# Предикторы развития остеопении при сахарном диабете типа 1

М.Р. Некрасова, Л.А. Суплотова, О.В. Пронякова

*ГОУ ВПО Тюменская государственная медицинская академия (ректор – проф. Э.А. Кашуба) МЗ РФ*

Сахарный диабет (СД) остается одной из важных медико-социальных проблем здравоохранения практически во всех странах мира в связи с прогрессирующим ростом заболеваемости и инвалидизации, что определяет актуальность изучения данной патологии [1]. С увеличением продолжительности жизни больных СД на первый план выступает новая, чрезвычайно важная проблема – нарастание тяжести поздних осложнений заболевания с поражением практически всех органов и систем [11]. Одним из таких осложнений является диабетическая остеопения [4,6,14]. Основное место в развитии нарушений метаболизма костной ткани отводится инсулинопении [8,17]. Инсулин, обладая мощным анаболическим эффектом, играет важную роль в формировании скелета и поддержании костной массы. В настоящее время известно, что недостаток инсулина сопровождается снижением образования новой кости и ее минерализации [13,15,16]. Однако остеопению при СД типа 1 нельзя рассматривать исключительно с точки зрения абсолютной инсулиновой недостаточности. В патогенезе диабетической остеопении важную роль играют дополнительные факторы, оказывающие неблагоприятное воздействие на костную ткань [2,8,11,14]. В связи с этим особый интерес представляет изучение предикторов остеопенического синдрома при СД, что может служить основой для разработки программ профилактики.

**Цель исследования** – изучение состояния минеральной плотности костной ткани (МПКТ) у больных СД типа 1 и выявление предикторов диабетической остеопении.

## Материалы и методы

Обследована случайная выборка из 123 больных СД типа 1 в возрасте от 18 до 50 лет, из них женщин 61 (49,6%), мужчин 62 (50,4%).

Критерии исключения: возраст больных моложе 18 и старше 50 лет; женщины в менопаузе; лица, имеющие хроническую почечную недостаточность III–IV стадии; сопутствующие заболевания, влияющие на костную плотность.

Обследование включало оценку антропометрических данных, в том числе определение индекса Кетле.

С целью выявления поздних осложнений СД больным было проведено следующее обследование.

1. Осмотр глазного дна методом прямой офтальмоскопии при расширенном зрачке. Стадия диабетической ретинопатии определялась согласно классификации ВОЗ (1999).

2. Для оценки функционального состояния почек оценивался уровень протеинурии рутинным методом в общеклиническом анализе мочи, при ее отсутствии пациентам был проведен тест на микроальбуминурию с помощью тест-полосок «Микральтест» («Хоффман ля Рош»). Нормальные значения соответствовали концентрации альбумина в моче менее 20 мг/л. При установлении стадии диабетической нефропатии мы руководствовались классификацией, представленной в федеральной целевой программе «Сахарный диабет» (2003) [5].

3. Форму диабетической нейропатии определяли при наличии характерных жалоб (боли в конечностях, чувство жжения, парестезии), снижении болевой (покалывание тупой стороны иглы), температурной (касание теплым / холодным предметом), проприоцептивной (выявление сенситивной атаксии – неустойчивости в позе Ромберга), тактильной (касание монофиламентом плантарной поверхности стопы) чувствительности.

При сборе анамнеза учитывались переломы от минимальной травмы или падения с высоты собственного роста, возникшие на фоне СД, частота гипогликемий, курение, состояние менструальной функции у женщин.

Степень компенсации СД оценивалась по уровню гликированного гемоглобина (HbA1c), который определялся методом электрофореза на аппарате «Point Scientific», США (норма 4,1–6,2%).

Для определения минеральной насыщенности в периферических отделах скелета (дистальный отдел предплечья) использовался метод двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии (денситометр DEXAScan DX-10, фирмы «Direx Medical Systems Ltd.»). Преимущество исследования костей предплечья заключается в раздельной оценке состояния трабекулярной (ультрадистальный (UD) отдел) и кортикальной костной ткани (среднедистальный (MD) отдел) [10,12].

Согласно рекомендациям ВОЗ (1994) результаты оценивали на основании Т-критерия в стандартных отклонениях (SD) от пиковой костной массы здоровых лиц: нормальные значения соответствовали показателям выше -1 SD, значения от -1 SD до -2,5 SD оценивались как остеопения и менее -2,5 SD как остеопороз [9].

Анализ данных проводился с помощью статистического пакета STATISTICA (версия 6.0). Для анали-

за соответствия вида распределения признака закону нормального распределения использован критерий Колмогорова-Смирнова. Проверка равенства дисперсий осуществлена с помощью критерия Ливиня.

В случае нормального распределения центральное значение признака в выборке представлено в виде среднего (М); характеристика рассеяния в виде 95% доверительного интервала (95%ДИ).

Внутригрупповой анализ проведен с использованием U - критерий Манна - Уитни. Для преодоления проблемы множественных сравнений применена поправка Бонферрони. Сравнение частот бинарного признака в независимых группах проводилось путем построения таблиц сопряженности с применением критерия $\chi^2$ с коррекцией на непрерывность по Йетсу и двустороннего точного критерия Фишера.

Отношение шансов вычисляли для бинарных признаков по четырехпольной таблице, 95% ДИ для отношения шансов рассчитывали по методу Woolf.

Для всех проведенных анализов различия считались достоверными при двустороннем уровне значимости $p<0,05$.

## Результаты и обсуждение

Клиническим исходом остеопороза являются переломы, возникающие при минимальной травме (например, падение с высоты не выше собственного роста, неловкие движения) [3]. Частота патологических переломов у обследованных пациентов составила 12%, из них у мужчин в 53%, у женщин в 47% случаев (p=0,953). Чаще переломам были подвержены области с преобладанием трабекулярной костной ткани: ультрадистальный отдел предплечья, пяточная кость (70,6%). Переломы костей голени, содержащих преимущественно кортикальную костную ткань, были выявлены в 29,4% случаев.

Патологические переломы у пациентов с СД типа 1 возникли в молодом трудоспособном возрасте, что имеет важное экономическое значение (табл. 1). Нами не выявлено значимых различий в ИМТ у лиц с переломами и без переломов. В обеих группах ИМТ приближался к верхней границе нормы. Однако у пациентов с отягощенным травматологическим анамнезом дебют диабета пришелся на более ранний возраст, что достоверно отличалось от группы больных без переломов. Необходимо отметить и более длительный стаж диабета у пациентов с переломами в анамнезе. Он составил 17,6 года, значимо превышая таковой у лиц без переломов (см. табл. 1).

Таким образом, возраст манифестации и длительность диабета являются факторами, влияющими на частоту патологических переломов у обследованных больных.

Снижение МПКТ имеет важное прогностическое значение в отношении возникновения переломов от минимальной травмы, что было доказано проведенными ранее множественными клиническими исследованиями [3,4,12,15,17].

По нашим данным, остеопенический синдром диагностирован у 62,6% обследованных, из них остеопороз – в 11,4% случаев. Средний уровень Т-критерия в ультрадистальной области составил -1,12 SD [-1,32; -0,93], в медиодистальной -0,94 SD [-1,10; -0,77].

Учитывая более высокую распространенность остеопороза среди женщин в общей популяции (в 3 раза чаще, чем у мужчин) [3], мы проанализировали состояние костной плотности у пациентов с сахарным диабетом в зависимости от пола. Нами выявлены статистически значимые различия в частоте об-

*Таблица 1*

**Сравнительная характеристика больных с переломом и без перелома в анамнезе**

| Показатель | Группа | | p |
|---|---|---|---|
| | перелом в анамнезе (n=15) | переломов нет (n=108) | |
| Возраст, лет | 31,9 (24,1; 39,6) | 33,0 (23,0; 44,0)* | 0,446 |
| ИМТ, кг/м$^2$ | 23,9 (21,8; 26,0) | 24,0 (21,5; 25,5)* | 0,857 |
| Возраст дебюта диабета, лет | 16,1 (10,2; 21,9) | 22,5 (20,2; 24,7) | 0,034 |
| Длительность диабета, лет | 17,6 (12,0; 23,2) | 10,0 (4,0; 16,0)* | 0,014 |

*С учетом отсутствия нормального распределения данные приведены в виде медианы.

*Таблица 2*

**Характеристика факторов риска в зависимости от состояния МПКТ**

| Показатель | МПКТ М [95% ДИ] | | |
|---|---|---|---|
| | норма (n=46) | остеопения (n=63) | остеопороз (n=14) |
| Возраст, лет | 35,7 (32,2; 39,1) | 33,1 (30,0; 36,3) | 30,4 (23,1; 37,8) |
| ИМТ, кг/м$^2$ | 24,8 (23,7; 25,9)* | 23,8 (22,9; 24,7) | 22,3 (20,0; 24,5)* |
| Дебют диабета, лет | 24,0 (20,8; 27,2)* | 21,3 (18,2; 24,5) | 14,9 (9,7; 20,1)* |
| Длительность диабета, лет | 10,6 (7,8; 13,4) | 11,0 (6,0; 18,0) | 15,4 (9,1; 21,8) |

* Уровень статистической значимости с учетом поправки Бонферрони ($p<0,017$).

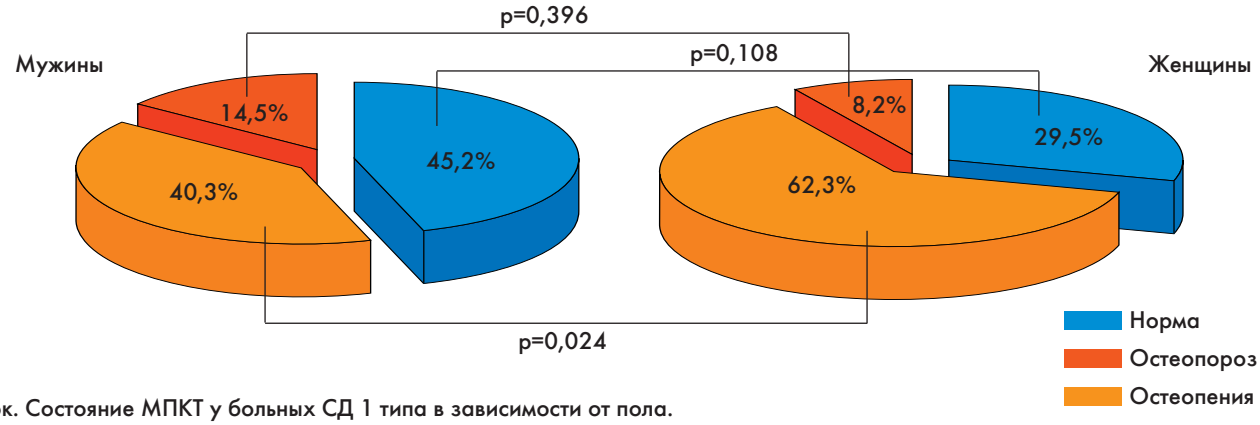



Рисунок. Состояние МПКТ у больных СД 1 типа в зависимости от пола.

наружения остеопении среди женщин (62,3%) и мужчин (40,3%) (см. рисунок 1), что совпадает с мнением некоторых исследователей [6] и противоречит другим данным литературы [2,8]. Однако следует отметить, что частота остеопороза у мужчин превысила таковую у женщин в 1,9 раза (p=0,396). Таким образом, можно предположить, что СД 1 типа является фактором риска остеопороза в большей степени для мужчин, чем для женщин. У женщин средний уровень Т-критерия в ультрадистальной области составил -1,22 [-1,48; -0,95], в медиодистальной -1,00 SD [-1,19; -0,81]. У мужчин -1,04 [-1,34; -0,74] и -0,88 SD [-1,15; -0,61] соответственно.

Мы разделили обследованных больных в зависимости от состояния МПКТ на 3 группы: лица с нормальной минеральной плотностью, остеопенией и остеопорозом; проанализировали влияние на костную плотность исследуемых факторов риска, таких как возраст, ИМТ, возраст дебюта и длительность диабета.

Как видно из представленных в табл. 2 данных, снижение МПКТ до степени остеопороза встречается у лиц более молодого возраста. Необходимо также отметить, что у больных с остеопорозом диабет манифестировал в возрасте до набора пика костной массы в отличие от лиц с нормальной МПКТ (p=0,001).

Показатели ИМТ в обследованной выборке соответствовали нормальным, однако у больных с остеопорозом ИМТ был значимо ниже, чем у лиц с нормальной костной плотностью (p=0,012).

Несмотря на отсутствие статистически значимых различий в стаже диабета у анализируемых групп, оказалось, что у лиц с остеопорозом более длительный анамнез основного заболевания.

Анализируемые показатели у лиц с остеопенией статистически не отличались от таковых у больных с нормальными значениями МПКТ (p>0,05).

Нами не получено статистически значимых различий в степени компенсации у лиц с нормальными и сниженными показателями костной плотности. Однако выявлена тенденция к повышению уровня гликированного гемоглобина у больных с остеопорозом, он составил в среднем 13,2% (10,1; 16,2) (у лиц с остеопенией и нормальной МПКТ – 11,1% (10,1 12,0) и 10,2% (9,4; 11,1) соответственно).

Мы попытались проследить зависимость между развитием диабетической остеопении и другими поздними осложнениями СД.

Данные проведенного анализа свидетельствуют о наличии тесной взаимосвязи МПКТ с уровнем МАУ, отражающим стадию нефропатии. В группе больных с нормальной костной плотностью потеря белка в среднем составила 15,1 мг/л (6,5; 23,6) и клинически значимо отличалась от показателей МАУ у лиц с остеопенией -98,2 мг/л (47,2; 149,2) и остеопорозом -158,8 мг/л (22,2; 318,7). Таким образом, прогрессирование нефропатии усугубляет костные потери, что, вероятно, обусловлено нарушением в системе кальцийрегулирующих гормонов, тесно связанной с функциональным состоянием почек.

При внутригрупповом сравнении обнаружены статистически значимые различия в степени снижения костной плотности в ультра- и среднедистальном отделах лучевой кости у больных с пролиферативной ретинопатией и без изменений на глазном дне. В первом случае Т-критерий в среднем составил -1,79 SD, во втором -0,92 SD (p=0,020). В медиадистальном отделе эти показатели были равны -1,61 SD и -0,87 SD соответственно (p=0,012).

Выявленная зависимость МПКТ от стадии ретино- и нефропатии может указывать на определенный вклад микроангиопатии в развитие диабетической остеопении.

Нами не выявлено статистически значимых различий в частоте полинейропатии у лиц с нормальными и сниженными показателями МПКТ, что, вероятно, связано с разными патогенетическими механизмами развития остеопенического синдрома и диабетической нейропатии.

По нашим данным, легкие гипогликемии, испытываемые пациентами чаще всего при нарушении диеты, в значительной степени оказывают воздействие на костную плотность, приводя к ее потере. Так, у лиц с ежедневными гипогликемиями выявлены достоверно более низкие значения Т-критерия в

ультра- и медиадистальном отделах лучевой кости. В среднем в MD отделе он составил -1,06 SD (-1,36; -0,76) и статистически значимо отличался от соответствующего показателя костной плотности при редких (1–2 раза в месяц) гипогликемиях (-0,59 SD; -1,05; -0,16) (p=0,013). В UD отделе Т-критерий был равен -1,65 (-1,99; -1,31) и -0,58 SD (-1,44; -0,02) соответственно (p<0,000).

Нарушение функции яичников, имеющее место у женщин при СД 1 типа [7], препятствует достижению нормального пика костной массы. В связи с этим мы изучили костную плотность у женщин с нормальной и нарушенной менструальной функцией. Так, у женщин с началом менструаций в возрасте старше 15 лет средний уровень Т-критерия в UD области составил -1,82 SD (-2,21; -1,43), что значимо ниже аналогичного показателя при своевременном наступлении менструаций: -1,00 SD (-1,31; -0,69) (p = 0,004). Необходимо отметить, что в MD области подобных различий не выявлено: М Т-критерия соответствовала -1,32 (-1,79; -0,84) и –0,89 SD (-1,08; -0,69) (p=0,093). Характер менструального цикла также оказал значимое влияние на костную ткань. Шанс развития остеопенического синдрома у женщин с дисменореей более чем в 6,1 раза (1,7–21,6) превысил таковой у женщин с регулярным циклом. Выявленные различия статистически значимы (p=0,003).

Дополнительным фактором, способствующим снижению костной плотности у мужчин, являлось курение. Из 62 обследованных пациентов курящие составили 42%. При внутригрупповом анализе обнаружено статистически значимое различие в частоте остеопенического синдрома у курящих мужчин в сравнении с некурящими. Так, среди курящих лиц снижение костной плотности выявлено более чем у 70%, а среди некурящих – в 42% случаев (p=0,020). Шанс развития остеопенического синдрома у курящих мужчин превысил таковой у некурящих в 3,9 раза (1,3–12,0). У женщин подобных различий не получено, что, по-видимому, связано с небольшим процентом курящих среди них.

## Заключение

Таким образом, наши данные свидетельствуют о большой частоте снижения МПКТ у больных СД типа 1. По результатам двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии снижение костной плотности выявлено у 62,6% больных. Остеопороз диагностирован в 11,4% случаев. Следует еще раз подчеркнуть, что нами обследованы лица молодого трудоспособного возраста.

Уровень снижения костной плотности при СД типа 1 в большей мере определяется:

1) ИМТ (низкая масса тела способствует снижению костной плотности);

2) возрастом дебюта диабета (более тяжелая степень остеопении определяется у тех больных, у которых СД типа 1 манифестировал до 25 лет, т.е. при незавершенной полной минерализации костной ткани);

3) наличием выраженных поздних сосудистых осложнений, таких как нефропатия на стадии протеинурии и пролиферативная ретинопатия;

4) ежедневными легкими (без потери сознания) гипогликемиями, приводящими к выбросу контринсулярных гормонов, опосредованно влияющих на костную ткань;

5) курением;

6) поздним наступлением менархе и дисменореей у женщин.

## Литература

1. Балаболкин М.И. Диабетология. – М.: Медицина, 2000.
2. Белых О.А. Функционально-метаболическая оценка костной ткани у больных сахарным диабетом: Дисс. ... канд. мед. наук. – Владивосток, 2000.
3. Беневоленская Л.И. Остеопороз – актуальная проблема медицины. // Остеопороз и остеопатии. - 1998. - №1. – С .4-7.
4. Вартанян К.Ф. Состояние костной ткани при сахарном диабете: Дисс. ... канд. мед. наук. - М., 1998.
5. Дедов И.И., Шестакова М.В., Максимова М.А. «Сахарный диабет» Федеральная целевая программа. М.: Медиа Сфера, 2003.
6. Косарева О.В. Минеральная плотность костной ткани и показатели ее метаболизма у больных сахарным диабетом: Дис. ... канд. мед. наук. - Самара, 2000.
7. Матвеева Л.С., Бердыклычева А.А., Стрекольщикова О.Д. Репродуктивная функция у женщин с ИЗСД //Пробл. эндокринол. – 1994. – Т.40. – №1. – С. 52 – 56.
8. Мкртумян А.М. Оценка состояния костной ткани у больных сахарным диабетом //Остеопороз и остеопатии. – 2000. – №1. – С. 27 – 30.
9. Рахманов А.С., Бакулин А.В. Костная денситометрия в диагностике остеопении //Остеопороз и остеопатии. – 1998. – №1. – С.28 – 32.
10. Руденко Э.В. Двухэнергетическая рентгеновская абсорбциометрия - метод количественной диагностики остеопороза // Новости лучевой диагностики. – 1998. - №3. - С. 16-17.
11. Чечурин Р.Е., Аметов А.С. Сахарный диабет 1 типа и остеопороз: Обзор литературы //Остеопороз и остеопатии.–1999.– №1.– С. 2 – 5.
12. Eastell R., Riggs B.L., Wahner H.M., O`Fallon W.M., Amadio P.S., Melton L.J III. Colles fracture and bone density of the ultradistal radius. //J. Bone Mineral Res. – 1989. – Vol. 4. – P. 607 – 613.
13. Goliat E., Lipinska A., Marusza W., Ostrowski K. Bone mineralization in insulin-dependent diabetes mellitus //Pol. Arch. Med. Wewn. – 1998. – Vol. 7. – P. 8 – 18.
14. Knauerhase A., Hillenbrandt K., Zingler C. Et al. Diabetes mellitus increases the risk for osteoporosis. \\ Calcif. Tissue Int. – 2004. – Vol. 74 (Suppl. 1). - S 68.
15. Munoz-Torres M., Jodar E., Escobar-Jimenez F., Lopez-Ibarrap. J. et al. Bone mineral density measured by dual X-ray absorptiometry in Spanish patients with insulin-dependent diabetes mellitus //Calcif. Tissue Int. – 1996. – №5. – P. 316 – 319.
16. Pascual J., Argente J., Lopez M.B., Munoz M. et al. Bone mineral density in children and adolescents with diabetes mellitus type 1 of recent onset // Calcif. Tissue. Int. – 1998. – №1. – P. 31 – 35.
17. Seino Y., Ishida H. Diabetic osteopenia: pathophysiology and clinical aspects. //Diabetes and Clinical Reviews. – 1995. – Vol. 11. – №1. – P. 21 – 35.