

**БИОЛОГИЧЕСКИЕ НАУКИ И ФИЗИКА****УДК-616.379-008.64-06;616.71****ББК 54.151.602.3.03-4****Журавлёва Людмила Юрьевна**

аспирант

кафедры госпитальной терапии №2

Южно-Уральский Государственный Медицинский Университет

г. Челябинск

Zhuravleva Lyudmila Yurievna

Post-graduate

Chair of Hospital Therapy № 2

South Ural State Medical University

Chelyabinsk

milana_1610@mail.ru

Кальций и минеральная плотность костной ткани у пациентов с сахарным диабетом 1 типа при различной скорости клубочковой фильтрации**Calcium and Bone Mineral Density in Patients with Type 1 Diabetes at Different Glomerular Filtration Rate**

В статье рассматривается взаимосвязь между нарушением минеральной плотности костной ткани и обменом кальция при различной скорости клубочковой фильтрации у пациентов сахарным диабетом 1 типа.

The article discusses the relationship between the breach of bone mineral density and calcium metabolism in different glomerular filtration rate in patients with type 1 diabetes.

Ключевые слова: минеральная плотность костной ткани, кальций, скорость клубочковой фильтрации, сахарный диабет 1 тип.

Key words: bone mineral density, calcium, glomerular filtration rate, diabetes mellitus type 1.

Нарушения минеральной плотности костной ткани (НМПКТ) свойственны больным, страдающим как хронической болезнью почек (ХБП) [1], так и сахарным диабетом (СД) 1 типа [2, 3, 4]. Вопрос об особенностях нарушения минеральной плотности костной ткани у пациентов СД 1 типа на фоне начальных стадий ХБП остается нерешенным. Длительное время считалось, что нарушения кальциевого обмена играют существенную роль только у пациентов с ХБП, находящихся на заместительной почечной терапии и являются причиной развития «уремической» остеодистрофии. Однако в современных исследованиях было доказано, что костная патология может развиваться уже на ранних ста-

диях ХБП [5]. Недостаточное число исследований посвящено изучению состояния костной ткани и обмену кальция у больных СД 1 типа в додиализном периоде.

Цель исследования: изучить состояние минеральной плотности костной ткани (МПКТ) и кальциевый обмен у пациентов с сахарным диабетом 1 типа в зависимости от скорости клубочковой фильтрации (СКФ) с учетом факторов риска.

Материалы и методы

В исследование включено 100 пациентов (58 женщин и 42 мужчины), с СД 1 типа, в возрасте от 15 до 56 лет (средний возраст – $30,58 \pm 10,87$), мужчины (средний возраст – $33,28 \pm 8,9$), женщины (средний возраст – $28,8 \pm 8,85$). Пациенты находились на лечении в эндокринологическом и нефрологическом отделениях Челябинской Областной Клинической Больницы с 2008 по 2011 годы. К критериям включения относили пациентов СД 1 типа со стажем диабета не менее 6 месяцев. Из исследования были исключены пациенты ХБП 4-5 стадии; СД 2 типа, с заболеваниями других эндокринных желез; с тяжелыми заболеваниями печени, легких, туберкулезом, ревматологическими заболеваниями; с заболеваниями почек аутоиммунного характера; с онкологическими заболеваниями (в том числе с миеломной болезнью); пациенты, получавшие глюкокортикостероиды и цитостатики в течение 5 лет; пациентки с постменопаузальным остеопорозом. Учитывался стаж СД, наличие артериальной гипертензии, осложнения СД – диабетическая ангиоретинопатия (ДАРП), диабетическая полинейропатия, диабетическая нефропатия (ДН). Проводилась оценка индекса массы тела (ИМТ).

Для оценки состояния костной ткани применялась двухэнергетическая рентгеновская абсорбциометрия (денситометрия, DXA). Для обследования использован двухфотонный костный денситометр LunarProdigy-3(США). Исследование проводилось в поясничном отделе позвоночника (позвонки LI–LIV) и проксимальном отделе бедра в области шейки правой и левой бедренной кости.



Оценка производилась с использованием Т-критерия для возрастной группы >50 лет и Z-критерия для возрастной группы <50 лет в соответствии с рекомендациями Международного общества по клинической денситометрии 2007 г. У женщин показатели Т - и Z-критериев от -1 SD до -2,5 SD, трактовались как остеопения, остеопороз ниже -2,5 SD. У мужчин остеопении соответствовали Т- и Z-критерии от 0 до -1,5 SD, остеопорозу – ниже -1,5 SD.[6]. Никто из пациентов не получал ранее препараты витамина D, фосфатбиндеры. СКФ рассчитывалась по формуле Crockroft и Gault исходя из рекомендаций предоставленным в алгоритмах специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом 2011 год. [7]. Стадия ХБП учитывалась исходя из National Kidney Foundation . Clinical Practice Guidelines for chronic kidney disease—2007 k DOQI .[8]

Обследование включало определение уровней 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.

Статистический анализ проводился с применением приложения Microsoft Excel полнофункционального офисного пакета Microsoft Starter 2010 и программы статистики IBM SPSS Statistics 20. Тип исследования случай-контроль. Метод выборки – сплошной. Оценку связей между исследуемыми показателями проводили с помощью непараметрического корреляционного анализа по Spearman. Достоверность оценивалась по критерию Стьюдента.

Результаты и обсуждения. Нормальные показатели минеральной плотности костной ткани (МПКТ) по всем исследуемым точкам были зарегистрированы у 33 пациентов (33%). У 67 пациентов (67%) нарушение минеральной плотности костной ткани (НМПКТ) отмечалось хотя бы в одной точке. У

37 (37%) пациентов до остеопении и у 30 (30 %) до остеопороза. Из 52 обследованных женщин у 37 (71%) отмечалось НМПКТ. У 20 (38%) была остеопения и у 17 (33%) остеопороз. Из 42 мужчин у 30 (71%) отмечалось НМПКТ. У 17 пациентов остеопения (40%) и у 13 (31%) остеопороз. Гендерные различия в частоте НМПКТ статистически не значимые.

Стаж диабета у пациентов СД 1 типа исследуемой группы варьировал от 0,5 до 39 лет (средний стаж $11,08 \pm 9,04$), в том числе менее 5 лет у 31 пациента (31 %), от 5 до 10 лет у 26 пациентов (26 %), более 10 лет у 43 пациентов (43 %). Артериальная гипертензия имела у 41 пациента (41%). Из 41 пациента с первой степенью – 6 (15%) пациентов, со второй степенью – 22 (53%) пациента, с третьей степенью – 13 (32%) пациентов. Среднее значение систолического АД – $132,1 \pm 27,8$ мм.рт.ст. В исследуемой группе больных отмечались следующие осложнения СД – у 63 пациентов (63%) поражение глаз по типу диабетической ангиоретинопатии, у 69 (69%) поражение нервной системы по типу диабетической полинейропатии, у 50 человек (50%) поражение почек по типу диабетической нефропатии. Диабетическая нефропатия на стадии микроальбуминурии у 13 пациентов (13%) и 37 пациентов (37%) на стадии протеинурии. Одновременно диабетическая полинейропатия, ДН и ДАРП наблюдались у 36 пациентов (36%) .

Средний показатель гликированного гемоглобина составил $9,9 \pm 1,8$. Полная компенсация сахарного диабета была у 21 пациента (21%).

Низкий ИМТ является важным независимым фактором, влияющим на минеральную плотность костной ткани (МПКТ). В исследуемой группе больных у 1 пациента (1%) был дефицит массы тела (ИМТ менее 18,49), у 66 пациентов (66%) нормальная масса тела (ИМТ от 18,5 до 24,9), у 29 пациентов (29%) избыточная масса тела (ИМТ от 25 до 29,9), у 4 пациентов (4%) ожирение 1-степени (ИМТ от 30 до 34,9). У 33 пациентов (33%) была избыточная масса тела и ожирение. Средний показатель ИМТ составил $23,74 \pm 2,8$.



Клубочковая фильтрация у пациентов варьировала от 35 до 192 мл /мин/1,73 м² (средняя СКФ -108,39±29,7). СКФ у женщин от 57 до 192 мл /мин/1,73 м² (средняя СКФ-123,1±29,3), у мужчин от 35 до 154 мл /мин/1,73 м (средняя СКФ -88,1±21,1).

Все пациенты были разделены на 3 группы в зависимости от СКФ: 1 группа со СКФ 30-89 мл/мин/1,73 м² (СКФ снижена – ХБП 2-3 стадии); 2 группа со СКФ 90-130 мл/мин/1,73 м² (нормальная СКФ); 3 группа со СКФ ≥131 мл/мин/1,73 м² (СКФ повышена, гиперфильтрация). В зависимости от СКФ пациенты с осложнениями СД 1 типа распределились следующим образом: в группе со СКФ 30-89 мл/мин/1,73 м² у 25 (40%) больных ДАРП, 26 (38%) с диабетической полинейропатией, 19 (38%) с ДН; в группе со СКФ 90-130 мл/мин/1,73 м² 22 (35%) пациента с ДАРП, у 23 (33%) пациентов диабетическая полинейропатия, 19 (38%) с ДН; 3 группа со СКФ ≥131 мл/мин/1,73 м² у 16 (25%) пациентов ДАРП, 20 (29%) пациентов с полинейропатией, у 12 (24%) пациентов ДН. Статистически значимых различий по частоте осложнений в зависимости от СКФ у пациентов СД 1 типа не выявлено.

У всех пациентов проводилось обследование кальция, как общего, так и ионизированного. Средние показатели общего кальция - 2,2±0,2 ммоль/л (норма – 2,1 – 3,0 ммоль /л), средние показатели ионизированного кальция – 1,0±0,09 ммоль /л (норма – 0,93 – 1,15 ммоль /л). В зависимости от СКФ и показателей обмена кальция пациенты распределились следующим образом (таблица 1, 2):

Таблица 1 – Показатели кальция у пациентов СД 1 типа в зависимости от СКФ:

СКФ мл/мин/1,73 м ²	30-89 (n =35)	90-130 (n =38)	≥131 (n =27)
Кальций общий, ммоль /л	2,19±0,2	2,2±0,18	2,2±0,2
Кальций ионизированный, ммоль /л	0,98±0,12*	1,02±0,07	1,01±0,06

* – различия с другими группами достоверны, $p < 0,001$ (по критерию Стьюдента)

Таблица 2 – Распределение пациентов СД 1 типа в зависимости от показателей кальция и СКФ:

СКФ мл/мин/1,73м ²	Пациенты со сниженным общим кальцием аб.ч. %±m (ДИ)	Пациенты со сниженным ионизированным кальцием аб.ч. %±m (ДИ)
30-89 (n =35)	15 43%±8 (26-61)	18 52%±9 (34-69)
90-130 (n =38)	11 30%±7 (15-46)	6 16%±6 (6-32)
≥131 (n =27)	11 41%±10 (22-61)	4 15%±7 (4-34)

По данным таблицы 1 видно, что у пациентов со СКФ на стадии ХБП 2-3 отмечается снижение показателей ионизированного кальция. Из данных представленных в таблице 2 видно, что при СД 1 типа при снижении СКФ на стадии ХБП 2-3 статистически значимо увеличивается количество пациентов со сниженным ионизированным кальцием, чем среди пациентов с нормальной СКФ.

Особенности МПКТ у пациентов СД 1 типа в зависимости от показателей кальция без учета скорости клубочковой фильтрации представлены в таблице 3.

Таблица 3 – МПКТ у пациентов СД 1 типа в зависимости от уровня кальция без учета скорости клубочковой фильтрации:



Пациенты с НМПКТ	Пациенты с нормальным уровнем общего каль- ция аб.ч. %±m (ДИ)	Пациенты со сниженным уровнем общего каль- ция аб.ч. %±m (ДИ)	Пациенты с нормальным уровнем ионизи- рованного кальция аб.ч. %±m (ДИ)	Пациенты со сниженным уровнем ионизиро- ванного каль- ция аб.ч. %±m (ДИ)
(n=67)	46 69±6 (56-79)	21 31±6 (21-44)	50 75±5 (62-84)	17 25±5 (16-38)

По данным таблицы 3 выявлено, что у пациентов СД 1 типа с нормальным уровнем кальция, как общего, так и ионизированного достоверно чаще встречается НМПКТ, чем у пациентов со сниженным уровнем кальция.

В зависимости от СКФ пациенты с НМПКТ распределились следующим образом (таблица 4):

Таблица 4 – НМПКТ у пациентов СД 1 типа в зависимости от СКФ:

СКФ мл/мин/1,73м ²	НМПКТ аб.ч. %±m (ДИ)	Остеопения аб.ч. %±m (ДИ)	Остеопороз аб.ч. %±m (ДИ)
30-89 (n =35)	31 89%±5 (73-96)	17 49%±9 (31-66)	14 40%±8 (24-58)
90-130 (n =38)	19 50%±8 (33-67)	11 29%±7 (15-46)	8 21%±7 (10-37)

≥ 131 (n =27)	17 63% $\pm$ 10 (42-81)	9 33% $\pm$ 9 (16-54)	8 30% $\pm$ 9 (14-50)
Всего: (n =100)	67 67% $\pm$ 5 (57-76)	37 37% $\pm$ 5 (28-47)	30 30% $\pm$ 5 (21-40)

Из данных представленных в таблице 4 видно, что при СД 1 типа при снижении СКФ на стадии ХБП 2-3 статистически значимо увеличивается частота НМПКТ ($p < 0,05$), чем у пациентов с нормальной СКФ.

Статистически значимых различий в частоте НМПКТ у пациентов с СД 1 типа на стадии гиперфльтрации по сравнению с пациентами с нормальной СКФ не выявлено.

В исследовании учитывались следующие факторы риска у пациентов с СД 1 типа: стаж диабета, возраста пациента, показатели систолического артериального давления, уровень компенсации диабета (показатель гликированного гемоглобина). Данные характеристики предоставлены в таблице 5. Проведен корреляционный анализ с учетом факторов риска в таблице 6.

Таблица 5 – Характеристика пациентов СД 1 типа по факторам риска в зависимости от СКФ:

СКФ мл/мин/1,73м ²	30-89 (n =35)	90-130 (n =38)	≥ 131 (n =27)
АД систолическое, мм.рт.ст	145,4 $\pm$ 28,7*	124,21 $\pm$ 23,8	125,9 $\pm$ 23,2
Стаж диабета	13,8 $\pm$ 8,02	10,5 $\pm$ 6,8	9,05 $\pm$ 5,8
Возраст пациентов	36,8 $\pm$ 8,7*	27,9 $\pm$ 8,5	26,8 $\pm$ 6,5
Гликированный гемоглобин	10,14 $\pm$ 1,9	9,5 $\pm$ 1,6	9,9 $\pm$ 2,1

*- различия с другими группами достоверны, $p < 0,05$ (по критерию Стьюдента)



Таблица 6 – Корреляционные взаимосвязи между СКФ и НМПКТ и другими факторами риска:

			возраст	ИМТ	систолическое АД
ро Спирмена	СКФ	Коэффициент корреляции	-0,340**	0,252*	-0,295**
		Знч. (2-сторон)	0,001	0,012	0,003
		N	100	100	100
	НМПКТ	Коэффициент корреляции	-0,135	-0,278**	0,042
		Знч. (2-сторон)	0,182	0,005	0,675
		N	100	100	100
	кальций общий	Коэффициент корреляции	0,128	0,106	0,162
		Знч. (2-сторон)	0,204	0,294	0,107
		N	100	100	100
	кальций ионизированный	Коэффициент корреляции	0,086	0,122	0,167
		Знч. (2-сторон)	0,397	0,226	0,097
		N	100	100	100

*** $p < 0,05$ корреляция значима (1-сторонняя)**

**** $p < 0,01$ корреляция значима (2-сторонняя)**

По данным таблицы 5 видно, что группу со СКФ 30-89мл/мин/1,73 м² состоит из пациентов СД 1 типа более старшего возраста (выявлены достоверные статистические различия). В данной группе выявлены более высокие цифры систолического артериального давления.

Корреляционный анализ показал, что у больных сахарным диабетом 1 типа имеется статистически значимая обратная взаимосвязь СКФ с возрастом и систолическим артериальным давлением (таблица 6). Выявлено, чем выше сис-

толическое артериальное давление и старше возраст, тем ниже СКФ. Обратная статистически значимая взаимосвязь установлена между НМПКТ и ИМТ. Чем ниже ИМТ, тем чаще встречается НМПКТ.

В результате нашего исследования выявлено, что уже на ранней стадии ХБП (снижение СКФ от 30 -89 мл/мин/1,73м²) при СД 1 типа возрастает число пациентов с НМПКТ. Различия в частоте НМПКТ у пациентов с СД 1 типа при нормальной СКФ и на стадии гиперфльтрации не отмечается. Можно полагать, что в развитии НМПКТ у пациентов с СД 1 типа, помимо самого диабета, вносит вклад хроническая болезнь почек, в результате которой происходит нарушение обмена кальция. Обмен кальция зависит от работы почек. Доказано, что нарушение гомеостаза кальция прогрессирует по мере снижения СКФ. При этом критическим значением СКФ, при котором начинаются наблюдаться уменьшение концентрации кальция в сыворотке крови считается 60 мл /мин /1,73 м². Дефицит кальция может приводить к развитию остеопороза [9]. В нашем исследовании получено, что у пациентов СД 1 типа на начальных стадиях ХБП (2-3 стадия) отмечается снижение ионизированного кальция, по показателям общего кальция достоверного снижения не получено. По результатам проведенного исследования видно, что уже на 2-3стадии ХБП увеличивается количество пациентов СД 1 типа со сниженным ионизированным кальцием (52%) по сравнению с пациентами с нормальной СКФ(16 %) и пациентами с повышенной СКФ (15 %). В исследовании подтверждено, что при снижении СКФ 30-89 мл/мин/1,73м² статистически значимо увеличивается число пациентов с НМПКТ (89%), по сравнению с пациентами с нормальной СКФ (50%). Существует кальциево-дефицитная теория артериальной гипертензии. При артериальной гипертензии незначительно увеличивается уровень общего кальция крови, хотя снижается уровень ионизированного кальция.[10] Сахарный диабет и артериальная гипертензия – две взаимосвязанные патологии, которые обладают мощным взаимоусиливающим повреждающим действием, направленным сразу на несколько органов-мишеней: сердце, почки, сосуды мозга, сосуды сет-



чатки. Скорость наступления терминальной почечной недостаточности при неконтролируемом АД повышается в 3-4 раза. Крайне важно рано распознавать присоединившуюся артериальную гипертензию на фоне сахарного диабета для того, чтобы вовремя назначить соответствующее лечение и остановить развитие тяжелых сосудистых осложнений. Артериальная гипертензия осложняет течение СД 1 типа.[11]. Артериальная гипертензия может быть как причиной, так и следствием ХБП. Плохо контролируемая гипертензия ведет к более быстрому снижению СКФ, причем более значимо повышение систолического артериального давления [12]. В нашем исследовании выявлено, что при снижении СКФ до 2-3 стадии отмечается снижение кальция, повышение систолического артериального давления, что дополнительно будет влиять на СКФ и нарастание нарушения кальциевого обмена.

По данным литературы с возрастом снижается СКФ и возрастает количество пациентов с нарушением минеральной плотности костной ткани. [13]. При оценке результатов исследования выявлено, что в группе со СКФ 30-89мл/мин/1,73м² достоверно преобладают пациенты более старшего возраста, чем в других группах.

Известно, что при снижении ИМТ чаще встречаются пациенты с НМПКТ. [13]. В нашем исследовании у пациентов СД 1 типа отмечается тенденция к снижению ИМТ на стадии ХБП 2-3, по сравнению с пациентами с нормальной СКФ. Достоверно значимое различие по уменьшению ИМТ у пациентов СД 1 типа со сниженной СКФ и более высоким ИМТ у пациентов на стадии гиперфльтрации ($p < 0,05$). Вероятно, это связано с началом соблюдения малобелковой диеты.

В нашем исследовании не выявлено дополнительного влияния микро- и макроангиопатий у пациентов с СД 1 типа на развитие НМПКТ в зависимости от СКФ. В группах с различной СКФ не выявлено достоверных различий осложнений СД.

В нашем исследовании показано, что при СД 1 типа отмечается влияние возраста пациентов и повышенного систолического давления на СКФ. Возраст пациентов относится к немодифицируемым факторам риска. Систолическое артериальное давление модифицируемый фактор риска, что важно для проведения профилактических мероприятий.

Выводы

1. У пациентов с СД 1 типа НМПКТ диагностируются в 67%, в том числе как у мужчин, так и у женщин, гендерные различия статистически не значимые.
2. У больных СД 1 типа при снижении СКФ от 30-89 мл/мин/1,73 м² (ХБП 2-3 стадия), которое приводит к снижению ионизированного кальция статистически значимо увеличивается число пациентов с НМПКТ, по сравнению с больными с нормальной СКФ.
3. У пациентов СД 1 типа на стадии ХБП 2-3 необходим четкий контроль показателей обмена кальция и коррекция кальциевых нарушений.
4. У пациентов с СД 1 типа имеется обратная статистически значимая корреляционная взаимосвязь между возрастом, систолическим артериальным давлением и СКФ.
5. В группе пациентов с СД 1 типа имеется статистически значимая обратная корреляционная взаимосвязь между частотой НМПКТ и ИМТ.

Библиографический список

- 1) Ермоленко В.М, Михайлова Н.А, Батэрдэнэ С. Спектр нарушений состояние костной ткани у больных III–IV стадии ХБП. // CONSILIUMMEDICUM / ТОМ 11 / № 7 www.consilium-medicum.com, С. 17 – 23.
- 2) Косарева О.В. Минеральная плотность костной ткани и кальций – фосфорный обмен у больных сахарным диабетом типа 1 // Проблемы эндокринологии – 2003. – Т. 49. №5. – С. 3 – 5.
- 3) Хантакова Е.А, Хамнуева Л.Ю, Орлова Г.М. Состояние фосфорно-кальциевого обмена у больных сахарным диабетом 1 типа: клинко-патогенетические взаимосвязи с поражением почек // Сибирский медицинский журнал, 2011, № 3 С. 15 – 18.



4) Шалина М.А. Остеопенический синдром у женщин с сахарным диабетом 1 типа / М.А.Шалина // Журнал акушерства и женских болезней. – 2006. – Т. LV. № 4. – С. 35 – 40.

5) Lobao L (2004) Continuity and change in place stratification: spatial inequality and middle-range territorial units. *Rural Sociology* 69(1): 1–30.

6) Лесняк, О.М. Остеопороз. Диагностика, профилактика и лечение. / Под ред. О.М. Лесняк, Л.И. Беневоленской. М.: Гэтар-Медиа, 2009. – 204с.

7) Дедов И.И., Шестакова М.В. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом. /Сахарный диабет – 2011. – № 3.

8) Батюшин, М.М. Нефрология: основы доказательной терапии. / М.М. Батюшкин – Ростов-на-Дону «Феникс», 2005. – 348 с.

9) Goodman W.G. // *Semin. Nephrol.* – 2004. – 24(5). – 460 – 463.

10) Хренов А.А., Федосеева В.М. / Монография «Терапия», 2011.

11) Дедов И.И., Шестакова М.В. /Сахарный диабет и артериальная гипертензия. Издательство «МИА» – 2006. – 346 с.

12) Захарова Е.В. Проблемы диагностики и консервативной терапии ХПН // Медицинский совет, 2010, № 11 – 12.

13) Струков В.И / Актуальные проблемы остеопороза, часть 2. Издательство «Ростра», 2009, – 342 с.

Bibliography

1) Batyushin, M.M. *Nephrology: Evidence-Based Therapy* / M.M. Batyushin. -Rostov-on-Don: "Phoenix", 2005. – 348 p.

2) Dedov, I.I., Shestakov, M.V. Algorithms of Specialized Care of Patients with Diabetes Mellitus / *Diabetes.* - 2011. - №3.

3) Dedov, I.I., Shestakov, M.V. *Diabetes Mellitus and Hypertension.* – M.: Publishing House "MIA". - 2006. – 346 p.

4) Ermolenko, V.M., Mikhailova, N.A., Baterdene, S. Spectrum of Disorders of the Bone Tissue in Patients with III-IV CKD Stage // *CONSILIUMMEDICUM.* - VOLUME 11. - №7. – Access Mode: www.consilium-medicum.com. – P.17-23.

5) Goodman, W.G. *Semin. Nephrol.* - 2004. - 24 (5). – P. 460-463.

6) Khantakova, E.A., Khamnueva, L.Yu, Orlova, G.M.. Condition of Calcium-Phosphorus Metabolism in Patients with Type 1 Diabetes: Clinical and Pathogenic Relationship with Renal Disease // *Siberian Medical Journal.* – 2011. - № 3. - P. 15 -18.

7) Khrenov, A.A., Fedoseyeva, V.M. "Therapy": Monograph. – M., 2011.

8) Kosareva, O.V. Bone Mineral Density and Calcium-Phosphorus Metabolism in Patients with Type 1 Diabetes Mellitus / / *Problems of Endocrinology* - 2003. - V. 49. Number 5. – P. 3-5.

9) Lesnyak, O. M. *Osteoporosis. Diagnostics, Prevention and Treatment* / Ed. by O.M.Lesnyak, L.I.Benevolenskaya. - M.: Goetar Media, 2009. – 204 p.

10) Lobao, L. Continuity and Change in Place Stratification: Spatial Inequality and Middle-Range Territorial Units. - *Rural Sociology.* - 69 (1): 1-30. – 2004.

11) Shalina, M.A. Osteopenia Syndrome in Women with Type 1 Diabetes / M.A. Shalina // Journal of Obstetrics and Women's Diseases. - 2006. - Vol. LV. – Number 4. - P. 35-40.

12) Zakharova, E.V. Problems of Diagnostics and Conservative Treatment of Chronic Renalfailure // Medical Council. – 2010. - № 11-12.

13) Strukov VI / Actual problems of osteoporosis, part 2. Publishing house "Rostra", 2009, from -342