,001
МПК (Всего тела), г/см <sup>2</sup>	1,15±0,07 (0,06-0,09)	>0,2	1,0±0,1 (0,08-0,14)	>0,2	p<0,001

D10 для количественного исследования фракций гемоглобина A1с, A2 и F, производства «BOI-RAD» (США).

Определение скорости клубочковой фильтрации (СКФ) проводилось по формуле MDRD (the Modification of Diet in Renal Disease) для мужчин и женщин [19].

Состояние МПК оценивалось на основании ДРА осевого скелета на денситометре «PRODIGY LUNAR» фирмы General Electric Medical Systems(США), 2004 года выпуска. Рентгеновская нагрузка в одной проекции составляет 0,04 мЗв. Проводилось исследование МПК (BMD-bone mineral density (г/см<sup>2</sup>); Z-критерия (Z-score), T-критерия (T-score) в области поясничного отдела позвоночника (L<sub>1</sub>-L<sub>IV</sub>), и проксимального отдела бедра (шейка бедра (ШБ) – neck, область Варда – upper neck, область большого вертела – trochanter, проксимальный отдел бедра (ПОБ) – total hip). Также исследовалось состояние МПК (г/см<sup>2</sup>) костей кистей обеих рук.

Для количественной оценки МПК у обследованных пациентов с СД 1-го типа и контроля использовался Z-критерий [1-4], с верификацией показателей низкой костной массы при значении Z-критерия менее -2,0.

Статистическая обработка полученных в исследовании результатов производилась с помощью программ Exel for Windows (2000), Statistica 7.0 «StatSoft Inc.» (USA) с предварительной проверкой соответствия рассматриваемых переменных нормальному распределению по критерию Колмогорова-Смирнова. Распределение исследуемого признака считали нормальным при  $p > 0,05$ . К количественным признакам, имеющим распределение, нормальное распределение применяли параметрические методы и использовали t-критерий Стьюдента; признаки, имеющие отличное от нормального распределение – непараметрические методы и использовали U-критерий Манна–Уитни. Для сравнения двух групп по качественному бинарному признаку строили четырехпольные таблицы абсолютных частот и использовали точный критерий Фишера (F) или  $\chi^2$  Пирсона. Для описания взаимосвязи двух количественных признаков использовали коэффициенты корреляции Пирсона (r) при нормальном распределении и Спирмена (rs) при распределении, отличном от нормального [20].

**Результаты и обсуждение.** В исследование включено 210 пациентов с СД 1-го типа, средний возраст обследованных составил 33,5 года; средняя длительность заболевания составила 14 лет (от 2 до 44 лет), возраст манифестации в среднем – 20 лет (у 49% пациентов СД манифестировал в возрасте до 18 лет). Средний уровень HbA1c составил  $8,17 \pm 1,35\%$ .

Для определения факторов риска развития нМПК пациенты с СД 1-го типа были разделены на две подгруппы в зависимости от показателей Z-критерия:

- подгруппа с нормальными значениями МПК (нормМПК) – Z-критерий более -2,0;
- подгруппа с низкими значениями МПК (нМПК) – Z-критерий -2,0 и менее представлена в таблице 1.

Распределение пациентов с СД 1-го типа с учетом данных анкетирования представлено в таблице 2.

Таблица 2 - Распределение пациентов с СД 1-го типа с учетом данных анкетирования

Признак	нормМПК, n= 168	нМПК, n= 42	ДР
Наличие переломов в анамнезе: - да - нет	30 (17,9) 138 (82,1)	9 (21,4) 33 (78,6)	$\chi^2=0,3$ ; $p=0,66$
Наличие переломов у родственников первой линии родства: - да - нет	17 (10,1) 151 (89,9)	6 (14,3) 36 (85,7)	$\chi^2=0,6$ ; $p=0,42$
Наличие гипогликемий: - да - нет	53 (31,5) 115 (68,5)	10 (23,8) 32 (76,2)	$\chi^2=1,6$ ; $p=0,66$
Снижение роста более 4-х см в течение жизни: - да - нет	12 (7,1) 156 (92,9)	2 (4,8) 40 (95,2)	F=0,0; $p=0,74$
Количество падений в течение последнего года - да - нет	11 (6,5) 157 (93,5)	1 (2,4) 41 (97,6)	F=0,01; $p=0,47$
Протезирование зубов: - да - нет	14 (8,3) 154 (91,7)	11 (26,2) 31 (73,8)	F=0,01; $p=0,003$
Курение: - да - нет	30 (17,9) 138 (82,1)	6 (14,3) 36 (85,7)	$\chi^2 =0,3$ ; $p=0,65$
Физическая активность (ходьба), мин/нед: - 420 и более - менее 420	113 (67,3) 55 (32,7)	23 (54,8) 19 (45,2)	$\chi^2 =6,98$ ; $p=0,01$
Пребывание на солнце менее 10 мин/день: - менее - более	142 (84,5) 26 (15,5)	35 (83,3) 7 (16,7)	$\chi^2=0,04$ ; $p=0,82$
Потребление кальция с продуктами питания, мг/сут: - более 1000 - менее 1000	11 (15,2) 61 (84,7)	3 (7,7) 36 (92,3)	F=1,32; $p=0,37$
Прием левотироксина: - да - нет	7 (4,2) 161 (95,8)	1 (2,4) 41 (97,6)	F=0,0; $p=1,0$
Прием ГКС в анамнезе: - да - нет	1 (0,6) 167 (99,4)	1 (2,4) 41 (97,6)	F=0,0; $p=0,36$

Результаты анкетирования свидетельствуют о наличии достоверно (F=0,01;  $p=0,003$ ) большего количества пациентов с протезированием зубов в подгруппе с нМПК – 26,2%, чем с нормальными зна-

Таблица 3. Клинико-анамнестические факторы риска развития нМПК у пациентов с СД 1-го типа

Признак	$\chi^2$	p	ОШ	95% ДИ
Ассоциированные с СД 1-го типа				
рСКФ менее 60 мл/мин на 1,73 м <sup>2</sup>	26,0	<0,001	7,34	4,52-11,9
НвА1с более 7,5%	19,1	<0,001	6,68	2,97-15,01
Наличие пролиферативной ретинопатии	19,9	0,001	4,4	2,59-7,46
Наличие невропатии	3,9	0,049	4,0	1,02-15,68
Возраст манифестации СД 1-го типа менее 18 лет	5,2	0,026	2,23	1,26-3,95
Ассоциированные с ОП				
ЩФ менее 98 МЕ/л	50,4	0,003	7,15	4,75-10,78
Протезирование зубов	10,2	0,003	3,9	2,26-6,74
Остеокальцин менее 13 нг/мл	8,5	0,004	3,83	1,96-7,48
Уровень ОРС более 5,9 пмоль/л	10,7	0,04	3,05	1,83-5,09
Низкая физическая активность менее 420 мин в неделю	6,98	0,012	2,49	1,45-4,26

чениями МПК – 8,3% соответственно. Также отмечено меньшее количество пациентов с рекомендуемым уровнем физической нагрузки в подгруппе с нМПК (54,8% vs 67,3%;  $\chi^2 = 6,98, p = 0,01$ ).

У пациентов с СД 1-го типа рассчитаны ОШ (вероятности развития нМПК у пациента с СД 1-го типа при наличии данного признака) по отношению к подгруппе с нМПК (таблица 3).

Факторы риска, ассоциированные с СД 1-го типа. Вопрос о связи компенсации СД 1-го типа и состоянии МПК широко обсуждается в научной литературе. В последние десятилетия проведены исследования, прицельно изучавшие показатели МПК и степень компенсации диабета (по данным НвА1с), как в одномоментных, так и в проспективных исследованиях. Следует отметить, что анализ подобных исследований свидетельствует о наличии неоднозначных данных. В таблице 4 представлены результаты исследований, подтверждающих наличие тесной ассоциации сниженных показателей МПК и плохого контроля гликемии.

В тоже время имеются и другие исследования, опровергающие наличие связи нМПК с уровнем НвА1с, как основного показателя длительной компенсации СД 1-го типа (таблица 5).

Таблица 4. Результаты исследований, изучавших состояние МПК и ее предикторов у пациентов с СД 1-го типа

Автор, год	Характеристика группы		Метод оценки МПК	Результат
	n (Ж/М)	возраст (длительность СД-1), лет		
К. К. Danielson и соавт., 2009 [5]	75 (75/0)	27,7 (16,1)	ДРА	↓ МПК в области ДР и пяточной кости у женщин с СД-1 в сравнении с 75 Ж контрольной группы. НД ↓ МПК в области ПЗ и ШБ у пациенток с СД-1 в сравнении с контролем. Ж с СД-1 имели ↑ частоту низкой МПК в ДР/пяточной кости (49% vs 31% соответственно) и ↑ количества переломов в течение жизни (37% vs 24% соответственно) в сравнении с контролем. Негативная корреляция между МПК и уровнем НвА1С
A. Rozadilla и соавт., 2000 [6]	88 (43/45)	29 (11)	ДРА	↓ МПК в области ПЗ, но не ШБ. Остеопороз у 3% пациентов с СД-1. Ассоциация ретинопатии с ↓ МПК
M. Munoz-Torres и соавт., 1996 [7]	94 (49/45)	30 (12)	ДРА	↓ МПК в области ПЗ и ШБ; остеопороз у 19% пациентов с СД-1. Ассоциация ретинопатии, нефропатии и курения с ↓ МПК
M. M. Campos Pastor и соавт., 2000 [8]	57 (30/27)	35 (17)	ДРА	Ассоциация ретинопатии и плохого гликемического контроля с высокой частотой остеопении и (или) остеопороза
S. A. Kemink и соавт., 2000 [9]	35 (14/21)	38 (9)	ДРА	↓ МПК в области ПЗ у М с СД-1 и ↓ МПК в области ШБ у Ж с СД-1. Остеопения ассоциирована со снижением ИФР-1 и маркерами костного метаболизма
H. Lunt и соавт., 1998 [10]	99 (99/0)	42 (27)	ДРА	↓ МПК в области ПЗ у 13,1% Ж постменопаузального возраста с СД-1 в сравнении с контролем. НД МПК между пременопаузальными Ж с СД-1 и без. МПК в области ПЗ позитивно коррелировала с приемом контрацептивов, МПК в области ШБ негативно коррелировала с ангиопатией
C. M. Ingberg и соавт., 2004 [11]	38 (20/18)	43 (33)	ДРА	НД МПК в области ПЗ и ШБ между СД-1 и контролем. Негативная корреляция между длительностью СД и МПК в области ПЗ у М с СД-1 и МПК в области ШБ у Ж с СД-1
P. Clausen и соавт., 1997 [12]	35 (0/35)	48 (27)	ДРА	Пациенты с длительным анамнезом СД-1, но без МАУ, имели ↓ МПК в области ШБ в сравнении с пациентами без МАУ и нормальной МПК в областях ПЗ, ШБ, ДР
M. Rix и соавт., 1999 [13]	42 (0/42)	57/56* (28/27*)	ДРА	Пациенты с СД-1 с невропатией имели ↓ МПК в области ПЗ, ШБ и ДР в сравнении с пациентами без невропатии

Таблица 5. Результаты исследований, изучавших состояние МПК и ее предикторов у пациентов с СД 1-го типа

Автор, год	Характеристика группы		Метод оценки МПК	Результат
	n (Ж/М)	возраст (длительность СД-1), лет		
D. J. Hadjidakis и соавт., 2006 [14]	60 (30/30)	32/27** (14,3/10,7)	ДРА	↓ МПК в области ПЗ и ШБ у М с СД-1 по сравнению с 30 М контрольной группы, и ↓ МПК в области ШБ у Ж с СД-1 по сравнению с 30 Ж контроля. % ↓ МПК больше у М, чем у Ж с СД-1. Отсутствует корреляция МПК с HbA1C
P. J. Lopez-Ibarra и соавт., 2001 [15]	32 (10/22)	20-39 (0\$)	ДРА	↓ МПК в области ПЗ и ШБ; остеопения у 44% пациентов с СД-1 на момент постановки диагноза. Отсутствует корреляция МПК с HbA1C
E. J. Hamilton и соавт., 2009 [16]	102 (52/50)	37,9/43,4** (14,4/14,6**)	ДРА	↓ МПК в области ПЗ и проксимального отдела бедра у М с СД-1 в сравнении с 50 М контроля. НД МПК во всех участках скелета у Ж с СД-1 в сравнении с контролем. Отсутствие корреляции между МПК и HbA1c, курением и наличием хронических осложнений. ИМТ – независимый предиктор МПК во всех участках скелета
T. Miazgowski и соавт., 2007 [17]	38 (0/38)	43,6 (21,56)	ДРА	↓ МПК в области ПЗ, но не ШБ у пациентов с СД-1 в сравнении с контролем. НД между индексами с контролем. Отсутствует корреляция между МПК и HbA1C, длительностью СД, наличием хронических осложнений
O. Alexopoulou и соавт., 2006 [18]	42 (0/42)	47 (20)	ДРА	Остеопения выявлена у 40% пациентов с СД-1. Отсутствует корреляция между МПК и HbA1C, длительностью СД, наличием хронических осложнений. Позитивная корреляция между МПК в области ПЗ и возрастом

С помощью корреляционного анализа ( $r_s$  — коэффициент корреляции Спирмена) в нашем исследовании проведена оценка связи уровня HbA1c с клинико-anamnestическими данными и показателями МПК у пациентов с СД 1-го типа (всего проанализировано 123 параметра, в таблице 5.6 приведены данные о наиболее значимых связях) (таблице 6).

Таблица 6. Связь уровня HbA1c с показателями маркеров костного метаболизма и МПК осевого скелета у пациентов с СД 1-го типа

Параметр	Коэффициент Спирмена ( $r_s$ )	p
ОРГ	0,32	0,003
СТХ, пг/мл	0,3	0,004
ЩФ, МЕ/л	- 0,23	0,02
Остеокальцин, нг/мл	-0,27	0,01

Хотя существуют противоречивые данные о связи уровня HbA1c с показателями костного обмена и МПК, нами выявлены некоторые заслуживающие внимания. Так установлено наличие положительной корреляции уровня HbA1c с содержанием ОРГ, а также с показателями маркера костной резорбции (СТХ), в то время как со значениями показателей костеобразования (ЩФ и остеокальцин) отмечена отрицательная корреляция. Полученные данные свидетельствуют о наличии связи гликемического контроля с показателями костного метаболизма. Представляется важной связь уровня HbA1c с содержанием ОРГ, который рассматривается

в качестве одного из предикторов нМПК у пациентов с СД 1-го типа.

При сравнении показателей HbA1c в подгруппах с нормальными и низкими значениями МПК выявлены более высокие показатели HbA1c в группе пациентов с нМПК (7,4 (7,0-8,6) vs 8,69±0,95 (0,78-1,21),  $U=1532,0$ ;  $p<0,001$ ). При расчете ОШ по отношению к группе с нормальными значениями МПК данный показатель составил 6,68(95% ДИ 2,97-15,01).

Таким образом, наличие плохого гликемического контроля (повышение уровня HbA1c более 7,5%), ассоциировано со снижением МПК осевого скелета, и может рассматриваться в качестве одного из предикторов низкой костной массы у пациентов с СД 1-го типа.

Хронические осложнения сахарного диабета 1-го типа. Логичным продолжением поиска предикторов нМПК у пациентов с СД 1-го типа является анализ связи хронических осложнений заболевания с состоянием МПК. Данные ряда исследований свидетельствуют о наличии связи между микро-, макроангиопатии [21] и развитием ОП, а также их возможной роли в качестве предикторов МПК у пациентов с СД 1-го типа.

Обсуждается также связь ретинопатии с диабетасоциированной потерей костной массы, вследствие ограничения физической нагрузки у пациентов с диабетической ретинопатией и, соответственно, снижения мышечной силы. Так в исследовании A. Rozadilla и соавт.[6], у пациентов с СД 1-го типа со средним возрастом 29 лет и длительностью заболевания 11 лет при наличии ретинопатии отмечалось снижение МПК

в области позвоночника, которое не регистрировалось у пациентов без ретинопатии. Следует отметить, что указанные различия не выявлялись после коррекции данных по возрасту и длительности заболевания. В другом исследовании М. М. Campos Pastor и соавт. [8], продемонстрировано повышение риска развития остеопении и ОП у пациентов с диабетической ретинопатией в сравнении с пациентами без таковой (ОР: 3,2).

Р. Clausen и соавт. [12] исследовали связь между МПК и функцией почек у мужчин с СД 1-го типа. В результате установлено, что у пациентов без МАУ показатели МПК были в норме, в то время как выявлено снижение МПК в области ШБ, области Варда и большого вертела у пациентов с МАУ.

В исследовании V. Rigalleau и соавт. [22] наблюдавшими за пациентами с диабетом (СД 1-го и 2-го типа) и ХБП на протяжении 2-х лет, сделан вывод о наличии низкой костной массы и ее дальнейшем снижении преимущественной в области ШБ у данной категории пациентов. Среди механизмов обуславливающих ускорение потерь костной массы у пациентов с нарушением функции почек рассматривается повышение активности процессов костной резорбции. Так в исследовании P.L. Selby и соавт. [23] установлено повышение экскреции гидроксипролина у пациентов с МАУ. Более того у пациентов с СД 1-го типа и 5 стадией ХБП отмечается высокий риск дефицита витамина Д [24], уровни которого позитивно коррелируют с показателями МПК. На более поздних стадиях ХБП тесно ассоциирована с развитием почечной остеодистрофии [25,26], в тоже время широко дискутируется информативность исследования МПК осевого скелета для выявления нарушений костной плотности и назначения антирезорбтивной терапии.

У пациентов с СД 1-го типа М. Rix и соавт. [13] продемонстрировали, что периферическая является независимым фактором риска нМПК как пораженной конечности, так и снижения МПК осевого скелета. Авторы предположили наличие системных эффектов периферической невропатии на костный метаболизм, либо факторов связанных с периферической невропатией, например, микроангиопатии. В Шведском популяционном исследовании [27] установлено, что у пациентов с неврологическими осложнениями СД 1-го типа ОШ стандартизованного показателя госпитализации составило 32,6 (95% ДИ 22,3-46,0) по отношению к общепопуляционному; в тоже время у пациентов без неврологических осложнений указанный показатель был 4,6 (95% ДИ 3,3-6,4).

В проведенном нами исследовании при сравнении двух подгрупп пациентов с СД 1-го типа с нормальными и низкими значениями МПК выявлено достоверно большее количество пациентов с невропатией (95,2% vs 83,3%;  $F=0,02$ ;  $p=0,049$ ), ретинопатией (85,7% vs 75,6%;  $\chi^2=19,9$ ;  $p<0,001$ ) и пролиферативной стадией ретинопатии (28,9% vs 8,3%;  $\chi^2=12,69$ ;  $p<0,001$ ) в под-

группе с нМПК. Также отмечены достоверно более низкие значения рСКФ у пациентов с нМПК ( $72,05\pm 17,61$  vs  $79,0\pm 17,52$  мл/мин на  $1,73$  м<sup>2</sup>;  $p=0,02$ ).

При расчете ОШ развития нМПК у пациентов с СД 1-го типа при наличии рСКФ менее 60 мл/мин на  $1,73$  м<sup>2</sup> составляет 7,34 (95% ДИ 4,52-11,9); при наличии пролиферативной стадии ретинопатии – 4,4 (95% ДИ 2,59-7,46); при наличии невропатии – 4,0 (95% ДИ 1,02-15,68).

Таким образом, наличие рСКФ менее 60 мл/мин на  $1,73$  м<sup>2</sup>, пролиферативной стадии ретинопатии, периферической невропатии независимо ассоциированы со снижением МПК осевого скелета, и могут рассматриваться в качестве предикторов низкой костной массы у пациентов с СД 1-го типа.

Возраст манифестации. В проспективном исследовании L.J. Moye-Mileur и соавт. [28,29] установлено наличие сниженных значений МПК и размеров костей у подростков с СД 1-го типа, несмотря на наличие нормальных показателей роста и полового созревания. Кроме того, несмотря на наступление пубертата при СД 1-го типа отмечены более низкие показатели пика костной массы и отрицательная корреляция МПК с уровнем HbA1c. Дефицит накопления костной массы в период пубертата рассматривается в качестве одного из возможных механизмов, оказывающих значимую роль в формировании низкой костной массы у пациентов с СД 1-го типа.

Кроме того, выявление сниженных значений МПК у пациентов с вновь выявленным СД 1-го типа в сравнении с контролем, свидетельствует о наличии других причин, оказывающих воздействие на костный метаболизм в период формирования пика костной массы. В частности, обсуждается роль аутоиммунных и воспалительных механизмов имеющих место до развития специфических симптомов, ассоциированных с диабетом [21].

С помощью корреляционного анализа ( $r_s$  — коэффициент корреляции Спирмена) в нашем исследовании проведена оценка связи возраста манифестации СД 1-го типа с клинико-anamnestическими данными и показателями МПК у пациентов с СД 1-го типа (всего проанализировано 123 параметра, в таблице 7 приведены данные о наиболее значимых связях).

**Таблица 7. Связь возраста манифестации СД 1-го типа с показателями маркеров костного метаболизма и МПК осевого скелета**

Параметр	Коэффициент Спирмена ( $r_s$ )	p
ВУА	0,5	0,03
МПК левой кисти	0,5	<0,001
МПК правой кисти	0,45	0,002
Z-критерий (ПОБ)	0,21	0,002
ОРГ	0,26	0,013
СТх	-0,3	0,003

Хотя можно было предполагать наличие связи только с показателями МПК осевого скелета, нами также выявлена положительная корреляция возраста манифестации с показателями костной массы периферического скелета (кистей и пяточной кости). Так установлено наличие положительной корреляции возраста манифестации с содержанием OPG. В то время как со значениями показателя костной резорбции (СТХ) отмечена отрицательная корреляция. Полученные данные свидетельствуют о наличии связи возраста манифестации с показателями МПК осевого и периферического скелета, а также маркерами костного метаболизма.

Результаты сравнения двух выделенных подгрупп с учетом Z-критерия, свидетельствуют о том, что у пациентов с низкими значениями МПК осевого скелета отмечен более ранний возраст манифестации СД 1-го типа ( $16,57 \pm 8,02$  vs  $20,43 \pm 8,89$  лет;  $p=0,01$ ). Кроме того, ОШ развития нМПК у пациентов с манифестацией СД 1-го типа менее 18 лет составляет 2,23 (95% ДИ 1,26-3,95).

Следовательно, манифестация СД 1-го типа в возрасте младше 18 лет может рассматриваться в качестве фактора риска развития низкой костной массы у данной категории пациентов.

Таким образом, проведенный сравнительный анализ позволил выделить и стратифицировать наиболее значимые из известных факторов риска нМПК, ассоциированных с СД 1-го типа (в порядке убывания значимости): 1) рСКФ менее 60 мл/мин на  $1,73 \text{ м}^2$ ; 2) НВА1с более 7,5%; 3) наличие пролиферативной ретинопатии; 4) наличие невропатии; 5) возраст манифестации СД 1-го типа менее 18 лет.

## Литература

1. *Руководство по остеопорозу* / Л.И. Алексеева [и др.]; под общ. ред. Л.И. Беневоленской. – М.: БИНОМ. Лаборатория знаний, 2003. – 524 с.
2. Kanis, J.A. on behalf of the World Health Organization Scientific Group (2007). Assessment of osteoporosis at the primary health care level. Technical Report. World Health Organization Collaborating Center for Metabolic Bone Diseases, University of Sheffield, UK. – Printed by the University of Sheffield, 2007. – 287 p.
3. *Harrison's Principles of Internal Medicine*. Chapter: Osteoporosis / L. Kasper [et al.] – McGraw-Hill, 2005. – 1452 p.
4. *Клинические рекомендации. Остеопороз. Диагностика, профилактика и лечение* / Л.И. Беневоленская [и др.]; под общ. ред. Л.И. Беневоленской, О.М. Лесняк. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2005. – 176 с.
5. Danielson, K.K. Poor Glycemic control is associated with low BMD detected in premenopausal women with type 1 diabetes / K.K. Danielson [et al.] // *Osteoporos. Int.* – 2009. – №6, Vol. 20. – P. 923–933.
6. Rozadilla, A. Bone mineral density in patients with type 1 diabetes mellitus / A. Rozadilla [et al.] // *Joint Bone Spine.* – 2000. – №7. – P.215–218.
7. Munoz-Torres, M. Bone mineral density measured by dual X-ray absorptiometry in Spanish patients with insulindependent diabetes mellitus / Munoz-Torres [et al.] // *Calcif. Tissue. Int.* – 1996. – №58. – P. 316–319.
8. Campos, P.M.M. Intensive insulin therapy and bone mineral density in type 1 diabetes mellitus: A prospective study / P.M.M. Campos [et al.] // *Osteoporos. Int.* – 2000. – №11ю – P.455–459.
9. Kemink, S.A. Osteopenia in insulin-dependent diabetes mellitus; prevalence and aspects of pathophysiology / S.A. Kemink [et al.] // *J Endocrinol Invest.* – 2000. – Vol.23, №5 – P.295–303.
10. Lunt, H. A population-based study of bone mineral density in women with longstanding type 1 (insulin-dependent) diabetes / H. Lunt [et al.] // *Diabetes Res. Clin. Pract.* – 1998. – №40. – P.31–38.
11. Ingberg, C.M. Body composition and bone mineral density in long-standing type 1 diabetes / C.M. Ingberg [et al.] // *J. Intern. Med.* – 2004. – №255. – P.392–398.
12. Clausen, P. Microalbuminuria as an early indicator of osteopenia in male insulindependent diabetic patients / P. Clausen [et al.] // *Diabet. Med.* – 1997. – №14. – P.1038–1043.
13. Rix, M. Impact of peripheral neuropathy on bone density in patients with type 1 diabetes / M. Rix, H. Andreassen, P. Eskilsen // *Diabetes Care.* – 1999. – Vol.22 – P.827–831.
14. Hadjidakis, D.J. Bone mineral density of both genders in Type 1 diabetes according to bone composition / D.J. Hadjidakis [et al.] // *J. Diabetes Complications.* – 2006. – №20. – P.302–307.
15. Lopez-Ibarra, P.J. Bone mineral density at time of clinical diagnosis of adult onset type 1 diabetes mellitus / P.J. Lopez-Ibarra [et al.] // *Endocr. Pract.* – 2001. – №7. – P.346–351.
16. Hamilton, E.J. Prevalence and predictors of osteopenia and osteoporosis in adults with Type 1 diabetes / E.J. Hamilton [et al.] // *Diabetic Medicine.* – 2009. – №26. – P.45–52.
17. Miazgowski, T. Bone mineral density and hip structural analysis in type 1 diabetic men / T. Miazgowski [et al.] // *European Journal of Endocrinology.* – 2007. – №156. – P.123–127.
18. Alexopoulou, O. Bone density and markers of bone remodeling in type 1 male diabetic patients / O. Alexopoulou [et al.] // *Diabetes Metab.* – 2006. – Vol.32, №5, Pt 1 – P.453–458.
19. Levey, A.S. A new equation to estimate glomerular filtration rate. / A.S. Levey, L.A. Stevens, C.H. Schmid [et al.] *CKD-EPI (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration)* // *Ann Intern Med.* – 2009. – N150, Suppl. 9. – P.604-12.
20. Реброва, О.Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ STATISTICA. – М., МедиаСфера, 2002. – 312 с.
21. Rakel, A. Osteoporosis among patients with type 1 and type 2 diabetes / A. Rakel, o. Sheehy, E. Rhahme, J. LeLorier // *Diabetes and Metabolism.* – 2008. – №34. – P. 193-205.
22. Rigalleau, V. Bone loss in diabetic patients with chronic kidney disease / V. Rigalleau [et al.] // *Diab. Med.* – 2007. – № 24. – P.91–93.
23. Selby, P.L. Hydroxyproline excretion is increased in diabetes mellitus and related to the presence of microalbuminuria / P.L. Selby, P.A. Shearing, S.M. Marshall // *Diabet. Med.* – 1995. – №3, Vol.12. – P.240-243.
24. Selby, P.L. Hydroxyproline excretion is increased in diabetes mellitus and related to the presence of microalbuminuria / P.L. Selby, P.A. Shearing, S.M. Marshall // *Diabet. Med.* – 1995. – №3, Vol.12. – P. 240-243.
25. Pei, Y. Renal osteodystrophy in diabetic patients / Y. Pei [et al.] // *Kidney Int.* – 1993. – №1, Vol44. – P.159-164.
26. Yamaguchi, T. Retrospective study on the usefulness of radius and lumbar bone density in the separation of hemodialysis patients with fractures from those without fractures / T. Yamaguchi [et al.] // *Bone.* – 1996. – №5, Vol.19. – P.549-555.
27. Miao, J. Elevated hip fracture risk in type 1 diabetic patients: a population-based cohort study in Sweden / J. Miao [et al.] // *Diabetes Care.* – 2005. – №12, Vol. 28. – P.2850-2855.
28. Moyer-Mileur, L.J. IGF-1 and IGF-binding proteins and bone mass, geometry and strength: relation to metabolic control in adolescent girls with type 1 diabetes / L.J. Moyer-Mileur, H. Slater, K.C. Jordan, M.A.-J. Murray // *Bone Miner. Res.* – 2008. – №23. – P.1884-1891.
29. Moyer-Mileur, L.J. Bone mineral acquisition in adolescents with type 1 diabetes / L.J. Moyer-Mileur [et al.] // *The Journal of Pediatrics* – 2004. – №145. – P.662-669.

Поступила 24.09.2012 г.