

СОСТОЯНИЕ КАЛЬЦИЙ-ФОСФОРНОГО ОБМЕНА У БОЛЬНЫХ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 1 ТИПА

О.А. БЕЛЫХ¹, Е.А. КОЧЕТКОВА², Б.И. ГЕЛЬЦЕР³¹Краевой клинический центр охраны материнства и детства, г. Владивосток²Владивостокский филиал ТНЦ ГУ НИИ медицинской генетики³Владивостокский государственный медицинский университет МЗ РФ

Цель – оценка состояния кальций-фосфорного обмена и кальцийрегулирующих гормонов.

Материалы и методы. Обследован 61 больной сахарным диабетом (СД) 1 типа в возрасте от 20 до 50 лет и длительностью заболевания от 1 до 24 лет. Все больные получали инсулин в дозозависимом режиме. Из них у 38 человек диагностирован декомпенсированный СД 1 типа, у 18 – субкомпенсированный СД 1 типа и у 5 больных была компенсация заболевания. Группу сравнения составили 50 человек, рандомизированных по возрасту и полу. У всех обследованных оценивали кальций-фосфорный гомеостаз и состояние кальцийрегулирующих гормонов.

Результаты. Отмечено, что с увеличением длительности и тяжести течения СД 1 типа понижается уровень ионизированного кальция (Са), увеличивается секреция паратиреоидного гормона и кальцитонина. Повышение экскреции Са и фосфора с мочой положительно коррелировало с уровнем гликемии в сыворотке крови у больных СД 1 типа.

Заключение. У больных СД 1 типа отмечается нарушение кальций-фосфорного обмена и кальцийрегулирующих гормонов.

Ключевые слова. Сахарный диабет 1 типа, диабетическая остеопения, остеопороз, кальций-фосфорный обмен, кальцийрегулирующие гормоны.



Термин “вторичный” остеопороз (ОП) традиционно используется в тех случаях, когда известны состояния, которые могут приводить к потере костной массы, например некоторые заболевания или оперативные вмешательства, а также прием ряда лекарственных препаратов [5]. Эндокринные заболевания занимают одну из лидирующих позиций среди форм вторичного ОП [2].

В настоящее время потеря костных минеральных компонентов и дальнейшее изменение костной ткани признаны одним из хронических осложнений сахарного диабета (СД) [1]. Одной из первых работ, в которой показана связь между поражением костной системы и СД, была публикация W. R. Jarda в 1936 г. В дальнейшем этой проблемой занимались многие исследователи в теоретическом и практическом аспектах. По данным различных научных работ, поражения костной системы при СД встречаются в 7–77% случаев [2, 8, 14]. Данные литературы о влиянии степени тяжести и продолжительности СД на частоту и распространенность диабетической остеопении противоречивы [9, 10]. Не однозначны также результаты исследований относительно влияния возраста и пола на частоту развития этого осложнения. Одни авторы считают, что развитие костных изменений при СД не зависит от перечисленных факторов [2], другие поддерживают противоположную точку зрения [13]. Считается, что большое влияние на костный метаболизм оказывают гормональный дисбаланс и инсулиновая недостаточность, сосудистые и неврологические нарушения, недостаточность остеогенеза при СД 1 типа. Развивающиеся по мере прогрессирования заболевания диабетическая ангиопатия, ретинопатия и полинейропатия играют определенную роль в повышении частоты переломов, которые увеличиваются при ослаблении зрения, мышечной силы [6].

Сниженный костный метаболизм и измененная функция остеобластов являются одним из этиологических факторов диабетической остеопении. Показано, что инсулин не влияет на костную резорбцию, но стимулирует синтез костной матрицы, в связи с чем является одним из важных гормонов, модулирующих нормальный костный рост у пациентов с

сахарным диабетом 1 типа [8]. Гормональный контроль роста и развития костной ткани, ее реакция на различные стимулы зависят от энергетического обмена, обеспечиваемого инсулином и другими пептидами с инсулиноподобной активностью.

Известно, что инсулин стимулирует биосинтез белка, транспорт аминокислот, рост клеток в различных тканях, обладает анаболическим эффектом на метаболизм костной ткани и прямым стимулирующим влиянием на синтез коллагена и гиалуроната. Инсулин усиливает всасывание кальция в кишечнике, способствует увеличению захвата аминокислот и включению их в костную ткань, повышает количество остеобластов [7]. Инсулин необходим для поддержания и обеспечения процессов дифференцировки клеток остеобластического ряда, их способности отвечать на другие гормональные стимулы. Он также увеличивает синтез остеокластов. Таким образом, недостаток инсулина может привести к нарушению формирования костной ткани и ее деминерализации [8].

При декомпенсированном СД повышается содержание сорбитола, который представляет собой полигидроксированный спирт, образующийся из глюкозы. Доказано, что сорбитол накапливается не только в тканях сосудов и нервной системы, но и в костной ткани. Накопление последнего приводит к набуханию остеобластов, а затем, к их гибели и демиелинизации.

Кроме того, кетоз является также одним из пусковых факторов в развитии диабетической остеопении, вызывая усиленное выделение с мочой электролитов, в том числе и кальция [11].

Практически отсутствуют исследования о характере ранних специфических изменений в скелете, факторах, приводящих к этим изменениям и о способах их коррекции при СД 1 типа. Стремительное внедрение в клиническую практику передовых медицинских технологий открыло новые диагностические возможности в решении проблем диабетологической оссалогии.

Все это побудило нас к проведению оценки функционально-метаболического состояния костной ткани у больных СД 1 типа на основе использования современных методов исследования.

Таблица 1
Показатели кальций-фосфорного обмена
у больных сахарным диабетом

Показатели	СД 1 типа (n=61)	Контрольная группа (n=50)
Общий Са (ммоль/л)	2,27±0,05	2,44±0,07
Неорг. Р (ммоль/л)	1,4±0,02	1,47±0,04
Са иониз. (ммоль/л)	0,92±0,02*	1,25±0,02

Примечание: * – $p < 0,05$.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

На базе Краевого центра диабета и эндокринных заболеваний нами обследован 61 больной СД 1 типа (средний возраст 35 лет): 24 (39%) мужчины, 37 (61%) женщин. В диагнозе также указывали фазу заболевания (компенсация, субкомпенсация, декомпенсация без кетоза, с кетозом, кетоацидозом), наличие диабетических микроангиопатий (ретинопатия, нейропатия, нефропатия) и макроангиопатий (атеросклероз сосудов нижних конечностей, синдром диабетической стопы).

К моменту включения в исследование средняя длительность заболевания в группе больных СД 1 типа составила 11,4±3,02 года.

Все больные СД 1 типа поступили в стационар в состоянии декомпенсации (суточная гликемия – 13,4±3,4 ммоль/л). Кетоз выявлен у 8 больных, кетоацидоз – у 6 больных СД 1 типа.

При СД 1 типа 28 (45,9%) больных указывали на перенесённое перед поступлением в стационар обострение хронического пиелонефрита либо вирусной инфекции, 33 (54,1%) больных отмечали нарушения в диете. По степеням тяжести сахарного диабета выделено 2 группы больных: средняя степень диагностирована у 14 (22,9%) больных, СД тяжелого течения был у 47 (77,1%) больных, что связано с наличием в анамнезе кетоацидотических ком и тяжелых осложнений СД. В клинической картине обследуемых преобладали симптомы дегидратации, проявляющиеся жаждой (56,8%), полиурией (56,8%), сухостью кожных покровов (66,6%), а также симптомы кетоза – запах ацетона в выдыхаемом воздухе (23%).

Практически 100% больных данной группы имели клинические проявления сенсорной и моторной диабетической нейропатии, у 93% – нарушение вибрационной чувствительности, у 7% больных СД 1 типа выявлен синдром диабетической стопы. У 88,5% больных СД 1 типа отмечалась ретинопатия разной степени выраженности, и у 34,4% – поражение почек в виде диабетической нефропатии 2–4 стадии. Увеличение процента хронических осложнений СД в данной группе больных связано как с плохой компенсацией диабета, так и с нарушением диеты. У 32 (52,4%) больных СД 1 типа отмечены проявления диабетической макроангиопатии в виде атеросклероза, ишемической болезни сердца и артериальной гипертензии.

Из сопутствующих заболеваний диагностировались хронические заболевания мочевыводящей системы, органов дыхания, ишемическая болезнь сердца и гипертоническая болезнь.

Всем больным назначалась традиционная терапия: диета, базисно-болюсный режим инсулинотерапии. Кроме этого, по назначению проводилось симптоматическое лечение. На фоне терапии состояние больных СД 1 типа улучшилось. Так, показатели углеводного обмена улучшились к 6,4±0,3 дня (среднесуточная гликемия уменьшилась до 8,6±0,3 ммоль/л), жажда исчезала со 3,2±0,1 суток, ацетонурия – на 4,0±0,15 суток, полиурия сохранялась до 9,5±0,4 суток, сухость кожных покровов – до 5,3±0,3 дня.

Нами была выбрана группа сравнения из 50 человек, рандомизированных по возрасту и полу.

В группу исследования не вошли больные СД 1 типа, имеющие диабетическую нефропатию 5 стадии, женщины с нарушением менструального цикла, а также больные, имеющие заболевания желудочно-кишечного тракта и щитовидной железы либо применяющие глюкокортикоиды для лечения сопутствующих заболеваний.

Состояние кальций-фосфорного обмена оценивали по уровню общего кальция (Са), фосфора (Р), ионизированного Са в сыворотке крови и их экскреции в суточной моче.

Определение кальций-фосфорного обмена проводилось с помощью биохимического анализатора «COBAS INTEGRA 400/700/800» (Швейцария). В среднем у здоровых людей уровень Р в сыворотке крови колеблется в пределах 0,85–1,55 ммоль/л; концентрация общего Са – от 2,25 до 2,75 ммоль/л. Ионизированный Са в сыворотке крови измеряли на биохимическом анализаторе фирмы «Хориба» (Япония). Концентрация ионизированного Са в крови у здоровых людей находится в диапазоне от 1,0 до 1,35 ммоль/л.

Уровень Са в суточной порции мочи определяли комплексометрически с применением мурексиды. Норма суточной экскреции Са мочи – 0,07–0,3 г/сут. Экскрецию Р в моче определяли по восстановлению фосфорно-молибденовой кислоты. Норма Р в суточной моче – 0,6–1,2 г/сут.

Содержание кальцитонина (КТ) и паратиреоидного гормона (ПТГ) в крови определяли радиоиммунологическим методом с помощью ферментосвязывающего адсорбентного метода (ELISA) с использованием тест-наборов фирмы «Cis bio international» (Франция). Нормальные значения КТ колеблются от 0 до 5 пг/мл, не зависят от пола и возраста. Нормальные концентрации ПТГ составляют от 11,0 до 62,0 пг/мл.

Статистическая обработка результатов исследования проводилась на персональном компьютере с использованием программ «Statistika for Windows», версия 5 и «Epi Info ver.6» [9].

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

У всех больных СД 1 типа, включенных в исследование, изучено содержание в крови ряда электролитов (Р, общий и ионизированный Са), имеющих ключевое значение для костной ткани, а также регулирующие их гормоны: ПТГ и

Таблица 2

Уровень кальцийрегулирующих гормонов в крови больных сахарным диабетом 1 типа

Группа обследованных	n	ПТГ, pg/ml	p	КТ, pg/ml	p
Больные СД 1 типа	61	59,2±1,4	<0,001	15,5±0,5	<0,001
Контрольная группа	50	25,8±0,3		3,5±0,2	

p – достоверность различия между больными сахарным диабетом 1 типа и контрольной группой.

КТ. Анализ результатов исследования общего Са показал (табл. 1), что его усредненные значения в группе больных СД 1 типа составили $2,27 \pm 0,05$ ммоль/л, что не отличалось от аналогичного параметра контроля ($p > 0,05$). Вместе с тем у 30 обследованных больных выявлено заметное снижение общего Са в сыворотке крови в среднем до $1,97 \pm 0,07$ ммоль/л (от $1,84 \pm 0,05$ до $2,14 \pm 0,07$ ммоль/л, $p < 0,01$). В этой группе у 17 больных СД имел тяжелое течение, с неоднократным кетоацидозом в анамнезе и среднесуточной гликемией $13,8 \pm 0,46$ ммоль/л. У 31 больного с СД 1 типа уровень общего Са находился в диапазоне нормативных значений и не отличался от контрольной группы. У всех обследованных больных СД 1 типа регистрировались клинико-лабораторные признаки диабетической нефропатии 3–4 стадии, а у 5 больных – синдром диабетической стопы.

Поскольку уровень общего Са в сыворотке крови не отражает истинного количества биологически активного катиона, участвующего в обменных процессах [11], нами было проведено исследование ионизированного Са.

Как показали проведенные исследования, уровень ионизированного Са составлял в среднем по группе у больных СД 1 типа $0,92 \pm 0,02$ ммоль/л, что достоверно ниже контрольных значений ($p < 0,001$). С увеличением длительности заболевания отмечается достоверное снижение концентрации ионизированного Са ($p < 0,01$). Так, при длительности СД до 10 лет его уровень в среднем составил $0,93 \pm 0,02$ ммоль/л, от 10 до 20 лет – $0,87 \pm 0,02$ ммоль/л, максимальное понижение концентрации ионизированного Са зарегистрировано при длительности заболевания более 20 лет. В зависимости от тяжести течения СД выявлены достоверные различия в изменении содержания ионизированного Са. Так, при легком течении у всех пациентов показатели ионизированного Са были в пределах нормальных значений, при СД 1 типа средней степени тяжести наблюдается снижение ионизированного Са до $0,96 \pm 0,02$ ммоль/л. При тяжелом течении наблюдается выраженная гипокальциемия.

С увеличением стадии диабетической нефропатии нарастает снижение ионизированного Са в крови. Это связано с ухудшением клубочковой фильтрации, что сопровождается гиперкальциурией и протеинурией, которые, в свою очередь, вызывают депрессию выработки $25(\text{OH})\text{D}_3$, в результате чего происходит уменьшение всасывания Са в кишечнике [7].

Экскреция Са с мочой была достоверно повышена у больных с декомпенсированным СД 1 типа ($0,42 \pm 0,04$ г/сут.), при субкомпенсированном СД среднее значение экскреции Са с мочой составило $0,36 \pm 0,03$ г/сут., что достоверно превышало уровень контроля ($p < 0,05$).

При определении неорганического Р (табл. 1) в сыворотке крови у больных СД 1 типа средние показатели составили $1,4 \pm 0,02$ ммоль/дл, что не отличалось от аналогичного параметра контроля ($1,47 \pm 0,04$ ммоль/л, $p > 0,05$). Однако при анализе взаимосвязи концентрации Р в сыворотке с некоторыми клинико-лабораторными показателями выявлена его положительная корреляция с длительностью заболевания ($r = 0,67$, $p < 0,01$) и среднесуточной гликемией ($r = 0,44$, $p < 0,05$). При декомпенсации заболевания выявлена заметная гиперфосфатемия (в среднем – $1,6 \pm 0,04$ ммоль/л, $p < 0,05$). В стадии субкомпенсации наблюдается снижение концентрации Р в крови до $1,4 \pm 0,02$ ммоль/л ($p > 0,05$); при достижении компенсации СД 1 типа среднее значение Р в сыворотке кро-

ви составило $1,27 \pm 0,02$ ммоль/л, что существенно не отличалось от показателей в контрольной группе ($p > 0,05$).

Экскреция Р с мочой у больных СД 1 типа была повышена до $1,46 \pm 0,02$ г/сут. В зависимости от компенсации заболевания выявлены достоверные различия в изменении экскреции Р с мочой. Максимальное повышение уровня экскреции Р с мочой зарегистрировано при декомпенсированном СД 1 типа ($1,58 \pm 0,02$ г/сут., $p > 0,05$).

Достоверных отличий между уровнем Р у больных СД разных возрастных групп, а также у мужчин и женщин не выявлено.

Полученные нами данные свидетельствуют о том, что у 53% больных СД 1 типа нарушен кальций-фосфорный обмен. Продолжительная декомпенсация СД 1 типа на фоне абсолютного дефицита инсулина приводит к выраженным катаболическим процессам, что отражается и на костной матрице. О значении декомпенсации СД в нарушении кальций-фосфорного обмена и в патогенезе диабетической остеопении свидетельствуют снижение концентрации Са и увеличение Р в сыворотке, увеличение экскреции Са и Р с мочой, а также достижение нормальных величин уровня Са крови при компенсации метаболических дисфункций.

Изменения в обмене Са и Р, вызванные недостатком инсулина, могут действовать непосредственно на кость, вызывая усиление её резорбции и вторичное по отношению к этому процессу повышение экскреции Са с мочой.

У больных с длительно декомпенсированным СД отмечается снижение функции почек, что является дополнительным патогенетическим фактором нарушения минерального обмена в виде гипокальциемии и гиперфосфатемии. Полученные нами данные согласуются с данными большинства авторов [5, 12, 14].

Для более глубокой оценки состояния кальций-фосфорного обмена при СД 1 типа нами изучены основные кальцийрегулирующие гормоны: ПТГ и КТ.

Как видно из табл. 2, средние показатели концентраций ПТГ у больных СД 1 типа составили $59,2 \pm 1,4$ pg/ml, что достоверно выше, чем в контрольной группе ($p < 0,001$). Нами установлена тесная прямая корреляционная зависимость между длительностью заболевания СД 1 типа и величиной ПТГ в крови ($r = 0,8$, $p < 0,001$). Так, у больных с длительностью заболевания от 1 года до 10 лет уровень ПТГ составил $37,4 \pm 0,18$ pg/ml; от 11 до 20 лет – $63,4 \pm 1,2$ pg/ml; при продолжительности заболевания более 20 лет отмечается значительный подъем концентрации ПТГ (до $81,3 \pm 2,8$ pg/ml, $p < 0,001$). Более чем двукратное увеличение ПТГ при СД 1 типа объясняется, по-видимому, тем, что абсолютная недостаточность инсулина приводит к выраженным метаболическим нарушениям. Развивающаяся под влиянием снижения уровня Са в сыворотке гиперсекреция ПТГ приводит к вторичному гиперпаратиреозу и способствует декальцинации скелета [4, 7].

При анализе взаимосвязи между концентрацией ПТГ и уровнем среднесуточной гликемии у больных СД 1 типа установлено максимальное повышение уровня ПТГ при декомпенсированном СД ($59,6 \pm 1,7$ pg/ml, $p < 0,001$). При достижении компенсации СД отмечается статистически значимое снижение уровня ПТГ до $29,4 \pm 0,2$ pg/ml ($p < 0,01$). В нашем исследовании отмечено также достоверное повышение концентрации ПТГ у больных СД 1 типа старше 45 лет ($63,5 \pm 1,4$ pg/ml) по сравнению с больными молодого возраста ($44,8 \pm 1,5$ pg/ml, $p < 0,001$).

Уровень КТ у больных СД 1 типа был $15,5 \pm 0,5$ pg/ml, что достоверно выше контроля ($p < 0,001$). С увеличением длительности заболевания отмечается повышение концентрации КТ с максимальным значением $19,6 \pm 0,2$ pg/ml ($r = 0,84$, $p < 0,001$). Обнаружена четкая взаимосвязь между степенью компенсации СД и уровнем гормона. Так, если при декомпенсации СД 1 типа концентрация КТ составила $16,7 \pm 0,4$ pg/ml, то при стадии субкомпенсации наблюдается снижение его уровня до $12,8 \pm 0,2$ pg/ml ($p < 0,05$). При достижении компенсации СД 1 типа уровень КТ приближается к норме $-4,3 \pm 0,5$ pg/ml ($p > 0,05$).

Таким образом, полученные нами результаты свидетельствуют о нарушении секреции кальцийрегулирующих гормонов у больных СД 1 типа и позволяют предположить о вовлечении в патологический процесс костной резорбции. Ведущим механизмом в повышении секреции ПТГ является длительно декомпенсированный СД, из-за которого большинство больных СД 1 типа имеют сниженную функцию почек, что ведет к уменьшению концентрации $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$, который, в свою очередь, снижает всасывание Са в кишечнике, и возникающая вследствие этого гипокальциемия может быть одним из механизмов стимуляции секреции ПТГ [15]. Инсулин обладает прямым стимулирующим влиянием на синтез коллагена, анаболическим эффектом на метаболизм костной ткани, через инсулиноподобные факторы роста обеспечивает процессы дифференцировки остеобластов и ингибирует ц-АМФ [1, 5, 6]. Следовательно, при СД нарушается формирование костной ткани и уменьшается тормозящее влияние инсулина на образование ц-АМФ, что и приводит в конечном итоге к гиперсекреции ПТГ. Кроме этого обсуждается еще один механизм гиперсекреции ПТГ при СД 1 типа: недостаток инсулина в организме приводит к увеличению концентрации Р в крови, так как под влиянием гипoinsулинемии увеличивается поглощение Р в тонком кишечнике. Гиперфосфатемия приводит к усилению синтеза и секреции ПТГ [7, 11]. Повышение уровня КТ в крови следует, по-видимому, рассматривать как компенсаторную реакцию, направленную на снижение костной резорбции [3, 4]. При компенсации СД нормализуются метаболические процессы на фоне адекватной инсулинотерапии. Происходит нормализация кальций-фосфорного обмена, что иллюстрируется снижением концентрации ПТГ и КТ.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, нами выявлено, что у 53% больных СД 1 типа имеют место нарушения кальций-фосфорного обмена, проявляющиеся умеренной гипокальциемией, гиперкальциурией и гиперфосфатурией. Эти изменения СД 1 типа существенно усугубляются при увеличении длительности заболевания и в стадии его декомпенсации. Кроме того, выявлено повышение секреции кальцийрегулирующих гормонов: ПТГ и КТ. Увеличение секреции ПТГ наряду с гипокальциемией и инсулиновой недостаточностью является одним из основных факторов патогенеза диабетической остеопении. Повышенный уровень КТ в крови больных СД 1 типа следует рассматривать как компенсаторную реакцию, направленную на снижение костной резорбции и восстановление кальциевого гомеостаза. Полученные данные позволяют выделить группы риска развития ОП при СД 1 типа (лица с тяжелыми формами заболевания, длительное (более 5 лет) течение, возраст старше 40 лет) и разработать тактику профилактических мероприятий. Исследование параметров

кальций-фосфорного обмена и кальцийрегулирующих гормонов целесообразно использовать для уточнения вариантов патогенетической терапии.

SUMMARY

Condition of bone tissue and calcium – phosphorus exchange in patients with type 1 diabetes mellitus.

Aim: the estimation the calcium – phosphorus exchange and calcium – regulation hormones of absolute insulin insufficient on base measuring.

Materials and methods: were inspected 61 patients with type 1 diabetes mellitus (age 20 – 50 years) and prolong of disease from 1 to 24 years. All patients got insulin in dose-depending regime. 38 patients were diagnostic decompensate type 1 diabetes mellitus, 18 – subcompensate diabetes mellitus and 5 patients had stage of compensation disease. Control group was consisted by 50 people. All patients were estimated calcium – phosphorus exchange and condition of calcium – regulation hormones.

Results. It is marked the level of calcium (Ca) increase and increase secretion of parathyroid hormone (PTH) and calcitonine (CT) in depending of prolong and during type 1 diabetes mellitus. Increasing of urinary excretion calcium and phosphorus has positive correlation with the glycemia level in the blood in patients with type 1 diabetes mellitus.

Conclusion. It was marked the calcium – phosphorus exchange and increase calcium – regulation hormones levels.

ЛИТЕРАТУРА

1. Ахмедова З.Г., Джебраил-бейли Н.С. Исследование уровня общего и ионизированного кальция у больных сахарным диабетом в пожилом и старческом возрастах // Азербайджанский мед. журнал. 1985. С. 59–61.
2. Вартанян К. Состояние костной ткани при сахарном диабете. // Диабетология. 1997. № 10. С. 18–20.
3. Баходирова А.А., Салахова Н.С. Рентгеноденситометрический анализ нарушений костной системы у больных сахарным диабетом. Бишкек, 1995. С. 203.
4. Дамбахер М.А., Шахт Е. Остеопороз и активные метаболиты витамина D: мысли, которые приходят в голову. Базель, 1996. 140 с. (нем. яз.).
5. Дедов И.И., Балаболкин М.И. Генетические аспекты сахарного диабета. // Сахарный диабет. 2000. С. 2–9.
6. Дедов И. И. Принципы обучения больных сахарным диабетом методам самоконтроля. 1997.
7. Држевецкий Ю.М., Држевецкая И.А. Гормональная регуляция обмена кальция и секреторные процессы // Физиология человека и животных. ВИНТИ, 1983. Т. 27. С.132.
8. Кистаури А.Г. Патология костной системы у больных сахарным диабетом: Автореф. дис. ... кан. мед. наук: Тбилиси, 1981. 24 с.
9. Кистаури А.Г. Костная патология у больных сахарным диабетом. // Сов. мед. 1982. № 2. С. 32–36.
10. Козлова Е.К. О поражении костей и суставов при сахарном диабете // Клини. мед. Т. 36. С. 90–93.
11. Меньшиков В.В. Клиническая лабораторная диагностика // Научно-практический журнал. 1998. № 5. С. 25–32.
12. Рожинская Л. Препараты витамина D в лечении метаболических остеопатий у взрослых. М., 1997. С.1–32.
13. Bone mineral density in diabetes // Diabetes care. 1997. № 20. P. 1339–1340.
14. Dean A.G., Dean J.A., Coulombier D. et al. Epi Info 6. Atlanta. // Georgia. USA, 1994. P. 601.
15. Revell P.A. Pathology of bone. Berlin. 1986. P. 166–171.