

ФАКТОРЫ РИСКА РАЗВИТИЯ НАРУШЕНИЙ МИНЕРАЛЬНОЙ ПЛОТНОСТИ КОСТНОЙ ТКАНИ У ПАЦИЕНТОВ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 1 ТИПА

Журавлёва Людмила Юрьевна

Зав.отделением нефрологии, ГБУЗ Челябинская областная клиническая больница
milana_1610@mail.ru

FACTORS OF THE RISK OF DEVELOPMENT OF MINERAL DENSITY DISTURBANCES OF BONE TISSUE IN PATIENTS WITH SUGAR DIABETES 1 TYPE

L. Zhuravleva

Summary. In Russia there is an increase in the number of patients with type 1 diabetes mellitus. Osteoporosis is a chronic, continuously progressive skeletal disease. According to the World Health Organization, osteoporosis is the fourth most important. Osteoporosis is formed in type 1 diabetes mellitus as a complication and attracts attention as one of the significant medical and social problems, leading to disability and a decrease in the quality of life of patients. The article provides an analysis of some significant risk factors that affect the development of bone mineral density disorders in patients with type 1 diabetes. The relationship between sex, age, smoking, body mass index, shoulder circumference, duration and degree of diabetes compensation, glomerular rate Filtration, the presence of diabetic angiotenopathy, diabetic nephropathy, diabetic polyneuropathy, the level of arterial hypertension, changes in lipidogram indices s, calcium-phosphorus exchange and presence or absence of disorders of bone mineral density. The peculiarity of the studied group of patients was the presence of a glomerular filtration rate of 30 and more ml / min, 1.73 m 2. It was established that in patients with type 1 diabetes, it is important to achieve compensation for diabetes mellitus, triglyceride levels, lipoprotein levels in order to prevent the development of bone mineral density disorders very low density, calcium and phosphorus levels, especially in patients with low body mass index in the presence of diabetic polyneuropathy, angiotenopathy, and nephropathy.

Keywords: diabetes mellitus type 1, risk factors, bone mineral density.

Аннотация. В России отмечается рост числа больных сахарным диабетом 1 типа. Остеопороз — хроническая, непрерывно прогрессирующая болезнь скелета. По данным Всемирной организации здравоохранения остеопороз по значимости занимает 4-е место. Остеопороз формируется при сахарном диабете 1 типа как осложнение и привлекает внимание, как одна из значимых медицинских и социальных проблем, приводящая к инвалидизации и снижению качества жизни пациентов. В статье представлен анализ некоторых значимых факторов риска, которые оказывают влияние на развитие нарушений минеральной плотности костной ткани у пациентов сахарным диабетом 1 типа. Изучены взаимосвязи между полом, возрастом, курением, индексом массы тела, окружностью плеча, продолжительностью и степенью компенсации диабета, скоростью клубочковой фильтрации, наличием диабетической ангиоретинопатии, диабетической нефропатии, диабетической полинейропатии, уровнем артериальной гипертензии, изменениями в показателях липидограммы, кальциево-фосфорным обменом и наличием или отсутствием нарушений минеральной плотности костной ткани. Особенностью исследуемой группы пациентов было наличие скорости клубочковой фильтрации 30 и более мл/мин, 1,73 м 2. Установлено, что у пациентов сахарным диабетом 1 типа для предотвращения развития нарушений минеральной плотности костной ткани важно достигать компенсацию сахарного диабета, показателей уровня триглицеридов, липопротеинов очень низкой плотности, уровня кальция и фосфора, особенно у пациентов с низким индексом массы тела при наличии диабетической полинейропатии, ангиоретинопатии и нефропатии.

Ключевые слова: сахарный диабет 1 тип, факторы риска, минеральная плотность костной ткани.

Сахарный диабет (СД) наиболее значимое хроническое заболевание, демонстрирующее стремительный рост по распространенности. В России отмечается рост числа больных СД 1 типа [1,2].

Остеопороз — хроническая, непрерывно прогрессирующая болезнь скелета, имеющая связь с нарушением обмена. По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) остеопороз по значимости занимает 4-е место [3].

Среди факторов, приводящих к развитию остеопороза выделяют немодифицируемые и модифицируемые:

1. Немодифицируемые: снижение минеральной плотности костной ткани (МПКТ), женский пол, возраст старше 65 лет, белая раса, семейный анамнез (у близких родственников остеопороз), переломы в анамнезе, ранняя менопауза, длительная иммобилизация, прием ряда лекарственных препаратов

2. Модифицируемые: курящие пациенты, низкий индекс массы тела, злоупотребление алкоголем, недостаток кальция или витамина D, травматизация [4].

Вторичный остеопороз является осложнением СД 1 типа [5,6]. Остеопороз формируется при СД 1 типа как осложнение и привлекает внимание, как одна из значимых медицинских и социальных проблем. Проблема остеопороза в большой распространенности, высокой инвалидизации больных, развитии остеопоротических переломов, что ведет к снижению качества жизни [7,8].

Цель исследования

Установить наиболее значимые факторы риска развития нарушений минеральной плотности костной ткани (НМПКТ) на фоне СД 1 типа.

Материалы и методы

В исследование включено 103 пациента с СД 1 типа. Стаж диабета 1 год и более, возраст от 18 до 56 лет, из них 45 мужчин в возрасте от 18 до 56 лет и 58 женщин от 18 до 54 лет. Пациенты находились на лечении в эндокринологическом и нефрологическом отделениях Челябинской Областной Клинической Больницы в период с 2008 по 2011 годы. СД 1 типа установлен в соответствии с критериями постановки данного заболевания, для подтверждения диагноза и проведения дифференциального диагноза с СД 2 типа проводилось определение С-пептида. Из исследования были исключены пациенты ХБП 4–5 стадии; СД 2 типа и другими эндокринологическими заболеваниями; с тяжелыми сопутствующими заболеваниями печени, легких, туберкулезом, ревматологическими заболеваниями; с заболеваниями почек аутоиммунного характера; женщины с остеопорозом, возникшим в постменопаузу; с наличием онкологического заболевания (в том числе с миеломной болезнью); принимающие глюкокортикоиды и цитостатики в период 5 лет до исследования, а так же препараты витамина D, фосфатбиндеры, препараты кальция на момент исследования; в возрасте старше 60 лет.

В исследовании у пациентов определялись осложнения СД 1 типа — поражение глаз по типу диабетической ангиоретинопатии (ДАРП) и нервной системы — диабетическая полинейропатия. Уточнялся статус курения. Курящими считались лица, выкуривавшие, по крайней мере, одну сигарету (папиросу) в сутки в течение последних 12 месяцев по рекомендациям ВОЗ от 2004 года.

Проводился контроль артериального давления. Измерение артериального давления проводилось по стандартной методике. Артериальная гипертензия диагностировалась, если систолическое артериальное

давление (САД) составляло 140 мм рт. ст., а диастолическое артериальное давление (ДАД) 90 мм рт. ст. у лиц, не принимавших гипотензивные препараты. Учитывался стаж СД 1 типа и артериальной гипертензии. Оценивались некоторые показатели питательного статуса — индекс массы тела (ИМТ), уровень альбумина, окружность плеча (ОП), показатели лимфоцитов в общем анализе крови [9]. Обследование включало определение уровня кальция (общего и ионизированного), общего белка, альбумина, мочевины, креатинина, мочевой кислоты, липидограммы, глюкозы крови, гликированного гемоглобина, микроальбуминурии и суточной протеинурии, общего анализа крови, общего анализа мочи по стандартным методикам. Всем пациентам проводилось ультразвуковое исследование почек, изотопная ренограмма или непрямая динамическая реноангиосцинтиграфия с клубочковой фильтрацией, по показаниям обзорная и внутривенная урография. Исследование скорости клубочковой фильтрации (СКФ) проведено по методу СКД-EPI.

Оценивались показатели костной ткани с помощью двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии (денситометрия, DXA) двухфотонным костным денситометром LunarProdigy-3 (США). Обследовались поясничный отдел позвоночника (позвонки L1–LIV) и проксимальный отдел бедра.

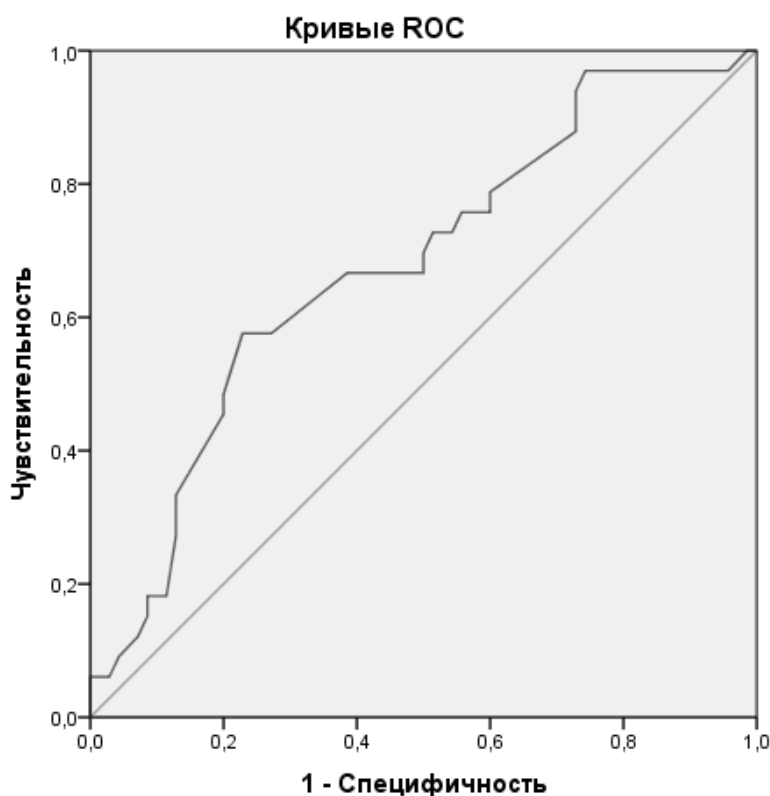
Проводилась оценка результатов на основании клинических рекомендаций по остеопорозу от 2009 года. При анализе результатов денситометрического обследования любое изменение МПКТ: остеопороз и/или остеопения, трактовалось, как остеопенический синдром. Оценка проводилась с применением T-критерия для пациентов старше 50 лет и Z-критерия для пациентов, которым было на момент исследования менее 50 лет (Рекомендации Международного общества по клинической денситометрии от 2007 года). У женщин показатели T- и Z-критериев от -1 SD до $-2,5$ SD, трактовались как остеопения, остеопороз ниже $-2,5$ SD. У мужчин остеопения соответствовали T- и Z-критерии от 0 до $-1,5$ SD, остеопорозу — ниже $-1,5$ SD. Данные критерии соответствуют критериям ВОЗ [10,11]. Произведено определение остеопении и остеопороза, так как в исследовании были пациенты с ранними стадиями ХБП.

На основании проведенного комплексного исследования пациенты были разделены на две группы. В 1-ой группе объединились 70 пациентов СД 1 типа у которых выявлено нарушение минеральной плотности костной ткани, во 2-й группе 33 пациента без нарушения минеральной плотности костной ткани. У пациентов с ХБП отмечались различные уровни СКФ и стадии альбуминурии.

Статистический анализ проведен с использованием программ Microsoft Excel 2007 и IBM SPSS Statistics v. 17.0.

Таблица 1. Сравнительный анализ групп с нарушением МПКТ и без нарушения МПКТ

Параметр	Группа с нарушением МПКТ (n=70)	Группа без нарушения МПКТ (n=33)	Значение p
Пол, n (%)			
Мужской	33 (47,1%)	12 (36,4%)	0,414
Женский	37 (52,9%)	21 (63,6%)	
Возраст, лет			
Me [min- max]	29 [18–56]	30[18–52]	0,610
СКФ, мл/мин/1,73м ²			
Me [min- max]	92,5 [35–139]	103 [49–128]	0,239
ДАРП, n (%)			
нет	16 (22,9%)	21 (63,6%)	<0,001
есть	54 (77,1%)	12 (36,4%)	
Диабетическая нефропатия, n (%)	63 (90%)	24 (72,7%)	0,049
Диабетическая полинейропатия, n (%)	59 (84,3%)	11 (33,3%)	<0,001
Стаж диабета, лет			
Me [min- max]	10,5[1–38]	9[1–39]	0,380
ИМТ, кг/м ²			
Me [min- max]	22,8[17–31,2]	25[18–33]	0,004
Гликированный гемоглобин,%			
Me [min- max]	10,1[6,2–15,2]	8,8[5,9–15,8]	0,060
САД, мм.рт.ст.			
Me [min- max]	130 [90–220]	110 [100–240]	0,605
ДАД, мм.рт.ст.			
Me [min- max]	80 [60–120]	70 [60–120]	0,256
Эритроциты, 10 ¹² , л			
Me [min- max]	4,67[3,02–6,60]	4,7 [3,82–5,69]	0,431
Гемоглобин, г/л			
Me [min- max]	130,5 [95–172]	131[109–166]	0,473
Лимфоциты, 10 ⁹ , л			
Me [min- max]	2900[1000–5900]	3000[1200–4900]	0,536
Кальций общий, ммоль/л			
Me [min- max]	2,12[1,83–2,82]	2,13[1,8–2,68]	0,345
Кальций ионизированный, ммоль/л			
Me [min- max]	0,94[0,82–1,20]	1,00 [0,88–1,22]	<0,001
Фосфор, ммоль/л			
Me [min- max]	1,20[0,88–1,62]	0,99 [0,88–1,34]	<0,001
Окружность плеча, см			
Me [min- max]	26 [20–31]	27 [21–31]	0,013
Окружность плеча, см			
До 25 у женщин и до 26 у мужчин	37 (52,9%)	5 (15,2%)	0,001
Более 25 у женщин и более 26 у мужчин	33 (47,1%)	28 (84,8%)	
Общий белок, г/л			
Me [min- max]	72 [56–83]	73 [63–82]	0,307
Альбумин, г/л			
Me [min- max]	38,6 [22,1–46]	39,8[35–43,9]	0,402
Холестерин, ммоль/л			
Me [min- max]	5,25[2,4–9,8]	4,7 [3,3–7,9]	0,304
Триглицериды, ммоль/л			
Me [min- max]	1,22 [0,35–4,62]	1,02 [0,37–2,97]	0,010
Липопротеины низкой плотности (ЛПНП), ммоль/л			
Me [min- max]	3,19[0,99–7,48]	3,24 [1,8–5,78]	0,908
Липопротеины очень низкой плотности (ЛПОНП), ммоль/л			
Me [min- max]	0,57 [0,24–2,01]	0,47[0,16–1,29]	0,028
Курение, n (%)	38 (54,3%)	10 (30,3%)	0,039



Диагональные сегменты формируются совпадениями.

Рис. 1. Влияние индекса массы тела на минеральную плотность костной ткани

Площадь под кривой				
Тестовая переменная: Индекс массы тела				
Площадь	Стандартная ошибка ^а	Асимптотическая Знч.. ^б	Асимптотический 95% Доверительный интервал	
			Нижняя граница	Верхняя граница
0,676	0,057	0,004	0,566	0,787
Тестовая переменная: индекс массы тела имеет, по крайней мере, одно совпадение в положительной и отрицательной группах реального состояния. Статистики могут быть смещенными.				
а. В непараметрическом случае.				
б. Нулевая гипотеза: истинная площадь = 0.5				

ROC-кривая указывает, что чем ниже индекс массы тела, тем выше риск нарушения минеральной плотности костной ткани ($p=0,004$).

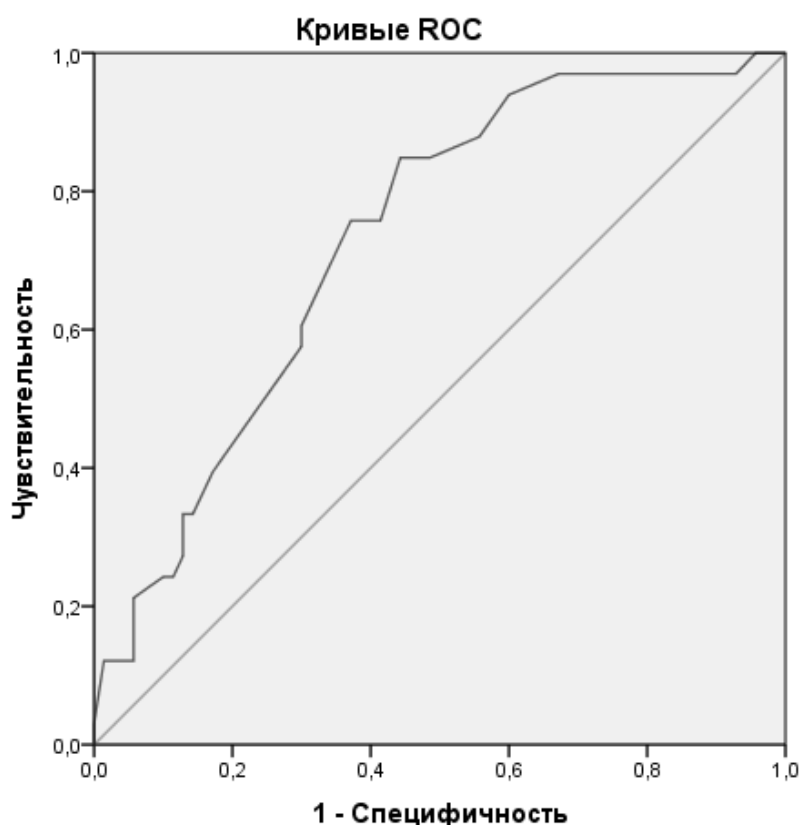
При пороговом значении 25 кг/м² чувствительность теста составляет 57,6%, специфичность — 77,1%.

Использовались методы описательной и сравнительной статистики (критерии Колмогорова-Смирнова, Фишера, Манна-Уитни). Описательная статистика включала медиану (Me) значения признака, а также минимальные (min) и максимальные (max) значения, описание номинальных и порядковых переменных представлено в виде n (%), т.е. указано число пациентов с наличием данного признака и процент по отношению к числу больных в группах. Проводилось построение ROC-кривых и выполнена се-

рия логистических регрессий. Статистически значимыми считались результаты анализов при значении $p<0,05$.

Результаты и обсуждение

Сравнительная характеристика больных СД 1 типа без нарушения минеральной плотности костной ткани и с нарушением минеральной плотности костной ткани в таблице 1.



Диагональные сегменты формируются совпадениями.

Рис. 2. Влияние уровня ионизированного кальция на минеральную плотность костной ткани

Площадь под кривой				
Тестовая переменная: Ионизированный кальций				
Площадь	Стандартная ошибка ^a	Асимптотическая Знач. ^b	Асимптотический 95% Доверительный интервал	
			Нижняя граница	Верхняя граница
0,730	0,051	0,000	0,631	0,829
Тестовая переменная: ионизированный кальций имеет, по крайней мере, одно совпадение в положительной и отрицательной группах реального состояния. Статистики могут быть смещенными.				
a. В непараметрическом случае.				
b. Нулевая гипотеза: истинная площадь = 0.5				

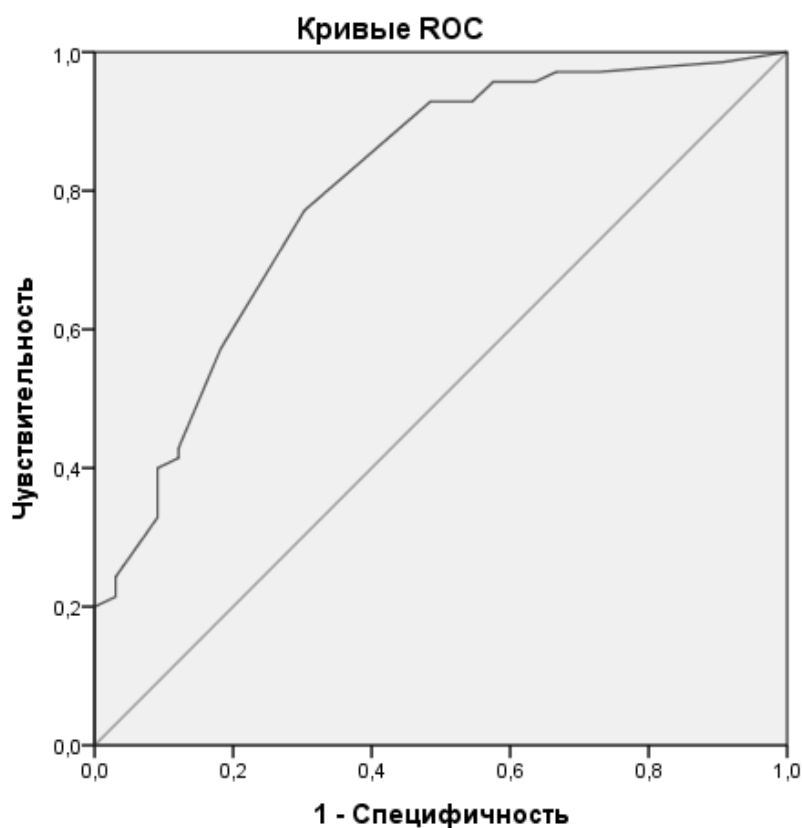
ROC-кривая указывает, что при снижении показателей ионизированного кальция, выше риск нарушения минеральной плотности костной ткани ($p < 0,001$).

При пороговом значении 0,93 ммоль/литр чувствительность теста составляет 93,9%, специфичность — 40%.

По результатам анализа получены значимые различия между группами по следующим показателям:

- ◆ Диабетическая ангиоретинопатия ($p < 0,001$),
- ◆ Диабетическая полинейропатия ($p < 0,001$),
- ◆ Диабетическая нефропатия ($p = 0,049$),
- ◆ Индекс массы тела ($p = 0,004$),
- ◆ Уровень гликированного гемоглобина ($p = 0,06$),

- ◆ Уровень ионизированного кальция ($p < 0,001$),
- ◆ Уровень фосфора ($p < 0,001$),
- ◆ Окружность плеча ($p = 0,013$),
- ◆ Уровень триглицеридов ($p = 0,010$),
- ◆ Показатель липопротеинов очень низкой плотности ($p = 0,028$),
- ◆ Курение ($p = 0,039$).



Диагональные сегменты формируются совпадениями.

Рис. 3. Влияние уровня фосфора на минеральную плотность костной ткани

Площадь под кривой				
Тестовая переменная: уровень фосфора				
Площадь	Стандартная ошибка ^а	Асимптотическая Знач. ^б	Асимптотический 95% Доверительный интервал	
			Нижняя граница	Верхняя граница
0,801	0,048	0,000	0,708	0,895
Тестовая переменная: уровень фосфора имеет, по крайней мере, одно совпадение в положительной и отрицательной группах реального состояния. Статистики могут быть смещенными.				
а. В непараметрическом случае.				
б. Нулевая гипотеза: истинная площадь = 0.5				

ROC-кривая указывает, что при повышении уровня фосфора, выше риск нарушения минеральной плотности костной ткани ($p < 0,001$).

При пороговом значении 1,45 ммоль/литр чувствительность теста составляет 92,9%, специфичность — 51,5%.

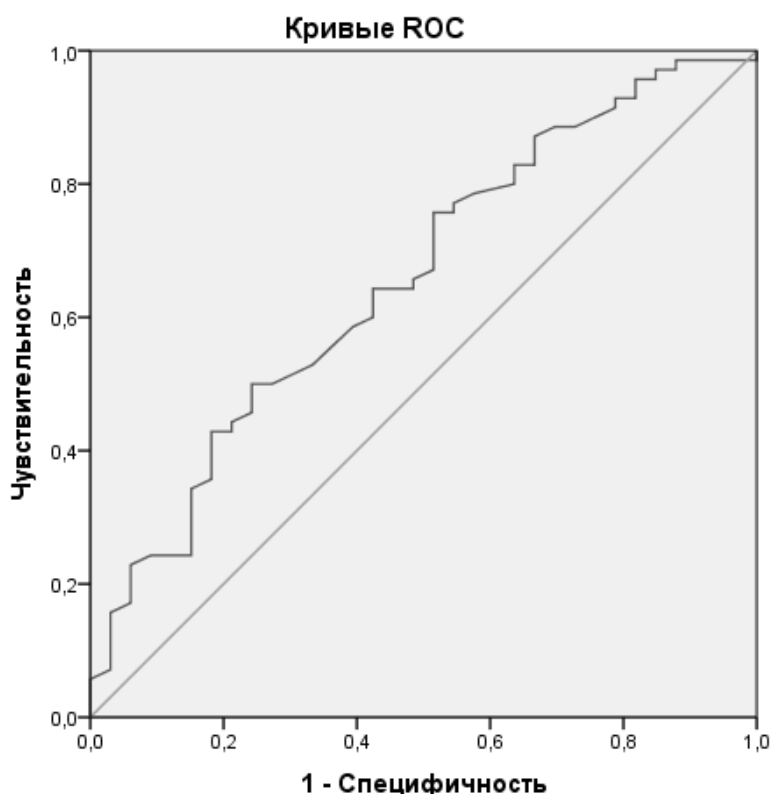
Пороговые значения для количественных переменных определены путем построения ROC-кривых. Для переменной охвата плеча выбран пороговый уровень на основании границ нормы.

Выводы

1. Нарушение минеральной плотности костной ткани у пациентов СД 1 типа ассоциируется с наличием анги-

оретинопатии, полинейропатии и нефропатии диабетического генеза.

2. Факторами риска нарушений минеральной плотности костной ткани у пациентов СД 1 типа являются снижение индекса массы тела, снижение охвата плеча у мужчин менее 26 см, у женщин менее 25 см, курение, повышение уровня триглицеридов и липопротеинов очень низкой плотности, снижение показателей ионизи-



Диагональные сегменты формируются совпадениями.

Рис. 4. Влияние уровня триглицеридов на минеральную плотность костной ткани

Площадь под кривой				
Тестовая переменная: уровень триглицеридов				
Площадь	Стандартная ошибка ^а	Асимптотическая Знч.. ^б	Асимптотический 95% Доверительный интервал	
			Нижняя граница	Верхняя граница
0,657	0,057	0,010	0,545	0,769
Тестовая переменная: уровень триглицеридов имеет, по крайней мере, одно совпадение в положительной и отрицательной группах реального состояния. Статистики могут быть смещенными.				
а. В непараметрическом случае.				
б. Нулевая гипотеза: истинная площадь = 0.5				

ROC-кривая указывает, что при повышении уровня триглицеридов, выше риск нарушения минеральной плотности костной ткани ($p=0,010$).

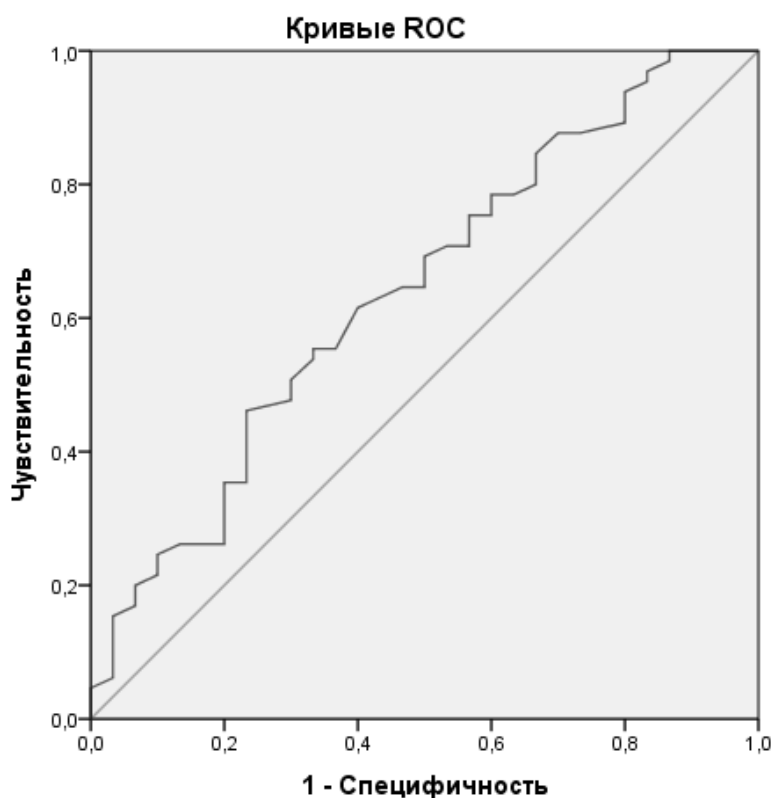
При пороговом значении 1,7 ммоль/литр чувствительность теста составляет 24,3%, специфичность — 90,9%.

рованного кальция и повышение уровня фосфора в крови, декомпенсация диабета.

Результаты

У пациентов СД 1 типа для предотвращения развития нарушений минеральной плотности костной ткани важно

достигать компенсации сахарного диабета, показателей уровня триглицеридов, липопротеинов очень низкой плотности, уровня кальция и фосфора, особенно у пациентов с низким индексом массы тела и наличием диабетической полинейропатии, ангиоретинопатии и нефропатии. Понимание механизмов формирования данных нарушений позволяет выработать тактику для их профилактики.



Диагональные сегменты формируются совпадениями.

Рис. 5. Влияние уровня липопротеинов низкой плотности на минеральную плотность костной ткани

Площадь под кривой				
Тестовая переменная: уровень липопротеинов очень низкой плотности				
Площадь	Стандартная ошибка ^а	Асимптотическая Знач. ^б	Асимптотический 95% Доверительный интервал	
			Нижняя граница	Верхняя граница
0,641	0,061	0,028	0,521	0,761
Тестовая переменная: уровень липопротеинов очень низкой плотности имеет, по крайней мере, одно совпадение в положительной и отрицательной группах реального состояния. Статистики могут быть смещенными.				
а. В непараметрическом случае.				
б. Нулевая гипотеза: истинная площадь = 0.5				

ROC-кривая указывает, что чем выше уровень липопротеинов очень низкой плотности, тем выше риск нарушения минеральной плотности костной ткани ($p=0,028$).

При пороговом значении 0,5 ммоль/литр чувствительность теста составляет 64,6%, специфичность — 53,3%.

ЛИТЕРАТУРА

1. IDF Diabetes Atlas [Electronic resource]. — 7th edition. — 2015. — Mode of access: <http://www.diabetesatlas.org/component/attachments/?task=download&id=116> (Дата обращения 27.04.2016).
2. И. Дедов, В. Фадеев. Актуальность проблемы сахарного диабета. Март 28, 2016 источник: <http://rostmaster.ru/lib/diabetproblem/diabetes-0001.shtml>
3. Беневоленская, Л. И. Остеопороз — социальная проблема XXI века / Л. И. Беневоленская, О. А. Никитинская, Н. В. Торопцова // Русский медицинский журнал. — 2007. — № 4. — С. 315–318.

4. Рожинская Л. Е. Остеопороз — актуальный взгляд /Рожинская Л.Е.// Фарматека. Спецвыпуск. Остеопороз.-2012. — Т.№ 51–12/-С.54–62.].
5. Балаболкин М. И. Дифференциальная диагностика и лечение эндокринных заболеваний: руководство / М. И. Балаболкин, Е. М. Клебанова, В. М. Кремнинская. — Москва: Медицина, 2002. — 752 с.
6. Балаболкин, М. И. Лечение сахарного диабета и его осложнений: учебное пособие / М. И. Балаболкин, Е. М. Клебанова, В. М. Кремнинская. — Москва: ОАО Медицина, 2005. — 512 с.
7. Рожинская, Л. Я. Системный остеопороз: практ. рук. для врачей / Л. Я. Рожинская. — 2-е изд., перераб. и доп. — Москва: Издатель Мокеев, 2000. — 196 с.
8. Руденко, Э. В. Остеопороз. Диагностика, лечение и профилактика / Э. В. Руденко. — Минск: Белорусская наука, 2001. — 153 с.
9. Оценка питательного статуса: пособие для врачей / В. Р. Шумилкин, И. Е. Хорошилов, З. М. Веретенникова [и др.]. — Санкт-Петербург, 2007. — 58 с. — (Серия «Нефрологический семинар»).
10. Botushanov, N. P. Bone mineral density and fracture risk in patients with type 1 and type 2 diabetes mellitus / N. P. Botushanov, M. M. Orbetzova // Folia Med. (Plovdiv). — 2009. — Vol. 51, № 4. — P. 12–17.
11. Brown, S. A. Osteoporosis: an under-appreciated complication of diabetes / S. A. Brown, J. L. Sharpless // Clin. Diabetes. — 2004. — Vol. 22. — P. 10–20.

© Журавлёва Людмила Юрьевна (milana_1610@mail.ru).

Журнал «Современная наука: актуальные проблемы теории и практики»



Челябинская областная клиническая больница