

Журавлёва Л. Ю.

Прогнозирование риска развития нарушений минеральной плотности костной ткани при сахарном диабете 1 типа

ГБУЗ «ЧОКБ» г. Челябинск

Zhuravlyova L. Y.

Forecasting the risk of development of bone tissue mineral density disorders in type 1 diabetes

Резюме

В работе проведено изучение факторов риска, оказывающих влияние на минеральную плотность костной ткани при сахарном диабете 1 типа. Наиболее значимые, независимые факторы нарушения минеральной плотности костной ткани у пациентов сахарным диабетом 1 типа - уровень ионизированного кальция, уровень фосфора, уменьшение охвата плеча, наличие диабетической полинейропатии. Создан алгоритм прогнозирования риска развития нарушений минеральной плотности костной ткани и выделены группы риска нарушений минеральной плотности костной ткани у пациентов сахарным диабетом 1 типа

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

Summary

In the work, a study was made of risk factors that affect the mineral density of bone tissue in type 1 diabetes. The most significant, independent factors in the violation of bone mineral density in patients with type 1 diabetes mellitus are ionized calcium levels, phosphorus levels, decreased shoulder coverage, and the presence of diabetic polyneuropathy. An algorithm is developed for predicting the risk of developing bone mineral density disorders and risk groups for bone mineral density disorders in patients with type 1 diabetes mellitus are identified.

Key words: diabetes mellitus type 1, bone mineral density, risk factors, forecasting algorithm

Введение

Сахарный диабет наиболее значимая пандемия среди хронических заболеваний. Данное заболевание демонстрирует стремительный рост по распространению [1]. В нашей стране отмечается тенденция к росту количества больных сахарным диабетом 1 типа. Несмотря на то, что доля сахарного диабета 1 типа в структуре диабета составляет не более 5-10 %, данная патология представляет значительный интерес, так как характеризуется более тяжелым течением, ранней инвалидизацией и смертностью [2].

ВОЗ на данный момент по значимости определяет остеопороз на 4-ое место [3].

Осложнением сахарного диабета 1 типа будет вторичный остеопороз [4,5].

Остеопороз формируется при сахарном диабете 1 типа как осложнение и представляет одну из актуальных медицинских и социальных проблем современного общества. Остеопороз широко распространен, развитие остеопоротических переломов - весомое социально-зна-

чимое осложнение ведет к инвалидизации и ухудшению качества жизни [6].

Важный доказанный фактор остеопоротических переломов это низкая плотность кости [7]. В многочисленных исследованиях выявлено снижение минеральной плотности костной ткани у более половины пациентов сахарным диабетом 1 типа [8].

Для анализа минеральной плотности костной ткани проводят исследования бедра в проксимальном отделе и позвоночника в поясничном отделе. Оцениваются абсолютные показатели плотности кости в результатах денситометрии, а так же автоматически вычисление T- и Z-критериев в процентах и величинах от стандартного отклонения (SD) [9].

По T-критерию производится оценка степени остеопении или остеопороза по рекомендациям ВОЗ, под значением остеопении подразумевается доклиническая стадия остеопороза [7]. Остеопороз — хроническая, прогрессирующая болезнь скелета, связанная с нарушением обмена.

Факторы, ассоциирующиеся с развитием остеопороза делятся на модифицируемые и немодифицируемые.

1. Немодифицируемые: низкая минеральная плотность костной ткани, 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 [10].

Цель исследования. Выявить факторы риска, оказывающие влияние на минеральную плотность костной ткани и с учетом установленных данных создать прогностический алгоритм риска нарушений минеральной плотности костной ткани при сахарном диабете 1 типа.

Материалы и методы

Предметом исследования явились 103 больных сахарным диабетом 1 типа за период с 2008 по 2011 годы, со стажем диабета более 1 года, в возрасте 18 - 56 лет. Мужчин – 45 человек, женщин- 58. База- Челябинская Областная Клиническая Больница эндокринологическое и нефрологическое отделения.

Критериями включения были пациенты СД 1 типа, с диабетом более 1 года.

Критериями исключения стали: хроническая болезнь почек на стадии 4-5; возраст более 60 лет, СД 2 типа и другие эндокринологические заболевания; тяжелые заболевания печени, легких, туберкулез, ревматологические заболевания; заболевания почек аутоиммунного характера; постменопаузальный остеопороз; онкологические заболевания (включая миеломную болезнь); прием глюкокортикоидов, цитостатиков в течении 5 лет до исследования, употребление препаратов витамина D, фосфатбиндеров, препаратов кальция на момент исследования.

Проводилось определение других специфических осложнений диабета – глаз (ДАРП) и нервной системы по типу полинейропатии.

Выяснялся курящий пациент или нет согласно рекомендациям ВОЗ 2004 года. К курящим отнесены люди, которые выкуривали хотя бы одну сигарету (папиросу) в сутки за последние 12 месяцев

Контролировалось артериальное давление, измерялось по стандартной методике.

Оценены ряд показателей питательного статуса: определение индекса массы тела (ИМТ), альбумин, лимфоциты из общего анализа крови, измерялась окружность плеча (ОП) [11].

Определены биохимические, общеклинические показатели крови и мочи по стандартным методикам.

В 100 % проведено ультразвуковые, изотопные, по показаниям рентгеновские исследования почек. Скорость клубочковой фильтрации (СКФ) рассчитана методом СКД-ЕPI.

Оценка показателей костной ткани - двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрией (денситометрия, DXA) двухфотонным костным денситометром

LunarProdigy-3 (США) в области поясничного отдела позвоночника (позвонки L1-LIV) и проксимального отдела бедра.

Оценка результатов по клиническим рекомендациям по остеопорозу (2009 год), изменение минеральной плотности костной ткани: остеопороз и/или остеопения, расценивались остеопеническим синдромом. Показатели T- и Z-критериев от -1 SD до -2,5 SD у женщин- остеопения, ниже -2,5 SD- остеопороз. T- и Z-критерии от 0 до -1,5 SD у мужчин- остеопения, остеопороз – ниже-1,5 SD. Критерии соответствуют данным ВОЗ [12,13].

В результате пациенты разделились на две группы. 1-ая группа 70 пациентов СД 1 типа у которых выявлено нарушение минеральной плотности костной ткани, 2-ая группа 33 пациента без нарушения минеральной плотности костной ткани.

У пациентов с ХБП различные уровни СКФ и стадии альбуминурии.

Для статистического анализа использованы программы Microsoft Excel 2007 и IBM SPSS Statistics v. 17.0, применены методы описательной и сравнительной статистики. Описательная статистика заключала в себе медиану (Me) значения признака, минимальные (min) и максимальные (max) значения, номинальные и порядковые переменные представлены в виде n (%). Построены ROC-кривые. Выполнена серия логистических регрессий. Статистически значимыми считались результаты анализов при значении $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

В таблице 1 представлена сравнительная характеристика групп пациентов сахарным диабетом 1 типа с нарушением минеральной плотности костной ткани и без нарушения

При анализе получены статистически 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 ($p < 0,001$),
- Охват плеча ($p = 0,013$),
- Уровень триглицеридов ($p = 0,010$),
- Показатель липопротеинов очень низкой плотности ($p = 0,028$),
- Курение ($p = 0,039$).

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

На рисунке 1 предоставлены данные влияния индекса массы тела на минеральную плотность костной ткани

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%.

Таблица 1. Сравнительный анализ групп с нарушением и без нарушения минеральной плотности костной ткани

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/литр			
Me [min- max]	2,12[1,83-2,82]	2,13[1,8-2,68]	0,345
Кальций ионизированный, ммоль/литр			
Me [min- max]	0,94[0,82-1,20]	1,00[0,88-1,22]	<0,001
Фосфор, ммоль/литр			
Me [min- max]	1,20[0,88-1,62]	0,99[0,88-1,34]	<0,001
Охват плеча, см			
Me [min- max]	26[20-31]	27[21-31]	0,013
Охват 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%)	
О.белок, г/литр			
Me [min- max]	72[56-83]	73[63-82]	0,307
Альбумин, г/литр			
Me [min- max]	38,6[22,1-46]	39,8[35-43,9]	0,402
Холестерин, ммоль/литр			
Me [min- max]	5,25[2,4-9,8]	4,7[3,3-7,9]	0,304
Триглицериды, ммоль/литр			
Me [min- max]	1,22[0,35-4,62]	1,02[0,37-2,97]	0,010
Липопротеины низкой плотности (ЛПНП), ммоль/литр			
Me [min- max]	3,19[0,99-7,48]	3,24[1,8-5,78]	0,908

На рисунке 2 отражено влияние уровня ионизированного кальция на минеральную плотность костной ткани

ROC-кривая указывает, что чем ниже показатели ионизированного кальция, тем выше риск нарушения минеральной плотности костной ткани ($p < 0,001$). При поро-

говом значении 0,93 ммоль/литр чувствительность теста составляет 93,9%, специфичность – 40%.

На рис. 3 предоставлены влияние уровня фосфора на минеральную плотность костной ткани

ROC-кривая указывает, что чем выше фосфор, тем

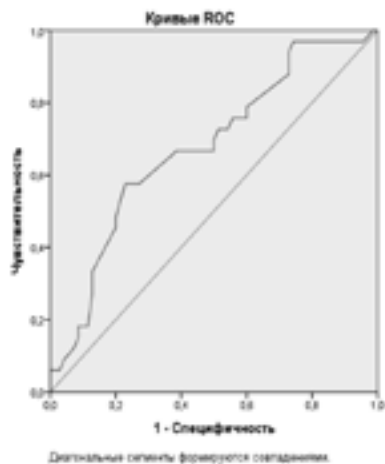


Рисунок 1. Влияние индекса массы тела на минеральную плотность костной ткани

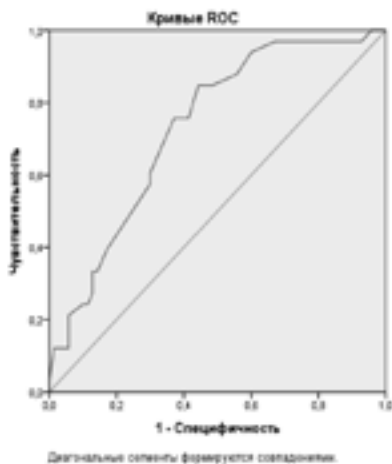


Рисунок 2. Влияние уровня ионизированного кальция на минеральную плотность костной ткани

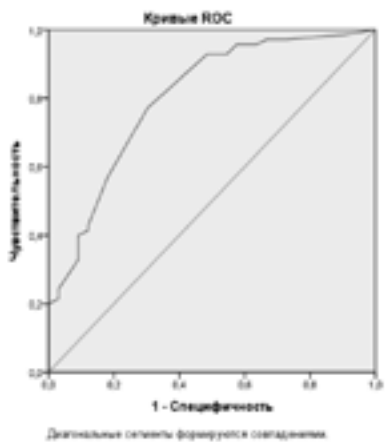
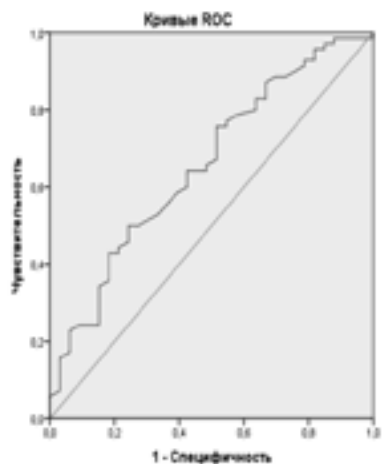


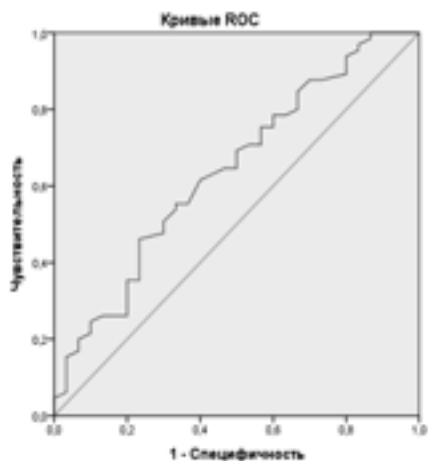
Рисунок 3 . Влияние уровня фосфора на минеральную плотность костной ткани

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%.

На рис. 4 влияние уровня триглицеридов на минеральную плотность костной ткани



Диагностические сетки формируются автоматически



Диагностические сетки формируются автоматически

ROC-кривая указывает, что чем выше триглицериды, тем 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%.

Рисунок 4 влияние уровня триглицеридов на минеральную плотность костной ткани

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

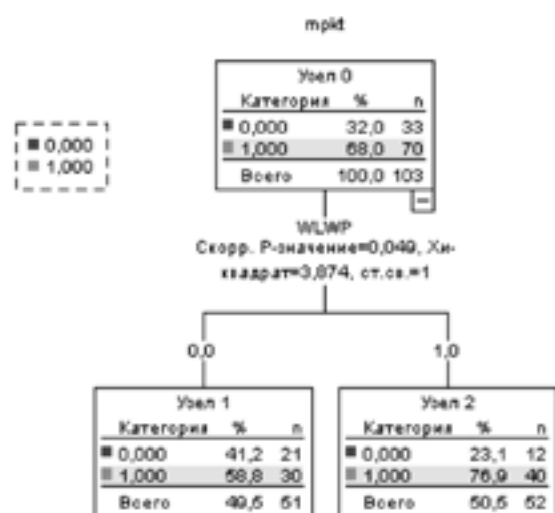


Рисунок 6 Дерево классификации, построенное путем включения в анализ всех факторов, продемонстрировавших статистически значимые различия между группами с НМПКТ и без НМПКТ

На рис.5. влияние уровня липопротеинов очень низкой плотности на минеральную плотность костной ткани

ROC-кривая указывает, что чем выше липопротеины 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%.

Далее создано дерево классификации, построенное путем включения в анализ всех факторов, продемон-

стрировавших статистически значимые различия между группами с нарушением минеральной плотности костной ткани и без нарушения минеральной плотности костной ткани (рисунок 6)

Факторы, продемонстрировавшие статистически значимые различия между группами с НМПКТ и без НМПКТ, проанализированы в многофакторной логистической регрессии с целью выделения независимых факторов, влияющих на минеральную плотность костной ткани. Данные в таблице 2.

Таблица 2. Результаты многофакторной логистической регрессии по оценке влияния факторов на минеральную плотность костной ткани

Фактор	Exp B	95% доверительный интервал для Exp B	Значение p
ДАРП нет да	1,000 1,151	0,177-7,491	0,883
ИМТ 25 кг/м ² или выше До 24,99 кг/м ²	1,000 2,134	0,411-11,075	0,367
Уровень ионизированного кальция 0,93 ммоль/литр или выше ниже 0,93 ммоль/литр	1,000 48,602	3,185-741,754	0,005
Уровень фосфора До 1,45 ммоль/литр Выше 1,45 ммоль/литр	1,000 11,670	2,160-63,064	0,004
Охват плеча, см Более 25 у женщин и более 26 у мужчин До 25 у женщин и до 26 у мужчин	1,000 11,770	1,684-82,250	0,013
Уровень триглицеридов До 1,7 ммоль/литр Более 1,7 ммоль/литр	1,000 3,500	0,279-43,936	0,332
Уровень липопротеинов очень низкой плотности Ниже 0,5 ммоль/литр 0,5 ммоль/литр или более	1,000 1,521	0,308-7,518	0,607
Диабетическая полинейропатия Нет Есть	1,000 20,788	2,245-192,474	0,008
Диабетическая нефропатия Нет Есть	1,000 0,846	0,103-6,938	0,876
Курение Нет Да	1,000 2,659	0,561-12,600	0,218

Таблица 3. Алгоритм присвоения баллов на основании значений Exp B для независимых факторов, влияющих на риск нарушения минеральной плотности костной ткани

Фактор	Баллы
Уровень ионизированного кальция 0,93 мкМ или выше Ниже 0,93 мкМ	0 3
Уровень фосфора До 1,00 мкМ Выше 1,00 мкМ	0 1
Охват плеча Более 25 у женщин и более 26 у мужчин До 25 у женщин и до 26 у мужчин	0 1
Диабетическая полинейропатия Нет Есть	0 2

Таблица 4. Группы риска нарушения минеральной плотности костной ткани

Баллы	Процент нарушения МПКТ
0 баллов (низкий риск)	0%
1-3 балла (средний риск)	72,9%
4 или более баллов (высокий риск)	100%

Из многофакторного регрессионного анализа следует, что уровень ионизированного кальция ниже 0,93 ммоль/литр, уровень фосфора выше 1,45 ммоль/литр, охват плеча менее 26 см у мужчин и менее 25 см у женщин, а также наличие диабетической полинейропатии оказывают влияние на минеральную плотность костной ткани у пациентов сахарным диабетом 1 типа. Основываясь на значения отношения шансов, которые отражают показатели Exp B, сделан следующий алгоритм определения минеральной плотности костной ткани на основании данных факторов. Данные в таблице 3, 4.

Выводы

1. Нарушения минеральной плотности костной ткани у изучаемой группы пациентом ассоциируются с другими осложнениями сахарного диабета – диабетическая ангиоретинопатия, диабетическая нефропатия, диабетическая полинейропатия.

2. Среди пациентов с нарушением минеральной плотности костной ткани больше курящих, с декомпенсацией диабета, со снижением индекса массы тела и охвата плеча, повышением уровня триглицеридов, липо-

протеинов очень низкой плотности, более высокими показателями фосфора и снижением уровня ионизированного кальция в сравнении с пациентами без нарушения минеральной плотности костной ткани. Данные факторы оказывают совокупное влияние на минеральную плотность костной ткани.

3. Наиболее значимые, независимые факторы нарушения минеральной плотности костной ткани у пациентов сахарным диабетом 1 типа – снижение уровня ионизированного кальция ниже 0,93 ммоль/литр, уровень фосфора выше 1,45 ммоль/литр, уменьшение охвата плеча менее 25 см у женщин и 26 см у мужчин, а также наличие диабетической полинейропатии.

4. Создан алгоритм прогнозирования риска развития нарушений минеральной плотности костной ткани и выделены группы риска нарушений минеральной плотности костной ткани у пациентов сахарным диабетом 1 типа. ■

Журавлёва Людмила Юрьевна, зав. отделением нефрологии ГБУЗ «ЧОКБ» г. Челябинск, email: milana_1610@mail.ru

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. Дедов, И. И. Федеральная целевая программа «Сахарный диабет»: методические рекомендации / И. И. Дедов, М. В. Шестакова, М. А. Максимова. – Москва, 2002. – 88 с.
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. Балаболкин М.И. Дифференциальная диагностика и лечение эндокринных заболеваний: руководство / М. И. Балаболкин, Е. М. Клебанова, В. М. Креминская. – Москва: Медицина, 2002. – 752 с.
5. Балаболкин, М. И. Лечение сахарного диабета и его осложнений: учебное пособие / М. И. Балаболкин, Е. М. Клебанова, В. М. Креминская. – Москва: ОАО Медицина, 2005. – 512 с.
6. Рожинская, Л. Я. Системный остеопороз: практ. рук. для врачей / Л. Я. Рожинская. – 2-е изд., перераб. и доп. – Москва: Издатель Мокеев, 2000. – 196 с.
7. Холодова, Е. А. Эндокринные остеопатии: особенности патогенеза, диагностики и лечения: практическое руководство для врачей / Е. А. Холодова, А. П. Шепелькевич, З. В. Забаровская. – Минск: Белпринт, 2006. – 88 с.
8. Hamilton, E. J. Prevalence and predictors of osteopenia and osteoporosis in adults with Type 1 diabetes / E. J. Hamilton, V. Rakic, W. A. Davis [et al.] // Diabetic Medicine. – 2008. – Vol. 26, № 1. – P. 45-52.
9. Остеопороз: клин. рек. / под ред. Л. И. Беневоленской, О. М. Лесняк. – 2-е изд., перераб. и доп. – Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2010. – 272 с.
10. Рожинская Л.Е. Остеопороз - актуальный взгляд / Рожинская Л.Е. // Фарматека. Спецвыпуск. Остеопороз.-2012.- Т.№ 51-12/-С.54-62.].
11. 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»).
12. 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.
13. Brown, S. A. Osteoporosis: an under-appreciated complication of diabetes / S. A. Brown, J. L. Sharpless // Clin. Diabetes. – 2004. – Vol. 22. – P. 10-20.
14. Болдырева М.Н., Прокофьев С.А., Алексеев Л.П., Дедов И.И. Установление "функционального" hla-drb1 генотипа - способ прогнозирования риска развития СД1. Уральский медицинский журнал. 2011. № 3 (81). С. 74-77.
15. Павлова Т.В., Процаев К.И., Башук И.П., Пилькевич Н.Б., Солянова Н.А. Биохимические показатели фосфорно-кальциевого обмена у пациентов с метаболическим синдромом 1-5 стадий, ассоциированным с остеопорозом. Уральский медицинский журнал. 2018. № 1 (156). С. 127-131.