

ГОУ «ТАДЖИКСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ
УНИВЕРСИТЕТ ИМЕНИ АБУАЛИ ИБНИ СИНО»

УДК: 616.379-008.64: 616.71-007.234

На правах рукописи

МУЗАФАРОВА МЕХРИНИГОР ЭМОМХУСАЙНОВНА

**СОСТОЯНИЕ КОСТНОЙ СИСТЕМЫ У БОЛЬНЫХ САХАРНЫМ
ДИАБЕТОМ 2 ТИПА В ТАДЖИКИСТАНЕ**

Диссертация
на соискание ученой степени доктора философии (PhD), доктора по
по специальности 6D110102 - Эндокринология

Научный руководитель:
доктор медицинских наук, профессор,
Анварова Шакарджон Саидоромовна

Душанбе-2023

ОГЛАВЛЕНИЕ

Список сокращений и условных обозначений.....	3
Введение.....	6
Общая характеристика работы.....	9
Глава 1. Современный взгляд на этиопатогенез костного метаболизма у больных сахарным диабетом 2 типа.....	16
1.1. Сахарный диабет 2 типа и его осложнения – глобальная проблема XXI века.....	16
1.2. Остеопороз и сахарный диабет 2 типа.....	24
1.3. Особенности костного метаболизма при сахарном диабете 2 типа...	29
1.4. Новые подходы к лечению сахарного диабета 2 типа и его костных осложнений.....	37
Глава 2. Материал и методы исследования.....	43
2.1. Дизайн исследования.....	43
2.2. Методы и методика поведения исследования.....	43
2.3. Статистическая обработка.....	50
Глава 3. Результаты исследований.....	51
3.1. Общая характеристика исследуемой популяции.....	51
3.2. Пациенты, включенные в исследование.....	52
3.3. Характеристика поздних осложнений у пациентов с сахарным диабетом 2 типа.....	62
3.4. Результаты оценки состояния минеральной плотности кости у пациентов с сахарного диабета 2 типа в регионе высокой рождаемости.....	70
3.5. Особенности клинического течения остеопенического синдрома у женщин больных сахарным диабетом 2 типа в менопаузе в регионе высокой рождаемости.....	79

3.6. Результаты оценки состояния фосфорно-кальциевого обмена и исследования уровня витамина D у больных сахарного диабета 2 типа.....	83
3.7. Результаты исследования основных маркеров костного обмена у пациентов с сахарного диабета 2 типа.....	89
3.8. Влияние дифференцированной терапии остеотропными препаратами на фоне применения препаратов Са и витамина D при достигнутой компенсации на состояние костного обмена у больных сахарного диабета 2 типа.....	101
3.9. Профилактика остеопороза у больных сахарного диабета 2 типа в регионе высокой рождаемости.....	109
Глава 4. Обсуждение результатов.....	112
Выводы.....	128
Рекомендации по практическому использованию результатов.....	129
Список литературы.....	130
Публикации по теме диссертации.....	152

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

А-ГПП-1- агонисты глюкагоноподобный пептид-1

ВОЗ - Всемирная Организация Здравоохранения

ДКЦ- диабетический кетоацидоз

ДН- диабетическая нейропатия

ДНФ-диабетическая нефропатия

ДР-диабетическая ретинопатия

ИБС - ишемическая болезнь сердца

И-ДПП-4- ингибитор дипептидил пептидазы

ИМТ – индекс массы тела

И-НГЛТ-2- ингибитор натрий-глюкозного котранспортера- 2

ИПРФ-1- инсулиноподобный фактор роста

КПГ -конечные продукты гликирования

КСТ– композиционный состав тела

ЛПВП-липопротеиды высокой плотности

ЛПНП-липопротеиды низкой плотности

МКБ – международная классификация болезней

МПКТ – минеральная плотность костной ткани

ОП-остеопороз

ПТГ – паратиреоидный гормон

СД 2– сахарный диабет 2 типа

СКФ – скорость клубочковой фильтрации

ТКИ – трабекулярный костный индекс

ФНО- α – фактор некроза опухолей α

СТх - С-терминальный телопептид коллагена1 типа

DXA – двухэнергетическая рентгеновская абсорбциометрия

HbA1C – гликированный гемоглобин

IDF-International Diabetes Federation

NTX - N-терминальный телопептид коллагена1 типа

P1NP - аминокислотный телопептид протоколлагена I типа
PPARG-гамма-рецептор, активируемый пролифератором пероксисом
RAGE- рецепторы к конечным продуктам гликирования
TRAP5b - тартрат-резистентная щелочная фосфатаза 5b
RANKL- лиганд рецептора –активатора ядерного фактора кВ

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования. Сахарный диабет – опасный вызов мировому сообществу в XXI веке [А.П. Волынкина, И.П. Горшков, В. И. Мананникова 2016 г.]. По данным ВОЗ, это заболевание занимает третье место среди основных причин смерти, наравне с сердечно-сосудистой патологией и онкологическими заболеваниями [Глобальный доклад по диабету [Global report on diabetes] / Женева: Всемирная организация здравоохранения, 2018; M. Lehrke, N. Marx, 2017]. Сахарный диабет сопровождается развитием тяжелых осложнений, приводящих к потере зрения, хронической почечной недостаточности, инфаркту и инсульту, ампутации конечностей, и в целом, к снижению продолжительности и качества жизни [М.В. Шестакова, 2012; Ш.С. Анварова, З.А. Адамханова, 2014; И.И. Дедов, 2015]. Именно осложнения являются фактором, определяющим медицинскую, социальную и экономическую значимость этого заболевания [Н.А. Молитвослова, Г.Р. Галстян, 2013; Т.О. Ялочкина, Е.А. Пигарова, 2015; E.J. Nothersall [et al.], 2014]. Наконец, сахарный диабет с его осложнениями, в число которых по последним сведениям включаются и поражения костной системы, является серьезным экономическим бременем для общества, так как на лечение этого заболевания ежегодно как в мире, так и в нашей стране расходуются колоссальные денежные средства [В.И. Гагарин, Л.А. Сыдыкова, 2014]. Таким образом, сахарный диабет является не только серьезной медицинской, но и социально значимой проблемой в современном мире [М. Хёрст, 2019]. Социальная значимость же остеопороза обусловлена как большой частотой распространенности данной патологии, так и такими его неблагоприятными последствиями, как переломы позвонков и костей, приводящие к инвалидизации человека и требующие значительных финансовых расходов для системы здравоохранения [А.В. Каминский, 2012; О.М. Лесняк, 2017]. Среди всех причин, ежегодно приводящих к переломам костей по всему миру, на долю остеопороза приходится около 8,9 млн случаев. Риск возникновения переломов костей предплечья, бедренной кости

или позвонков на протяжении всей жизни составляет около 30-40%, что сопоставимо с долей риска развития ИБС [А.А. Балажинская, Г.Н. Романов, 2013; D. Farlay [et al.], 2016]. Согласно отчетным данным ВОЗ, остеопороз встречается во многих странах мира с большой частотой случаев среди различных популяций [World Health Organization. Global report on diabetes, 2016].

По инициативе Российской ассоциации по остеопорозу и при поддержке Международного Фонда остеопороза в 2010 г. была проведена аудиторная оценка относительно вопросов остеопороза в 21 государстве Восточно-европейского и Центрально-азиатского регионов [Здоровье скелета. Проблемы и пути решения. Доклад Международного Фонда остеопороза, 2016 г.], которая продемонстрировала, что проблема остеопороза в регионе недооценена правительствами и органами управления здравоохранением. Одной из причин данной ситуации являлось отсутствие адекватных эпидемиологических данных и информации по социально-экономическим последствиям заболевания. В тех странах, где имелись эпидемиологические данные, в частности, в Российской Федерации, они свидетельствовали о том, что остеопороз и вызванные им переломы несут серьезную нагрузку на системы здравоохранения, и в будущем тяжесть проблемы будет только увеличиваться по мере старения населения стран и увеличения доли людей старше 50 лет [Г.А. Мельниченко [и др.], 2017]. Аудит также продемонстрировал отсутствие адекватной травматологической помощи жителям региона с переломами проксимального участка бедренной кости, проявлявшейся низким уровнем госпитализации и низкой оперативной активностью, что сопровождалось высокой летальностью, в некоторых российских городах достигавшей 45–52% в течение первого года после перелома [A.V. Schwartz [et al.], 2012]. Еще одной выявленной проблемой была низкая обеспеченность оборудованием, предназначенным для диагностики остеопороза: аппаратами двуэнергетической рентгеновской абсорбциометрии (DXA денситометрия), являющейся стандартной

технологией диагностики остеопороза [К. Tanaka [et al.], 2015]. В заключении аудита было отмечено в качестве неотложной меры необходимость организовать в странах региона сбор качественной эпидемиологической информации по остеопорозу в целом и по переломам, в частности. Также речь шла о внедрении широкомасштабных образовательных программ для врачей и разработке национальных клинических рекомендаций по ведению пациентов с остеопорозом [Т. Roman de Mettelinge [et al.], 2013]. На основании вышесказанного (сбор эпидемиологической информации по остеопорозу, отсутствие сведений в регионах высокой рождаемости) особый интерес представляли изучение состояние костной ткани у больных СД 2 типа.

Степень научной разработанности изучаемой проблемы.

Отмечая высокую значимость данной проблемы, эксперты Российской ассоциации по остеопорозу к основным факторам риска возникновения переломов шейки бедра, обусловленных остеопорозом, отнесли сахарный диабет 2 типа [Е.В. Бирюкова, 2012; О.М. Лесняк, 2018]. В последнее время все чаще подвергаются дискуссиям вопросы относительно развития остеопатий у пациентов с данной патологией. Это связано с тем, что на фоне удлинения продолжительности жизни человека наблюдается и рост числа случаев коморбидности. В недавнем прошлом дебют сахарного диабета (СД) отмечался в более старшем возрасте (65 лет), однако на сегодняшний день наблюдается тенденция к омоложению данного заболевания. В то же время, согласно сведениям IDF, чаще всего случаи СД 2 типа встречались среди людей в возрасте 40-59 лет [<http://www.idf.org/sites/default/files/>]. Активно изучаются вопросы о наличии корреляционной связи между СД 2 типа и степенью развития остеопороза в зависимости от поло-возрастного фактора и национальности человека [Y. Nasibeh [et al.], 2021]. В последние годы приводятся доказательства того, что у детей и взрослых людей, страдающих СД 1 типа, наблюдается уменьшение минеральной плотности костных структур (МПК), в результате чего повышается риск развития остеопороза и

обусловленных этим последствий [Ш.С. Анварова, З.А. Адамханова , 2013]. Было выявлено, что снижение минеральной плотности костей отмечается при сахарном диабете как 1, так и 2 типа [А.Н. Шишкин, В.В. Мануленко – 2008 г., А.П. Шепелькевич-2013 г., Т.О. Ялочкина-2019 г.]. По данным ряда авторов у больных с СД 2 типа отмечается увеличение МПК [P. Gerdhem [et al.] – 2005 г., К.Ф. Moseley. – 2012 г., М.Р. Rubin [et al.] -2015 г.]. Вместе с тем, по сведениям других исследователей, у пациентов с сахарным диабетом 2 типа не наблюдаются патологические изменения со стороны МПК [А.И. Гусова.- 2012 г., Н.А. Молитвослова, Г.Р. Галстян – 2013 г., P. Vestergaard– 2007 г.]. В качестве механизмов, обуславливающих связь СД с остеопорозом, рассматриваются не только прямые патофизиологические эффекты самого диабета, но также другие состояния, которые участвуют в развитии процесса [J.N. Farr, S. Khosla, 2016]. Наряду с отмеченным, остается открытым вопрос о состоянии костной системы у больных СД 2 типа с учетом регионарных особенностей, в частности фактора многорождаемости. Возникает необходимость изучения частоты и характера остеопатий у больных СД 2 типа в регионах Таджикистана, характеризующегося многорождаемостью. Выявление факторов риска, половые различия, совершенствование методов лечения и профилактики, улучшение прогноза патологии.

Связь исследования с программами (проектами), научной тематикой

Диссертационная работа выполнялась в рамках научно - исследовательской работы кафедры эндокринологии ГОУ «ТГМУ им. Абуали ибни Сино» «Проблема остеопороза при сахарном диабете 1 и 2 типа, заболеваниях гипофиза, патологии надпочечников и половых желез в Таджикистане» (срок выполнения 2013-2019 гг.) и «Эндокринные заболевания как медико-социальная проблема современности в Таджикистане на 2020-2025 гг.». Тема диссертации утверждена на заседании межкафедральной проблемной комиссии по терапевтическим дисциплинам (протокол №3 от 01.07.2019 года) и утверждена на заседании Ученого совета факультета

общественного здравоохранения ГОУ «ТГМУ им. Абуали ибни Сино»
(протокол №7 от 21.02.2020 года).

Общая характеристика работы

Цель исследования: Изучить факторы риска, особенности клинического течения остеопоротических изменений у больных сахарным диабетом 2 типа и совершенствовать способы лечения и профилактики с учетом регионарных особенностей РТ.

Задачи исследования:

1. Изучить частоту встречаемости случаев остеопении и остеопороза среди пациентов, страдающих сахарным диабетом 2 типа в Республике Таджикистан.
2. Определить факторы риска развития остеопенического синдрома и изучить особенности его течения у больных, страдающих сахарным диабетом 2 типа.
3. Оценить состояние минеральной плотности костной ткани у пациентов с СД 2 типа в регионе высокой рождаемости с учетом возраста, длительности диабета, менопаузы, паритета, низкого интергенетического интервала, гликемического контроля, свободного тестостерона в крови.
4. Изучить показатели фосфорно-кальциевого обмена и уровня витамина D, а также содержание основных маркеров костного обмена (остеокальцин, С-телопептида коллагена I типа - СТх) у больных СД 2 типа.
5. На основании полученных данных разработать комплексную терапию остеопоротических нарушений у больных, страдающих СД 2 типа, наметить меры профилактики и улучшения прогноза патологии.

Объект исследования

Объектом исследования служили 160 больных СД 2 типа (110-женщин, 50-мужчин) в возрасте от 45-65 лет, обследованных в Республиканском эндокринологическом отделении медицинского центра №1 им. Ахмедова Карима г. Душанбе в период с 2019 по 2022 годы.

Предмет исследования

Предметом исследования было выявление костных изменений у больных СД 2 типа, уточнение факторов риска остеопенического синдрома, выявление гендерных различий у пациентов, разработка комплексной терапии и профилактики с учетом обнаруженных нарушений.

Научная новизна исследования. Впервые на достаточно большом клиническом материале с применением современных и высокоинформативных методов исследования, направленных на изучение особенностей клинического течения остеопоротических нарушений у больных СД 2 типа с учетом регионарных особенностей РТ, состояния их костной системы, изменений функциональных параметров костного метаболизма и показателей фосфорно-кальциевого обмена, а также оценку эффективности комплексной терапии с учетом Д-витаминного статуса, представить ряд обоснованных научных заключений, которые можно трактовать как значимые научные результаты в области практической эндокринологии:

А) установлена прогностическая значимость фактора многоплодности (высокий паритет, низкий интергенетический интервал) в возникновении остеопенического синдрома;

Б) выявлена взаимосвязь остеопоротических изменений у мужчин СД 2 типа со снижением уровня свободного тестостерона в крови;

В) показана ведущая роль в патогенезе костных нарушений уровня гликемического контроля и «феномена метаболической памяти»;

Г) разработан алгоритм диагностики с учетом выявленных факторов риска костных изменений;

Д) на основе полученных результатов рекомендованы эффективные способы лечения и профилактики, направленные на длительную нормализацию гликемического контроля и процессы обмена костной ткани.

Теоретическая и научно-практическая значимость исследования

Заключается в том, что теоретические, методологические положения, выводы и рекомендации, представленные в диссертации, могут быть использованы в учебном процессе медицинских ВУЗов.

В Таджикистане, характеризующегося многоплодностью у женщин с высоким паритетом и низким интергенетическим интервалом и у мужчин с низким содержанием свободного тестостерона часто на фоне декомпенсированного и субкомпенсированного сахарного диабета 2 типа выявляется снижение МПКТ, сопровождающееся нарушением фосфорно-кальциевого обмена и изменением уровня маркеров костного метаболизма, что требует назначения комплексной терапии с включением диетического режима питания, сахароснижающих препаратов и по показаниям остеотропных средств. В наших исследованиях получен благотворный эффект, наряду с бисфосфонатами, впервые используемого в Республике препарата Деносумаб на фоне хорошего и удовлетворительного контроля гликемии.

Положения, выносимые на защиту:

1. Выявлены определенные факторы риска развития остеопенического синдрома в регионе высокой рождаемости: у женщин – высокий паритет и низкий интергенетический интервал; у мужчин – низкий уровень тестостерона, особенно его свободной фракции.
2. У больных сахарным диабетом 2 типа ведущими факторами, способствующими развитию остеопенического синдрома являются гипергликемия и патологические сдвиги метаболизма, обусловленные «феноменом метаболической памяти», а также поздними осложнениями заболевания.
3. При оценке денситометрических показателей состояния костного скелета обнаружены гендерные различия.
4. Выявленные измененные уровни маркеров костного обмена - ОК и СТх в сыворотке крови можно расценить как предикторы остеопоротического синдрома у больных СД 2 типа.

5. У больных сахарным диабетом 2 типа менопаузального периода в Таджикистане, адекватно подобранная терапия сахароснижающими препаратами и, по показаниям остеотропными средствами, включая Деносумаб на фоне приема препаратов Са и витамина D способствуют повышению МПКТ в трабекулярных костных структурах.

Степень достоверности результатов.

Достоверность результатов подтверждается достаточным объемом материала исследования, статистической обработкой полученных данных и публикациями. Выводы и рекомендации основаны на научном анализе результатов диагностики, лечения и профилактики остеопенического синдрома у больных СД 2 типа в регионе многорождаемости.

Соответствие диссертации паспорту научной специальности.

Диссертационная работа соответствует паспорту ВАК при Президенте Республики Таджикистан по специальности 6D110102 – Эндокринология, подпункт 3.2. - «Гормоны, их биохимические и функциональные свойства. Методы исследования гормонов и их активности»; подпункт 3.7. – «Фундаментальные аспекты особенностей структуры, регуляции, развития и функционирования желез внутренней секреции и тканей, обладающих эндокринной функцией, при различных патологических состояниях организма»; подпункт 3.9. – «Разработка лабораторных и клинических методов диагностики и профилактики патологических состояний эндокринной системы и предрасположенности к эндокринным заболеваниям».

Личный вклад соискателя ученой степени в исследования

Автором лично выполнен весь объем клинических исследований, подготовлен обзор зарубежных и отечественных источников литературы, разработан план исследования. Также им самостоятельно проведена клиническая оценка состояния компенсации сахарного диабета, наличия его осложнений, диагностика остеопенического синдрома (денситометрические показатели), интерпретация маркеров костного метаболизма, статистический анализ полученных данных, сформулированы выводы и практические

рекомендации. Теоретические, методологические и практические результаты исследования были отражены в печатных работах, докладывались на международных, республиканских, региональных, межвузовских, вузовских научно-практических конференциях, проводившихся как в Таджикистане, так и за его пределами в 2019-2022 гг.

Аппробация и реализация о результатов диссертации

Результаты научных работ были опубликованы в сборниках и материалах ежегодных научно-практических конференций с международным участием ГОУ «ТГМУ имени Абуали ибни Сино», (Душанбе 2019, 2020, 2021, 2022); 75-й Международной научно-практической конференции студентов-медиков и молодых ученых (Самарканд, 2021); зарегистрировано 1 рационализаторское предложение "Способ комплексной оценки состояния костной системы у больных сахарным диабетом 2 типа в регионе высокой рождаемости».

Публикации по теме диссертации

По материалам диссертации опубликовано 16 научных работ в их числе - 4 в изданиях, рецензируемых ВАК при Президенте РТ и 1 рационализаторское предложение.

Структура и объем диссертации. Диссертация изложена на 156 страницах компьютерного текста, состоит из введения, общей характеристики работы, главы обзора литературы, главы с изложением материала и методов исследования, глав собственных результатов исследования, главы обсуждения результатов и выводов, практических рекомендаций и списка литературы. В диссертации имеется 44 таблиц и 23 рисунков. Список литературы состоит из 217 источников. Из них 70 отечественных и 147 зарубежных.

Глава 1. Современный взгляд на этиопатогенез костного метаболизма у больных сахарным диабетом 2 типа

1.1. Сахарный диабет 2 типа и его осложнения- глобальная проблема

XXI - века

Сахарный диабет (Diabetes mellitus) – это хронический гипергликемический синдром полиэтиологической природы, вызванный абсолютным или относительным дефицитом инсулина, приводящий к нарушениям всех видов обмена веществ, особенно нарушениям обмена углеводов. Термин «diabet» - с греческого означает «истечение» т.е. «теряющий сахар» - главный признак болезни – выведение сахара с мочой. Диабет был известен еще с античных времен (1500-3000 гг д.н.э.). Клиническое описание этой болезни было сделано известным таджикским ученым Авиценной (1000 г н.э.), Цельсом (30-50 г. д. н. э.), римским врачом Аретеусом Каппадокийским (30-90 гг.д.н.э.), Галеном, Парацельсом и др.

Согласно МКБ - 10 сахарный диабет (СД) 2 типа классифицируется как E11-2 тип-инсулиннезависимый. Соответственно этиопатогенетической классификации нарушений гликемии (ВОЗ,1999) СД 2 типа характеризуется вариацией от преимущественной резистентности к инсулину с относительной инсулиновой недостаточностью до преимущественного секреторного дефекта с инсулиновой резистентностью или без нее.

Диабет широко распространен по всему миру и является одной из основных причин утраты трудоспособности людей и их преждевременной смерти. В связи с этим диабет является одной из 4 неинфекционных патологий, которые представляют приоритетные задачи по всему миру для их решения [16,34].

Диабет и его основные факторы риска приведены в целях и задачах Глобальной системы контроля и Глобального плана действий ВОЗ по профилактике неинфекционных патологий [19].

Количество больных СД 2 типа постоянно увеличивается в связи с ростом численности и возраста населения, урбанизацией территории,

увеличением распространенности ожирения и малоподвижного образа жизни [210].

Наряду с исключением сахарного диабета из числа патологий, характерных для наиболее развитых стран, его частота распространения имеет тенденцию к увеличению по всему миру, при этом наибольшая распространенность данной патологии отмечается в государствах со средним уровнем дохода [19].

Это пандемия с экспоненциальным ростом заболеваемости: по последним данным ВОЗ на сегодняшний день во всем мире 422 миллиона человек страдают от диабета, а к 2040 году эта цифра достигнет 622 миллионов [103].

Сахарным диабетом страдает около 8,5% населения земного шара. Каждые 6 секунд от этого заболевания умирает 1 человек. В 2016 году 1,6 млн. смертельных случаев произошло по причине диабета. По прогнозам к 2030 году диабет станет 7-ой причиной смерти во всем мире [19,103].

На долю СД 2 приходится 90% всех случаев заболевания. Рост распространенности сахарного диабета и ожирения в западных странах происходит параллельно [103].

Аналогичная ситуация с прогрессирующим увеличением числа больных сахарным диабетом складывается и в Республике Таджикистан.

В 2016 году в РТ общее количество больных сахарным диабетом, состоявших на учете в специализированных медицинских учреждениях республики было 38203 чел., из которых на долю сахарного диабета 2 типа приходилось 34544 случаев [47].

Между тем, на конец 2020 года по данным официальной статистики уже зарегистрировано 48337 больных с СД, из которых 45016 составили пациенты с СД 2 типа. Эксперты прогнозируют рост числа больных диабетом 2 типа в стране, при наблюдающейся тенденции к выявлению новых случаев болезни, достигающего более 3000 чел. ежегодно. [47]

На сегодняшний день СД 2 типа представляет собой социально значимую проблему, что обусловлено большой частотой его распространения, значительным числом осложнений, а также огромными финансовыми расходами при лечении данной категории больных [68].

Сахарный диабет 2 типа развивается постепенно и считается “диабетом пожилых”. Он обычно характерен для людей старше 40 лет, страдающих избыточным весом и встречается в 80-90% случаев, а наследуется практически в 90-95% случаев [53].

Сахарный диабет является причиной двух-трех кратного роста частоты смертности, двукратного роста риска развития ИБС, трехкратного роста риска развития артериальной гипертензии. При этом вероятность развития почечных заболеваний увеличивается в 17 раз, гангрены нижних конечностей — в 20. При этом диабет занимает лидирующую позицию среди причин полной утраты зрения [68,184].

Очень часто клинические проявления СД 2 типа являются слабовыраженными. По этой причине данное заболевание диагностируется очень поздно, лишь спустя несколько лет после его развития и при присоединении осложнений [35]. В связи с этим важным является учитывать все факторы риска данного заболевания.

Согласно рекомендациям экспертов ВОЗ, все люди в возрасте старше 40 лет должны как минимум 1 раз в 3 года исследовать уровень концентрации глюкозы в крови, при отсутствии у них факторов риска развития диабета, при наличии которых данное обследование должно проводиться ежегодно [30]. Кроме того, исследование концентрации сахара в крови необходимо проводить при появлении таких признаков диабета, как: сухость во рту, постоянная жажда, постоянное чувство голода, кожный зуд, учащенное, в том числе ночное мочеиспускание, потерю веса, изменение зрения и усталость [110].

Осложнения.

В случае отсутствия мониторинга диабета возрастает риск развития грозных осложнений, которые могут привести к летальному исходу, требуют больших финансовых расходов и значительно снижают качество жизни не только самого пациента, но и его родных [149]. Чрезмерное увеличение концентрации сахара в крови представляет угрозу для жизни, если это сопровождается развитием таких патологических состояний, как диабетический кетоацидоз (ДКА) у пациентов с СД1 и 2 типа и гиперосмолярная кома - у пациентов с СД 2 типа [21]. Значительное снижение концентрации сахара в крови может наблюдаться у пациентов с СД как 1 так и 2 типа, и может сопровождаться появлением судорожного синдрома либо потерей сознания, что может наблюдаться в случае пропуска приема пищи либо при чрезмерной физической нагрузке, а также в случае передозировки противодиабетических лекарственных средств [61]. Со временем данная патология может привести к развитию сердечно-сосудистых патологий, почечных заболеваний, поражению структур глаза и периферической нервной системы, известные как «поздние» осложнения [199,44]. При развитии данных осложнений увеличивается риск развития сердечной недостаточности и острого нарушения мозгового кровообращения [12,138].

По современным представлениям наиболее частым «поздним» осложнением сахарного диабета является диабетическая нейропатия (ДН), которая является ведущей причиной нетравматических ампутаций нижних конечностей [115,174,7]. Появление вегетативной нейропатии увеличивает смертность больных в 5 раз [148,196]. Диабетическая нефропатия (ДНФ)-основная причина летальности больных сахарным диабетом 1 типа. При этом максимальный контингент пациентов с хронической болезнью почек (ХБП) составляют больные СД 2 типа [63].

В последние годы практически по всему миру отмечается заметное увеличение числа людей с чрезмерно избыточным весом [59]. На фоне увеличения частоты случаев ожирения наблюдается и увеличение частоты

случаев СД 2 типа [4]. Согласно прогностической оценке специалистов Международной диабетической федерации, в 2025 году количество людей, страдающих сахарным диабетом 2 типа, превысит 380 миллионов, а количество людей, страдающих метаболическим синдромом, достигнет 500 миллионов [19, 103]. В общей структуре случаев сахарного диабета значительную долю занимает СД 2 с поражением почечной системы, так называемая «диабетическая нефропатия» (ДНФ) [116, 197,113]. Основным фактором развития ДНФ у пациентов с СД 2 типа считается стойкое увеличение концентрации сахара в крови [56,216]. Но в последнее время в литературе приводятся сведения о том, что наиболее значимым фактором развития ДН у пациентов с СД 2 типа может являться ожирение, о чем свидетельствуют результаты проведенных экспериментальных исследований [83, 64]. Жировая ткань характеризуется своей высокой гормональной активностью, в ней продуцируются биологически активные вещества, такие как лептин и адипонектин, принимающие прямое участие в повреждении так называемых органов-мишеней вне зависимости от возникновения расстройств в процессах углеводного метаболизма [71,180]. При этом малоизученными остаются вопросы о влиянии данных гормонов на почечную функцию [133,197].

Среди поздних осложнений сахарного диабета первое место по частоте занимают сосудистые ангиопатии, являющиеся наиболее частой причиной инвалидизации и летальности [1].

У пациентов с СД наблюдаются поражения мелких сосудов. Случаи диабетических микроангиопатий практически с одинаковой частотой встречаются у пациентов различных национальностей, в отличие от диабетических макроангиопатий [142]. Согласно литературным данным, развитию микроангиопатий не столько способствует длительность течения патологии, сколько длительность течения декомпенсированного нарушения углеводного метаболизма [187,142].

Наиболее часто встречаемым осложнением с поражением сосудов у пациентов с СД является диабетическая ретинопатия (ДР). Данная патология является основной причиной полной утраты зрения у взрослого человека [181,32]. Согласно литературным данным, частота развития ДР во многом зависит от продолжительности течения сахарного диабета, его типа, уровня компенсации (показатели гликированного гемоглобина ниже 7%), показателей концентрации холестерина в крови, АД, развития нефропатии, а также качества оказания медицинской помощи [32, 192].

Частота встречаемости диабетической ретинопатии среди пациентов с СД варьируется в широких пределах - от 10 до 90% и более. Наличие признаков диабетической ретинопатии у пациентов с СД 2 типа в виду поздней диагностики последнего обнаруживают в 15-40% наблюдений, и при этом невозможно определить точное время развития патологии [79]. По мере увеличения возраста населения наблюдается и рост частоты случаев встречаемости ДР, при этом пик заболеваемости приходится на возрастную категорию людей 50-70 лет, после чего отмечается обратная тенденция и к 80-летнему возрасту и старше отмечаются наиболее низкие цифры данного показателя [151]. Рост частоты развития ретинопатии возрастает среди лиц мужского пола в возрасте до 50 лет, а среди лиц женского пола - после 45 лет [45]. Наиболее сложной формой поражения структур глаза считается пролиферативная диабетическая ретинопатия, которая реже встречается среди пациентов с СД 2 типа в отличие от таковой частоты среди пациентов с СД1 типа [151]. Частота встречаемости пролиферативной ДР среди пациентов с СД1 типа спустя 20 лет от начала его развития доходит до 60%, а среди пациентов с СД 2 типа этот показатель, как правило, не превышает 20% случаев. При этом данная патология практически с одинаковой частотой встречается среди пациентов обоих полов [44]. При сахарном диабете наиболее часто встречается макулопатия [3,51].

Диабетическая макроангиопатия, основными клиническими проявлениями которой являются инфаркты миокарда, инсульты, обуславливает гибель 60-80% больных СД 2 типа [12,36,176,159,111].

Определяющую роль в развитии и прогрессировании поздних или сосудистых осложнений сахарного диабета имеет гипергликемия. Причем, риск будущих осложнений определяет и предшествующий период гипергликемии описанный как «феномен метаболической памяти», впервые описанный Ihnat M.A. [108].

В последние года к группе поздних осложнений СД были отнесены и поражения костных структур, при этом остаются мало изученными вопросы их патогенеза [7,56,67,206]. К числу основных факторов, приводящих к нарушению обменных процессов в костной ткани, относится гипергликемия. Но данный факт остается спорным. Так, результаты исследования ACCORD показали, что интенсификация мониторинга гликемии не оказывала значительного влияния на риск возникновения переломов у больных с СД 2 типа [81].

В последние годы активно исследуется роль гипергликемии в нарушении метаболизма в костной ткани [149]. По результатам исследований, проведенных на культуре остеобласт-подобных клеток MG63, авторы обнаружили, что на фоне увеличения содержания сахара в крови наблюдается торможение роста и процессов минерализации клеток костных структур, а также ингибируется экспрессия определенных маркеров, а именно: мРНК Runx2, коллагена 1 типа, неколлагеновых белков (остеокальцин и остонектин), в то же время происходит усиление экспрессии факторов адипогенной дифференцировки, таких как: гамма-рецептор, который активируется пролифератором пероксисом (PPARG), адипоцит-специфический белок, связывающий жирные кислоты (aP2), а также белки резистин и адипсин (фактор D) [48].

При проведении экспериментального гистологического и морфометрического исследования на мышцах с моделью стрептозотоцин

индуцированного диабета наблюдалось возрастание количества остеокластов и усиленная экспрессия остеокластогенных цитокинов, таких как ФНО- α , гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор (ГМ-КСФ), лиганд RANKL, а также фактор роста эндотелия сосудов типа А (VEGF-A) [48,124]. Кроме того, в костномозговых структурах у мышей отсутствовал мониторинг мРНК резистина, PPAR γ и адипоцит-специфического белка, рост числа содержащихся адипоцитов, при этом в других органах и тканях наблюдалось снижение жировой ткани [211].

Таким образом, можно предположить, что гипергликемия не только оказывает влияние на функцию остеобластов, но и способствует кумуляции адипоцитов в костномозговой ткани, вследствие чего снижается число остеобластов с истончением кортикального слоя диафизов длинных трубчатых костей [87,132]. Следует отметить, что в большинстве случаев диабетическая остеопатия протекает практически бессимптомно и зачастую диагностируется уже при наличии перелома [143,183]. В литературе также обсуждается вопрос об особенностях влияния на костный обмен поздних осложнений у пациентов с СД 2, а именно дистальной диабетической нейропатии [7,20]. Было установлено, что периферическая нейропатия оказывает неблагоприятное воздействие на состояние костей стоп. У людей, страдающих СД 2 типа, риск возникновения перелома костей стоп является высоким из-за развития у них нейропатии [7]. При выраженной периферической деиннервации наблюдается развитие диабетической остеоартропатии, что свидетельствует о наличии связи между нейропатией и нарушениями костного метаболизма [60,201].

Следует отметить, что стоимость лечения больных сахарным диабетом 2 типа при появлении «поздних» осложнений возрастает многократно. В связи с этим, особенно актуальным является своевременная диагностика и комплексная терапия перечисленных «поздних» осложнений, т.к. прогноз последних прогрессивно утяжеляется особенно при их комбинации [61].

Увеличение частоты встречаемости СД 2 на фоне удлинения продолжительности жизни людей с данной патологией, может сопровождаться изменением характера возникающих вследствие СД осложнений [97]. Так, помимо традиционно наблюдаемых при СД осложнений, отмечается и увеличение частоты встречаемости опухолевых заболеваний, а также уровня физической и когнитивной инвалидности. Этим обусловлена необходимость мониторинга качества жизни и его улучшение у данной категории больных [41].

Приведенный обзор литературных сведений по данному разделу свидетельствует о значительной и нарастающей распространенности сахарного диабета 2 типа в популяции, тяжести прогноза осложнений, высоких затрат на лечение, обосновывающее большое медико-социальное значение проблемы. Наряду с этим, актуальным является изучение невыясненных аспектов осложнений СД 2 типа, в частности уточнения состояния костной системы у данных больных, механизмов развития диабетической остеопении в условиях систематического мониторинга осуществления лечебных мероприятий и вторичной профилактики осложнений с учетом регионарных особенностей изучаемого края, в частности многоорождаемости.

1.2. Остеопороз и сахарный диабет 2 типа

Проблемы остеопороза наряду с проблемами сахарного диабета, особенно 2 типа, относятся к числу приоритетных для системы здравоохранения по всему миру, что обусловлено большой частотой их встречаемости, характером тяжелых осложнений, необходимостью больших расходов при лечении данных патологий [40,65]. Согласно литературным данным, каждый год по всему миру регистрируется около 9 миллионов случаев с низкотравматичными переломами, связанными с наличием у пациента остеопоротического процесса [57,64].

Изучение генеза костных нарушений, ранняя их диагностика, комплексная патогенетическая терапия позволят значительно уменьшить инвалидизацию и смертность больных [66, 194].

В мире остеопорозом (ОП) страдают 150 миллионов человек, из них 80% женщины [67].

Согласно МКБ 10 остеопороз классифицируется следующим образом: остеопороз с наличием патологических переломов костей и остеопороз с отсутствием патологических переломов.

В зависимости от морфологической картины выделяют трабекулярную, кортикальную и смешанную формы остеопороза.

В зависимости от состояния костного метаболизма выделяют остеопороз с высоким, низким и нормальным состоянием костного обмена.

Наиболее часто встречаемой формой остеопороза является первичная форма заболевания (постменопаузальный и сенильный), на долю которой в общей структуре всех остеопорозов приходится 85% [13,173]. При этом данная форма остеопороза является и наиболее тяжелой по своей клинической картине [78,123]. Почти у 40% женщин в постменопаузальном периоде наблюдается снижение минеральной плотности костной ткани (остеопения), при этом в 40-50% случаев у женщин в возрасте старше 50 лет встречаются случаи переломов костей, обусловленных остеопорозом [95,198].

На сегодняшний день остеопению при сахарном диабете считают вторичной формой остеопороза [171,136]. По данным некоторых ученых, остеопороз является недооцененным либо незамеченным осложнением сахарного диабета [43,144].

Нарушения различных обменных процессов, наблюдаемых при сахарном диабете, приводят к патологическому изменению процессов костного ремоделирования [49,94]. Было доказано, что инсулин участвует в процессах формирования костных структур путем стимуляции биосинтеза белка, оказания анаболического влияния на процессы костного обмена, а также путем усиления продукции коллагена и гиалуроната [162]. Инсулин

улучшает всасываемость аминокислот и кальция в кишечном тракте и их доставку в костные структуры, оказывает стимулирующее воздействие на процессы остеобластогенеза (повышает активность процессов пролиферации и репликации клеток-osteoblastов) [97]. Инсулин способствует увеличению общего числа остеобластов, является необходимым элементом в процессах дифференцировки остеобластных клеток, способствуя улучшению их способности к ответной реакции на гормональные воздействия [91,97]. Также, инсулин принимает участие в выработке IGF1, участвующего в формировании костной ткани [1, 88].

При недостатке инсулина возникают нарушения со стороны обменных процессов, что может привести к развитию остеопении и остеопороза [103]. В большинстве случаев у пациентов с сахарным диабетом и наличием костных изменений отмечается неудовлетворительный гликемический контроль [124]. По данным ряда авторов, существует определенная связь между уровнем компенсации обменных процессов и выраженностью снижения минеральной плотности костной ткани [1,195,76]. На фоне дефицита инсулина наблюдается ослабление активности остеобластных клеток, усиление активности остеокластных клеток, сопровождаясь усилением процессов резорбции костной структуры [145,181]. При данных изменениях наблюдается отрицательный азотистый баланс, усиливается выработка глюкокортикоидов, в результате чего уменьшается белковая матрица костных тканей [105,179]. Неблагоприятное воздействие оказывает увеличение концентрации глюкозы, что ведет к глюкозотоксичности, при которой вследствие увеличения доли содержания в коллагене костной ткани конечных продуктов избыточного гликозилирования повышается активность-osteoclastическая резорбция костной ткани [124,176]. Развитие метаболического ацидоза может быть также обусловлено отрицательным кальциевым балансом [122].

Усилению процессов остеопороза у больных с СД может способствовать развитие диабетической микроангиопатии, в результате которой нарушается питание костной ткани [81,107]. Увеличение содержания кальция в крови

очень часто встречается у пациентов с сахарным диабетом при недостаточном мониторинге уровня концентрации сахара в крови, то есть в случае неоптимальной фармакотерапии [67,170]. Так, применение в лечении сахароснижающих средств, таких как тиазолидинионы, связано с увеличением риска возникновения переломов, прежде всего, среди пациентов женского пола пожилого возраста [128,129].

При дефиците инсулина возникает дисфункция остеобластных клеток, в которых содержатся инсулиновые рецепторы: уменьшается продукция коллагена и угнетается синтез щелочной фосфатазы, которые служат основой в формировании костного матрикса и в процессах минерализации [140]. Также, на фоне уменьшения содержания ИПРФ-1, наблюдаемое у пациентов с СД, уменьшается и количество остеобластных клеток с ослаблением их активности [153,158,198]. Изучаются вопросы влияния на течение остеопороза нехватки активных метаболитов витамина D: снижение концентрации инсулина сопровождается расстройствами обменных процессов, а также ведет к снижению биологической активности и рецепции витамина D [195]. В результате этого ухудшается всасываемость кальция в кишечном тракте, увеличивается выработка ПТГ с усилением его активности, вследствие чего в организме пациента возникает отрицательный кальциевый баланс и повышается активность процессов резорбции костной ткани [104,106,186]. Наблюдаемое у некоторых пациентов с диабетической нефропатией развитие остеопороза может быть обусловлено нарушением процессов формирования в почках активных форм витамина D [209,116].

Среди пациентов женского пола с СД 2 во время менопаузы увеличивается риск возникновения переломов шейки бедра, который почти двукратно превышает таковой риск среди женщин без сахарного диабета [18,217]. Стоит отметить, что увеличение числа случаев переломов костей у пациентов с сахарным диабетом и остеопорозом обусловлено и ростом числа случаев падения данных пациентов, которые характерны для больных с СД [18,168,162]. Это связано с такими факторами, как: снижение уровня сахара в

крови; потеря равновесия, обусловленное наличием автономной и периферической невропатии; учащенное мочеиспускание и никтурия; расстройства зрения из-за развития ретинопатии и других патологий глаза; структурные изменения на стопе (появление язвенных дефектов, деформации, диабетическая остеоартропатия); использование множества лекарственных средств, внезапное падение уровня АД у пациентов с кардиоваскулярной формой диабетической автономной невропатией [107, 112,98].

В своем исследовании, которое проводилось в течение 12 лет, Koh с коллегами установили, что у пациентов с СД 2 типа вероятность возникновения переломов шейки бедра оказалась выше, чем среди пациентов из группы контроля, и возрастала по мере увеличения сроков течения заболевания [109]. В своей работе Bonds с коллегами отмечают, что у пациентов женского пола с СД 2 типа в постменопаузальном периоде риск возникновения переломов оказался выше на 20%, при этом риск переломов являлся одинаково высоким для всех отделов костного скелета, за исключением дистальных участков верхних конечностей [182].

Отдельный интерес представляют вопросы о наличии взаимосвязи между остеопорозом и частотой развития осложнений при сахарном диабете [203].

Так, ухудшение зрения у пациентов с СД в сочетании с диабетической ретинопатией и катарактой приводит к увеличению риска их падений, чем, по всей видимости, и обусловлено наличие связи между наличием ретинопатии и риском возникновения переломов у больных сахарным диабетом [32,79]. Риск падений также высок при развитии у пациентов с сахарным диабетом диабетической периферической невропатии, особенно при появлении у них язв на ногах или при наличии ампутации в анамнезе [33]. По данным других авторов, диабетическая ретинопатия и невропатия не оказывают значимого влияния на риск возникновения переломов у больных сахарным диабетом [112,115]. При этом другие авторы полагают, что периферическая невропатия

наиболее значимо связана с риском падения и возникновения низкотравматичных переломов у больных с СД 2 типа [39,70].

Резюмируя приведенные данные литературы по второму разделу обзора, можно отметить тесную связь СД 2 типа и остеопороза взаимообуславливающих друг друга [70]. Гипергликемия и сложные метаболические изменения, свойственные диабету, осложнения патологии, особенно в их комбинации, обосновывают развитие костных изменений в частности нарушение костного ремоделирования с тяжестью прогноза, возникающих нарушений [131,215].

В связи с этим, своевременная диагностика костных изменений у пациентов с СД 2 типа с выявлением факторов риска их возникновения в отдельных регионах, характеризующихся своими особенностями, особенно многоурождаемостью, каковым является Таджикистан, является крайне актуальным.

1.3. Особенности костного метаболизма сахарном диабете 2 типа

У лиц, страдающих СД 2 типа, отмечается высокий риск возникновения перелома позвонков и шейки бедренной кости, несмотря на нормальное состояние минеральной плотности кости (МПК) [114], что может быть обусловлено наличием у большинства данных больных чрезмерно избыточного веса [130]. Ослабление прочности костей у пациентов с СД 2 типа может быть обусловлено не только уменьшением МПК, но и нарушением микроархитектоники костной ткани и процесса её ремоделирования [49,163]. Согласно результатам исследования некоторых авторов, при СД 2 типа наблюдаются изменения в уровне некоторых показателей, отражающих состояние процессов образования костной ткани и её резорбции [66,20]. Отмечается уменьшение уровня содержания в сывороточной крови остеокальцина [183,165] и P1NP [118,24], которые являются маркерами процессов формирования костной ткани, а также уменьшение концентрации β – CrossLaps, который является маркером процессов резорбции костной ткани [214,132]. Стоит отметить, что в литературе приводятся лишь фрагментарные

данные о наличии взаимосвязи между уровнем содержания в сывороточной крови маркеров костного ремоделирования, показателями минеральной плотности кости и риском возникновения переломов у пациентов с СД 2 типа [13,38]. Исследование наличия связи между показателями содержания в крови маркеров костного ремоделирования и расстройствами обменных процессов, наблюдаемых при СД, играет большую роль при анализе гормональных взаимодействий между тканями костных, жировых и мышечных структур и островков Лангерганса [48,152]. По-прежнему, нерешенными остаются вопросы относительно наличия связи между показателями состояния процессов ремоделирования костной ткани и показателями композиционного состава тела (КСТ), т.е. доли содержания жировой, мышечной и костной ткани [52].

Механизмы нарушения метаболизма костной ткани у пациентов с сахарным диабетом 2 типа.

Образующиеся в ходе реакции углеводов с белками конечные продукты гликозилирования (КПГ) играют большую роль в снижении минеральной плотности костной ткани у пациентов с СД 2 типа [124]. Благодаря ферментативным перекрестным сшивкам в коллагене обеспечивается прочность костного матрикса, а благодаря коллагеновой матрице обеспечивается пластичность костного матрикса, что придает кости возможность выдерживания различных деформаций [75]. Вследствие увеличения концентрации глюкозы происходит кумуляция КПГ, которые в коллагене способствуют формированию неферментативных поперечных сшивок. [48,77] При возрастании в коллагене количества поперечных сшивок ухудшается пластичность костного матрикса, вследствие чего при деформации кость может разрушиться [185,158]. На сегодняшний день полагают, что КПГ имеют основное значение в возникновении диабетических осложнений, так как увеличение концентрации глюкозы в крови и оксидативный стресс усиливают активность их образования [157]. Последние, как известно, с возрастом начинают скапливаться в различных тканях, в том

числе и в костной, в почечной, в тканях головного мозга, а также в атеросклеротических бляшках венечных артерий [145]. По данным ряда авторов, показатели содержания КПГ в сывороточной крови оказались заметно выше в группе больных с диабетом, чем в группе здоровых лиц [158,76]. Наиболее изученным из конечных продуктов гликирования является пентозидин, который считается информативным маркером риска возникновения микро- и макрососудистых осложнений у людей, страдающих диабетом [190]. При создании модели сахарного диабета у крыс Saito (2006) с коллегами отмечали заметное возрастание в костной ткани у них пентозидиновых сшивок коллагена, что было обусловлено ухудшением механических свойств костной ткани, вне зависимости от костной массы [185]. По данным Schwartz с соавт. (2009), у больных с СД 2 типа пожилого возраста наблюдается наличие прямой связи между уровнем содержания пентозидина в моче и частотой случаев возникновения переломов [84,175]. Также другими исследователями было установлено, что у пациенток с СД 2 типа и переломами позвоночника в постменопаузальном периоде показатели концентрации пентазида в сывороточной крови оказались высокими [85,86]. Также, в другом исследовании [162] при биопсии кости у больных СД1 типа было установлено, что уровни концентрации пентозидина в трабекулах со статистической значимостью прямо коррелировали с показателями HbA1c, и оказались наиболее высокими в группе больных с наличием переломов костей. Оценку прочности костной ткани можно проводить *In vivo* с использованием OsteoProbe®, который представляет собой портативный карманный микроиндентор, позволяющий определить уровень сопротивляемости материала кости вдавливанию [48]. Согласно результатам оценки прочности костной ткани, проведенной с использованием данного микроиндентора, при СД 2 типа этот показатель на 10% оказался ниже, чем в контрольном материале [48]. Такая разница сохраняется и при учете ИМТ и прямо коррелирует с показателями HbA1c [61]. При непрямом исследовании уровня КПГ (методом вдавливания) с применением способа автоматической

флуоресценции кожи у больных СД 2 типа определяется уменьшение прочности костной ткани на 26%, а также снижение показателей P1NP [101]. Таким образом, существует взаимосвязь между увеличенной концентрацией глюкозы в крови и низким качеством кости у больных СД 2 типа, при этом неферментативное гликолизирование коллагена повышает риск возникновения перелома у пациента [156]. КАГ оказывают прямое влияние на клетки, участвующие в формировании костной ткани. Рецепторы к конечным продуктам гликирования (RAGE) экспрессируются клетками-остеобластами и клетками-остеоцитами, а увеличение концентрации глюкозы в крови приводит к усилению экспрессии RAGE [74]. Другими авторами было установлено, что при увеличении уровня концентрации глюкозы в крови, а также уровня КПП ухудшаются процессы минерализации в клеточных линиях предшественников остеобластов MC3T3-E1, а повышение концентрации КПП приводит к ухудшению дифференцировки остеобластов [194].

Кроме того, при увеличении концентрации в крови глюкозы и конечных продуктов гликирования усиливается экспрессия склеростина в клетках остеоцитах MLO-Y4 [124]. И наоборот, КПП способствуют снижению экспрессии RANKL, участвующего в стимуляции процессов дифференцировки и активности клеток-остеокластов. Также, КПП стимулируют процессы апоптоза клеток-остеобластов и клеток-остеоцитов [73]. Считается, что при угнетении процессов ремоделирования костной ткани уменьшается её прочность у больных сахарным диабетом [28,54]. Регулярное обновление костной ткани происходит благодаря равновесию между процессом формирования костной ткани клетками-остеобластами и процессом резорбции костной ткани клетками-остеокластами [69]. Следовательно, при нарушении процесса ремоделирования костной ткани не будет происходить обновление старой костной ткани, в коллагене которой содержатся сшивки в виду наличия КПП, в результате чего значительно ухудшается и качество костной ткани.

Маркеры состояния ремоделирования костной ткани у больных сахарным диабетом 2 типа.

Как известно при СД 2 возникают расстройства со стороны всех обменных процессов: углеводного, белкового, жирового, минерального [212]. Кроме того, определяются и нарушения со стороны кальциевого обмена, а также в процессах минерализации костной ткани [169]. Согласно литературным данным, при СД 2 типа встречаются также и нарушения в процессах метаболизма кальция и фосфора, но при этом спорными остаются вопросы о характере и выраженности данных расстройств [9,10,15]. McNair P. с коллегами (1981) указывают на то, что у пациентов с СД 2-типа уровень содержания кальция в крови находится в пределах нормы [142], тогда как другие авторы наблюдали снижение уровня концентрации кальция в сывороточной крови. [57,42]. Также может наблюдаться увеличение белковосвязывающей фракции кальция на фоне нормального уровня содержания ионизированного кальция [39]. Противоречивыми остаются и вопросы относительно концентрации неорганического фосфора, в различных работах говорится об его увеличении, снижении либо о нормальном его уровне [9,25].

Нередко у пациентов с СД 2 типа обнаруживаются и нарушения со стороны метаболизма витамина D, и отмечается уменьшение уровня содержания его метаболитов - 1,25-дигидроксивитамина D₃ и 24,25-гидроксивитамина D₃ [208]. Приводятся сведения того, что на начальных этапах развития диабета может наблюдаться и увеличение данных показателей. [10,25]. Это может быть обусловлено нарушением процессов всасывания кальция в кишечном тракте из-за патологических изменений в кальций-связывающих протеинах (такой как, кальбидин), развитием почечных заболеваний, которые приводят к уменьшению концентрации α-гидроксилазы, участвующей в происходящих в почках процессах трансформации витамина D в активную его форму. Экспериментальным путем было установлено, что

катаболизм кальбидина-Д является слабым, что свидетельствует о вероятности уменьшения его выработки в почках [10,15,63].

Как было отмечено выше, оценить состояние процессов образования и резорбции костной ткани можно по таким маркерам, как: остеокальцин и щелочная фосфатаза (маркеры образования костной ткани), а также СТх (маркер резорбции костной ткани) [13,167]. По данным ряда авторов, эти маркеры являются информативными для проведения исследования в больших группах, а при их использовании у отдельного пациента могут наблюдаться трудности в интерпретации результатов из-за значительного колебания показателей [164]. Особенно широкие колебания отмечаются в маркерах, которые анализируются в моче. Разница в показателях концентрации данных маркеров, определяемых у одного и того же пациента, может колебаться от 15 до 40% [31].

Чаще всего при изучении маркеров состояния обменных процессов в костной ткани у пациентов с СД 2 типа обнаруживается уменьшение уровня концентрации остеокальцина в сывороточной крови [70,90]. При этом встречаются сведения и об его увеличении. Сообщается о наличии связи между низкими показателями содержания остеокальцина и инсулиноподобного фактора роста-1, обладающего значительным метаболическим действием [66,127,188]. В литературе приводятся единичные исследования, проведенные в этом направлении у пациентов с СД 2 типа [89,91]. Так, в одном из них сообщается, что уровень остеокальцина у больных с СД 2 типа уменьшается, а на фоне коррекции уровня глюкозы в крови отмечалось увеличение данного показателя, не превышая при этом верхнюю границу нормы [213]. В других работах сообщается об уменьшении концентрации содержания остеокальцина в сывороточной крови на фоне улучшения мониторинга обменных процессов у лиц с СД 2 типа [70,78]. Также сообщается и о наличии возможной связи между уровнем концентрации МПК и уровнем содержания остеокальцина в сывороточной крови у пациентов с СД 2 типа [82,90].

Также спорными остаются вопросы относительно изменения показателей содержания щелочной фосфатазы в крови у больных СД. Очень часто наблюдается увеличение активности ЩФ, что может являться следствием изменения состояния функциональной способности печени [9].

У больных СД со стороны показателей маркёров резорбции костной ткани, как правило, отмечается их повышение [21,31,2].

Следовательно, можно заключить, что развитие диабетической остеопении может быть обусловлено, прежде всего, ослаблением активности процессов обмена костной ткани. Кроме того, как показывают отдельные лабораторные находки, возможным фактором является и усиление процессов разрушения костной ткани.

Ведущим фактором, способствующим развитию остеопороза у пациентов с СД 2 типа, является снижение концентрации инсулина в крови, вследствие которого возникают некоторые патологические изменения, которые способствуют уменьшению костной массы.

Приведенные литературные данные свидетельствуют о сложных и специфических механизмах нарушения костного метаболизма при СД 2 типа. Значительный интерес вызывает изучение механизмов нарушения костного метаболизма у пациентов СД 2 типа в менопаузе в регионе высокой рождаемости.

Минеральная плотность костной ткани при СД 2 типа

Состояние костной ткани при СД 2 типа изучено недостаточно. Если при СД 1 типа достоверно доказано снижение МПКТ, то при СД 2 типа авторы обнаруживали ее повышение, а в отдельных наблюдениях снижение и отсутствие изменений [90,86,89,154,117]. Приведенные противоречивые результаты возможно могут быть объяснены различиями в дизайне исследований, характеризующегося выборкой больных, методикой определения МПКТ, наличием осложнений [207]. Исследования, посвящённые состоянию МПКТ при СД 2 типа в течение более 50 лет, отражают изменение взглядов на эту проблему. Так, в 1967 году авторы

обнаружили значительное увеличение кортикального слоя лучевой кости у 63 пожилых женщин с СД по сравнению с 133 женщинами без данного заболевания. Приведенные различия сохранялись и после учета массы тела [160]. В последующие годы было обнаружено некоторое повышение МПКТ у 28 женщин с СД 2 типа (средний возраст которых составил 59 лет) по сравнению с 207 добровольцами [93].

Однако в другом исследовании ранних лет, посвященного состоянию МПКТ у больных с СД 2 типа, не выявлено различий по сравнению с контрольной группой [92]. В исследованиях Gregorio F.(1994) обнаружена зависимость МПКТ от степени контроля гликемии и значительное улучшение в динамике при хорошем контроле гликемии [171].

Примечательно, что в исследовании Majima T. (2005), включавшего 145 японских пациентов с СД 2 типа и 95 контрольных лиц, сопоставимых по возрасту и полу, МПКТ и Z-критерий в дистальном отделе лучевой кости при диабете были значительно ниже. Наряду с этим, МПКТ указанного отдела кости у мужчин и женщин отрицательно коррелировала со средним уровнем HbA1c. [155]. На основании полученных результатов в проведенных исследованиях данного этапа было заключено, что у пациентов СД 2 типа отмечается избирательная потеря корковой костной массы и подчеркивается необходимость достижения состояния хорошего метаболического контроля.

Следует отметить, что в последние годы наряду с данными о снижении показателей МПКТ у пациентов с СД 2 типа, особенно в состоянии недостаточного гликемического контроля, появилось больше сообщений о повышении МПКТ при СД 2 типа [126,]. Так, была обнаружена более высокая МПКТ у больных с СД старше 75 лет по сравнению с контролем – в области бедра на 11%, в позвоночнике - на 8%. [126]. Janghorbani M.et.al (2007) в обзоре литературы также показали, что риск перелома бедра был увеличен до 1,7 раза [193]. В 2009 году M. Yamamoto et al. показали, что СД 2 типа является независимым фактором риска распространенных вертебральных переломов у женщин и мужчин после поправки на возраст, ИМТ и МПКТ [106,190].

Анализ литературных данных по изучению состояния МПКТ у больных СД 2 типа за последние десятилетия свидетельствует об их противоречивости, отмечая во многих наблюдениях и ее повышение. Однако, не вызывает сомнения обнаруженный авторами повышенный риск переломов, как вертебральных, так и проксимального отдела шейки бедренной кости с тяжелым прогнозом в отдельных наблюдениях. Приведенные сообщения явились обоснованием для отведения СД 2 типа, как решающего фактора риска остеопороза, изложенного в практическом руководстве по остеопорозу Л.Я. Рожинской (2017).

1.4. Новые подходы к лечению сахарного диабета 2 типа и его костных осложнений

Основным условием при ведении больных сахарным диабетом 2 типа является достижение и удержание адекватного гликемического контроля. Для осуществления последнего необходимо сочетание модификации образа жизни и подбора адекватной медикаментозной терапии [23]. Доказано, что достижения целевых значений гликемического контроля способствуют снижению риска развития диабетических макро- и микроангиопатий. [12,83,37]. Между тем, это трудная задача и по мнению ряда авторов достигнуть целевого уровня гликемии удастся лишь у 50 % больных с сахарным диабетом 2 типа [22,23]. В связи с этим, исследователями разных стран проводится активный поиск новых более активных сахароснижающих препаратов, обеспечивающих достижение оптимального уровня гликированного гемоглобина (HbA1c) [191]. Так, за последние годы значительно увеличилось число новых сахароснижающих препаратов для лечения больных сахарным диабетом 2 типа. Одновременно проводится также поиск новых организационных мер, позволяющих осуществить намеченные цели [204]. Согласно Российским алгоритмам специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом, для пациентов среднего возраста без тяжелых микрососудистых осложнений и/или риска тяжелой гипогликемии, а также для пациентов молодого возраста, но с уже

имеющимися тяжелыми макрососудистыми осложнениями и/или риском тяжелой гипогликемии для людей молодого возраста и без тяжелых осложнений целевой уровень HbA1c будет <6,5% [22,23]. Определяющим фактором в выборе тактики лечения больных с СД 2 типа является исходный уровень HbA1c, а также ведущая клиническая проблема (соответственно алгоритмам специализированной медицинской помощи, 2017 г.) При уровне HbA1c > 6,5%-7,5% пациенту с СД 2 типа возможно лечение монотерапией, при этом препаратом первой линии для лечения пациентов с СД 2 типа является метформин, если не имеются противопоказания для его применения. Метформин в виде препарата первой линии характеризуется высокой эффективностью и способствует снижению HbA1c на 1-2%, при отсутствии прибавки веса и отмечающегося низкого риска гипогликемии. Следует отметить, что в качестве монотерапии можно использовать и другие препараты, обладающие минимальным риском гипогликемий: ингибиторы дипептидилпептидазы -4 (и-ДПП-4), агонисты рецепторов глюкагоноподобного пептида-1 (а-ГПП-1), ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2 (и -НГЛТ-2) [184,178]. При недостижении целевых значений гликемического контроля или при исходно высоких значениях HbA1c (7,6-9,0%) может применяться комбинация сахароснижающих препаратов. Выбор препаратов определяется желанием пациента, переносимостью и кратностью приема препарата, их стоимостью, воздействием выбранных средств на разные механизмы развития болезни [23].

В последние годы в практике широко применяются препараты, воздействующие через систему инкретинов,- агонисты рецепторов ГПП-1 и ингибиторы ДПП-4, обеспечивающие удлинение действия эндогенного ГПП-1. «Инкретиновый эффект» был впервые описан в 1964 г. в эксперименте, когда ответ со стороны секреции инсулина был более выраженным при пероральном применении глюкозы, чем при ее внутривенном введении. В дальнейшем было показано, что нарушение инкретинового эффекта наблюдается у пациентов с СД 2 типа, но проявляется уже со стадии

нарушения толерантности к глюкозе и у пациентов с ожирением. Снижение инкретинового эффекта связано со снижением массы β -клеток и активности ГИП, ассоциируется со степенью гипергликемии [140].

Препараты из группы и-ДПП-4 подавляют активность фермента ДПП-4 вследствие чего эндогенные инкретины не разрушаются, их концентрация возрастает почти в 2-5 раз. К препаратам группы и-ДПП-4 относятся ситаглиптин, вилдаглиптин, линаглиптин, саксаглиптин, алоглиптин. Снижение HbA1c на фоне приема а-ГПП-1 составляет 0,8-1,8%, и-ДПП-4-0,5-1,0%. Эффективность алоглиптина изучена во многих исследованиях, так в 2х-летнем исследовании ENDURE было показано стойкое сахароснижающее действие препарата [121]. По результатам проведенного многоцентрового рандомизированного исследования было сделано заключение об эффективном снижении уровня гликемии и HbA1c при добавлении алоглиптина к монотерапии метформином, а также о более стойком удержании гликемического контроля при назначении алоглиптина в дозировке 25 мг по сравнению с глипизидом на протяжении 2х лет терапии [99,121].

Дальнейшие исследования подтвердили терапевтическую эффективность алоглиптина в дозе 12,5-25 мг, превосходящую эффективность глипизида. При этом было сделано заключение о том, что у пациентов с СД 2 типа и неудовлетворительным гликемическим контролем на монотерапии метформином добавление алоглиптина обеспечивает более устойчивое удержание гликемического контроля без риска гипогликемий и прибавки массы тела по сравнению с глипизидом [119].

Исследователями подчеркивается преимущества в обосновании применения препарата как хорошая переносимость, отсутствие необходимости титровать дозу, возможность назначения при снижении функции почек, низкий риск гипогликемий [121]. Назначение следующей группы сахароснижающих средств а-ГПП-1 (препараты эксенатид, эксенатид пролонгированного действия, лираглутид, ликсенатид, дулаглутид) приводит к более выраженному по сравнению с иДПП-4 снижению HbA1c на 0,8-1,8%,

сопряжена с низким риском гипогликемии, снижением массы тела и уровня артериального давления, однако в некоторых случаях характеризуется возникновением нежелательных явлений со стороны желудочно-кишечного тракта (тошноты, рвоты, болей в животе) в основном в начале терапии [24].

Из группы новых сахароснижающих средств значительный интерес вызывает перечень препаратов из группы и-НГЛТ-2 (дапаглифлозин, эмпаглифлозин) механизм действия которых основан на снижении реабсорбции глюкозы в почках [120]. Следует отметить, что механизм действия этих препаратов независим от инсулина и их использование сопровождается низким риском гипогликемии и отсутствием риска утомляемости. Однако, необходимо отметить их недостаточную эффективность при снижении функции почек [63]. Согласно заключениям [62,63] сахароснижающий эффект и-НГЛТ-2 по степени снижения HbA1c составляет 0,8-0,98%. Наряду с этим, препараты этого класса способствует снижению артериального давления и массы тела. Оценка сравнительной эффективности сочетанной терапии метформина с канаглифлозином или эмпаглифлозином по сравнению с глимепиридом продемонстрировала стойкое снижение HbA1c на фоне приема и-НГЛТ-2 по сравнению с глимепиридом [100]. Аналогичные данные получены и в сравнительных исследованиях дапаглифлозина с глипизидом. [120]. При выраженных декомпенсированных формах СД 2 типа проводится сочетанная терапия с включением инсулина средней продолжительности и длительного действия [67].

Обобщая литературные сведения по данному вопросу следует отметить, что при выборе сахароснижающих средств необходимо учитывать эффективность препарата по степени снижения содержания гликолизированного гемоглобина (HbA1c), его влияния на массу тела, возможный риск возникновения гипогликемий и побочные действия. Определяющим фактором в выборе препарата должна быть ведущая клиническая проблема.

Лечение костных поражений у пациентов с СД 2 типа должно быть комплексным и направленным, с одной стороны, на поддержание целевых значений гликемии и коррекцию, и предотвращение прогрессирования осложнений диабета, а с другой – лечение ОП [36,57]. Для лечения ОП на сегодняшний день рекомендованы 2 группы препаратов: антирезорбтивные (бисфосфонаты (БФ) и деносумаб) [68,29,8,80], а также анаболические (терипаратид, абалопаратид (зарегистрирован только в США), ромозосумаб (одобрен в США, Европе, Канаде и ряде других стран)). Первые преимущественно подавляют костную резорбцию, действуя на остеокласты, а вторые усиливают костеобразование [29,147].

Согласно обновленным рекомендациям ААСЕ/АСЕ 2020 г., выбор препаратов первой линии лечения ОП зависит от того, к какой группе риска относится конкретный пациент [78].

В соответствии с отечественными рекомендациями по лечению ОП терапия БФ рекомендована пациентам с постменопаузальным ОП, ОП у мужчин и глюкокортикоидным ОП (ГКО) [125,102]. Этой группе пациентов может быть назначен Деносумаб, который также показан при неэффективности терапии БФ или нарушении почечной функции. Деносумаб является препаратом первой линии для предупреждения потери МПК и переломов [31].

Интересными являются данные недавно проведенного метаанализа эффектов Ромозосумаба у пациентов с ОП. Ромозосумаб – это моноклональное антитело к склеростину, которое снижает его ингибирующее действие на остеобласты и одновременно блокирует активацию остеокластов. Было показано, что Ромозосумаб более эффективно увеличивает МПК в разных участках скелета и снижает риск переломов по сравнению с плацебо или другими антиостеопорозными препаратами. Данный препарат пока не входит в стандарты лечения пациентов с ОП в России, однако уже одобрен для лечения ОП у женщин в постменопаузе в ряде стран, и более того –

в 2020 г. официально рекомендован ААСЕ/АСЕ в качестве терапии постменопаузального ОП [50, 78].

Резюмируя приведенные литературные сведения по данному вопросу необходимо отметить целесообразность оценки терапевтической эффективности остеопороза при СД 2 типа в различных климато-географических регионах с учетом их краевых особенностей, в частности фактора многоплодности.

Приведенные данные обобщают литературные сообщения по профилактике остеопороза и переломов среди общей популяции населения и больных сахарным диабетом 2 типа. Подчеркивают сложный и кумулятивный характер поражений в группе пациентов с сахарным диабетом 2 типа. Наряду с этим, обосновывают необходимость уточнения специфических факторов риска остеопороза в регионе, характеризующегося многоплодностью и разработке соответствующих профилактических мероприятий.

Глава 2. Материал и методы исследования

2.1. Дизайн исследования



2.2. Методы и методика проведения исследования

При анкетировании пациентов и обследуемой популяции заполнялись такие пункты, как: регион их проживания, текущий возраст, показатели роста и веса с вычислением индекса массы тела (ИМТ), наличие у них сопутствующих патологий, указания отягощенности семейного анамнеза по диабету и остеопорозу, гинекологический анамнез с уточнением (количества родов, длительность лактационного периода, интергенетический интервал, возраст наступления менопаузы), наличие клинических факторов риска возникновения переломов с использованием алгоритма FRAX (наличие у близких родственников пациента случаев перелома шейки бедра, вредные привычки (в том числе употребление «насвая»), применение в лечении глюкокортикоидных средств, физические нагрузки, чрезмерное употребление крепкого чая либо кофе. Оценка физической активности пациентов проводилась по следующим критериям: при хождении пациента пешком в течение дня не более 40 минут образ его жизни расценивался как «сидячий», при большем количестве времени хождения пешко - расценивался как

«активный». У всех респондентов анализировали общее количество употребляемых кальцийсодержащих продуктов, при этом в анкете указывался среднесуточный показатель поступаемого в организм пациента кальция. Для определения количества содержания кальция в пищевых продуктах применялись отдельные таблицы, в которых приведено количество содержащегося в молочных продуктах кальция, согласно опроснику частоты приема пищи FFQ [205]. Согласно данной таблицы общее количество кальция содержащегося в 200 г молока составляет 220 мг, в 30 мг твердого сыра - 210 мг, в 100 г творога - 120 мг, в 125 гр йогурта - 150 мг. Для определения употребления суточного количества кальция учитывалось его содержание в потребляемых в течение дня продуктах, отмеченных в опроснике, с добавлением к этому количеству 350 мг (средний уровень содержания кальция в других продуктах питания). Также в опроснике указываются сведения о наличии случаев переломов костей в анамнезе у больного. Указываются результаты проведенных ранее исследований уровня концентрации гликолизированного гемоглобина и креатинина в сывороточной крови, показатели СКФ. По имеющимся у пациента с СД 2 типа данным, указанных в медицинской документации, в опроснике отражаются длительность течения патологии и наличие у него осложнений сахарного диабета.

Для определения уровня 10-летнего прогнозирования переломов применялся инструмент для оценки риска перелома FRAX [27,60]. Пункт опросника «предшествующий перелом» подразумевал наличие у больного в анамнезе случаев малотравматичного внепозвоночного перелома либо случая компрессионного перелома тела позвонка, установленных до момента выполнения пациенту боковой рентгенографии [28].

Согласно, полученными нами данными, пациенты с отягощенным анамнезом в отношении низкотравматических переломов костей скелета совместно с полученными результатами сниженного МПКТ рассматривались как нуждающиеся в терапии остеопороза.

Определение состояния углеводного обмена

При проведении исследования уровня концентрации глюкозы в крови натощак, а также спустя 2 часа после приема пищи применялся фотоколлориметрический метод с использованием фотоколлориметров КФК-2 и КФК-2 российской фирмы «Vitel diagnostic». Также определялся уровень содержания в эритроцитах гликированного гемоглобина (HbA1c), который отражает состояние углеводного метаболизма за последние 2-3 месяца. В норме показатели HbA1c составляют 4-6,5%. Данные исследования проводились совместно с к.м.н. Ситдиковой Л.Х.

Необходимо отметить, что в 2011 году экспертами ВОЗ была подтверждена возможность применения при диагностике СД показателей гликированного гемоглобина, при этом диагностическим уровнем для показателя HbA1c является 6,5% и выше. В то же время целевой уровень для данного показателя у пациентов с СД среднего возраста, не имеющих прогрессирующих осложнений заболевания, составляет не более 7%. Нами была установлена точка разделения гликированного гемоглобина для диагноза норма-остеопороз, составляющая 6,6%. Аналогичные результаты приводятся в работах Koh с соавторами (2010) и Gregorio F. С соавторами (1994), которые установили наличие связи у больных СД между плохой компенсацией заболевания и уровнем риска развития остеопороза [171]

Определение состояния фосфорно-кальциевого обмена и уровня содержания витамина D в крови.

Исследования по определению показателей содержания в сывороточной крови кальция (общего и свободного), фосфора и ЩФ проводились в лаборатории медицинского центра «Даргохи Зебо».

Уровень содержания кальция в сывороточной крови определяли с помощью прибора фотоколлориметра КФК-3. В норме этот показатель составляет 1,98-2,26 ммоль/л.

Для определения уровня содержания фосфора в сывороточной крови применялся способ восстановления аскорбиновой кислоты с использованием

40% трихлоруксусной кислоты и 2,5% аммония молибденовокислого. В норме уровень содержания фосфора в сывороточной крови составляет 0,81-1,45 ммоль/л. Для исследования показателей Са и Р в суточной моче применялся биохимический способ с добавлением мурексида. Уровень концентрации ионизированного кальция в сывороточной крови в норме составляет 1,03-1,33 ммоль/л.

Уровень концентрации щелочной фосфатазы определяли кинетическим способом с использованием анализатора Statfax-1900. В норме данный показатель составляет 70-270 Ед/л.

Исследование уровня содержания в крови витамина D проводилось с использованием набора реактивов 25-ОН-Витамин D. При проведении интерпретации полученных данных учитывались клинические рекомендации Российской ассоциации эндокринологов «Дефицит витамина D у взрослых: диагностика, лечение и профилактика».

Уровень содержания в крови 25(ОН)D является наиболее информативным методом оценки состояния процесса метаболизма витамина D. Результаты данного исследования позволяют установить причинные факторы изменения показателей концентрации кальция в сывороточной крови у больного. В норме уровень концентрации в сывороточной крови 25-ОН-Витамин D варьирует в пределах 47,7-144 ммоль/л (в соответствии с референсными показателями реактивного набора). При интерпретации полученных результатов учитывались критерии, которые были рекомендованы экспертами РАЭ.

Изучение состояния липидного профиля

Для оценки состояния липидного обмена исследовались показатели концентрации в крови общего холестерина (ХС), уровень содержания в крови триглицеридов (ТГ), а также рассчитывался коэффициент атерогенности (КА) в сыворотке крови. Исследование проводилось ферментативными методами и определялись фотометрически при длине волны 500 нм.

Средние значения уровней холестерина и триглицеридов по данным липидного профиля у больных сахарным диабетом 2 типа превышали принятые в настоящее время референсные значения. Следует отметить, что при сравнении результатов пациентов с СД 2 и контрольной группой достоверных различий не замечено.

Исходный уровень холестерина в группе пациенток СД 2 в пре- и постменопаузе составили: $5,82 \pm 0,07$ и $6,04 \pm 0,25$ ммоль/л соответственно, что доказывает о наличии дефицита эстрогенов в период постменопаузы у женщин. Среднее содержание ТГ составило $2,67 \pm 0,13$ и $2,37 \pm 0,24$ соответственно, т.е. наблюдалась тенденция к снижению его уровня в постменопаузе. Такая особенность может быть объяснена проводимой терапией и метформином, который благоприятно влияет на липидный профиль. Метформин значительно снижает уровень ТГ и ЛПОНП в плазме крови. В контрольной группе выявлено снижение уровня ХС и ТГ в постменопаузальном периоде в сравнении с пременопаузой.

Таблица 2.1. - Показатели липидного профиля в исследуемой популяции

Группы параметров	Основная группа		Контрольная группа	
	Пременопауза	Постменопауза	Пременопауза	Постменопауза
Общий холестерин, ммоль/л	$5,93 \pm 0,16$		$6,03 \pm 0,52$	
	$5,82 \pm 0,07$	$6,04 \pm 0,25$	$6,11 \pm 0,61$	$5,95 \pm 0,45$
Триглицериды, ммоль/л	$2,52 \pm 0,17$		$2,71 \pm 0,47$	
	$2,67 \pm 0,13$	$2,37 \pm 0,24$	$2,97 \pm 0,46$	$2,45 \pm 0,48$

Таким образом, у женщин в постменопаузе на фоне СД 2 отмечается комбинированный тип дислипидемии, выявлена тенденция к более низкому содержанию ТГ и к меньшей частоте встречаемости гипертриглицеридемии.

Оценка состояния костного обмена

С целью оценки состояния костного обмена у наблюдаемых больных изучались основные маркеры резорбции кости (в частности, С-терминальный телопептид сыворотки) и маркеры образования костей (а именно, остеокальцин). Известно, что в составе органического костного матрикса содержится свыше 90% С-терминального телопептида (Beta-Cross laps, S-СТх), который продуцируется непосредственно в костной ткани. При обновлении костной ткани происходит деградация коллагена I типа, при этом некоторые небольшие пептидные элементы проникают в кровеносное русло, которые и подвергаются исследованию. Для количественного определения С-концевых телопептидов как в сывороточной крови, так и в моче применяется способ Crosslaps™ ELISA. Данный анализ проводится иммуноферментным методом с использованием микропланшетного фотометра Statfax-2100. Референсные значения для данного показателя зависят от пола и возраста обследуемого человека. Так, для лиц женского пола в постменопаузальном периоде этот показатель составляет 0,142-1,351 нг/мг, для лиц женского пола в фертильном возрасте этот показатель составляет 0,112-0,738 нг/мг, а для лиц мужского пола референсными являются значения 0,115-0,748 нг/мг. данные методы исследования выполнялись совместно с к.м.н. Л.Х. Ситдиковой.

С помощью определения уровня концентрации в сывороточной крови остеокальцина можно оценить вероятность развития остеопороза у больной; определить состояние костного обмена во время менопаузального периода, а также после него; проводить контроль проводимого антирезорбтивного лечения.

Остеокальцин был определен у больных СД 2 типа иммуноферментным методом на анализаторе Statfax-2100. Набор фирмы N-MID™ Osteocalcin ELISA. Референсные значения у женщин в пределах 8,4-33,9 нг/мл и у мужчин 9,6-40,8 нг/мл.

Инструментальные методы исследования

Боковая рентгенография

Боковая рентгенография была произведена отдельным больным с выраженными декомпенсированными формами диабета с малейшим подозрением на низкотравматичные переломы в области позвоночника. Боковая рентгенография позвоночного столба выполнялась на уровне грудного и поясничного сегментов (между расположениями I V грудного и V поясничного позвонков). Данный метод исследования выполнялся с использованием оборудования DR-F китайской фирмы GE Hualun Medical Systems Com, Ltd. Исследование выполнялось совместно с врачом-рентгенологом, Мирзоевым Д.И. При проведении исследования дважды в трех разных уровнях измерялась высота каждого позвонка. В случае отсутствия уменьшения высоты тел позвонков данная стадия патологических изменений расценивалась как 0, при уменьшении данной высоты на 20 - 25% в одном из исследуемых сегментов - как первая, в случае уменьшения данной высоты в каком-либо из исследуемых сегментов на 25-40% либо при общем уменьшении данного показателя на 20-40% - как вторая. Если высота позвонков снижалась более, чем на 40% в каком-либо из отделов позвоночника либо при общем уменьшении данного показателя более, чем на 40% стадия патологических изменений расценивалась как третья.

Двухэнергетическая рентгеновская абсорбциометрия

Данный метод исследования, называемый как «денситометрия», считается наиболее точным методом оценки плотности костной ткани. Для этого проводилось обследование в области поясничных позвонковых сегментов (L1-L4), в области проксимального участка бедренной кости, а также в области дистального участка костей предплечья. Прочность исследуемой области кости определяется показателями минеральной плотности кости и выражается в г/см². Облучающая доза для больных составляла менее 75μЗв.

Согласно данным ВОЗ, показатели МПКТ, при которых значения стандартного отклонения (SD) с использованием T-критерия варьируются от +2,5 до -1,0 от максимальной массы костей могут считаться нормальными.

Показатели от -1,0 до -2,5 SD свидетельствуют о наличии у пациента остеопении, а показатели менее -2,5 SD указывают на наличие у пациента остеопороза. В виду того, что в наблюдаемых группах больных, возраст большинства из них не превышал 65 лет, при интерпретации результатов в основном применялся Т-критерий. Денситометрия выполнялась в городском медицинском центре «Истиклол» РТ с использованием остеоденситометра Hologic Discovery W (HologicInc., USA) 2015 года совместно с врачом-рентгенологом Хасановым С.А.

Полученные результаты при проведении инструментально-лабораторных исследований у наблюдаемых больных сравнивались с данными в контрольной группе, в которую были включены 100 практически здоровых людей, у которых отсутствовал СД либо иные патологии, оказывающие неблагоприятное влияние на плотность кости.

2.3. Статистическая обработка результатов

Статистическая обработка полученных данных выполнялась с использованием статистической программы «Statistica 10.0». Для оценки нормальности распределения выборки использовались критерии Шапиро-Уилка и Колмогорова-Смирнова. Для количественных показателей вычисляли среднее значение (M) и стандартную ошибку ($\pm m$); показатели плотности костей представлены в виде медианного значения (Me) с межквартильного размаха ([25q; 75q]). При множественных сравнениях между независимыми группами по количественным показателям использовался Н-критерий Крускала - Уоллисса, а при парных сравнениях применялся U - критерий Манна-Уитни. При сравнении количественных показателей между двумя зависимыми группами использовался Т-критерий Вилкоксона, при сравнении между группам по качественным показателям использовался χ^2 , в том числе с поправкой Йетса точного критерия Фишера. Корреляционный анализ выполнялся по методу Спирмана. Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

Глава 3. Результаты исследований

3.1. Общая характеристика исследуемой популяции

Данные исследования выполнялись в Республиканском эндокринологическом отделении медицинского центра №1 имени Ахмедова Карима г. Душанбе в период с 2019 по 2022 годы. Настоящее исследование проводилось среди 260 лиц. В исследование были включены пациенты с СД 2 типа и здоровые лица без нарушения углеводного обмена. У данных больных исследовались показатели кальциево-фосфорного обмена, уровни содержания витамина Д в крови, состояние углеводного и липидного профиля, костного обмена, выполнялись рентгенологические исследования, а также применялось остеоденситометрическое исследование с целью анализа МПКТ. Также в исследовании использовалась специально разработанная анкета, которую заполняли все обследованные пациенты.

Медиана возраста исследуемых составила 57,0 лет (возрастной диапазон 45-65 лет). Из них 160 были женщинами (61,5%) и 100-мужчинами (38,5%). Всем обследуемым производилось двухэнергетическая рентгеновская абсорбциометрия с целью выявления остеопоротических изменений. Следует отметить, что некоторым пациентам с выраженными декомпенсированными формами сахарного диабета 2 типа (10 человек) с подозрением на компрессионные переломы тел позвонков производилась боковая рентгенография позвоночника. При этом в 4 случаях наряду с компрессионными переломами тел позвонков было выявлены признаки и внепозвоночных переломов.

Критерии включения: больные СД 2 типа женского пола, находящиеся в периоде менопаузы (в перименопаузальном и постменопаузальном периодах), и с различным уровнем мониторинга диабета; возрастная категория пациентов 45-65 лет; продолжительность течения СД более 5 лет. Возраст, продолжительность течения СД у больных мужского пола являлись аналогичными.

Критерии исключения: возраст пациентов до 45 лет, больные с СД1 типа, СД 2 типа в сочетании с терминальными стадиями ретинопатии и нефропатии, наличие у больных ревматических заболеваний, патологий системы кровообращения, других эндокринных заболеваний, а также приём глюкокортикоидных средств по анамнестическим данным.

В исследование основной группы были включены 160 больных с СД 2 типа, находившихся на госпитализации в эндокринологическом отделении ГМЦ №1 имени Ахмедова Карима, а также 100 исследуемых т.е. группа контроля, без СД 2 типа, пришедших на амбулаторный прием в эндокринологический центр города Душанбе. В обеих группах обследованных, учитывалось согласие пациентов на участие в исследовании.

В контрольную же группу, состоящая из 100 чел., вошли 50 мужчин и 50 женщин без нарушения углеводного обмена. Среди женщин данной группы также встречались женщины с нормальными (n=25) и высокими (n=25) паритетами.

3.2. Пациенты, включенные в исследование

В исследовании 160 больных с СД 2 пациентов женского пола было -110 (68,75%), а мужского пола - 50 (31,25%) человек. (таблица 3.1)

Таблица 3.1. – Характеристика больных с СД 2 типа

Показатель	Женщины (n=110)	Мужчины (n=50)
Возраста больных	57,0 [53,0; 60,0]	58,0 [53,0; 63,0]
Длительность диабета	9,0 [5,0; 12,0]	10,5 [6,0; 14,0]
Длительность менопаузы	10,0 [7,0; 17,0]	
ИМТ	28,3 [25,4; 30,8]	27,8 [25,0; 29,7]

Средний возраст среди пациенток СД 2 типа составил 57,0 лет, а среди больных мужского пола – 58,0 лет. Длительность сахарного диабета в этой группе составляла в среднем 9,3 лет, варьируясь среди пациенток от 5 до 12 лет, а среди больных мужского пола - от 6 до 14 лет.

У многих больных с СД 2 отмечался избыточный вес либо имелось ожирение. Показатель ИМТ в данной группе пациентов у женщин составил 28,3 кг/м², а у мужчин - 27,8 кг/м².

В группе обследованных женщин с СД 2 типа нормальные показатели ИМТ были отмечены в 26 случаях, избыточный вес был установлен в 48 случаях, а наличие ожирения было установлено у 36 пациентов. Обследованный контингент мужчин, составивший 50 больных, также имели избыточную массу тела (26 чел.), реже ожирение (11) и нормальную массу – (13).

Наследственная отягощенность в отношении сахарного диабета и остеопороза среди лиц мужского и женского полов, больных СД 2 типа, относительно одинаковой. У 70% больных семейный анамнез считался отягощённым в отношении СД, а у 30% больных – в отношении остеопороза.

В общей структуре сопутствующих патологий превалировала артериальная гипертензия, которая была диагностирована у 80 пациенток, а наличие ИБС было установлено у 30 пациенток. В группе обследованных мужчин у 22 была установлена артериальная гипертензия, и у 18-ишемическая болезнь сердца.

Среди 110 женщин с СД 2 типа были выявлены женщины с нормальными и высокими паритетами. В первую группу вошли 55 пациенток с нормальным паритетом, а во вторую группу – 55 женщин с высоким паритетом. Стоит отметить, что у наблюдаемых женщин из 2 группы в 30,9% (17/55) случаев был отмечен низкий интергенетический период (12-18 месяцев). Все пациенты с СД 2 типа женского пола (n=110) данной группы находились в периоде менопаузы, при этом 20 из них находились в пременопаузальном периоде, а остальные 90 пациенток – в постменопаузе. Средняя длительность менопаузы у наблюдаемых пациенток составляла 10 лет, варьируясь в пределах 2-21 год.

Анамнестические указания о наличии отягощенного анамнеза (наличие остеопороза) у родителей сообщили 22 (20%) пациентки, а наличия сахарного

диабета 44 (40%) пациенток. Курящих женщин в обследуемой популяции не отмечено. У 65 (59,1%) пациенток образ жизни преимущественно был сидячим. Чрезмерный прием крепкого чая (черного и зеленого, около 2 л/день) среди пациенток обследуемой популяции был отмечен у 49 (44,5%) больных. Количество поступаемого в организм кальция с пищей варьировало от 502,0 до 830,0 мг/сут, составляя в среднем 640 мг/сут. При этом рекомендуемым для лиц женского пола в периоде менопаузы является среднее количество потребляемого в течение дня кальция 1200 мг [176] выявлено также недостаточное употребление витамина Д с пищей, составившее у женщин менопаузального периода не более 5 мкг/сут (50%), при рекомендуемом количестве витамина Д 10 мкг/сут. (таблица 3.2)

Таблица 3.2. - Факторы риска в основной группе (% (n))

Фактор риска	Женщина (n =110)	Мужчина (n =50)	p
Переломы костей в анамнезе	25,5% (28)	14,0% (7)	>0,05 ($\chi^2 =2,01$)*
Употребление Са	45,5% (50)	38,0% (19)	>0,05 ($\chi^2 =0,78$)
Употребление кофе, крепкого чая	44,5% (49)	48,0% (24)	>0,05 ($\chi^2 =0,17$)
Боли в костях	46,4% (51)	40,0% (20)	>0,05 ($\chi^2 =0,56$)
Наследственность по СД	37,3% (37)	50,0% (25)	=0,049 ($\chi^2 =3,88$)
Вредные привычки	-	40,0% (20)	-
Гиподинамия	59,1% (69)	40,0% (20)	=0,007 ($\chi^2 =7,19$)
Наследственность по остеопорозу	20,0% (22)	12,0% (6)	>0,05 ($\chi^2 =1,02$)*
Употребление вит. Д	6,4% (7)	10,0% (5)	>0,05 ($\chi^2 =0,24$)*

Примечание: p – статистическая значимость различий показателей между мужчинами и женщинами по критерию χ^2 (* - с поправкой Йетса).

Отягощенность семейного анамнеза у мужчин в отношении остеопороза была отмечена у 6 (12%), а в отношении сахарного диабета у 22 пациентов (45%). В 40% наблюдений у 20 (40%) обследованных отмечался неактивный образ жизни. В группе обследованных мужчин зарегистрировано наличие

вредных привычек в виде курение насвая в 30% и злоупотребление алкоголем в (10%) случаев обследованных сахарным диабетом 2 типа. Потребление чая, преимущественно зеленого более 2 л/день отмечено у 24 (48%). У пациентов мужского пола количество, поступающего в течение суток в организм с пищей, количества кальция варьировалось от 505 до 832 мг, составив в среднем 648 мг/сут. При этом рекомендуемое поступление Са с продуктами для мужчин в среднем составляет не менее 1000 мг/сут. Также отмечено недостаточное поступление витамина Д с пищей соответствующее 5,9 мкг/сут (59%), при рекомендуемом количестве не менее 10 мкг/сут.

Были изучены факторы риска развития остеопении и остеопороза среди женщин, страдающих СД 2 типа, в зависимости от паритета. Для этого были сформированы 2 группы: с высоким (n=55) и нормальным паритетом (n=55). (таблица 3.3)

Таблица 3.3. - Распределение факторов риска развития остеопении и остеопороза у пациенток с СД 2 типа в зависимости от паритета

Фактор риска	Высокий паритет (n=55)		Нормальный паритет (n=55)	
	Абс. число	%	Абс. число	%
Малоподвижный образ жизни	40	72,7%	25	45,4%
Прием значительного количество чая, кофе	28	50,9%	21	38,2%
Непереносимость молочных продуктов	10	18,2%	8	14,5%
Менопауза моложе 45 лет	15	27,3%	7	12,7%
Недостаток вит. Д3	49	89,1%	46	83,6%
Недостаток Са	40	72,7%	40	72,7%
Семейный анамнез о наличии переломов	20	36,4%	10	18,2%
Лактация > 6 мес.	35	63,6%	17	30,9%

Выявилось, что женщины с высоким паритетом чаще были гиподинамичны и дольше кормили детей грудным молоком на фоне

недостатка Са и витамина Д. последние две показатели были также низкими и в группе женщин с нормальным паритетом, но их можно было компенсировать меньшей их тратой и восполнением алиментарным путем.

Таким образом, риск развития остеопении и остеопороза у больных женщин с СД 2 типа имеет прямую связь с паритетом.

Согласно анамнестическим данным, аналогичные показатели были получены в контрольной группе, состоящей из 50 женщин и 50 мужчин (таблица 3.4)

Таблица 3.4. - Факторы риска в контрольной группе (% (n))

Фактор риска	Женщина (n =50)	Мужчина (n =50)	p
Переломы костей в анамнезе	16,0% (8)	10,0% (5)	>0,05 ($\chi^2 =0,35$)*
Употребление Са	10,0% (5)	10,0% (5)	>0,05 ($\chi^2 =0,00$)*
Употребление кофе, крепкого чая	30,0% (15)	40,0% (20)	>0,05 ($\chi^2 =1,10$)
Боли в костях	14,0% (7)	20,0% (10)	>0,05 ($\chi^2 =0,28$)*
Наследственность по СД	8,0% (4)	8,0% (4)	>0,05 ($\chi^2 =0,00$)*
Вредные привычки		28,0% (14)	
Гиподинамия	38,0% (19)	46,0% (23)	>0,05 ($\chi^2 =0,66$)
Наследственность по остеопорозу	10,0% (5)	6,0% (3)	>0,05 ($\chi^2 =0,14$)*
Употребление вит. Д	66,0% (33)	48,0% (24)	>0,05 ($\chi^2 =3,30$)

Примечание: p – статистическая значимость различий показателей между мужчинами и женщинами по критерию χ^2 (* - с поправкой Йетса).

Полученные данные указывают на наличия факторов риска развития СД среди здоровых. При этом выявилось, что переломы костей чаще были у женщин, а боли в костях – мужчин показатели употребление кальция, отягощенная наследственность по СД была различной.

Особый интерес представлял сравнительный анализ факторов риска, приводящих к СД 2 типа, среди больных и здоровых женщин. Выявилось, что среди лиц основной группы все показатели значительно отличались в сторону

усугубления риска развития нарушения углеводного, минерального (кальций), витаминного (витамин Д) метаболизмов. (таблица 3.5)

Таблица 3.5. - Факторы риска у женщин двух групп (% (n))

Фактор риска	Основная группа (женщина) (n =110)	Контрольная группа (женщина) (n =50)	p
Переломы костей	25,5% (28)	16,0% (8)	>0,05 ($\chi^2 =1,26$)*
Употребление Са в недостаточном количестве	45,5% (50)	10,0% (5)	<0,001 ($\chi^2 =17,62$)*
Употребление кофе, крепкого чая	44,5% (49)	30,0% (15)	>0,05 ($\chi^2 =3,03$)
Боли в костях	46,4% (51)	14,0% (7)	<0,001 ($\chi^2 =14,21$)*
Наследственность по СД	37,3% (37)	8,0% (4)	=0,001 ($\chi^2 =10,55$)*
Вредные привычки			
Гиподинамия	59,1% (69)	38,0% (19)	=0,004 ($\chi^2 =9,49$)
Наследственность по остеопорозу	20,0% (22)	10,0% (5)	>0,05 ($\chi^2 =1,79$)*
Употребление вит. Д	6,4% (7)	66,0% (33)	<0,001 ($\chi^2 =62,06$)*

Примечание: p – статистическая значимость различий показателей между мужчинами и женщинами по критерию χ^2 (* - с поправкой Йетса).

Факторы риска среди больных СД 2 типа (основная группа) и здоровых (контрольная группа) мужчин представлена в таблице 3.6.

Таблица 3.6. - Факторы риска у мужчин обеих групп (% (n))

Фактор риска	Основная группа (мужчина) (n =50)	Контрольная группа (мужчина) (n =50)	p
Переломы костей	14,0% (7)	10,0% (5)	>0,05 ($\chi^2 =0,09$)*
Употребление Са	38,0% (19)	10,0% (5)	=0,004 ($\chi^2 =9,27$)*
Употребление кофе, крепкого чая	48,0% (24)	40,0% (20)	>0,05 ($\chi^2 =0,65$)
Боли в костях	40,0% (20)	20,0% (10)	=0,029 ($\chi^2 =4,76$)

Наследственность по СД	50,0% (25)	8,0% (4)	<0,001 ($\chi^2 = 19,43$)*
Вредные привычки	40,0% (20)	28,0% (14)	>0,05 ($\chi^2 = 1,60$)
Гиподинамия	40,0% (20)	46,0% (23)	>0,05 ($\chi^2 = 0,37$)
Наследственность по остеопорозу	12,0% (6)	6,0% (3)	>0,05 ($\chi^2 = 0,49$)*
Употребление вит. Д	10,0% (5)	48,0% (24)	<0,001 ($\chi^2 = 15,74$)*

Примечание: р – статистическая значимость различий показателей между мужчинами и женщинами по критерию χ^2 (* - с поправкой Йетса).

Во всех случаях исследуемым пациентам с целью восстановления нормального уровня глюкозы в крови назначалась диетотерапия, соответствующая лекарственная терапия, а также дозированная физическая нагрузка. Всем 160 пациентам с СД 2 типа перорально назначались сахароснижающие лекарственные средства как в качестве монотерапии, так и при сочетании с инсулином. У 16 (10%) больных применялся исключительно метформин, у 30 (18,75%) больных - только препараты производных сульфонилмочевины, у 9 (5,6%) - только ингибиторы дипептидилпептидазы-4. У 44 (27,5%) больных применялась сочетанная терапия с использованием метформина и сульфонилмочевины, у 4 (2,5%) - метформина в сочетании с ингибитором дипептидилпептидазы-4, у 2 (1,25%) метформина с агонистом глюкагоноподобного пептида-1. У 13 (8,1%) больных в лечении применялись ингибиторы НГЛТ-2, а у 10 (6,25%) – их сочетание с метформином. Инсулинотерапия применялась у 32 пациентов с СД 2 типа. Из них у 20 (12,5%) больных применялся инсулин средней продолжительности действия, а у 12 (7,5%) - длительного действия в сочетании с пероральным назначением сахароснижающей терапии.

В процессе обследования пациентов с СД 2 типа женщин менопаузального периода и мужчин указанного возрастного диапазона в регионе высокой рождаемости выявлен ряд дополнительных факторов риска остеопороза (таблица 3.7).

Таблица 3.7. - Распределение специфических факторов риска остеопении и остеопороза у пациентов с СД 2 типа

Специфический фактор риска	Контингент обследованных СД 2 типа			
	женщина		мужчина	
	Абс. число	%	Абс. число	%
Уровень контроля СД: -Компенсация -Субкомпенсация -Декомпенсация	46 чел. 46 чел. 18 чел.	41,8% 41,8% 16,4%	19 чел. 21 чел. 10 чел.	38% 42% 20%
Поздние осложнения СД 2 типа: нейропатия, ретинопатия, нефропатия	52 чел. 69 чел. 12 чел.	47,2% 62,7% 10,9%	32 чел. 30 чел. 11 чел.	64% 60% 22%
Менопауза: -пременопауза, -постменопауза	20 чел. 90 чел.	18,2% 81,8%	Низкое содержание свободного тестостерона у 16 пациентов (32%)	
Паритет: -высокий, -нормальный	55 чел. 55 чел.	50% 50%	-	
Низкий интергенетический интервал (1-2 года)	35 чел. с высоким паритетом 5 чел. с нормальным паритетом	63,6% 9,1%	-	
Длительный лактационный период > 6 месяцев	35 чел. с высоким паритетом 17 чел. с нормальным паритетом	63,6% 30,9%	-	

Дополнительные факторы риска развития остеопороза у больных СД 2 типа в регионе высокой рождаемости ((менопауза, высокий паритет, низкий интергенетический интервал) – у женщин, (низкий уровень свободного тестостерона- у мужчин) на фоне ведущего фактора – уровень гликемического контроля и «феномена метаболической памяти».

Следует отметить достоверное снижение ($p < 0,05$) уровня свободного тестостерона в группе обследованных больных СД 2 типа мужчин с выявленным остеопеническим синдромом. (рисунок 3.1, 3.2, 3.3)

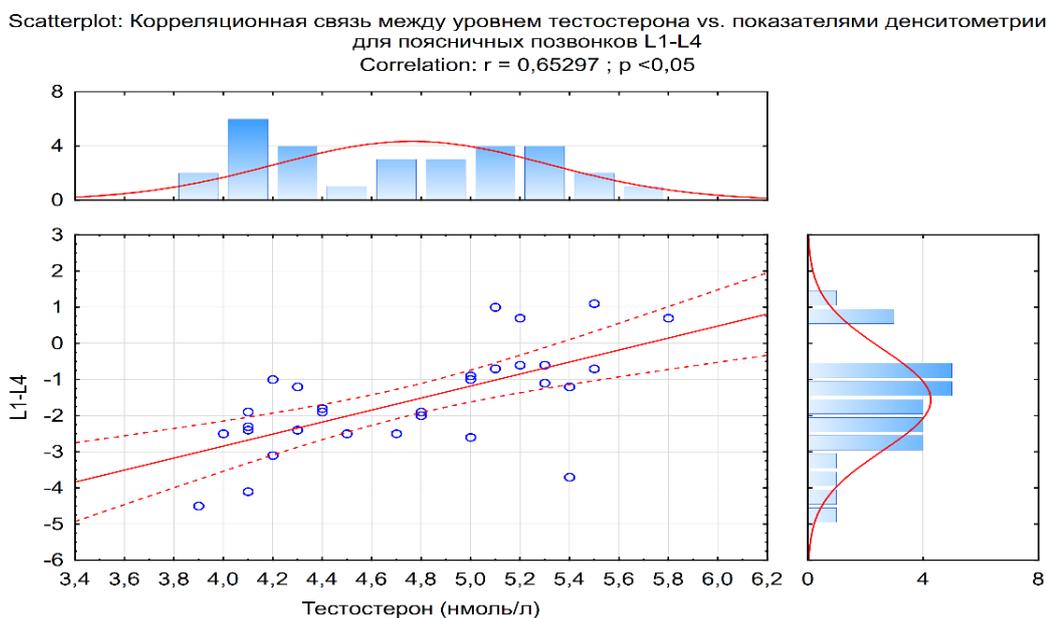


Рисунок 3.1. Состояние плотности поясничных позвонков у мужчин СД 2 типа в зависимости от уровня свободного тестостерона.

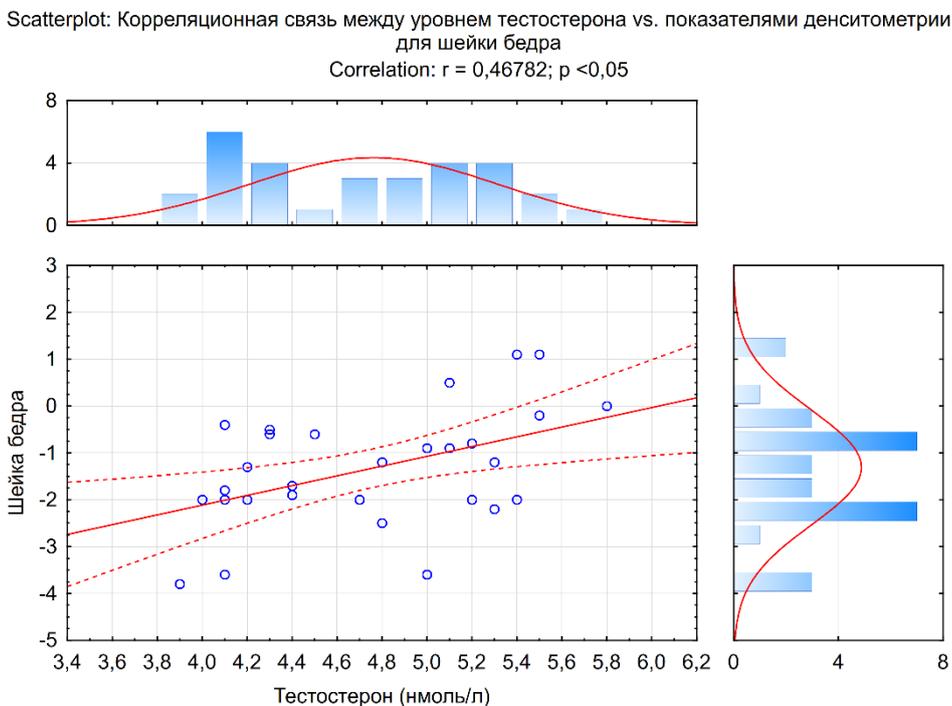


Рисунок 3.2. Состояние плотности шейки бедра у мужчин СД 2 типа в зависимости от уровня свободного тестостерона.

Scatterplot: Корреляционная связь между уровнем тестостерона vs. показателями денситометрии для локтевой кости
Correlation: $r = 0,52239$; $p < 0,05$

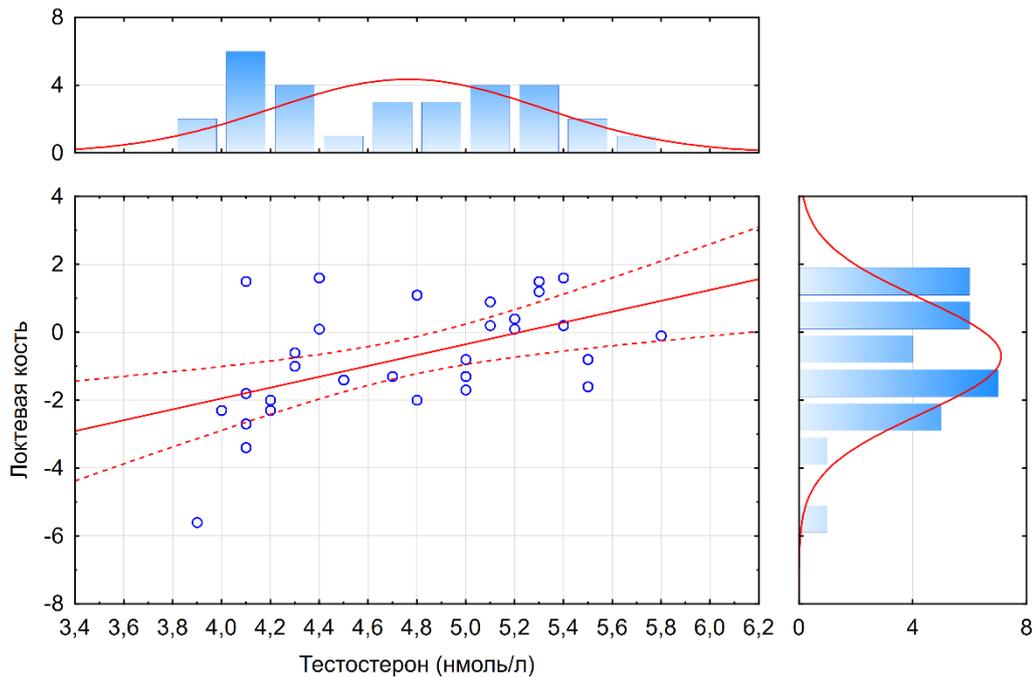


Рисунок 3.3. Состояние плотности локтевой кости у мужчин СД 2 типа в зависимости от уровня свободного тестостерона.

Стоит отметить, что клиническое течение остеопороза у более, чем 70% пациентов с СД 2 типа было бессимптомным. Только у 17,7% больных имелись боли в различных костях и суставах, интенсивность которых усиливалась при продолжительном нахождении в одном положении. Также, в 12 (7,5%) случаев больные жаловались на деформационное изменение стопы и ограничение ее подвижности, которые были обусловлены остеоартропатией. При изучении анамнестических данных у 35 (21,9%) пациентов ранее имелись случаи переломов костной системы.

Следовательно, на данном этапе исследования, включающего анамнестические указания, характеристику особенностей питания с дефицитом белкового рациона, Са и вит Д, наличия вредных привычек (курение сигарет до 6 шт. в сутки и насвая употребление до 8 плюшек в сутки, крепкого чая объемом свыше 2 л, наряду с продолжительностью течения СД 2 типа и развитием его осложнений могут быть отнесены к числу ведущих факторов риска развития остеопоротических изменений. Следует отметить,

что неблагоприятное влияние чрезмерного потребления зеленого чая обусловлено наличием в его составе полифенолов, которые в небольших концентрациях могут привести к усилению остеобластной пролиферации, а в больших концентрациях - привести к ее подавлению. В то же время до сих пор не установлено наличие связи между избыточным приемом чая и риском возникновения переломов. Это свидетельствует о необходимости проведения более глубоких исследований в этом направлении.

На формирование остеопоротических влияют многие факторы (таблица 3.8). Так, среди больных основной группы ведущими факторами риска являются отягощенная наследственность по СД и остеопорозу, недостаточное употребление с пищей Са, боли в костях.

Таблица 3.8. - Факторы риска развития остеопоротических изменений у больных СД 2 типа.

Фактор риска	OR	95% ДИ		p
		Нижний	Верхний	
Переломы костей	1,874	0,937	3,747	>0,05
Употребление Са	6,824	3,307	14,081	<0,001
Употребление кофе, крепкого чая	1,558	0,931	2,609	>0,05
Боли в костях	3,895	2,121	7,153	<0,01
Наследственность по СД	8,074	3,672	17,756	<0,001
Вредные привычки	0,878	0,421	1,828	>0,05
Гиподинамия	1,565	0,945	2,591	>0,05
Наследственность по остеопорозу	2,439	1,064	5,592	<0,05
Употребление вит. Д	0,061	0,030	0,124	<0,01

Примечание: все показатели более 1 способствуют развитию заболевания, все показатели, которые менее 1 – противодействуют развитию заболевания.

3.3. Характеристика поздних осложнений у пациентов с сахарным диабетом 2 типа

Наличие осложнений у больных с СД 2 типа анализировали по данным медицинской документации пациентов. Было обнаружено, что у 84 (52,6%) больных имелась диабетическая полинейропатия, среди которых у 76 (90%) пациентов был установлен сенсорный тип данной патологии, а у 8 (10%) пациентов был установлен сенсомоторный тип. В 2 (1,25%) случаях у больных

был диагностирован синдром диабетической стопы, который характеризовался наличием трофической язвы в области нижней конечности. У 99 (62%) больных была установлена диабетическая ретинопатия, у 23 (14,4%) - начальная стадия диабетической нефропатии. В 85 (53,3%) случаях у наблюдаемых больных имело место наличие макрососудистых осложнений. У 110 (68,7%) пациентов была диагностирована артериальная гипертензия, а у 45 (28,1%) - ИБС. (рисунок 3.3)

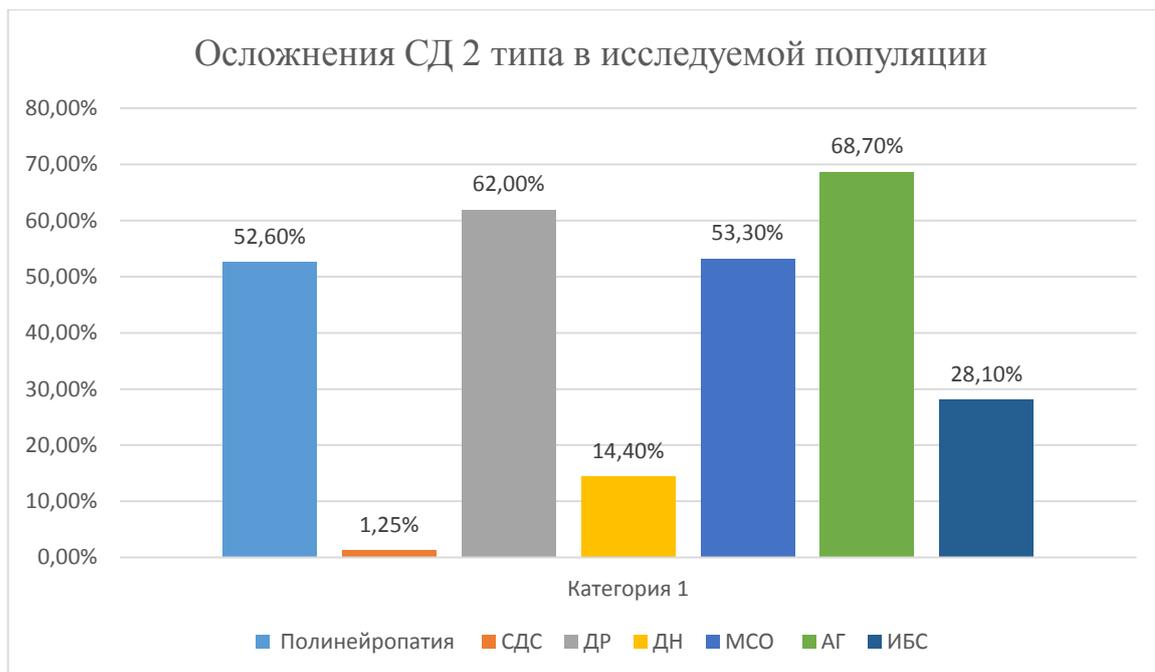


Рисунок 3.4. - Поздние осложнения СД 2 типа и сопутствующие сердечно-сосудистые заболевания в исследуемой популяции

Анализ частоты встречаемости поздних осложнений диабета свидетельствует о том, что реальная частота встречаемости микрососудистых осложнений является намного выше, чем фиксируемая по обращаемости, о чем свидетельствуют данные других авторов [2,83].

Учитывая, что костные поражения при СД расцениваются как один из видов осложнений сахарного диабета, представляет интерес уточнить патогенетическую взаимосвязь их с другими сосудистыми осложнениями СД [2,83].

Во многих странах применяется классификация диабетической ретинопатии, которая была разработана Kohner E. и Porta M. и рекомендована

ВОЗ [212]. В соответствии с данной классификацией диабетическая ретинопатия подразделяется на несколько стадий: первая –непролиферативная стадия; вторая – препролиферативная стадия и третья –пролиферативная стадия.

Так, ретинопатия диабетического генеза в наших исследованиях диагностирована у 99 (62%) пациентов с СД 2 типа, среди которых 69 (62,7%) женщин и 30 (60%) мужчин. Пропролиферативная стадия данной патологии встречается приблизительно в 17% случаев как среди женщин (17,4%), так и среди мужчин(16,6%).

В процессе исследования нами было установлено наличие связи между продолжительностью течения СД и степенью тяжести диабетической ретинопатии. Наиболее выраженные изменения глазного дна у больных СД 2 отмечались при длительности диабета более 10 лет. Зарегистрировано сочетание микрососудистых изменений с макрососудистыми поражениями при длительном течении диабета более 10-15 лет. В целом , из 160 пациентов преобладала непролиферативная стадия ретинопатии (30,6%). (таблица 3.9)

Таблица 3.9. - Частота встречаемости ретинопатии в зависимости от компенсации диабета.

Показатель	Ретинопатия отсутствует	Стадия ретинопатии		
		1	2	3
Кол-во пациентов	38,1% (61)	30,6% (49)	20,6% (33)	10,6% (17)
HbA1c	7,4 [6,3; 8,9]	8,8 [8,0; 9,6]	10,0 [9,0; 11,0]	12,8 [11,6; 14,0]

Корреляционный анализ по критерию Спирмана показал среднюю прямую зависимость стадии ретинопатии от уровня гликированного гемоглобина, другими словами чем выше уровень гликированного гемоглобина, тем выше стадия ретинопатии ($r = 0,60$; $p < 0,05$). (рисунок 3.4)

Scatterplot (Spearman): Зависимость стадии ретинопатии от уровня гликированного гемоглобина
 $r = 0,599919$; $p < 0,05$

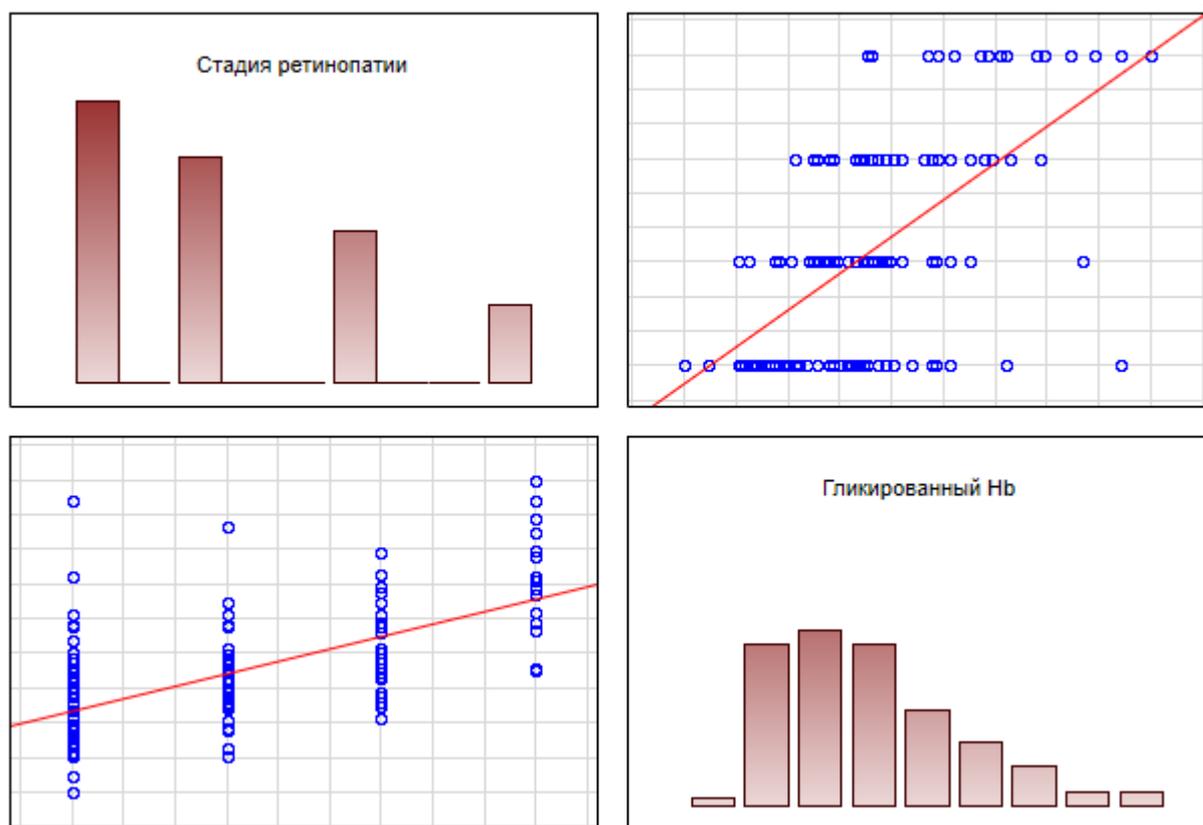


Рисунок 3.5. - Зависимость стадии ретинопатии от уровня гликированного гемоглобина

Таким образом, степень тяжести ретинопатии при СД 2 типа коррелировала с показателями HbA1c.

Примеры формулировки диагноза нефропатии согласно классификации хронической болезни почек:

- Диабетическая нефропатия, ХБП С1-С4, А2
- Диабетическая нефропатия, ХБП С2-С4, А3
- Диабетическая нефропатия, ХБП С5 (с применением заместительной почечной терапией)
- Диабетическая нефропатия, ХБП С3-С4 (уровень СКФ составляет ниже 60 мл/мин даже в случае отсутствия признаков почечных патологий) вне зависимости от показателей концентрации альбумина в моче.

Случаи незначительной протеинурии среди больных с диабетической нефропатией отмечались в 23 (14,4%) наблюдениях - у 12 (10,9%) пациентов женского пола и у 11 (22%) пациентов мужского пола. (таблица 3.10)

Таблица 3.10. - Распределение больных СД 2 типа с учетом степени выраженности диабетической нефропатии.

Группа	Отсутств. нефропатии	Стадия нефропатии			
		I	2	3	4
Жен. с норм. паритетом	7,3% (4)	43,6% (24)	38,2% (21)	10,9% (6)	0
Жен. с высоким паритетом	1,8% (1)	38,2% (21)	47,3% (26)	9,1% (5)	3,6% (2)
Мужчины	0	34,0% (17)	44,0% (22)	12,0% (6)	6,0% (3)

Первая стадия нефропатии преобладала среди женщин с нормальным паритетом; вторая – среди женщин с высоким паритетом; третья и четвертая – среди мужчин, больных СД 2 типа. На наш взгляд полученные данные указывают на пренебрежительное отношение к своему здоровью со стороны лиц мужского пола в отличии от женского.

Было установлено наличие связи между стадией диабетической нефропатии и продолжительностью течения сахарного диабета.

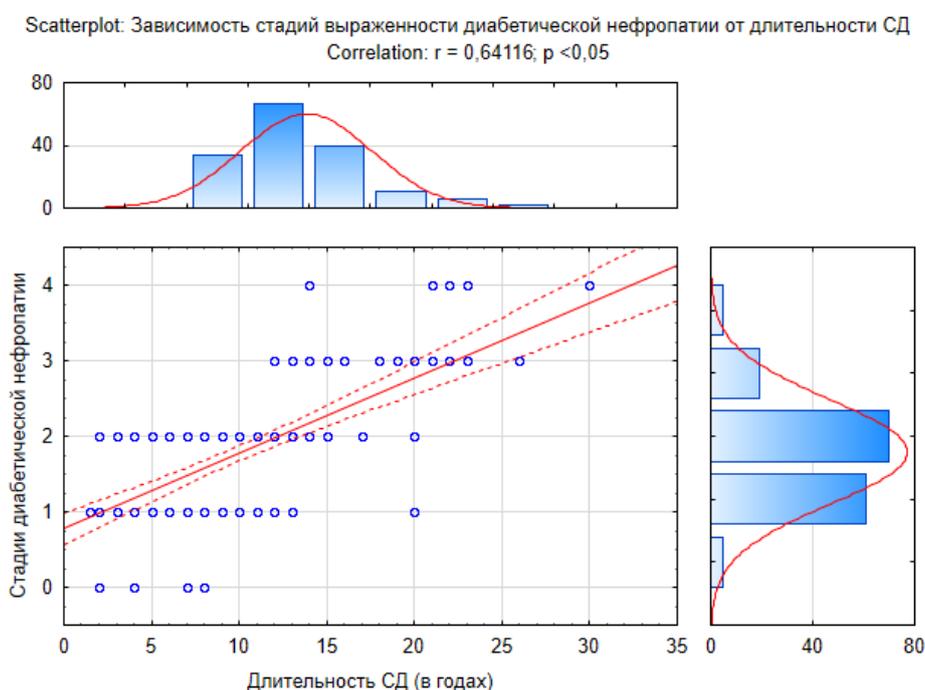


Рисунок 3.6. – Характер связи между стадией диабетической нефропатии и продолжительностью течения сахарного диабета

Диабетическая нефропатия в стадии микроальбуминурии встречалась среди больных с продолжительностью течения сахарного диабета не более 5 лет, а стадия протеинурии, главным образом, встречалась среди больных с продолжительностью течения сахарного диабета более 9-10 лет.

Корреляционный анализ по критерию Пирсона показал среднюю прямую зависимость между стадиями диабетической нефропатии и длительностью сахарного диабета, т.е. чем длительней СД, тем выше стадия диабетической нефропатии ($r = 0,64$; $p < 0,05$).

Стоит отметить, что диабетическая нефропатия ХБП С2-С4, А3 в большинстве случаев протекала на фоне наличия у данных пациентов ретинопатии в пре- и пролиферативной стадиях.

Повышенный уровень глюкозы в крови вызывает поражение периферической нервной системы, которое проявляется в виде развития диабетической нейропатии. Первоначально повреждаются в основном длинные нервные волокна, обеспечивающие иннервацию дистальных отделов нижних конечностей, т. к. они наиболее чувствительные. Этим объясняется клиническая картина преимущественного поражения стоп. В дальнейшем в патологический процесс вовлекаются двигательные нервные волокна, нервные волокна, отвечающие за иннервацию внутренних органов, с чем связана мультисистемность поражения при СД.

Итак, диабетическая полинейропатия (ДПН) наблюдалась у 84 (52,6%) больных, в том числе у 32 (64%) мужчин и у 52 (47,2%) женщин.

Среди больных изучалась шкала неврологических симптомов (TSS) и шкала нейропатического дисфункционального счета (NDS). (рисунок 3.6)

Нейропатия TSS		
Нейропатия NDS	$r = 0,44$; $p < 0,05$	

НbA1c	$r = 0,56; p < 0,05$	$r = 0,48; p < 0,05$	
Длительность СД	$r = 0,52; p < 0,05$	$r = 0,24; p < 0,05$	$r = 0,47; p < 0,05$
	Нейропатия TSS	Нейропатия NDS	НbA1c Длительность СД

Рисунок 3.7. - Общая корреляционная связь диабетической нейропатии, гликированного гемоглобина и длительности СД (по Пирсону)

Корреляционный анализ показал, что все показатели имеют прямую среднюю зависимость друг от друга за исключением пары Нейропатия NSS и Длительность СД. В этой паре статистически значимая слабая прямая зависимость.

Нас интересовал вопрос о взаимосвязи между диабетической нейропатией, гликированного гемоглобина и давностью сахарного диабета. Так, при длительности заболевания 1-5 лет (рисунок 3.7.) выявилось, что никакой корреляционной связи между ними нет, о чем свидетельствует отсутствие статистической значимости.

Нейропатия TSS			
Нейропатия NDS	$r = 0,16; p > 0,05$		
НbA1c	$r = -0,11; p > 0,05$	$r = -0,44; p > 0,05$	
Длительность СД	$r = 0,29; p > 0,05$	$r = -0,31; p > 0,05$	$r = 0,00; p > 0,05$
	Нейропатия TSS	Нейропатия NDS	НbA1c Длительность СД

Рисунок 3.8. - Корреляционная связь диабетической нейропатии, гликированного гемоглобина при длительности СД 1-5 лет (по Пирсону)

Проведя анализ вышеназванных показателей при давности СД 2 типа 6-10 лет обнаружено усиление неврологических симптомов TSS. (рисунок 3.8.)

Нейропатия TSS	
Нейропатия NDS	$r = 0,38; p < 0,05$

HbA1c	$r = 0,56; p < 0,05$	$r = 0,54; p < 0,05$		
Длительность СД	$r = 0,50; p < 0,05$	$r = 0,24; p > 0,05$	$r = 0,26; p > 0,05$	
	Нейропатия TSS	Нейропатия NDS	HbA1c	Длительность СД

Рисунок 3.9. - Корреляционная связь диабетической нейропатии, гликированного гемоглобина при длительности СД 6-10 лет (по Пирсону)

При сроке заболевания сахарным диабетом свыше 11 лет (рисунок 3.9.) выявилась тенденция к усилению корреляционной связи между давностью болезни и диабетической нейропатии, гликированного гемоглобина достигшая статистической значимости при сроке болезни свыше 22 лет.

Нейропатия TSS				
Нейропатия NDS	$r = 0,42; p < 0,05$			
HbA1c	$r = 0,52; p < 0,05$	$r = 0,40; p < 0,05$		
Длительность СД	$r = 0,45; p < 0,05$	$r = -0,01; p > 0,05$	$r = 0,12; p > 0,05$	
	Нейропатия TSS	Нейропатия NDS	HbA1c	Длительность СД

Рисунок 3.10. - Корреляционная связь диабетической нейропатии, гликированного гемоглобина при длительности СД более 11 лет (по Пирсону)

Несмотря на широкую возможность и доступность нейрофизиологических методов обследования, особое внимание уделяется клиническому обследованию. Следует отметить, что отсутствие симптомов еще не говорит об отсутствии нейропатии — часто ДПН может быть бессимптомной, особенно на ранних стадиях. Важную роль на доклинической или ранней клинической стадиях играют специфические, специальные скрининговые тесты, существующие для выявления ранних проявлений диабетической полинейропатии.

Необходимо отметить, что все больные с сахарным диабетом 2 типа были обследованы на ДПН в рамках ежегодного скрининга вне зависимости от наличия и интенсивности жалоб. Обследование включало в себя исследование глубокой чувствительности с помощью камертона и оценку поверхностной, в частности болевой и тактильной чувствительности, с помощью монофиламента. Скрининговое обследование помогает диагностировать ДПН на ранних стадиях, что позволяет улучшить прогноз патологии и предупредить дальнейшую инвалидизацию пациентов. При более выраженных клинических признаках нейропатии применялось электромиографическое исследование.

3.4. Результаты оценки состояния минеральной плотности кости у пациентов с сахарного диабета 2 типа в регионе высокой рождаемости

Как известно, диабетическая остеопатия характеризуется своим бессимптомным течением и может быть обнаружена только при возникновении перелома кости [26,52]. Таким образом, особое значение имеет своевременное обнаружение признаков структурно-функционального изменения костной ткани с применением аппаратов для рентгеновской денситометрии (DEXA), которые позволяют определить состояние костной ткани и дифференцировать остеопению от остеопороза [39]. В литературных источниках приводятся противоречивые сведения относительно уровней минеральной плотности костной ткани (МПКТ) у пациентов с СД 2. Так, по мнению одних ученых, при СД 2 отмечается увеличение уровня МПКТ [88,164,147], тогда как другие авторы сообщают о снижении данного показателя [21,207, 46]. Кроме того, приводятся данные о нормальном уровне МПКТ [6,46]. Учитывая данные противоречивые сведения относительно уровней МПКТ при СД 2, этот вопрос требует более глубокого изучения с учетом дополнительных факторов риска в регионе высокой рождаемости.

С внедрением новых методов диагностики и определения количественного состава костной массы в различных участках костного

скелета (с помощью рентгеновской денситометрии) улучшились возможности дифференциации остеопении от остеопороза. Уменьшение показателя плотности кости на 1-2,5 стандартного отклонения от нормального уровня пика костной массы указывает на наличие у пациента остеопении, а уменьшение данного показателя на 2,5 СО и ниже указывает на наличие у пациента остеопороза.

Оценка состояния МПКТ выполнялась у 160 пациентов с СД 2 (из них 110 пациентов женского пола и 50 пациентов мужского пола). Возраст наблюдаемых пациентов варьировался от 45 до 65 лет, составив в среднем $57,5 \pm 4,2$ лет. Также была выделена контрольная группа, в которую вошли 50 женщин и 50 мужчин с отсутствием признаков нарушений углеводного обмена. (таблица 3.10.)

Таблица 3.10. – Показатели МПКТ у пациентов женского пола с СД 2

Показатель	Нормальный паритет (n=55)	Высокий паритет (n=55)	p
Норма (T<-1)	33 (60%)	28 (50,9%)	>0,05
Остеопения (T от -1 до -2,5)	15 (27,3%)	18 (32,7%)	>0,05
Остеопороз (T<-2,5)	7 (12,7%)	9 (16,4%)	>0,05*

Примечание: p – статистическая значимость различия показателей между уровнем паритета (по критерию χ^2 , * с поправкой Йетса)

В результате денситометрического исследования женщин больных СД 2 типа с нормальным паритетом (I группа) и с высоким паритетом II группа изменения МПКТ выявлены в 40% и 49,1% соответственно. Нормальные показатели костной ткани наблюдались в I группе в 60% (33 чел.) во II группе в 50,9% (28 чел.) случаев. Причем, в I группе обследованных проявления остеопении зарегистрированы в 27,3% (15 чел.), остеопороза в 12,7%, (7 чел.) во второй группе пациенток аналогичные изменения выявлены в 32,7% (18 чел.) и 16,4% (9 чел.) соответственно.

Результаты денситометрии среди женщин основной группы представлены в таблице 3.11.

Таблица 3.11. - Денситометрия в основной группе при наличии сахарного диабета (Ме [25q; 75q])

Наименования кости	Женщина с нормальным паритетом (n =55)	Женщина с высоким паритетом (n =55)	p
L1 – L4	-1,2 [-2,4; -0,6]	-1,5 [-2,6; -1,0]	=0,039 (U =1168,5; Z =-2,06)
Шейка бедра	-1,5 [-2,3; -0,6]	-1,3 [-2,2; -0,5]	>0,05 (U =1470,0; Z =-0,25)
Предплечье	0,2 [-1,2; 0,9]	-1,1 [-2,0; -0,5]	<0,001 (U =776,0; Z =-4,40)

Примечание: p – статистическая значимость различий показателей между группами с высоким и низким паритетом по критерию Манна-Уитни.

Выявилось выраженная разреженность в костях поясничных позвонков и предплечья среди женщин, болеющих СД 2 типа, с высоким паритетом .

Сравнительный анализ показателей денситометрии у женщин с низким паритетом основной и контрольной групп показал, что различия выявлены в поясничных позвонках и шейке бедра. (таблица 3.12)

Таблица 3.12. - Данные денситометрии при низком паритете (Ме [25q; 75q])

Наименования кости	Основная группа (Женщина, СД с нормальным паритетом) (n =55)	Контрольная группа (Женщина с нормальным паритетом) (n =25)	p
L1 – L4	-1,2 [-2,4; -0,6]	-0,7 [-0,8; -0,1]	=0,004 (U =412,0; Z =-2,86)
Шейка бедра	-1,5 [-2,3; -0,6]	-0,7 [-0,9; -0,5]	=0,002 (U =387,5; Z =-3,11)
Предплечье	0,2 [-1,2; 0,9]	0,1 [-0,8; 0,9]	>0,05 (U =623,0; Z =-0,66)

Примечание: p – статистическая значимость различий между группами по критерию Манна-Уитни.

При этом у пациенток с сахарным диабетом плотность костей значительно снижена.

Согласна данным таблицы 3.13 доказано, что костная патология отмечается по всем замерам среди больных и здоровых женщин с высоким паритетом. Однако у пациенток с СД они выраженные.

Таблица 3.13. - Показатели денситометрии при высоком паритете (Ме [25q; 75q])

Наименования кости	Основная группа (Женщина, СД с высоким паритетом) (n =55)	Контрольная группа (Женщина с высоким паритетом) (n =25)	p
L1 – L4	-1,5 [-2,6; - 1,0]	-0,9 [-1,2; -0,7]	=0,001 (U =382,0; Z =-3,18)
Шейка бедра	-1,3 [-2,2; -0,5]	-0,7 [-1,2; -0,2]	=0,012 (U =447,0; Z =-2,49)
Предплечья	-1,1 [-2,0; -0,5]	-0,6 [-1,2; -1,0]	=0,011 (U =443,0; Z =-2,53)

Примечание: p – статистическая значимость различий между группами по критерию Манна-Уитни.

В контрольной группе обследованных женщин, составивших 50 человек, снижение МПКТ отмечено у 20% лиц (10 чел.). Причем, нормальные показатели МПКТ зарегистрированы у 80% женщин, проявления остеопении у 14%, остеопороза у 6%. В контрольной группе с высоким паритетом (25 женщин) изменения МПКТ обнаружены в 6 наблюдениях (24%): проявления остеопении у 4 (16%) больных и остеопороза - 2 (8%), в отличии от показателей контрольной группы с нормальным паритетом, где приведенные показатели характеризовались как остеопения в 3 наблюдениях (12%) и остеопороз в 1 наблюдении (4%). (таблица 3.14)

Таблица 3.14. – Показатели денситометрии в контрольной группе без СД (Ме [25q; 75q]).

Наименование кости	Женщина с нормальным паритетом (n =25)	Женщина с высоким паритетом (n =25)	p
L1 – L4	-0,7 [-0,8; -0,1]	-1,5 [-2,6; - 1,0]	>0,05 (U =229,0; Z =1,62)

Шейка бедра	-0,7 [-0,9; -0,5]	-1,3 [-2,2; -0,5]	>0,05 (U =289,5; Z =0,44)
Плечо	0,1 [-0,8; 0,9]	-1,1 [-2,0; -0,5]	=0,05 (U =210,5; Z =1,97)

Примечание: p – статистическая значимость различий показателей между группами с высоким и низким паритетом по критерию Манна-Уитни.

Следовательно, наиболее часто изменения МПКТ выявлены и среди женщин контрольной группы с высоким паритетом.

В группе обследованных мужчин с СД 2 типа нормальные показатели денситометрии наблюдались в 68%. Изменения денситометрической картины зарегистрированы в 32% наблюдений. Частота и интенсивность изменений денситометрии у мужчин СД 2 типа были менее выражены, чем в группе обследованных женщин с СД 2 типа. Так, остеопения была выявлена у 12 пациентов (24%), а остеопороз у 4 больных (8% наблюдений).

В контрольной группе мужчин (с отсутствием сахарного диабета) изменения МПКТ выявлены в 18% наблюдениях (9 чел.). Причем проявления остеопении имелись у 7 чел. (14%), а остеопороза - у 2 чел. (4%). (таблица 3.14)

Таблица 3.14. - Денситометрия у мужчин (Me [25q; 75q])

Наименование кости	Основная группа (СД) (n =50)	Контрольная группа (n =50)	p
L1 – L4	-1,0 [-1,9; -0,6]	0,1 [-0,1; 1,1]	<0,001 (U =668,5; Z =-4,01)
Шейка бедра	-0,8 [-1,8; -0,2]	0,1 [-0,8; 1,5]	<0,001 (U =719,0; Z =-3,66)
Предплечье	-0,2 [-1,3; 0,7]	0,1 [-1,1; 1,5]	>0,05 (U =1079,5; Z =-1,17)

Примечание: p – статистическая значимость различий между группами по критерию Манна-Уитни.

У мужчин основной группы кости поясничного отдела и шейки бедра статистически значимо разряжены по сравнению с таковыми у мужчин контрольной группы.

Следует отметить, что снижение МПКТ как в группе женщин, так и мужчин преимущественно наблюдалось при нормальных показателях ИМТ или редко при наличии избыточной массы тела.

Таким образом, у наблюдаемых пациентов женского пола с СД 2, а также в меньшей степени у пациентов мужского пола наблюдалось уменьшение уровня МПКТ, что говорит об ухудшении качества костной ткани при СД. Чаще всего у наблюдаемых нами больных изменения МПКТ наблюдались в поясничных позвонках, а также в проксимальном участке бедренной кости, реже подобные изменения встречаются в области костей предплечья. (таблица 3.15)

Таблица 3.15. - Результаты денситометрического исследования у наблюдаемых больных с СД 2 типа в стандартных отделах (n=160)

Стандартный отдел исследования	Количество пациентов (%) с изменением $T < -1,0$
Поясничный отдел позвоночника	86 (53,7%)
Проксимальный отдел бедра	52 (32,5%)
Предплечье	22 (13,7%)

Изменения уровня МПКТ у больных СД 2 чаще отмечалось в двух стандартных зонах, или в одной стандартной зоне. Следует отметить, что для пациентов мужского пола с СД 2 показатели денситометрии чаще не отклонялись от нормальных значений. (таблица 3.16)

Таблица 3.16. - Распространенность изменений МПКТ у пациентов (мужчин и женщин) с СД 2 типа (n=160)

Показатель	Количество пациентов (%) с изменением $T < -1,0$
Изменения в трех стандартных отделах	16 (10%)
Изменения в двух стандартных отделах	88 (55%)
Изменения в одном стандартном отделе	56 (35%)

Результаты исследования показывают наличие прямой связи между показателями ИМТ и уровнем МПКТ в поясничных позвонках, а также в бедренной кости. Другими словами, на фоне увеличения ИМТ происходит и увеличение уровня МПКТ. При этом не наблюдалось наличие связи между показателями ИМТ и уровнем МПКТ, измеряемым в дистальных участках костей предплечья. Приведенные данные согласуются с мнением других авторов, указывающих на то, что ИМТ может являться защитным фактором минеральной плотности кости при СД 2.

Тщательное исследование изменений плотности костной ткани у пациенток с СД 2 в зависимости от длительности менопаузы позволило отметить, что с увеличением продолжительности менопаузы, особенно в периоде постменопаузы потеря МПКТ увеличивается. Максимальная потеря МПКТ была отмечена в период от 5 до 9 лет. Это подтверждает сведения о том, что в менопаузальном периоде прежде всего страдает губчатая кость.

Минимальная частота встречаемости остеопении отмечалась среди пациентов, у которых продолжительность течения СД не превышала 5 лет. Стоит отметить, что имеется связь между уровнем снижения МПКТ и увеличением продолжительности течения СД более 10 лет. Так, изменения в костной ткани были наиболее выраженными у пациенток с длительностью течения сахарного диабета свыше 10 лет и с высоким паритетом. (таблицы 3.17 - 3.18)

Таблица 3.17. - Частота встречаемости изменений МПКТ у пациенток СД 2 с нормальным паритетом с учетом продолжительности течения СД (n=55)

Длительность течения СД (в годах)	Признак		
	Остеопения	Остеопороз	Без поражения
< 5 лет	4 (26,7%)	2 (28,6%)	15 (45,4%)
6-10 лет	5 (33,3%)	2 (28,6%)	9 (27,3%)
>10 лет	6 (40%)	3 (42,9%)	9 (27,3%)

Таблица 3.18. - Частота встречаемости изменений МПКТ у пациенток СД 2 с высоким паритетом с учетом продолжительности течения СД (n=55)

Длительность течения СД (в годах)	Признак		
	Остеопения	Остеопороз	Без поражения
< 5 лет	5 (18,5%)	2 (22,2%)	7 (38,2%)
6-10 лет	6 (22,2%)	3 (33,3%)	9 (34,5%)
> 10 лет	7 (25,9%)	4 (44,4%)	11 (30,9%)

Согласно результатам, приведенным в таблицах, среди женщин преобладает остеопороз. Остеопения усиливается с годами у женщин с нормальным паритетом. Также у них увеличивается тенденция к остеопорозу во временном промежутке до 5 лет от начала проявлений СД.

У лиц мужского пола остеопения и остеопороз встречаются с одинаковой частотой в первые 5 лет заболевания. (таблица 3.19)

Таблица 3.19. - Частота встречаемости изменений МПКТ у больных СД 2 мужского пола с учетом продолжительности течения СД (n=50)

Длительность течения СД (в годах)	Признак		
	Остеопения	Остеопороз	Без поражения
< 5 лет	3 (25%%)	1 (25%)	9 (18%)
6-10 лет	5 (41,7%)	2 (50%)	14 (28%)
> 10 лет	4 (33,3%)	1 (25%)	11 (22%)

Среди больных СД 2 типа в группе мужчин выявлена меньшая по выраженности денситометрическая картина изменений по сравнению с характеристикой поражения у женщин, особенно в группе с высоким паритетом. У больных с СД 2 мужчин, преимущественно выявляются

проявления остеопении (24%) и реже остеопороза (8%). В 68% наблюдений отмечается нормальная костная ткань.

В процессе исследования диагноз остеопороза у пациентов с СД 2 устанавливался с учетом денситометрических показателей, которые отражают уровень уменьшения МПКТ, а также по наличию предшествующих переломов в анамнезе путем определения индивидуального 10-летнего прогностического риска возникновения перелома в области проксимального участка бедренной кости и основных низкотравматических переломов.

В процессе исследования было установлено, что 29 (26,4%) женщин с СД 2 типа с остеопенией и остеопорозом, установленным методом денситометрии имели в анамнезе указания на наличие переломов в различных отделах скелета.

Аналогичные сведения установлены и в группе обследованных мужчин больных СД 2 типа, где денситометрические изменения подкреплялись и предшествующими переломами в анамнезе (у 9 больных СД 2 типа с указанием на переломы в анамнезе, денситометрические изменения в виде остеопении и остеопороза выявлены в 18% случаях).

Таким образом, снижение плотности костной ткани и анамнестические указания в отношении перенесенных переломов в регионе высокой рождаемости можно расценивать как предикторы остеопороза и последующих возможных переломов.

3.5. Особенности клинического течения остеопенического синдрома у больных женщин сахарного диабета 2 типа в менопаузе в регионе высокой рождаемости

В процессе наблюдения отмечено, что бессимптомное течение остеопоротических изменений, выявленных в процессе денситометрического исследования у женщин с СД 2 типа в менопаузальном периоде отмечалось в 70% наблюдений. Около трети больных предъявляли жалобы на боли в крестце и поясничной области, усиливающиеся при физической нагрузке, боли в суставах, нарушение походки. Отмеченные симптомы также наиболее

часто отмечались в группе женщин больных СД 2 типа с высоким паритетом. В процессе объективного обследования больных отмечено, что у пациенток с высоким паритетом наблюдается более выраженное снижение двигательной активности, в сравнении с таковыми у женщин с нормальным паритетом. Приведенные жалобы и данные объективного обследования пациенток с СД 2 типа в сопоставлении с другими факторами риска остеопороза, характерными для региона высокой рождаемости, позволили обосновать необходимость проведения денситометрического исследования с целью ранней диагностики костных изменений в данной группе больных.

Наиболее значимые различия между группами пациенток с нормальным и высоким паритетом наблюдались в показателях МПКТ, измеряемые в области поясничных позвонков и дистального участка костей предплечья.

Корреляционный анализ при нормальном паритете выявил высокую обратную зависимость между показателями денситометрии и длительностью менопаузы. Установлено, что чем продолжительней менопауза, тем более разряжены кости. При этом также выявлена высокая прямая корреляция между данными денситометрии, в поясничном отделе, шейке бедра и в плече.

(рисунок 3.10)

Длит-сть МП				
L1 – L4	$r = -0,92; p < 0,05$			
Шейка бедра	$r = -0,74; p < 0,05$	$r = 0,68; p < 0,05$		
Предплечье	$r = -0,76; p < 0,05$	$r = 0,74; p < 0,05$	$r = 0,65; p < 0,05$	
	Длит-сть МП	L1 – L4	Шейка бедра	Предплечье

Рисунок 3.11. - Зависимость показателей денситометрии и длительности менопаузы при нормальном паритете (корреляционный анализ по Пирсону).

Статистическая обработка зависимости уровня минеральной плотности костей от длительности менопаузы на фоне высокого паритета представлена на рисунке 3.11. Показатели аналогичны таковым при нормальном паритете.

Длит-сть МП				
L1 – L4	$r = -0,83; p < 0,05$			
Шейка бедра	$r = -0,71; p < 0,05$	$r = 0,81; p < 0,05$		
Предплечье	$r = -0,66; p < 0,05$	$r = 0,78; p < 0,05$	$r = 0,63; p < 0,05$	
	Длит-сть МП	L1 – L4	Шейка бедра	Плечо

Рисунок 3.12. - Зависимость показателей денситометрии и длительности менопаузы при высоком паритете (корреляционный анализ по Пирсону).

Денситометрические данные контрольной группы не выявили достоверно значимых отличий в группах женщин с нормальным и высокими паритетами

Таблица 3.20. - Денситометрия при в контрольной группе без СД (Ме [25q; 75q]).

Наименование кости	Женщина с нормальным паритетом (n =25)	Женщина с высоким паритетом (n =25)	p
L1 – L4	-0,7 [-0,8; -0,1]	-1,5 [-2,6; - 1,0]	>0,05 (U =229,0; Z =1,62)
Шейка бедра	-0,7 [-0,9; -0,5]	-1,3 [-2,2; -0,5]	>0,05 (U =289,5; Z =0,44)
Предплечье	0,1 [-0,8; 0,9]	-1,1 [-2,0; -0,5]	=0,05 (U =210,5; Z =1,97)

Примечание: p – статистическая значимость различий показателей между группами с высоким и низким паритетом по критерию Манна-Уитни.

Таким образом, наиболее значимые различия в показателях МПКТ между группой пациенток с СД 2 типа и высоким паритетом, и контрольной группой наблюдались только со стороны показателей, определенных в области поясничных позвонков.

Остеопенический синдром при сахарном диабете 2 типа с учетом поздних осложнений заболевания

Данные таблицы 3.22. указывают на то, что чем выше степень ретинопатии, тем выраженнее остеопороз, которому при легких степенях офтальмологической патологии предшествовала остеопения.

Таблица 3.21. - Взаимосвязь ретинопатии с остеопеническим синдромом.

Остеопенический синдром	Ретинопатия			
	Нет	I	II	III
Нет (n =97)	52,6% (51)	28,9% (28)	15,4% (15)	3,1% (3)
Остеопения (n =45)	15,5% (7)	35,6% (16)	35,6% (16)	13,3% (6)
Остеопороз (n =18)	-	11,1% (2)	22,2% (4)	66,7% (12)

Нами была изучена связь нефропатии и остеопенического синдрома (таблица 3.22.)

Таблица 3.22. - Взаимосвязь нефропатии с остеопеническим синдромом.

Остеопенический синдром	Нефропатия				
	Нет	I	II	III	IV
Нет (n =97)	3,1% (3)	38,1% (37)	46,4% (45)	10,3% (10)	2,1% (2)
Остеопения (n =45)	2,2% (1)	37,8% (17)	37,8% (17)	17,8% (8)	4,4% (2)
Остеопороз (n =18)	-	38,9% (7)	44,4% (8)	11,1% (2)	5,6% (1)

Выяснилось, что выраженность остеопении и остеопороза приходится на II степень нефропатии.

Остеопенический синдром, согласно таблице 3.23, был наиболее выраженным в IV степени нейропатии. При этом остеопения была у 33,3%, а остеопороз- у 44,4% пациентов.

Таблица 3.23. - Взаимосвязь нейропатии с остеопеническим синдромом.

Остеопенический синдром	Нейропатия						
	Нет	I	II	III	IV	V	VI
Нет (n =97)	14,4% (14)	12,4% (12)	40,2% (39)	8,2% (8)	19,6% (19)	5,2% (5)	
Остеопения (n =45)	4,4% (2)	13,3% (6)	26,7% (12)	17,8% (8)	33,3% (15)	4,4% (2)	

Остеопороз (n =18)	-	5,6% (1)		33,3% (6)	44,4% (8)	5,6% (1)	11,1% (2)
-----------------------	---	-------------	--	--------------	--------------	-------------	--------------

У 52,6% больных диабетическая полинейропатия протекала на фоне остеопении. На наличие связи между нейропатией и уменьшением уровня МПКТ в трех участках костного скелета у пациентов с СД1 в Таджикистане сообщает в своей работе [1].

Корреляционный анализ показал, что остеопенический синдром имеет среднюю прямую связь с ретинопатией, и слабую, но при этом статистически значимую прямую связь с нейропатией, т.е. чем более выражен остеопенический синдром, тем более выражены и ретинопатия, и нейропатия, при этом с нефропатией зависимостей нет. В свою очередь нейропатия и ретинопатия тоже имеют прямую слабую, но статистически значимую связь, т.е. чем выше нейропатия, тем выше и ретинопатия, и наоборот. (рисунок 3.12)

ОС				
Ретинопатия	$r = 0,50; p < 0,05$			
Нефропатия	$r = 0,05; p > 0,05$	$r = -0,10; p > 0,05$		
Нейропатия	$r = 0,28; p < 0,05$	$r = 0,19; p < 0,05$	$r = -0,05; p > 0,05$	
	ОС	Ретинопатия	Нефропатия	Нейропатия

Рисунок 3.13. - Зависимость показателей остеопенического синдрома и осложнений (корреляционный анализ по Кендоллу).

В результате было установлено наличие связи между уровнем компенсации СД и частотой развития поздних осложнений данной патологии с уменьшением уровня МПКТ, чем обуславливается патогенетическая значимость продолжительности декомпенсированного течения СД и сосудистых его осложнений в возникновении остеопороза.

3.6. Результаты оценки состояния фосфорно-кальциевого обмена и исследования уровня витамина D у больных сахарным диабетом 2 типа

Расстройства процессов фосфорно-кальциевого метаболизма могут возникать на различных этапах развития СД, при этом дискуссионными

остаются вопросы относительно характера и интенсивности данных расстройств [12]. Так, по данным McNair (1981), у больных СД уровень кальция в крови не изменяется [143], а по данным других авторов, - увеличивается [160]. Было выявлено наличие взаимосвязи между уровнями содержания в сывороточной крови кальция и глюкозы, и их восстановление до нормальных значений на фоне проведения инсулинотерапии [160]. Также в литературе приводятся противоречивые данные об изменениях показателей содержания неорганического фосфора в сыворотке у пациентов с СД [3]. Так, одни авторы указывают, что при СД не отмечаются изменения со стороны уровня концентрации фосфора в крови [44], другие авторы сообщают об его увеличении [172], а также уменьшении [72]. При этом в литературе можно встретить лишь единичные работы, в которых изучались взаимосвязи между уровнями концентрации в крови кальция и фосфора и продолжительностью течения СД, его степенью тяжести, вида, применяемого сахароснижающего лечения, а также тяжестью диабетических осложнений, при этом авторы не выявили наличие таких корреляционных связей [41].

Учитывая данные особенности, мы решили акцентировать свое внимание на исследование у больных СД таких показателей, как: уровень концентрации в сывороточной крови общего и свободного кальция, неорганического фосфора, показатели содержания ЩФ и витамина Д, и исследовали уровни концентрации в моче кальция и фосфора.

В ходе исследования было установлено, что смещение показателей концентрации в сывороточной крови общего кальция наблюдалось у 128 (80%) пациентов. Из них в 103 (64,4%) случаях отмечалось снижение данного показателя, в 25 (15,6%) случаях увеличение, а в остальных 32 (20%) случаях этот показатель находился в пределах нормы.

Показатель концентрации общего кальция в сывороточной крови в группе больных СД 2 составил в среднем $2,11 \pm 0,37$ ммоль/л, а в контрольной группе он составил $2,39 \pm 0,15$ ммоль/л ($p < 0,01$). Не было установлено наличие

значимой разницы в показателях Са в крови между пациентами мужского и женского пола.

Результаты представлены в таблице 3.24.

Таблица 3.24. – Показатели содержания кальция, фосфора и ЩФ в сыворотке крови в наблюдаемых группах обследованных лиц.

Параметр	Основная группа (СД) (n =160)	Контрольная группа (n =100)	p
Кальций (Са)	2,11±0,37	2,39±0,15	<0,001 (t =-9,82)
Фосфор (Р)	1,17±0,23	1,22±0,17	>0,05 (t =-1,84)
Щелочная фосфатаза	251,5±68,0	182,1±59,9	<0,001 (t =8,37)
Ионизированный Са	0,80±0,15	1,01±0,14	<0,001 (t =-11,50)
Витамин Д	21,9±9,8	40,9±14,4	<0,001 (t =-12,66)

Примечание: p – статистическая значимость различий показателей по критерию Стьюдента. Нормальность распределения проверена по критерию Колмагорова-Смирнова: значения не имеют статистически значимого отличия от Гауссовой кривой.

Сдвиги в показателях концентрации ионизированного кальция в крови наблюдались у 139 (87%) пациентов, при этом у 133 (83,1%) больных наблюдалось снижение данного показателя, а у остальных 3,9% отмечалось его увеличение. В среднем показатель концентрации ионизированного кальция в крови у пациентов СД 2 составил 0,80±0,15 ммоль/л, тогда как в контрольной группе этот показатель составил в среднем 1,01±0,14 ммоль/л (p<0,05). Стоит отметить, что чаще всего снижение данного показателя наблюдалось у пациентов с длительным течением сахарного диабета. Так, уменьшение уровня содержания ионизированного кальция в крови отмечалось у 7 (6,4%) пациентов женского пола с длительностью течения диабета 10 лет, а также у 9 (18%) пациентов мужского пола с длительностью течения диабета 10,5 лет. Смещение уровня концентрации неорганического фосфора в сывороточной крови было отмечено у 12 (7,5%) пациентов с СД 2. При этом снижение данного показателя наблюдалось в 7 (4,4%) случаях - у 3 женщин и у 4 мужчин; увеличение данного показателя отмечалось в 5 (3,1%) случаях - у

3 женщин и у 2 мужчин. В среднем у пациентов с СД 2 уровень концентрации щелочной фосфатазы в крови составил $251,5 \pm 68,0$ ммоль/л, тогда как в группе контроля этот показатель составил $182,1 \pm 59,9$ ммоль/л ($p < 0,05$). (таблица 3.25)

Таблица 3.25. - Уровень щелочной фосфатазы в зависимости от пола (Ме [25q; 75q]).

Показатель	Жен. с норм. паритетом (n =55)	Жен. с высоким паритетом (n =55)	Мужчина (n =50)	p
ЩФ (МЕ/л)	218,0 [167,0; 267,0]	260,2 [214,0; 280,5] $p_1 < 0,005$	265,3 [220,3; 288,8] $p_1 < 0,005$ $p_2 > 0,05$	$< 0,001$ (df =2; H =24,83)

Примечание: p – статистическая значимость различий показателей между всеми группами по критерию Крускала-Уоллиса; p_1 – статистическая значимость различий показателей по сравнению с группой Ж с НП; p_2 – статистическая значимость различий показателей с группой Ж с ВП (p_1 - p_2 – по критерию Манна-Уитни).

Не было установлено наличия статистически значимых различий между наблюдаемыми группами по показателям неорганического фосфора ($p > 0,05$). Также не отмечалось наличие значимых различий в зависимости от пола больного. Полученные результаты показывают, что изменение уровня МПКТ у пациентов с СД 2, по всей видимости, может быть обусловлено ослаблением процесса образования костной ткани, о чем свидетельствует уменьшение показателей ионизированного кальция в сыворотке крови у данных больных. (рисунок 3.18)

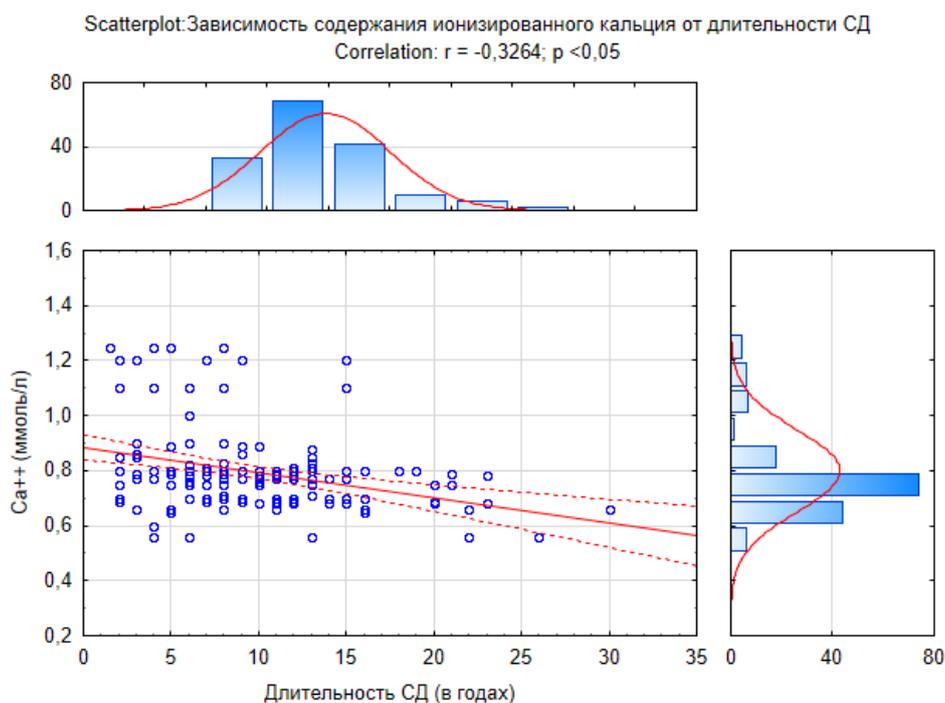


Рисунок 3.14. - Зависимость показателей ионизированного кальция от длительности диабета.

Корреляционный анализ (по Пирсону) показал, обратную среднюю зависимость, т.е. чем длительней заболевание СД, тем ниже уровень ионизированного кальция.

При декомпенсированной форме СД 2, протекающей в течение длительного периода времени на фоне относительной недостаточности инсулина, повышается активность процессов катаболизма, в том числе и в костной ткани. Также, при декомпенсированной форме СД 2 наблюдаются нарушения со стороны кальций-фосфорного метаболизма, которые могут привести к развитию диабетической остеопатии, свидетельством чему являются низкие показатели уровней содержания в сывороточной крови кальция и фосфора у этих больных и увеличение их концентрации в моче, а также восстановление нормальных значений в показателях содержания кальция в крови на фоне перехода стадии метаболических нарушений в компенсаторную.

Нарушения кальций-фосфорного обмена на фоне относительного дефицита инсулина могут оказывать как прямое неблагоприятное влияние на

костную ткань, повышая активность ее резорбции, так и опосредованно к данному процессу за счет усиленного выведения этих элементов с мочой.

В группе пациентов с СД 2 отмечалось статистически значимое увеличение показателей концентрации общего кальция в моче и уменьшение показателей концентрации фосфора в моче при сравнении с таковыми показателями в контрольной группе ($p < 0,001$). (таблица 3.26)

Таблица 3.26. - Показатели концентрации Са и Р в моче (M±SD) в наблюдаемых группах.

Показатель	Основная группа (СД) (n =160)	Контрольная группа (n =100)	p
Кальций мочи	2317,4±867,2	470,0±165,8	<0,001 (t =21,1)
Фосфор мочи	8,5±2,3	16,2±4,4	<0,001 (t =-18,6)

Примечание: p – статистическая значимость различий показателей по критерию Стьюдента. Нормальность распределения проверена по критерию Колмагорова-Смирнова: значения не имеют статистически значимого отличия от Гауссовой кривой.

Другим немаловажным фактором, влияющим на риск возникновения костных нарушений при СД 2, является недостаток витамина D. Согласно литературным данным, сниженная концентрация витамина D наблюдается у пациентов с СД1 с наличием ожирения [68]. Авторы обнаружили наличие обратной корреляционной связи между показателями витамина D и уровнем ИМТ [68,179], это может быть обусловлено, по всей видимости, избыточным отложением витамина D в жировой ткани. Также, в ряде работ указывается наличие взаимосвязи между недостатком витамина D и развитием метаболического синдрома, при котором нарушается толерантность к глюкозе [146].

Известно, что витамин D играет значимую роль в развитии остеопоротических изменений. В связи с этим нами были исследованы уровни содержания витамина D в сывороточной крови у пациентов с СД 2 [179]. (таблица 3.27)

Таблица 3.27. – Уровень содержания витамина D в сывороточной крови в наблюдаемых группах.

Показатель	Основная группа (СД)	Контрольная группа	p

	(n =160)	(n =100)	
Витамин D (нг/мл)	21,9±9,8	40,9±14,4	<0,001 (t =-12,66)

Примечание: p – статистическая значимость различий показателей по критерию Стьюдента. Нормальность распределения проверена по критерию Колмагорова-Смирнова: значения не имеют статистически значимого отличия от Гауссовой кривой.

При исследовании показателей общего кальция и фосфора, а также уровней концентрации в крови ЩФ и витамина D у пациенток с СД 2 в зависимости от паритета было установлено, что у пациенток отмечались значительно сниженные показатели общего Са, Р и витамина D, чем в группе контроля, отмечалась тенденция к значимым различиям и по уровню содержания в крови щелочной фосфатазы ($p < 0,05$). У пациентов с СД 2 снижение уровня витамина D было более выраженным, чем у пациентов с СД 1 типа [3].

Дисперсионный анализ и корреляционный анализ показали, что чем выше ИМТ, тем ниже уровень витамина D.

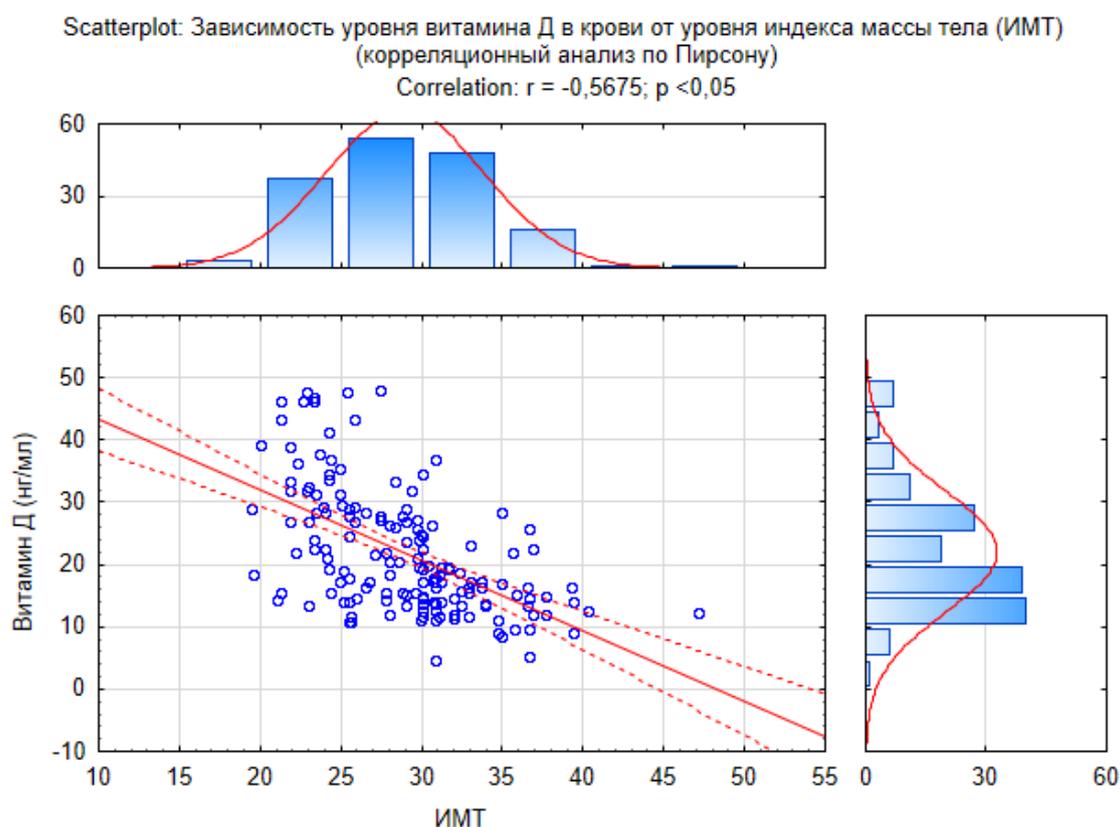


Рисунок 3.15. - Зависимость витамина D от ИМТ.

Следовательно, наличие высокого паритета, согласно анамнестическим данным, у пациенток с СД 2 в менопаузальном периоде можно отнести к факторам риска возникновения остеопении. Наличие связи между многократной рождаемостью и развитием суб- и декомпенсации СД может играть большую прогностическую роль в изменении уровня МПКТ. Все это обуславливает необходимость планирования профилактических мероприятий, а именно, направленных на достижение возможно максимального гликемического контроля в процессе лечения, профилактику осложнений диабета и назначение дифференцированных схем лечения с применением препаратов на основе кальция и витамина D в межродовом периоде у пациенток с СД 2, особенно в регионе многорождаемости, каковым является Республика Таджикистан.

3.7. Результаты исследования основных маркеров костного обмена у пациентов с сахарным диабетом 2 типа

С целью оценки значимости маркеров костного ремоделирования в механизме развития диабетической остеопении в регионе обследования были изучены основные показатели состояния процессов образования костной ткани и её резорбции, а также исследовались биохимические показатели костного обмена, которые считаются наиболее информативными при диагностике СД 2. Из маркеров состояния процесса образования костной ткани исследовался уровень остеокальцина в крови, а из маркеров состояния остеорезорбции исследовался уровень С-телопептида коллагена1 типа (СТх). У пациентов с СД 2 уровень остеокальцина (ОК) в крови составил в среднем $14,02 \pm 7,9$ нг/мл, что оказалось статистически значимо меньше, чем в контрольной группе. (таблица 3.28, рисунок 3.14)

Таблица 3.28. - Параметры костеобразования у больных СД 2 типа и контрольной группы

Показатель	Основная группа (СД) (n =160)	Контрольная группа (n =100)	p
-------------------	--	--	----------

Остеокальцин (нГ/мл)	14,2±7,9	20,7±10,3	<0,001 (t =-5,78)
-------------------------	----------	-----------	-------------------

Примечание: p – статистическая значимость различий показателей по критерию Стьюдента. Нормальность распределения проверена по критерию Колмагорова-Смирнова: значения не имеют статистически значимого отличия от Гауссовой кривой.

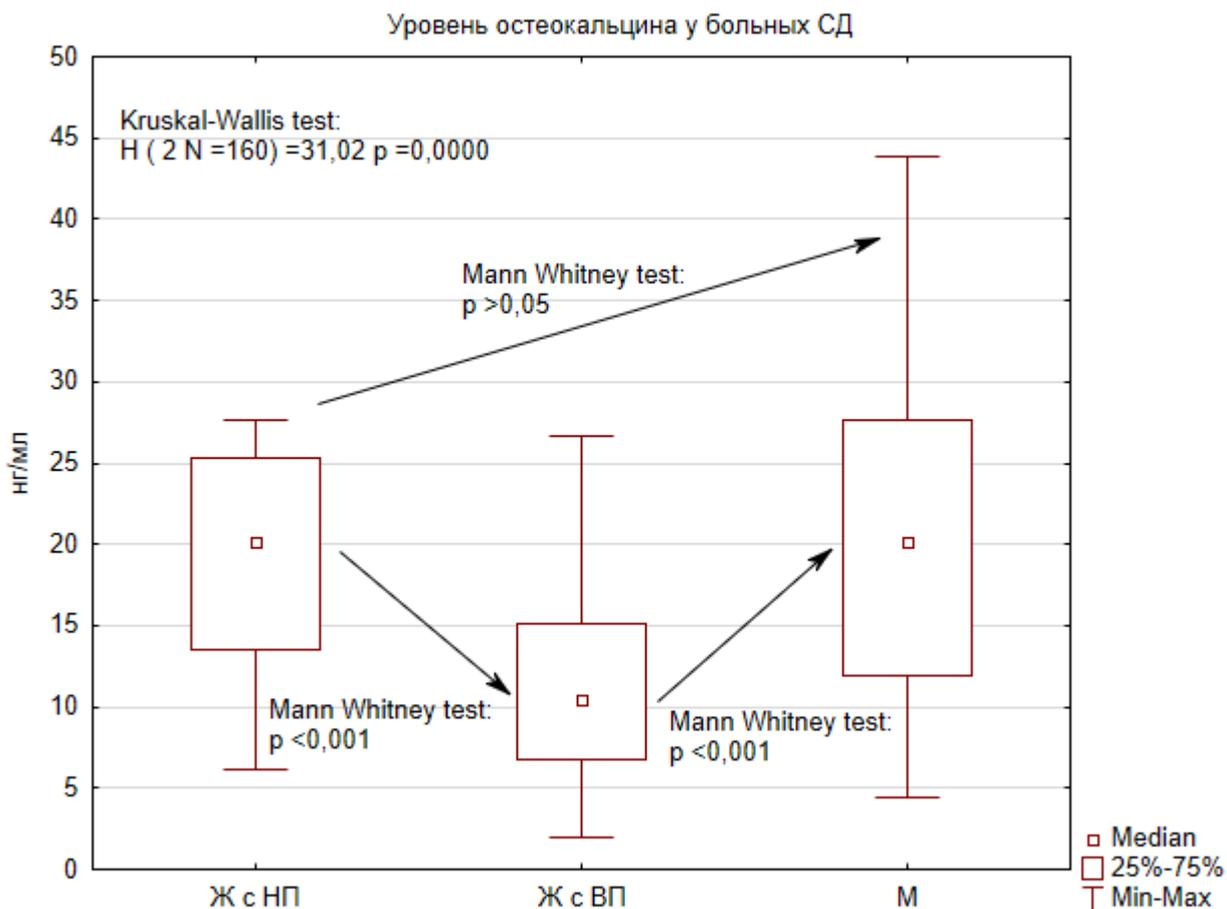


Рисунок 3.16. - Показатели остеокальцина у больных СД 2.

Остеокальцин достоверно ниже был отмечен в основной с высоким паритетом. Данная информация представлена в таблице 3.29.

Таблица 3.29. - Уровень остеокальцина в зависимости от пола и паритета (Me [25q; 75q]).

Показатель	Жен. с норм. паритетом (n =55)	Жен. с высоким паритетом (n =55)	Мужчина (n =50)	p
Остеокальцин (нГ/мл)	18,4 [13,5; 25,3]	11,5 [6,8; 15,1] $p_1 < 0,001$	18,8 [11,9; 27,7] $p_1 > 0,05$ $p_2 < 0,001$	<0,001 (df =2; H =31,02)

Примечание: p – статистическая значимость различий показателей между всеми группами по критерию Крускала-Уоллиса; p_1 – статистическая значимость различий показателей по сравнению с группой Ж с НП; p_2 – статистическая значимость различий показателей с группой Ж с ВП (p_1 - p_2 – по критерию Манна-Уитни).

Также были проанализированные показатели остеокальцина в зависимости от длительности течения СД. (рисунок 3.15)

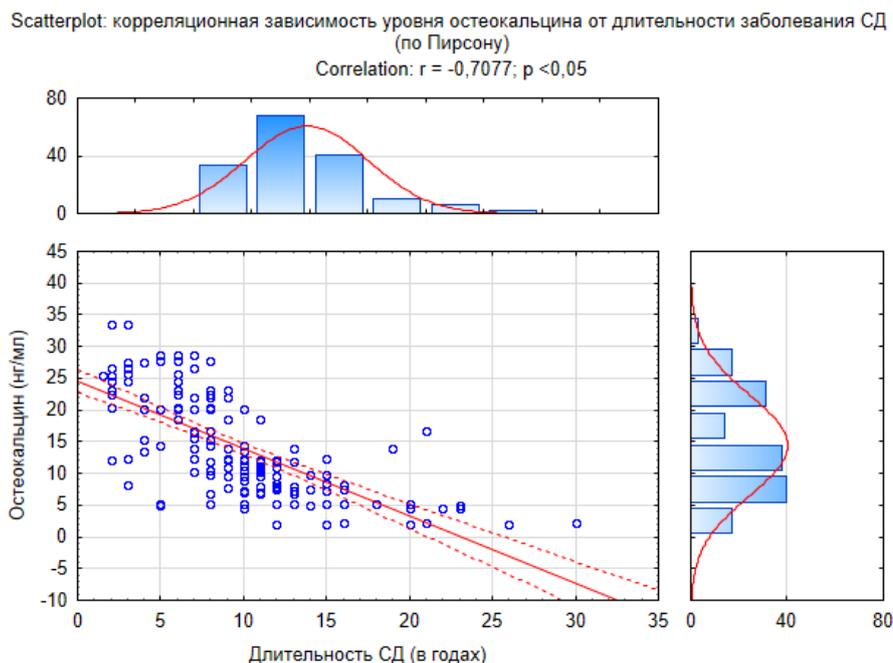


Рисунок 3.17. - График зависимости показателей ОК от длительности течения сахарного диабета

Наиболее выраженное снижение данного показателя наблюдалось среди пациентов с более длительным течением сахарного диабета, при этом у данных больных наблюдалось и снижение уровней МПКТ, чаще среди женщин с высоким паритетом в анамнезе.

Выявлена сильная обратная корреляционная связь между длительностью СД и уровнем остеокальцина, т.е. чем дольше болезнь, тем ниже уровень остеокальцина.

Таким образом, снижение уровня остеокальцина в крови у пациентов с СД 2 может свидетельствовать о нарушении процессов образования костной ткани, обусловленных поражением кости у этой категории больных.

Выявлена сильная обратная корреляционная связь между уровнем гликированного гемоглобина и уровнем остеокальцина, т.е. чем выше уровень гликированного гемоглобина, тем ниже уровень остеокальцина и наоборот.

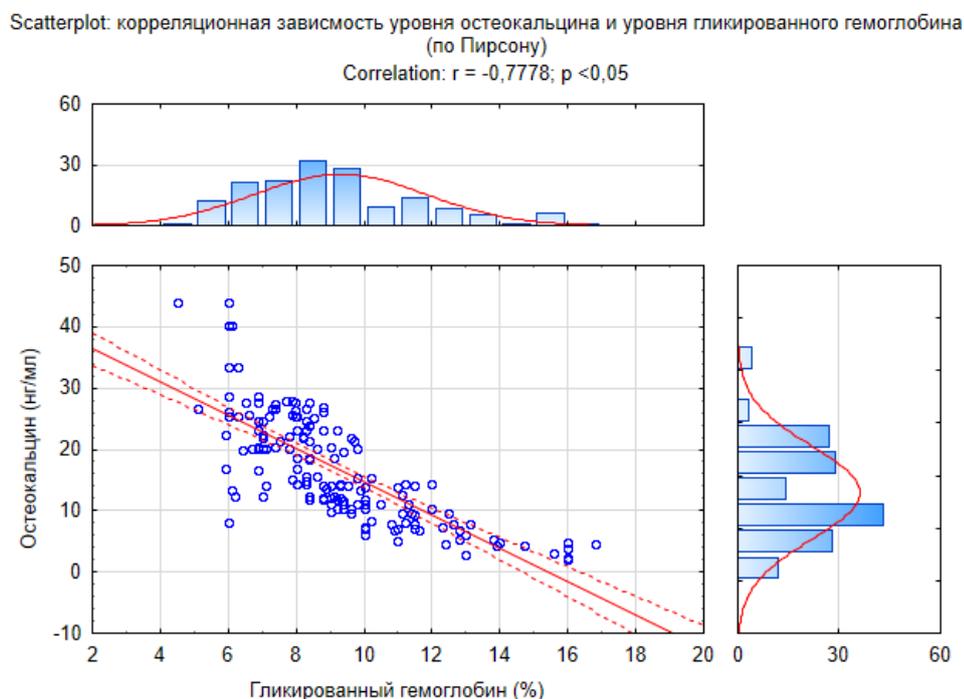


Рисунок 3.18. - График зависимости показателей ОК и HbA1C

Корреляционный анализ в группе женщин с высоким паритетом показал прямую сильную для L1 – L4 и среднюю для шейки бедра и плеча связи между уровнем остеокальцина и показателями денситометрии, т.е. чем ниже уровень остеокальцина, тем ниже показатель денситометрии, и наоборот. (таблица 3.30)

Таблица 3.30. - Корреляционные связи уровня остеокальцина с показателями денситометрии у женщин с высоким паритетом (по Пирсону)

Денситометрия		L1 – L4	Шейка бедра	Предплечье
Остеокальцин (нг/мл)	r	=0,75	=0,68	=0,67
	p	<0,05	<0,05	<0,05

Статистический анализ в группе мужчин показал прямую сильную для L1 – L4, среднюю для шейки бедра и слабую для плеча связи между уровнем остеокальцина и показателями денситометрии, т.е. чем ниже уровень

остеокальцина, тем ниже показатель денситометрии, и наоборот. (таблица 3.31)

Таблица 3.31. - Корреляционные связи уровня остеокальцина с показателями денситометрии у мужчин (по Пирсону)

Денситометрия		L1 – L4	Шейка бедра	Предплечье
Остеокальцин (нг/мл)	r	=0,88	=0,62	=0,28
	p	<0,05	<0,05	<0,05

При исследовании показателей СТх, считающегося маркером состояния процесса остеорезорбции, было установлено, что у всех наблюдаемых больных с СД 2 типа, преимущественно при неоптимальном мониторинге гликемии, наблюдалось его увеличение относительно контрольной группы. Наиболее значимое увеличение данного показателя наблюдалось среди пациенток с высоким паритетом. Длительность диабета оказывало косвенное влияние на изменение уровня СТх. Так, у пациентов с длительностью течения СД более 10-15 лет наблюдалось наличие тенденции к увеличению данного показателя.

Таким образом, большую роль в оценке состояния костного обмена играют показатели содержания в крови остеокальцина и СТх.

Показатель остеорезорбции (СТх) у пациентов СД 2 типа был статистически значимо выше по сравнению с контрольной группой (таблица 3.32)

Таблица 3.32. - Показатель остеорезорбции у пациентов с СД 2 типа и контрольной группы

Показатель	Основная группа (СД) (n =160)	Контрольная группа (n =100)	p
СТх (нг/мл)	0,77±0,44	0,46±0,13	<0,001 (t =6,92)

Примечание: p – статистическая значимость различий показателей по критерию Стьюдента. Нормальность распределения проверена по критерию Колмагорова-Смирнова: значения не имеют статистически значимого отличия от Гауссовой кривой.

Нами отмечено снижение уровня остеокальцина, как показателя нового белкового синтеза в группе женщин постменопаузального периода, особенно СД 2 типа (на 42%) и менее выраженное в группе контроля (на 28%), что согласуется с данными [135,195]. Причем наиболее выраженное снижение уровня остеокальцина отмечено в группе больных СД 2 типа постменопаузального периода с высоким паритетом ($p < 0,05$) в анамнезе и остеопорозом.

При оценке взаимосвязи уровня гликолизированного гемоглобина HbA_{1c} у больных с СД 2 типа с содержанием остеокальцина выявлена его обратная корреляция. Отмечена четкая зависимость в результатах исследования содержания остеокальцина с денситометрическими показателями, характеризующими остеопороз и остеопению, а также высоким риском переломов в анамнезе. Приведенные данные согласуются с результатами исследований [10,134], свидетельствующие о корреляции низкого уровня остеокальцина с вертебральными переломами. Согласно результатам наших исследований у пациентов СД 2 постменопаузального периода среднее значение остеокальцина составило $14,02 \pm 7,9$ нг/мл, что статистически значимо было ниже, чем в группе контроля ($p < 0,05$), наблюдалась тенденция к снижению и в группе больных с высоким паритетом. Наряду с наблюдающейся тенденцией к снижению остеокальцина в постменопаузальном периоде, наиболее выраженное у пациентов с СД 2 в сочетании с остеопенией и с высоким паритетом, составившего 11,5 нг/мл, выявлена также тенденция к увеличению костной резорбции по результатам определения уровня терминального телопептида (СТх), составившего у больных СД 2 типа постменопаузального периода $0,73 \pm 0,37$ нг/мл с тенденцией к повышению в группе больных с высоким паритетом. Полученные нами данные согласуются с результатами исследований [128,195], свидетельствующие о повышении уровня пиридинолинов (показателей резорбции) у больных СД 2 типа.

Данные таблицы 3.33 и рисунка 3.17 указывают на статистически значимо высокий уровень СТх у женщин с высоким паритетом по сравнению с таковым у женщин с нормальным паритетом и по сравнению с мужчинами. В тоже время СТх статистически значимо выше у женщин с нормальным паритетом по отношению с мужчинами.

Таблица 3.33. - Содержание биохимических маркеров костной резорбции у больных СД 2 типа (M±SD)

Показатель	Жен. с норм. паритетом (n =55)	Жен. с высоким паритетом (n =55)	Мужчина (n =50)	p
СТх (нг/мл)	0,73±0,37	1,03±0,47 $p_1 < 0,001$	0,56±0,32 $p_1 = 0,040$ $p_2 < 0,001$	<0,001 (df =2)

Примечание: p – статистическая значимость различий показателей между всеми группами (тест ANOVA), p_1 – статистическая значимость различий с показателями группы Ж с НП; p_2 – статистическая значимость различий с показателями группы Ж с ВП (p_1 - p_2 – HSD тест Тьюки). Нормальность распределения проверена по критерию Колмагорова-Смирнова и Шапиро-Уилка: значения не имеют статистически значимого отличия от Гауссовой кривой. Дисперсии равны.

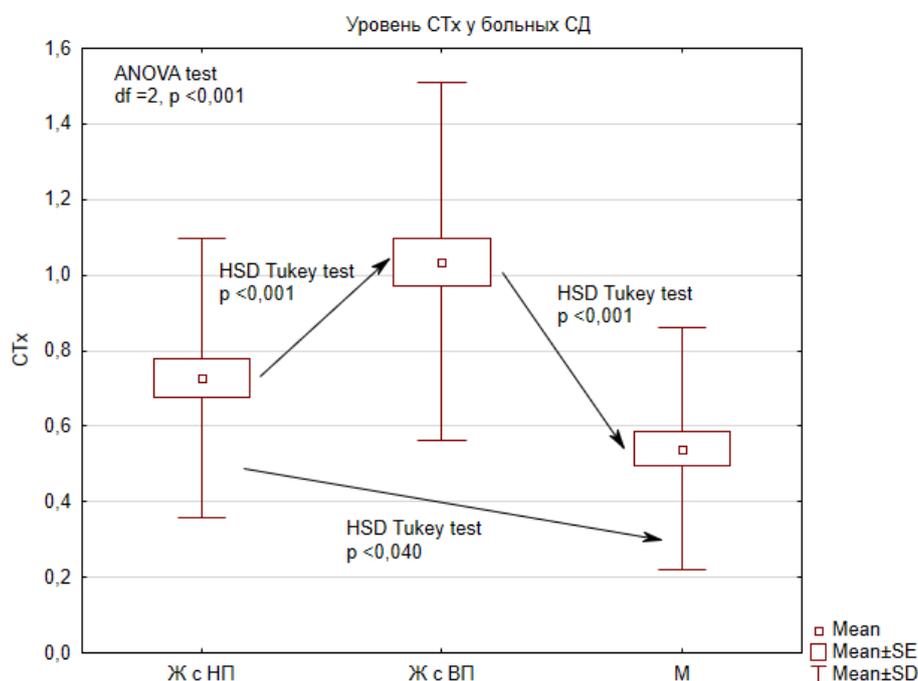


Рисунок 3.19. -Зависимость СТх от паритета и пола у больных СД 2.

Также выявлена прямая сильная корреляционная связь между уровнем СТх и гликированным гемоглобином, т.е. чем выше уровень гликированного гемоглобина, тем выше уровень СТх и наоборот.

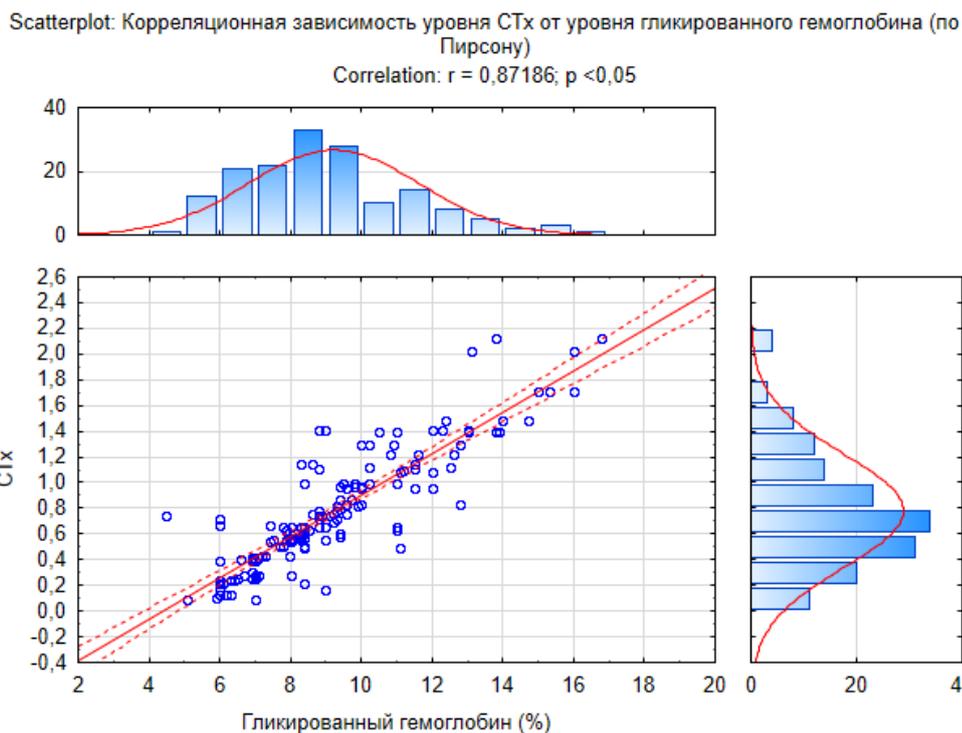


Рисунок 3.20. - Зависимость уровня СТх от показателей HbA1c.

Нами были изучены корреляционные связи между показателями СТх и денситометрии среди женщин с нормальным и высоким паритетом (таблица 3.34-3.35). выявлена, что данная связь является обратной и сильно выраженной, т.е. чем выше уровень СТх тем ниже показатель денситометрии и наоборот.

Таблица 3.34. - Корреляционные связи уровня СТх с показателями денситометрии у женщин с нормальным паритетом (по Пирсону)

Денситометрия		L1 – L4	Шейка бедра	Предплечье
СТх	r	=-0,72	=-0,72	=-0,68
	p	<0,05	<0,05	<0,05

Таблица 3.35. - Корреляционные связи уровня СТх с показателями денситометрии у женщин с высоким паритетом (по Пирсону).

Денситометрия		L1 – L4	Шейка бедра	Предплечье
СТх	r	=-0,93	=-0,78	=-0,74
	p	<0,05	<0,05	<0,05

Корреляционный анализ в группе женщин с высоким паритетом показал обратную сильную связь между уровнем СТх и показателями денситометрии, т.е. чем выше уровень СТх, тем ниже показатель денситометрии, и наоборот. Аналогичные показатели у мужчин представлены в таблице 3.36.

Таблица 3.36. Корреляционные связи уровня СТх с показателями денситометрии у мужчин (по Пирсону).

Денситометрия		L1 – L4	Шейка бедра	Предплечье
СТх	r	=-0,66	=-0,69	=-0,26
	p	<0,05	<0,05	>0,05

Корреляционный анализ в данном случае указывает на обратную среднюю для L1 – L4 и шейки бедра связи между уровнем СТх и показателями денситометрии. Другими словами, чем выше СТх, тем ниже показатель денситометрии и наоборот. При этом для предплечья уровень СТх не играет роли т.к. результаты статистически незначимы ($p > 0,05$).

Биохимические показатели у больных СД 2 типа в зависимости от выраженности поздних осложнений (рисунок 3.19).

Остеокальц						
СТх	-0,48*					
Ретинопат.	-0,39*	0,22*				
Нефропат.	-0,07	0,11	-0,11			
Ней. TSS	-0,78*	0,45*	0,39*	0,11		
Ней. NDS	-0,50*	0,24*	0,32*	0,10	0,57*	
	Остеокальц	СТх	Ретинопат.	Нефропат.	Ней. TSS	Ней. NDS

Рисунок 3.21. – Изменение биохимических показателей в зависимости от наличия поздних осложнений у больных с СД 2

Значения со знаком* имеют статистическую значимость ($p < 0,05$), а другие не имеют статистической значимости ($p > 0,05$). В итоге получается, что остеокальцин имеет средние обратные корреляционные связи с СТх, ретинопатией и нейропатией NDS, с нейропатией TSS – обратная сильная связь. То есть чем выше остеокальцин, тем ниже показатели СТх, ретинопатия

и нейропатия, и наоборот, чем ниже остеокальцин, тем выше СТх, ретинопатия и нейропатия.

СТх имеет слабые прямые корреляционные связи с ретинопатией и нейропатией, т.е. чем выше СТх, тем больше выше ретинопатия и нейропатия, чем ниже СТх, тем ниже ретинопатия и нейропатия.

Ретинопатия имеет прямые слабые связи с нейропатией.

Результаты зависимости ОК и СТх у женщин основной группы с нормальным и высоким паритетами представлены на рисунках 3.20-3.31.

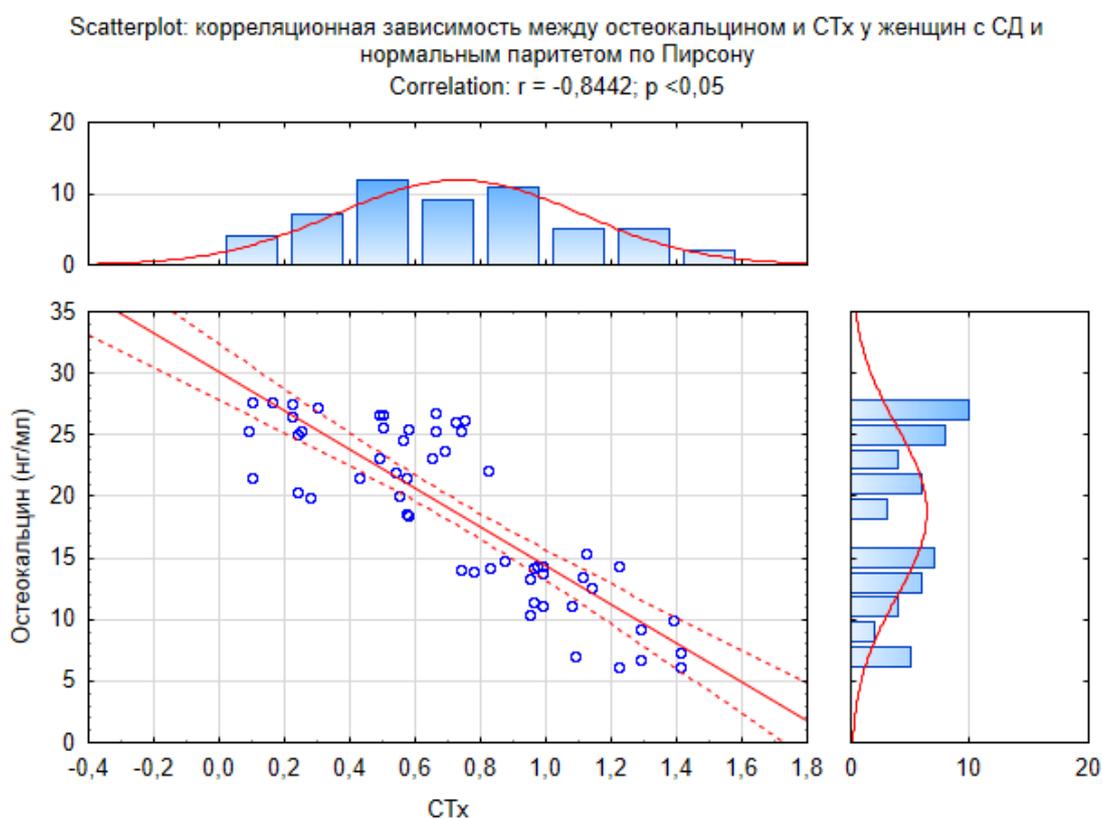


Рисунок 3.22. - Зависимость ОК и СТх у женщин с СД 2 и нормальным паритетом

Согласно полученным данным в обеих группах выявлена обратная зависимость между содержанием остеокальцина и уровня СТх.

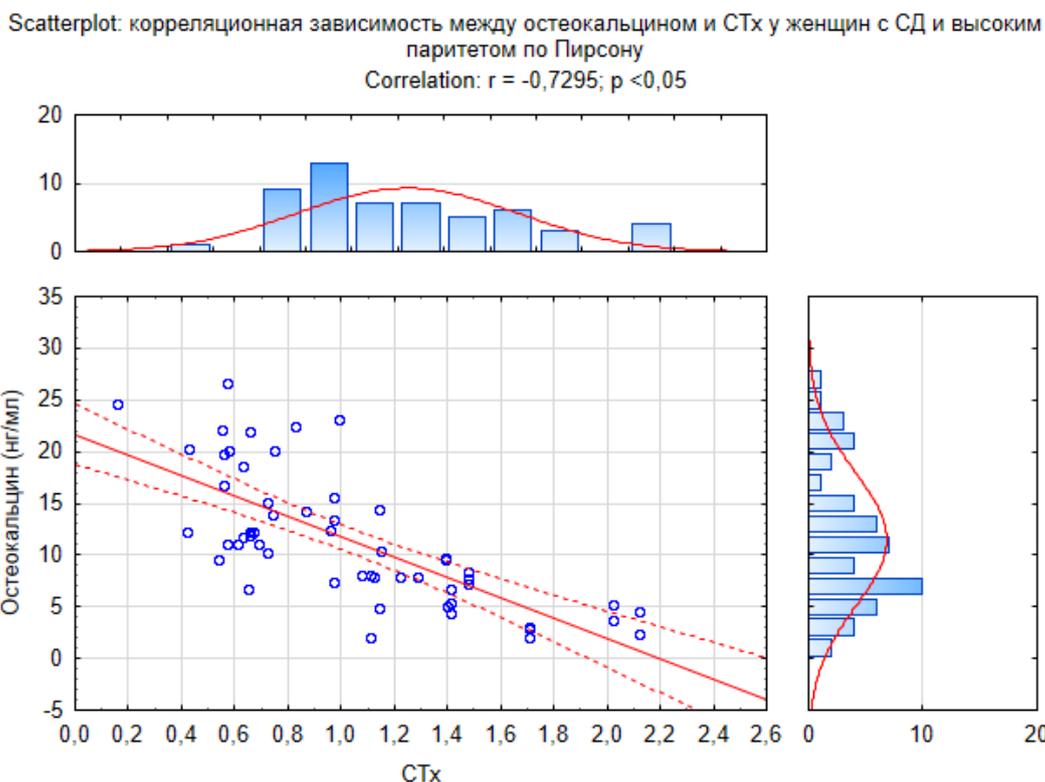


Рисунок 3.23. - Зависимость ОК и СТх у женщин с СД 2 и высоким паритетом

Выявлено наличие положительной корреляционной связи между уровнем маркеров процессов образования костной ткани и остеорезорбции.

Приведенные данные свидетельствуют о достоверном изменении костного обмена, в частности наблюдающейся тенденции к снижению костного обмена у больных СД 2 типа в постменопаузальном периоде. Выяснено, что на изменение костного обмена влияют такие факторы как длительность СД 2 типа, продолжительность менопаузы, возраст больных, этнические особенности (фактор многоплодности). Выявленные патогенетические особенности нарушений костного метаболизма с учетом регионарных факторов у больных СД 2 типа постменопаузального периода обосновывают введение соответствующих корректив в схему лечения указанных пациентов.

Изменение показателей биохимических маркеров оказалось наиболее выраженным у пациентов с поздними осложнениями сахарного диабета.

3.8. Влияние дифференцированной терапии остеотропными препаратами на фоне применения препаратов Са и витамина D при достигнутой компенсации на состояние костного обмена у больных сахарным диабетом 2 типа

Известно, что достижение длительной компенсации углеводного обмена у больных с СД позволяет снизить риск развития у них осложнений, о чем свидетельствуют результаты исследования ряда авторов. Так, по данным DCCT (1993), поддержание уровня глюкозы в крови ближе к нормальным значениям в течение всего периода мониторинга (в среднем 10 лет) позволило снизить риск развития у пациентов с СД 1 диабетической ретинопатии на 76%; осуществить вторичную профилактику ретинопатии — на 54%; снизить риск развития нейропатии — на 60%; снизить частоту случаев микроальбуминурии — на 39%, а частоту случаев альбуминурии — на 54%. Аналогичные результаты наблюдались и у пациентов с СД 2, что было обусловлено, по всей видимости, общностью механизмов развития осложнений. Было выявлено, что при активном лечении с использованием сахароснижающих препаратов риск развития инфаркта миокарда уменьшается на 16%. Таким образом, основной целью проводимой терапии у больных СД 2 является поддержание уровня компенсации заболевания в течение длительного периода времени, что является нелегкой задачей. Это обусловлено, прежде всего тем, что терапия у больных с диабетом, как правило, начинает применяться не с момента возникновения расстройств в углеводном метаболизме, которые могут быть обнаружены лишь путем применения специальных нагрузочных проб (тест на толерантность к глюкозе и др.), а только в период наблюдения клинических проявлений заболевания, то есть при развитии сосудистых и других расстройств в органах и тканях.

Для определения состояния компенсации сахарного диабета мы выполняли мониторинг уровня гликемии, показателей концентрации глюкозы в сывороточной крови в течение 24 часов, показателей гликированного гемоглобина, являющегося биохимическим показателем усредненного уровня

концентрации глюкозы в сыворотке за последние 3 месяца до наблюдения. При этом целевой уровень гликированного гемоглобина для достижения компенсации составлял 7%.

Согласно полученным нами данным, признаки остеопороза, главным образом, наблюдаются у пациентов с СД 2 и длительностью течения патологии свыше 10-15 лет на фоне отсутствия компенсации обменных процессов. У больных с длительностью течения диабета менее 5 лет на фоне адекватного гликемического мониторинга и поддержания целевого уровня содержания HbA1c не наблюдались случаи развития остеопении, а также не отмечалось развития поздних осложнений заболевания.

В динамике ведения всех больных сахарным диабетом 2 типа мы придерживались основного условия - коррекцию гликемического контроля. Для выполнения этой задачи проводилась работа, направленная на модификацию образа жизни и подбор адекватной медикаментозной терапии. Выбор тактики лечения больных СД 2 типа обосновывался исходным уровнем гликолизированного гемоглобина (HbA1c) и ведущей клинической симптоматикой. При уровне гликолизированного гемоглобина более 7% (7,5-8,0) назначалась монотерапия метформином, при отсутствии противопоказаний (наличие гипоксических состояний). Применение метформина способствовало снижению уровня HbA1c на 1-2%, характеризовалось отсутствием прибавления массы тела и низким риском пониженной концентрации глюкозы в крови. В группе больных СД 2 типа в состоянии субкомпенсации и декомпенсации при исходно высоких уровнях HbA1c (8-9%) назначалась комбинация сахароснижающих препаратов (глипизид в сочетании с метформином; высокоселективный ингибитор ДПП-4-аллоглиптин с метформином). Назначение последней комбинации позволило у более чем 50% пациентов СД 2 типа достигнуть уровня HbA1c до 7%. Терапия ГПП-1 (лираглутид), проведенная в группе больных с исходным уровнем HbA1c (9-9,5%) способствовало более выраженному по сравнению с ДПП-4 снижению HbA1c (на 0,8-1,8%), ассоциировалась с низким риском

гипогликемии, снижением массы тела и уровня артериального давления. Следует отметить, что у 4 пациентов в начале лечения препаратом отмечались диспептические проявления. В течение последнего года нами апробирован новый сахароснижающий препарат из группы и НГЛТ-2 (дапаглифлозин), направленного на уменьшение обратного всасывания глюкозы в почках. Сахароснижающий эффект и НГЛТ-2 по степени снижения HbA1c составил примерно 0,8%. Отмечено, устойчивое сохранение сниженного HbA1c на фоне сочетанного применения с метформином. (таблица 3.36)

Таблица 3.36. - Уровень гликированного гемоглобина (%) до и после лечения различными схемами сахароснижающих препаратов (Me [25q; 75q]).

Схема лечения	HbA1c до лечения	HbA1c после лечения	p
Мет (n =16)	6,0 [5,9; 6,0]	5.5 [5,2; 5,6]	<0,001 (T =0; Z =3,52)
СМ (n =31)	7,0 [6,9; 7,4]	7,2 [7,0; 7,3]	=0,004 (T =84,0; Z =2,89)
СМ+Мет (n =45)	8,4 [8,3; 8,9]	6,9 [6,8; 7,3]	<0,001 (T =0; Z =5,84)
иДПП (n =9)	9,4 [9,3; 9,4]	6,9 [6,8; 7,3]	=0,008 (T =0; Z =2,67)
ИДПП+Мет (n =4)	9,6 [9,6; 9,7]	7,7 [7,5; 7,8]	>0,05 (T =0; Z =1,83)
Мет+аГПП (n =3)	9,9 [9,9; 10,0]	6,1 [6,1 ;6,2]	>0,05 (T =0; Z =1,60)
иНГЛТ2 (n =13)	10,0 [10,0; 10,2]	8,2 [8,0; 8,9]	=0,002 (T =0; Z =3,18)
иНГЛТ2+Мет (n =10)	10,0 [9,8; 10,0]	6,5 [5,9; 6,5]	=0,005 (T =0; Z =2,80)
Инсулин (n =20)	11,8 [11,5; 12,5]	6,9 [6,8; 7,4]	<0,001 (T =0; Z =3,92)
ССП+Инс (n =12)	14,4 [13,8; 15,6]	9,5 [8,5; 10,6]	=0,002 (T =0; Z =3,06)

Примечание: p – статистическая значимость различий показателей до и после лечения по Вилкоксоу.

Следовательно, терапия больных СД 2 типа в регионе высокой рождаемости определялась, как ведущей клинической проблемой (наличием

ожирения, сердечно-сосудистых заболеваний), а также степенью снижения уровня HbA1c, риском возникновения гипогликемий и возможными побочными явлениями. В оценке достигнутой компенсации сахарного диабета 2 типа придавалось значение и снижению показателей липидного спектра. Существенной разницы в изменениях со стороны костной системы в зависимости от вида получаемой сахароснижающей терапии не выявлено.

Контингенту больных сахарным диабетом 2 типа с остеопоротическими изменениями наряду с основной терапией сахарного диабета дополнительно назначалось лечение остеотропными средствами с учетом патогенетических свойств препаратов, приверженности и финансовых возможностей пациентов. Использованные препараты: /Золендроновая кислота (Аккласта) (5 пациентов), Деносумаб (15 пациентов), Терипаратид (2 пациента) /.

Среди примененных препаратов для лечения остеопороза у больных СД 2 следует особо выделить препарат Деносумаб. Это первое противорезорбционное лекарственное средство, направленное на регуляцию процессов костного ремоделирования RANK-L-RANK-OPG. Основным плюсом данного препарата можно считать отсутствие у него неблагоприятного воздействия на почечную систему. Деносумаб назначается подкожно однократно с периодичностью в 6 месяцев, в 1 мл препарата содержится 60 мг активного вещества.

Следует отметить, что у 2 пациентов в процессе применения препарата наблюдались гипокальциемия и в 2 случаях - боль в конечностях, которые в динамике самопроизвольно устранились. (таблица 3.37)

Таблица 3.37. - Изменения показателей СТх, остеокальцина и витамина Д до и после лечения в общем (Ме [25q; 75q]; n =22).

Показатель	До лечения	После лечения	p
СТх	1,31 [1,17; 1,51]	0,50 [0,20; 1,00]	<0,001 (Т =1,0; Z =4,07)
Остеокальцин	8,3 [7,5; 9,1]	15,9 [8,1; 23,8]	<0,001 (Т =4,0; Z =3,98)
Витамин Д	15,2 [13,6; 16,9]	38,3 [32,2; 46,1]	<0,001 (Т =0; Z =4,11)

Примечание: р – статистическая значимость различий показателей до и после лечения по Вилкоксоу.

После лечения уровень СТх статистически значимо понизился, при этом уровни остеокальцина и витамина D – статистически значимо повысились.

Влияние Деносумаба на уровни СТх, остеокальцина, вит. D представлены в таблице 3.38.

Таблица 3.38. - Изменения показателей СТх, остеокальцина и витамина D до и после лечения Деносумабом (Ме [25q; 75q]; n =15)

Показатель	До лечения	После лечения	р
СТх	1,32 [1,20; 1,45]	0,50 [0,20; 1,10]	<0,001 (Т =1,0; Z =3,35)
Остеокальцин	7,1 [5,7; 8,7]	11,8 [8,9; 32,1]	<0,001 (Т =1,0; Z =3,35)
Витамин D	14,7 [12,8; 16,6]	39,0 [34,9; 46,1]	<0,001 (Т =0; Z =3,41)

Примечание: р – статистическая значимость различий показателей до и после лечения по Вилкоксоу.

После лечения Деносумабом уровень СТх статистически значимо понизился, при этом уровни остеокальцина и витамина D – статистически значимо повысились.

Результаты лечения золендроновой кислотой отражены в таблице 3.39.

Таблица 3.39. - Изменения показателей СТх, остеокальцина и витамина D до и после лечения золендроновой кислотой (Ме [25q; 75q]; n =5)

Показатель	До лечения	После лечения	р
СТх	1,22 [1,15; 1,29]	0,70 [0,10; 1,00]	=0,043 (Т =0; Z =2,02)
Остеокальцин	6,9 [5,9; 7,9]	9,1 [7,8; 9,3]	>0,05 (Т =1,0; Z =1,75)
Витамин D	16,3 [15,8; 16,9]	38,1 [35,0; 49,2]	=0,043 (Т =0; Z =2,02)

Примечание: р – статистическая значимость различий показателей до и после лечения по Вилкоксоу.

После лечения золендроновой кислотой уровень СТх статистически значимо понизился, при этом уровень остеокальцина не изменился, и уровень

витамина Д – статистически значимо повысился. Такие данные – результат малого количества наблюдений (всего 5).

Из-за малого числа наблюдения (n=2) пациентов применявших терипаратид статистическую обработку провести не удалось.

Таким образом, в динамике применения препарата Деносуаб отмечено достоверное увеличение МПКТ, особенно в области позвоночника, а также снижение показателей СТХ (маркера остеорезорбции) и повышение показателей остеокальцина (маркера образования костной ткани).

Изменение уровня HbA1c и показателей денситометрии в процессе общего лечения применения Деносуаба или золендроновой кислоты показаны в таблицах 3.40-3.41-3.42.

Таблица 3.40. - Изменения уровня гликированного гемоглобина и показателей денситометрии до и после лечения в общем (Ме [25q; 75q]; n =22)

Наименование кости	До лечения	После лечения	р
L1 – L4	-3,8 [-4,3; -3,1]	-2,4 [-2,6; -2,2]	<0,001 (Т =0; Z =4,11)
Шейка бедра	-2,9 [-3,6; -2,6]	-1,7 [-2,1; -1,1]	<0,001 (Т =14,5; Z =3,64)
Предплечье	-2,7 [-3,3; -1,6]	-1,4 [-2,0; -1,1]	=0,003 (Т =30,0; Z =2,97)
HbA1c	12,6 [11,2; 13,9]	7,1 [6,7; 7,8]	<0,001 (Т =0; Z =4,11)

Примечание: р – статистическая значимость различий показателей до и после лечения по Вилкоксоу.

После лечения статистически значимо снижается разрежённость костей и нормализации уровня гликированного гемоглобина.

Таблица 3.41. - Изменения уровня гликированного гемоглобина и показателей денситометрии до и после лечения деносуабом (Ме [25q; 75q]; n =15)

Наименование кости	До лечения	После лечения	р
--------------------	------------	---------------	---

L1 – L4	-3,9 [-4,3; -3,7]	-2,4 [-2,6; -2,3]	<0,001 (T =0; Z =3,41)
Шейка бедра	-3,0 [-3,6; -2,7]	-1,7 [-2,1; -1,0]	=0,004 (T =10,0; Z =2,84)
Предплечье	-2,7 [-3,4; -1,6]	-1,4 [-2,1; -1,2]	=0,019 (T =15,0; Z =2,35)
HbA1c	12,8 [11,1; 15,0]	7,2 [6,7; 7,8]	<0,001 (T =0; Z =3,41)

Примечание: p – статистическая значимость различий показателей до и после лечения по Вилкоксоу.

После лечения Деносумабом статистически значимо снижается разрежённость костей при нормализации уровня гликированного гемоглобина.

Таблица 3.42. - Изменения уровня гликированного гемоглобина и показателей денситометрии до и после лечения золендроновой кислотой (Me [25q; 75q]; n =5)

Наименование кости	До лечения	После лечения	p
L1 – L4	-2,9 [-2,9; -2,6]	-2,2 [-2,4; -1,9]	=0,043 (T =0; Z =2,02)
Шейка бедра	-2,6 [-2,6; -2,6]	-1,7 [-2,0; -1,1]	=0,043 (T =0; Z =2,02)
Предплечье	-2,0 [-2,7; -1,9]	-1,1 [-2,0; -0,9]	>0,05 (T =3,0; Z =1,21)
HbA1c	12,5 [12,0; 13,8]	6,9 [6,9; 7,2]	=0,043 (T =0; Z =2,02)

Примечание: p – статистическая значимость различий показателей до и после лечения по Вилкоксоу.

После лечения золендроновой кислотой статистически значимо снижается разрежённость костей за исключением плеча (p >0,05) и нормализации уровня гликированного гемоглобина.

Таким образом, использованный принцип индивидуализации лечения больных СД 2 типа с остеопоротическими нарушениями с учетом как сахароснижающих препаратов, проводимых под контролем уровня гликолизированного гемоглобина в крови (не превышающего 7%) и дополнительного включения остеотропных препаратов, основанных на их патогенетических свойствах (антирезорбтивный и анаболический эффект) под контролем денситометрических показателей и уровня маркеров костного

ремоделирования позволил отметить положительный эффект. Нами получен положительный результат применения указанной терапии у 22 больных СД 2 типа с остеопоротическими нарушениями в процессе 2,5-х лет наблюдения.

С учетом полученных результатов обследования больных и согласно Федеральным клиническим рекомендациям по диагностике, лечению и профилактике остеопороза Мельниченко Г.А. и соавт.2017 г. в схему комплексной терапии были включены также витамин Д и препараты кальция. (таблица 3.43-3.44)

Таблица 3.43. - Уровень СТх, остеокальцина, витамина Д и гликированного гемоглобина после лечения препаратами остеотропного ряда на фоне приема кальция и витамином Д (Ме [25q; 75q]; n =43)

Показатель	До лечения	После лечения	р
СТх	0,99 [0,87; 1,15]	0,50 [0,30; 1,00]	<0,001 (Т =84,5; Z =4,69)
Остеокальцин	9,9 [8,4; 19,6]	11,3 [8,9; 13,6]	>0,05 (Т =334,0; Z =1,68)
Витамин Д	15,4 [13,5; 18,8]	35,4 [28,5; 38,0]	<0,001 (Т =14,5; Z =5,54)
НbА1с	9,7 [7,0; 11,5]	7,1 [6,2; 8,0]	=0,003 (Т =211,5; Z =3,00)

Примечание: р – статистическая значимость различий показателей до и после лечения по Вилкоксоу.

После лечения препаратами кальция и витамином Д статистически значимо снижается уровень СТХ и уровень гликированного гемоглобина, при этом уровень витамина Д статистически значимо увеличивается, отмечается тенденция и к увеличению содержания остеокальцина.

Таблица 3.44. - Изменения показателей денситометрии после лечения препаратами кальция и витамином Д (Ме [25q; 75q]; n =44)

Наименование кости	До лечения	После лечения	р
L1 – L4	-2,40 [-2,55; -2,15]	-1,75 [-2,05; -1,35]	<0,001 (Т =67,5; Z =4,90)
Шейка бедра	-2,05 [-2,25; -1,75]	-1,70 [-2,10; -1,45]	=0,005 (Т =255,0; Z =2,80)

Предплечье	-1.35 [-1,80; - 0.90]	-1,50 [-1,70; - 1,10]	>0,05 (T =345,5; Z =1,10)
------------	--------------------------	--------------------------	------------------------------

Примечание: p – статистическая значимость различий показателей до и после лечения по Вилкоксоу.

После лечения препаратами кальция и витамином Д статистически значимо снижается разрежённость костей за исключением плеча ($p > 0,05$).

Приведенные результаты согласуются с данными других авторов, изучавших вопросы лечения больных СД 2 типа и проблемы остеопороза [62,55,7], и дополняются новыми сведениями с учетом выявленных регионарных особенностей.

Тщательный анализ факторов риска в возникновении остеопоротических нарушений позволили выделить гипергликемию, как наиболее важный фактор риска. Наряду с гипергликемией и поздними осложнениями сахарного диабета, факторами риска костных поражений у женщин больных с СД 2 типа в регионе многоплодности являются паритет и низкий интергенетический интервал, а у мужчин сниженный уровень тестостерона, особенно его свободной фракции.

3.9. Профилактика остеопороза у больных СД 2 в регионе высокой рождаемости.

Согласно полученным результатам исследования у женщин больных сахарным диабетом 2 типа постменопаузального периода в регионе высокой рождаемости нарушения костной системы в виде остеопоротических изменений (остеопении и остеопороза) выявлены в 41,0% и 49,1% соответственно. Более выраженные изменения обнаружены в группе обследованных женщин больных СД 2 типа с высоким паритетом и низким интергенетическим интервалом в анамнезе. Следовательно, одним из факторов риска в регионе высокой рождаемости является паритет и низкий интергенетический интервал. Важным фактором риска в возникновении остеопоротических изменений имеет гипергликемия. Так, из проведенных исследований выявлено, что изменения со стороны костной системы почти в 2 раза чаще наблюдаются при декомпенсированных и субкомпенсированных

формах заболевания. Существенным фактором риска является наличие поздних осложнений сахарного диабета (так диабетическая ретинопатия, диабетическая нефропатия и полинейропатия), которые наблюдались у контингента пациенток с СД 2 типа с высоким паритетом несколько чаще (в соотношении 1:1,2). Существенной разницы в изменениях со стороны костной системы в зависимости от вида получаемой сахароснижающей терапии нами не выявлено. Определяющим в терапевтическом эффекте было достижение оптимального уровня гликолизированного гемоглобина, соответствующего $\leq 7\%$. Полученные нами данные согласуются с результатами экспериментальных исследований ряда авторов, отметивших остеогенный эффект инсулина, метформина, глимепирида [62, 38,161]. Анализ анамнестических данных и результатов диспансерного наблюдения позволил подчеркнуть и роль феномена «метаболической памяти» в генезе остеопоротических изменений. Важным фактором в профилактике остеопороза у больных сахарным диабетом 2 типа является дозированная физическая нагрузка, т.к. согласно имеющимся сведениям отмечается улучшение микроциркуляции костной ткани при физических упражнениях. Наряду с отмеченным, по наблюдением ряда авторов регулярные дозированные физические упражнения повышают мышечную силу и улучшают координацию, что предупреждает риск падений и как результат риск переломов. Наряду с отмеченными факторами риска, согласно полученным нами данным, предусмотрена долгосрочная профилактика, направленная на целесообразность назначения препаратов кальция и витамина Д в промежутке между родами женщинам в регионе Таджикистана с учетом фактора многоплодности среди популяции женского населения.

Профилактика остеопоротических изменений у больных СД 2 типа постменопаузального периода должна быть комплексной с учетом поддержания уровня гликемии под контролем содержания гликолизированного гемоглобина $\leq 7\%$, борьбу с осложнениями сахарного

диабета, включением регулярных дозированных физических упражнений и дополнительных мер с учетом фактора многоплодности.

Таким образом, регионы Таджикистана, характеризующиеся йодной недостаточностью поддержаны комплексными мерами профилактики, закрепленные Документами на государственном уровне. Между тем, многоплодность, свойственная региону требует осуществления проведения регулярных профилактических мероприятий, закрепленных также соответствующими Документами и решениями на государственном уровне.

Глава 4. Обсуждение результатов

Республика Таджикистан - край климато-географических контрастов, 93% которого занимают горы, характеризуется многорождаемостью. В эпидемиологическом плане одним из распространенных заболеваний в местности является сахарный диабет, в частности сахарный диабет 2 типа. Известно, что сахарный диабет 2 имеет большую социальную значимость в связи с ранней инвалидизацией и летальностью больных, обусловленной поздними сосудистыми осложнениями заболевания. К указанным хроническим осложнениям сахарного диабета относятся как микроангиопатии (ретинопатия, нефропатия, нейропатия), так и макроангиопатии (инфаркт миокарда, инсульт, гангрена нижних конечностей [8,32,33,36,43,166]).

Необходимо отметить, что в последнее время в группу хронических осложнений сахарного диабета включены и патологические изменения костной ткани, которые на ранних стадиях проявляются в виде изменения МПКТ [3, 171,35].

В связи с увеличением продолжительности жизни больных сахарным диабетом 2 типа возникает вопрос о взаимосвязи патологии с остеопорозом. Стоит отметить, что в прежние годы СД и остеопороз рассматривались как отдельные патологии. Согласно результатам ряда исследований, у больных СД 2 выше риск падений и возникновения костных переломов, чем у больных с отсутствием СД [66,89]. При этом, определенные трудности возникают при диагностике остеопороза у больных с СД 2. Это обусловлено тем, что показатели МПКТ у данных больных часто выше, чем у обычной популяции [119], на фоне ухудшения качества кости.

Таким образом, СД 2, осложнившийся остеопорозом, представляет собой в настоящее время большую медико-социальную значимость, в виду большой распространенности указанных патологий, увеличения частоты случаев инвалидизации и летального исхода, а также ухудшения качества жизни больных. Уменьшение прочности кости у пациентов с СД возникает вследствие ухудшения количественно-качественных характеристик костной

ткани. Следовательно, особую актуальность имеет диагностика остеопороза у больных сахарным диабетом 2 типа в регионе многорождаемости с учетом специфических факторов риска, таких как паритет и низкий интергенетический интервал. Представляет также интерес выявление гендерных особенностей с выявлением факторов риска снижения плотности костной ткани у мужчин в регионе. В работе использованы доступные методы оценки состояния костной ткани: клиническая характеристика (антропометрические данные, возраст, пол, ИМТ и др. по анкете FRAX, жалобы, анамнестические указания в отношении перенесенных переломов); исследование уровней МПКТ путем проведения двухэнергетической абсорбционной рентгеновской денситометрии (DXA); исследования содержания маркеров костного метаболизма (остеокальцин и С-терминальный телопептид); биохимические показатели фосфорно-кальциевого обмена, содержание витамина Д; липидный спектр; проведение рентгенографии в боковой проекции нижнегрудного и поясничного отделов позвоночника для обнаружения компрессионных переломов позвоночника у пациентов с длительно декомпенсированным течением СД 2 типа. Приведенные показатели, характеризующие состояние костной ткани тщательно сопоставлялись с данными углеводного обмена (гликемический профиль, содержание гликолизированного гемоглобина в динамике) и липидного спектра. С целью уточнения состояния костной ткани у пациентов с СД 2 с учетом регионарных особенностей местности проживания, в частности наличия фактора многорождаемости, было запланировано настоящее исследование.

Среди наблюдаемых нами 160 больных с СД 2 пациентов женского пола было 110 (68,75%), а мужского пола - 50 (31,25%) человек. Средний возраст среди пациенток составил 57,0 лет, а среди больных мужского пола - 58,0 лет. Длительность сахарного диабета в этой группе составляла с средним $9,1 \pm 2,7$ лет, варьируясь среди пациенток от 5 до 15 лет, а среди больных мужского пола - от 4 до 13 лет. У многих больных с СД 2 отмечался избыточный вес

либо имелось ожирение. Показатель ИМТ в данной группе пациентов составил в среднем $30,5 \pm 2,8$ кг/м², варьируясь от 27,1 до 34,6 кг/м².

Обследованный контингент мужчин, составивший 50 больных также имели избыточную массу тела (26 чел.), реже ожирение (11) и нормальную массу (13).

Все пациенты с СД 2 типа женского пола (n=110) данной группы находились в периоде менопаузы, при этом 20 из них находились в пременопаузальном периоде, а у остальных 90 пациенток отмечалась постменопауза. Средняя длительность менопаузы у наблюдаемых пациенток составляла 10 лет, варьируясь в пределах 2-21 год.

Анамнестические указания о наличии отягощенного анамнеза (наличие остеопороза) у родителей сообщили 22 (20%) пациенток, а наличия сахарного диабета - 44 (40%) пациенток. Курящих женщин в обследуемой популяции не отмечено. У 65 (59,1%) пациенток образ жизни преимущественно был сидячим. Чрезмерный прием крепкого чая (черного и зеленого, около 2 л/день) среди пациенток обследуемой популяции был отмечен у 49 (44,5%) больных. Количество поступаемого в организм кальция с пищей варьировало от 502,0 до 830,0 мг/сут, составляя в среднем 640 мг/сут. При этом рекомендуемым для лиц женского пола в периоде менопаузы является среднее количество потребляемого в течение дня кальция 1200 мг [92] выявлено также недостаточное употребление витамина D с пищей, составившее у женщин менопаузального периода не более 5 мкг/сут (50%), при рекомендуемом количестве витамина D 10 мкг/сут.

Отягощенность семейного анамнеза у мужчин в отношении остеопороза была отмечена у 6 (12%), а в отношении сахарного диабета у 22 пациентов (45%). В 40% наблюдений у 20 (40%) обследованных отмечался неактивный образ жизни. В группе обследованных мужчин зарегистрировано наличие вредных привычек в виде курение насвая в 30% и злоупотребление алкоголем в 10% обследованных сахарным диабетом 2 типа. Потребление чая, преимущественно зеленого, более 2 л/день отмечено у 24 (48%). У пациентов

мужского пола количество поступающего в течение суток в организм с пищей количества кальция варьировалось от 505 до 832 мг, составив в среднем 648 мг/сут. При этом рекомендуемое поступление Са с продуктами для мужчин указанного возраста в среднем также составляет не менее 1000 мг/сут. Также отмечено недостаточное поступление витамина Д с пищей соответствующее 5,9 мкг/сут (59%), при рекомендуемом количестве не менее 10 мкг/сут.

Следует отметить, что при распределении факторов риска развития остеопении и остеопороза у пациентов с СД 2 была установлена большая выраженность последних в группе пациенток с высоким паритетом в анамнезе. Проводился поиск причин дополнительных факторов риска остеопороза и в группе обследованных мужчин.

В процессе оценки клинического течения остеопоротических изменений у больных женщин сахарным диабетом 2 типа в менопаузе в регионе высокой рождаемости отмечено, что примерно 1/3 пациенток предъявляют жалобы на боли в крестце и поясничной области, усиливающиеся при физической нагрузке, которые преимущественно отмечались в группе женщин с высоким паритетом в анамнезе (20%). Также, в 12 (7,5%) случаях больные жаловались на деформационное изменение стопы и ограничение ее подвижности, которые были обусловлены остеоартропатией. При изучении анамнестических данных у 35 (21,9%) пациенток ранее имелись случаи перелома кости. В группе обследованных мужчин лишь у двух больных были отмечены проявления остеоартропатии.

Приведенные жалобы, данные анамнеза и объективного обследования больных сахарным диабетом 2 типа в сопоставлении с другими факторами риска развития остеопороза, характерными для региона высокой рождаемости явились обоснованием для проведения денситометрического исследования с целью ранней диагностики костных изменений в обследуемой популяции больных и предупреждения их инвалидизации.

Данный метод исследования, называемый по-другому как абсорбциометрия, считается наиболее точным методом оценки плотности

костной ткани. Для этого проводилось обследование в области поясничных позвонковых сегментов (L1-L4), в области проксимального участка бедренной кости, а также в области дистального участка костей предплечья.

В результате денситометрического исследования женщин больных СД 2 типа с нормальным паритетом (I группа) и с высоким II группа паритетом изменения МПКТ выявлены в 40% и 49,1% соответственно. Нормальные показатели костной ткани наблюдались в I группе в 60% (33 чел.) и во 2 группе, обследованных в 50,9% (28 чел.) случаев. Причем в I группе обследованных проявления остеопении зарегистрированы в 27,3% (15 чел.), остеопороза у 12,7%, (7 чел.) во второй группе пациенток аналогичные изменения выявлены у 32,7% (18 чел.) и у 16,4% (9 чел.) больных соответственно. Следовательно, наиболее выраженные изменения костной ткани обнаружены у больных СД 2 типа с высоким паритетом.

В контрольной группе обследованных женщин, составивших 50 человек, снижение МПКТ отмечено у 20% лиц (10 чел.). Причем, нормальные показатели МПКТ зарегистрированы у 80% женщин, проявления остеопении у 14%, остеопороза у 6%. Наиболее часто изменения МПКТ выявлены и среди женщин контрольной группы с высоким паритетом. В контрольной группе с высоким паритетом (25 женщин) изменения МПКТ обнаружены в 6 (24%) наблюдениях, проявления остеопении в 4 (16%) и остеопороза в 2 (8%) случаях, в отличии от показателей контрольной группы с нормальным паритетом, где приведенные показатели характеризовались как остеопения в 3 (12%) наблюдениях и остеопороз в 1 (4%) наблюдении. Снижение плотности костной ткани у женщин с высоким паритетом было отмечено и в исследованиях Гасановой А. [18].

В группе обследованных мужчин с СД 2 типа нормальные показатели денситометрии наблюдались в 68%. Изменения денситометрической картины зарегистрированы в 32% наблюдений. Частота и интенсивность изменений денситометрии у мужчин СД 2 типа были менее выражены, чем в группе

обследованных женщин с СД 2 типа. Так, остеопения была выявлена у 12 (24%) пациентов и остеопороз у 4(8%) больных.

В контрольной группе мужчин (с отсутствием сахарного диабета) изменения МПКТ выявлены в 18% (9 чел.) наблюдений, причем проявления остеопении у 7 (14%) чел. и остеопороза у 2 (4%) чел.

Таким образом, у наблюдаемых пациентов женского пола с СД 2, а также в меньшей степени у пациентов мужского пола наблюдалось уменьшение уровня МПКТ, что говорит об ухудшении качества костной ткани при СД.

Чаще всего у наблюдаемых нами больных изменения МПКТ наблюдались в поясничных позвонках, а также в проксимальном участке бедренной кости, реже подобные изменения встречаются в области костей предплечья. Изменения уровня МПКТ у больных СД 2 чаще отмечалось в двух стандартных зонах, или в одной стандартной зоне. Следует отметить, что для пациентов мужского пола с СД 2 показатели денситометрии часто не отклонялись от нормальных значений.

Результаты исследования показывают наличие прямой связи между показателями ИМТ и уровнем МПКТ в поясничных позвонках, а также в бедренной кости. Другими словами, на фоне увеличения ИМТ происходит и увеличение уровня МПКТ. При этом не наблюдалось наличие связи между показателями ИМТ и уровнем МПКТ, измеряемым в дистальных участках костей предплечья. Приведенные данные согласуются с мнением других авторов, указывающих на то, что ИМТ может являться защитным фактором минеральной плотности кости при СД 2 [1,70].

Тщательное исследование изменений плотности костной ткани у пациенток с СД 2 типа в зависимости от длительности менопаузы позволило отметить, что с увеличением продолжительности менопаузы, особенно в периоде постменопаузы потеря МПКТ увеличивается. Максимальная потеря МПКТ была отмечена в период от 5 до 9 лет. Это подтверждает сведения о том, что в менопаузальном периоде прежде всего страдает губчатая кость.

Минимальная частота встречаемости остеопении отмечалась среди пациентов, у которых продолжительность течения СД не превышала 5 лет. Стоит отметить, что имеется связь между уровнем снижения МПКТ и увеличением продолжительности течения СД более 10 лет. Так, изменения в костной ткани были наиболее выраженными у пациентов с длительностью течения сахарного диабета свыше 10 лет.

В группе мужчин с СД 2 типа выявлена меньшая по выраженности денситометрическая картина изменений по сравнению с характеристикой поражения у пациенток с СД 2 типа особенно в группе с высоким паритетом. У больных с СД 2 типом мужчин, преимущественно выявляются проявления остеопении (24%) и реже остеопороза (8%). В 68% наблюдений отмечается нормальная костная ткань.

В процессе исследования диагноз остеопороза у пациентов с СД 2 устанавливался с учетом денситометрических показателей, которые отражают уровень уменьшения МПКТ, а также и по наличию предшествующих переломов в анамнезе путем определения индивидуального 10-летнего прогностического риска возникновения перелома в области проксимального участка бедренной кости и основных низкотравматических переломов.

В процессе исследования было установлено, что 29 (26,4%) женщин с СД 2 типа с остеопенией и остеопорозом, установленными методом денситометрии имели в анамнезе указания на наличия переломов в различных отделах скелета. Подобные сведения установлены и в группе обследованных мужчин больных СД 2 типа, где денситометрические изменения подкреплялись и предшествующими переломами в анамнезе (у 9 больных СД 2 типа с указанием на переломы в анамнезе, денситометрические изменения в виде остеопении и остеопороза выявлены в 18% случаях).

Аналогичные изменения костной ткани при денситометрическом исследовании у больных СД 2 отмечены и другими исследователями [62, 78,132] с внесением некоторых специфических корректив с учетом фактора многоплодности: паритета, низкого интергенетического интервала,

менопаузального периода согласно полученным данным настоящего исследования. Показатели денситометрии, свидетельствующие о высокой частоте поражений у пациентов с осложненными формами СД и более продолжительным течением патологии согласуются с данными многочисленных авторов, занимающихся проблемой поражения костной ткани при СД [93,90,189].

Проведенный тщательный анализ по уточнению корреляции частоты выявления денситометрических изменений с уровнем гликемии и содержания гликолизированного гемоглобина, учитывающего феномен метаболической памяти, соответственно приведенным данным амбулаторных и индивидуальных карт наблюдений показал достоверную взаимосвязь диагностирования как случаев остеопороза, так и остеопении с приведенными показателями гликемического контроля.

Данный раздел проведенного исследования свидетельствует о важном значении гипергликемии, как ведущего фактора в нарушении костного обмена. Можно резюмировать, что гипергликемия оказывает прямое воздействие на функцию остеобластов, а также стимулирует накопление адипоцитов в костном мозге длинных трубчатых костей, тем самым уменьшая количество остеобластов, в итоге приводя к истончению кортикального слоя костной ткани [128,146].

У 52,6% больных диабетическая полинейропатия протекала на фоне остеопении. На наличие связи между нейропатией и уменьшением уровня МПКТ в трех участках костного скелета у пациентов с СД1 в Таджикистане сообщают в своих работах [1]

В результате было установлено наличие связи между уровнем компенсации СД и частотой развития поздних осложнений данной патологии с уменьшением уровня МПКТ, чем обуславливается патогенетическая значимость продолжительности декомпенсированного течения СД и сосудистых его осложнений в возникновении остеопороза.

Расстройства процессов фосфорно-кальциевого метаболизма могут возникать на различных этапах развития СД, при этом дискуссионными остаются вопросы относительно характера и интенсивности данных расстройств [85, 174].

Учитывая данные особенности, мы решили акцентировать свое внимание на исследование у больных СД таких показателей, как: уровень концентрации в сывороточной крови общего и свободного кальция, неорганического фосфора, показатели содержания ЩФ и витамина Д, и исследовали уровни концентрации в моче кальция и фосфора.

В ходе исследования было установлено, что смещение показателей концентрации в сывороточной крови общего кальция наблюдалось у 128 (80%) пациентов. Из них в 103 (64,4%) случаях отмечалось снижение данного показателя, в 25 (15,6%) случаях - увеличение, а в остальных - 32 (20%) случаях - этот показатель находился в пределах нормы.

Показатель концентрации общего кальция в сывороточной крови в группе больных СД 2 составил в среднем $2,11 \pm 0,37$ ммоль/л, а в контрольной группе $2,39 \pm 0,15$ ммоль/л ($p < 0,01$). Не было установлено наличия значимой разницы в показателях Са в крови между пациентами мужского и женского пола.

Сдвиги в показателях концентрации ионизированного кальция в крови наблюдались у 139 (87%) пациентов, при этом у 133 (83,1%) больных наблюдалось снижение данного показателя, а у остальных 3,9% отмечалось его увеличение. В среднем показатель концентрации ионизированного кальция в крови у пациентов СД 2 составил $0,80 \pm 0,15$ ммоль/л, тогда как в контрольной группе этот показатель составил в среднем $1,01 \pm 0,14$ ммоль/л ($p < 0,05$). Стоит отметить, что чаще всего снижение данного показателя наблюдалось у пациентов с длительным течением сахарного диабета. Так, уменьшение уровня содержания ионизированного кальция в крови отмечалось у 7 (6,4%) пациентов женского пола с длительностью течения диабета 10 лет, а также у 9 (18%) пациентов мужского пола с длительностью течения диабета

10,5 лет. Смещение уровня концентрации неорганического фосфора в сывороточной крови было отмечено у 12 (7,5%) пациентов с СД 2. При этом снижение данного показателя наблюдалось в 7 (4,4%) случаях - у 3 женщин и у 4 мужчин; увеличение данного показателя отмечалось в 5 (3,1%) случаях - у 3 женщин и у 2 мужчин. В среднем у пациентов с СД 2 уровень концентрации неорганического фосфора в крови составил $1,17 \pm 0,23$ ммоль/л, тогда как в группе контроля - $1,22 \pm 0,17$ ммоль/л ($p > 0,05$). Было установлено наличие статистически значимых различий между наблюдаемыми группами по показателям активности щелочной фосфатазы ($p < 0,05$). Также не отмечалось наличие значимых различий в зависимости от пола больного. Полученные результаты показывают, что уменьшение уровня МПКТ у пациентов с СД 2, по всей видимости, может быть обусловлено ослаблением процесса образования костной ткани, о чем свидетельствует уменьшение показателей ионизированного кальция в сыворотке крови у данных больных.

При декомпенсированной форме СД 2, протекающей в течение длительного периода времени на фоне относительной недостаточности инсулина, повышается активность процессов катаболизма, в том числе и в костной ткани. Также, при декомпенсированной форме СД 2 наблюдаются нарушения со стороны кальций-фосфорного метаболизма, которые могут привести к развитию диабетической остеопатии, свидетельством чему являются низкие показатели уровней содержания в сывороточной крови кальция и фосфора у этих больных и увеличение их концентрации в моче, а также восстановление нормальных значений в показателях содержания кальция в крови на фоне компенсации метаболических нарушений.

Нарушения кальций-фосфорного обмена на фоне относительного дефицита инсулина могут оказывать как прямое неблагоприятное влияние на костную ткань, повышая активность ее резорбции, так и опосредованно к данному процессу за счет усиленного выведения этих элементов с мочой.

В группе пациентов с СД 2 типа отмечалось статистически значимое увеличение показателей концентрации общего кальция в моче и уменьшение

показателей концентрации фосфора в моче при сравнении с таковыми показателями в контрольной группе ($p < 0,001$).

Известно, что витамин Д играет значимую роль в развитии остеопоротических изменений [181,14]. В связи с этим нами были исследованы уровни содержания витамина Д в сывороточной крови у пациентов с СД 2. При исследовании показателей общего кальция и фосфора, а также уровней концентрации в крови ЩФ и витамина Д у пациенток с СД 2 в зависимости от паритета было установлено, что у пациенток отмечались значительное снижение показателей общего Са и витамина Д, чем в группе контроля, при этом не наблюдалось наличия статистически значимых различий между группами по уровню содержания в крови неорганического фосфора. У пациентов с СД 2 снижение уровня витамина Д было более выраженным, чем у пациентов с СД1 [3].

Следовательно, наличие высокого паритета, согласно анамнестическим данным, у пациенток с СД 2 в менопаузальном периоде можно отнести к факторам риска возникновения остеопоротических изменений. Наличие связи между многократной рождаемостью и развитием суб- и декомпенсации СД может играть большую прогностическую роль в изменении уровня МПКТ. Все это обуславливает необходимость планирования профилактических мероприятий, а именно, направленных на достижение возможно максимального гликемического контроля в процессе лечения, профилактику осложнений диабета и назначение дифференцированных схем лечения с применением препаратов на основе кальция и витамина Д в межродовом периоде у пациенток с СД 2, и в первую очередь в регионе многоплодности.

С целью оценки значимости маркеров костного ремоделирования в механизме развития диабетической остеопении были исследованы основные показатели состояния процессов образования костной ткани и её резорбции, а также исследовались биохимические показатели костного обмена, которые считаются наиболее информативными при диагностике СД 2. Из маркеров состояния процесса образования костной ткани исследовался уровень

остеокальцина в крови, а из маркеров состояния остеорезорбции исследовался уровень С-телопептида коллагена1 типа (СТх). У пациентов с СД 2 уровень остеокальцина (ОК) в крови составил в среднем ($14,2 \pm 7,9$ нг/мл), что оказалось ниже, чем в контрольной группе ($20,7 \pm 10,3$ нг/мл). Наиболее выраженное снижение данного показателя наблюдалось среди пациентов с более длительным течением сахарного диабета. При этом у данных больных наблюдалось и снижение уровней МПКТ, чаще среди женщин с высоким паритетом в анамнезе.

Таким образом, снижение уровня остеокальцина в крови у пациентов с СД 2 может свидетельствовать о нарушении процессов образования костной ткани, обусловленных поражением кости у этой категории больных.

При исследовании показателей СТх, считающегося маркером состояния процесса остеорезорбции, было установлено, что у всех наблюдаемых больных с СД 2, преимущественно, при неоптимальном мониторинге гликемии, наблюдалось его увеличение ($0,77 \pm 0,44$ нг/мл) относительно контрольной группы ($0,46 \pm 0,13$ нг/мл). Наиболее значимое увеличение данного показателя наблюдалось среди пациенток с высоким паритетом ($1,03 \pm 0,47$ нг/мл). Длительность диабета оказывало косвенное влияние на изменение уровня СТх. Так, у пациентов с длительностью течения СД более 10-15 лет наблюдалось наличие тенденции к увеличению данного показателя.

Таким образом, большую роль в оценке состояния костного обмена играют показатели содержания в крови остеокальцина и СТх.

Приведенные данные свидетельствуют о достоверном изменении костного обмена, в частности наблюдающейся тенденции к снижению костного обмена у больных СД 2 типа в постменопаузальном периоде. Выяснено, что на изменение костного обмена влияют такие факторы как длительность СД 2 типа, продолжительность менопаузы, возраст больных, этнические особенности (фактор многоплодности). Выявленные патогенетические особенности нарушений костного метаболизма с учетом регионарных факторов у больных СД 2 типа постменопаузального периода

обосновывают введение соответствующих корректив в схему лечения указанных пациентов.

Известно, что основной целью проводимой терапии у больных СД 2 является поддержание уровня компенсации заболевания в течение длительного периода времени, что является нелегкой задачей. Это обусловлено, прежде всего тем, что терапия у больных с диабетом, как правило, начинает применяться не с момента возникновения расстройств в углеводном метаболизме, которые могут быть обнаружены лишь путем применения специальных нагрузочных проб (тест на толерантность к глюкозе и др.), а только в период наблюдения клинических проявлений заболевания, то есть при развитии сосудистых и других расстройств в органах и тканях.

В динамике ведения всех больных сахарным диабетом 2 типа мы придерживались основного условия - коррекции гликемического контроля. Для выполнения этой задачи проводилась работа, направленная на модификацию образа жизни и подбор адекватной медикаментозной терапии. Выбор тактики лечения больных СД 2 типа обосновывался исходным уровнем гликолизированного гемоглобина (HbA1c) и ведущей клинической симптоматикой. При уровне гликолизированного гемоглобина более 7% (7,5-8,0) назначалась монотерапия метформином, при отсутствии противопоказаний (наличие гипоксических состояний). Применение метформина способствовало снижению уровня HbA1c на 1-2%, характеризовалось отсутствием прибавления массы тела и низким риском пониженной концентрации глюкозы в крови. В группе больных СД 2 типа в состоянии субкомпенсации и декомпенсации при исходно высоких уровнях HbA1c (8-9%) назначалась комбинация сахароснижающих препаратов (глипизид в сочетании с метформином; высокоселективный ингибитор ДПП-4-аллоглиптин с метформином). Назначение последней комбинации позволило у более чем 50% пациентов СД 2 типа достигнуть уровня HbA1c до 7%. Терапия ГПП-1 (лираглутид), проведенная в группе больных с исходным уровнем HbA1c (9-9,5%), способствовала более выраженному по сравнению с

ДПП-4 снижению HbA1c (на 0,8-1,8%), и обеспечивала уменьшение риска возникновения гипогликемии, уменьшения веса и уровня артериального давления. Следует отметить, что у 4 пациентов в начале лечения препаратом отмечались диспептические проявления. В течение последнего года нами апробирован новый сахароснижающий препарат из группы и - НГЛТ-2 (дапаглифлозин), направленный на снижение обратного всасывания глюкозы в почках [101]. Сахароснижающий эффект и - НГЛТ-2 по степени снижения HbA1c составил примерно 0,8%. Отмечено, устойчивое сохранение сниженного HbA1c на фоне сочетанного применения с метформином.

Следовательно, терапия больных СД 2 типа в регионе высокой рождаемости определялась, как ведущей клинической проблемой (наличием ожирения, сердечно-сосудистых заболеваний), а также степенью снижения уровня HbA1c, риском возникновения гипогликемий и возможными побочными явлениями. Существенной разницы в изменениях со стороны костной системы в зависимости от вида получаемой сахароснижающей терапии не выявлено.

Контингенту больных сахарным диабетом 2 типа с остеопоротическими изменениями наряду с основной терапией сахарного диабета дополнительно назначалось лечение остеотропными средствами с учетом патогенетических свойств препаратов, приверженности и финансовых возможностей пациентов. Использованные препараты: /Золендроновая кислота (Акласта) (5 пациентов), Деносумаб (15 пациентов), Терипаратид (2 пациента) /.

Среди примененных препаратов для лечения остеопороза у больных СД 2 следует особо выделить препарат Деносумаб. Это первое противорезорбционное лекарственное средство, направленное на регуляцию процессов костного ремоделирования RANK-L-RANK-OPG. Основным плюсом данного препарата можно считать отсутствие у него неблагоприятного воздействия на почечную систему. Деносумаб назначается подкожно однократно с периодичностью в 6 месяцев, в 1 мл препарата содержится 60 мг активного вещества.

Следует отметить, что у 2 пациентов в процессе применения препарата наблюдались гипокальциемия и в 2 случаях-боль в конечностях, которые в динамике самопроизвольно устранились.

В динамике применения препарата отмечено достоверное увеличение МПКТ, особенно в области позвоночника, а также снижение показателей СТх (маркера остеорезорбции) и повышение показателей остеокальцина (маркера образования костной ткани).

Таким образом, использованный принцип индивидуализации лечения больных СД 2 типа с остеопоротическими нарушениями с учетом как сахароснижающих препаратов, проводимых под контролем уровня гликолизированного гемоглобина в крови (не превышающего 7%) и дополнительного включения остеотропных препаратов, основанных на их патогенетических свойствах (антирезорбтивный и анаболический эффект) под контролем денситометрических показателей и уровня маркеров костного ремоделирования позволил отметить положительный эффект. Нами получен положительный результат применения указанной терапии у 22 больных СД 2 типа с остеопоротическими нарушениями в процессе 2,5-х лет наблюдения.

С учетом полученных результатов обследования больных в схему комплексной терапии были включены также витамин Д и препараты кальция. Приведенные результаты согласуются с данными других авторов, изучавших вопросы лечения больных СД 2 типа и проблемы остеопороза [62,102,55], и дополняются новыми сведениями с учетом выявленных регионарных особенностей.

Тщательный анализ факторов риска в возникновении остеопоротических нарушений позволили выделить гипергликемию, как наиболее важный фактор риска. Наряду с гипергликемией и поздними осложнениями сахарного диабета факторами риска костных поражений у женщин больных с СД 2 типа в регионе многоплодаемости являются паритет и низкий интергенетический интервал, а у мужчин сниженный уровень тестостерона, особенно его свободной фракции.

Профилактика остеопоротических изменений у больных СД 2 типа менопаузального периода должна быть комплексной с учетом поддержания уровня гликемии и показателей концентрации $HbA1c \leq 7\%$, профилактики осложнений сахарного диабета, включением регулярных дозированных физических упражнений и дополнительных мер с учетом фактора многоплодности. В частности, предусмотрена долгосрочная профилактика, направленная на целесообразность назначения препаратов кальция и витамина Д в промежутке между родами женщинам в регионе Таджикистана с учетом фактора многоплодности в анамнезе.

Следует отметить, что многоплодность, свойственная региону, требует осуществления проведения регулярных профилактических мероприятий, среди женской популяции населения Таджикистана, закрепленных соответствующими Документами и решениями на государственном уровне.

ВЫВОДЫ

1. Выявлены гендерные различия в оценке денситометрических показателей костного скелета больных сахарным диабетом 2 типа в условиях многоплодности. [9-А]
2. Факторами риска развития остеопенического синдрома у женщин больных сахарным диабетом 2 типа, проживающих в регионе высокой рождаемости являются-высокий паритет, низкий интергенетический интервал, несбалансированное питание с дефицитом кальция и витамина D, малоподвижный образ жизни и у мужчин, наряду с перечисленными факторами питания и образа жизни, низкий уровень свободного тестостерона в крови. [5-А, 11-А, 15-А]
3. Ведущим фактором, способствующим развитию остеопенического синдрома как у женщин, так и у мужчин больных сахарным диабетом 2 типа являются гипергликемия и патологические сдвиги метаболизма, обусловленные «феноменом метаболической памяти», а также поздними осложнениями заболевания. [1-А, 6-А, 7-А]
4. Предикторами остеопенического синдрома являются измененные уровни маркеров костного ремоделирования- остеокальцина (ОК) и С-терминального телопептида (СТх) в сыворотке крови. [3-А]
5. Адекватно подобранная терапия сахароснижающими препаратами и по показаниям остеотропными средствами, включая Деносумаб на фоне приема препаратов Са и витамина D способствуют повышению МПКТ в трабекулярных костных структурах больных сахарным диабетом 2 типа менопаузального периода в Таджикистане. [2-А, 10-А, 12-А, 13-А, 14-А]

РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ПРАКТИЧЕСКОМУ ИСПОЛЬЗОВАНИЮ РЕЗУЛЬТАТОВ

1. Полученные результаты позволяют рекомендовать лечебным учреждениям эндокринного профиля обратить внимание на больных сахарным диабетом 2 типа женщин с высоким паритетом в анамнезе (проводить им денситометрическое исследование, определять показатели костного метаболизма).
2. Указанным пациентам проводить тщательный контроль показателей гликемии и гликолизированного гемоглобина (HbA1c) в динамике, помня о «феномене метаболической памяти».
3. Целесообразно проводить больным женщинам сахарным диабетом 2 типа, особенно с высоким паритетом, профилактический прием препаратов Са и витамина D в межродовом периоде 2-3 раза в году в регионе высокой рождаемости.
4. При ведении пациентов СД 2 типа необходимо учитывать суточную потребность в кальции и витамине D в зависимости от пола, возраста и менопаузального периода.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННЫХ ИСТОЧНИКОВ

1. Адамханова, З.А. Особенности остеопенического синдрома у пациентов сахарным диабетом 1 типа Республики Таджикистан [Текст]: дисс. ... канд.мед.наук: 14.01.02 / З.А. Адамханова. – Тюмень, 2018. – 178 с.
2. Адамханова, З.А. Факторы риска остеопенического синдрома у больных сахарным диабетом 1 типа в Таджикистане [Текст] / З.А. Адамханова, Ш.С. Анварова// Сборник научных статей 61-ой годичной научно-практической конференции с международным участием. - Душанбе. - 2013. - С. 144-145.
3. Амиров, А.Н. Диабетический макулярный отёк: эпидемиология, патогенез, диагностика, клиническая картина, лечение [Текст]/ А.Н. Амиров, Э.А. Абдулаева, Э.Л. Минхузина// Казанский мед ж. – 2015. - № 96, Т.1. –С. 70-76.
4. Анварова, Ш.С. Распространение сахарного диабета 2 типа в коморбидности с основным фактором метаболического синдрома в Таджикистане [Текст]/ Ш.С. Анварова //Материалы конгресса кардиологов и терапевтов стран Азии содружества независимых государств. «Актуальные проблемы сердечно-сосудистых и соматических заболеваний». - С. 100-101.
5. Анварова, Ш.С. Изменение минеральной плотности костной ткани при сахарном диабете I типа в Таджикистане [Текст]/ Ш.С. Анварова, З.А. Адамханова //Известия Академии наук Республики Таджикистан. Отделение биологических и медицинских наук. – 2014. № 4. –С. 53-57.
6. Балажинская, А.А. Особенности минеральной плотности костной ткани у больных сахарным диабетом 2 типа [Текст]/ А.А. Балажинская, Г.Н. Романов // Проблемы здоровья и экологии. - 2013. – С.77-82.
7. Балахонова, Е.А. Профилактика поздних осложнений сахарного диабета: нейропатия и синдром диабетической стопы [Текст]/ Е.А. Балахонова // Актуальные исследования. - 2022. - №44.- С.33-35.

8. Белая, Ж.Е. Новые направления в терапии остеопороза- применение моноклональных человеческих антител к RANK-L (Деносумаб) [Текст] / Ж.Е. Белая, Л.Я. Рожинская //Ж. остеопороз и Остеопатии. – 2011. - № 2. -С. 19-22.
9. Белых О.А. Состояние фосфорно-кальциевого обмена у больных сахарным диабетом 2 типа [Текст]/ О.А. Белых, Е.А. Кочеткова // Остеопороз и остеопатии. - 2005. - №1. - С. 12-15.
10. Бирагова, М.С. Нарушения фосфорно-кальциевого обмена у пациентов с сахарным диабетом и хронической болезнью почек [Текст] / М.С. Бирагова, С.А. Грачева, С.А. Мартынов // Диабетическая нефропатия. Diabetes mellitus. -2012. - №4. - С. 74-80.
11. Бирюкова, Е.В. Остеопороз: точка зрения эндокринолога [Текст]/ Е.В. Бирюкова // Фарматека.-2012-№1-12-с. 32-39.
12. Вербовая, А.Ф. Диабетическая макроангиопатия [Текст]/ А.Ф. Вербовая, А.В. Пашенцева, Н.И. Вербовая //Ж. Терапевтический архив. – 2019. -№10, Т. 91. – С. 139-143.
13. Взаимосвязь маркеров ремоделирования костной ткани с минеральной плотностью костей у женщин с сахарным диабетом 2 типа, находящихся в постменопаузе [Текст] /В.В. Климонтов [и др.] // Сахарный диабет. -2016. - №19, Т. 5. –С. 375-382.
14. Витамин Д3, остеопротегерин и другие гормонально-метаболические показатели у женщин с сахарным диабетом 2 типа [Текст] / А.Ф. Вербовая [и др.]. // Оригинальные работы. - Ожирение и метаболизм. - 2013. - №4. - С.23-27.
15. Волков, М.М. Фосфорно-кальциевый обмен и его регуляция [Текст]/ М.М. Волков, И.Г. Каюков, А.В. Смирнов // Нефрология. - 2010. - Т. 14, №1. -С. 91-103.
16. Волынкина, А.П. Сахарный диабет – опасный вызов мировому сообществу [Текст] / А.П. Волынкина, И.П. Горшков, В. И. Мананникова // Научно-практический журнал. – 2016. - № 63. – С. 166-171.

17. Гагарин В.И. Сахарный диабет и его поздние осложнения [Текст]/ В.И. Гагарин, Л.А. Сыдыкова //Изд-во ЯГУ. – 2014. –С. 97.
18. Гасанова, А. Постменопаузальный остеопороз у многорожавших женщин [Текст]: автореф. дисс. ... канд. мед. наук / А. Гасанова. - Махачкала, 2014. –26 с.
19. Глобальный доклад по диабету [Global report on diabetes] [Электронный ресурс]/ Женева: Всемирная организация здравоохранения. - 2018. Лицензия: CC BY-NC-SA 3.0 IGO.
20. Гребенникова, Т.А. Трабекулярный костный индекс для диагностики остеопороза при сахарном диабете 2 типа [Текст]/ Т.А. Гребенникова, Ж.Е. Белая //Остеопороз и остеопатии. - 2017. - №1, Т. 20. –С 18-25.
21. Гусова, А.И. Влияние длительности компенсации и поздних осложнений сахарного диабета на риск развития переломов [Текст]: автореф. ... дисс. канд. мед. наук / А.И. Гусова. - Москва, 2012. – 26 с.
22. Дедов, И.И. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом [Текст]/ И.И. Дедов, М.В. Шестакова. - Москва, 2015. – 210 с.
23. Дедов, И.И. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом [Текст] / И.И. Дедов, М.В. Шестакова, А.Ю. Майорова. - Москва, 2017. –222с.
24. Демидова, Т.Ю. Сахарный диабет и остеопороз: патогенетическая связь и современные принципы лечения [Текст]/ Т.Ю. Демидова, В.М. Плахотняя // Медицинский совет. – 2021. - №7. –С. 96-107.
25. Журавлёва, Л.Ю. Кальций и минеральная плотность костной ткани у пациентов с сахарным диабетом 1 типа при различной скорости клубочковой фильтрации [Текст]/ Л.Ю. Журавлёва// Биологические науки и физика. - 2013.- № 2. - С. 317-329.
26. Здоровье скелета. Проблемы и пути решения. Доклад Международного Фонда остеопороза, 2016. [Электронный ресурс] URL: <http://>

- share.iofbonehealth.org/wod/2016/thematic-report/wod16-report-web-ru.pdf
(дата обращения: 24 марта 2019 г.)
27. Использование калькулятора FRAX для диагностики остеопороза у пациентов с сахарным диабетом 2 типа и в общей популяции [Текст]/ Т.О. Ялочкина [и др.] // Тезисы VIII (XXV) Всероссийского диабетологического конгресса с международным участием «Сахарный диабет-пандемия XXI – 2018. -С.462-463.
28. Использование трабекулярного костного индекса для повышения чувствительности оценки вероятности переломов (FRAX) у пациентов с сахарным диабетом 2 типа [Текст]/ Т.О. Ялочкина [и др.] // Ожирение и метаболизм. – 2017. – Т.14, №.4. – С.67-72.
29. Исследование эффективности и безопасности терапии терипаратидом (Форстео) в течении 1 года при постменопаузальном остеопорозе [Текст]/ Л.Я. Рожинская [и др.] // Ж. Остеопороз и остеопатии. – 2006. – Т. 2, №3. – С. 6-12.
30. Каминский А.В. Сахарный диабет: новые взгляды и старые заблуждения. Часть 2. Профилактика сахарного диабета 2-го типа [Текст]/ А.В. Каминский // Международный эндокринологический журнал. – 2012. – № 4, Т. 44. – С.112-117.
31. Клиническая и патогенетическая взаимосвязь хронической сердечной недостаточности, сахарного диабета 2 типа и остеопороза [Текст]/ С.Н. Шилов [и др.] // doi 10.17802/2306-1278-2018-7-1-6-13.
32. Кольчик, О.В. Патогенетические подходы к лечению диабетической ретинопатии [Текст]/ О.В. Кольчик, С.В. Немирова, К.С. Петрова // Consilium Medicum. – 2017. - №19, Т. 4. – С. 43-49.
33. Кугай, Е.П. Периферическая сенсомоторная нейропатия при сахарном диабете I и II типов [Текст]/ Е.П. Кугай, Г.Г. Белых // Медицина и образования в Сибири. - 2013. - №4. – С. 77.

34. Левит, Ш. Сахарный диабет 2 типа: Время изменить концепцию [Текст]/ Ш. Левит, Ю.И. Филипов, А.С. Горельшев // Сахарный диабет. – 2013. - №1. - С. 91-102.
35. Лесняк, О.М. Актуальные вопросы диагностики и лечения остеопороза у мужчин в амбулаторной практике [Текст]/ О.М. Лесняк // Russian Family Doctor. -2017. - №21, Т. 1. – С. 39-44.
36. Лесняк, О.М. Клинические рекомендации по профилактике и лечению больных с остеопорозом [Текст]/ Лесняк О.М. – Ярославль, 2012. - 24с.
37. Маслова, Ю.И. Эпидемиология сахарного диабета и микрососудистых осложнений [Текст]/ Ю.И. Маслова, О.В. Сунцов// Сахарный диабет. - 2011.- №3. - С. 6-10.
38. Машенко, Е.А. особенности постменопаузального остеопороза у больных сахарным диабетом [Текст]: дисс. ... канд. мед. наук / Е.А. Машенко. - 2010. –186с.
39. Меньшикова, Л.В. Оценка факторов риска в возникновении переломов позвоночника [Текст]/ Л.В. Меньшикова, Ю.О. Варавко // Клиническая медицина. – 2011. - №4, Т. 80. –С. 124-126.
40. Мистяков, М.В. Сахарный диабет и остеопороз [Текст]/ М.В. Мистяков, Т.П. Бардымова, С.С. Цыреторова// Сибирский медицинский журнал. – 2015. -№6. –С.47-52.
41. Мкртумян, А. М. Оценка состояния костной ткани у больных сахарным диабетом [Текст]/ А.М. Мкртумян // Остеопороз и остеопатии. - 2000. - № 1. - С. 27–30.
42. Мкртумян, А.М. Коррекция нарушения костного метаболизма и фосфорно-кальциевого обмена при диабетической остеопении [Текст]/ А.М. Мкртумян, Э.Р. Хасанова, М.И. Балаболкин // Сахарный диабет. – 2000. -№2. – С. 17-21.
43. Мкртумян, А.М. Остеопороз как недооцененное осложнение сахарного диабета [Текст]/ А.М. Мкртумян //Эффективная фармакотерапия. – 2017. - №9.- С. 51-54.

44. Мкртумян, А.М. Роль гипергликемии в развития сердечно-сосудистых осложнений при сахарном диабете 2 типа [Текст]/ А.М. Мкртумян //Эффективная фармакотерапия. - 2010. - №35. –С. 10-15.
45. Могилевский, С.Ю. Прогнозирование риска диабетического макулярного отека при диабетической ретинопатии у больных сахарным диабетом 2 типа [Текст]/ С.Ю. Могилевский, Ю.А. Панченко, С.В. Зяблицев// Офтальмологический журнал. - 2019. - № 3. –С. 3-8.
46. Молитвослова Н.А. Остеопороз и сахарный диабет: современный взгляд на проблему [Текст]/ Н.А. Молитвослова, Г.Р. Галстян // Сахарный диабет. - 2013. - С. 57-62.
47. Ниязова, Н.Ф. Эпидемиологическая ситуация сахарного диабета и его осложнений в республике Таджикистан [Текст]/ Н.Ф. Ниязова, Ш.С. Анварова, Т.С. Тагоев //Материалы международной научно практической конференции (69-й годичный), посвященная 30-летию государственной независимости республики Таджикистан и годам развития села, туризма и народных ремесел (2019-2021). -2021. –С. 6-7.
48. Нуруллина, Г.М. Особенности костного метаболизма при сахарном диабете [Текст]/ Г.М. Нуруллина, Г.И. Ахмадуллина // Остеопороз и остеопатии. –2017.–Т. 20, № 3. –С.82-89.
49. Остеопороз — от редкого симптома эндокринных болезней до безмолвной эпидемии XX–XXI вв [Текст]/ И.И. Дедов [и др.] // Проблемы эндокринологии. -2011. - №57, Т. 1.- С. 35–45.
50. Остеопороз в Российской федерации: эпидемиология, медико-социальные и экономические аспекты проблемы (обзор литературы) [Текст] /Лесняк О.М. [и др.] //Травматология и ортопедия России. – 2018. - №1, Т. 24. -С. 155-168.
51. Пирогова, И.А. Распространенность диабетической ретинопатии в зависимости от типа сахарного диабета [Текст] / И.А. Пирогова //Вестник совета молодых ученых и специалистов Челябинской области. – 2018. –Т. 3, № 4(23). –С.55-56.

52. Профилактика и ведение остеопороза [Электронный ресурс]: /доклад рабочей группы ВОЗ-2003-№ 921.
53. Рожинская, Л.Я. Остеопенический синдром при заболеваниях эндокринной системы и постменопаузальный остеопороз (патогенетические аспекты, диагностика и лечение) [Текст]: автореф. дис. ... канд. мед.наук / Л.Я. Рожинская. - Москва, 2001. -318 с.
54. Сахарный диабет и консолидация переломов [Текст] / Т.О. Ялочкина, Е.А. Пигарова // Ожирение и метаболизм. - 2013. - С. 1921.
55. Сунцов, Ю.И. Государственный регистр больных сахарным диабетом – основная информационная система для расчета экономических затрат государства на сахарный диабет и их прогнозирование [Текст] / Ю.И. Сунцов, И.И. Дедов // Ж. Сахарный диабет. - 2005. - №2. – С. 2-5.
56. Сыкал, А.А. Минеральная плотность кости у женщин с сахарным диабетом 2 типа [Текст] / А.А. Сыкал //Медицинские науки. info_collection-20150129-6391.
57. Трудности диагностики, инициации терапии остеопороза, прогнозирование риска низкотравматичных переломов у пациентов с сахарным диабетом 2 типа [Текст] / Г.М. Нуруллина [и др.]// Дневник казанской медицинской школы. - 2018. -С. 88-93.
58. Федеральные клинические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике остеопороза [Текст] /Г.А. Мельниченко [и др.] // Проблемы эндокринологии. – 2017. - №6, Т. 63. -С. 392-426.
59. Хёрст, М. Атлас диабета [Электронный ресурс]/ М. Хёрст. – Брюссель, 2019. -162с.
60. Шепелькевич, А.П. Особенности костного метаболизма у пациентов с диабетической остеоартропатией стоп [Текст] / А.П. Шепелькевич // Клиническая медицина. -2011. - №1. - С. 10-18.
61. Шепелькевич, А.П. Остеопатии при сахарном диабете 1-го и 2-го типов: клиничко-патогенетическое обоснование ранней диагностики, комплексной

- профилактики и лечения [Текст]: автореф. дис. ... д-ра. мед. наук / А.П. Шепелькевич. - Минск, 2013. - 43 с.
62. Шестакова, М.В. Глифлозины: особенности сахароснижающего действия и негликемические эффекты нового класса препаратов [Текст] / М.В. Шестакова, О.Ю. Сухарева // Клиническая фармакология и терапия. – 2016. - № 25. –С. 65-71.
63. Шестакова, М.В. Сахарный диабет и хроническая болезнь почек: современная диагностика и лечение [Текст] / М.В. Шестакова // Вестник РАМН. – 2012. - №1. –С. 45-49.
64. Шишкин, А. Н. Диабетическая остеопатия [Текст] / А.Н. Шишкин, В.В. Мануленко // Вестник Санкт-Петербургского университета. – 2008. - № 11. – С. 70-79.
65. Эндокринная функция костной ткани (обзор литературы) [Текст] / Гребенникова Т.А. [и др.] // Остеопороз и остеопатии. -2015. - №1. - С. 28-37.
66. Эпигенетические аспекты остеопороза / Гребенникова Т.А. [и др.] // Вестник РАМН. – 2015. - № 70, Т. –С. 541–548.
67. Эффективность комплексной терапии постменопаузального остеопороза у женщин с сахарным диабетом 2 типа / Шепелькевич А.П. [и др.] // Медицинские новости. - 2012. -№10. –С. 54-63.
68. Ялочкина, Т.О. Влияние сахарного диабета 2 типа и препаратов для его терапии на состояние костной ткани [Текст] / Т.О. Ялочкина, Е.А. Пигарова // Ожирение и метаболизм. – 2015. - №12. –С. 41-45.
69. Ялочкина, Т.О. Низкотравматичные переломы и костное ремоделирование при сахарном диабете 2 типа [Текст] / Т.О. Ялочкина, Ж.Е. Белая // Ожирение и метаболизм. – 2017. – Т.14, № 3. – С.11-18.
70. Ялочкина, Т.О. Патогенетические аспекты нарушения костного ремоделирования и предикторы низкотравматичных переломов при сахарном диабете 2 типа [Текст]: Автореф. дис. ... канд.мед.наук / Т.О. Ялочкина. – Москва, 2019. – 23с.

71. Adiponectin and AMP kinase activator stimulate proliferation, differentiation, and mineralization of osteoblastic MC3T3-E1 cells [Text] /I. Kanazawa [et al.]// BMC Cell Biol. -2007. -№ 8. –P.51.
72. Adiponectin stimulates human osteoblasts proliferation and differentiation via the MAPK signaling pathway [Text] /X.H. Luo [et al.]// Exp Cell Res. -2005. -№ 309(1). –P.99-109.
73. Adiponectin stimulates RANKL and inhibits OPG expression in human osteoblasts through the MAPK signaling pathway [Text] /X.H. Luo [et al.]// J Bone Miner Res. – 2006. -№ 21(10). –P.1648-1656.
74. Advanced glycation products (AGEs), but not high glucose, inhibit the osteoblastic differentiation of mouse stromal ST2 cells through the suppression of osterix expression, and inhibit cell growth and increasing cell apoptosis [Text] / K. Okazaki [et al.]// Calcif Tissue Int. -2012. - № 91. –P. 286-296.
75. Advanced glycation products play adverse proinflammatory activities in osteoporosis [Text] /R. Sanguineti [et al.] // Mediators Inflamm. – 2014. - № 9. – P. 1-9.
76. Advanced glycation end products suppress osteoblastic differentiation of stromal cells by activation endoplasmic reticulum stress [Text] /K. Tanaka [et al.]//BiochemBiophys Res Commun. – 2013. - № 438. –P.463-467.
77. Advanced glycation end products and bone material strength in type 2 diabetes [Text] / J.R. Furst [et al.]// J ClinEndocrinolMetab. – 2016. - № 101. – P.2502-2510.
78. American Association of Clinical Endocrinologists/American College of Endocrinology Clinical Practice Guidelines for the Diagnosis and Treatment of Postmenopausal Osteoporosis-2020 Update [Text] /P.M. Camacho [et al.] // EndocrPract. – 2020. - № 26. –P. 1–46.
79. Arden, G.B. The pathogenesis of early retinal changes of diabetic retinopathy [Text] / G.B. Arden, S. Sivaprasad // Doc Ophthalmol. - 2012. - V. 124. - P. 15-26.
80. Aspenberg, P. Histology of an undisplaced femoral fatigue fractures in association with bisphosphonate treatment. Frozen bone with remodeling at the

- crack [Text] / P. Aspenberg, J. Schilcher, A. Fahlgren //ActaOrthop. – 2010. - № 81. –P. 460-462
81. Association between bone mineral density and type 2 diabetes mellitus [Text] / S. Raj [et al.] // J. british journal of Research.- 2014- №1. –P. 63-67.
82. Association between diabetes mellitus and osteoarthritis: systematic literature review and meta-analysis [Text] / K. Louati [et al.]// RMD Open. – 2015. -№1(1). –P. 72-77.
83. Association between Obesity and Microvascular Diseases in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus [Text] /S. Gao [et al.]// FrontEndocrinol (Lausanne). 2021 Oct 26; 12:719515. doi: 10.3389/fendo.2021.719515.
84. Association of BMD and FRAX score with risk of fracture in older adults with type 2 diabetes [Text] /A.V. Schwartz [et al.] // JAMA. – 2011. – V. 305. – P. 2184–2192.
85. Association of serum sclerostin with bone mineral density, bone turnover, steroid and parathyroid hormones, and fracture risk in postmenopausal women: the OFELY study [Text] / P. Garnero [et al.] // Osteoporos Int. – 2013. -№ 24(2). –P.489-494.
86. Auwerx, J. Mineral metabolism and bone mass at peripheral and axial skeleton in diabetes mellitus [Text]/ J. Auwerx, J. Dequeker, R. Bouillon // Diabetes. - 1988. V. 37, № 1. - P. 8–12.
87. Bone cells and bone turnover in diabetes mellitus [Text]/ M.R. Rubin [et al.] //CurrOsteoporos Rep. -2015. -№13. –P.186-191.
88. Bone density in non-insulin-dependent diabetes mellitus: the Rotterdam study [Text]/ P.L. Van Daele [et al.] // Ann Intern Med. – 1995. – V. 22(6). – P. 409-415.
89. Bone health and type two diabetes mellitus: a systematic review [Text]/ E. Gorman [et al.] // Physiother. Can. – 2011. –V.63. –P.8-20.
90. Bone metabolism and the 10-year probability of hip fracture and a major osteoporotic fracture using the country-specific FRAX algorithm in men over 50 years of age with type 2 diabetes mellitus: a case-control study [Text]/ H.P. Bhattoa [et al.] // ClinRheumatol. – 2013. - № 32. –P.1161-1167.

91. Bone mineral density in children and adolescents with juvenile diabetes: selective measurement of bone mineral density of trabecular and cortical bone using peripheral quantitative computed tomography [Text]/ B. Lettgen [et al.] // *Horm Res.* – 2013. – V. 5. – P.173-175.
92. Bone mineral density in diabetes mellitus [Text]/ A. Giacca [et al.] // *Bone.* – 1988, -№9. -P.29-36.
93. Bone mineral density in women with II diabetes mellitus [Text]/ R. S. Weinstock [et al.] // *J. Bone Miner. Res.* – 1989. - № 4. –P.97-101.
94. Bone mineral density and its determinants in diabetes: the Fremantle diabetes study [Text]/ V. Rakic [et al.]// *Diabetologia.* – 2006. -№ 49. – P.863-871.
95. Bone structure and turnover in type 2 diabetes mellitus [Text]/A. Shu [et al.]// *Osteoporos Int.* -2012. - № 23. –P.635–41.
96. Canagliflozin provides durable glycaemic improvements and body weight reduction over 104 weeks versus glimepiride in patients with type 2 diabetes on metformin: a randomized, double blind, phase 3 study [Text]/L.A. Leiter [et al.]// *Diabetes care.* – 2015. - №38 (3). –P. 355-364.
97. Chaiban, J.T. Diabetes and bone: still a lot to learn [Text]/ J.T. Chaiban, K.G. Nicolas // *ClinRevBoneMinerMetab.* – 2015. - №13. –P. 20–35.
98. Claudia, P.S. The impact of type 2 diabetes on bone metabolism [Text]/ P.S. Claudia, G.D. Andre, C.B. Fellype // *Diabetology and Metabolic syndrome.* -2017. - № 9. –P. 85.
99. Comparison of alogliptin and glipizide for composite endpoint of glycated haemoglobin reduction no hypoglycaemia and no weight gain in type 2 diabetes mellitus [Text]/S. Del Prato [et al.]// *Diabetes obesMetab.* – 2016. - № 18. – P.623-627.
100. Comparison of empagliflozin and glimepiride as add-on to metformin in patients with type 2 diabetes: a 104-week, randomized, active-controlled, double blind, phase 3 trial. *Lancet* [Text]/ M. Andersen [et al.]// *Diabetes endocrinol.* – 2014. - № 2. –P. 691-700.

101. Compston, J. Type 2 diabetes mellitus and bone [Text]/ J. Compston // Intern Med. – 2018. - № 283. –P.140-153.
102. Consensus statement by the American association of clinical endocrinologists and American college of endocrinology on the comprehensive type 2 diabetes management algorithm-2016 executive summary [Text]/A.I. Abrahamson [et al.] // Endoc. Pract. – 2016. - №22. –P. 84-113.
103. Contemporary risk of hip fracture in type 1 and type 2 diabetes: a national registry study from Scotland [Text]/ E.J. Hothersall [et al.] // J Bone Miner Res. – 2014. – V. 29(5). – P.1054-1060.
104. Correlation of vitamin D, bone mineral density and parathyroid hormone levels in adults with low bone density [Text]/ Kota S. [et al.] // Indian J Orthop. – 2013. - V. 47, №4. - P. 402-407.
105. Courties, A. Osteoarthritis and type 2 diabetes mellitus: What are the links? [Text]/ A. Courties, J. Sellam //Diabetes ResClinPract. – 2016. - № 122. –P.198–206.
106. Decreased PTH levels accompanied by low bone formation are associated with vertebral fractures in postmenopausal women with type 2 diabetes [Text]/ M. Yamamoto [et al.] // J ClinEndocrinolMetab. – 2012. – V. 97. – P. 1277–1284.
107. Del Canizo-Gomez, F.J. Cardiovascular risk factors in patients with type 2 diabetes: Do we follow the guidelines? [Text]/ F.J. Del Canizo-Gomez, M.N. Moreira-Andres // Diabetes Res. Clin. Pract. – 2004. - № 65. –P.125-133.
108. Diabet [Text]/Ihnat, M.A. [et al.]//Med. – 2007. -№ 24. –P.582-586.
109. Diabetes and risk of hip fracture in the Singapore Chinese Health Study [Text]/W.P. Koh [et al.] // Diabetes Care. – 2010. – V.33 (8). – P. 1766-1770.
110. Diabetes is an independent predictor for severe osteoarthritis: results from a longitudinal cohort study [Text]/Schett, G. [et al.] // Diabetes Care. – 2013. -№ 36. –P.403–409.
111. Diabetes mellitus, fasting blood glucose concentration, and risk of vascular disease: a collaborative meta-analysis of 102 prospective studies [Text]/ N. Sarwar// The Lancet. -2010. -№375. –P.2215-2222.

112. Diabetes a risk factor for knee osteoarthritis progression [Text]/F. Eymard [et al.] // Osteoarthritis Cartilage. – 2015. - № 23(6). –P.851–859.
113. Diabetic Nephropathy and Proton Pump Inhibitors - Pilot Case-Control Study [Text]/ J.P. Raj [et al.] // Indian J Nephrol. – 2022. -№ 32. –P. 127-131.
114. Diabetic patients have an increased risk of vertebral fractures independent of bone mineral density or diabetic complications [Text]/ M. Yamamoto [et al.] // J Bone Miner Res. – 2009. - № 24. –P.702-709.
115. Diabetic peripheral neuropathy is highly associated with nontraumatic fractures in Korean patients with type 2 diabetes mellitus [Text]/ Kim J.H. [et al.] // ClinEndocrinol (Oxf). -2012. -№ 77. –P.51–55.
116. Diabetic kidney disease: new clinical and therapeutic issues. Joint position statement of the Italian Diabetes Society and the Italian Society of Nephrology on "The natural history of diabetic kidney disease and treatment of hyperglycemia in patients with type 2 diabetes and impaired renal function".Italian Diabetes Society and the Italian Society of Nephrology [Text]/ G. Pugliese [et al.]// JNephrol. -2020. - № 33. –P. 9-35.
117. Diabetoprosis: role of nitric oxide [Text]/Y. Nasibeh [et al.] // OsteoporosInt. . – 2021. - № 20. –P.764-780.
118. Diminished bone formation during diabetic fracture healing is related to the premature resorption of cartilage associated with increased osteoclast activity [Text]/R.A. Kayal [et al.] // J Bone Miner Res. -2007. - № 22. –P.560–568.
119. Does metformin protect against osteoarthritis? An electronic health record cohort study [Text]/ L.A. Barnett [et al.]// PrimHealthCareResDev. – 2017. -№ 18(6). –P. 623–628.
120. Durability of glycaemic efficacy over 2 year with dapagliflozin versus glipizide as add –on therapies in patients whose type 2 diabetes mellitus is inadequately controlled with metformin [Text]/M.A. Nauck [et al.]// Diabetes obes. Metab. – 2014. - № 16. –P.1111-1120.

121. Durability of the efficacy and safety of alogliptin compared to glipizide over 2 year when used in combination with metformin [Text]/S. Del Prato [et al.] // Diabetes obes. Metab. – 2014. -№ 16. –P.1239-1246.
122. Dytfeld, J.Type2diabetes and risk of low energy fracture sin postmenopausal women: meta-analysis of observational studies [Text]/ J. Dytfeld, M. Michalak //Aging.Clin.Exp.Res.–2017. –V.29. –P.301-309.
123. Effect of diabetes on bone maternal properties [Text]/S. Lekkala [et al.]// CurrOsteoporos Rep. -2019. - № 17(6). –P.455-464.
124. Effects of high glu- cose and advanced glycation end products on the expressions of sclerostin and RANKL as well as apoptosis in osteocyte-like MLOY4-A2 cells [Text]/ K. Tanaka [et al.] //BiochemBiophys Res Commun - 2015. -№ 461. –P.193-199.
125. European guidance for the diagnosis and management of osteoporosis in postmenopausal women [Text]/J.A. Kanis [et al.] //Osteoporos Int. – 2013. – V. 24(1). – P. 23-57.
126. Farr, J.N. Determinants of bone strength and qual- ity in diabetes mellitus in humans [Text]/ J.N. Farr, S. Khosla // Bone. -2016. -№ 82. –P. 28-34.
127. Fracture risk assessment in postmenopausal women referred to an Italian center for osteoporosis: a single day experience in Messina [Text]/A. Catalano [et al.]// ClinCasesMinerBoneMetab. – 2013. - № 10. –P. 191-194.
128. Fracture risk in type 2 diabetes: update of a populationbased study [Text]/ L.J. Melton [et al.] // J Bone Miner Res. – 2008. -№ 23. –P.1334–1342.
129. Glycemic durability of rosiglitazone, metformin, or glyburide monotherapy [Text]/ S.E. Kahn [et al.] // N Engl.J.Med. – 2006. - № 355. –P. 2427-2443.
130. Harmonizing the metabolic syndrome: a joint interim statement of the International Diabetes Federation TaskForceon Epidemiology and Prevention; National Heart, Lung, and Blood Institute; American HeartAssociation; World Heart Federation; International Atherosclerosis Society; and International Association for the Study of Obesity [Text]/K.G. Alberti [et al.] // Circulation. – 2009. - №120. –P.1640–1645.

131. High bone mineral density and fracture risk in type 2 diabetes as skeletal complications of inadequate glucose control. The rotterdam study [Text]/L. Oei [et al.]// Diabetes Care. -2013. - №36. –P.1619–1628.
132. High glucose stimulates adipogenic and inhibits osteogenic differentiation in MG-63 cells through cAMP/protein kinase A/extracellular signal-regulated kinase pathway [Text]/ W. Wang [et al.]// Mol Cell Biochem. -2010. -№ 338. –P. 115–122.
133. High-fat and obesogenic diets: current and future strategies to fight obesity and diabetes [Text]/J.S. Teodoro [et al.]// GenesNutr. – 2014. -№ 9. –P. 406.
134. Hsu, J.Y. Type 2 diabetes mellitus severity correlates with risk of hip fracture in patients with osteoporosis [Text]/ J.Y. Hsu, C.Y. Cheng, C.Y. Hsu // Neth J Med. – 2018. - № 76(2). –P.65-71.
135. Hygum, K. Diabetes and Bone [Text]/ K. Hygum, J. Starup-Linde, B.L. Langdahl// OsteoporosSarcopenia. -2019. -№ 5(2). –P.29–37.
136. Hypovitaminosis D is associated with insulin resistance and β cell dysfunction [Text]/ K.C. Chiu [et al.] // Am J ClinNutr. – 2004. - №79. –P.820–825.
137. IDF. // DIABETES ATLAS [Электронныйресурс]. – Режимдоступа: URL: <http://www.idf.org/sites/default/files/attachments/Atlas-poster-RU.pdf> (датаобращения: 01.09.2018).
138. Impact of a Mediterranean Dietary Patern and Its Components on Cardiovascular Risk Factors, Glucose control, and Body weight in people with type 2 Diabetes: A real –life Study. TOSCA [Text]/M. Vitale [et al.]// IT Study Group.Nutrients. – 2018. -№ 10. –P.1067.
139. Increased bone density and decreased bone turnover, but no evident alteration of fracture susceptibility in elderly women with diabetes mellitus [Text]/P. Gerdhem [et al.] // Osteoporos, Int. – 2005.- №16. –P.1506-1512.
140. Insulin receptor signaling in osteoblasts regulates postnatal bone acquisition and body composition [Text]/K. Fulzele [et al.]// Cell. – 2010. -№ 142. –P.309-319.

141. Intensive glyceimic control is not associated with fractures or falls in the ACCORD randomized trial [Text]/ A.V. Schwartz [et al.] // Diabetes Care. – 2012. -№ 35. –P.1525–1531.
142. Is diabetic osteoporosis due to microangiopathy? [Text]/P. McNair [et al.] //Lancet. – 1981. - №1. –P. 1271.
143. Isidro, M.L. Bone disease in diabetes. Rev. [Text] /M.L. Isidro, B. Ruano// Curr. Diabetes. Rev.-2010. -№ 6. –P.144-155.
144. Jackuliak, P. Osteoporosis, fractures, and diabetes [Text] / P. Jackuliak, J. Payer // Int J Endocrinol. – 2014. - № 8. –P.206-215.
145. Kanazawa, I. Interaction between bone and glucose metabolism [Text] / I. Kanazawa //Endocr J. -2017. -№ 64. –P.1043-1053.
146. Karim, L. Heterogeneous glycation of cancellous bone and its association with bone quality and fragility [Text] / L. Karim, D. Vashishth // PLoS One. – 2012. – V. 7(4). doi: 10.1371/journal.pone.0035047.
147. Karlsson, M.K. The prevention of osteoporotic fractures [Text] / M.K. Karlsson, P. Gerdhem, H.G. Ahlberg //J Bone Joint Surg Br. -2005. -№ 87(10). – P.1320-1327.
148. Kazamel, M. Metabolic syndrome and peripheral neuropathy [Text] / M. Kazamel, A.M. Stino, A.G. Smith //Muscle Nerve. -2021. - № 63. –P. 285-293.
149. Late-Onset Euglycemic Diabetic Ketoacidosis in a Patient with Massive Stroke Requiring Decompressive Craniectomy: A Case Report. [Text] / Hussaini S.A. [et al.] // Cureus. – 2021. № 13(10):e18629. doi: 10.7759/cureus.18629. eCollection 2021 Oct.PMID: 34765377
150. Lehrke, M. Diabetes Mellitus and Heart Failure [Text]/ M. Lehrke, N. Marx // Am J Cardiol. – 2017. - №120. –P.37-47.
151. Leidig-Bruckner, G. High bone mineral density and fracture risk in type2 diabetes as skeletal complications of inadequate glucose control: the Rotterdam Study [Text]/ G. Leidig-Bruckner, S. Grobholz, T. Bruckner // DiabetesCar. –2013. -V. 36, № 6. –P. 1619-1628.

152. Low Bone Turnover Markers in Young and Middle-Aged Male Patients with Type 2 Diabetes Mellitus [Text]/ X.X. Liu [et al.]//J Diabetes Res. 2020 Aug 10; 2020:6191468. doi: 10.1155/2020/6191468. eCollection 2020
153. Lower bone turnover and relative bone deficits in men with metabolic syndrome: a matter of insulin sensitivity? The European Male Ageing Study [Text] /M.R. Laurent [et al.]// Osteoporosis Int. – 2016. -№ 27. –P. 3227–3237.
154. Ma L.Association between bone mineral density and type 2 diabetes mellitus a meta-analysis of observational studies [Text]/ L. Ma // Eur.J. Epidemiol. - 2012. -№ 27. –P. 319-332.
155. Majima, T. Decreased bone mineral density at the distal radius, but not at the lumbar spine or the femoral neck, I Japanese type 2 diabetic patients [Text] / T. Majima // Osteoporos, Int. -2005. - №16. –P. 907-913.
156. Management, of hyperglycemia in type 2 diabetes, 2015: a patients-centered approach: update to a position statement of the American Diabetes Association and the European Association for the study of diabetes [Text] / Inzucchi A. [et al.]// Diabetes Care. – 2015. -№ 38. –P. 140-149.
157. Manolagas, S.C. Gone with the Wnts: beta-catenin, T-cell factor, forkhead box O, and oxidative stress in age dependent diseases of bone, lipid, and glucose metabolism [Text]/ S.C. Manolagas, M. Almeida // MolEndocrinol. – 2007. - № 21. –P. 2605-2614.
158. McCarthy, A.D. Effect of advanced glycationendproducts on the secretion of insulin-like growth factor-its binding proteins and I: role in osteoblast development [Text] / A.D. McCarthy, S.B. Etcheverry, A.M.Cortizo //ActaDiabetol. – 2001. -№ 38. –P.113-122.
159. Mechanisms in endocrinology: Diabetes mellitus, a state of low bone turnover – a systematic review and meta-analysis [Text] /Hygum K [et al.]// Eur J Endocrinol. -2017. - № 176(3). –P.137-157.
160. Meema, H.E. The relationship of diabetes mellitus and body weight to osteoporosis in elderly females [Text] / H.E. Meema, S. Meeta // Can. Med. Assoc. J. -1967.- № 96. - P. 132-139.

161. Merlotti, C. Prevention of type 2 diabetes; a systematic review and meta-analysis of different intervention strategies [Text]/ C. Merlotti, A. Morabito, A.E. Pontiroli // *Diabetes, Obesity and Metabolism*. – 2014. -№16. –P.719–727.
162. Middle-aged premenopausal women with type 1 diabetes have lower bone mineral density and calcaneal quantitative ultrasound than nondiabetic women [Text] / E.S. Strotmeyer [et al.]// *Diabetes Care*. – 2016. -№ 29. –P.306-11.
163. Moreira, C.A. Bone histomorphometry in diabetes mellitus [Text] / C.A. Moreira, D.W. Dempster // *OsteoporosInt*. – 2015. - № 26. –P. 2559–2560.
164. Moseley, K.F. Type 2 diabetes and bone fractures [Text] / Moseley K.F. // *CurrOpinEndocrinol Diabetes Obes*. – 2012. -№ 19. –P.128-135.
165. Multitasking in older adults with type 2 diabetes: A cross-sectional analysis. [Text] /J.L. Rucker [et al.] // *PLoS One*. – 2017. Oct 18;12(10):e0186583. doi: 10.1371/journal.pone.0186583. eCollection 2017.
166. Muñoz-Torres, M. Ischemic heart disease is associated with vertebral fractures in patients with type 2 diabetes mellitus [Text] / M. Muñoz-Torres, R. Reyes-García, A. García-Martin // *J Diabetes Investig*. – 2013. - V. 4. – P. 310-315.
167. National Osteoporosis Foundation. Clinician’s Guide to Prevention and Treatment of Osteoporosis [Text] / F. Cosman [et al.] // *Osteoporos Int*. – 2014. – V. 25, №10. – P. 2359–2381.
168. Nicodemus, K.K. Iowa Women's Health Study. Type 1 and type 2 diabetes and incident hip fractures in postmenopausal women [Text] / K.K. Nicodemus, A.R. Folsom // *Diabetes Care*. – 2001. - № 24. –P. 1192–1197.
169. Nonenzymatic glycation and degree of mineralization are higher in bone from fractured patients with type 1 diabetes mellitus [Text] / D. Farlay [et al.]// *J Bone Miner Res*. – 2016. - №31 (1). –P.190-195.
170. Nutrition in Patients with Type 2 Diabetes: Present Knowledge and Remaining Challenges [Text]/ M.L. Petroni [et al.]// *Nutrients*. – 2021. -№ 13. –P. 2748.

171. Osteopenia associated with non-insulin independent diabetes mellitus: what are the causes? [Text] / F. Gregorio [et al.] // *Diabetes Res ClinPract.* – 1994. - №23 (1). –P.43-54.
172. Osteoporosis and type 2 diabetes mellitus: what do we know, and what we can do? [Text] / S.A. Abdulameer [et al.]//*PatientPreferAdherence.*–2012.–V. 6. – P.435-448.
173. Overweight/obesity and underweight are both risk factors for osteoporotic fractures at different sites in Japanese postmenopausal women [Text] / S. Tanaka [et al.]// *Osteoporos Int.* – 2013. –№ 24. –P.69-76.
174. Pathophysiology and Management of Type 2 Diabetes Mellitus Bone Fragility [Text] / C. Eller-Vainicher [et al.] // *Diabetes Res.* – 2020. - May 22; 2020:7608964. doi: 10.1155/2020/7608964.
175. Pentosidine and increased fracture risk in older adults with type 2 diabetes [Text] /A.V. Schwartz [et al.]// *J ClinEndocrinolMetab.* -2009. -№94. –P.2380-2386.
176. Peters, S.A. Diabetes as risk factor for incident coronary heart disease in women compared with men: a systematic review and meta-analysis of 64 cohorts including 858,507 individuals and 28,203 coronary events [Text] / S.A. Peters, R.R. Huxley, M. Woodward // *Diabetologia.* – 2014. -№ 57. –P.1542-1551.
177. Petersen, S. Effect on serum calcium of a alpha-hydroxy-vitamin D3 supplementation in infants of low birth weight, infants with perinatal asphyxia, and infants of diabetic mothers [Text] / S. Petersen, N.C. Christensen, N. Fogh-Andersen // *ActaPaediatr Scand.* -1981. -№ 70(6). –P. 897-901.
178. Potential hypoxic renal injury in patients with diabetes on SGLT2 inhibitors: caution regarding concomitant use of nsaids and iodinated contrast media [Text] /S.N. Heyman [et al.] // *Diabetes Care.* – 2017. - №40 (4). –P.40–41.
179. Regulation of circulating sclerostin levels by sex steroids in women and in men [Text] / U.I. Modder [et al.] // *J Bone Miner Res.* – 2011.- №26. –P. 27-34.

180. Relationships between serum adiponectin levels versus bone mineral density, bone meta- bolic markers, and vertebral fractures in type 2 diabetes mellitus [Text] /I. Kanazawa [et al.]// Eur J Endocrinol. – 2009. - № 160. –P.265-273.
181. Replication analysis for severe diabetic retinopathy [Text] /M.A. Grassi [et al.]//Invest Ophthalmol Vis Sci. – 2012. - № 30. –P.2377-81.
182. Risk of fracture in women with type 2 diabetes: the Women’s Health Initiative Observational Study [Text] /D.E. Bonds [et al.] // J ClinEndocrinolMetab. – 2006. - V. 91. – P. 3404–3410.
183. Rubin, M.R. Bone cells and bone turnover in diabetes mellitus [Text] / M.R. Rubin // CurrOsteoporos Rep. – 2015. -№ 13. –P.186–191.
184. Safety and efficacy of treatment with sitagliptin or glipizide in patients with type 2 diabetes inadequately controlled on metformin: a 2-year study [Text] / I. Seck [et al.]// Int J Clin Pract. – 2010. -№ 64. –P. 562-576.
185. Saito M, Degree of mineralization-related collagen crosslinking in the femoral neck cancellous bone in cases of hip fracture and controls. [Text]/ M. Saito, K. Fujii, K. Marumo. // Calcif Tissue Int. -2006. - № 79. – 160-168.
186. Schaerstrom, R. Parathyroid hormone and calcitonin in diabetes mellitus [Text]/ R. Schaerstrom, A. Hamfelt, L. Soderhjelm // Upsala J. Med. Sci. - 1986. - V. 91. - № 1. - P. 99–101.
187. Scheen A.J. Combating the dual burden: therapeutic targeting of common pathways in obesity and type 2 diabetes [Text]/ A.J. Scheen, L.F. VanGaal//Lancet Diabetes Endocrinol. – 2014. -№ 2. –P. 911–922.
188. Sclerostin alters serum vitamin D metabolite and fibroblast growth factor 23 concentra- tions and the urinary excretion of calcium [Text]/ Z.C. Ryan [et al.] // ProcNatlAcadSci U S A. – 2013. - № 110. –P. 6199-6204.
189. Serum 25(OH) D and Type 2 Diabetes Association in a General Population: A prospective study [Text]/ L.L. Husenmoen [et al.] Diabetes Care. -2012.- №35 – P. 1695-1700.

190. Serum pentosidine levels are positively associated with the presence of vertebral fractures in postmenopausal women with type 2 diabetes [Text] /M. Yamamoto [et al.] // J ClinEndocrinolMetab. – 2008. -№ 93. –P. 1013-1019.
191. Shirinsky I.V., Shirinsky V. S. Effects of medication-treated diabetes on incidence and progression of knee osteoarthritis: a longitudinal analysis of the Osteoarthritis Initiative data [Text]/ I.V. Shirinsky, V. S Shirinsky // RheumatolInt. -2017. -№37. –P. 983–991.
192. Subtrochanteric fractures after long-term treatment with bisphosphonates: a European Society on Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis and Osteoarthritis and International Osteoporosis Foundation Working Group Report [Text] /R. Rizolli [et al.] // Osteoporos Int. – 2011. -№ 22. –P. 373-390.
193. Systematic review of type 1 and type 2 diabetes mellitus and risk of fracture [Text] / Janghorbani M. [et al.] //Am.J.Epidemiol. - 2007. - № 166. –P. 495-505.
194. The combination of high glucose and advanced glycationend-products (AGEs) inhibits the mineralization of osteoblastic MC3T3-E1 cells through glucose-in- duced increase in the receptor for AGEs [Text] /N. Ogawa [et al.]// HormMetab Res 2007. - №39. –P. 871-875.
195. The Effect of Vitamin D Supplementation on Glycemic Control in Type 2 Diabetes Patients: A Systematic Review and Meta-Analysis [Text]/ X. Li [et al.]// Nutrients. – 2018. - №10 (3). –P.375.
196. The Effects of Combined Exercise Training (Resistance-Aerobic) on Serum Kinesin and Physical Function in Type 2 Diabetes Patients with Diabetic Peripheral Neuropathy (Randomized Controlled Trials) [Text]/ S.H. Seyedizadeh, S. Cheragh-Birjandi, M.J. Hamedia Nia [Text]//Diabetes Res. -2020. doi: 10.1155/2020/6978128. eCollection 2020.
197. Thipsawat, S. Early detection of diabetic nephropathy in patient with type 2 diabetes mellitus: A review of the literature [Text]/ S. Thipsawat //Vasc Dis Res. -2021.- №18. –P. 2-9.
198. Type 2 diabetes and bone [Text]/ W.D. Leslie [et al.] //J.Bone.Miner.Res.– 2012.– № 27.–P.2231-2237.

199. Type 2 diabetes and incidence of cardiovascular diseases: a cohort study in 1.9 million people [Text]/A.D. Shah [et al.]// The Lancet Diabetes & Endocrinology. -2015. - №3. –P.105-113.
200. Type 2 diabetes and osteoporosis: a guide to optimal management [Text]/ S.A. Paschou [et al.] // J ClinEndocrinolMetab. -2017. -№ 102. – P. 3621–3634.
201. Type II diabetes mellitus and incidentosteoarthritis of the hand: a population-based case-control analysis [Text] /N. Frey [et al.]//Osteoarthritis Cartilage. -2016. -№ 24(9). –P.1535–1540.
202. Understanding the Relationship between type 2 diabetes Mellitus and Fall in Older Adults: A Prospective Cohort Study [Text]/ T. Roman de Mettelinge [et al.] // Plos one. – 2013. -№ 8. –P. 670-675.
203. Update on the impact of type 2 diabetes mellitus on bone metabolism and material properties [Text]/ A.K. Picke [et al.]// Diabetes and bone. -2019. -№ 8. – P. 55-70.
204. Update on the treatment of type 2 diabetes mellitus [Text]/ J.J. Marin-Penalver [et al.]// World J Diabetes. – 2016. - № 7. –P.354-395.
205. Using a short food frequency questionnaire to estimate dietary calcium consumption: a tool for patient education [Text]/ S.J. Blalock [et al.] // Arthritis Care Res. – 1998. – V. 11(6). – P. 479-484.
206. Vestergaard, P. Diabetes and its complications and their relationship with risk of fractures in type 1 and type 2 diabetes [Text]/ P. Vestergaard, L. Rejnmark, L. Mosekilde //Calcif Tissue Int. - 2009. - № 84. –P. 45–55.
207. Vestergaard, P. Discrepancies in bone mineral density and fracture risk in patients with type 1 and type 2 diabetes a meta-analysis [Text]/ P. Vestergaard // Osteoporosis Int. – 2007. -№18. –P. 427-444.
208. Vitamin D and glycemic control in diabetes mellitus type 2 [Text]/ I. Kostoglou-Athanassiou [et al.]// TherAdvEndocrinolMetab.- 2013. - № 4. –P.122–128.

209. Vitamin D Supplementation for Prevention of Type 2 Diabetes Mellitus: To D or Not to D? [Text] /A.G. Pittas [et al.] // ClinEndocrinolMetab. – 2020. -№ 105. – P.3721-3733.
210. Walsh, J.S. Obesity, Type 2 Diabetes and Bone in Adults [Text]/ J.S. Walsh, T. Vilaca//Calcif Tissue Int. -2017. - № 100. –P.528-535.
211. Wan, Y. PPAR-gamma regulates osteoclastogenesis in mice [Text]/ Y. Wan, L.W. Chong, R.M. Evans //Nat Med. – 2007. - №13. –P.1496–503.
212. World Health Organization. Global report on diabetes. 2016. ISBN: 978 92 4 156525 7.
213. Yamaguchi, I. Bone fragility in type 2 diabetes mellitus [Text]/ I. Yamaguchi // W.Jo. -2010. -V.1, № 1. –P. 3-9.
214. Yamaguchi, T. Bone metabolism and fracture risk in type 2 diabetes mellitus [Text] // T. Yamaguchi, T. Sugimato // Citation: Bone Key Reports1.-2012.-P.1-6.
215. Young women with type 1 diabetes have lower bone mineral density that persists over time [Text] / L.D. Mastrandrea [et al.]// Diabetes Care. – 2008. -№31. –P. 1729-35.
216. Zhang, X.X. Prevalence of Diabetic Nephropathy among Patients with Type 2 Diabetes Mellitus in China: A Meta-Analysis of Observational Studies [Text]/ X.X. Zhang, J. Kong, K.J. //Yun Diabetes Res. – 2020. -№ 1. –P. 1-11.
217. Zhou, Y. Prevalence and predictors of osteopenia and osteoporosis in postmenopausal Chinese women with type 2 diabetes [Text] / Zhou, Y. // Diabetes Res.clin.Pract. -2010. - № 90. –P.261-269.

ПУБЛИКАЦИИ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

Статьи в рецензируемых журналах

[1-А]. Музафарова М.Э. Минеральная плотность костной ткани у женщин сахарным диабетом 2 типа в постменопаузе в регионе высокой рождаемости/ М.Э. Музафарова, Ш. С. Анварова// Ж. Вестник Авиценны <https://vestnik-avicenna.tj/upload/global/pdf/2021/2021-1/67-72.pdf>

[2-А]. Музафарова М.Э. Особенности лечения и профилактики больных сахарным диабетом 2 типа с остеопоротическими нарушениями в регионе с высокой рождаемостью. / М.Э. Музафарова// Ж. Здравоохранения Таджикистана. №4 (351), 2021, стр 55-59.

[3-А]. Музафарова М.Э. Показатели костного метаболизма у женщин больных сахарным диабетом 2 типа постменопаузального периода в регионе высокой рождаемости. / М.Э. Музафарова, Ш. С. Анварова// Ж. Авчи Зухал №4,2022, стр 77.

[4-А]. Музафарова М.Э. Хусусиятҳои минтакавии мушкилоти фарбеҳи дар Тоҷикистон, ҷораҳои пешгири ва муолиҷа/ М.Э. Музафарова, Ш. С. Анварова, Н.Ф. Ниязова.//Ж. Авчи Зухал №1, 2022 стр 121.

Статьи и тезисы в журналах и сборниках конференций

[5-А]. Музафарова М.Э. Протокол обследования больных сахарным диабетом 2 типа с обязательным объемом диагностических исследований на остеопенический синдром / М.Э. Музафарова //Материалы XIV международной научно-практической конференции молодых ученых и студентов, посвященной «Годам развития села, туризма и народных ремесел (2019-2021)». Душанбе-2019, стр.69.

[6-А]. Музафарова М.Э. Взаимосвязь остеопенического синдрома с проявлениями диабетической полинейропатии у больных сахарным диабетом 2 типа. / М.Э. Музафарова, Ш.С. Анварова, Б.С. Насырова //Материалы международной научно-практической конференции (67-ой годичной), посвященной 80-летию ТГМУ им. Абуали ибни Сино и «Годам развития села, туризма и народных ремесел (2019-2021)». Душанбе-2019, стр.30.

[7-А]. Музафарова М.Э. Состояние костной ткани у женщин постменопаузального периода с сахарным диабетом 2 типа и многоплодностью в анамнезе. / М.Э. Музафарова// Материалы XV международной научно-практической конференции молодых ученых и

студентов, посвященной «Годам развития села, туризма и народных ремесел (2019-2021)» Душанбе-2020, стр.615.

[8-A]. Музафарова М.Э. Влияние избыточной массы тела и ожирения на частоту развития диабетической нейропатии у пациентов с сахарным диабетом 2 типа». / М.Э. Музафарова// Материалы XV международной научно-практической конференции молодых ученых и студентов, посвященной «Годам развития села, туризма и народных ремесел (2019-2021)» Душанбе-2020, стр.63.

[9-A]. Музафарова М.Э. Гендерные отличия при оценке денситометрических показателей состояния костного скелета у больных сахарным диабетом 2 типа в регионе высокой рождаемости. / М.Э. Музафарова, Ш. С. Анварова // Материалы международной научно-практической конференции (68-ой годичной) посвященная «Годам развития села, туризма и народных ремесел (2019-2021)» Душанбе – 2020. стр 35.

[10-A]. Muzafarova M.E. Effective of complex therapy of osteopenic syndrome in patients with diabetes type 1/ M.E.Muzafarova, Z.A. Adamkhanova, B.S. Nasyrova// Материалы XV международной научно-практической конференции молодых ученых и студентов, посвященной «Годам развития села, туризма и народных ремесел (2019-2021)» Душанбе-2020, стр.615.

[11-A]. Музафарова М.Э. К обоснованию необходимости исследования состояния костной системы у больных сахарным диабетом 2 типа в регионе высокой рождаемости. / М.Э. Музафарова// XVI научно-практическая конференция молодых ученых и студентов с международным участием ГОУ «ТГМУ им. Абуали ибни Сино», посвященная 30-летию Государственной независимости Республики Таджикистан и годам развития села, туризма и народных ремесел (2019-2021)» Душанбе-2021. стр. 403

[12-A]. Музафарова М.Э. Новые подходы к лечению сахарного диабета 2-го типа, осложненного остеопеническим синдромом в регионе высокой

рождаемости. / М.Э. Музафарова, Ш. С. Анварова// Материалы международной научно-практической конференции (69-ой годичной), посвященной 30-летию Государственной независимости Республики Таджикистан годам развития села, туризма и народных ремесел (2019-2021)». Душанбе-2021, стр.7-8.

[13-A]. Музафарова М.Э. Актуальные вопросы профилактики остеопороза у больных женщин сахарным диабетом 2 типа постменопаузального периода в регионе высокой рождаемости. / М.Э. Музафарова, Ш. С. Анварова// Материалы международной научно-практической конференции (69-ой годичной), посвященной 30-летию Государственной независимости Республики Таджикистан годам развития села, туризма и народных ремесел (2019-2021)». Душанбе-2021, стр.8-9.

[14-A]. Музафарова М.Э. Наш опыт применения нового сахароснижающего препарата в терапии больных сахарным диабетом 2 типа. / М.Э. Музафарова, Н.Ш. Сафарова, Джумаева П.К.// Актуальные вопросы современных научных исследований. Душанбе 2022 г.

[15-A]. Музафарова М.Э. Факторы риска остеопенического синдрома у больных сахарным диабетом 2 типа в регионе высокой рождаемости. / М.Э. Музафарова, Ш.С. Анварова, М.А. Пирматова.// Материалы 70 Юбилейная научно-практическая конференция с международным участием. «Современная медицина: традиции и инновации». Душанбе 2022 г.

[16-A]. Muzafarova M.E. Prognosis of late complication of diabetes mellitus after suffering COVID-19/ M.E. Muzafarova, B.S. Nasyrova, M.S. Jaborova // Современная медицина и Фармацевтика: Новые подходы и актуальные исследования. Материалы 75-ой Международной научно-практической конференции студентов – медиков и молодых ученых. Самарканд, 2021 г. стр. 426-427.

Рационализаторское предложение

[17-А]. Способ комплексной оценки состояния костной системы у больных сахарным диабетом 2 типа в регионе высокой рождаемости. / М.Э. Музафарова, Ш. С. Анварова// Рационализаторское предложение, удостоверение № 3487/ R975 от 14.11.2022.