

*А. П. Шепелькевич*

## **СОСТОЯНИЕ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ФОСФОРНО-КАЛЬЦИЕВОГО ОБМЕНА У ПАЦИЕНТОВ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 1-ГО ТИПА**

*УО «Белорусский государственный медицинский университет»*

---

*Собственные исследования по изучению показателей фосфорно-кальциевого обмена и костного метаболизма у пациентов с сахарным диабетом 1-го типа представлены в статье. Обследовано 210 пациентов с СД 1-го типа и 77 человек контрольной группы. С учетом ОШ и 95% ДИ наиболее высокий риск развития нМПК у пациентов с СД 1-го типа выявлен в области ПОБ: ОШ=6,74 (95% ДИ 6,00-7,57) и ШБ: ОШ=5,5 (95% ДИ 34,88-6,28), в тоже время не выявлено повышение риска развития нМПК в области позвоночника (12,4%; в контрольной группе – 6,5%,  $\chi^2=2,03$ ;  $p=0,2$ ). Гипокальциемия выявлена у 50,6% пациентов с СД 1-го типа. У пациентов с СД 1-го типа повышенные значения ПТГ выявлены в 55,3%, тогда как в контрольной группе – в 8% ( $\chi^2=29,95$ ;  $p<0,001$ ). У пациентов с СД 1-го типа выявлены достоверно более низкие значения содержания кальцидиола в сыворотке кро-*

ви ( $47,23 \pm 22,35$  ( $19,78-25,68$ ) vs  $78,19 \pm 23,94$  ( $20,26-29,25$ );  $p < 0,001$ ), кроме того отмечено достоверно ( $\chi^2 = 23,9$ ;  $p < 0,001$ ) большее количество лиц со сниженными менее  $50$  нмоль/л значениями витамина Д –  $55,7\%$  в сравнении с контрольной группой –  $11,9\%$ . Установлено наличие гендерных различий в содержании кальциола с достоверно более высокими показателями у мужчин, чем у женщин ( $53,25 \pm 21,55$  ( $17,97-26,93$ ) vs  $42,77 \pm 22,03$  ( $18,81-26,59$ );  $p = 0,012$ ).

**Ключевые слова:** сахарный диабет 1-го типа, костные маркеры, минеральная плотность кости, кальцидиол, витамин Д.

**A.P. Shepelkevich**

**CONDITION OF INDICATORS OF A PHOSPHORUS-CALCIUM EXCHANGE AT PATIENTS WITH DIABETES OF THE 1ST TYPE**

*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 in article. 210 patients with SD of the 1st type and 77 people of control group are surveyed.*

**Key words:** diabetes of the 1st type, bone markers, mineral density of a bone, кальцидиол, витамин Д.

Данные ряда исследований свидетельствуют о наличии нарушений показателей фосфорно-кальциевого обмена у пациентов с СД 1-го типа в виде умеренной гипокальциемии, гиперкальциурии [1–4]. Отмечена связь данных изменений с длительностью заболевания и декомпенсацией. Кроме того, выявлено повышение секреции кальций-регулирующих гормонов – ПТГ, кальцитонина [1,2–5]. Неоднозначны данные о содержании кальцидиола и его связи с показателями фосфорно-кальциевого обмена и костного метаболизма у пациентов с СД 1-го типа [6–15].

В физиологических условиях суточная потребность в витамине Д варьирует от  $400$  ( $10$  мкг/сут) МЕ у детей до  $800$  ( $20$  мкг/сут) МЕ у пожилых людей [16,17,18]. Дефицит витамина Д обусловлен преимущественно снижением его образования и нарушением его рецепции. Следствием дефицита витамина Д является снижение уровня абсорбции и уровня ионизированного кальция, а также возможно повышение уровня ПТГ в сыворотке крови (вторичный гиперпаратиреоз), нарушение процессов ремоделирования и минерализации костной ткани [16–18].

Для оценки состояния витамина Д используется определение в сыворотке крови наиболее стабильной формы витамина Д –  $25(\text{OH})\text{D}$  (кальцидиола) [16].

Цель исследования заключалась в изучении содержания витамина Д у пациентов с сахарным диабетом (СД) 1-го типа и его возможной ассоциации с состоянием минеральной плотности кости (МПК) осевого скелета.

**Материалы и методы.** Рандомизированное контролируемое одномоментное исследование проведено на базе отделения эндокринологии УЗ «1-я 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  $3$  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-го 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 «Corma» (Польша).

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

Уровни  $25(\text{OH})\text{D}$  (кальцидиол) исследовались в сыворотке крови на автоматизированной системе

плащечного иммуноферментного анализатора BRIO производства «SEAK» (Италия) с применением реагентов «DRG» (США).

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

Согласно рекомендации 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 D10 для количественного исследования фракций гемоглобина A1c, 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>4</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 [20,21] 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 [22].

#### Результаты и их обсуждение

Клиническая характеристика пациентов с СД 1-го типа и группы контроля, включенных в исследование, представлена в таблице 1:

Отмечено повышение уровней диабетассоциированных антител (GAD, ICA, IIA) у обследованных

Таблица 1. Клиническая характеристика, обследованных пациентов с СД 1-го типа и группы контроля,  $m \pm SD(95\%DI)$  или  $Me(LQ-UQ)$

Параметр	СД 1-го типа, n= 210	Критерий Колмогорова-Смирнова, p	Группа контроля, n= 77	Критерий Колмогорова-Смирнова, p	ДР
Клинико-anamnestические данные					
Возраст, лет	32,0 (26,0-43,0)	<0,05	34,63±6,9 (5,96-8,2)	>0,2	U=7932,0; p=0,81
Пол: - мужчины - женщины	81 (38,6) 129 (61,4)		30 (39,0) 47 (61,0)		$\chi^2=0,004$ ; p=1,0
Длительность СД 1-го типа, лет	12,0 (8,0-20,0)	<0,05	--	--	--
Возраст манифестации СД 1-го типа, лет	19,65±8,84 (8,07-9,78)	<0,2	--	--	--
Рост, см	169,67±8,7 (7,94-9,63)	>0,2	170,16±8,35 (7,21-9,92)	>0,2	p=0,67
Масса тела, кг	69,91±13,53 (12,35-14,97)	<0,2	72,4±12,46 (10,75-14,81)	>0,2	p=0,16
ИМТ, кг/м <sup>2</sup>	23,4 (21,4-26,4)	<0,05	24,97±3,72 (3,21-4,42)	>0,2	U=6981,5; p=0,08
Доза короткого инсулина, ЕД/сут	24,0 (20,0-30,0)	<0,05	--	--	--
Доза продленного инсулина, ЕД/сут	24,0 (17,0-30,0)	<0,05	--	--	--
Суточная доза инсулина, ЕД/сут	48,0 (40,0-58,0)	<0,01	--	--	--

Параметр	СД 1-го типа, n= 210	Критерий Колмогорова-Смирнова, р	Группа контроля, n= 77	Критерий Колмогорова-Смирнова, р	ДР
Невропатия: - да - нет	180 (85,7) 30 (14,3)		- -		
Ретинопатия: - да непролиферативная стадия препролиферативная стадия пролиферативная стадия - нет	163 (77,6): 74 (35,2) 63 (30,0) 26 (12,4) 47 (22,4)		- - - - -		
<b>Лабораторные данные</b>					
НвА1с, %	7,9 (7,1-8,9)	<0,01	4,76±0,37 (0,3-0,49)	<0,1	U=0,0; p<0,001
ICA 2 Screen, ЕД/мл	65,16 (27,38-414,34)	<0,01	6,12±2,02 (1,59-2,77)	>0,2	U=102,5; p<0,001
рСКФ, мл/мин на 1,73 м <sup>2</sup>	77,61±17,72 (16,17-19,6)	>0,2	87,9±16,2 (13,98-19,26)	>0,2	p<0,001
Саобщ, ммоль/л	2,28±0,18 (0,16-0,21)	>0,2	2,46±0,25 (0,2-0,35)	>0,2	p<0,001
Са2+, ммоль/л	1,08±0,11 (0,1-0,13)	>0,2	1,2±0,1 (0,08-0,13)	>0,2	p<0,001
Рнеорг., ммоль/л	1,09±0,14 (0,12-0,17)	>0,2	1,01 (0,89-1,14)	<0,05	U=666,5; p=0,11
ЩФ, МЕ/л	120,5 (98,0-151,0)	<0,05	146,36±21,9 (17,1-30,46)	>0,2	U=778,5; p<0,001
ИФР-I, нг/мл	105,74±32,23 (26,97-40,07)	>0,2	120,77±23,27 (18,53-31,28)	>0,2	0,03
25(ОН)D3, нмоль/л	47,23±22,35 (19,78-25,68)	>0,2	78,19±23,94 (20,26-29,25)	>0,2	p<0,001
ПТГ, пг/мл	68,3±22,2 (19,29-26,15)	>0,2	41,79±15,8 (13,22-19,64)	>0,2	p<0,001
<b>Инструментальные данные</b>					
МПК (LI-LIV), г/см <sup>2</sup>	1,12±0,14 (0,13-0,16)	>0,2	1,18±0,11 (0,09-0,13)	>0,2	p=0,001
Z-критерий (LI-LIV)	-0,67±1,08 (0,98-1,19)	<0,1	-0,36±0,86 (0,75-1,03)	>0,2	p=0,02
МПК (ШБ), г/см <sup>2</sup>	0,9±0,13 (0,12-0,15)	>0,2	0,97±0,1 (0,08-0,11)	>0,2	p<0,001
Z-критерий (ШБ)	-0,79±1,01 (0,92-1,12)	>0,2	-0,32±0,84 (0,73-1,0)	>0,2	p<0,001
МПК (ОВ), г/см <sup>2</sup>	0,74±0,14 (0,13-0,16)	>0,2	0,8±0,11 (0,1-0,13)	>0,2	p=0,002
Z-критерий (ОВ)	-0,72±1,06 (0,97-1,17)	>0,2	-0,49±0,88 (0,76-1,04)	>0,2	p=0,1
МПК (ОБВ), г/см <sup>2</sup>	1,12±0,14 (0,12-0,15)	>0,2	0,82±0,1 (0,09-0,12)	>0,2	p<0,001
Z-критерий (ОБВ)	-0,88±1,13 (1,04-1,25)	>0,2	-0,41±0,9 (0,78-1,07)	>0,2	p=0,001
МПК (ПОБ), г/см <sup>2</sup>	0,93±0,15 (0,13-0,16)	>0,2	1,02±0,1 (0,12-0,15)	>0,2	p<0,001
Z-критерий (ПОБ)	-0,76±1,11 (1,02-1,23)	>0,2	-0,16±0,88 (0,76-1,04)	>0,2	p<0,001
МПК (Всего тела), г/см <sup>2</sup>	1,12±0,1 (0,09-0,11)	>0,2	1,17±0,09 (0,08-0,11)	>0,2	p=0,001
Z-критерий (Всего тела)	-0,48±1,04 (0,93-1,2)	>0,2	-0,14±0,89 (0,76-1,06)	>0,2	p=0,02

пациентов с диабетом, что подтверждает наличие аутоиммунного компонента в развитии заболевания.

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 НвА1с составил 8,17±1,35%.

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

Данные анкетирования свидетельствуют о наличии достоверно ( $\chi^2=4,95$ ;  $p=0,03$ ) большего количества

**Таблица 2. Распределение пациентов с СД 1-го типа и группы контроля с учетом данных анкетирования**

Признак	СД 1-го типа, n=210	Группа контроля, n=77	ДР
Наличие переломов в анамнезе: - да - нет	39 (18,6) 171 (81,4)	6 (7,8) 71 (92,2)	$\chi^2=4,95$ ; $p=0,03$
Наличие переломов у родственников первой линии родства: - да - нет	23 (10,9) 187 (89,1)	3 (3,9) 74 (96,1)	$F=0,01$ ; $p=0,1$
Снижение роста более 4-х см в течение жизни: - да - нет	14 (6,7) 196 (93,3)	4 (5,2) 73 (94,8)	$\chi^2=0,21$ ; $p=0,79$
Количество падений в течение последнего года - да - нет	12 (5,7) 198 (94,3)	4 (5,2) 73 (94,8)	$\chi^2=2,34$ ; $p=1,0$
Протезирование зубов: - да - нет	25 (11,9) 185 (88,1)	3 (3,9) 74 (96,1)	$F=0,01$ ; $p=0,04$
Курение: - да - нет	36 (17,1) 174 (82,9)	7 (9,1) 70 (90,9)	$\chi^2=2,9$ ; $p=0,1$
Физическая активность (ходьба), мин/нед: - 420 и более - менее 420	132 (62,9) 78 (37,1)	57 (74,0) 20 (26,0)	$\chi^2=3,1$ ; $p=0,09$
Пребывание на солнце менее 10 мин/день: - да - нет	33 (15,7) 177 (84,3)	11 (14,3) 66 (85,7)	$\chi^2=0,1$ ; $p=0,85$
Потребление кальция с продуктами питания, мг/сут: - более 1000 - менее 1000	14 (12,6) 97 (87,4)	12 (26,7) 33 (73,3)	$\chi^2=4,6$ ; $p=0,06$
Прием левотиросина: - да - нет	8 (3,8) 202 (96,2)	2 (2,6) 75 (97,4)	$F=0,001$ ; $p=1,0$
Прием ГКС в анамнезе: - да - нет	2 (0,9) 208 (99,1)	0 (0) 77 (100,0)	$F=0,03$ ; $p=1,0$

лиц с переломами в анамнезе среди пациентов с СД 1-го типа (18,6%), чем в контрольной группе (7,8%). Кроме того, у большего количества пациентов с диабетом проведено протезирование зубов: 11,9% и 3,9% ( $F=0,01$ ;  $p=0,04$ ).

Следует отметить низкое потребление кальция с продуктами питания в обеих группах пациентов, только 26,7% человек контрольной группы и 12,6% пациентов с диабетом употребляли с пищей достаточное количество кальция. На основании результатов анкетирования также установлено, что только 14,3% лиц контрольной группы и 15,3% пациентов с СД 1-го типа подтверждают факт пребывания на солнце более 10 минут в день. Рекомендуемое экспертами IOF [23] уровни физической активности отмечались у 62,9% пациентов с СД 1-го типа и 74% группы контроля.

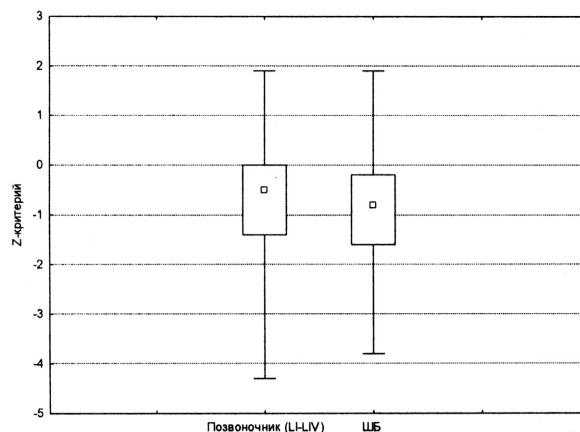
Таким образом, результаты анкетирования свидетельствуют о наличии низкого потребления кальция с продуктами питания, пребывания на солнце менее 10 минут в день, как у пациентов с СД 1-го типа, так и в контрольной группе. Установлено наличие большего количества лиц с переломами в анамнезе и протезирования зубов среди пациентов с СД 1-го типа.

Состояния МПК осевого скелета. Среди обследованных 210 пациентов с СД 1-го типа отмечено достоверное снижение показателей МПК (Всего тела), в области позвоночника (L1-LIV), ШБ и ПОБ в сравнении с контрольной группой (таблица 1).

При сравнении показателей МПК (Z-критерий) в области позвоночника с аналогичными показателями в области ШБ и ПОБ выявлено достоверно более низкие значения в области ШБ (рисунки 1,2) у пациентов с СД 1-го типа.

Низкая костная масса выявлена у 20% обследованных пациентов с СД 1-го типа. Установлено наличие нМПК в области ШБ ( $F=0,02$ ;  $p=0,008$ ), ПОБ ( $F=0,003$ ;  $p=0,002$ ), в любой обследованной области осевого скелета ( $\chi^2=6,03$ ;  $p=0,01$ ) у достоверно большего количества лиц с СД 1-го типа, чем в контрольной группе.

У пациентов с СД 1-го типа рассчитаны отношения шансов (ОШ) – вероятность развития нМПК в различных обследованных областях осевого скелета по



**Рисунок 1. Показатели МПК (Z-критерий) в области позвоночника и ШБ у пациентов с СД 1-го типа ( $W=8063,5$ ;  $p=0,046$ )**

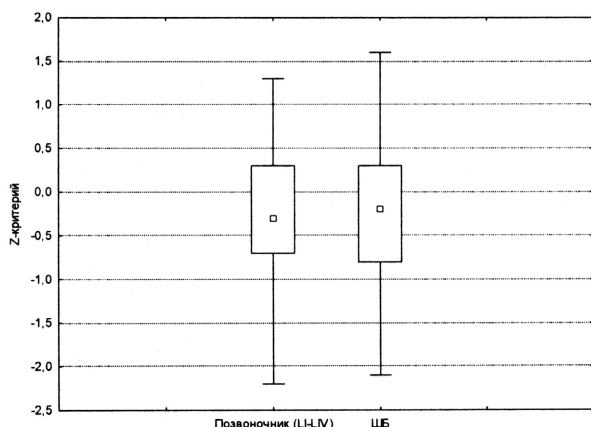


Рисунок 2. Показатели МПК (Z-критерий) в области позвоночника и ШБ в группе контроля (W=1289,0; p=0,74)

отношению к контрольной группе (таблица 3).

Таблица 3. Риск развития нМПК у пациентов с СД 1-го типа

Признак	$\chi^2$	p	ОШ	95% ДИ
нМПК (ПОБ), n=210	8,6	0,002	6,74	6,00-7,57
нМПК (ШБ), n=210	6,5	0,008	5,53	4,88-6,28
нМПК (любая область), n=210	6,1	0,01	2,96	2,58-3,39

С учетом ОШ и 95% ДИ наиболее высок риск развития нМПК у пациентов с СД 1-го типа в области ПОБ – ОШ=6,74 (95%ДИ 6,00-7,57) и ШБ – ОШ=5,5 (95% ДИ 34,88-6,28), в тоже время не выявлено повышение риска развития нМПК в области позвоночника (12,4%; в контрольной группе – 6,5%,  $\chi^2=2,03$ ; p=0,2).

Показатели фосфорно-кальциевого обмена. Среди обследованных нами пациентов с СД 1-готипа отмечено достоверное снижение содержания общего и ионизированного кальция, кальцидиола в сыворотки крови, в тоже время выявлено увеличение уровня ПТГ в сравнении с контрольной группой (таблица 1).

Распределение пациентов с СД 1-го типа и группы контроля с учетом данных лабораторных параметров, характеризующих фосфорно-кальциевый обмен, представлено в таблице 4.

Таблица 4. Распределение пациентов с СД 1-го типа и группы контроля с учетом данных лабораторных параметров, характеризующих фосфорно-кальциевый обмен, абс. (%)

Параметр	СД 1-го типа	Контроль-ная группа	ДР
Ca <sub>общ.</sub> , ммоль/л:			
- 2,2 и более	71 (67,6)	39 (90,7)	$\chi^2=8,5$ ; p=0,003
- менее 2,2	34 (32,4)	4 (9,3)	

Параметр	СД 1-го типа	Контроль-ная группа	ДР
Ca <sup>2+</sup> , ммоль/л:			
- менее 1,1	45 (50,6)	4 (12,1)	$\chi^2=14,8$ ; p<0,001
- 1,1 и более	44 (49,4)	29 (87,9)	
ПТГ, пг/мл:			
- 65 и более	47 (55,3)	4 (8,0)	$\chi^2=29,95$ ; p<0,001
- менее 65	38 (44,7)	46 (92,0)	

Среди обследованных пациентов с СД 1-го типа отмечено достоверное снижение уровней общего и ионизированного кальция, а также количества пациентов с низкими значениями указанных параметров. Гипокальциемия выявлена у 50,6% пациентов с СД 1-го типа. У пациентов с СД 1-го типа повышенные значения ПТГ выявлены в 55,3%, тогда как в контрольной группе – в 8% ( $\chi^2=29,95$ ; p<0,001).

Содержание витамина Д. Регуляция кальциевого гомеостаза – одна из основных и наиболее подробно изученных функций, реализация, которой осуществляется главным образом на уровне трёх органов мишеней – кишечника, почек и скелетной системы [6,14,16-18]. Кроме того, действие кальцитриола проявляется во влиянии на дифференцировку и пролиферацию клеток скелетных мышц, а так же в реализации кальцийзависимых механизмов, являющихся одними из центральных в процессе мышечного сокращения.

В физиологических условиях суточная потребность в витамине Д варьирует от 400 (10 мкг/сут) МЕ у детей до 800 (20 мкг/сут) МЕ у пожилых людей [16]. Дефицит витамина Д обусловлен преимущественно снижением его образования и нарушением его рецепции. Следствием дефицита витамина Д является снижение уровня абсорбции и уровня ионизированного кальция, а также возможно повышение уровня ПТГ в сыворотке крови (вторичный гиперпаратиреоз), нарушение процессов ремоделирования и минерализации костной ткани.

Среди обследованных пациентов отмечено достоверное снижение содержания кальцидиола в сыворотке крови у пациентов с СД 1-го типа по сравнению с контрольной группой (таблица 1).

Для оценки состояния витамина Д используется определение в сыворотки крови наиболее стабильной формы витамина Д – 25(OH)D (кальцидиола) [16]. Исторически сформулированы количественные критерии для оценки степени снижения уровня витамина Д [6-14]:

■ Д-гиповитаминоз определяется при концентрации 25(OH)D<sub>3</sub> в сыворотке крови менее 30 нг/мл (75 нмоль/л),

■ Д-витаминная недостаточность – при уровне 20 нг/мл (50 нмоль/л),

■ Д-дефицит – при уровне менее 10 нг/мл (25 нмоль/л).

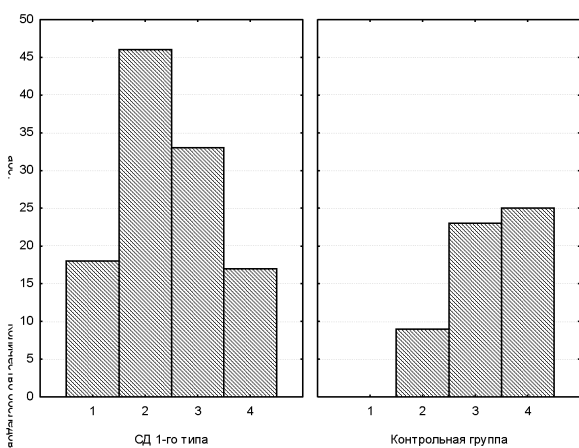
В 2011 году экспертами Endocrine Society Clinical Practice [16] для выявления дефицита витамина Д

рекомендовано учитывать значения кальцидиола в сыворотке крови менее 20 нг/мл или 50 нмоль/л.

Количественные критерии оценки уровня витамина Д у обследованных пациентов с СД 1-го типа и контрольной группы приведены в таблице 5 (рисунок 3).

**Таблица 5. Распределение пациентов с СД 1-го тип и лиц контрольной группы в зависимости от содержания 25(OH)D<sub>3</sub>, абс. (%)**

Группа	Показатели 25(OH)D <sub>3</sub>			
	норма	гиповита- миноз	недоста- точность	дефицит
СД 1-го типа, n=115	17 (14,9)	33 (28,9)	46 (40,4)	18 (15,8)
Контроль- ная, n=42	25 (43,9)	23 (40,3)	9 (15,8)	0 (0)
ДР	$\chi^2=30,6; p<0,001$			



**Рисунок 3. Распределение обследованных лиц в зависимости от содержания 25(OH)D<sub>3</sub>**

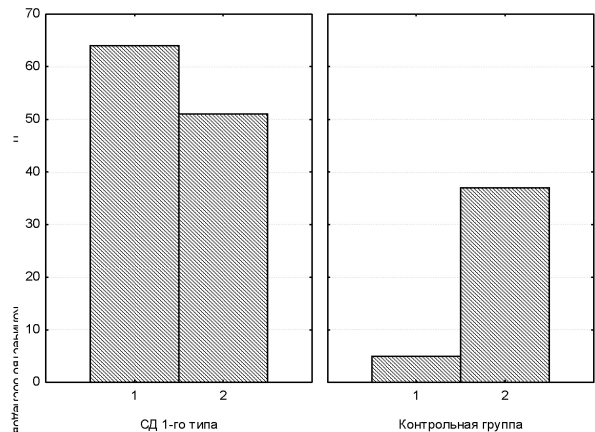
Согласно критерию  $\chi^2$  Пирсона отмечена достоверно ( $p<0,001$ ) более высокая частота встречаемости дефицита витамина Д (менее 50 нмоль/л) у пациентов с СД 1-го типа в сравнении с контролем (таблица 6, рисунок 4).

**Таблица 6. Распределение пациентов с СД 1-го типа и группы контроля с учетом показателей 25(OH) D<sub>3</sub> менее 50 нмоль/л, абс. (%)**

Параметр	СД 1-го типа	Контрольная группа	ДР
25(OH)D <sub>3</sub> , нмоль/л:			
- 50 и более	51 (44,3)	37 (88,1)	$\chi^2=23,9; p<0,001$
- менее 50	64 (55,7)	5 (11,9)	

Полученные данные согласуются с результатами других исследований, изучавших содержание витамина Д у пациентов с СД 1-го типа [6-13,15], которые в целом отмечают наличие сниженных уровней витамина Д при СД 1-го типа.

С помощью корреляционного анализа в нашем исследовании проведена оценка связи уровня 25(OH)D<sub>3</sub> с 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).



**Рисунок 4. Распределение обследованных лиц в зависимости от содержания 25(OH)D<sub>3</sub> менее 50 нмоль/л**

**Таблица 7. Связь уровня 25(OH)D<sub>3</sub> с клинико-anamnestическими данными и показателями костного метаболизма у пациентов с СД 1-го типа**

Параметр	Коэффициент Спирмена (r <sub>s</sub> )	p
ПТГ	-0,71	<0,001
МПК (левая кисть), г/см <sup>2</sup>	0,46	0,03
МПК (правая кисть), г/см <sup>2</sup>	0,48	0,02
Рост	0,38	<0,001
Масса тела	0,27	0,003
ИФР	-0,37	0,007
МПК (ШБ), г/см <sup>2</sup>	0,34	<0,001
МПК (ПОБ), г/см <sup>2</sup>	0,3	0,001
МПК (Все тело), г/см <sup>2</sup>	0,27	0,02
МПК (L <sub>1-4</sub> ), г/см <sup>2</sup>	0,26	0,005

Наличие положительной умеренной корреляции между содержанием кальцидиола и состоянием МПК осевого скелета, МПК в области кистей обуславливает целесообразность более детального анализа о наличии либо отсутствии влияния витамина на состояние МПК у пациентов с СД 1-го типа.

Результаты корреляционного анализа подтвердили наличие связи уровня кальцидиола с показателями ПТГ. Сравнительный анализ содержания ПТГ в зависимости от уровня кальцидиола позволил выявить наличие достоверных различий, как у пациентов с СД 1-го типа (80,17 ± 18,34 (15,37-22,74) пг/мл vs 49,39 ± 13,13 (10,52-17,45) пг/мл;  $p<0,001$ ), так и в контрольной группе (56,04 ± 14,99 (8,98 ± 43,09) пг/мл vs 38,54 ± 14,12 (11,45 ± 18,41) пг/мл;  $p=0,014$ ) (рисунки 5,6).

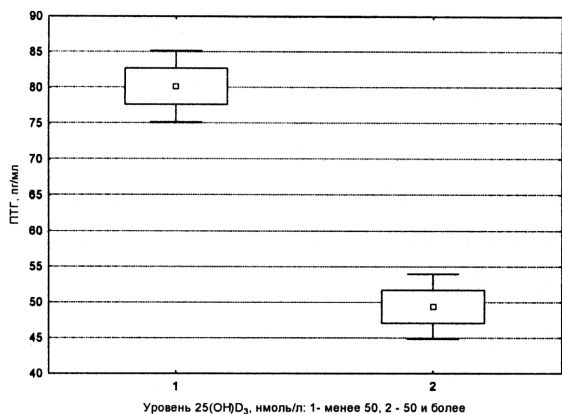


Рисунок 5. Показатели ПТГ у пациентов с СД 1-го типа в зависимости от содержания 25(OH)D<sub>3</sub> (p<0,001)

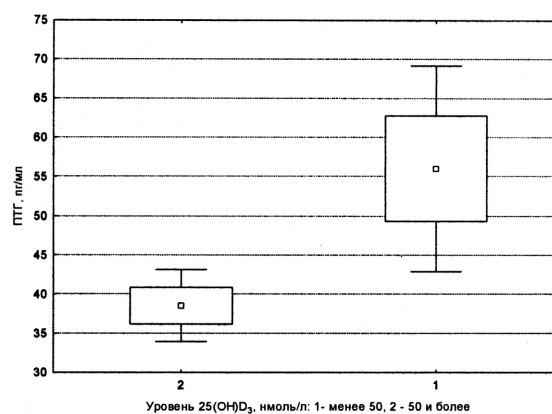


Рисунок 6. Показатели ПТГ в контрольной группе в зависимости от содержания 25(OH)D<sub>3</sub> (p=0,014)

С целью оценки однонаправленности изменения уровня кальцидиола и ПТГ был проведен корреляционный анализ, результаты которого свидетельствуют о наличии отрицательной умеренной корреляции ( $r=-0,74$ ;  $p<0,05$ ) между указанными показателями у пациентов с СД 1-го типа и в контрольной группе ( $r=-0,42$ ;  $p<0,05$ ) (рисунки 7,8):

Установленные изменения содержания ПТГ у обследованных пациентов с СД 1-го типа и лиц группы контроля, потенциально отражают универсальный механизм регуляции фосфорно-кальциевого метаболизма, направленный на поддержание его гомеостаза [8,14,16], учитывая наличие низкого потребления кальция и витамина Д с продуктами питания и определяемого сниженного уровня кальцидиола в сыворотке крови.

Таким образом, у обследованных пациентов с СД 1-го типа и группы контроля выявлено повышение уровня ПТГ с достоверно более высокими значениями в подгруппах со сниженными (менее 50 нмоль/л) показателями кальцидиола.

Среди факторов риска дефицита витамина Д в общей популяции выделяют низкую инсоляцию, не-

достаточное потребление витамина Д с продуктами питания, возраст, активно обсуждается связь уровней витамина Д с антропометрическими данными (ростом, весом, индексом массы тела) [6-14,16].

Сравнительный анализ антропометрических показателей (роста, массы тела, ИМТ) у пациентов с СД 1-го типа с нормальными и сниженными значениями (менее 50 нмоль/л) 25(OH)D выявил наличие достоверно более высоких значений роста у пациентов с показателями кальцидиола более 50 нмоль/л ( $171,95 \pm 10,3(8,62-12,8)$  vs  $167,24 \pm 8,76(7,46-10,61)$ ;  $p=0,01$ ) (рисунок 9); тогда как в контроле данные различия отсутствовали ( $171,2 \pm 5,66(3,39-16,27)$  vs  $169,51 \pm 9,06(7,37-11,77)$ ;  $p=0,69$ ). С целью оценки связи показателей 25(OH)D и роста был проведен корреляционный анализ, результаты которого свидетельствуют о наличии согласованности изменений уровня витамина Д и роста ( $r=0,4$ ;  $p<0,05$ ) (рисунок 9,10):

Представленные данные свидетельствуют о том, что у пациентов с СД 1-го типа более высокого роста выявляются более высокие уровни 25(OH)D.

Учитывая наличие полового диморфизма при оценке антропометрических данных, а также особенностей

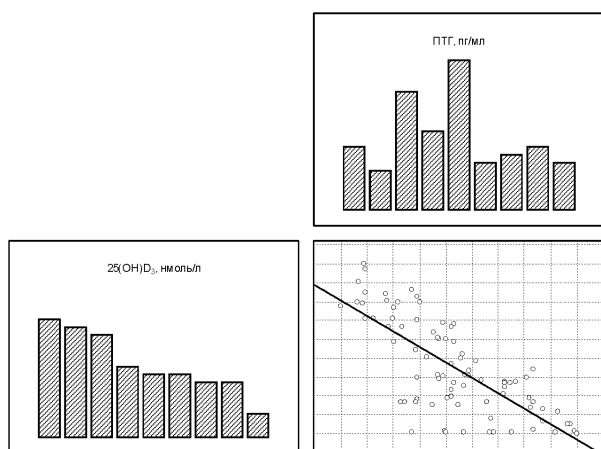


Рисунок 7. Диаграмма рассеивания показателей ПТГ и 25(OH)D<sub>3</sub> у пациентов с СД 1-го типа ( $r=-0,74$ ;  $p<0,05$ )

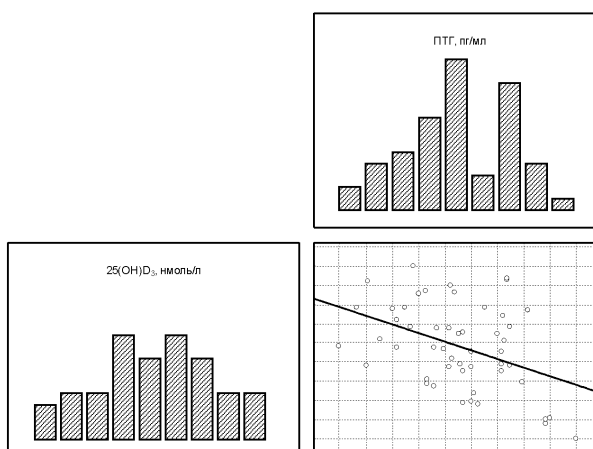


Рисунок 8. Диаграмма рассеивания показателей ПТГ и 25(OH)D<sub>3</sub> у лиц контрольной группы ( $r=-0,42$ ;  $p<0,05$ )



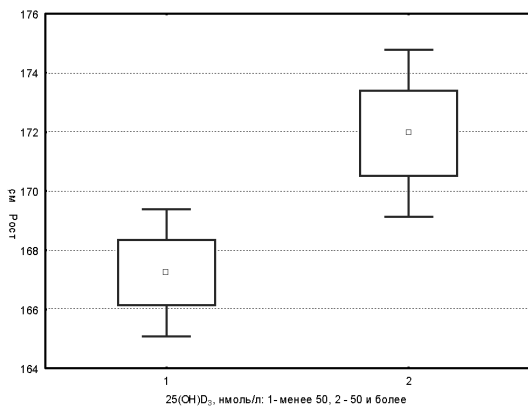


Рисунок 9. Показатели роста у пациентов с СД 1-го типа в зависимости от уровня 25(OH)D<sub>3</sub> (p=0,01)

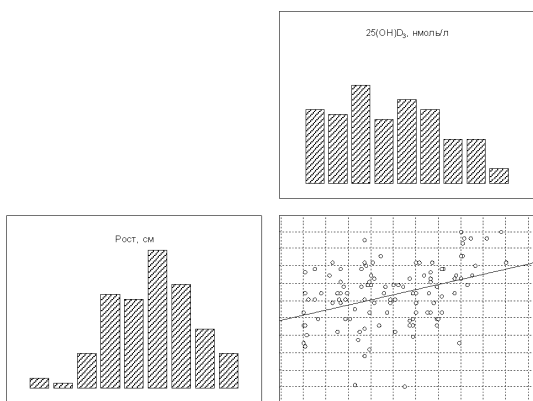


Рисунок 10. Диаграмма рассеивания показателей роста и значений уровня 25(OH)D у пациентов с СД 1-го типа (r=0,4; p<0,05)

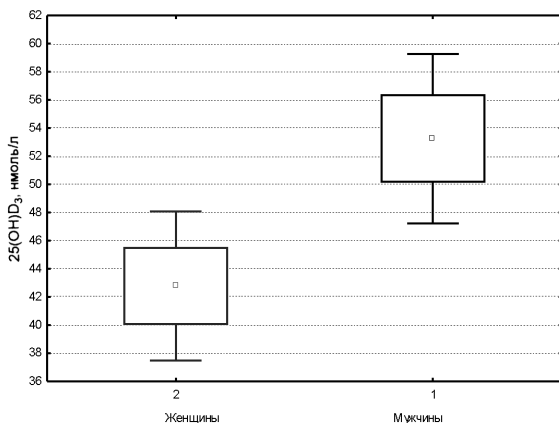


Рисунок 11. Показатели 25(OH)D<sub>3</sub> у пациентов с СД 1-го типа в зависимости от пола (p=0,012)

регуляции костного метаболизма [14,16], проведен анализ состояния витамина Д в зависимости от пола. У мужчин с СД 1-го типа выявлены достоверно более высокие показатели кальцидиола, чем у женщин (53,25±21,55(17,97-26,93) vs 42,77±22,03(18,81-26,59); p=0,012) (рисунок 11). В то время как у лиц

контрольной группы указанные различия отсутствовали (73,38±23,47(18,24-32,92) vs 81,5±24,02(19,43-31,47); p=0,2).

У мужчин с СД 1-го типа выявлены достоверно более высокие показатели кальцидиола, чем у женщин (53,25±21,55(17,97-26,93) vs 42,77±22,03 (18,81-26,59); p=0,012).

Таким образом, результаты анкетирования выявили наличие низкого потребления кальция с продуктами питания, пребывания на солнце менее 10 минут в день, как у пациентов с СД 1-го типа, так и в контрольной группе. Установлено наличие большего количества лиц с переломами в анамнезе и протезирования зубов среди пациентов с СД 1-го типа.

С учетом ОШ и 95% ДИ наиболее высок риск развития нМПК у пациентов с СД 1-го типа в области ПОБ – ОШ=6,74 (95%ДИ 6,00-7,57) и ШБ – ОШ=5,5 (95% ДИ 34,88-6,28), в тоже время не выявлено повышение риска развития нМПК в области позвоночника (12,4%; в контрольной группе – 6,5%,  $\chi^2=2,03$ ; p=0,2).

Среди обследованных пациентов с СД 1 типа отмечено достоверное снижение уровней общего и ионизированного кальция, а также количества пациентов с низкими значениями указанных параметров. Гипокальциемия выявлена у 50,6% пациентов с СД 1-го типа. У пациентов с СД 1-го типа повышенные значения ПТГ выявлены в 55,3%, тогда как в контрольной группе – в 8% ( $\chi^2=29,95$ ; p<0,001).

У пациентов с СД 1-го типа выявлены достоверно более низкие значения содержания кальцидиола в сыворотке крови (47,23±22,35(19,78-25,68) vs 78,19±23,94(20,26-29,25); p<0,001), кроме того отмечено достоверно ( $\chi^2=23,9$ ; p<0,001) большее количество лиц со сниженными менее 50 нмоль/л значениями витамина Д – 55,7% в сравнении с контрольной группой – 11,9%. Установлено наличие гендерных различий в содержании кальцидиола с достоверно более высокими показателями у мужчин, чем у женщин (53,25±21,55(17,97-26,93) vs 42,77±22,03 (18,81-26,59); p=0,012).

### Литература

1. McCabe, L.R. Understanding the pathology and mechanisms of type I diabetic bone loss / L.R. McCabe // J. Cell Biochem. – 2007. – Vol. 1708, № 6. – P. 1343-1357.
2. Miazgowski, T. A 2-year follow-up study on bone mineral density and markers of bone turnover in patients with long-standing insulin-dependent diabetes mellitus // Miazgowski, T. Czekalski S. – Osteoporos. Int. – 1998. – №8. – P.399–403.
3. Bjorgaas, M. The urinary excretion of deoxypyridinium cross-links is higher in diabetic than in nondiabetic adolescents / M. Bjorgaas, E. Haug, H.J. Johnses // Calcif. Tissue Int. – 1999. – Vol.65. – P. 121–124.
4. Bouillon, R. Diabetic bone disease / R. Bouillon // Calcif. Tissue Int. – 1991. – №49. – P.155–160.
5. Saito, M. Collagen cross-links as a determinant of bone quality: a possible explanation for bone fragility in aging, osteoporosis, and diabetes mellitus / M. Saito, K. Marumo // Osteoporos. Int. – 2010. – №21. – P.195–214.
6. IMDIAB group. Low levels of 25-hydroxyvitamin D3 and 1,25-dihydroxyvitamin D3 in patients with newly diagnosed type 1 diabetes / P. Pozzilli [et al.] // Horm. Metab. Res. – 2005. – N 37. – P. 680– 683.

## ★ Оригинальные научные публикации Новые технологии в медицине

7. Lower levels of plasma 25-hydroxyvitamin D among young adults at diagnosis of autoimmune type 1 diabetes compared with control subjects: results from the nationwide Diabetes Incidence Study in Sweden (DISS) / B. Littorin [et al.] // *Diabetologia*. – 2006. – N 49. – P. 2847-2852.

8. Holick, M.F. Diabetes and the vitamin D connection / M.F. Holick // *Curr. Diab. Rep.* – 2008. – N8. – P. 393– 398.

9. Vitamin D Levels in Subjects With and Without Type 1 Diabetes Residing in a Solar Rich Environment / Lindsey B. [et al.] – 2009. // <http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/3.0/> /Дата доступа 24.04.2010.

10. Australian children and adolescence with type 1 diabetes have low vitamin d levels / R.M. Greer [et al.] // *Med. J. Aust.* – 2007. – N 187. – P.59-60.

11. Svoren, B.M. Significant Vitamin D Deficiency in Young with Type 1 Diabetes / J.A. Rovner [et al.] // *J.Pediatr.* – 2009. – N.1, Vol.154. – P. 132-134.

12. The association between ultraviolet B irradiance, vitamin D status and incidence rates of type 1 diabetes in 5 regions worldwide / S.B. Mohr [et al.] // *Diabetologia*. – 2008. – N51. – P. 1391-1398.

13. Heaney, R.P. Vitamin D in Health and Disease / *Clin.J. Am. Soc. Nephrol.* – 2008. – N.3. – P.1535-1541.

14. Holick, M.F. Vitamin D deficiency / M.F. Holick // *N. Engl. J. Med.* – 2007. – N357. – P. 266-281.

15. Peechakara, S.V. Vitamin D as a potential modifier of diabetes risk / S.V. Peechakara, A.G. Pittas // *Nat. Clin. Pract. Endocrinol. Metab.* – 2008. – N4. – P.182-183.

16. Holick, M.F. Evaluation, Treatment, and Prevention of Vitamin D Deficiency: an Endocrine Society Clinical Practice / M.F.Holick [et al.] // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2011. – №7, Vol. 96 // [www.jcem.endojournals.org](http://www.jcem.endojournals.org) – Дата доступа 12.08.2012.

17. 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.

18. Руководство по остеопорозу / Л.И. Алексеева [и др.]; под общ. ред. Л.И. Беневоленской. – М.: БИНОМ. Лаборатория знаний, 2003. – 524 с.

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. *Harrison's Principles of Internal Medicine*. Chapter: Osteoporosis / L. Kasper [et al.] – McGraw-Hill, 2005. – 1452 p.

21. 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.

22. Реброва, О.Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ STATISTICA. – М., МедиаСфера, 2002. – 312 с.

23. *Reginster, J.-Y. Innovation in skeletal medicine* / J.-Y. Reginster, R. Rizzoli / Elsevier, 2008. – 230 p.

Поступила 24.09.2012 г.