

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 остеопении 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 диабе-

тической 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 «Микраль-тест» («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 (M); 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 χ^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 ($p < 0,017$).

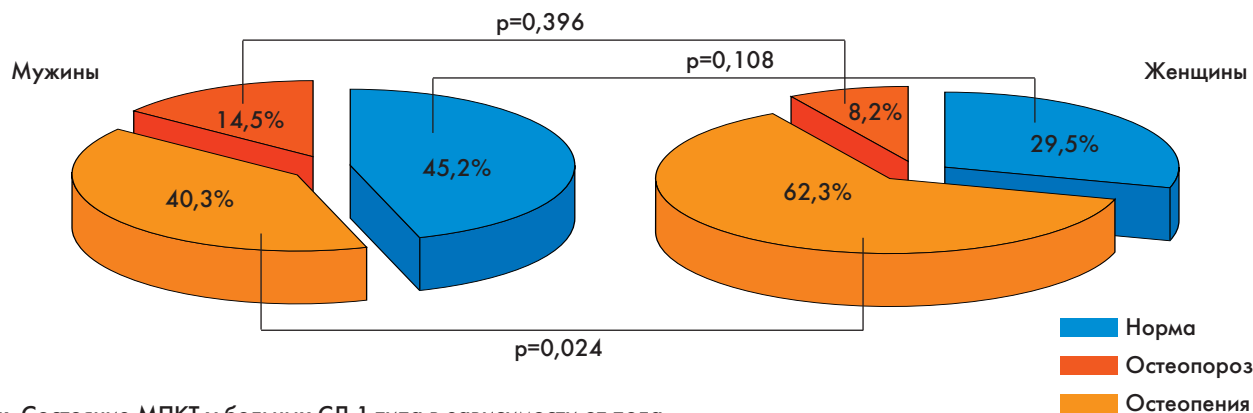


Рисунок. Состояние МПКТ у больных СД 1 типа в зависимости от пола.

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 среднеставном 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 медиодистальном 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 $-1,06 \text{ SD}$ ($-1,36$; $-0,76$) и статистически значимо отличался от соответствующего показателя костной плотности при редких (1–2 раза в месяц) гипогликемиях ($-0,59 \text{ SD}$; $-1,05$; $-0,16$) ($p=0,013$). В UD отделе Т-критерий был равен $-1,65$ ($-1,99$; $-1,31$) и $-0,58 \text{ SD}$ ($-1,44$; $-0,02$) 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 $-1,82 \text{ SD}$ ($-2,21$; $-1,43$), что значимо ниже аналогичного показателя при своевременном наступлении менструаций: $-1,00 \text{ SD}$ ($-1,31$; $-0,69$) ($p = 0,004$). Необходимо отметить, что в MD области подобных различий не выявлено: М Т-критерия соответствовала $-1,32$ ($-1,79$; $-0,84$) и $-0,89 \text{ SD}$ ($-1,08$; $-0,69$) ($p=0,093$). 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., Стреколыщикова 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-Ibarrar. 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.